T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARKİNSON HASTALARI İLE ESANSİYEL TREMOR HASTALARININ CEREBELLUM VE BAZAL GANGLİON ALANLARININ KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ

Benan ECE

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Anatomi Programı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ
2025

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARKİNSON HASTALARI İLE ESANSİYEL TREMOR HASTALARININ CEREBELLUM VE BAZAL GANGLİON ALANLARININ KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ

Benan ECE

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Anatomi Programı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK

Etik Kurul Uygunluk Onayı

Tarih:14.06.2024 Karar No: KOÜ-GOKAEK 2024/09.17 Proje No:2024/251

KOCAELİ
2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Tez Adı: Parkinson Hastaları ile Esansiyel Tremor Hastalarının Cerebellum ve Bazal Ganglion Alanlarının Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi

Tez Yazarı: Benan ECE

Tez Savunma Tarihi:

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Anatomi Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ		
ÜNVANI	**ADI SOYADI**	**İMZA**
DANIŞMAN		
ÜYE		
ÜYE		

Onay

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

.... /. /20…

Prof. Dr. Murat KASAP

KOÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Parkinson Hastaları ile Esansiyel Tremor Hastalarının Cerebellum Ve Bazal Ganglion Alanlarının Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı Parkinson hastaları ile Esansiyel Tremor hastalarının Manyetik Rezonans Görüntülerinde (MRG) motor fonksiyonlarda primer olarak görev alan cerebellum, globus pallidus, putamen ve nucleus caudatus bölümlerinin yüzey alanlarının karşılaştırılması ve buna bağlı olarak farklı titreme türleri üzerine bu anatomik yapıların etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya nöroloji anabilim dalı tarafından teşhisleri konmuş çalışma ölçümlerine uygun radyolojik görüntülere sahip 32 (71.8 ± 8.86) Parkinson ve 30 (66.7 ± 12.3) Esansiyel Tremor hasta grubu dahil edilmiştir. Hasta gruplarının 2018-2024 yılları arasında radyoloji anabilim dalı tarafından çekilen ve yapılan alan ölçüm metoduna uygun T1 beyin MR görüntülerinden cerebellum, globus pallidus, putamen ve nucleus caudatus yüzey alanı ölçümleri yapılmıştır. MR yüzey alanı ölçümleri MicroDicom yazılımı kullanılarak ile ölçüm yapılmıştır.

Bulgular: Esansiyel tremor ve Parkinson hastalarının MR görüntüleri arasında yapılan karşılaştırmada, sağ ve sol nucleus caudatus ($p<0,01$) ve sağ globus pallidus ($p<0,01$) yüzey alanlarının Esansiyel Tremor hastalarında artış yönünde anlamlı istatiksel bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. Gruplar cinsiyet açısından kendi arasında karşılaştırılmıştır. Parkinson hastalığı olan erkek ve kadın hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, incelenen bölgelerin alanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Esansiyel tremor hastalarının verileri cinsiyete göre karşılaştırıldığında, sol putamen alanının ($p<0,05$) erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. Diğer parametrelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, Parkinson ve Esansiyel Tremor tanılı bireylerde cerebellum ve bazal ganglion yapılarının (bilateral nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus) yüzey alanları kantitatif olarak karşılaştırılmada elde edilen veriler, nucleus caudatus ile globus pallidus'da Esansiyel Tremor grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüzey alanı artışları olduğunu göstermiştir ($p<0.05$, $p<0.01$). Bu farklılıklar, iki hastalıkta da motor devrelerde yer alan bazal ganglion yapılarının selektif olarak etkilendiğine ve dopaminerjik disfonksiyonun anatomik yansımalarına işaret etmektedir. Özellikle nucleus caudatus'ta gözlenen

volümetrik artış, Esansiyel Tremor'da dopamin dışı nörotransmisyonel mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu morfometrik varyasyonların kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde hastalığa özgü değişikliklerle ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma, Parkinson hastalığı ve Esansiyel Tremor'un ayırıcı tanısında subkortikal yapıların morfometrik analizinin potansiyel biyobelirteç değerini vurgulamakta, aynı zamanda her iki hastalığın nöroanatomik patofizyolojisine dair yeni açılımlar sunabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cerebellum, Nucles Caudatus Yüzey Alanı, Parkinson, Esansiyel Tremor

ABSTRACT

Comparative Examination of the Cerebellum and Basal Ganglia Regions in Patients with Parkinson's Disease and Essential Tremor

Objective: The aim of this study is to compare the surface areas of cerebellum, globus pallidus, putamen, and nucleus caudatus brain regions primarily involved in motor functions in magnetic resonance imaging (MRI) of patients with Parkinson's disease and Essential Tremor. The study also investigates the influence of these anatomical structures on different types of tremor.

Method: The study included 32 patients with Parkinson's disease (mean age: 71.8 ± 8.86) and 30 patients with Essential Tremor (mean age: 66.7 ± 12.3), all diagnosed by the Department of Neurology and possessing suitable radiological images for analysis. Surface area measurements of the cerebellum, globus pallidus, putamen, and nucleus caudatus were performed on T1-weighted brain MRIs obtained between 2018 and 2024 by the Department of Radiology. Measurements were conducted using the MicroDicom software.

Results: Comparison of MR images between the two groups revealed statistically significant increases in the surface areas of the right and left nucleus caudatus ($p<0.01$) and the right globus pallidus ($p<0.01$) in patients with Essential Tremor. When the groups were compared by sex, no statistically significant differences were found in regional surface areas among male and female patients with Parkinson's disease ($p>0.05$). In the Essential Tremor group, the surface area of the left putamen was found to be significantly higher in males ($p<0.05$), while no other parameters showed significant differences ($p>0.05$).

Conclusion: Our study demonstrates that the surface areas of subcortical structures particularly the bilateral nucleus caudatus and globus pallidus are significantly larger in patients with Essential Tremor compared to those with Parkinson's disease ($p<0.05$, $p<0.01$). These differences suggest selective involvement of basal ganglia structures within motor circuits and reflect the anatomical manifestations of dopaminergic dysfunction. The volumetric increase observed in the nucleus caudatus may indicate the involvement of non-dopaminergic neurotransmission mechanisms in Essential Tremor. Additionally, these morphometric variations may be related to disease-specific changes in blood-brain barrier permeability. In conclusion, this study highlights the potential value of morphometric analysis of subcortical structures as a biomarker in the differential diagnosis of Parkinson's

disease and Essential Tremor, and offers new insights into the neuroanatomical pathophysiology of both disorders.

Keywords: Cerebellum, Nucleus Caudatus Surface Area, Parkinson's Disease, Essential Tremor

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, sadece akademik bir yolculuğun değil; aynı zamanda hayatımda yepyeni bir başlangıcın, anneliğe ilk adımın eşlik ettiği özel ve unutulmaz bir sürecin ürünüdür. Bu süreçte anlayışı, bilgi birikimi, akademik rehberliği ve ilham verici yaklaşımıyla bana yol gösteren çok kıymetli tez danışmanım **Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK**'a en derin teşekkürlerimi sunarım. Kendisinin bilimsel titizliği ve sabırlı yönlendirmeleri, bu tezin hem içeriksel hem de metodolojik olarak sağlam temeller üzerine kurulmasında büyük rol oynamıştır.

Ayrıca yüksek lisans eğitim hayatım boyunca engin bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan, her aşamada yol gösterici yaklaşımı için kıymetli hocam **Prof. Dr. Belgin BAMAÇ**'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman sabırlı bir şekilde rehberlik yapan ve bana güven veren çok değerli hocam **Dr. Öğr. Üyesi Ayla TEKİN**'e teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans tez çalışmamı gerçekleştirdiğim Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki hocam Sayın **Dr. Elif SARICA DAROL'a**, Kocaeli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocam Sayın **Doç. Dr. Özgür ÇAKIR**'a, ayrıca katkılarından dolayı **Arş. Gör. İsmail SİVRİ**'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın her anında, bana koşulsuz sevgisiyle güç veren anne ve babama; özellikle tüm zorluklara rağmen yanımda olan sevgili eşim Doç. Dr. Cuma ECE'ye, birlikte yazdığımız satırların her kelimesinde varlığının izi olan sevgili oğlum Ali Arslan ECE'ye teşekkürlerimi sunarım.

ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "**Parkinson Hastaları ile Esansiyel Tremor Hastalarının Cerebellum ve Bazal Ganglion Alanlarının Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi**" başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar/araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususlar bir intihal programı (Turnitin vb.) kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

22/ 05 / 2025

Benan ECE

İÇİNDEKİLER

ÖZET i

ABSTRACT iii

TEŞEKKÜR v

ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ vi

İÇİNDEKİLER vii

SİMGELER VE KISALTMALAR ix

ŞEKİLLER x

TABLOLAR xi

1. GİRİŞ 1

1.1. Cerebellum Embriyolojisi 1

1.2. Cerebellum Anatomisi 2

1.2.1. Cerebellum'un Makroskopik Anatomisi 4

1.2.2. Cerebellum'un Lobları 5

1.2.3. Pedunculi Cerebellares 8

1.2.4. Cerebellum'un İç Yapısı 9

1.2.5. Nuclei Cerebelli 10

1.2.6. Cerebellumun Beyaz Dokusu 12

1.2.7. Cerebellum Triadları 13

1.3. Bazal Ganglion Anatomisi 14

1.3.1. Nucleus Caudatus 15

1.3.2. Nucleus Lentiformis 16

1.3.3. Substantia Nigra 17

1.3.4. Nucleus Subthalamicus 17

1.3.5. Bazal Ganglionların Bağlantıları 18

1.4. Parkinson 20

1.4.1. Epidemiyoloji 20

1.4.2. Etiyoloji 21

1.4.3. Patofizyoloji 21

1.5. Klinik Belirtiler 22

1.5.1. Motor Semptomlar 22

1.5.2. Premotor Semptomlar 25

1.5.3. Motor Dışı Semptomlar 30
1.5.4. Bilişsel Motor Olmayan Semptom 33
1.5.5. Otonom Motor Olmayan Semptomlar 34
1.5.6. Duyusal Motor Olmayan Semptom 37
1.6. Parkinsonda Ayırıcı Tanı 39
1.7. Parkinsonda Tedavi 40
1.8. Esansiyel Tremor 42
1.8.1. Epidemiyoloji 42
1.8.2. Etiyoloji 43
1.8.3. Patofizyoloji 44
1.9. Klinik Belirtiler 45
1.10. Esansiyel Tremorda Ayırıcı Tanı 48
1.11. Esansiyel Tremorda Tedavi 49
2. AMAÇ 51
3. YÖNTEM 52
3.1. Çalışma Grubu 52
3.2. MRG Protokolü 53
3.3. Kantitatif Görüntü Analizleri 53
3.3.1. MicroDicom Yazılımı ile Serebellum, Globus Pallidus, Nuc. Caudatus ve Putamen Alan Ölçümü 53
3.3.2. İstatistiksel Analiz 56
4. BULGULAR 57
5. TARTIŞMA 60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 66
6.1. Sonuç 66
6.2. Öneriler 67
7. KAYNAKLAR 69
8. ÖZGEÇMİŞ 81
EKLER 82
EK-1. Etik Kurul Onayı 82
EK-2. Olgu Rapor Formu 83

SİMGELER VE KISALTMALAR

DLB: Lewy Cisimcikli Demans

ET: Esansiyel Tremor

HZ: Hertz

GI: Gastrointestinal

KBB: Kan Beyin Bariyeri

MDS-UPHRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NUC: Nucleus

OH: Ortostatik Hipotansiyon

PH: Parkinson Hastalığı

PCI: Pedinculus Cerebellaris Inferior

PCM: Pedinculus Cerebellaris Medius

PCS: Pedinculus Cerebellaris Superior

RBD: Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

REM: Rapid Eye Movement

SN: Substantia Nigra

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Cerebellum (Netter, 2020).....2
Şekil 1.2. Cerebellumun üst ve alt yüzü (Netter, 2020).....5
Şekil 1.3. Cerebellumun lobları (Sobotta, 2018).....7
Şekil 1.4. Nuclei cerebelli (Sobotta, 2018).....12
Şekil 1.5. Nuclei basales (Netter, 2020).....16
Şekil 3.1. MR görüntülerinin MicroDicom uygulamasına sürüklenmesi.....54
Şekil 3.2. Cerebellum alanının ölçülmesi.....54
Şekil 3.3. Globus pallidus alanının ölçülmesi.....55
Şekil 3.4. Nucleus caudatus alanının ölçülmesi.....55
Şekil 3.5. Putamen alanının ölçülmesi.....56

TABLOLAR

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen gruplara ait tanımlayıcı veriler 57
Tablo 4.2. Cerebellum ve bazal ganglion alanlarına ait alan ölçümlerinin karşılaştırılması.....57
Tablo 4.3. Parkinson hastalarının bazal ganglion ve cerebellum alanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....58
Tablo 4.4. Esansiyel tremor hastalarının bazal ganglion ve cerebellum alanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....58
Tablo 4.5. Korelasyon analizi 59

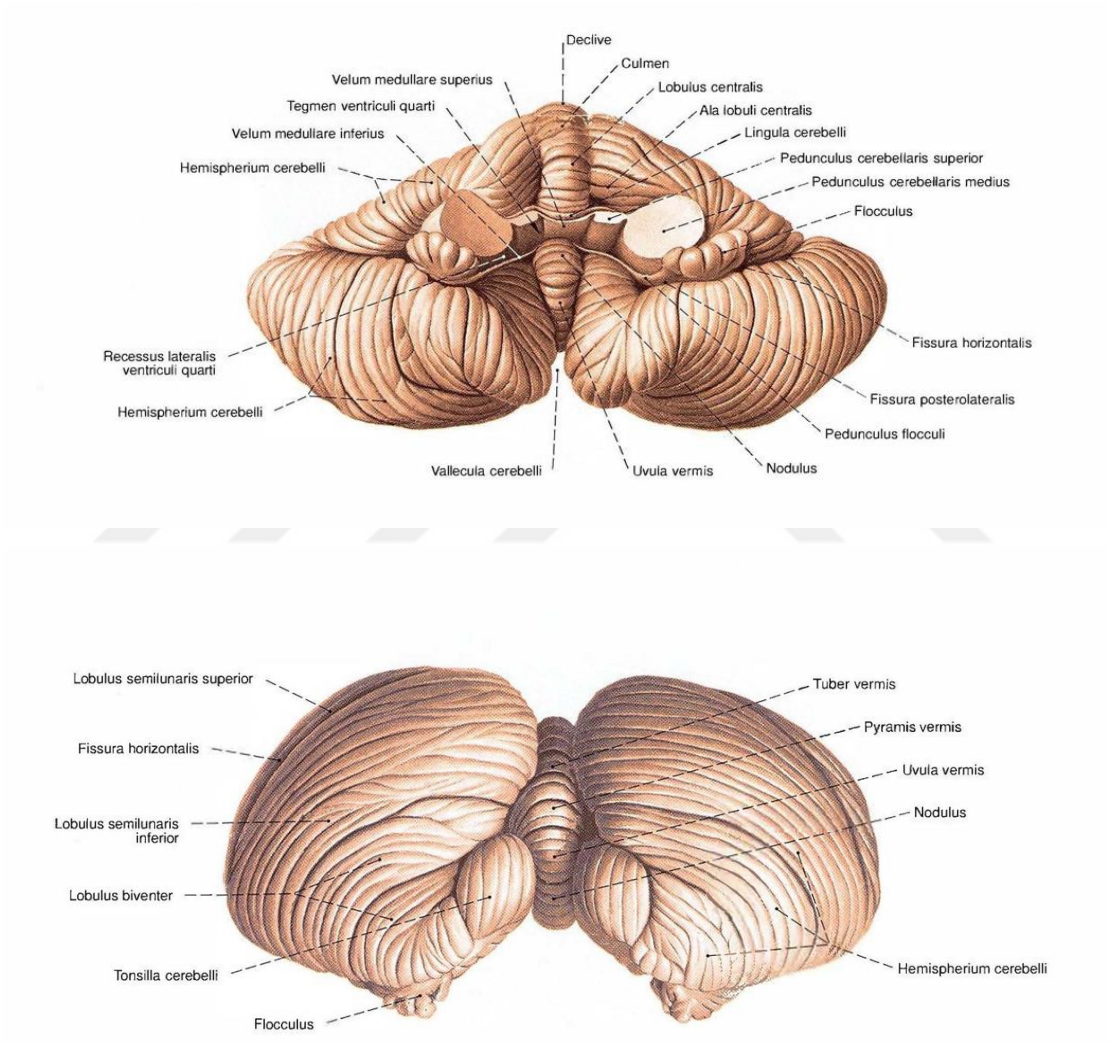
1. GİRİŞ

1.1. Cerebellum Embriyolojisi

Cerebellum (beyincik), metencephalon'un lamina alaris' lerinin dorsal bölümlerinden meydana gelir. Cerebellum'un oluşması gelişimin 40- 45. günlerinde başlar. Önce lamina alaris'lerin dorsolateral bölümleri içyana bükülerek labium rhombencephalicum (rombik dudak)'ları oluştururlar. Bu dudaklar büyüyerek mesencephalon'un hemen aşağısında IV. ventrikülün lamina dorsalis'i üzerinde kaudale doğru uzanırlar. Büyüyerek orta hatta birbirlerine temas eden sağ- sol labium rhombencephalicum' lar birleşerek lamina cerebellaris (primordium cerebelare)'i oluştururlar. 12 haftalık embriyoda primordium cerebellare vermis olarak adlandırılan solucanvari küçük bir orta hat bölümü ile buna bağlanmış sağ- sol hemispherium cerebelli'ler şeklinde görülür. Gelişimi geri kalan vermise karşın hemisferler hızla büyür; 4. ayın sonlarına doğru beyinciğin üzerinde karakteristik yarıklar (fissurae) ve folia ortaya çıkar.

Gelişen primordium cerebellarenin arka bölümünde transvers bir yarık (fissura posterolateralis) oluşur. Bu yarık, vermis'ten kaynaklanan nodulus ile hemispherium cerebelli'den gelişen flocculusu kitleden ayırır. Nodulus flocculus beraberce lobus flocculonodularis olarak adlandırılır. Filogenetik olarak beyinciğin en eski bölümü olan lobus flocculonodularis (archicerebellum, vestibulocerebellum) vestibuler çekirdeklerin bir derivasyonu kabul edilir ve vestibuler organdan gelen impulslara yanıt olarak vücudun pozisyonunun otomotik ayarlanmasını sağlar. Beyincik, fissura posterolateralis yolu ile corpus cerebelli ve lobus flocculonodularis olmak üzere iki temel bölüme ayrılır. Corpus cerebelli de daha sonra ortaya çıkan fissura prima ile lobus anterior cerebelli ve lobus posterior cerebelli bölümlerine ayrılır. Ekstremitelerdeki kas ve tendon iğciklerinden gelen impulsları alan lobus anterior, filogenetik bölümlemede paleocerebellum olarak adlandrır. Filogenetik olarak en genç olan lobus posterior cerebelli için neocerebellum; cerebrum'la bağlantıları nedeniyle de cerebrocerebellum adlandırmaları yapılır. Primordium cerebellare (lamina cerebellaris, serebellar plak) str. ependymale (germinale), str. palliale ve str. marginale tabakalarından oluşan bir yapıdır. Gelişme ilerledikçe germinal tabakadan çıkan bazı hücreler serebellar plağın yüzeyinde lamina corticalis superficialis (lamina granularis externa) tabakasını oluştururlar. Simultane olarak çoğalan bazı nöroepitel hücreleri ikinci bölünme periyodunda marginal tabakaya geçerek Purkinje hücreleri tabakasını meydana

getirirler. Gelişimin 6. ayında lamina corticalis superficialis'te çeşitli tipte hücreler (granuler, basket, stellat ve Golgi hücreleri) oluşur; bunlar Purkinje hücrelerine doğru göç ederek cortex cerebellinin oluşumunu sağlarlar. Cortex cerebelliyi yaratan hücrelerin oluşum ve migrasyonları postnatal 1,5 yaşına kadar devam eder. Bu nedenle süt çocuğunun viral enfeksiyonları bunlara karşı kullanılan antiviral ilaçlar serebellar ve nöronların oluşumunu bozarlar. Beyincikteki derin paraventriküler çekirdekler (nuc. fastigi, nuc. dentatus, nuc. interpositus) str. palliale'deki nonmigrate nöroblastlar tarafından oluşturulur (Yıldırım, 2000).



Şekil 1.1. Cerebellum (Netter, 2020)

1.2. Cerebellum Anatomisi

Cerebellum, rhombencephalon'un en büyük bölümü olup, fossa cranii posterior'da, medulla oblongata ve pons'un arkasında yer alır. Cerebellum ve cerebrum arasında

tentorium cerebelli bulunur. Embriyolojik olarak, metencephalon'un lamina alaris'lerinin dorsal bölümlerinden oluşur. Beyin sapına üç ayakçıkla bağlanır. Temel beyin hacminin yalnızca %10'unu oluşturan cerebellum, tüm temel beyin nöronlarının %50'sinden fazlasını barındırır. Bazı anatomistler cerebellumu, temel beynin hem anatomik hem de işlevsel olarak bir uzantısı olarak kabul ederken; diğerleri ise beyin sapının geriye doğru aşırı büyümüş duysal bir çekirdeği olarak değerlendirmektedir (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

Cerebellum, motor fonksiyonların modülatör ve regülatörüdür. Hasarları motor sistemin diğer bölümlerinin aksine paralizi ve parezi ile sonuçlanmaz. Cerebellum, kasların kasılma fonksiyonları için doğrudan emir göndermez. Bununla birlikte hem motor hem de duyusal komponentler içerir. Cerebellum'un tümüyle çıkarılması halinde kas gerginliğinin algılanması olanıksızlaşır. Cerebellum lezyonlarında ekstremite ve göz hareketlerindeki koordinasyon karışır, muskuler tonus azalır, denge bozulur. Serebellar hastaların belirtileri, motor korteks hastalarının belirtilerinden daha dramatiktir; hareketlerin hızı ve gücü azalır, hastanın ayrı kaslarının kasılma yeteneği bozulur. Cerebellum üç temel fonksiyonu gerçekleştirir: Kas tonusunun korunması, istemli motor aktivitenin koordinasyonu, postür ve dengenin korunması. Cerebellum bu üç temel fonksiyonu motor sistemin çıkışlarını ayarlayarak gerçekleştirir. Cerebellum bu ayarlamayı üç yolla yapar.

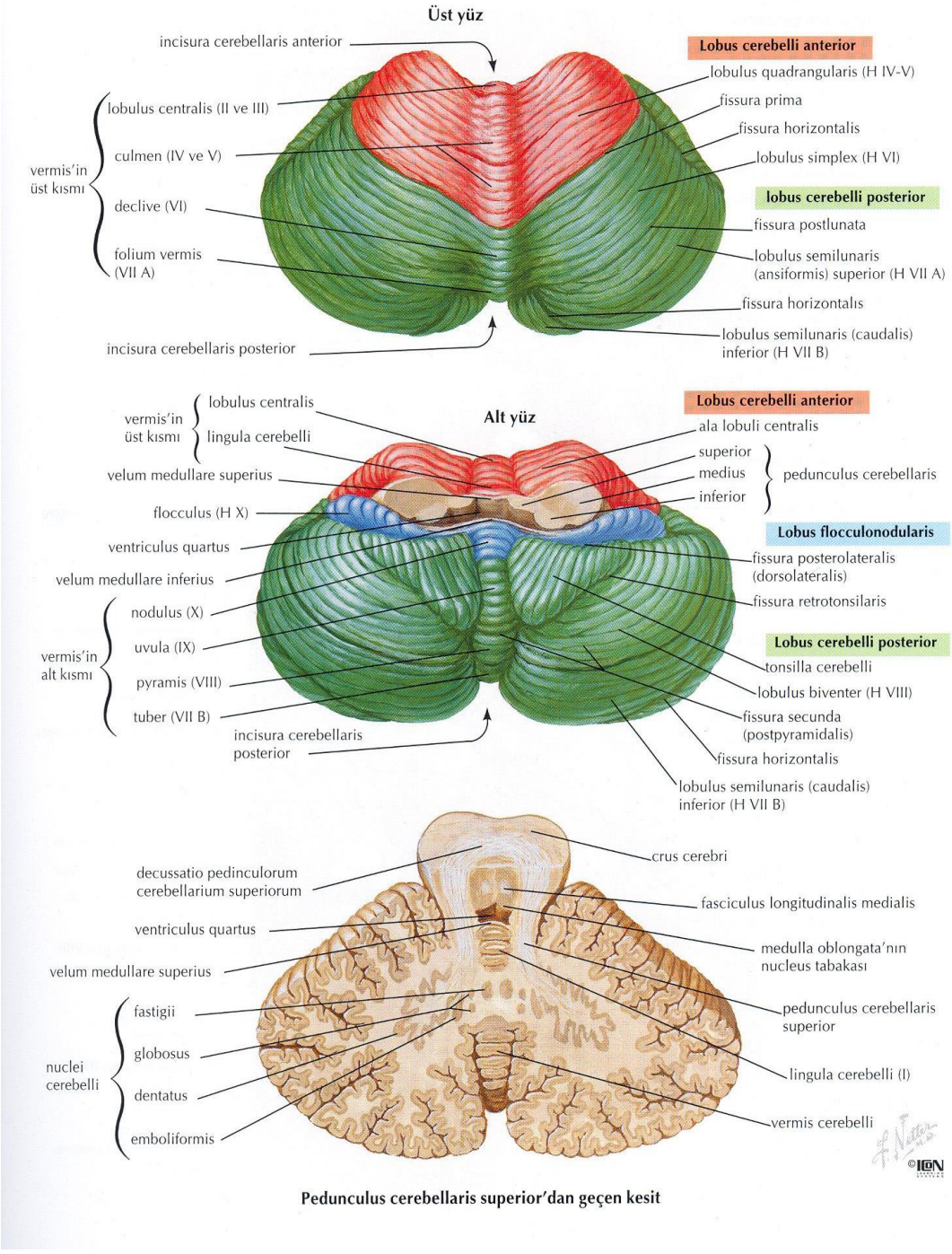
a. Cerebellum, hareketlerin programlanma ve uygulanması ile ilgili olarak çeşitli beyin yapılarından bilgiler alır. Bu bağlantılar internal feed back olarak adlandırılır. Örneğin, motor ve premotor kortekslerdeki bir kısım nöronların aksonları, beyinciğin farklı bölgelerine ulaşır (kortiko-ponto-serebellar sistem). Cerebellum ayrıca, propriospinal nöronların kollateralleri ile medulla spinalis'teki inen ve periferal informasyonların integrasyonlarında rol oynayan, internöronların kollaterallerinden de bilgiler alır, spinal motor nöronlara impulslar gönderir.

b. Cerebellum, hareketlerin seyri esnasında periferden motor performans hakkında bilgiler alır (ör. Tr. Spinocerebellaris anterior/posterior). Bu tip bilgi akışı eksternal feed back olarak adlandırılır. Eksternal ve internal feed back sinyaller, cerebelluma merkezi bilgiler ile güncel motor yanıtları karşılaştırma olanağı sağlar. Uygulamada hatalar çıkarsa bunları düzeltici impulslar gönderir.

c. Cerebellum, beyinin inen motor sistemlerine lifler gönderir. Buradaki hedefi, hemispherium cerebri'de uygulanmak üzere olan hareket bilgilerini karşılaştırarak, ideal harekete olanak sağlamaktır (Ozan, 2004).

1.2.1. Cerebellum'un Makroskopik Anatomisi

Cerebellum, kabaca ovoid yapıda ve 140-150 gr ağırlığındadır. Sağdan sola 10 cm, önden arkaya ve yukarıdan aşağıya 5-6 cm'dir. Fossa cranii posterior'un büyük bir bölümünü işgal eden cerebellum, yukarıdan tentorium cerebelli ile sarılmıştır. Cerebellum üç sagittal, üç transversal alt bölüme ayrılarak incelenir. Üç sagittal alt bölüm, vermis (zona vermalis/medialis) olarak adlandırılan bir orta bölüm ile bunun dışında sıra ile paravermis (zona paravermalis/intermedia) ve zona lateralis (serebellar hemisfer/hemispherium cerebelli)'ten; üç transversal alt bölüm ise lobus anterior, lobus posterior ve lobus floccunodularis'ten ibarettir. Lobus floccunodularis dışında kalan beyincik bölümü, ayrıca corpus cerebelli olarak da adlandırılır. Beyincik alt bölümleri ile derinde bulunan serebellar çekirdeklerin fonksiyonel bütünlükleri mevcuttur. Zona vermalis, beyincik çekirdeklerinden nuc. Fastigii; zona paravermalis nuc. interpositus (nuc. globosus + nuc. emboliformis) ve zona lateralis nuc. dentatus ile fonksiyonel bütünlük kurar. Cerebellum'un üst, alt (posteroinferior) ve ön yüz olmak üzere üç yüzü vardır. Üst ve alt yüzlerin ayırım yeri, tentorium cerebelli'nin tutunma hizasının biraz aşağısında, horizontale yakın bir şekilde uzanan, arka kenar (margo posterior)'dır. Bu kenar üzerinde, morfolojik bir öneme sahip olmayan derin bir yarık (fissura horizontalis) bulunur. Ön yüzde, cerebelumu beyin sapına bağlayan ayakçıklar (pedinculi cerebelli) yer alır. Cerebellum'un yüzeyi de beyin hemisferlerinin yüzeyindeki gyri'lere eşdeğer olan serebellar kovulasyonlara sahiptir. Beyin hemisferlerinin yüzeyindeki gyri'lere eşdeğer olan serebellar konvulasyonlar, folia cerebelli olarak adlandırılır. Folia'lar sulci'lerle birbirlerinden ayrılmıştır. Herbir folia, içte bir beyaz madde özü ile dışta bunu çevreleyen gri madde kitlesinden (cortex cerebelli) yapılıdır. Sagittal kesitlerde beyaz cevherin dallanması bir ağacı andırdığından arbor vitae terimi kullanılır (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).



Şekil 1.2. Cerebellumun üst ve alt yüzü (Netter, 2020)

1.2.2. Cerebellum'un Lobları

Beyincik, transversal düzlemde üç loba ayrılır: lobus cerebelli anterior, lobus cerebelli posterior ve lobus flocculonodularis. Bunlar arasında, beyinciğin esas kütlesini oluşturan

lobus cerebelli anterior ile lobus cerebelli posterior birlikte corpus cerebelli olarak adlandırılır. Lobus cerebelli anterior ile posterior arasındaki sınırı fissura prima, lobus cerebelli posterior ile lobus flocculonodularis arasındaki sınırı ise fissura posterolateralis oluşturur.

a. Lobus cerebelli anterior: Fissura prima'nın önünde kalan cerebellum bölümüdür. Bu lob filogenetik ayrımda lingula bölümü hariç "paleocerebellum"a, omurilik yolu ile gövde ve ekstremitelerden somatik sensorial informasyonlar alması nedeniyle fonksiyonel ayırımda "spinocerebellum"a uyar. Lobus anterior'a uyan vermis bölümü, derin yarıklarla lingula, lobulus centralis ve culmen olmak üzere üç altbölüme ayrılmıştır. Lingula hariç, bunlar hizasındaki serebellar hemisfer bölümleri sıra ile ala lobuli centralis ve lobulus quadrangularis (pars anterior/pos terior) olarak adlandırılır. Lobus cerebelli anterior, beyincik çekirdeklerinden nuc. interpositus (nuc.globosus+ nuc. emboliformis) ile fonksiyonel bütünlük kurar ve esas olarak kas tonusunun düzenlen mesinde rol oynar.

b. Lobus cerebelli posterior: Lobus medius cerebelli olarak da adlandırılan lobus posterior, fissura prima ile fissura posterolateralis arasında kalan corpus cerebelli bölümüdür. Lobus medius, facies superior cerebelli ile facies inferior cerebelli'den bölümler içerir. Bu iki yüz oluşumları fissura horizontalis cerebelli ile birbirlerinden ayrılır. Bu lob, filogenetik ayrımda pyramis ve uvula bölümü hariç "neocerebellum a cerebrum ve truncus encephali'den lifler alması nedeniyle fonksiyonel ayırımda cerebrocerebellum'a uyar. Vermis cerebelli'nin fissura prima'nın posteroinferiorunda kalan hafif meyilli olan bölümüne declive (Lat. declive = iniş, bayır, meyil) denir. Declive hizasında serebellar hemisfelerin lobulus simplex bölümleri bulunur. Horizontal yarık ile declive arasında kalan vermis bölümü, vermis üzerinde orta hatta yapılan kesitlerde yaprağa benzediğinden folium vermis olarak adlandırılır. Folium vermis hizasındaki hemisfer bölümüne lobulus semilunaris superior denir. Folium vermis'in aşağısında kalan vermis bölümüne tuber vermis, tuber vermis hizasındaki hemisfer bölümüne de lobulus semilunaris inferior denir. Tuber vermis'in anteroinferiorunda yer alan vermis bölümü, piramidal şekilde görüldüğünden pyramis vermis olarak adlandırılır. Pyramis vermis hizasındaki iki karınlı hemisfer bölümlerine lobulus gracilis (lobulus paramedianus) ve lobulus biventer denir. Bunlardan lobulus gracilis bir ayakçıkla lobulus semilunaris inferior'a da bağlanır. Pyramis vermis'in önünde, vermis üzerinde fissura secunda olarak adlandırılan enine bir yarık bulunur. Fissura secunda'nın önündeki vermis bölümüne uvula vermis, uvula hizasındaki hemisfer bölümüne de tonsilla cerebelli denir (bu adlandırmalar, for. magnum'dan bakıldığında, isthmus faucium'daki uvula ile sağ-sol tonsilla palatina'ların görünümüne benzediği için yapılmıştır). Lobus cerebelli

posterior, beyincik çekirdeklerinden nuc. dentatus ile fonksiyonel bütünlük kurar ve esas olarak istemli / volunter motor aktivitenin koordinasyonunda rol oynar.

c. Lobus flocculonodularis: Vermis'in nodulus bölümü ile buna pedunculus floccularis ile bağlanmış hemisfer bölümü olan flocculus, topluca lobus flocculonodularis olarak adlandırılır. Arka lob ile flokkulonoduler lob, fissura posterolateralis'le birbirinden ayrılır. Bu lob, filogenetik ayrımda en eski / yaşlı bölümdür ve "archicerebellum""a; vestibüler çekirdeklerden lifler alması nedeniyle fonksiyonel ayrımda "vestibulocerebelluma uyar. Lobus flocculonodularis, beyincik çekirdeklerinden nuc. fastigii ile fonksiyonel bütünlük kurar; esas olarak, postür ve dengenin korunmasında rol oynar; hasarları denge bozuklukları yaratır (Yıldırım, 2000).

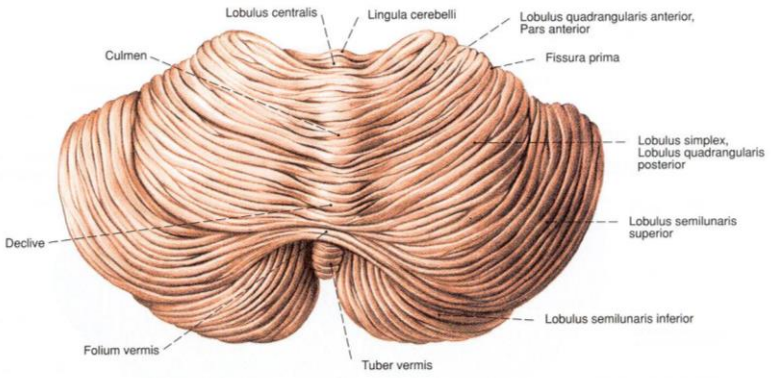
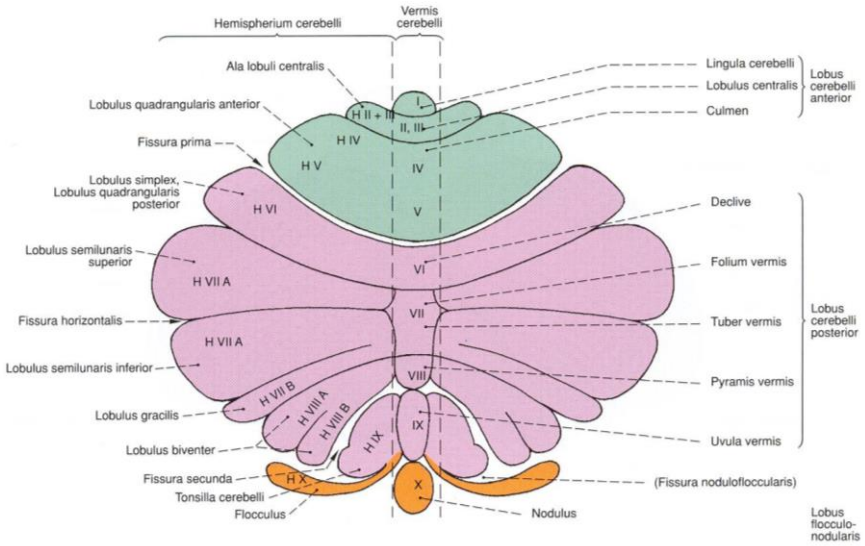


Fig. 520 Cerebellum, Cerebellum; dorsosuperior view.



Şekil 1.3. Cerebellumun lobları (Sobotta, 2018)

1.2.3. Pedunculi Cerebellares

Beyincikle diğer beyin bölümleri arasındaki bağlantıları sağlayan afferent ve efferent lifler, her iki tarafta üçer adet, pedunculi cerebellares olarak adlandırılan lif demeti kitleleri oluştururlar. Bunlardan pedunculus cerebellaris superior mesencephalon'la, pedunculus cerebellaris medius pons'la, pedunculus cerebellaris inferior medulla oblongata ile beyincik arasındaki bağlantıyı sağlayan liflerden yapılıdırlar.

a. Pedunculus cerebellaris inferior: Esas olarak afferent liflerden oluşan pedunculus cerebellaris inferior (PCI), medulla oblongata'nın üst yarısının posterolaterali üzerinde şekillenir. Beyinciğe girerken pedunculus cerebellaris medius'un iç tarafında yer alan bu ayakçığın iki bölümü ayırt edilir. Ayakçığın dış yanını oluşturan büyük bölümü corpus restiforme, iç yanını oluşturan küçük bölümü de corpus juxtarestiforme olarak adlandırılır. Sağ sol alt ayakçıklar posterosuperolateral bir seyirle serebellar hemisferlere girerler. Pedunculus cerebellaris inferior'da yer alan yollar şunlardır:

Afferent Lif Demetleri: Büyük bölümünü oluşturur. Posterior / dorsal spinoserebellar yol, medulla spinalis'ten çıkarak spinocerebellumia ulaşır. Cuneocerebellar yol veya fibrae arcuatae posteriores, nuc. cuneatus accessorius'tan kaynak alır. Lifler, ipsilateral olarak spinocerebellum'a ulaşır. Bu yol vücudun üst yarısından proprioseptif bilgiler taşır. Olivoserebellar lifler, nuc. olivaris accessorius'tan kaynak alır. Nuc. olivaris inferior'dan kaynak alan lifler ise çaprazlaşarak neocerebellum, nuc dentatus ve nuc. interpositus'a projekte olur. Nuc. olivaris inferior, cortex cerebri, nuc. caudatus, globus pallidus, nuc. ruber ve beyin sapı retiküler formasyondan lifler aldığı için spino-olivo-serebellar ve kortiko-olivo-serebellar sistemlerden söz edilir. Reticuloserebellar lifler, medulla oblongata'daki retiküler formasyondan kaynak alır. Bu lifler, ipsilateral olarak spino ve neocerebellum'a ulaşırlar. Vestibuloserebellar lifler, nuclei vestibulares (CN VIII)'ten kaynak alır. Bu lifler, archicerebellum'a ulaşırlar. Trigeminoserebellar lifler, n.trigeminus'un duysal çekirdeklerinden orijin alır.

Efferent Lif Demetleri: Serebellovestibular ve serebelloretiküler liflerden oluşur.

b. Pedunculus cerebellaris medius (brachium pontis): Üç serebellar ayakçığın en büyüğü ve tümüyle afferent liflerden oluşanı, pedunculus cerebellaris medius'tur. Pedunculus cerebellaris medius, pons'un dorsolateral bölümünden çıkarak pedunculus cerebellaris superior ve inferior arasından hemispherium cerebelli'ye girer. Orta serebellar ayakçık, pons'un transversal seyirli liflerinden oluşur. Bu lifler (tractus pontocerebellaris)

pons'un bir yarımındaki pontin çekirdeklerden kaynak alarak, orta hatta çaprazlaşıp, karşı taraf pedunculus cerebellaris medius'unu meydana getirirler. Tractus pontocerebellaris'ler karşı taraf neocerebellum'una ulaşırlar. Trac pontocerebellaris'ler, tractus corticopontinus'larla nuclei pontinus'lara gelen impulsları, neocerebellum korteksine iletirler. Bu nedenle "kortiko-ponto-serebellar yol"dan söz edilir. İstemli hareketlerin düzenli ve ölçülü yapılmasında bu yolun önemi büyüktür.

c. Pedunculus cerebellaris superior (brachium conjunctivum): Pedunculus cerebellaris superior (PSS), afferent lif taşımakla beraber, esas olarak efferent liflerden oluşan bir ayakçıktır. Üst ayakçığı oluşturan demetler, cerebellumdan çıktıktan sonra giderek birbirlerine yaklaşırlar ve mesencephalon'un alt bölümüne girerler. Pedunculus cerebellaris superior'daki efferent liflerin kaynağı, başta nucleus dentatus olmak üzere, intraserebellar çekirdeklerde bulunan nöronlardır. Bu efferent liflerin büyük bir kısmı, mesencephalonun alt bölümünde çapraz yapar (ancak nucleus fastigiiden kaynaklanan lifler çapraz yapmaz). Çapraz yapan lifler (fibrae dentatothalamicae, fibrae dentatorubrales ve fibrae dentatoreticulares) sırasıyla thalamus, nucleus ruber ve nuclei reticularese ulaşır. Pedunculus cerebellaris superior'un oluşumuna yalnızca efferent değil, aynı zamanda bazı afferent yollar da katılır. Bu afferent lifler arasında anterior/ventral spinocerebellar yol, tectocerebellar ve trigeminocerebellar lifler yer alır. Spinocerebellar yollar, spinal cord'dan gelen bilgileri spinocerebelluma taşırken; optik ve işitsel uyarıları taşıyan tektoserebellar lifler ile baş bölgesinden genel afferent impulsları taşıyan trigeminocerebellar lifler, neocerebellum'a ulaşır (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

1.2.4. Cerebellum'un İç Yapısı

Serebrumda olduğu gibi cerebellum da gri ve beyaz beyin dokusundan yapılıdır. Serebral hemisferlere benzer şekilde, gri beyin dokusu (substantia grisea), serebellar hemisferler ve vermis'in dış bölümü (cortex cerebelli) ile subkortikal çekirdekleri (nuclei cerebelli); beyaz beyin dokusu (substantia alba) ise beyinciğin iç bölümünü oluşturur. Beyinciğin beyaz beyin dokusu corpus medullare olarak adlandırılır (Ozan, 2004).

Beyincik Korteksinin Yapısı

Beyincik korteksi (cortex cerebelli), serebral korteksin aksine tüm alanlarda uniform bir şekilde olup, üç katmanlıdır. Bu katmanlarda 5 tip hücre bulunur; bunlardan sadece granuler hücreler eksitatör, diğerleri ise inhibitör nöron özelliğindedir.

a. Dış tabaka-Stratum moleculare (plexiforme): Esas olarak, folium'un uzun eksenine paralel olarak uzanan, granüler hücrelerin aksonlarından ibaret olan paralel liflerden (neurofibra parallela) oluşur. Molekuler tabakada ayrıca neuron stellatum (stellat hücre) ve neuron corbifer (sepet hücre)'ler yer alır. Bu hücreler, inhibitör özellikte olup internöron olarak fonksiyon görürler.

b. Orta tabaka-Stratum neurium piriformium (Purkinje hücreleri tabakası): Beyincik korteksinin orta tabakasını oluşturan Purkinje hücreleri tabakası, stratum gangliosum olarak da adlandırılır. Bu tabaka, büyük ve matara ya da balon şeklindeki Purkinje hücrelerinin yan yana dizilmiş hücre gövdelerinden oluşur. Purkinje hücrelerinin dendritleri üstteki moleküler tabakaya yayılırken, aksonları alt kısma geçerek substantia alba içindeki nuclei cerebelli nöronlarıyla sinaps kurar. Purkinje hücreleri, serebellar korteksin tek çıkış nöronlarıdır ve inhibitör etki gösterirler; bu etkiyi GABA adlı nörotransmiter aracılığıyla gerçekleştirirler. Serebellar kortekste yaklaşık 30 milyon Purkinje hücresi bulunur.

c. İç tabaka-Stratum granulosum: İç tabaka, birçoğu granüler özellikte olan küçük hücrelerden (neuron granuliforme) oluşan bir katmandır. Buradaki yaklaşık 10 adet eksitatör hücre, serebral korteksteki total hücrelerden daha fazladır. Her bir hücreden 4-5 adet dendrit çıkar. Bu dendritler, afferent liflerin (Mossy lif) bulböz sonlanmaları ile sinaptik bağlantı kurar. Her bir granüler hücrenin aksonu moleküler tabakaya girerek burada T şeklinde dallanır. T dalları, serebellar foliumların uzun ekseni boyunca paralel şekilde (neurofibra parallela) uzanırlar. Paralel liflerin çoğu, Purkinje hücrelerinin dendritlerinin spinöz çıkıntıları ve diğer hücreler ile sinaptik bağlantı kurar.

Granüler tabakada bulunan diğer hücreler, internöron özelliği taşıyan Golgi hücreleridir (neuron stellatum magnum). Bu hücreler, 'serebellar glomerulus' olarak adlandırılan karmaşık sinaptik yapılar aracılığıyla granüler hücreleri inhibe eder. Serebellar glomeruluslarda; mossy liflerinin kalınlaşmış uçları, Golgi hücrelerinin aksonları ve granüler hücrelerin dendritleri bir araya gelerek sinaptik bağlantılar oluşturur (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

1.2.5. Nuclei Cerebelli

Pons ve cerebellum'dan geçirilen horizontal bir kesit incelendiğinde, cerebellumda orta hattın iki yanında olmak üzere 4 çift çekirdek görülür. Bu çekirdekler, medialden laterale doğru şöyle adlandırılır: Nuc.fastigii, nuc. globosus, nuc. emboliformis, nuc.

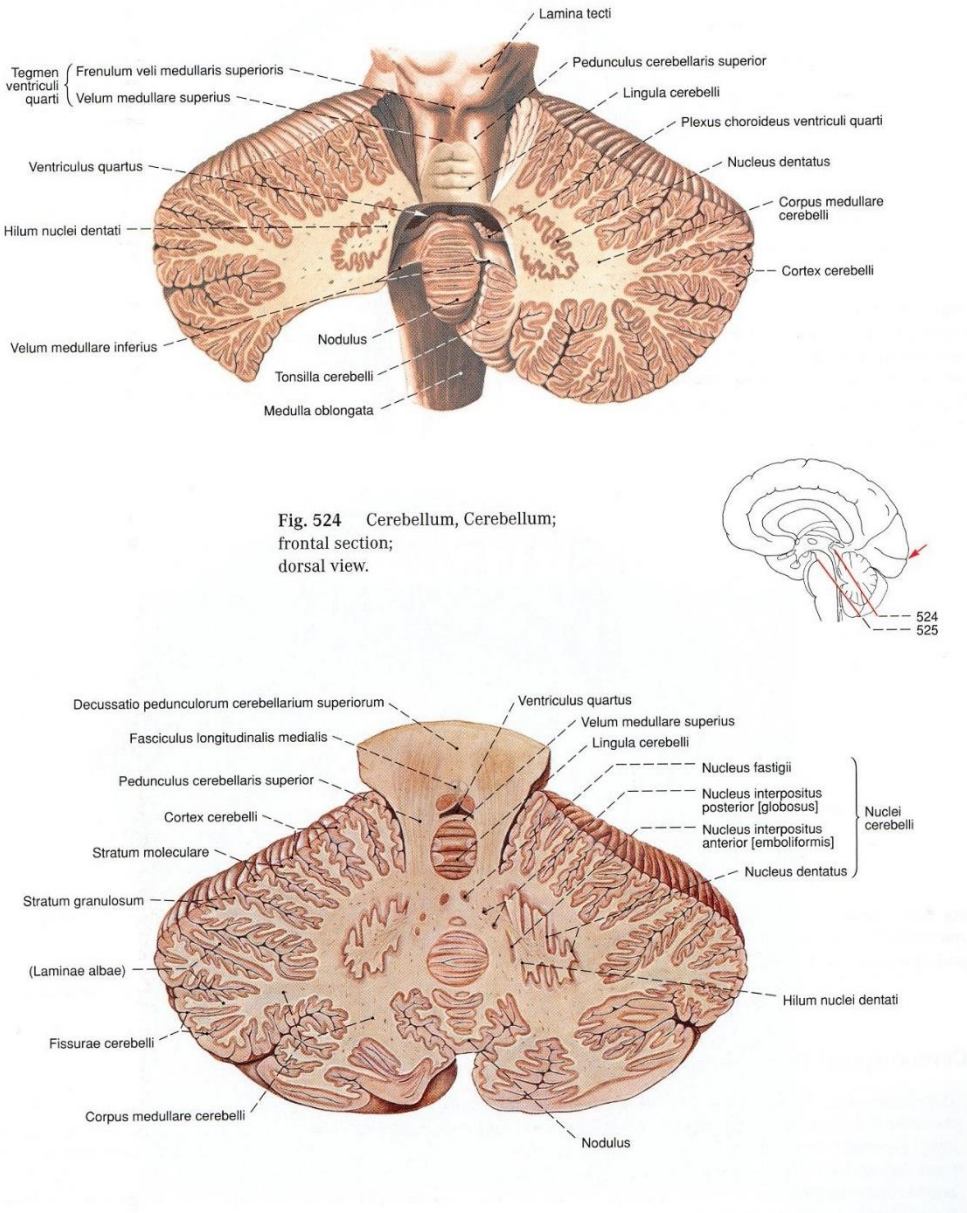
dentatus. Serebellar çekirdekler, Purkinje hücrelerinden inhibitör, climbing ve mossy liflerden eksitatör impulslar alır.

a. Nucleus fastigii: Nucleus fastigii, ventriculus quartus'un tavanında, vermis cerebelli'nin orta hatta yakın bölümünde yer alır. Nuc. globosus'tan daha büyük olan nuc. fastigii, filogenetik olarak zona vermalis ve archicerebellum / vestibulocerebellum'a aittir. Vermal korteks ve flokkulonoduler lob'daki Purkinje hücrelerinden afferentler alır, efferentleri, serebellovestibuler ve serebelloretiküler lifler olarak uzanır.

b. Nucleus globosus: Nuc.fastigii'nin posterolateralinde yer alan bir iki yuvarlak çekirdek, görünümlerinden dolayı nuc. globosus olarak adlandırılır.

c. Nucleus emboliformis: Nuc-globosus ile nuc. dentatus arasında yer alan, ön taraf daha şişkince, önden arkaya doğru uzamış bir çekirdektir. Nuc.globosus ve nuc .emboliformis beraberce nuc. interpositus olarak adlandırılır. Nuc interpositus, zona paravermalis ve paleocerebellum'a aittir. Paravermal korteks'teki Purkinje hücrelerinden afferentler alır; efferentleri, serebellorubral lifler olarak uzanır. Bu lifler. rubrospinal yol üzerinden, dolaylı olarak medulla spinalis nöronları üzerinde etkili olur.

d. Nucleus dentatus: Serebellar subkortikal çekirdeklerin en büyüğüdür. Filogenetik olarak en yeni çekirdek olan nuc. dentatus, zona lateralis ve neocerebellum' (cerebrocerebellum)a aittir. Duvarları, bükülmüş kese şeklindeki çekirdeğin öne bakan açıklığına hilum nuclei dentati denir. Nuc.dentatus'un efferentleri bu hilumdan çıkarak çekirdeği terk ederler (Yıldırım, 2000).



Şekil 1.4. Nuclei cerebelli (Sobotta, 2018)

1.2.6. Cerebellumun Beyaz Dokusu

Serebellar korteksin altındaki beyincik kitlesi substantia alba'dan yapılıdır. Corpus medullare olarak adlandırılan bu kitle, cortex cerebelli'ye gelip giden aksonlardan oluşur Vermis'ten yapılan sagittal kesitlerde corpus medullare ağaç gövdesi ve dallarını andırdığından, ilk anatomistler tarafından "yaşam ağacı anlamında arbor vitae (cerebelli) olarak adlandırılmıştır. Corpus medullare'deki aksonlar intrinsik, afferent ve efferent lifler olmak üzere üç grupta ele alınırlar.

a. Fibrae propriae (intrinsik lifler): Cerebellum dışına çıkmayan, cerebellum içindeki farklı bölgeleri birbirine bağlayan yapılardır. Fibrae propriae'lerin assosiasyonlu lifleri aynı taraf farklı foliaları ve vermis bölümlerini, commissural lifleri ise iki hemisferin bölümlerini birbirlerine bağlarlar.

b. Neurofibrae afferens (afferent lifler): Corpus medullare'nin büyük bir bölümünü oluşturan eksitatör afferent lifler (mossy lifleri, climbing lifler), esas olarak cerebelluma pedunculus cerebellaris inferior ve medius yolu ile ulaşırlar. Mossy lifleri, spinoserebellar ve pontoserebellar; climbing lifler ise olivoserebellar eksitatör liflerdir.

c. Neurofibrae efferens (efferent lifler): Efferent liflerin esas kaynağı Purkinje hücreleridir. Purkinje hücrelerinin aksonlarının bir kısmı direkt olarak cerebellumu terketmelerine karşın diğer bir kısmı serebellar çekirdeklerde nöron değiştirerek cerebellumu terk ederler (Şekil 10-4B). Nucleus dentatus, nuc. emboliformis ve nuc. globosus'tan kaynak alan aksonlar pedunculus cerebellaris superior, nuc. fastigii'den kaynak alan lifler de pedunculus cerebellaris inferior'un oluşumuna katılırlar (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

1.2.7. Cerebellum Triadları

a. Cerebellum, zona vermalis, zona paravermalis ve zona lateralis'ten oluşan, anatomik üç sagittal altbölüme sahiptir.

b. Cerebellumun lobus anterior, lobus posterior ve lobus flocculonodularis olarak adlandırılan anatomik üç transversal altbölümü vardır (Şekil 10-1).

c. Beyinciğin filogenetik gelişimi üç aşamada gerçekleştiğinden üç filogenetik bölüm tanımlanmıştır: Archicerebellum, paleocerebellum ve neocerebellum.

d. Beyincik korteksi üç katmanlıdır: Stratum moleculare, str.gangliosum (Purkinje hücreleri tabakası) ve str.granulosum.

e. Nuclei cerebellares'ler üç çifttir: Nuc. fastigii, nuc. interpositus (nuc.emboliformis + nuc.globosus) ve nuc.dentatus (Şekil 10-5B).

f. Serebellar glomeruli üç nöron uzantısı arasında (Golgi hücresi aksonu + Mossy lifi + Granüler hücre dendriti) gerçekleşir.

g. Purkinje hücresinin aksonunun üç sonlanması vardır: Kendi aksonuna dönen kollateral uzantısı, serebellar çekirdek, vestibüler çekirdek.

h. Cerebellum, pedunculus cerebellaris superior (PCS), pedunculus cerebellaris medius (PCM) ve pedunculus cerebellaris inferior (PCI) olarak üç ayakçığa sahiptir.

e. Nuclei cerebellares'ler üç çifttir: Nuc. fastigii, nuc. interpositus (nuc.emboliformis + nuc.globosus) ve nuc.dentatus (Şekil 10-5B).

f. Serebellar glomeruli üç nöron uzantısı arasında (Golgi hücresi aksonu + Mossy lifi + Granüler hücre dendriti) gerçekleşir.

g. Purkinje hücresinin aksonunun üç sonlanması vardır: Kendi aksonuna dönen kollateral uzantısı, serebellar çekirdek, vestibüler çekirdek

h. Cerebellum, pedunculus cerebellaris superior (PCS), pedunculus cerebellaris medius (PCM) ve pedunculus cerebellaris inferior (PCI) olarak üç ayakçığa sahiptir.

ı. Cerebellum üç fonksiyonel altbölüme sahiptir: Vestibulocerebellum, spinocerebellum ve cerebrocerebellum (Ozan, 2004).

1.3. Bazal Ganglion Anatomisi

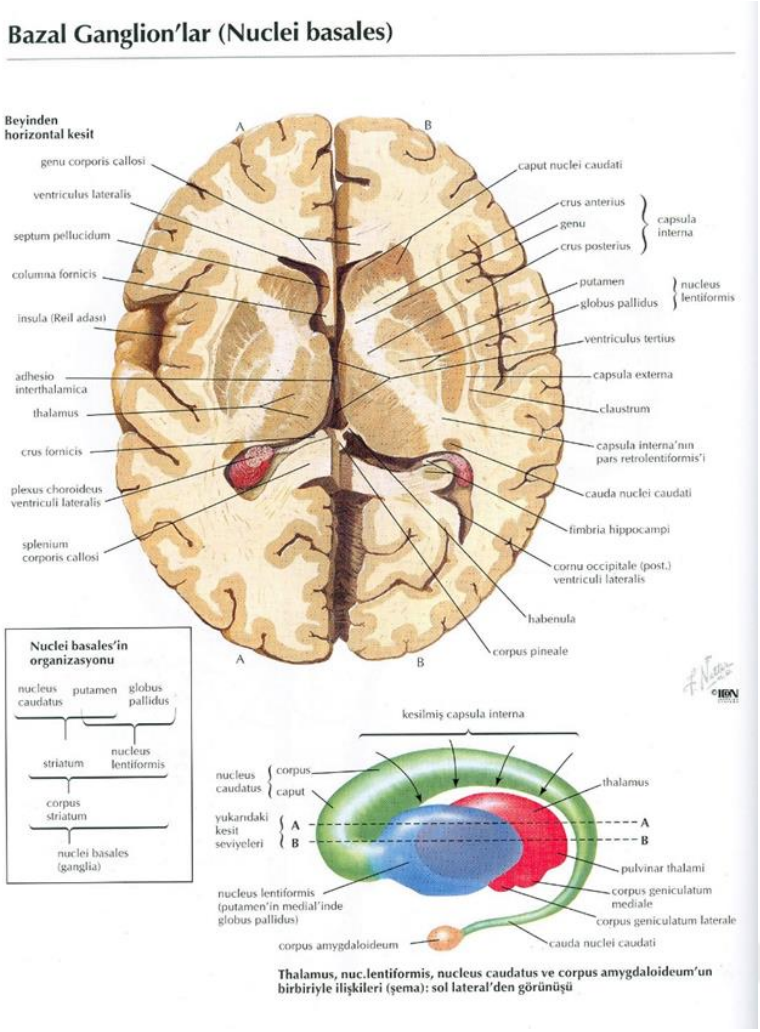
Nuclei basales, beyin hemisferlerinin derininde yer alan beş çift nucleus'tan oluşmuştur. Bu nucleus'lar gerçekte birer ganglion olmamalarına rağmen, geleneksel olarak 'bazal ganglionlar' adıyla anılmaktadır. Klinik gözlemler, motor hareketlerin kontrolünde iki ayrı sistemin yer aldığını ortaya koymuştur: Bunlardan biri, pyramidal sistem olup serebral korteksin kontrolü altındadır; diğeri ise ekstrapyramidal sistem olup, bazal ganglionların etkisiyle çalıştığı kabul edilmiştir. Ancak zamanla, bu iki sistemin birbirinden tamamen bağımsız çalışmadığı, aksine bir bütün olarak hareketleri yönettiği anlaşılmış; ayrıca motor kontrolde sadece bu sistemlerin değil, başka yapıların da rol oynadığı görülmüştür. Bu nedenle, pyramidal ve ekstrapyramidal sistem ayrımının kesinliği günümüzde tartışmalıdır. Bunun da ötesinde, bazal ganglionların yalnızca motor hareketlerle değil; anlama, değerlendirme gibi bilişsel ve duygusal işlevlerle de ilişkili olduğu bilinmektedir. Genel olarak bazal ganglionlar, motor hareketlerin koordinasyonunda görev alan nükleuslardır. Her ne kadar cerebellum da motor koordinasyonda rol oynasa da, bazal ganglionların etkisi serebral korteks aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca, cerebellum'a kıyasla daha karmaşık motor hareketlerin düzenlenmesinde görev alırlar. (Yıldırım, 2000). Bazal ganglionlar, beyin hemisferlerinin derininde, substantia alba içerisinde yer alan beş çift nucleus grubundan oluşmuştur. Bunlar nuc. caudatus, putamen, globus pallidus, substantia nigra ve nuc. subthalamicus'tur. Daha önceki bir sınıflamaya göre substantia nigra ve nuc. subthalamicus yerine corpus amygdaloideum ve claustrum bazal ganglionlara dahil edilmekte idi. Ancak corpus amygdaloideum limbik sistem ile integre olduğu için, claustrum ise insanlardaki

fonksiyonel önemi bilinmediği için bu sınıflamadan çıkarılmıştır. Buna karşılık substantia nigra ve nuc. subthalamicus, fonksiyonel ilişkileri nedeni ile, yeni sınıflamaya göre bazal ganglionlar'a dahil edilmektedir. Nuc. caudatus, putamen ve globus pallidus'a birlikte corpus striatum, putamen ve globus pallidus'a ise nuc. lentiformis adı verilir. Nuc. caudatus ve putamen'e neostriatum, globus pallidus'a ise paleostriatum da denir. Eski sınıflamaya dahil edilen corpus amygdaloideum ise archistriatum olarak isimlendirilmiştir. Nuc. caudatus ve putamenin ventral kısımları, nuc. accumbens, substantia innominata ve tuberculum olfactorium birlikte striatum ventrale'yi oluşturur. Bu yapılardan son üçü pars basalis telencephali'ye ait yapılar olup, bazal ganglionlara dahil değildir. Ancak striatum ventrale bir bütün olarak ele alındığında, corpus amygdaloideum aracılığı ile limbik sistem ve globus pallidus arasında bağlantı sağlayan bir yapı olarak değerlendirilir. Corpus striatum'u oluşturan nuc. caudatus ve nuc. lentiformis, thalamus'un lateralinde yer alır ve thalamus'tan capsula interna ile ayrılmıştır (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

1.3.1. Nucleus Caudatus

Şekil olarak virgüle benzeyen bu nucleus'un caput, corpus ve cauda olmak üzere üç kısmı vardır. Nucleus caudatus'un caput kısmı, foramen interventriculare'nin önünde yer alır ve ventriculus lateralis'in cornu anterius'unun tabanı ile lateral duvarına komşudur. Caput'un ön bölümü putamen ile devamlılık gösterirken, arka bölümü capsula interna'nın crus anteriusu tarafından putamen'den ayrılır. Arka tarafa doğru incelerek uzanan corpus kısmı, ventriculus lateralis'in pars centralis'inin tabanında yer alır ve boyunca thalamus'un dorsolateral yüzüne yapışıktır. Nucleus caudatus'un corpus'u ile thalamus arasındaki oluğa sulcus terminalis adı verilir; bu oluğun içinde stria terminalis ve vena thalamostriata bulunur. Nucleus caudatus'un cauda kısmı ise, ventriculus lateralis'in cornu inferius'unun tavanında öne doğru kıvrılarak uzanır ve corpus amygdaloideum'da sonlanır (Ozan, 2004).

Nuc. caudatus ve putamen, birlikte neostriatum adı verilen fonksiyonel bir yapı oluşturur, bu iki nucleus'un afferent ve efferent bağlantıları aynıdır. Neostriatum'un afferentleri cerebral cortex'in bütün bölgelerinden, nuclei intralaminares thalami'den, substantia nigra'nın pars compacta'sından, corpus amygdaloideum'un nuc. amygdalae basalis lateralis'inden ve nuc. raphealis posterior'dan gelir Neostriatum'un efferentleri ise globus pallidus medialis'e ve substantia nigra'nın pars reticularis'i ile pars compacta'sına gider (Yıldırım, 2000).



Şekil 1.5. Nuclei basales (Netter, 2020)

1.3.2. Nucleus Lentiformis

Transvers kesitlerde, bu nucleus'un koyu renkte, daha büyük ve lateral konumlu olan putamen ile açık renkte, daha küçük ve medialde yer alan globus pallidustan meydana geldiği görülmektedir. Nucleus lentiformis; medialde capsula interna'nın crus anterius'u ile nucleus caudatus'tan, crus posterius'u ile de thalamus'tan; lateralde ise capsula externa aracılığıyla claustrum'dan ayrılır.

Putamen

Dış yüzü hafif konveks olan putamen, capsula externa ile globus pallidus arasında yer alır. Putamen, nuc. caudatus'un corpus'unun alt-dış kısmındadır.

Globus Pallidus

Bu yapı, lateralde yer alan ve miyelinli aksonlardan oluşan lamina medullaris externa (lateralis) aracılığıyla putamen'den ayrılır. Globus pallidus ise, yine miyelinli liflerden

oluşan lamina medullaris interna (medialis) adlı bir şerit ile globus pallidus medialis ve globus pallidus lateralis olmak üzere iki ayrı bölüme ayrılmaktadır. Globus pallidus'a gelen afferent lifler neostriatum, nucleus subthalamicus ve substantia nigra'nın pars compacta kısmından kaynaklanır. Efferent çıkışları ise dört ana yolak oluşturur: ansa lenticularis, fasciculus lenticularis, fasciculus thalamicus ve fasciculus subthalamicus. Ansa lenticularis, globus pallidus medialis'ten başlayıp Forel'in H sahasına kadar uzanır. Aynı şekilde, fasciculus lenticularis (Forel'in H2 bölgesi) de bu segmentten köken alır ve Forel'in H sahasında ansa lenticularis ile birleşir. Bu birleşimden çıkan ve thalamus yönüne ilerleyen liflere fasciculus thalamicus (Forel'in H1 bölgesi) denir. Forel'in H sahası ile fasciculus thalamicus içinde, globus pallidus kaynaklı liflerin yanında cerebellum ve substantia nigra'dan gelen lifler de bulunur. Fasciculus subthalamicus ise globus pallidus lateralis'ten başlayıp nucleus subthalamicus'a ulaşan ve oradan da globus pallidus'un her iki bölümüne yönelen liflerden meydana gelir (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

1.3.3. Substantia Nigra

Bu çekirdek, mesencephalon içerisinde crus cerebri ile tegmentum arasında konumlanmıştır. İçerdiği melanin pigmenti nedeniyle çevre dokulara kıyasla daha koyu renkte görünen substantia nigra, iki ana bölüme ayrılır: pars compacta ve pars reticularis. Substantia nigra'ya gelen afferentlerin büyük bir bölümü neostriatum kaynaklıdır. Bu liflerin çoğu pars reticularis'te, bir kısmı ise pars compacta'da sonlanır. Pars compacta'daki dopamin içeren nöronlardan çıkan efferent lifler neostriatum'a yönelirken, pars reticularis'teki GABA-erjik nöronlardan başlayan lifler thalamus, colliculus superior ve nucleus tegmentalis pedunculopontinus'a projeksiyon yapar. (Ozan, 2004).

1.3.4. Nucleus Subthalamicus

Nuc. subthalamicus, subthalamus bölgesinde bulunan çekirdekler arasında en alt konumda yer alır ve subthalamus ile mesencephalonun tegmentumu arasındaki geçiş alanına kadar uzanır. Bu yapı, substantia nigra'nın üst kısmının dorsolateralinde, capsula interna'nın medialinde ve hypothalamus'un üst lateral bölümünde konumlanmıştır. Afferent liflerin büyük kısmı globus pallidus lateralis'ten gelirken, aynı zamanda nuc. centromedianus, nuc. parafascicularis ve nuc. tegmentalis pedunculopontinus'tan da bağlantılar alır. Nuc.

subthalamicus'tan çıkan efferent lifler ise globus pallidus'un her iki segmenti ile substantia nigra'ya yönelir (Yıldırım, 2000).

1.3.5. Bazal Ganglionların Bağlantıları

Bazal ganglionlara ulaşan afferent liflerin büyük çoğunluğu neostriatumda sonlanır. Bu lifler esas olarak serebral korteks ve nuclei intralaminares thalami'den kaynaklanır. Ayrıca neostriatum, substantia nigra'nın pars compacta'sı, corpus amygdaloideum ve nuc. raphealis posterior'dan da afferent sinyaller alır. Serebral korteksten neostriatuma gelen lifler, motor, duyu, asosiyasyon ve limbik alanlardan özellikle yoğun olmak üzere korteksin tüm bölgelerine yayılır. Bu afferentlerin neostriatumdaki sonlanmaları topografik bir düzen gösterir; dolayısıyla neostriatumun farklı alanları farklı işlevlerle ilişkilidir. Örneğin, putamen öncelikle motor hareketlerin kontrolünde rol oynarken, nuc. caudatus mental ve duygusal süreçlerin yanı sıra göz hareketlerinin düzenlenmesinde görev alır. Striatum ventrale ise limbik fonksiyonlarla ilişkilidir. Nuclei intralaminares thalami'den neostriatuma gelen afferent lifler de benzer şekilde topografik bir dağılım gösterir. Neostriatum, bazal ganglionların afferent alma merkezi olarak, efferentlerini globus pallidus medialis ve substantia nigra pars reticularis'e gönderir. Bu iki çekirdekteki sonlanmalar da topografik organizasyona sahiptir; bu sayede serebral korteksten gelen impulslar, neostriatum aracılığıyla globus pallidus ve substantia nigra'nın belirli alanlarını hedefler. Bazal ganglionların efferentlerinin çoğu globus pallidus medialis ve substantia nigra pars reticularis'ten kaynaklanır. Bu yapılardan çıkan lifler thalamusun nuclei ventrales laterales'ine, nucleus ventralis anterior, nucleus mediodorsalis ve nucleus centromedianus'a yönelir. Thalamustaki bazal ganglionlardan afferent alan çekirdeklerden çıkan efferentler ise serebral korteksin motor, premotor, yardımcı motor ve prefrontal bölgelerine projeksiyon yapar.

Serebral korteks ile bazal ganglionlar arasında iki tür bağlantı bulunur: biri direkt, diğeri ise indirekt. Direkt yolak korteks aktivitesini artırırken, indirekt yolak bunu azaltır. Globus pallidus medialis ve substantia nigra pars reticularis'teki nöronların spontan aktivitesi, thalamus üzerinden serebral kortekse giden impulsları engeller. Direkt yolak, bu inhibitör nöronların aktivitesini baskılayarak korteks aktivitesini artırır; indirekt yolak ise bu nöronların aktivitesini yükselterek thalamustan kortekse impuls iletimini ve dolayısıyla korteks aktivitesini azaltır (Taner, Atasever, & Durgun, 2008).

Direkt bağlantı

Cerebral korteksten neostriatuma iletilen impulslar, burada bulunan ve globus pallidus medialis ile substantia nigra pars reticularis'e efferent inhibitör lifler gönderen nöronların aktivitesini artırır. Bu artış, globus pallidus medialis ve substantia nigra pars reticularis'teki inhibitör nöronların thalamusa efferent olarak gönderdikleri liflerin aktivitesinin azalmasına yol açar. Sonuç olarak, bu yapılar thalamus üzerindeki baskılayıcı etkilerini kaybeder ve thalamus'tan kortekse giden impulsların iletimi artar. Bu süreç, korteks aktivitesinin yükselmesine neden olur. Neostriatum'dan globus pallidus ve substantia nigra'ya giden lifler ile bu iki çekirdekten thalamus'a uzanan lifler inhibitör özellik taşır ve başlıca nörotransmitterleri GABA'dır. Öte yandan, korteksten neostriatum'a ve thalamus'tan kortekse giden lifler ise uyarıcı işlev görür (Yıldırım, 2000).

İndirekt bağlantı

Cerebral korteksten neostriatum'a gelen impulslar, burada globus pallidus lateralis'e efferent lifler gönderen inhibitör nöronları aktive eder. Bu durum, globus pallidus lateralis'ten nucleus subthalamicus'a efferent lifler gönderip spontan inhibitör aktivite gösteren nöronların inhibe olmasına yol açar. Nuc. subthalamicus'taki uyarıcı nöronlar ise globus pallidus medialis ve substantia nigra pars reticularis'e efferent lifler gönderir. Normal şartlarda, nuc. subthalamicus'taki bu aktivatör nöronlar, globus pallidus lateralis'teki inhibitör nöronların spontan aktivitesi nedeniyle baskı altındadır. Ancak globus pallidus lateralis'teki inhibitör nöronlar inhibe edildiğinde, nuc. subthalamicus'taki aktivatör nöronlar globus pallidus medialis ve substantia nigra pars reticularis'e impuls iletmeye başlar. Sonuç olarak, bu iki yapıda bulunan inhibitör nöronlar aktive olur ve thalamus üzerinde baskı artar, bu da korteks aktivitesinin azalmasına neden olur. Substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronlar ise neostriatum aracılığıyla hem direkt bağlantıları aktive eder hem de indirekt bağlantılar üzerinde inhibisyon yaratarak korteks aktivitesini artırır. Ayrıca nucleus centromedianus, nucleus parafascicularis ve nucleus tegmentalis pedunculopontinus'un da direkt ve indirekt yollar üzerinde etkileri olduğu bilinmekle birlikte, bu etkilerin korteks aktivitesi üzerindeki tam rolü henüz netlik kazanmamıştır (Ozan, 2004).

1.4. Parkinson

Parkinson hastalığı (PH), merkezi sinir sistemini etkileyen, ilerleyici bir nörolojik bozukluktur. Parkinson hastalığı, dopamin adı verilen bir kimyasalın beyinde azalmasıyla ilişkili bir hastalıktır ve bu durum motor fonksiyonları etkileyerek çeşitli hareket bozukluklarına yol açar. Parkinson hastalığı, genellikle 60 yaşın üzerindeki bireylerde görülür ve yaşlandıkça riski artar. Ancak, daha erken yaşlarda (genç Parkinson) da başlayabilir (Kalia, & Lang, 2015). Parkinson hastalığının temel nedeni, beyindeki substantia nigra adı verilen bölgede yer alan dopamin üreten hücrelerin zarar görmesi ve ölümüdür. Dopamin, hareketleri koordine eden bir nörotransmitterdir. Dopamin üretiminin azalması, hareketlerin düzgün şekilde kontrol edilmesini zorlaştırır. Parkinson hastalığı genellikle motor (hareketle ilgili) ve non-motor (harekete bağlı olmayan) semptomlar olarak iki ana gruba ayrılır. Parkinson hastalığının tanısı, genellikle klinik değerlendirmeye dayalıdır. Hastalık, genetik testler veya kan testleriyle kesin olarak teşhis edilemez, ancak beyin görüntüleme yöntemleri (örneğin dopamin taşıyıcı taraması) ve motor semptomların gözlemi ile tanı konulabilir. Parkinson hastalığının kesin bir tedavisi yoktur, ancak semptomları kontrol altına alacak çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır (Jankovic, 2008; Savica, & Peterson, 2012).

1.4.1. Epidemiyoloji

Sağlık hizmeti kullanımına ait tahminlerde, PH (Parkinson Hastalığı) insidansı yılda 100.000'de 5 ile 100.000'de 35'in üzerinde yeni vaka arasında değişiklik göstermektedir. Parkinson insidansı, 60 ile 90 yaşları arasında 5 ile 10 kat artış göstermektedir. PH prevalansı da yaşla birlikte artış göstermektedir. PH teşhisi konduktan sonraki ilk on yılda, hastalıktan etkilenmeyen bireylere kıyasla ölüm oranı artmamıştır, ancak bundan sonraki yıllarda artış olduğu görülmektedir. Küresel nüfus yaşlandıkça, PH prevalansının önemli ölçüde artması ve önümüzdeki yirmi yılda iki katına çıkması beklenmektedir (Simon, Tanner, & Brundin, 2020).

PH'nin, çoğu popülasyonda erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Cinsiyetle ilişkili genetik mekanizmaların varlığı veya çevresel risk faktörlerine maruz kalma da cinsiyete özgü farklılıklar olduğu görülmektedir (Radhakrishnan, & Goyal, 2018).

1.4.2. Etiyoloji

Parkinson hastalığının etiyolojisi bugüne kadar tam olarak belirlenememiştir. Nöropatolojik incelemeler, genetik analiz ve epidemiyolojik çalışmalar içeren modern PH deneysel modelleri, PH'nin ayrıntılı hastalık durumunu açıklamaya gayret göstermiştir. İlginçtir ki, araştırmacılar bu hastalık durumunun ifadesinden sorumlu olan 10 ayrı lokustan oluşan PH ile ilişkili genlere yoğunlaşmaktadır (Jagadeesan ve ark., 2017).

Çoğu PH vakasının çevresel ve genetik faktörlerin birleşik etkilerinden kaynaklanan çok faktörlü bir etiyolojisi olduğu düşünülmektedir. Toksik kimyasallara maruz kalma ve kafa travması PH riskini artırabilirken, belirli yaşam tarzı faktörleri riski azaltmaktadır. Genetik duyarlılık faktörleri çevresel maruziyetlerin etkilerini değiştirmektedir. Belirli genlerdeki tanımlanabilir mutasyonlar vakaların yaklaşık %5-10'unda PH'ye neden olsa da bu mutasyonlar PH'li çoğu kişide yoktur. Dahası, PH ile ilişkili en yaygın genetik mutasyonlar eksik penetransa sahiptir ve bu da diğer çevresel veya genetik faktörlerin dahil olduğunu göstermektedir. Monozigotik ve dizigotik ikizlerdeki uyum oranlarını karşılaştıran bir çalışma, PH'nin kalıtımının yalnızca %30 olduğunu tahmin etmiştir ve bu da PH riskinin çoğunluğunun çevresel ve davranışsal faktörlerle bağlantılı olduğunu göstermektedir (Goldman ve ark., 2019).

1.4.3. Patofizyoloji

PH'de otonomik nöropatolojinin iki temel özelliği otonomik nöronal yıkım ve α-sinüklein birikimindeki artıştır. Nöronal yıkım nöron kaybı, sinir lifi dejenerasyonu ve sinaps kaybı ile bilinmektedir. α-sinüklein birikimi Lewy cisimciklerinin oluşumu ile karakterizedir. Merkezi otonomik kontrol merkezleri arasında korteks, insula, hipotalamus, beyin sapı ve omurilik bulunur ve bu bölgelerde hem nöronal yıkım hem de α-sinüklein birikimi görülmüştür. Periferik otonom sinir sisteminde nervus vagus, sempatik sinir lifleri ve enterik nöral pleksus gibi yapılar nöronal yıkım sergiler ve α-sinüklein patolojisi de yaygındır ve hatta merkezi nöropatolojiden önce bile meydana gelebilir (Chen, Li, & Liu, 2020).

PH'nin genetik formları tüm vakaların yalnızca %5-10'ununda görülmektedir. Aile öyküsünün varlığı, hastalığın erken başlangıcı ve belirli klinik özellikler (örneğin, başvuru semptomu olarak distoni), bir hastada hastalığın genetik formu olduğu düşünülmektedir.

PH'de tanımlanan ve nedensel olduğu kanıtlanan başlıca genler arasında Parkin (PARK2), Lösin açısından zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2/PARK8), Alfa sinüklein (SNCA-PARK1/PARK4), PTEN kaynaklı varsayımsal kinaz 1 (PINK1/PARK6), DJ1 (PARK 7), ubikitin C-terminal hidrolaz benzeri 1 (UCH-L1) ve ATPaz tipi 13A2 (ATP13A2) vardır (Radhakrishnan, & Goyal, 2018).

PH'nin patofizyolojisi, substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların kaybını veya dejenerasyonunu ve alfa-sinüklein (aSyn), ubikitin gibi proteinler içeren anormal hücre içi agregalar olan Lewy cisimlerinin birikimi ile karakterizedir (Dickson ve ark., 2009).

1.5. Klinik Belirtiler

1.5.1. Motor Semptomlar

Tremor

Klasik asimetrik 4-6 Hz (Hertz) istirahat titremesinin varlığı, James Parkinson tarafından 1817'de ilk kez açık bir şekilde tanımlanmasından bu yana Parkinson hastalığının (PH) klinik tanısı için önemli bir kriter olmayı sürdürmüştür. Titreme aynı zamanda PH'nin en belirgin klinik belirtilerindendir ve şiddeti veya motor fonksiyon üzerindeki etkisi sınırlı olsa bile rahatsızlık verici olabilmektedir. PH titremesinin patofizyolojisi henüz tam olarak belirlenememiş olup bradikinezi ve rijiditenin aksine şiddeti nigro-striatal dopaminerjik denervasyonun genel derecesiyle bağlantılı değildir (Pirker, Katzenschlager, Hallett, & Poewe, 2023).

Titreme, PH'deki en çok görülen motor belirtilerden biridir ve hastalık seyri sırasında hastaların %75'ini etkilediği görülmüştür. Dahası, titreme baskın ve en sıkıntılı motor belirti olabilir. PH'deki klasik titreme baskın olarak "hap yuvarlama" tipindedir ve genellikle gönüllü hareketlerle azalır. Yaklaşık %80'inde, çoğunlukla ellerin istirahat halinde hap yuvarlama tipi titremesi olan uzuv titremesi bulunmaktadır. Hap yuvarlama, başparmak ve işaret parmağının temas etme ve dairesel bir hareket yapma eğilimiyle karakterizedir. Bazen titreme bacakları da etkiler ve diğer titreme tipleri meydana gelebilmektedir (Sveinbjornsdottir, 2016).

Bununla birlikte, istirahat bileşeninin kinetik ve/veya duruşsal titremeyle bir arada olması ender değildir. Kinetik titreme, yazma gibi el hareketleri sırasında veya parmak-

burun muayenesi sırasında açıkça görülmektedir. Duruşsal titreme, kolları yerçekimine karşı uzatırken meydana gelir (Abusrair, Elsekaily, & Bohlega, 2022).

Tekrar ortaya çıkan titreme, eller yerçekimine karşı bir duruşta tutulduğunda kısa bir gecikmeden (saniyeler) sonra titremenin "tekrar ortaya çıkması"nın görüldüğü bir duruşsal titreme şeklidir (Dirkx, Zach, Bloem, Hallett, & Helmich, 2018).

Literatürde, aksiyon titremesi genellikle kinetik veya duruşsal titreme olarak isimlendirilir. PH'deki titreme, fenomenolojisine göre yakın zamanda dört kategoriye ayrılmıştır: Tip I, titremenin 4-6 Hz'lik saf bir dinlenme bileşeni olduğu; Tip II, dinlenme titremesinin benzer frekanstaki bir eylem bileşeniyle ilişkili olduğu; Tip III, hastalarda izole bir eylem titremesinin olduğu ve Tip IV, her biri değişken frekansta olan karışık bir dinlenme ve eylem titremesinin bir arada bulunduğu titremedir (Gironell ve ark., 2018).

Bradikinezi

Parkinson hastalığının başlıca motor semptomlarından biri Yunancadan türetilen ve hareketin (kinesis) yavaşlığı (bradi-) anlamına gelen bradikinezidir (Berardelli, Rothwell, Thompson, & Hallett, 2001). Bradikinezi, ilk olarak James Parkinson tarafından tanımlanan 'titremeli felç'in 'felç' kısmıdır ve bu perspektifte 'azalmış kas gücü' olarak isimlendirilmiştir (Parkinson, 2002). Bazı istisnai durumlarda, bradikinezi terimi geniş bir açıdaki motor bozuklukları anlatmak için kullanılır ve çoğunlukla düşük genlikli hareket anlamına gelen hipokinezi ve hiç hareket olmaması anlamına gelen akinezi terimleriyle birbirinin yerine kullanılabilir (Schilder, Overmars, Marinus, Van Hilten, & Koehler, 2017).

Bradikinezinin bir diğer tanımı bazal ganglionların birincil motor kortekse ileti vermemesinin bir sonucu olarak meydana gelmesidir (Albin, Young, & Penney, 1989). Derin beyin stimülasyonu (DBS) elektrotları aracılığıyla doğrudan bazal ganglion kayıtlarına dayanan daha yeni kanıtlar ve invaziv olmayan beyin stimülasyonu ve nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, bazal ganglionların görevini daha iyi tanımlamış ve Parkinson hastalığında bradikinezinin patofizyolojisinde diğer beyin yapılarının da etkisinin olabileceğini ve bu etki eden yapılar arasında cerebellumun da bulunduğunu ortaya çıkarmıştır (Bologna, Paparella, Fasano, Hallett, & Berardelli, 2020).

Parkinson hastalığında bradikinezinin klinik değerlendirmesi, günümüzde MDS Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (MDS-UPHRS) bölüm III baz alınarak yapılmaktadır (Goetz ve ark, 2008). MDS-UPHRS ölçeğinde, farklı hareketler sırasında ekstremite bradikinezisi değerlendirilir. Değerlendirme yapan kişiden 10 tekrarlı hareket sırasında hızı, genliği, tereddütleri ve durmaları veya azalmaları derecelendirmesi beklenir. Aynı şekilde, kendiliğinden göz kırpma sıklığında azalma, yüzde maskeli ifade veya

kendiliğinden gelen gülümseme ve dudakların birbirinden uzaklaşması dahil olmak üzere yüz ifadesinin kaybı, diğer bir ismi ile hipomimiyi yani yüz bradikinezisini değerlendirmek için göz önünde bulundurulur. MDS-UPHRS ile MBRS ölçeklerinin birbirinden farkı değerlendiren kişinin hız, genlik ve ritmi ayrı ayrı değerlendirmesidir. Buna ek olarak Değiştirilmiş Bradikinezi Derecelendirme Ölçeği (MBRS) gibi diğer ölçekler de tavsiye edilmiştir (Kishore ve ark., 2007).

Rijidite

Rijidite, Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği'nin en son belirlediği kriterlerine göre Parkinson hastalığı (PH) tanısı koymada bradikinezi ile bağlantılı bir kardinal motor belirti olarak açıklanır. Parkinsonda ortaya çıkan rijidite, çoğunlukla değerlendirme yapan kişi tarafından kas gruplarının pasif olarak hareket ettirilmesi ile araştırılan, eklemlerde ortaya çıkan, düzgün ve hızdan bağımsız artmış kas tonusu olarak tanımlanır (Asci ve ark., 2023).

PH'de rijiditenin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır; rijiditenin uzun latent refleks özellikleriyle bağlantılı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yalnızca gerilme ve gevşeme reflekslerindeki anormallikler ve kasların mekanik özellikleri değil, beraberinde spinal refleksler üzerindeki anormal bazal ganglion aktivitesinin muhtemel etkileri olabileceği de düşünülmüştür (Berardelli, Sabra, & Hallett, 1983; Xia, Muthumani, Mao, & Powell, 2016; Pasquereau, & Turner, 2013; Raoul ve ark., 2012).

Postural İnstabilite

PH'nin başlıca semptomlarından biri, hastalığın tüm evrelerinde baş gösterebilen nöronal lezyonların neden olduğu duruşsal dengesizliktir ve postüral instabilite günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilmesinde zorluklara, düşmelere ve yaralanmalara neden olur. PH'li bireylerin aynı yaştaki yaşlı yetişkinlere göre daha fazla denge problemi ve daha yüksek düşme riski yaşadıkları açıklanmıştır (Çoban, Belgen Kaygısız, & Selcuk, 2021). Duruş değişiklikleri arasında denge sağlamada güçlük, fleksiyonda duruşu sürdürme ve gövde rotasyonunun azalması yer almaktadır. Postüral instabilite Parkinson hastalığında önemli bir problemdir; düşmeye eğilimi ve olasılığını arttırır (Me, 2009). PH'de denge bozukluklarının başat sebepleri arasında kas güçsüzlüğü, rijidite, bradikinezi, donma fenomeni ve bilişsel işlevdeki aksaklıklar vardır (Mak, Wong-Yu, Shen, & Chung, 2017).

Hastalığın ilerlemesiyle ortaya çıkan, kişinin kendi ağırlık merkezini kovalıyormuş gibi, hızın azalması ve adımın kısalmasıyla karakterize, festinasyon adı verilen bir yürüyüş bozukluğuna sebep olur ve hastanın ağırlık merkezi öne doğru devrilme eğilimi gösterir. Festinasyon yürüyüşü, basınç ve kütle merkezlerinin değişmesiyle, denge tepkilerinin

azalmasıyla veya yürüyüş kinematiğindeki değişikliklerin bir sonucu olarak meydana çıkmaktadır.

Yürüyüş kinematiğindeki değişiklikler, eklem hareketindeki ve kalça fleksiyonundaki değişikliklerle karakterizedir ve bu da topuğun hareketinde farklılığa yol açmaktadır. Topuk-ayak parmağı ilerlemesinden ziyade, hasta düz tabanla yere basar veya hastalığın ilerlemesiyle, yürüyüşü önemli ölçüde tehlikeye atan bir topuk-ayak parmağı ilerlemesi ortaya çıkmaktadır (Merello, Fantacone, & Balej, 2010).

1.5.2. Premotor Semptomlar

Kabızlık

Kabızlık, otonomik sistem ve gastrointestinal bozuklukları olan PH hastalarında sıklıkla görülen semptomlardan biridir (Sakakibara ve ark., 2003). Parkinson hastalığı (PH) ile ilişkili kabızlık hem hastalığın oluşumunu hem de hastalığın ilerlemesinde etkili faktörlerden biridir (Yin, & Zhu, 2022). PH hastalarının yaklaşık %50-80'ininde kabızlık belirtisi görülmektedir (Ashraf, Pfeiffer, Park, Lof, & Quigley, 1997).

Yapılan çalışmalar, kabızlığın PH'nin süresi ve şiddetiyle bağlantılı olduğunu ve kabızlığın sıklığı ve şiddetinin PH'nin ilerlemesiyle arttığını ortaya koymaktadır (Edwards, Quigley, Hofman, & Pfeiffer, 1993). Kabızlığın PH üzerinde %76,56'lık önemli bir etkisi bulunmaktadır ve kabızlık bağırsakta mikrobiyal değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler bağırsak iltihabına ve PH semptomlarını ortaya çıkarabilir (Flint, Duncan, Scott, & Louis, 2007). Gecikmiş kolon geçişi ve çıkış tıkanıklığı PH ile ilişkili kabızlığın nedenleri arasındadır (De Pablo-Fernández, Passananti, Zárate-López, Emmanuel, & Warner, 2019). PH'li hastaların yaklaşık %80'inde, sağlıklı kontrol deneklerinde görülenden genellikle iki kat daha uzun olan yavaş bir kolon geçişi bulunmaktadır (Stirpe, Hoffman, Badiali, & Colosimo, 2016). PH ile ilişkili Lewy cisimcikleri, enterik sinir sisteminin VIPerjik nöronlarında yer almaktadır ve bu, daha yavaş bir intestinal geçişin öncelikle inhibitör motor nöronlarının kaybından kaynaklanan bozulmuş refleks gevşemesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Stocchi, & Torti, 2017). Beyin ve enterik sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimi sağlayan bağırsak-beyin eksenindeki değişiklikler PH patogenezinde etkili olmaktadır. PH hastalarının gastrointestinal kanallarından alınan doku örneklerinde alfa-sinüklein agregatlarına da rastlanmıştır (Klann ve ark., 2022).

Yapılan bir çalışmada, sempatik ganglionlardaki Lewy cisimcikli nöronların tirozin hidroksilaza karşı immünoreaktif olduğunu göstermektedir; bu da yavaş geçişin plexus myentericus ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (Singaram ve ark., 1995). Bir diğer çalışmada ise, dopaminin asetilkolin salınımını engellediğini ve presinaptik D2 reseptörleri aracılığıyla bağırsak hareketliliğini yavaşlattığını ortaya çıkarmıştır (Li, Schmauss, Cuenca, Ratcliffe, & Gershon, 2006).

PH'de sıklıkla görülen kabızlığın altında yatan faktörler çok yönlüdür. Fiziksel zayıflığın yanı sıra, sıvı alımının azalması gibi yaşam tarzı riskleri de kabızlığın baş göstermesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Ueki, & Otsuka, 2004). Aynı zamanda dışkılama kaslarının koordine olmayan bir şekilde çalışması sonucu çıkış tıkanıklığına yol açan pelvik taban disinerjisi, PH'li hastaların %60'ından fazlasında görülmektedir (Bassotti ve ark., 2000).

PH'de görülen kabızlığın semptomatik olarak tedavisi daha zordur ve PH'li hastaların yaşam kalitesinde önemli aksaklıklara sebep olmaktadır (Pfeiffer, 2016).

Anosmi

PH'nin patogenezinin koku alma veya gastrointestinal sinir terminallerinden kaynaklandığı ve α-sinüklein (α-sin) yanlış katlanmasının ve agregasyonunun önemli ölçüde etkili olduğu düşünülmüştür (Braak ve ark., 2003). Braak evreleme sistemi, PH'nin patolojik bir özelliği olan alfa-sinüklein agregatlarının ilk etapta bulbus olfactorius'ta ve nervus vagusun dorsal motor çekirdeğinde yer edinmesi sebebiyle başlangıç semptomları ortaya serer (Braak, Rüb, Gai, & Del Tredici, 2003). Dolayısıyla, α-sin agregatlarının ilk oluşumunun bulbus olfactorius'ta bulunan nöronların terminal uçlarında ve nervus vagusun dorsal motor çekirdeğine giden intestinal pleksusun parasempatik nöronlarında oluşum gösterdiğini belirten "çift vuruş hipotezi" öne atılmıştır (Hawkes, Del Tredici, & Braak, 2007).

Çift vuruş hipotezine göre, alfa-sinüklein'in beyine yayılma yollarından biri, bağırsaklardan başlayıp beyne ulaşan enterik sinir sistemi aracılığıyla gerçekleşir. Bu yol, otonom sinir sistemi ve premotor REM (Rapid Eye Movement) uyku bozukluğu (RBD) ile bağlantılıdır ve vücuda daha fazla etki gösteren alt tiplerin varlığına işaret etmektedir. Diğer bir alfa-sinüklein patolojisi yolu ise, koku alma sinir yoluyla başlar. Bu yol, olfaktör soğanı ve ön olfaktör çekirdeğini takiben olfaktör tüberkül, piriform korteks, periamigdaloid korteks ve entorinal korteks gibi ilgili beyin bölgelerine yayılır. Ancak, bu yol üzerinden alfa-sinüklein'in beyine girişine dair kanıtlar hala tartışmalıdır çünkü koku alma dışı kortikal bölgelerde belirgin lezyonlar gözlemlenmemiştir (Braak ve ark., 2003).

Hastalık ilerledikçe koku alma sisteminde Lewy cisimcikli patoloji artar, ancak çoğu çalışma hiposmi ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkide sonuçlar tutarlı değildir (Berendse, Roos, Raijmakers, & Doty, 2011). Hastalığın süresi ile koku alma disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi tartışan az sayıda çalışma vardır ve bunların çoğu açık bir korelasyon göstermemiştir ve hatta bazı uzunlamasına çalışmaların sonuçları bile tutarsızdır (Ercoli ve ark., 2022).

REM Uyku Bozukluğu

PH hastaları sıklıkla uykusuzluk yaşarlar, çoğunlukla uyku sürdürme bozukluğu olarak, ancak aynı zamanda uykuya dalma veya sabah erken uyanma bozukluğu olarak da görülür. Uykusuzluk tanısı her zaman öznel semptomlara dayanır. Hastalar uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede zorluk, erken uyanma veya dinlendirici olmayan uyku, öznel endişe veya gündüz bozukluğu ile ilişkili olarak bildirirler. PH hastalarında öznel uykusuzluk şikayetlerine ek olarak, genellikle uyku makro ve mikro yapısının bütünlüğünde önemli ölçüde bir bozulma vardır (Stefani, & Högl, 2020). Uyku bozuklukları PH hastalarında yaygındır ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Genellikle yeterince tanınmaz ve yetersiz tedavi edilirler. Sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında PH'deki yaygın uyku sorunlarına ilişkin farkındalığın artırılması gereklidir. PH'deki uyku bozukluklarının mekanizmaları yeterince anlaşılmamıştır. Kişiye özel tedavi ve etkililik kanıtları eksiktir. Uykusuzluk, aşırı gündüz uykululuğu, uykuda solunum bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, sirkadiyen ritim bozuklukları ve REM uyku davranış bozuklukları dahil olmak üzere PH'deki en yaygın uyku bozukluklarının belirli özellikleri vardır (Gros, & Videnovic, 2020).

İdiyopatik REM uyku davranış bozukluğu (iRBD), Parkinson hastalığının, Lewy cisimcikli demansın ve çoklu sistem atrofisinin güçlü bir erken belirtisidir (Postuma ve ark., 2019). İzole RBD'nin (REM uyku davranış bozukluğu) varlığı, özellikle PH, çoklu sistem atrofisi (MSA) ve Lewy cisimcikli demans (DLB) içeren α-sinükleinle ilişkili Parkinsonizm olmak üzere yakın nörodejeneratif hastalığın habercisi olduğundan, bir prodromal biyobelirteç oluşturur (Schenck, Bundlie, & Mahowald, 1996). Ayrıca, PH hastalarındaki RBD hem motor hem de motor olmayan semptomların daha hızlı ilerlemesiyle ilişkilidir (Vendette ve ark., 2007).

Ancak PH'de RBD (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder) prevalansı üzerine yapılan çalışmalar kesin sonuç vermemektedir çünkü geniş bir frekans aralığı bildirmektedirler; bu durum büyük olasılıkla RBD taraması için kullanılan farklı yöntemlere ve değişken popülasyonların dahil edilmesine bağlıdır. Yakın zamanda yapılan bir inceleme,

PH hastalarının yaklaşık yarısının atoni veya RBD olmaksızın REM uykusuna sahip olduğunu belirten önemli miktarda literatürü özetlemiştir (Barone, & Henchcliffe, 2018).

REM uykusunun uyku periyodunun ikinci yarısında daha sık olduğu iyi bilinmektedir. Ancak, klinik PSG kurulumları normalden erken sabah uyanmalarını içerir ve bu da potansiyel olarak REM uykusu miktarının azalmasına ve doğru bir alışılmış durumun sınırlanmasına yol açabilir. Gece ilerledikçe iki doğal süreç meydana gelir, REM döngülerinin uzunluğunda bir artış ve REM yoğunluğunda bir artış, REM uykusu sırasında hızlı göz hareketlerinin (REM) sıklığının bir ölçüsü, dakikadaki oküler hareket sayısı olarak hesaplanır (Saleh ve ark., 2022).

REM uykusu sırasında tekrarlayan uykuyla ilişkili vokalizasyon ve/veya karmaşık motor davranışları olarak tanımlanan bir parasomnidir. Polisomnografi, REM uykusu sırasında normal kas tonusunun kaybolduğunu (kas atonisinin kaybı) ortaya koyar. RBD taklitlerinin yaygınlığı göz önüne alındığında, elektromiyografik analiz ile polisomnografi altın standarttır. Hastalar genellikle "rüyalarını canlandırıyor" gibi görünür (Idzikowski, 2014). REM uykusu sırasında rüya canlandırma davranışıyla ilişkili canlı rüyalarla kendini gösteren bir parasomni olan hızlı göz hareketi (REM) uyku davranış bozukluğudur (RBD). Hayvan ve insan çalışmaları, REM uykusundaki lezyonların veya işlev bozukluğunun ve pontomedüller yapılardaki motor kontrol devrelerinin RBD fenomenolojisine neden olduğunu ve bu yapıların dejenerasyonunun PH geliştirenlerde parkinsonizm başlangıcından yıllar veya on yıllar önce RBD'nin varlığını açıklayabileceğini göstermiştir (Boeve, 2013).

Patofizyoloji RBD, locus coeruleus/subcoeruleus kompleksi de dahil olmak üzere REM uykusunu düzenleyen yapıların pontomedüller disfonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (Boeve ve ark., 2007).

Depresyon

Depresif bozukluklar Parkinson hastalığı (PH) olan hastalarda yaygındır ve hastalığın birçok başka klinik yönünü etkiler. Depresif bozukluklar, içsel duygusal sıkıntıya neden olmasının yanı sıra, PH hastalarında yaşam kalitesini, motor ve bilişsel eksiklikleri, işlevsel yetersizliği ve diğer psikiyatrik komorbiditeleri olumsuz etkiler (Marsh, 2013).

Genel olarak, PH'li hastaların %40-50'sinde klinik olarak anlamlı depresif bozuklukların meydana geldiği kabul edilmektedir. Bu nedenle, depresyon PH'de en sık bildirilen nöropsikiyatrik bozukluklardan biridir. Ancak, bildirilen yaygınlık, "vaka olma" tanımlarına, örneklenen popülasyona, hangi depresif alt tiplerin veya ayrı ruh hali bozukluklarının araştırıldığına ve sunum ve gidişattaki heterojenliğe göre farklılık göstermektedir. Standart tanı kriterleri kullanan klinik görüşmeler, araştırma çalışmalarında

psikiyatrik tanılar koymak için "altın standarttır". Vaka olma, öz bildirim veya klinisyen tarafından derecelendirilen psikiyatrik semptom derecelendirme ölçeklerindeki seçili kesme puanlarına göre de tanımlanabilir. Bu yaklaşım, yaygınlığın bir barometresini sağlar, ancak hastalık şiddeti hafiften belirgine kadar değiştiği, semptomlar epizodik veya kalıcı olabileceği ve semptom profilleri, özellikle semptomlar tedavi edildiğinde değiştiği için oranları hafife alır (Chagas ve ark., 2014).

PH'nin kesitsel çalışmalarında, depresif bozuklukları olanların yarısından biraz daha azında majör depresyon vardır; çoğunda daha hafif "majör olmayan" depresyon formları vardır. PH depresyon çalışmaları üzerine yapılan bir incelemede, distimi, minör depresyon ve majör depresyonun ortalama yaygınlığı sırasıyla %22,5, %36,6 ve %24,8 idi (Slaughter ve ark., 2001).

Majör veya majör olmayan depresif bozukluklar için standart tanı kriterlerini karşılamayan klinik olarak ilgili depresif fenomenler olarak tanımlanan subsendromal depresyon da belirgindir. Örneğin, sadece "kapalı" durumlarda depresif semptomlar yaşayan hastalar subsendromal depresyona sahip olarak sınıflandırılabilir. Her ne kadar tanısal klinik görüşmenin yerini tutmasa da, depresyon değerlendirme ölçekleri klinik olarak anlamlı depresif semptomları tanımlamak, majör ve minör depresif bozuklukların varlığını tahmin etmek için tarama araçları olarak veya tedavi yanıtını izlemek için de kullanılır (Williams ve ark., 2012).

PH'de depresyonun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir. Psikolojik faktörler önemlidir, ancak psikososyal faktörler ve engellilik PH'deki depresif bozuklukların baskın belirleyicileri değildir. Aksine, altta yatan nörodejeneratif hastalık ve somatik tedavileriyle ilişkili nörobiyolojik faktörler, engellilik açısından eşleştirilen diğer kronik engellilik koşullarına sahip hastalarla karşılaştırıldığında PH'de daha yüksek oranda depresif semptom için bir bağlam sağlar (Chaudhuri, & Schapira, 2009).

Depresif sendromların başlangıcı ve doğal seyri, motor bozukluğun seyriyle paralellik göstermez. PH tanısından hemen önceki "premotor" yıllarda depresyon geçmişinin olasılığı iki kat daha fazladır, bu da nörodejeneratif sürecin hareket bozukluğu da ortaya çıktıkça prodromal ruh hali bozukluklarına katkıda bulunduğuna dair kanıt sağlar.

Substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların ve intranöronal Lewy cisimlerinin dejenerasyonu, PH'nin imza nöropatolojik lezyonlarıdır. Bununla birlikte, PH'de nörolojik hastalığın orta beynin ötesine uzandığı ve ayrıca noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların ayrı ayrı kaybını içerdiği iyi bilinmektedir. Bu nöronal sistemler birlikte, PH hastalarında ve genel popülasyonda ruh hali ve ödül sistemlerinin düzenlenmesi

ve ruh hali bozuklukları ile ilişkilidir (Aarsland, Påhlhagen, Ballard, Ehrt, & Svenningsson, 2012).

Depresyon gelişimi için yaygın bir model, mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik nöronların dejenerasyonunun orbitofrontal disfonksiyona neden olduğunu, bunun da dorsal raphe'deki serotoninerjik nöronları bozduğunu ve depresyonla ilişkili orbitofrontal-bazal ganglion-talamik devrelerin disfonksiyonuna yol açtığını öne sürmektedir (Mayberg, & Solomon, 1995).

Depresyonlu PH hastalarında, depresyonu olmayanlara göre dopamin taşıyıcı aktivitesinin, frontal kan akışının ve kaudat-frontal glikoz metabolizmasının azaldığına dair kanıtlar bu kavramsallaştırmayı desteklemektedir. Bu bulgular, PH depresyonunu kortikal-limbik devrelerdeki beyaz cevher kaybıyla ilişkilendiren yapısal nörogörüntüleme çalışmalarıyla tutarlıdır (Kostic ve ark., 2010).

Depresif bozuklukların birçok belirtisi PH'nin fiziksel özellikleriyle örtüşmektedir. PH depresyonunun yetersiz teşhisini önlemek için, Ulusal Sağlık Enstitüleri çalışma grubu, örtüşen somatik özelliklerin depresif bozukluğun özellikleri olarak kabul edildiği ve yalnızca PH'nin özellikleri olarak kabul edilmediği kapsayıcı bir tanı yaklaşımı önerdi. Ayrı doğrulama çalışmaları, PH'de majör depresyon, minör depresyon ve distimi için Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Tanı ve İstatistik El Kitabı'nın (DSM-IV) dördüncü baskısının tanı kriterlerinin kullanımını desteklemektedir (Starkstein ve ark., 2008).

Depresif bozuklukların tedavisi, semptomlar devam ettiğinde ve sıkıntıya veya işlev bozukluğuna katkıda bulunduğunda endikedir. Tedavi yaklaşımı hastaya göre kişiselleştirilmeli ve uygun şekilde ilaçlar, ruh hali bozukluğu ve PH ile ilişkisi hakkında eğitim, ruh hali semptomlarıyla başa çıkma stratejilerini iyileştirme becerilerinin kolaylaştırılması ve duygusal destek dahil olmak üzere çok boyutlu olmalıdır. Antidepresan ilaçlar ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) üzerine yakın zamanda yapılmış tek merkezli ve çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler) PH'de majör ve majör olmayan depresyon için terapötik seçeneklere dair kanıt sağlar (Armento ve ark., 2012).

1.5.3. Motor Dışı Semptomlar

Anksiyete

Parkinson hastalığının motor olmayan semptomları arasında genellikle tedavi edilmeyen ve genellikle PH hastalarında belirgin olan anksiyete yer alır. PH'deki anksiyete, konsantrasyon eksikliği, sürekli endişe hissi, kas gerginliği ve titremelerin artan şiddeti ile

tanımlanır (Dissanayaka ve ark., 2010). Genellikle göz ardı edilmesine rağmen, PH'li hastaların yaklaşık %31'i anksiyete semptomları gösterir (Broen ve ark., 2018).

PH'de anksiyetesi olan hastalar, anksiyetesi olmayan bu hastalara göre daha fazla sakatlık ve daha kötü refah gösterir. Dahası, yürüyüşte bozukluklar ve yürüyüşün donmasının anksiyete semptomlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, anksiyete, hareket bozukluklarıyla ilişkili önemli bir PH semptomu olarak kabul edilmelidir (Martens ve ark., 2016).

Korku devresi ve limbik kortiko-striato-talamokortikal devreler korku ve kaygıda paralel bir rol oynar. Korku devresi amigdalayı ve ön singulat korteksi, medial prefrontal korteksi, insular korteksi, hipokampüsü ve striatumu içerir (Shin, & Liberzon, 2010). Limbik kortiko-striato-talamokortikal devre prefrontal korteksi, bazal ganglionları ve talamusu içerir. PH hastalarında, dopaminerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik nörodejenerasyon gibi bu devrelerin değişmesi kaygının yüksek yaygınlığını açıklayabilir (Thobois, Prange, Sgambato-Faure, Tremblay, & Broussolle, 2017).

Parkinson hastalığı olan hastalarda anksiyete bozukluklarının neden daha yaygın olduğu bilinmemektedir. Anksiyete, fiziksel semptomlara karşı psikolojik bir tepki olabilir. Parkinson hastalığı olan hastalar, hastalığı olmayan kişilere göre önemli ölçüde daha fazla stres yaşarlar. Parkinson hastalığı olan hastalar sosyal anksiyeteden muzdarip olabilir: hastalar toplum içinde olumsuz değerlendirilmekten korkarlar. Bu da anksiyete ve sosyal geri çekilmeye yol açabilir. Ancak Schi Ver ve arkadaşları, depresif parkinson hastalarında depresif multipl skleroz hastalarına göre çok daha yüksek oranda yaygın anksiyete bozuklukları ve panik atakları buldular (Walsh, & Bennett, 2001).

Bir dizi çalışma, kaygı ile parkinson semptomlarının lateralitesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmalar, Parkinson hastalığı olan hastalarda kaygının esas olarak sol taraflı semptomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Eğer Parkinson hastalığı olan hastalarda kaygı, engelliliğe karşı psikolojik bir tepkiyse, o zaman sağ taraflı parkinsonizmi olan hastaların (baskın ellerini kullanma) daha kaygılı olması beklenir: aslında durum tam tersidir (Rubin, Kurlan, Schiffer, Miller, & Shoulson, 1986). Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, sosyal fobi, fobik bozukluk, agorafobi, obsesif-kompulsif bozukluk ve başka türlü tanımlanmayan anksiyete bozukluğu, Parkinson hastalığı olan hastalarda tanımlanmıştır. Parkinson hastalığı olan hastalardaki tanılar panik bozukluğu, fobik bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu alanlarında kümelenmiş gibi görünmektedir (Lauterbach, & Duvoisin,1991).

Psikoz

2007 yılında, uluslararası bir çalışma grubunun fikir birliği önerileri Parkinson hastalığında psikoz manzarasını yeniden tanımladı. İllüzyonlar, halüsinasyonlar ve sanrılar gibi psikoz semptomları toplu olarak 'pozitif' olarak adlandırılır ve eksikliğin 'negatif' semptomlarının aksine, aşırı işlev veya beyin aktivitesi anlamına gelir. Hepsi uzun zamandır PH'nin motor olmayan belirtileri olarak kabul edilmelerine rağmen, illüzyonlar, halüsinasyonlar ve sanrılar gibi pozitif semptomlar geleneksel olarak farklı klinik çıkarımlara sahip birbirlerinden farklı kabul edilirdi. Özellikle, periferik görsel alandan geçen bir kişi, hayvan veya belirsiz nesne halüsinasyonları (geçit halüsinasyonları), gerçek uyaranların yanlış algılanması (illüzyonlar) ve görsel içeriği olmayan ancak birinin mevcut olduğu 'hissi' olan belirli bir algısal deneyim sınıfının (varlık halüsinasyonları), hayvanların, nesnelerin veya figürlerin oluşturulmuş görsel halüsinasyonları ile aynı klinik önemi taşıdığı düşünülmemiştir. Bu ayrım terminolojiye de yansımış, illüzyonlar ve geçiş ve varlık halüsinasyonları 'iyi huylu' veya 'küçük' halüsinasyonlar olarak tanımlanmıştır (Ffytche ve ark., 2017).

Parkinson hastalığında (PH) pozitif semptomlar hastalığın seyri boyunca değişir. Hastalığın erken dönemlerinde yaşanan semptomlar arasında geçiş halüsinasyonları (bir kişi, hayvan veya belirsiz bir nesnenin çevresel görsel alanda kısa bir süre geçtiğinin görülmesi), illüzyonlar (örneğin, bir ağacın dalını kedi olarak görme) ve varlık halüsinasyonları (birinin yakında olduğu hissi) bulunur. Pareidolia, yüzlerin ve nesnelerin bulutlar, alevler veya ağaç kabuğu gibi biçimsiz görsel uyaranlarda veya halılar veya duvar kağıtları gibi geometrik görsel desenlerde görüldüğü belirli bir illüzyon sınıfını ifade eder. Bu tür illüzyon normal bir algısal deneyim olarak ortaya çıkabilir, ancak PH ve Lewy cisimcikli demans gibi ilgili bozukluklarda sıklığı artar (Ebersbach, 2003).

PH psikozunun altında yatan mekanizma yeterince anlaşılmamıştır. İlk olarak, levodopa dozaj rejimindeki değişiklikleri hesaba katarak bu durumun küçük gözlemsel çalışmaları nedeniyle sadece dopaminin psikoz gelişimini etkilediği varsayılmıştır (Schneider, Iourinets, & Richard, 2017). Son zamanlarda, PH psikozunun hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, raphe çekirdeğinin postsinaptik membranında serotoninin yukarı regülasyonunu ortaya koymuştur. Serotoninin bu hiperaktivitesi, mezolimbik sistemdeki dopaminerjik yolların hiperaktivitesine yol açabilir (Stahl, 2016). Bazı bireylerde, PH psikozunun yönetimi antipsikotik ilaçları içermelidir. Ancak, bu sınıftaki ilaçların çoğu doğrudan dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek PH hastalarında motor semptomların önemli ölçüde kötüleşmesine yol açar. Bu nedenle, tedavi esas olarak

serotonin yolunda yer alan atipik antipsikotiklerle ilişkili olmalıdır (Hawkins, & Berman, 2017).

Anhedoni

Apati ve anhedoni PH'de özellikle yaygındır ve sırasıyla hastaların %40'ını ve %46'sını etkilediği tahmin edilmektedir. Her ikisi de motivasyon sendromlarıdır: apati, aktivitelere başlama ve katılımda azalma olarak tanımlanırken, başlangıçta sadece haz deneyimleme yetersizliği olarak kavramsallaştırılan anhedoninin, artık haz aramak için hareket etmeye yönelik ilginin (yani motivasyonun) kaybını da içerdiği kabul edilmektedir. İlgisizlik ve anhedoni için tedaviler sınırlıdır ve her ikisinin varlığı hem de PH olan hastalarda hastalığın daha şiddetli olmasını ve daha düşük yaşam kalitesini öngörür (Husain, & Roiser, 2018).

Anhedoni, hastanın geçmişte neşeyle gerçekleştirdiği davranışlardan ve aktivitelerden temel zevkleri elde edemediği durumdur. Başka bir deyişle, anhedoni, hastanın zevke olan duyarlılığının azaldığı hastalıklı bir durumdur. PH'deki anhedoni şu şekilde açıklanabilir: (a) dopamini mezolimbik sistemden frontal kortekse ileten dopaminerjik devrenin bozulması, nörodejeneratif süreçte ödül sistemini etkiler; (b) motivasyonun azalması; (c) istekliliğin azalması, kendiliğindenliğin azalması, sosyalliğin kaybı ve neşeli uyaranlara (cinsel eylemler, yemek yeme, sigara içme, içki içme vb.) olan ilginin kaybı (Kaji, & Hirata, 2011).

PH'de anhedoni olarak bildirilen semptomlar arasında, isteksizlikte de azalmış isteklilik ve duygusal bozukluklar gözlenmektedir. Dahası, dopamin sistemindeki bir ödül sistemi bozukluğu olduğu varsayılan mekanizma, ilgisizlik ve anhedoni için ortaktır (Lemke, Brecht, Koester, Kraus, & Reichmann, 2005).

1.5.4. Bilişsel Motor Olmayan Semptom

Demans

Lewy cisimcikli demans hem Lewy cisimcikli demansı hem de Parkinson hastalığı demansını kapsar ve nörodejeneratif demansın ikinci en yaygın nedenidir. Lewy cisimcikli demans, klinik tabanlı çalışmalarda demanslı hastaların %4-8'ini oluşturur ve demans, Parkinson hastalığı olan kişilerde yaygın bir sonuçtur (%80'e kadar) (Taylor ve ark., 2020).

Lewy cisimcikli demans ve Parkinson hastalığı demansı karmaşık ve heterojen bozukluklardır; hastalar çok çeşitli bilişsel, nöropsikiyatrik, uyku, motor ve otonomik semptomlarla ortaya çıkar (McKeith ve ark., 2017). Lewy cisimcikli demans hastalarının yönetimine ilişkin kapsamlı bir kılavuz bulunmamaktadır. Lewy cisimcikli demans

yönetiminin kendine özgü zorlukları vardır: semptomlar hastalar arasında farklılık gösterir ve hatta bir hasta içinde bile zaman içinde değişken bir şekilde ifade edilebilir; semptomlardaki doğal dalgalanmalar hastalığın doğal bir parçasıdır ve sıklıkla bir semptomun tedavisi diğerini kötüleştirebilir. Dahası, bir hastanın semptomları genellikle farklı uzmanlar tarafından yönetilir ve bu da koordine olmayan ve yetersiz bir bakıma yol açar (Killen ve ark., 2016).

Parkinson hastalığı demansı, Parkinson hastalığının geç bir komplikasyonudur ve hastalık süresi 10 yıl veya daha fazla olanların %75-90'ında kümülatif bir yaygınlık gösterir (Buter ve ark., 2008). PHD'nin klinik fenotipinin, erken Parkinson hastalığında görülen klasik disexekütif sendromun ötesine uzanarak tanıma belleği, dikkat süreçleri ve görsel algıdaki ek eksiklikleri ve ayrıca görsel halüsinasyonlar ve bilişsel dalgalanmaları içerdiği artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu özellik kümesi yakın zamanda PHD tanı kriterlerinde açıkça belirtilmiştir (Gratwicke, Jahanshahi, & Foltynie, 2015).

PHD'ye katkıda bulunan patolojik mekanizmaları belirlemedeki en büyük zorluklardan biri, altta yatan hücresel düzeydeki patolojinin heterojen olması, Lewy cisimcikleri, nörofibriler yumaklar, senil plaklar, mikrovasküler hastalık ve arjirofilik inklüzyonların hepsinin katkıda bulunmasıdır (Irwin ve ark., 2012).

1.5.5. Otonom Motor Olmayan Semptomlar

Gastrointestinal Disfonksiyon

Motor olmayan semptomların bir kategorisi gastrointestinal (GI) sistemi içerir. PH'li hastaların yüzde altmış biri siyalore, disfaji, bulantı, kusma, erken doyma, kabızlık, şişkinlik, gastroparezi ve kolon dismotilitesi. Bu gastrointestinal motor olmayan semptomlar, GI sistemindeki kümelenmiş alfa sinüklein patolojisiyle birlikte, PH'nin prodromal döneminde motor semptomların başlamasından on yıl veya daha önce ortaya çıkabilir (Killinger, & Labrie, 2019). Ayrıca, gastrointestinal sorunlar antiparkinson ilaçlarının emilimini ve motor semptom kontrolünü olumsuz etkileyebilir (Pierantozzi ve ark., 2006).

Sindirim sistemine atfedilebilen non-motor semptomlar (NMS) özellikle yaygındır ve sindirim sisteminin tüm uzunluğu boyunca işlev bozukluğu disfaji, şişkinlik, erken doyma ve kabızlık gibi semptomlara yol açar (Fasano, Visanji, Liu, Lang, & Pfeiffer, 2015).

İlginç bir şekilde, kabızlık PH'den on yıldan fazla bir süre önce ortaya çıkabilir ve bu da PH'nin aslında enterik sinir sisteminden kaynaklanabileceği ve vagus siniri aracılığıyla

MSS'ye yayılabileceği yönündeki nispeten yeni hipotezi desteklemektedir (Braak ve ark., 2003). Destekleyici olarak, PH'nin klinik tanısından birkaç yıl önce çıkarılan gastrointestinal dokularda patolojik alfa-sinüklein agregaları tespit edilmiştir (Stokholm, Hamilton-Dutoit, Danielsen, & Borghammer, 2016). İnsan bağırsak biyopsilerinin in vivo çalışmaları, PH hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında α-sinüklein agregasyonunun sık olduğunu bulmuştur (Lebouvier ve ark., 2010). Benzer şekilde, apandisit vermiformis sağlıklı yetişkinlerde α-sinüklein agregasyonunun sıcak noktasıdır, ancak apendektomize edilmiş bireylerin ileriki yaşamlarında PH riskiyle ilgili çelişkili epidemiyolojik çalışmalar, PH gelişiminde apendiküler α-sinüklein agregasyonunun önemi konusunda şüpheler uyandırmıştır (Svensson ve ark., 2016).

PH'de GI işlev bozukluklarının klinik belirtileri arasında oral ve dental bozukluklar, siyalore (salya akması), disfaji, gastroparezi, malabsorbsiyon, kabızlık ve dışkılama işlev bozukluğu yer alır (Svensson ve ark., 2016). GI komplikasyonlarının hastanın yaşam kalitesi ve ilaç etkinliği üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, hastalığın genel klinik yönetimini sağlamak için semptom şiddetini kontrol etmek önemlidir. Günümüzde, birçok tedavi diyet müdahalelerini, fiziksel terapileri ve bazı durumlarda GI yolunun kas gevşemesini ve kasılmasını hedefleyen ilaç müdahalelerini içerir. Bu tedavi seçenekleri semptomları hafifletmede bir nebze başarılı olmuştur, ancak birçoğunun istenmeyen yan etkileri vardır veya yalnızca kısa süreli rahatlama sağlarlar (Müller ve ark., 2006).

Cinsel İşlev Bozukluğu

Motor semptomlar PH'nin ayırt edici özelliği olsa da uyku bozuklukları, duygusal bozukluklar, gastrointestinal semptomlar ve cinsel işlev bozukluğu (SD) gibi motor olmayan semptomlar yaygındır ve yaşam kalitesi (QoL) üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. SD, PH'de özellikle yaygındır ve erkeklerin %79'una ve kadınların %87'sine kadar etkilenmektedir. Kadınlarda en sık bildirilen SD, genel popülasyona göre iki kat daha fazla yaygınlık gösteren libido kaybıdır ve erektil disfonksiyon PH'li erkeklerde en sık görülen SD'dir. SD, PH'li kişilerin yaşam kalitesi ve ilişkileri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir (Bronner, Royter, Korczyn, & Giladi, 2004). Ancak, yüksek yaygınlığına ve etkisine rağmen, SD klinik uygulamada sıklıkla yeterince bildirilmez ve/veya yeterince tanınmaz ve hastalar veya doktorlar tarafından açıkça ele alınmaz (Kinateder ve ark., 2022).

Cinsel işlev, vücudun otonom, duyusal ve motor sistemlerinin işlevini gerektiren karmaşık bir süreçtir ve nörolojik, vasküler ve endokrin sistemlere bağlıdır, genital organlara yeterli kan temini, dengeli bir hormonal sistem ve sağlıklı bir duygusal durum sağlar. Cinsel işlev, aile ve dini geçmiş, cinsel partner ve öz kavram ve öz saygı gibi bireysel faktörler dahil

olmak üzere çok sayıda psikososyal faktörden etkilenir. Cinsellik, yaşlanma, yaşam deneyimleri (örneğin istismar) ve çeşitli hastalıklar ve bunların tedavileri tarafından değiştirilebilir (Verschuren, Enzlin, Dijkstra, Geertzen, & Dekker, 2010).

SD'nin genç PH hastalarında bile yaygın olduğu bildirilmiştir (ortalama yaş 49,6). Hasta olarak erkeği seçen çiftler daha işlevsiz olmuştur. En sık görülenler ereksiyon bozukluğu ve erken boşalmadır. Hastalar genellikle cinsel istekte azalma da gösterirler. SD semptomları eşlerinde de sık görülür (Brown, Jahanshahi, Quinn, & Marsden, 1990).

Klinik uygulamada, cinsel işlevin tipik PH semptomlarıyla etkilendiği bildirilmektedir. Kas sertliği, bradikinezi ve ince motor kontrolündeki 'sakarlık' cinsel aktiviteleri zorlaştırır ve doz planlaması gündüz aktivitelerini desteklemeyi amaçlıyorsa akşam geç saatlerde daha da kötüleşebilir. Titreme ve diskineziler cinsel uyarılma sırasında artabilir. Hipersalivasyon ve terleme konsantrasyonu azaltır ve hipomimiye ek olarak partner için çekiciliği nesnel olarak azaltabilir ve hastanın öz imajını öznel olarak olumsuz etkileyebilir. Cinsel aktivite sırasında idrar sıkışması ve idrar tutamama (veya idrar tutamama korkusu) kadın PH hastasının özel bir endişesi gibi görünmektedir. Uyku bozukluğu nedeniyle ayrı uyuyarak, partnerler yatak yakınlığını kaybedebilirler. SD ile gelen yeni teşhisli bir PH hastasında, dopaminerjik ilaçlar önce tanıtılmalı ve etkileri takip edilmelidir. Bazen, SD de iyileşecektir. Cinsel aktivitenin motor yönleriyle ilgili zorluklar danışmanlık ve dopaminerjik tedavinin uygun zamanlaması ile aşılabilir. PH'li kadın hastada zayıf kayganlık kayganlaştırıcılarla giderilebilir; cinsel ilişki sırasında sıkışma inkontinansı, mesanenin önceden boşaltılması ve aşırı aktif mesanenin tedavi edilmesiyle giderilebilir (Bronner, & Vodušek, 2011).

Ortostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon (OH), Parkinson hastalığının yaygın bir motor olmayan özelliği olup açıklanamayan düşmelere, senkopa, baş dönmesine, bilişsel bozukluğa, dispneye, yorgunluğa, bulanık görmeye, ayağa kalkıldığında omuz, boyun veya bel ağrısına neden olabilir (Fanciulli, Leys, Falup-Pecurariu, Thijs, & Wenning, 2020).

Ortostatik hipotansiyon (OH), hastalığın seyri boyunca Parkinson hastalığı olan her üç hastadan birini etkileyebilir (Velseboer ve ark., 2019). Bazı hastalarda, OH hem ayağa kalkıldığında kan basıncının (BP) ne kadar düştüğüne hem de bireysel adaptif serebral otoregülasyon mekanizmalarına bağlı olarak asemptomatik kalabilir. PH'de OH çoğunlukla nörojeniktir, yani kalbin ve kan damarlarının post-ganglionik noradrenerjik denervasyonundan kaynaklanır, ancak hipovolemi ve BP düşürücü etkiye sahip ilaçlar da

nörojenik olmayan kökenli OH'ye neden olabilir (Kaufmann, Norcliffe-Kaufmann, & Palma, 2020).

Mevcut OH tanımı, ayağa kalktıktan veya dik pozisyonda eğildikten sonra 3 dakika içinde sistolik kan basıncında en az 20 mmHg veya diyastolik BP'de 10 mmHg'lik bir düşüştür. OH, kalbin üstündeki organlara, özellikle de beyne giden perfüzyonu bozabilir ve doku hipoperfüzyonu semptomlarına neden olabilir. Semptomlar çok sakatlayıcı olabilir, hastanın yaşam kalitesi üzerinde derin bir etkiye sahip olabilir ve morbidite ve mortaliteyi artırabilir (Freeman, 2008).

Normalde, ayağa kalkarak baroreseptörlerin boşaltılması, postganglionik sempatik eferent sinirlerden norepinefrin salınımını tetikleyerek vazokonstriksiyona neden olur. Bu telafi edici vazokonstriksiyon, nOH ile sonuçlanan sinükleinopatili hastalarda yoktur veya zayıflamıştır. PH hastalarında, barorefleks disfonksiyonu ağırlıklı olarak postganglionik eferent sempatik nöronların dejenerasyonundan kaynaklanır. Miyokardiyumu innerve eden postganglionik eferent sempatik nöronların αSyn birikimleri ve lif kaybı nedeniyle işlevsel olarak etkilendiğini gösteren sağlam görüntüleme ve nöropatolojik veriler vardır. Kan damarlarını innerve eden sempatik lifler de etkilenir. Bu, ayakta dururken bozulmuş norepinefrin salınımı ve kusurlu vazokonstriksiyona neden olarak kan basıncının düşmesine neden olur (Kaufmann, & Goldstein, 2013).

1.5.6. Duyusal Motor Olmayan Semptom

Ağrı

Ağrı, Parkinson hastalığında (PH) yaşam kalitesini etkileyen çok sık görülen bir semptomdur, ancak hala yeterince teşhis edilmemektedir ve genellikle yalnızca sistematik olmayan bir şekilde tedavi edilmektedir. Ağrı etiyolojisi ve ağrı karakteri genellikle karmaşık ve çok nedenlidir ve tedavi önerileriyle ilgili veriler sınırlıdır. Ağrı birincil olarak PH ile ilişkili olabilir, ancak sıklıkla omurga veya eklem artrozu gibi ikincil hastalıklarla ilişkilidir. Bununla birlikte, temelde PH ile ilgisi olmayan ağrı bile genellikle akinezi veya depresyon gibi motor veya motor olmayan PH semptomlarıyla şiddetlenir (Buhmann, Kassubek, & Jost, 2020). PH'deki ağrı için bir sınıflandırma sistemi şu ağrı tiplerini tanımlamaktadır: merkezi nöropatik ağrı, periferik nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı (kas-iskelet ağrısı, distonik ağrı, viseral ağrı ve cilt ağrısı dahil) (Allen, Moloney, Van Vliet, & Canning, 2015).

Geleneksel olarak PH'nin, bazal ganglionların substantria nigra'sındaki dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olarak kortiko-bazal ganglionlar-talamokortikal döngüde işlev bozukluğu ile dopaminerjik yolları içeren patolojik bir süreçten kaynaklandığına inanılıyordu. Ancak, son çalışmalar dejenerasyonun vagal sinirin dorsal motor çekirdeğinde ve koku çekirdeğinde başladığına, ardından alt beyin sapına, ardından bazal ganglionlara ve ön beyne ulaştığına ve kortekse kadar uzandığına dair kanıtlar sunmaktadır (Braak, & Del Tredici, 2008). Bu yaygın patoloji hem dopaminerjik hem de dopaminerjik olmayan sinir yollarının etkilendiği ve bunun sonucunda çok sayıda motor ve motor olmayan bozukluğa neden olduğu anlamına gelir. Motor olmayan bozukluklar geniş kapsamlıdır ve bilişsel ve duygusal bozukluklar, otonomik disfonksiyon, uyku bozuklukları ve ağrı dahil duyusal anormallikleri içerir (Jankovic, 2008).

Ağrının tüm klinik evrelerde PH hastalarının %68–95'ini etkileyen (tasarıma, anketlere veya değerlendirilen ağrı türlerine bağlı olarak) en sık görülen motor olmayan şikayetlerden biri olduğu anlaşılmıştır (Buhmann ve ark.,2017). Ağrı deneyimi, duyusal-ayırt edici, duygusal-motivasyonel, bilişsel-değerlendirici ve otonomik-nöroendokrin süreçlerin karmaşık bir entegrasyonundan kaynaklanır (Lim, & Evans, 2011).

Ağrıya yol açan süreç nosiseptörlerin uyarılmasıyla başlar. İnce miyelinli Aδ nosiseptörleri mekanik ve termal uyaranlara yanıt verirken, miyelinsiz C-lif nosiseptörleri (polimodal) genellikle mekanik, termal veya kimyasal uyaranlara yanıt verir. Nosiseptörlerden gelen uyaranlar omuriliğin dorsal boynuz nöronlarına ulaşır. Substantia gelatinosa olarak da bilinen lamina II, omurilikte ağrı modülasyonunda önemli bir rol oynar (Almeida, Roizenblatt, & Tufik, 2004). Bazal ganglionlar, yükselen ve alçalan merkezi ağrı işlemede önemli ölçüde yer alır ve dopamin azalması, multimodal ağrı eşiğinde bir düşüşe neden olur (Blanchet, & Brefel-Courbon, 2018). Ayrıca birincil afferent nosiseptörlerde ağrılı hiperaktivite ile spinal uyarılabilirlikte lokal nörodejeneratif değişiklikler veya azalmış dopaminerjik inen inhibisyon PH'de patofizyolojik olarak önemli gibi görünmektedir. Ancak, dopaminerjik replasman tedavisinin objektif ağrı eşikleri üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların sonuçları levodopa için tartışmalı bulgular ortaya koymaktadır (Brefel-Courbon ve ark., 2005).

İnsan görüntüleme çalışmaları, Parkinson hastalığı olan hastalarda ağrıyla ilişkili kortikal alanların etkilendiğini bulmuştur. PET çalışmaları, ilaçsız durumda ağrı semptomu olmayan Parkinson hastalığı olan hastalarda, sağ IC ve sol ACC'de ağrı uyarımıyla aktivasyonun önemli ölçüde arttığını bulmuştur (Brefel-Courbon ve ark., 2005).

1.6. Parkinsonda Ayırıcı Tanı

Dejeneratif parkinson bozukluklarının klinik açıdan erken ayırıcı tanısı zor olabilir. Ancak PH'nin doğru tanısı, hasta danışmanlığı ve klinik araştırma amaçları için önemlidir. Klinikopatolojik seriler, PH'nin klinik tanısı için hata oranlarının, uzmanlaşmış merkezlerde bile %24 kadar yüksek olabileceğini göstermektedir (Hughes, Daniel, Ben-Shlomo, & Lees, 2002).

Parkinson hastalığı, substantia nigra'da Lewy cisimcikleri ile nöronal kayba bağlı parkinsonizm ile karakterize klinikopatolojik bir varlıktır. Locus coeruleus, dorsal vagal çekirdek ve Meynert'in çekirdek basalis'i gibi diğer beyin bölgeleri de etkilenir, ancak corpus striatum etkilenmez ve tüm vakalarda serebral kortekste en azından bazı Lewy cisimcikleri de bulunur. Hastalık genellikle asimetrik olarak ortaya çıkar (ve seyri boyunca asimetrik kalır) ve akinezi, rijidite ve genellikle uzuvlar istirahat halindeyken görülen ancak postural olabilen veya her ikisi de olabilen ek titreme kombinasyonuyla birlikte görülür. Klinik tanı kriterleri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tarafından formüle edilmiştir. Hastalık serebellar veya piramidal belirtilere neden olmaz, ancak tendon reflekslerinin etkilenen tarafta biraz daha canlı olma eğilimi bazen karışıklığa neden olabilir. Otonomik yetmezlik meydana gelebilir ancak, bozulmuş duruş bozukluğu, donma ve düşmeler gibi, hastalığın geç bir özelliği olma eğilimindedir (Quinn, 1995).

Levodopa preparatları ile tedavi (yeterli dozda, yeterli bir süre boyunca) pratik amaçlar için her zaman önemli klinik iyileşmeye yol açar. Bir hasta levodopaya yanıt vermezse, komplikasyonsuz Parkinson hastalığı çok olası değildir. Ancak, bunun tersi doğru değildir. Bu nedenle, idiyopatik olmayan parkinsonizmli hastaların çoğu levodopaya yanıt vermese veya zayıf yanıt verse de bazılarının iyi veya hatta mükemmel yanıtı vardır, ancak bu genellikle geçicidir. Depresyon, tanı ve tedaviden önce gelebilir, tanı ve tedaviyle aynı zamana denk gelebilir veya bunları takip edebilir. Demans, yaşlı, yaşa uygun kontrollerde olduğundan yaklaşık üç kat daha sık görülür, ancak uzun süredir devam eden şiddetli motor hastalığına rağmen hala sadece azınlığı ve neredeyse hiç gençleri etkilemez. Bu da, çoğu zaman Parkinson hastalığının tek başına bunamaya neden olmak için yeterli olmayabileceğini, yaşa bağlı diğer faktörlerin de gerekli olabileceğini düşündürmektedir (Biggins ve ark., 1992).

Örneğin, postüral instabilite, sık düşme ve ortostatik hipertansiyon gibi semptomlar veya demans semptomları ilkel hastalık evrelerinde mevcutsa, bu, PH'nin ilgili bozukluk olmadığını gösterebilir çünkü bu semptomlar tipik olarak PH'nin daha ilerleyici evrelerinde

ortaya çıkar. Dinlenme tremoru mevcutsa, genellikle PH tanısı yeterlidir (Schustrin, & Chandra, 2017).

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPHRS), hastaları teşhis etmek ve PH'nin şiddetini derecelendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir. Bu derecelendirme ölçeği, doktorların PH semptomlarının azaltılmasında ilaç etkinliğini yakından izlemelerine ve PH'nin uzunlamasına seyrini takip etmelerine olanak tanır (Badoud ve ark., 2016). Parkinson hastalarında hastalık şiddetinin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (UPHRS) yaygın olarak kullanılmaktadır. Postüral instabilite varlığını, hafif ve şiddetli Parkinson hastalığını ayırt etmede ve orta ve ileri Parkinson hastalığında yaşam kalitesini belirlemede yarar sağlar. Testin uygulanması hastalığın şiddetine göre uzun olabilmektedir (Goetz ve ark., 2008).

Parkinson hastalığının tanısı, hastanın semptomlarının klinik değerlendirmesine ve nükleer tıp teknikleriyle desteklenebilen beynin manyetik rezonans görüntülemesine (MRI) dayanır. Yüksek alanlı MRI ve özel diziler, nörodejeneratif bozukluklar için spesifik MRI belirtilerinin tanımlanmasını mümkün kılar. Parkinson hastalığının prodromal evrelerinde beyindeki değişiklikler tespit edilebilir (Aludin, & Schmill, 2021). Genel olarak, Parkinson hastalığında görülen serebral MRI değişiklikleri, öncelikli olarak mezensefalonun SN'sinde yer alan dopaminerjik nöronların yapısal dejenerasyonunun sonucudur. Histolojik ve işlevsel olarak, bu dejenerasyon bu alandaki toplam demir içeriğinde artışla birlikte nöronların yıkımı ile karakterizedir (Dickson, 2018).

1.7. Parkinsonda Tedavi

Semptomatik tedavi Parkinson hastalığı olan hastaların tedavisinde geleneksel yaklaşım, semptomları hafifletmeye yönelik ilaçların uygulanmasıdır. Triheksifenidil ve benztropin gibi antikolinerjik ilaçlar, Parkinson hastalığının klinik belirtileri üzerinde hafif bir etkiye sahiptir. Parkinson hastalığı olan hastaların striatumunda kolinerjik baskınlık yönünde bozulan dopamin ve asetilkolin arasındaki dengeyi düzelterek etki ederler. Antikolinerjik ajanlar muskarinik reseptörlerde antagonisttir ve bazıları sinaptik aralıktaki dopamin konsantrasyonunu da yükseltir. Titremeyi kontrol etmeye yardımcı olabilirler ancak nadiren rijidite veya bradikinezi için faydalıdırlar. Bu ilaçların merkezi sinir sistemi üzerindeki olumsuz etkileri arasında hafıza bozukluğu ve halüsinasyonlar bulunur ve olumsuz periferik etkileri arasında oküler akomodasyon bozukluğu, ağız kuruluğu, kabızlık,

idrar retansiyonu ve vazodilatasyon bulunur. Daha etkili ilaçlar mevcut hale geldikçe antikolinerjik ilaçların kullanımı azaldı (Schwab, England, Poskanzer, & Young, 1969).

Levodopa semptomatik tedavinin temel taşıdır. Dopamine dekarboksilatlanır ve bu nedenle tüm dopamin reseptörleri üzerinde etki eder. Ne yazık ki, levodopanın yüksek düzeydeki etkinliği, ilerleyen hastalıkla birlikte giderek daha belirgin hale gelen belirgin istenmeyen etkilerle gölgelenmektedir. Levodopanın substantia nigra'daki nöronal sağkalım üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür, ancak bu etkinin kanıtı sınırlı ve kesin değildir. Levodopa genellikle, levodopanın kan-beyin bariyeri dışında dopamine dekarboksilasyonu sonucu oluşan mide bulantısı gibi yan etkileri azaltmak için periferik dekarboksilaz inhibitörü karbidopa veya benserazid ile birlikte uygulanır. Levodopa ve periferik dekarboksilaz inhibitörünün çeşitli kombinasyonları mevcuttur (Cánovas ve ark., 2014).

Sentetik dopamin agonistleri doğrudan dopamin reseptörleri üzerinde etki gösterir. Bu tür agonistlerden ikisi olan bromokriptin ve pergolid dünya genelinde yaygın olarak bulunurken, lisurid Avrupa'da mevcuttur. Hepsi tetrasiklik ergot türevleridir. D1 reseptörleri üzerinde farklı aktivite profillerine sahiptirler ancak hepsi D2 reseptörlerini uyarır. Bromokriptin ve lisurid D1 reseptör antagonistleridir, pergolid ise bir D1 reseptör agonistidir. Her üç ilacın da plazma yarı ömrü levodopadan daha uzundur; bromokriptin üç saatlik bir yarı ömre ve lisurid iki saatlik bir yarı ömre sahiptir (McDonald, & Horowski, 1983).

Serbest radikal hipotezi özellikle etkili olmuştur, ancak kanıtlanmamıştır. Serbest radikallerin potansiyel bir temizleyicisi olan E vitamini, Parkinson hastalığında hiçbir terapötik değere sahip değildir. Monoamin oksidaz B'nin bir inhibitörü olan selejilin (deprenil), dopaminin oksidatif metabolizmasını azaltarak serbest radikallerin oluşumunu azaltabilir. Selegilin, Parkinson hastalığında faydalı olabilir, ancak bu faydanın semptomatik mi yoksa koruyucu bir etkiden mi (yani, dopaminerjik iletimi artırarak veya nöronal ölüm oranını azaltarak) kaynaklandığını bilmiyoruz. Selegilin, trofik mekanizmaların aktivasyonu yoluyla hasarlı nöronları kurtarabilir. Uykusuzluğa ve daha az sıklıkla konfüzyona veya halüsinasyonlara neden olabilir, ancak diğer açılardan genellikle iyi tolere edilir. Otoimmünite teorisi son zamanlarda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan destek almış olsa da immünosüpresif tedavinin faydalı olduğu gösterilmemiştir (Calne, 1993).

1.8. Esansiyel Tremor

Esansiyel tremor, istemsiz, ritmik titremelere yol açan, genellikle elde ve başta görülen bir nörolojik bozukluktur. Bu hastalık, hareket sırasında özellikle belirginleşen titremelerle kendini gösterir. Etkilenen bölgeler ise eller (en yaygın), baş, ses telleri, bazen bacaklar veya vücuttur. ET, genellikle ilerleyici bir hastalıktır ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Başlangıçta, titremeler hafif olabilir, ancak zamanla şiddetlenebilir (Kaut, & Mankin, 2023).

Esansiyel tremor, Parkinson hastalığı, hipertiroidizm, serebellar ataksi ve diğer nörolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Bu hastalıklar, tremor ile benzer semptomlar gösterse de genellikle farklı özellikler taşır. Parkinson hastalığında tremor istirahat halindeyken belirginleşir, Esansiyel tremorda ise hareket sırasında daha fazladır (Blümcke, & Kühn, 2015).

1.8.1. Epidemiyoloji

Genel olarak, esansiyel tremorun prevalansı (tüm yaşlar için) %1,13'tür ve yaşlı kişilerde (≥ 60 yaş) kaba prevalans %0,8 ile %20,5 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, en ekstrem verilere sahip çalışmaları bir kenara bırakırsak, prevalans %2,3-14,3'tür (medyan: %6,3). Tutarlı bir şekilde, tüm çalışmalarda prevalans yaşla birlikte artmaktadır; seksen yaşlarında, yeni yaşlarında olmayanlarda ve daha yaşlı hastalarda %1,5-21,7 (medyan: %9) prevalans görülmektedir. Cinsiyete ilişkin çoğu çalışma farklılıkları ortaya koymuyor. Ancak toplum araştırmalarının üçte birinde erkekler arasında daha yüksek bir prevalans bulunmuştur. 19 ülkede 28 nüfusa dayalı yaygınlık çalışmasından elde edilen verilerin yakın zamanda yapılan bir meta-analizinde, tüm yaşlardaki ET'nin birleştirilmiş yaygınlığı %0,9'dur. Meta-analizde, 65 yaş ve üzeri kişilerde yaygınlık %4,6 olarak bulunmuş ve bazı çalışmalarda 95 yaş ve üzeri kişilerde yaygınlık %20'nin üzerinde değerlere ulaşmıştır (Louis, & Ferreira, 2010). Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinler arasında ET yaygınlığının 2018'de %2,6 (6,4 milyon kişi) olduğu tahmin edilmiştir; bu, 85 yaş ve üzeri kişilerde tahmini %8,2 oranını içermektedir (Crawford, Lally, Petrillo, Paskavitz, & Louis, 2020). ET genellikle yaşlıları ağırlıklı olarak etkileyen bir hastalık olarak nitelendirilse de bazı çalışmalar başlangıç yaşında yaşamın ikinci ve altıncı on yıllarında zirveye ulaşan bimodal bir dağılım göstermiştir (Lou, & Jankovic, 1991). Türkiye'de yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, ET prevalansı 40 yaş ve üzeri bireylerde %4,0 ve ≥60 yaş bireylerde %6,3 olarak bulunmuştur (Dogu ve ark., 2003).

Klinik verilerin zenginliği, ET ile Parkinson hastalığı (PH) arasındaki belirgin bağlantılara odaklanmaktadır. PH gelişimi sıklıkla ET hastalarında tanımlanmıştır. Son çalışmalarda, ET hastalarının ET'si olmayan kişilere kıyasla PH (yani ET artı PH) geliştirme olasılıkları 2-4 kat daha fazlaydı. ET benzeri aksiyon titremesi PH ailelerinde kontrol ailelerine göre daha yaygındır (Louis, 2008a). İspanya'da yapılan prospektif, nüfusa dayalı bir çalışmadan elde edilen son veriler, ET'de ölüm riskinin %45 arttığını gösterdi ve hastalığın hem artan morbidite hem de mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Louis, Benito-León, Ottman, & Bermejo-Pareja, 2007b). Bir çalışma ET insidansının iki zirvesi olduğunu bulmuştur: genç başlangıçlı (<25 yaş) ve geç başlangıçlı (>65 yaş) . Genç başlangıçlı ET genellikle pozitif aile öyküsü ve alkol duyarlılığı ile karakterize edilir. Geç başlangıçlı ET daha yüksek bir demans sıklığı ile bağlantılıdır (Louis, 2018). ET'nin yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış yaygınlığının 1000'de 3 ila 4 olduğu ve yıllık insidansının 100.000'de 23,7 olduğu tahmin edilmektedir (Rajput, Offord, Beard, & Kurland, 1984).

1.8.2. Etiyoloji

Hastalığın etiyolojisine hem genetik hem de çevresel (toksik) faktörlerin katkıda bulunması muhtemeldir (Bain ve ark.,1994). Birçok büyük akraba otozomal dominant kalıtım örüntüsü gösterir ve bir ailesel kümelenme çalışmasında, ET hastalarının birinci derece akrabalarının genel popülasyon üyelerine kıyasla hastalığa yakalanma olasılığı yaklaşık beş kat daha fazladır ve eğer probandın titremesi erken yaşta başladıysa bu olasılık 10 kat daha fazladır (Louis ve ark., 2001a). İkiz çalışmaları, monozigotik ikizlerde yaklaşık %60'lık bir uyum olduğunu ortaya koymaktadır (Tanner ve ark., 2001). İkiz çalışmaları, monozigotik ikizlerde kalıtım tahminlerinin %45 - %90 arasında değişmesiyle ET'ye genetik bir katkı olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ancak, sporadik vakaların varlığı, ailesel vakalarda başlangıç yaşındaki değişkenlik ve monozigotik ikizlerde hastalığın tam uyumunun olmaması da genetik olmayan (yani çevresel) nedenleri de desteklemektedir (Louis, 2008a).

Nörolojide en yaygın olan bu bozukluk, genellikle otozomal dominant kalıtım örüntüsü gösteren ve geniş fenotipik spektrumu çok sayıda genetik etiyolojiyi düşündüren bir sendromdur. Ekzom dizilemesi, genetik etiyolojiyi yalnızca nadir ET ailelerinde (FUS, SORT1, SCN4A, NOS3, KCNS2, HAPLN4/BRAL2 ve USP46) ortaya koymuştur (Marsili, Duque, Bode, Kauffman, & Espay, 2022).

ET'nin genetik etiyolojisinin anlaşılmasındaki göreceli ilerleme eksikliği, genetik bir katkının eksikliğini değil, daha ziyade önemli fenotipik ve genotipik heterojenliğin varlığını yansıtmaktadır. Fenotiplemeye titiz bir yaklaşım, ET'deki genetik araştırmalar için önemlidir. Fenotipleme için tek araç klinik öykü ve muayenedir. Şu anda fenotipleme için kullanılabilecek ET'ye özgü bir serum veya görüntüleme biyobelirteci veya tanımlayıcı nöropatolojik özellik (örneğin, ET'ye özgü bir protein agregatı) yoktur ve Parkinson hastalığı (PH) ve distoni gibi diğer bozukluklarla önemli ölçüde klinik örtüşme vardır. Bu sorunlar fenotiplemeyi büyük ölçüde karmaşık hale getirir; bu nedenle, bazı çalışmalarda, "ET" olarak etiketlenen vakaların %30- %50 kadarının daha sonra ET yerine başka teşhisler (örneğin, distoni, PH) taşıdığı bulunmuştur (Clark, & Louis, 2015).

1.8.3. Patofizyoloji

ET ile ilgili son mekanik araştırmalar daha çok cerebelluma ve bu bozukluğun biyolojisinde oynadığı role odaklanmıştır. Beyinciğe olan ilgi başlangıçta, ET'de bu beyin bölgesinin önemini güçlü bir şekilde ortaya koyan nörogörüntüleme çalışmaları ve ET hastalarında serebellar belirtilerin varlığını tutarlı bir şekilde kaydeden klinik çalışmalar mevcuttur (Bareš, Husárová, & Lungu, 2012). Daha yakın zamanlarda, kontrollü postmortem çalışmalar, ET vakalarının çoğunda, öncelikle Purkinje hücresi ve çevresindeki nöronal popülasyonları içeren serebellar kortekste bir dizi değişiklik ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda gerçek Purkinje hücre kaybı vardır. Daha küçük bir ET vakası grubu, nispeten locus coeruleus ile sınırlı olan bir Lewy cisimcikleri örüntüsü göstermektedir (Babij ve ark., 2013).

Esansiyel tremor için hala iyi bir patofizyolojik açıklaması yoktur. Muhtemelen birkaç farklı durumdan kaynaklanmaktadır, ancak muhtemelen cerebellum da işin içindedir. Bazıları esansiyel tremorun beyincikteki dejeneratif bir süreçten kaynaklandığına inanırken, diğerleri Purkinje hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunu öne sürüyor. Bazı patolojik çalışmalar beyincik ve beyin sapındaki bulguları tanımlamıştır, ancak sonuçların yeniden üretilmesi zor olmuştur. En yaygın patofizyolojik teori, tremorun cerebellum, beyin sapı, talamus ve duyusal ve motor korteksi içeren nöronal ağlardaki patolojik salınım aktivitesinden kaynaklandığıdır (Hopfner, & Deuschl, 2018). Serebello-talamo-kortikal devre, ET'de yer alan ana ağdır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanan son çalışmalar, işlev bozukluğunun öncelikle cerebellum ve talamusu ve korteks

gibi bağlantılı yapıları içeren bir ağda meydana geldiğini doğrulamaktadır (Younger ve ark., 2023).

ET hastalarında cerebellum dejenerasyonunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır ancak serebellar dejenerasyon göstermeyen çalışmalar da olmuştur. Ayrıca ET'de Purkinje hücrelerinin dejenerasyonunu veya yeniden şekillenmesini gösteren histopatoloji raporları da vardır, ancak diğer yayınlar bu bulguları çürütmektedir. Bu nedenle ET'nin nörodejeneratif hipotezi hala tartışma konusudur (Kosmowska, & Wardas, 2021). ET hastasının beyinleri üzerinde yapılan bir çalışmada, sekizinde (%24,2) önemli miktarda Lewy cisimciği olduğu (bunların varlığı yarı-kantitatif bir ölçekte orta veya şiddetli olarak derecelendirilmiştir), öncelikle locus ceruleus'ta yerleşmiş olduğu bulunmuştur. Bu hastaların diğer ET hastalarından daha yaşlı olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık, Lewy cisimciği olmayanlar öncelikle serebellar patolojik değişiklikler göstermiş ve titreme başlangıcında daha genç bir yaş, daha yüksek oranda yürüyüş zorluğu ve ET aile öyküsü olduğu bulunmuştur (Louis ve ark., 2007a).

ET'de titreme oluşumunun mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Birkaç farklı hipotez önerilmiş olsa da en popüler olanlar arasında nörodejeneratif hipotez, merkezi osilatör ağ hipotezi ve GABAerjik hipotez yer almaktadır (Helmich, Toni, Deuschl, & Bloem, 2013).

1.9. Klinik Belirtiler

Esansiyel tremor (ET), klinik pratikte karşılaşılan en yaygın tremor bozukluklarından biridir (Louis, Wendt, Pullman, & Ford, 1998). ET'nin temel özelliği kinetik titremedir. Titreme genellikle hafif asimetriktir (Louis, 2001b). ET'de duruşsal titreme de görülür ve genellikle kollar hastanın önünde düz tutulduğundan daha çok kanat çırpma pozisyonunda daha kötüdür (Sternberg, Alcalay, Levy, & Louis, 2013). Çoğu durumda, esansiyel tremorun tremor frekansı 6 ila 12 Hz'dir. Esansiyel tremor, kollar uzatıldığında belirginleşir; tipik olarak bir bardaktan içme veya parmaktan burna test etme gibi hedef odaklı hareketlerin sonunda artar. Genlik yaşla birlikte artma eğilimindeyken, frekans yaşla birlikte azalma eğilimindedir. Esansiyel tremoru olan hastalarda tremor genliği ve sakatlıkta büyük farklılıklar olmasına rağmen, etkilenen bireylerin önemli bir kısmı için sakatlayıcı bir durumdur. Bir dizi rapor, esansiyel tremordaki fonksiyonel yetersizliğin üst ekstremitelerdeki kinetik tremorun genliğiyle ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Esansiyel

tremoru olan bazı hastalarda anksiyete veya diğer adrenerjik mekanizmalar nedeniyle artmış fizyolojik tremor gelişir ve bu da altta yatan tremoru kötüleştirir. Fiziksel muayenede, esansiyel tremor 2 durumda muayene sırasında ortaya çıkabilir: kolların sabit bir duruşta yerçekimine karşı askıya alınması ve hedefe yönelik aktivite sırasında. Esansiyel tremor genellikle az miktarda alkolle (%60 ila %70) giderilir ancak fizyolojik tremorun aksine genellikle kafeinle kötüleşmez. Bazı durumlarda anormal tandem yürüyüş ve hafif ataksi gibi ek serebellar bulgular bulunabilir. Bacaklarda titreme, esansiyel titreme ile nadirdir. Dinlenme titremesi bacaklarda mevcutsa Parkinson titremesi daha olasıdır (Agarwal, & Biagioni, 2018).

Esansiyel tremor yetişkinlerin yaklaşık %4'ünü etkiler ve yaygınlık yaşla birlikte artar. Nedeni bilinmemektedir, ancak esansiyel tremor birden fazla nedeni olan bir sendrom olabilir. Güçlü bir ailevi bağlantısı vardır ve hastaların aile üyeleri artmış risk altındadır; ancak kalıtım örüntüsü ve genetik bir temele dair kanıtlar belirsizdir. Esansiyel tremor klasik olarak üst ekstremitelerin, başın, sesin veya bunların bir kombinasyonunun bilateral ancak asimetri gösteren kinetik ve postüral tremoru olarak ortaya çıkar (Louis, 2018). Esansiyel tremorun karakteristik özelliği, genellikle 6 – 12 Hz frekans aralığında olan postüral tremor ve/veya kinetik tremordur. Yaşla birlikte genlik artarken frekans azalır ve bu durum sıklıkla durumun kötüleşmesi olarak yaşanır (Deuschl, Bain, Brin, & Ad Hoc Scientific Committee, 1998). Sıklıkla somatotopik bir yayılım görürsünüz; titreme üst ekstremitelerde başlar ve birkaç yıl sonra kafayı etkiler. Tremor hemen hemen herkesin üst ekstremitesinde mevcuttur, çoğunlukla el bileğinde fleksiyon-ekstansiyon hareketi olarak, muhtemelen eşzamanlı pronasyon-supinasyon hareketi ile birliktedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde kafa titremesi de olur; bu titreme, evet hareketinden ziyade hareketsizlik şeklindedir. Alt ekstremitelerde, seste, yüzde ve gövdede titreme de meydana gelir ancak daha az sıklıkta görülür (Hsu, Chang, Sung, Hsein, & Deng, 1990). Başta izole titreme de görülür, ancak üst ekstremitenin eş zamanlı etkilenmesi olmadan vücudun diğer bölgelerindeki esansiyel titreme çok nadirdir. Ekstremite tutulumu asimetrik olabilir. Başlangıç çocuklukta meydana gelir, ancak çoğu durumda hastalık yetişkinlikte ortaya çıkar ve muhtemelen en yüksek insidans ileri yaş gruplarında görülür (Louis, & Dogu, 2008b).

İlk aşamada genellikle içte bir titreme hissi fark edilir. Daha sonra açlık, yorgunluk, aşırı sıcaklık, gerginlik, stres, öfke, kaygı ve korku gibi faktörlere maruz kalınan dönemlerde veya kafein, nikotin ve beta-adrenerjik agonistler, teofilin, kortikosteroid gibi ilaçların tüketimi sonrasında titremeler ortaya çıkar. Sonunda titreme kalıcı hale gelebilir. Esansiyel titreme genellikle alkolle giderilir, ancak normalin ötesinde bir kötüleşme üç ila dört saat

sonra görülebilir. Titreme uyku sırasında kaybolur. Esansiyel tremor ilerleyici bir durumdur. Genellikle sadece bir titreme olarak kabul edilir, ancak artık merkezi sinir sisteminin diğer bölümlerinin de etkilenebileceğini, özellikle de güçlü niyetli titremeleri olanlarda, etkilenebileceğini varsayan kanıtlar vardır (Deuschl, Wenzelburger, Löffler, Raethjen, & Stolze, 2000).

Çoğu hastanın deneyimlediği ciddi bozukluğa rağmen, ET yakın zamana kadar sadece iyi huylu, monosemptomatik (yani motor) bir durum olarak görülüyordu. Artan kamu farkındalığı ve yeni araştırmalar, ET algısını motor semptomlar ve bilişsel değişikliklerle karakterize gerçek bir nörodejeneratif hastalık algısına kaydırdı (Bermejo-Pareja, & Puertas-Martín, 2012). Bununla birlikte, dejenerasyonun dinamikleri ve topografisinin makul derecede iyi haritalandığı Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi diğer nörolojik durumların aksine, ET'nin altında yatan nöropatolojik fenomenler çok daha incelikli ve dağılımları daha belirsiz görünüyor (Deuschl ve ark., 998). Motor belirtilerin yanı sıra, motor olmayan semptomlar (örneğin REM uykusu davranış bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu, duyusal anormallikler, disotonomik semptomlar, depresyon) da mevcut olabilir (Siokas ve ark., 2020). ET'de klinik olarak önemli bilişsel bozulmalara bakıldığında, en sık görüleni yönetici işlev bozukluğudur (Frisina, Tse, Hälbig, & Libow, 2009).

Gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre, esansiyel tremor tanısı, baş, ses ve alt ekstremitelerde tremor ile veya tremor olmaksızın en az üç yıl süren her iki üst ekstremitede izole aksiyon tremoru gerektirir. Distoni, ataksi ve/veya parkinsonizm gibi ek nörolojik bulgular bulunmasa da hafif hafıza bozukluğu ve bozulmuş tandem yürüyüş mevcut olabilir ve bu hastalara esansiyel tremor artı sendromu tanısı konur (Bhatia ve ark., 2018).

Esansiyel tremorun nöropatolojik ve nörogörüntüleme özellikleri birçok çalışmada incelenmiştir; ancak patofizyolojik mekanizma henüz net olarak anlaşılmamıştır. Cerebellum, esansiyel tremorda araştırılan beyin bölgelerinden biridir. Kortikotalamik-olivo-serebellar yolların disfonksiyonu, GABAerjik ağın disfonksiyonu ve serebellar dejenerasyon, en yaygın teorilerden bazıları olarak yaygın olarak kabul edilmektedir (Hopfner, & Helmich, 2018).

ET, parkinsonizm, ataksi veya distoni gibi başka herhangi bir nörolojik belirti olmaksızın, en az 3 yıl süreyle bilateral üst ekstremitelerde aksiyon titremesi olarak ortaya çıkan izole bir titreme sendromu olarak tanımlanmaktadır (Bhatia ve ark., 2018). Adından da anlaşılacağı gibi, aksiyon titremesi yalnızca herhangi bir aktivite sırasında ortaya çıkar. Ayrıca duruş titremesi, kinetik titreme ve izometrik titreme olarak ikiye ayrılır. Duruş titremesi belirli pozisyonlarda (pozisyona bağlı titreme) veya herhangi bir belirli

pozisyondan bağımsız olarak (pozisyondan bağımsız titreme) ortaya çıkabilir. Kinetik titreme ayrıca basit kinetik titreme (herhangi bir aktiviteye özgü olmayan), görev özgü titreme (belirli bir görevi yaparken- yazı yazma, müzik aleti çalma, vb.) ve niyet titremesi (parmak-burun testi gibi hedef odaklı aktiviteleri gerçekleştirirken) olarak ikiye ayrılır. İzometrik titreme, titreme dışında vücut kısmının herhangi bir büyük hareketi olmaksızın sürekli kas kasılması sırasında ortaya çıkar (Lenka, & Jankovic, 2021).

ET'li hastalarda üst ekstremiteler benzer titreme frekanslarına sahipken hem de öznel değerlendirmelere dayanan çeşitli çalışmalar, üst ekstremiteler arasında titreme genliğinde asimetri olabileceğini bildirmiştir (Mostile, & Jankovic, 2010). ET'deki titreme, özellikle distoni hafif olduğunda, distonik el titremesinden ayırt edilmesi zor olabilir. Bu gibi durumlarda, titreme düzensizliği, sarsıntılı bileşen, anormal el duruşu, duyusal hile, sıfır noktası fenomeni ve spiraller çizerken net bir eksen eksikliği gibi belirli klinik ipuçları, distonik titremede sıklıkla görüldüğü için yardımcı olabilir (Pandey, & Sarma, 2016). ET belirtilerinin ilerlemesi hala kritik ve yeterince araştırılmamış bir konudur. Bugüne kadar, sadece birkaç klinik uzunlamasına çalışma ET'deki motor özelliklerin ilerlemesini karakterize etmiştir. Bazı çalışmalar, titremenin kranial yapılara yayılmasıyla birlikte yıllık titreme şiddetinde %3,1 ile %12 arasında kötüleşme tahmin etmiştir (Elble, Higgins, & Hughes, 1992).

1.10. Esansiyel Tremorda Ayırıcı Tanı

Aksiyon tremoru, postural, izometrik ve kinetik tremor dahil olmak üzere, kasların istemli kasılmasıyla oluşan herhangi bir tremoru ifade eder. Sonuncusu, kasıtlı tremoru içerir. ET'de doğrulanmış serolojik, radyolojik ve patolojik belirteçler olmadığından, tanı öncelikle klinik bulgulara dayanır (Elble, 2000). Bu nedenle, muayene kapsamlı olmalıdır. İlk olarak, hastanın başında, ellerinde veya bacaklarında istirahat tremoru olup olmadığını not etmek için dinlenme halinde oturduğunu gözlemleyin. Ardından, hastadan kollarını ve ellerini tamamen uzatmasını ve postural tremor aramasını isteyin, ardından kinetik tremor aramak için parmak-burun hareketlerini kontrol edin. Tipik olarak, esansiyel tremor, esas olarak elleri etkileyen, postural veya kinetik karakterli bir aksiyon tremorudur. Genellikle bilateraldir, 4 Hz ila 12 Hz frekansındadır ve büyük ölçüde simetriktir (Louis, 2001b). Titreme genellikle baş, çene, boyun, yüz kasları, dil ve üst ekstremiteleri etkiler, ancak

dudakta görülmez, bu da bu vakalarda PH titremesini düşündürür (Chouinard, Louis, & Fahn, 1997).

Hastaların yaklaşık %95'inde üst uzuvlar etkilenir, bunu baş (%34), alt uzuvlar (%20), ses (%12), yüz ve gövde (%5) izler. Zaman geçtikçe titreme sıklığı azalır ve genliği artabilir. Yaygınlık 40 yaş üstü kişilerde %0,4 ile %6,7 arasında değişir, bu nedenle en yaygın titreme türüdür.6–8 Birçok çalışma ET'nin PH titremesinden çok daha yaygın olduğunu göstermiştir (20 kata kadar fark). Ancak bazı uzmanlar durumun aşırı teşhis edilmiş olabileceğinden şüphelenmiştir. Durum hem klinik hem de genetik olarak heterojen olmasına rağmen vakaların yarısı otozomal dominant kalıtım örüntüsüne sahip ailevi olarak kabul edilir (Louis ve ark., 2001a). İki farklı kromozomal bölge ailevi ET ile ilişkilendirilmiştir, biri kromozom 3q1315'te ve diğeri kromozom 2p22–25'te. ancak, bugüne kadar belirli bir gen mutasyonu tanımlanmamıştır (Higgins, Pho, & Nee, 1997).

1.11. Esansiyel Tremorda Tedavi

ET ilerlemesi sinsi bir süreçtir ve semptomlar uzun süreler boyunca hafif kalabilir ve herhangi bir tedavi gerektirmeyebilir; ancak zamanla tremor ilerlemesi, tedaviyi gerektirecek kadar şiddetli olabilir ve işlevsel kısıtlamalara neden olabilir. ET'yi tedavi etme kararı, şiddet, fonksiyonel kısıtlamalar, eşlik eden hastalıklar, diğer ilaçlar ve hasta tercihi dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir. Propranolol, 1971'de titreme için kullanılan ilk tedavi olmasına rağmen, mevcut farmakoterapilerin listesi zamanla çok fazla büyümemiştir. Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği çalışma grubu, 2019'da ET tedavilerine ilişkin kanıta dayalı bir inceleme yürüttü ve hastalığın kronik ve ilerleyici olmasına ve çoğu hastada sakatlayıcı titreme yaşanmasına rağmen tedavi seçeneklerinin çok sınırlı olduğu sonucuna vardı. Güncel farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler yalnızca üst ekstremite titremesinin semptomatik tedavisine odaklanmıştır. Onlarca yıllık araştırmalardan sonra, propranolol ve primidon en etkili ajanlar olmaya devam ederken, yüksek doz topiramat da klinik etkinlik göstermektedir (Ferreira ve ark., 2019).

ET'de yapılan büyük bir hasta merkezli ankete göre, katılımcıların %16,1'i titreme için mevcut tedavilerinin yetersiz olduğunu bildirmiştir (Louis, Rohl, & Rice, 2015). 678 hasta üzerinde yapılan başka bir veri tabanlı anket, propranolol ve primidonun hastaların yalnızca %40'ı tarafından etkili kabul edildiği sonucuna varmıştır (Koller, Busenbark, Miner, &

Essential Tremor Study Group, 1994). Hastaların yaklaşık %50'sinde ilaç tedavisiyle titremelerde iyi bir azalma görülür. Çoğunlukla daha düşük tremor amplitüdüne sahip olanlar en iyi etkiye sahipken, kasıtlı tremoru olan hastalar sıklıkla tedaviye daha az yanıt verir (Hopfner, & Deuschl, 2018).

Rahatsız edici kafa titremelerinde botulinum toksini ile lokal enjeksiyon tedavisi uygundur. İlaca dirençli ve sakatlayıcı titremesi olan bazı hastalar için derin beyin stimülasyonu ile beyin cerrahisi tedavisi uygun olabilir (Toft ve ark., 2008). Talamustaki ventral intermediyolateral çekirdeğinin uyarılması, kalıcı tedavi etkisi ve iyi hasta memnuniyeti ile esansiyel tremorda iyi sonuçlar vermiştir (Børretzen ve ark., 2014).

MRI rehberliğinde ultrason, talamustaki beyin dokusunda kalıcı bir ısı hasarı oluşturmak için kullanılır. Bu termoablasyonlar, derin beyin stimülasyonunun kullanılmaya başlanmasından önce, 20. yüzyılın sonlarında titremelere yönelik lezyonlu cerrahinin neden olduğu yaralanmalara karşılık gelir. Dezavantajı ise hastaların kalıcı bir beyin hasarına maruz kalması ve komşu kapsül internanın hasar görmesinin kalıcı nörolojik sonuçlar doğurabilmesidir. Tedaviden bir yıl sonra da devam eden yürüme bozukluğu %9 oranında rapor edilmiştir (Haubenberger, & Hallett, 2018).

2. AMAÇ

Çalışmanın amacı PH ile ET hastalarının Manyetik Rezonans Görüntülerinde (MRG) motor fonksiyonlarda primer olarak görev alan cerebellum, globus pallidus, putamen ve nuc. caudatus bölümlerinin yüzey alanlarının, yapılan alan ölçüm metoduna uygun olarak karşılaştırılması, ayrıca her iki grubun kendi içinde cinsiyet ve yaş aralığına göre elde edilen ölçüm değerlerinin istatiksel olarak karşılaştırılmasıdır. Çalışmanın hedefi PH tanısı konmuş bireyler ile ET tanısı konmuş bireylerin ortak ve hastalığa spesifik yapısal değişimler ve farklı beyin dinamikleri göstermesi sebebiyle; cerebellum ve bazal ganglion alanlarının Microdicom uygulaması kullanılarak karşılaştırmaktır. Diğer bir amacımız ise; farklı titreme türlerinin farklı yapısal beyin özellikleri gösterip göstermediğini belirleyerek klinikte tanıyı kolaylaştırıp, ileride yapılacak çalışmalara ön hazırlık niteliğinde destek vermesidir. Et ve PH hastalıklarının prognozunun izlenmesinde ve klinik semptomlarının nedenlerinin belirlenmesinde cerebellum ve bazal ganglionlara ait alansal değişiklikler ve bu yapılarda zamanla meydana gelecek değişikliklerin niceliksel olarak ifade edilmesinde Microdicom yazılımının kullanılmasının vurgulanması da çalışmamızın başlıca amaçları arasında yer almaktadır.

3. YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız KOÜ-GOKAEK 2024/09.17 2024/251 proje numaralı kararla, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanarak Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir (Bkz. EK-1). Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamız, Nöroloji Anabilim Dalı'na başvurup, Esansiyel Tremor ve Parkinson tanısı alan ve takibi yapılan hastaların verileri kullanılarak sürdürülmüştür. Çalışmaya katılan her bir birey için olgu rapor formu doldurulmuştur (Bkz. EK-2). 24-84 yaş aralığında ET tanısı almış bireyler ile PH tanısı almış bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. ET ve PH tanılı hastaların sağ-sol cerebellum, nucleus (nuc.) caudatus, globus pallidus ve putamen alanlarına ait ölçümler Kocaeli-Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekilen T1 beyin MR görüntüleri üzerinden yapılmıştır. 2018-2024 yılları arasında ET ve PH tanılı veya tremor şikâyeti ile hastaneye başvuran toplam 612 tane T1 beyin MR görüntülü bireyin verileri Kocaeli-Sakarya Üniversitesi PACS sistemi Radyoloji Anabilim Dalı'nda retrospektif olarak taranmıştır. Dışlama kriterlerine göre 550 tane hasta çalışmamızdan çıkarılmıştır. Aşağıdaki kriterlere uyan 30 tane ET tanılı hasta ve 32 tane PH tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubu için dahil edilme kriterleri şunlardır;

- Kocaeli-Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nda ET ve PH tanısı alan ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda 2018-2024 yılları arasında T1 beyin MRG çekimleri yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır.
- Kocaeli-Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nda takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
- 24-84 yaş aralığındaki ET ve PH hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubu için dışlama kriterleri şunlardır;

- ET ve PH ile karışabilecek neoplastik, dejeneratif veya vasküler patolojileri varlığının olması,
- Malignitesi olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen 30 ET tanılı ve 32 PH tanılı hastaların T1 beyin MR görüntülerinden sağ ve sol cerebellum, nuc.caudatus, globus pallidus ve putamen alan ölçümleri alınmıştır. Sağ ve sol cerebellum, nuc.caudatus, globus pallidus ve putamen alan ölçümleri MicroDicom yazılımı kullanılarak manuel olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. MRG Protokolü

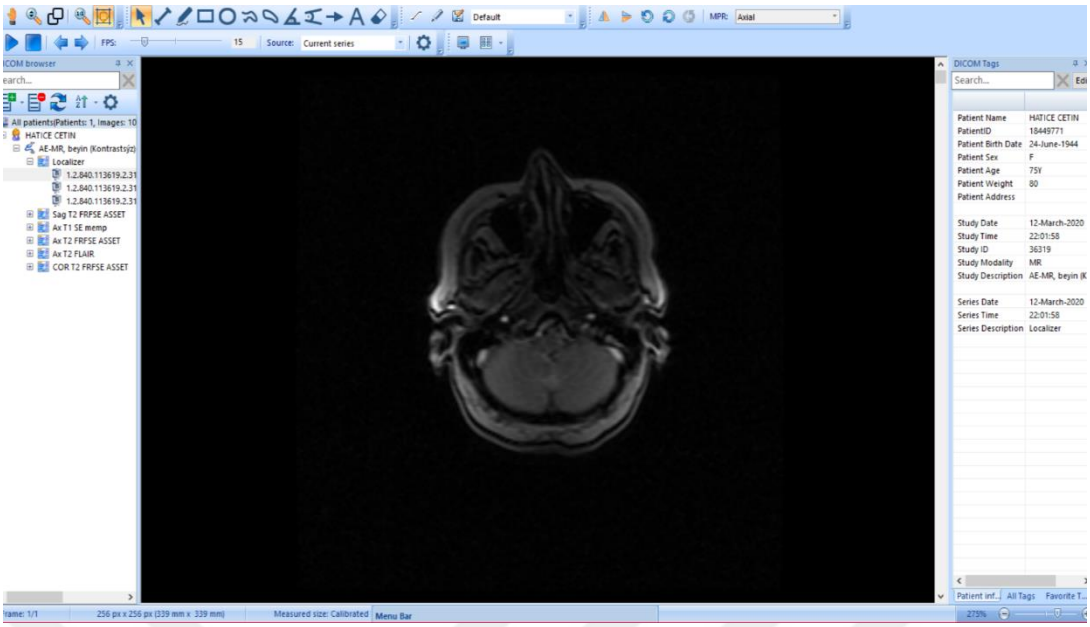
Anatomik yapıların ölçümleri MRG cihazı (Gyroscan Intera, Philips Medical) 3-T (Tesla) MR scanner ile yapılmıştır. Görüntüleme protokolü sagital ve aksiyal T1 ağırlıklı görüntüleri (TR/TE, 500/minimum) ve eksenel T2 ağırlıklı görüntüler (4000/102), 256 × 256; kesit kalınlığı, 5 mm; görüş alanı, 220 mm) olacak şekildedir.

3.3. Kantitatif Görüntü Analizleri

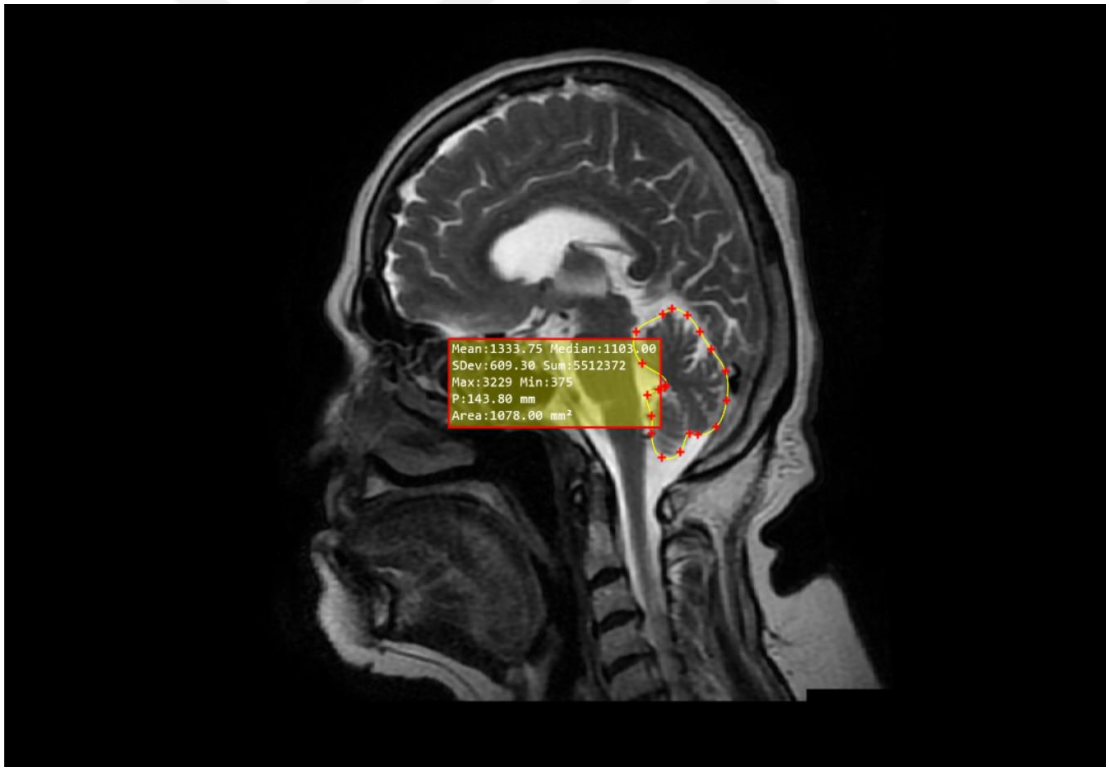
3.3.1. MicroDicom Yazılımı ile Serebellum, Globus Pallidus, Nuc. Caudatus ve Putamen Alan Ölçümü

2018-2024 yılları arasında Kocaeli-Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı'nda T1 beyin MRG'si olan 32 PH tanılı hastanın ve 30 ET tanılı hastanın serebellum, globus pallidus, nuc. caudatus ve putamen alan ölçümleri MicroDicom uygulaması kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

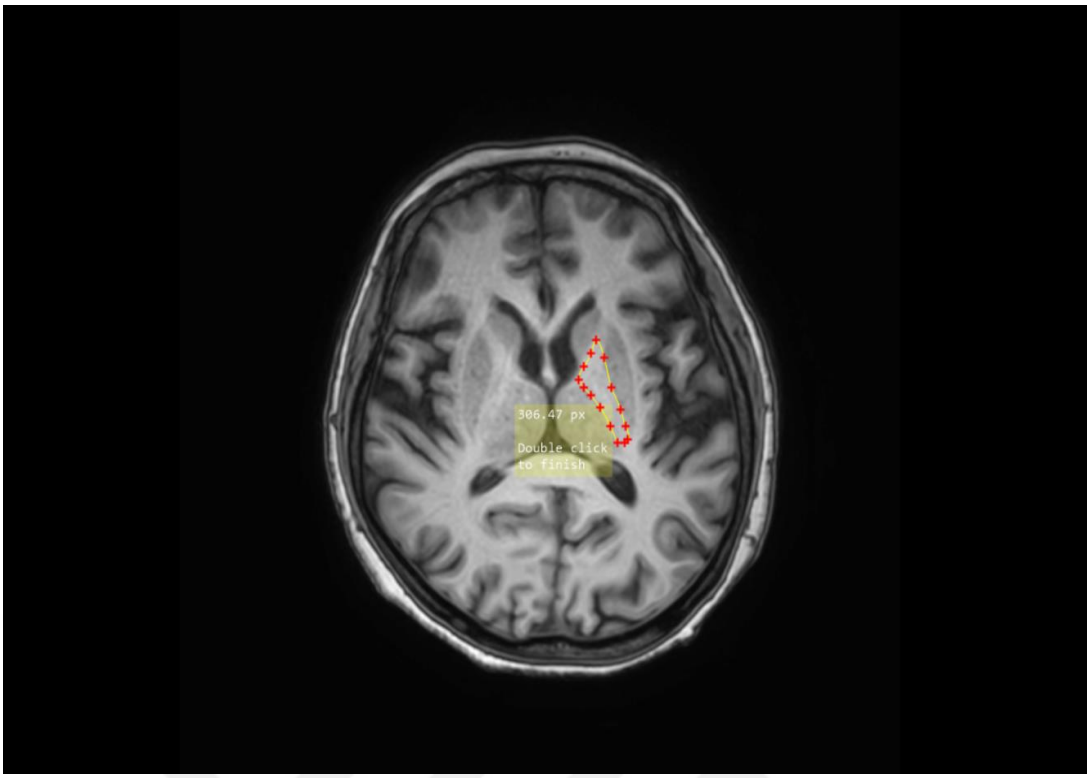
Çalışmaya dahil edilen toplam 62 katılımcının beyin MR görüntüleri Kocaeli-Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin PACS sisteminde retrospektif olarak taranarak içlerinden T1 görüntüleri seçilmiştir. Seçilen görüntüler bilgisayarda WinRAR ZIP dosyası şeklinde masaüstünde ayrı bir klasöre kaydedilmiştir. Kaydedilen görüntüler MicroDicom uygulamasına sürüklenmiştir (Şekil 3.1). MicroDicom uygulamasında MR görüntülerinin uygun kesitleri seçilerek manuel olarak serebellum, globus pallidus, nuc. caudatus ve putamen alanlarının ölçümleri her bir hasta için gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2, 3.3, 3.4, 3.5).



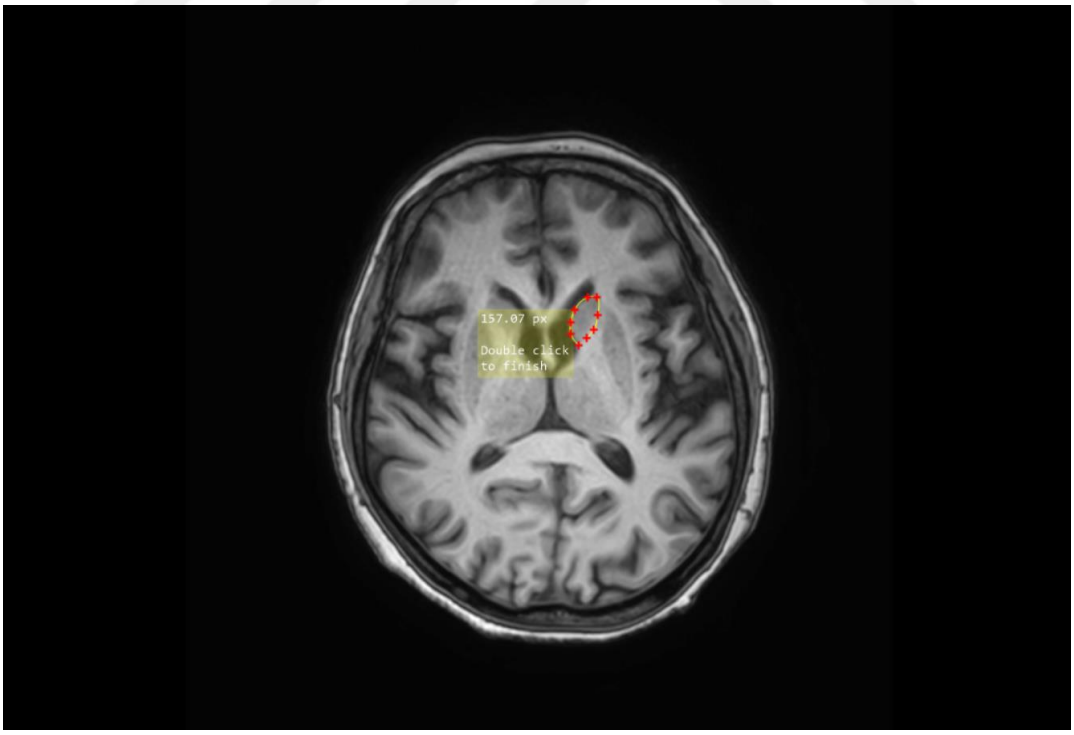
Şekil 3.1. MR görüntülerinin MicroDicom uygulamasına sürüklenmesi



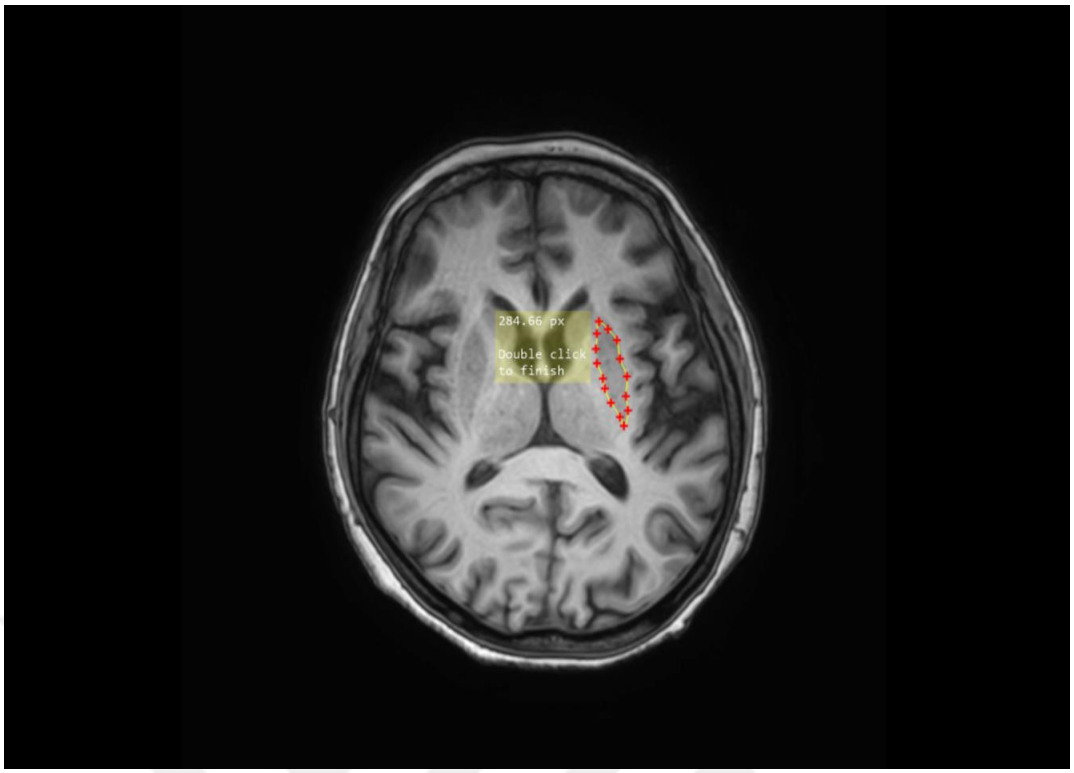
Şekil 3.2. Cerebellum alanının ölçülmesi



Şekil 3.3. Globus Pallidus alanının ölçülmesi



Şekil 3.4. Nucleus Caudatus alanının ölçülmesi



Şekil 3.5. Putamen alanının ölçülmesi

3.3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı ile yapılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlanamadığı için sayısal değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık, Mann-Whitney U ve T-test ile belirlenmiştir. Korelasyon analizi için Pearson Korelasyon Katsayısı (r) kullanılmıştır. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık için yeterli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen PH hasta grubunun 14'ü erkek (%43,8) ve 18'i kadın (%56,2) iken, ET hasta grubunun ise 16'sı erkek (%53,3) ve 14'ü kadınlardan (%46,7) oluşmuştur. PH hasta grubunun yaş median değeri 73 iken, ET hasta grubunun yaş median değeri 68 olmuştur. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarına ait tanımlayıcı veriler cinsiyet ve yaş olmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen gruplara ait tanımlayıcı veriler

Özellik	**Parkinson (n=32)**	**Esansiyel Tremor (n=30)**
N	32	30
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	14 (43.8%) / 18 (56.2%)	16 (53.3%) / 14 (46.7%)
Yaş (Ortalama ± SS)	71.8 ± 8.86	66.7 ± 12.3
Yaş (Medyan)	73	68
Yaş (Minimum - Maksimum)	49 - 84	24 - 84

PH hasta grubu ile ET hasta grubundaki bireylerin subkortikal alanlara ait yapıları olan cerebellum, globus pallidus, nuc. caudatus ve putamen'e ait alan değerleri karşılaştırıldığında, ET grubundaki bireylerde sağ ve sol nuc. caudatus ve sağ globus pallidus yüzey alanlarının anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Diğer parametrelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Cerebellum ve bazal ganglion alanlarına ait alan ölçümlerinin karşılaştırılması

Özellik	**arkinson (Ortalama± tandart Sapma)**	**Esansiyel Tremor (Ortalama± Standart Sapma)**	**p**
Yaş	71.78 ± 8.86	66.73 ± 12.33	p>0,05
Cerebellum Alanı	1,310.96 ± 184.58	1,348.23 ± 240.72	p>0,05
Globus Pallidus Alanı (Sol)	256.67 ± 55.77	255.66 ± 33.04	p>0,05
Putamen Alanı (Sol)	340.38 ± 32.06	322.90 ± 40.42	p>0,05
Nucleus Caudatus Alanı (Sol)	115.62 ± 14.36	129.98 ± 22.84	**P<0,05**
Globus Pallidus (Sağ)	261.21 ± 31.39	288.18 ± 43.04	**P<0,01**
Putamen (Sağ)	340.98 ± 36.76	352.56 ± 37.75	p>0,05
Nucleus Caudatus (Sağ)	126.73 ± 16.81	137.78 ± 16.38	**P<0,01**

*****Koyu renkle belirtilen p değerleri istatistiksel anlamlılığı gösterir ($p<0,05$).
* Tablolarda yer alan subkortikal yapıların alan ölçüm birimi mm^2'dir.

PH hasta grubunun bireylerinin cerebellum, globus pallidus, nuc. caudatus ve putamen'e ait alan değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında Parkinson hastalığı olan erkek

ve kadın hastaların, incelenen bölgelerin alanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Parkinson hastalarının bazal ganglion ve cerebellum alanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

Özellik	Parkinson (Erkek)	Parkinson(Kadın)	p
Yaş	71.64 ± 7.07	71.89 ± 10.25	p>0,05
Cerebellum Alanı	1,308.62 ± 202.39	1,312.78 ± 175.48	p>0,05
Globus Pallidus Alanı (Sol)	246.27 ± 39.60	264.75 ± 65.69	p>0,05
Putamen Alanı (Sol)	345.23 ± 32.98	336.60 ± 31.76	p>0,05
Nucleus Caudatus Alanı (Sol)	118.56 ± 11.29	113.33 ± 16.31	p>0,05
Globus Pallidus (Sağ)	273.45 ± 35.03	251.69 ± 25.27	p>0,05
Putamen (Sağ)	344.80 ± 32.62	338.00 ± 40.35	p>0,05
Nucleus Caudatus (Sağ)	127.26 ± 10.15	126.32 ± 20.88	p>0,05

*Tablolarda yer alan değerlerin ölçüm birimi mm'dir.

ET hasta grubunun bireylerinin cerebellum, globus pallidus, nuc. caudatus ve putamen'e ait alan değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında ET hastalığı olan erkek bireylerin sol putamen alanının istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir (p<0,05). Diğer parametrelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Esansiyel tremor hastalarının bazal ganglion ve cerebellum alanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

Özellik	Esansiyel Tremor (Erkek)	Esansiyel Tremor (Kadın)	p
Yaş	62.75 ± 14.72	71.29 ± 6.88	p>0,05
Cerebellum Alanı	1,389.91 ± 260.59	1,300.59 ± 215.25	p>0,05
Globus Pallidus Alanı (Sol)	262.77 ± 35.80	247.53 ± 28.70	p>0,05
Putamen Alanı (Sol)	336.78 ± 28.23	307.04 ± 47.08	**p<0,05**
Nucleus Caudatus Alanı (Sol)	123.82 ± 15.33	137.02 ± 28.15	p>0,05
Globus Pallidus (Sağ)	294.28 ± 50.66	281.20 ± 32.75	p>0,05
Putamen (Sağ)	346.86 ± 36.90	359.07 ± 39.01	p>0,05
Nucleus Caudatus (Sağ)	135.92 ± 14.67	139.91 ± 18.46	p>0,05

* Tablolarda yer alan değerlerin ölçüm birimi mm'dir.

Yaş ile beyin bölgeleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, cerebellum alanı (r = -0.630, $p < 0.001$) ve sağ nucleus caudatus alanı (r = -0.620, $p < 0,001$) ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmektedir. Bu durum, yaşın ilerlemesiyle birlikte bu bölgelerde belirgin bir küçülme yaşandığını göstermektedir. Benzer şekilde, sol nucleus caudatus alanı da yaş ile negatif yönde anlamlı bir ilişki göstermektedir (r = -0.400, $p < 0,01$).

Beyin bölgeleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, sol ve sağ globus pallidus alanları arasında güçlü bir pozitif korelasyon (r = 0.441, p <0,001) olduğu görülmektedir. Ayrıca, sol globus pallidus ile sol putamen arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r = 0.366, p < 0,01). Benzer şekilde, sağ putamen ile sağ globus pallidus (r = 0.455, p < .001) ve sol putamen (r = 0.413, p <0,001) arasında da anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Nucleus caudatus'un lateralizasyonu açısından, sol ve sağ nucleus caudatus alanları arasında güçlü bir pozitif ilişki gözlenmiştir (r = 0.785, p < 0,001).

Tablo 4.5. Korelasyon analizi

Değişken	Yaş	Sağ Nucleus Caudatus	Sol Nucleus Caudatus	Sağ Putamen	Sol Putamen	Sağ Globus Pallidus	Sol Globus Pallidus	Cerebellum
Yaş	1	-0.620***	-0.400**	0.067	-0.043	-0.052	-0.059	-0.630***
Sağ Nucleus Caudatus	-0.620***	1	0.785***	-0.021	-0.03	0.039	0.114	0.195
Sol Nucleus Caudatus	-0.400**	0.785***	1	-0.031	-0.044	0.057	0.092	0.063
Sağ Putamen	0.067	-0.021	-0.031	1	0.413***	0.455***	0.068	0.006
Sol Putamen	-0.043	-0.03	-0.044	0.413***	1	0.290*	0.366**	0.097
Sağ Globus Pallidus	-0.052	0.039	0.057	0.455***	0.290*	1	0.441***	0.076
Sol Globus Pallidus	-0.059	0.114	0.092	0.068	0.366**	0.441***	1	0.221
Cerebellum	-0.630***	0.195	0.063	0.006	0.097	0.076	0.221	1

(p < .05 (*), p < .01 (**), p < .001 (***)

5. TARTIŞMA

ET en sık görülen tremor türüdür. Çoğunlukla ellerin ve kolların istemsiz sallanmasına neden olan nörolojik bir hastalıktır. Durum yaşamı tehdit edici değildir, ancak ciddi vakalarda sakatlığa neden olabilir. Tremor ellerde ve kollarda başlar, başı ve sesi de etkileyebilir. Genellikle, düşük genlikli bir titreme olarak başlar, yani sallama hafiftir. Düşük genlikli tremorlar daha yüksek bir frekansa sahip olabilir, bu da saniyede birçok tekrar olduğu anlamına gelir. Yaşla birlikte olabileceği gibi durum ilerledikçe tremorlar daha şiddetli hale gelebilir, ancak sıklığı azalır. Yapılan araştırmalarda, ET'ye neyin neden olduğu tam olarak tespit edilmemiştir. ET'nin teşhisi yaygındır, çünkü birçok tremor bozukluğu ile örtüşen fenomenolojiye sahip olabilir fakat araştırmalar, ET vakalarının %30 ila %50'sinin esansiyel tremor dışında teşhislere sahip olduğunu ve bu hastaların birçoğunda distoni veya PH olduğunu göstermektedir (Shukla, 2022).

PH, beyindeki sinir hücreleri yeterli dopamin üretmediğinde ortaya çıkan nörolojik bir hastalıktır. Hastalık zamanla ilerler ve giderek daha fazla sakatlığa yol açar. Hastalık erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve genellikle 60 yaş üstü kişilerde gelişir. Parkinson tremoru genellikle vücudun bir tarafında, genellikle ellerde başlar ve diğer tarafa doğru ilerler. Hareketler, daha düşük frekansla daha güçlü olma eğilimindedir. Vücutta katılık, yavaş hareketler ve denge sorunları gibi diğer belirtilerle birlikte tremor her zaman en belirgin belirti olmayabilir. PH, ET'den çok daha az yaygındır ve kendisini belirgin şekilde farklı şekillerde gösterir. Tedaviler bazı alanlarda örtüşürken, en iyi bakımı almak doğru tanıyı gerektirir (Zesiewicz, 2019).

ET postural ve aksiyon tremoru ile karakterize en sık tanı alan nörolojik hastalıklardandır. PH ise istirahat tremorunun gözlendiği zaman içinde yavaş progresyon gösteren bir hastalıktır. İki hastalığın da patofizyolojisinde nörodejeneratif bir süreç söz konusudur. Bu sebepten ET ve PH'de bazı olgularda klinik bulgular birbirine karışabilir (Cleeves, Findley, & Koller, 1988; Geraghty, Jankovic, & Zetusky, 1985). ET veya PH hastalarının beyin yapılarının incelenip hastalık sürecindeki değişimlerini ve farklılıkları anlamak, her iki hastalığın ilerlemesi ve tedavisi konusunda önemli bilgiler sunabilmektedir. Bu nedenle ET ve PH hastalarının her ikisinde de tremor görülmesine rağmen aynı beyin yapılarının yüzey alanının farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ET ve PH hastalarını seçmemizdeki temel neden yukarıda belirtildiği gibi her tremorun farklı bir hastalık grubuna sahip olabileceğinin düşünülmesidir. Zaten çalışmamız sonuçlarında da

özellikle bazal ganglionlarda nuc. caudatus ve globus pallidus alanlarının ET ve PH arasında anlamlı düzeyde bir istatiksel fark olduğu bulunmuştur. ($p<0.05$) ET'nin PH ile karıştırılmaması adına bazal ganglionların MR'lerde alan karşılaştırılmasının yapılabileceği düşünülmelidir.

Yaş parametresinin, PH ve ET hastalarında beyin yapılarındaki değişiklikler üzerinde etkili olabileceği ve bu yapıları etkileme biçimlerinin benzer olduğu öngörülmüştür (Jankovic, & Tan, 2020). Çalışmamızdan elde edilen verilere göre ise, PH ve ET grupları arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p> 0,05$). Bu, her iki hastalık grubunun benzer yaş aralıklarında olduğunu ve yaş faktörünün beyin yapıları üzerindeki etkisinin incelenen yapılar açısından dengeli olduğunu göstermektedir. Yaşın etkisini dikkate alarak, ilerleyen yaşla birlikte beyin yapılarında yaşanan değişikliklerin her iki grup için de benzer olabileceği söylenebilir. Palancı'nın ET ve PH hastalarının bazal ganglion ve serebellum hacimlerini incelendiği çalışmada yaş ortalaması PH hasta grubu için 58.950±11,799; ET hasta grubu için 45.450±18.757 bulunmuştur (Palancı, 2023). Bizim çalışmamızın yaş ortalaması ise PH hasta grubunda 71.8 ± 8.86, ET grubunda 66.7 ± 12.3 bulunmuştur. Yapılan başka bir araştırmada ise ET hastalığının yaş ortalaması 61,9±10,5 olarak belirtilmiştir (Köktürk, 2023). Yapılan bu çalışma ile bizim çalışmamızın ET hasta grubunun yaş ortalaması benzerlik göstermektedir. Cinsiyet değişkenine göre çalışmamızın PH hasta grubunda cinsiyet dağılımı 14 (43.8%) / 18 (56.2%); ET hasta grubunda cinsiyet dağılımı ise 16 (53.3%) / 14 (46.7%) olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

Choi ve ark. yaptıkları çalışmada serebral bölgelerin otomatik segmentasyonu ile hacimsel veriler elde etmiş, elde ettikleri hacimsel verilerde, PH grubu ile kontrol grubu arasında hacimsel fark bulunmamıştır (Choi ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PH hasta grubu ile ET hasta grubunun cerebellum alanları karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç bize cerebellumun, hareket ve koordinasyonla ilişkili bir yapı olup hem PH hem de ET hastalarında motor semptomların temelini oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızda cerebellum alanındaki farkların anlamlı olmaması, bu yapının her iki hastalıkta da benzer şekilde işlevsellik kazandığını göstermektedir. Yapılan başka bir çalışmada, ET ve PH hastaları arasındaki klinik ve nörolojik özellikler karşılaştırılmış ve bazı hastalarda ET'nin, PH'ye dönüşebileceği belirtilmiştir (Keleş, Balkuv, Başaran, & Hanağası, 2021). Çalışmamızda, cerebellum, globus pallidus ve putamen alanları açısından PH ve ET hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç, cerebellum ve putamen gibi yapıların her iki hastalık grubunda benzer şekilde etkilendiğini ve bu yapılar üzerindeki değişikliklerin hastalıkların klinik

belirtileriyle ilişkilendirilemeyeceğini düşündürmektedir. Özellikle cerebellum, hareket ve koordinasyonla ilişkili bir yapı olarak, her iki hastalıkta motor semptomların temelini oluşturabilir, ancak çalışmamızda cerebellum alanındaki farkların anlamlı olmaması, bu yapının her iki hastalık için de benzer şekilde işlevsellik kazandığını gösterebilir. Bir başka çalışmada ise parkinson hastalarında bilişsel bozukluk düzeylerinin bazal ganglionların hacimleri ve korteks kalınlığı ile ilişkisi incelenmiş olup putamen, globus pallidus ve nuc. caudatus hacimlerinde demansa sahip olan Parkinson hastaları grubunda istatiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (Şahin, 2025). Benzer şekilde bizim yaptığımız çalışmada da; nuc. caudatus alanında dikkat çekici bir farklılık gözlemlenmiştir. Sol nuc. caudatus PH hastalarında daha küçük iken, ET hastalarında daha büyük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Bu bulgu, PH'nin, motor kontrol ve hareketle ilişkili beyin yapılarını küçültme eğiliminde olduğunu, ancak ET gibi titreme ile karakterize edilen hastalıklarda bu yapının daha büyük olabileceğini düşündürmektedir. Nuc. caudatus, özellikle motor planlama, hareketin başlangıcı ve koordinasyon gibi fonksiyonlarla ilişkilidir. Parkinson hastalığında bu yapının küçülmesi, dopaminerjik bozulmaların bu bölgeyi etkilemesine bağlanabilir. ET'deki bu artış ise, bu hastalığın temelinde farklı bir patolojik mekanizmanın etkili olduğunu, örneğin beyin yapılarının daha fazla kompansasyon göstermiş olabileceğini veya nöroplastisite ile ilgili değişikliklerin söz konusu olabileceğini gösterebilir.

Bir diğer dikkat çekici bulgu, sağ globus pallidus alanındaki farktır. PH'de sağ globus pallidus alanı daha küçükken, ET hastalarında daha büyük bulunmuştur ($p < 0,01$). Benzer bir çalışmada da globus pallidus hacmi, ET ve PH hasta grubunda karşılaştırıldığında PH hasta grubunun globus pallidus hacminde azalma yönünde anlamlı farklılık bulunmuştur (Köktürk, 2023). Bu, Parkinson hastalığının, özellikle motor kontrol ile ilgili olan bu yapıyı küçültme eğiliminde olduğunu bir kez daha desteklemektedir. PH'deki dopamin eksikliği ve substantia nigra'nın etkilenmesi, bazal ganglionların motor kontrolle ilgili yapılarını küçülterek, hastaların motor fonksiyonlarını daha da zorlaştırabilir. ET'de ise, bu yapının daha büyük olması, bu hastalığın patofizyolojisinin farklı bir mekanizmaya dayanabileceğini düşündürmektedir. Sağ globus pallidus, hareketin hassas düzenlenmesinde önemli bir rol oynar; bu nedenle, bu yapının büyümesi, hareket kontrolünde bir tür kompansasyon veya aşırı aktivitenin sonucu olabilir.

Sağ nuc. caudatus da benzer şekilde PH ve ET hastaları arasında anlamlı bir fark göstermektedir ($p < 0,01$). PH'de sağ nuc. caudatus daha küçükken, ET hastalarında bu alan daha büyük bulunmuştur. Nuc. caudatus, motor kontrol ve öğrenmeyle ilişkili bir yapıdır.

PH'deki dopaminerjik bozukluklar, sağ nuc. caudatus'un küçülmesine neden olabilirken, ET hastalığındaki genişleme, bu hastalığın motor kontrolün başka yollarla düzenlendiğini ve daha fazla kompansasyon mekanizması içerebileceğini gösterebilir.

Çalışmamızdan elde edilen bir başka veriye göre ise, ET tanısı almış bireylerde, cinsiyetler arası beyin yapılarına ilişkin farklılıklar incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, bazı beyin bölgelerinde anlamlı cinsiyet farklılıkları olduğunu göstermektedir. Özellikle, sol putamen alanında erkek ve kadın grupları karşılaştırıldığında erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Literatürde, cinsiyetler arasındaki beyin yapılarıyla ilgili önemli farklılıklar olduğu sıkça vurgulanmaktadır. Erkeklerin genellikle daha büyük beyin hacimlerine sahip oldukları ve bununla birlikte bazı subkortikal bölgelerde kadınlara göre daha büyük alanlara sahip oldukları gözlemlenmiştir (Cahill, 2006; Gur ve ark., 1999). Çalışmamızda, erkeklerde sol putamen alanının kadınlara kıyasla daha geniş olduğu bulunmuştur. Bu durum, daha önce yapılan çalışmalarda erkeklerin motor kontrol ile ilgili beyin yapılarında daha belirgin yapısal özelliklere sahip olduğu yönündeki bulgularla uyumludur (Benito-León ve ark., 2009). Putamen, motor kontrol ve hareket düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir subkortikal bölgedir (Alexander, DeLong, & Strick, 1986). Çalışmamızda sol putamenin erkeklerde daha büyük olması, bu bireylerin motor aktivite ve tremor kontrolüne dair farklı nörolojik özellikler sergileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, ET'nin cinsiyetler arası farklılıklarla ilişkili olduğu varsayımını güçlendirmektedir. Yaşın beyin yapılarındaki etkisi, özellikle subkortikal bölgelerde belirgin bir atrofiye yol açabilmektedir (Salthouse, 2010). Çalışmamızda, kadınlar grubunun yaş ortalamasının ($71,29 \pm 6,88$) erkeklere ($62,75 \pm 14,72$) göre daha yüksek olması, kadınlardaki beyin hacmindeki yaşa bağlı değişikliklerin etkisini açıklayabilir. Literatürde, yaşlanmanın beyindeki subkortikal yapılar üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve bunun motor fonksiyonlarda bozulmalara yol açabileceği belirtilmiştir (Raz, Gunning-Dixon, Head, Williamson, & Acker, 2001). Kadınların daha ileri yaşta olmaları, putamen gibi motor kontrolü sağlayan bölgelerde daha fazla atrofiye yol açmış olabilir, bu da sol putamenin kadınlarda daha küçük olmasına neden olmuş olabilir. ET, beyindeki motor kontrol bölgelerinde yapısal değişikliklere yol açabilen bir nörolojik hastalıktır. Putamen ve globus pallidus, bu tür motor hastalıklarda genellikle etkilenmiş bölgeler olarak bilinmektedir (Louis & Ferreira, 2010). ET'nin, özellikle motor hareketleri ve tremorları düzenleyen beyin bölgelerinde yapısal değişikliklere yol açtığı (Deuschl & Elble, 2000) literatürdeki birçok çalışma ile desteklenmektedir. Çalışmamızda, erkeklerde daha büyük bir

sol putamen alanı bulunması, bu bireylerin motor kontrol mekanizmalarının farklı şekilde işlediğini ve tremor semptomlarının cinsiyetler arası farklılıklar gösterdiğini düşündürebilir.

Çalışmamızda, erkek ve kadın gruplarının yaş ortalamalarındaki farklılıklar, örneklemlerin heterojenliğinden kaynaklanmıştır. Kadın grubunun daha yaşlı olması, beyin yapılarındaki ölçülen farklılıkları etkileyebilir. Yaş faktörünün beyindeki değişikliklerde önemli bir rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, daha homojen yaş dağılımına sahip örneklemlerle yapılacak çalışmalarda bu farkların daha belirgin hale gelebileceği öngörülebilir (Tucker & Stern, 2001).

PH ve ET gibi nörolojik hastalıkların, beyin yapılarındaki yapısal değişikliklerle birlikte kan-beyin bariyerinin (KBB) işlevselliğini de etkileyebileceği düşünülmektedir. KBB, beyindeki damarların, zararlı moleküllerin beyin dokusuna girişini engelleyen özel bir yapıdır ve nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. KBB'nin geçirgenliğindeki artış, nöroinflamasyon ve mikroglial aktivasyon gibi süreçleri tetikleyebilir, bu da beynin motor kontrolünü sağlayan yapılar üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (Khalid Iqbal ve ark., 2024).

Daneman ve Prat'ın yaptığı çalışmada PH'nin, KBB üzerindeki etkisi araştırılmış, PH'nin ilerlemesiyle birlikte KBB'nin geçirgenliğinde artış görüldüğü rapor edilmiştir (Daneman & Prat, 2015). Bu değişiklik, zararlı moleküllerin beyin parankimine geçişini kolaylaştırabilir ve dopaminerjik nöron kaybını hızlandırabilir. Globus pallidus ve putamen gibi motor kontrolle ilişkili bölgelerdeki hacim kaybı, bu patofizyolojik sürecin bir sonucu olarak açıklanabilir. KBB'nin geçirgenliğindeki artış, ayrıca nöroinflamasyonun şiddetini artırabilir ve bu da motor bozuklukların ilerlemesine yol açabilir (Khalid Iqbal ve ark., 2024). ET, PH'den farklı olarak daha az belirgin nörodejenerasyon ve genetik yatkınlıkla ilişkilidir. Ancak, ET'nin patofizyolojisinde de KBB'nin rolü önemlidir. ET**,** serebellar ve bazal ganglion ağlarında fonksiyonel bozukluklar ile karakterizedir. Bu ağlardaki bozukluklar, nörotransmitter dengesizliklerini ve nöroinflammasyonu tetikleyebilir, bu da motor kontrolün bozulmasına yol açar (Louis & Ferreira, 2010). ET'nin, PH'den farklı olarak daha sınırlı nörodejeneratif süreçlere yol açması, KBB'nin rolünü daha fazla ön plana çıkarabilir.

Çalışmamızda yaş ile cerebellum, globus pallidus, nuc. caudatus ve putamen arasındaki ilişkiler korelasyon analizi yoluyla değerlendirilmiş, elde edilen bulgular nöroanatomik açıdan anlamlı sonuçlar ortaya koymuştur. Analizler, yaşın özellikle nucleus caudatus ve cerebellum alanları üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu, buna karşın bazal

ganglion yapılarından putamen ve globus pallidus'un yaşla daha sınırlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Yaş ile sağ nuc. caudatus (r = -0.620) ve sol nuc. caudatus (r = -0.400) arasındaki negatif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar, bu yapının yaşlanma sürecinde alansal olarak duyarlı olduğunu göstermiştir. Nuc. caudatus, motor planlama, bilişsel kontrol ve öğrenme gibi yürütücü işlevlerle yakından ilişkilidir ve bu bölgede yaşa bağlı olarak görülen alan kaybı, yaşlı bireylerde sık gözlenen bilişsel yavaşlama ve motor performans bozuklukları ile ilişkilendirilebilir.

Benzer şekilde, cerebellum alanı ile yaş arasında güçlü bir negatif korelasyon (r = -0.630) saptanmıştır. Klasik olarak motor koordinasyon ile ilişkilendirilen cerebellum'un, son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte bilişsel süreçlerde de önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Yaşla birlikte cerebellar alanda gözlenen azalma, sadece motor becerilerde değil, aynı zamanda bilişsel ve duygusal regülasyonda da bozulmalara yol açabilmektedir. Bulgular, yaşlılıkta sık rastlanan dengesizlik, düşme riski ve bilişsel esneklik kaybının nöroanatomik temelinde cerebellar atrofiyi işaret etmiş olabilir.

Öte yandan, bazal ganglion yapıları arasında (örneğin putamen ve globus pallidus arasında) gözlenen pozitif korelasyonlar, bu yapıların birbirleriyle yapısal olarak entegre bir şekilde değiştiğini ve yaşlanma sürecinde bir bütünlük içerisinde etkilendiklerini göstermiştir. Bu durum, bazal ganglion devrelerinin koordineli çalışmasını destekleyen nöroanatomik bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak, bu analiz yaşlanmanın beyin üzerinde bölgesel ve seçici etkiler yarattığını ortaya koymuştur. Özellikle nuc. caudatus ve cerebellum gibi yapılar yaşa bağlı olarak erken dönemde alansal azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Bu yapıların yaşlanmaya duyarlılığı, klinikte gözlenen motor ve bilişsel bozulmaların altında yatan nöroanatomik mekanizmaların anlaşılması açısından önem taşımıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Bu çalışma, PH ve ET arasındaki beyin yapılarındaki yapısal farklılıkları inceleyerek, her iki hastalık arasındaki nöroanatomik farklılıkları aydınlatmayı amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, her iki hastalık arasında bazı beyin bölgelerinde anlamlı farklılıklar bulunduğunu, ancak genel olarak cerebellum alanı ve putamen gibi motor kontrolle ilişkili bölgelerdeki yapısal değişikliklerin bazı durumlarda belirgin olmadığını göstermiştir.

Özellikle nuc. caudatus ve globus pallidus gibi önemli subkortikal yapıların alan ölçümleri, PH ve ET grupları arasında anlamlı farklar göstermiştir. PH'li bireylerde nuc. caudatus (sol ve sağ) bölgelerinde anlamlı alan küçülmesi tespit edilirken, ET grubunda bu bölgelerde daha az belirgin bir değişiklik gözlemlenmiştir. Ayrıca, PH'li bireylerde globus pallidus (sağ) bölgesinde anlamlı bir alan küçülmesi ($p<0,01$) ve ET grubunda bu alanda daha büyük bir alan artışı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, PH'nin nörodejeneratif özelliklerinin ve motor kontrol bölgelerindeki belirgin yapısal değişikliklerin önemli bir belirleyici faktör olduğunu ortaya koymuştur.

Putamen ve cerebellum alanlarındaki farklılıklar ise her iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$), bu da bu bölgelerdeki yapısal değişikliklerin PH ve ET arasında belirgin bir farklılık yaratmadığını düşündürmektedir.

Yapılan korelasyon analizi sonucunda yaş ile bazı subkortikal beyin yapıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Yaş ile sağ nucleus caudatus arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = -0.620$, $p < 0.001$). Benzer şekilde, yaş ile sol nucleus caudatus arasında da negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0.400$, $p < 0.01$). Yaş ile cerebellum hacmi arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon elde edilmiştir ($r = -0.630$, $p < 0.001$).

Putamen ve globus pallidus bölgeleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Sağ putamen ile sol putamen arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.413$, $p < 0.001$). Sağ putamen ile sağ globus pallidus ($r = 0.455$, $p < 0.001$) ve sol putamen ile sol globus pallidus ($r = 0.290$, $p < 0.05$) arasında da pozitif yönde anlamlı korelasyonlar elde edilmiştir. Sol globus pallidus ile sağ globus pallidus arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.441$, $p < 0.001$).

Sağ ve sol nucleus caudatus arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.785$, $p < 0.001$). Sağ ve sol hemisferdeki simetrik yapılar

arasında genel olarak pozitif korelasyonlar gözlenmiştir. Cerebellum ile yaş arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki saptanırken ($r = -0.630$, $p < 0.001$), cerebellum ile diğer subkortikal yapılar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

6.2. Öneriler

Çalışmamızda elde edilen bulgular, PH ve ET arasındaki beyin yapılarındaki farklılıkların daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir. Özellikle nucleus caudatus, globus pallidus ve putamen gibi motor kontrolle ilişkili beyin yapılarındaki alan değişikliklerinin, her iki hastalığın patofizyolojik mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir. Teşhisin karıştırılmaması adına MR'lerde nuc. caudatus ve globus pallidus gibi bazal ganglion alanlarının ölçülmesi yardımcı olabilecektir.

Bu bağlamda, aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

- **İleri Düzey Görüntüleme Yöntemleri Kullanılmalı**: Gelecekteki çalışmalarda, daha ileri düzey görüntüleme tekniklerinin kullanılması, daha hassas ölçümler yapılmasına ve beyin yapılarındaki mikroskopik değişikliklerin belirlenmesine olanak tanıyacaktır. Bu, PH ve ET arasındaki ince yapısal farkların daha doğru bir şekilde incelenmesini sağlayabilir.
- **Kan-Beyin Bariyeri (KBB) Üzerine Çalışmalar Artırılmalı**: PH ve ET gibi nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde, KBB'nin rolü önemlidir. KBB'nin geçirgenliğinde meydana gelen değişikliklerin, beyin yapılarındaki alan değişikliklerine nasıl etki ettiğine dair daha fazla araştırma yapılmalıdır. Bu bağlamda, nöroinflamasyon ve mikroglial aktivasyon gibi mekanizmaların KBB ile nasıl bir ilişki içinde olduğu incelenebilir.
- **Genetik Faktörler ve Çevresel Etkiler**: ET ve PH arasındaki nöroanatomik farklılıkların genetik ve çevresel faktörlerle nasıl etkileşimde bulunduğu daha kapsamlı bir şekilde ele alınmalıdır. ET'nin genetik yatkınlıkla ilişkisi, PH'nin ise çevresel etmenlerle olan etkileşimi, her iki hastalığın patofizyolojik süreçlerinin daha derinlemesine anlaşılmasına yardımcı olabilir.
- **Farklı Yaş Gruplarının İncelenmesi**: Bu çalışmada, yaşın her iki grupta da etkisi sınırlı bulunmuş olsa da, yaşın PH ve ET üzerindeki etkisi yaş gruplarına göre farklılık gösterebilir. Genç yaşlardaki PH ile ileri yaşlardaki PH'lerin karşılaştırılması, hastalığın seyrindeki farklılıkları daha iyi anlamamıza olanak tanıyabilir.

- **Klinik Uygulamalara Yönelik Çalışmalar**: Elde edilen yapısal farklılıklar, özellikle motor kontrol ve tremor semptomlarının şiddeti ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, PH ve ET tedavi protokollerinde beyin yapılarındaki bu yapısal değişikliklerin daha fazla dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir. Beyin bölgelerindeki bu alan değişikliklerinin, hastalıkların erken tanısı ve tedavi yaklaşımlarına nasıl yansıdığı konusunda klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

Aarsland, D., Påhlhagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2012). Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology, 8*(1), 35–47.

Abusrair, A. H., Elsekaily, W., & Bohlega, S. (2022). Tremor in Parkinson's disease: from pathophysiology to advanced therapies. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 12*.

Agarwal, S., & Biagioni, M. C. (2023). Essential tremor. In *StatPearls* [Internet]. *StatPearls Publishing.*

Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences, 12*(10), 366–375.

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience, 9*(1), 357–381.

Allen, N. E., Moloney, N., Van Vliet, V., & Canning, C. G. (2015). The rationale for exercise in the management of pain in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease, 5*(2), 229–239.

Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research, 1000*(1–2), 40–56.

Aludin, S., & Schmill, L. P. A. (2021, December). MRI signs of Parkinson's disease and atypical parkinsonism. In *RöFo–Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren, 193*(12), 1403–1410.

Armento, M. E., Stanley, M. A., Marsh, L., Kunik, M. E., York, M. K., Bush, A. L., & Calleo, J. S. (2012). Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease: a clinical review. *Journal of Parkinson's Disease, 2*(2), 135–151.

Asci, F., Falletti, M., Zampogna, A., Patera, M., Hallett, M., Rothwell, J., & Suppa, A. (2023). Rigidity in Parkinson's disease: evidence from biomechanical and neurophysiological measures. *Brain, 146*(9), 3705–3718.

Ashraf, W., Pfeiffer, R. F., Park, F., Lof, J., & Quigley, E. M. (1997). Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Movement Disorders, 12*(6), 946–951.

Babij, R., Lee, M., Cortes, E., Vonsattel, J. P. G., Faust, P. L., & Louis, E. D. (2013). Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain, 136*(10), 3051–3061.

Badoud, S., Van De Ville, D., Nicastro, N., Garibotto, V., Burkhard, P. R., & Haller, S. (2016). Discriminating among degenerative parkinsonisms using advanced 123I-ioflupane SPECT analyses. *NeuroImage: Clinical, 12*, 234–240.

Bain, P. G., Findley, L. J., Thompson, P. D., Gresty, M. A., Rothwell, J. C., Harding, A. E., & Marsden, C. D. (1994). A study of hereditary essential tremor. *Brain, 117*(4), 805–824.

Bareš, M., Husárová, I., & Lungu, O. V. (2012). Essential tremor, the cerebellum, and motor timing: towards integrating them into one complex entity. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2*.

Barone, D. A., & Henchcliffe, C. (2018). Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clinical Neurophysiology, 129*(8), 1551–1564.

Bassotti, G., Maggio, D., Battaglia, E., Giulietti, O., Spinozzi, F., Reboldi, G., ... & Chiarioni, G. (2000). Manometric investigation of anorectal function in early and late stage Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *68*(6), 768–770.

Benito-León, J., Alvarez-Linera, J., Hernández-Tamames, J. A., Alonso-Navarro, H., Jiménez-Jiménez, F. J., & Louis, E. D. (2009). Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. *Journal of the Neurological Sciences*, *287*(1–2), 138–142.

Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, *124*(11), 2131–2146.

Berardelli, A., Sabra, A. F., & Hallett, M. (1983). Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *46*(1), 45–53.

Berendse, H. W., Roos, D. S., Raijmakers, P., & Doty, R. L. (2011). Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*(1–2), 21–24.

Bermejo-Pareja, F., & Puertas-Martín, V. (2012). Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, *2*.

Bhatia, K. P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R. J., Hallett, M., Louis, E. D., ... & Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. (2018). Consensus Statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*, *33*(1), 75–87.

Biggins, C. A., Boyd, J. L., Harrop, F. M., Madeley, P., Mindham, R. H., Randall, J. I., & Spokes, E. G. (1992). A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *55*(7), 566–571.

Blanchet, P. J., & Brefel-Courbon, C. (2018). Chronic pain and pain processing in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *87*, 200–206.

Blümcke, I., & Kühn, A. A. (2015). Differential diagnosis of tremor: Essential tremor versus other neurological conditions. *Neurodegenerative Diseases*, *15*(2), 70–77.

Boeve, B. F. (2013). Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *12*(5), 469–482.

Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., ... & Braak, H. (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, *130*(11), 2770–2788.

Bologna, M., Paparella, G., Fasano, A., Hallett, M., & Berardelli, A. (2020). Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*, *143*(3), 727–750.

Børretzen, M. N., Bjerknes, S., Sæhle, T., Skjelland, M., Skogseid, I. M., Toft, M., & Dietrichs, E. (2014). Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor – patient satisfaction and mortality. *BMC Neurology*, *14*, 1–6.

Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Experimental Neurology*, *212*(1), 226–229.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Steur, E. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic PD disease. *Neurobiology of Aging*, *24*, 197–211.

Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission, 110*, 517–536.

Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalamas, C., Ory, F., Quelven, I., Chollet, F., ... & Rascol, O. (2005). Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 20*(12), 1557–1563.

Broen, M. P., Leentjens, A. F. G., Hinkle, J. T., Moonen, A. J. H., Kuijf, M. L., Fischer, N. M., ... & Pontone, G. M. (2018). Clinical markers of anxiety subtypes in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 31*(2), 55–62.

Bronner, G., & Vodušek, D. B. (2011). Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 4*(6), 375–383.

Bronner, G., Royter, V., Korczyn, A. D., & Giladi, N. I. R. (2004). Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Sex & Marital Therapy, 30*(2), 95–105.

Brown, R. G., Jahanshahi, M., Quinn, N., & Marsden, C. D. (1990). Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 53*(6), 480–486.

Buhmann, C., Kassubek, J., & Jost, W. H. (2020). Management of pain in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease, 10*(S1), S37–S48.

Buhmann, C., Wrobel, N., Grashorn, W., Fruendt, O., Wesemann, K., Diedrich, S., & Bingel, U. (2017). Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *Journal of Neurology, 264*(4), 758–769.

Buter, T. C., Van Den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology, 70*(13), 1017–1022.

Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience, 7*(6), 477–484.

Calne, D. B. (1993). Treatment of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine, 329*(14), 1021–1027.

Cánovas, A. A., Piudo, R. L., Ruiz-Espiga, P. G., Burguera, J. A., Arillo, V. C., Castro, A., ... & Castrillo, J. M. (2014). Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurología (English Edition), 29*(4), 230–241.

Chagas, M. H. N., Moriyama, T. S., Felício, A. C., Sosa, A. L., Bressan, R. A., & Ferri, C. P. (2014). Depression increases in patients with Parkinson's disease according to the increasing severity of the cognitive impairment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 72*(6), 426–429.

Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology, 8*(5), 464–474.

Chen, Z., Li, G., & Liu, J. (2020). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of Disease, 134*, 104700.

Choi, S. M., Kim, B. C., Chang, J., Choi, K. H., Nam, T. S., Kim, J. T., ... & De Leon, M. J. (2015). Comparison of the brain volume in essential tremor and Parkinson's disease tremor using an automated segmentation method. *European Neurology, 73*(5–6), 303–309.

Chouinard, S., Louis, E. D., & Fahn, S. (1997). Agreement among movement disorder specialists on the clinical diagnosis of essential tremor. *Movement Disorders, 12*(6), 973–976.

Clark, L. N., & Louis, E. D. (2015). Challenges in essential tremor genetics. *Revue Neurologique, 171*(6–7), 466–474.

Cleeves, L., Findley, L. J., & Koller, W. (1988). Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 24*(1), 23–26.

Crawford, S., Lally, C., Petrillo, J., Paskavitz, J., & Louis, E. (2020). How many adults in the US have essential tremor? Using data from epidemiological studies to derive age-specific estimates of prevalence (4458). *Neurology, 94*(15_suppl), 4458.

Çoban, F., Belgen Kaygısız, B., & Selçuk, F. (2021). Effect of clinical Pilates training on balance and postural control in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Journal of Comparative Effectiveness Research, 10*(18), 1373–1383.

De Pablo-Fernández, E., Passananti, V., Zárate-López, N., Emmanuel, A., & Warner, T. (2019). Colonic transit, high-resolution anorectal manometry and MRI defecography study of constipation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders, 66*, 195–201.

Deuschl, G., & Elble, R. J. (2000). The pathophysiology of essential tremor. *Neurology, 54*(11 Suppl 4), S14–20.

Deuschl, G., Bain, P., Brin, M., & Ad Hoc Scientific Committee. (1998). Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Movement Disorders, 13*(S3), 2–23.

Deuschl, G., Wenzelburger, R., Löffler, K., Raethjen, J., & Stolze, H. (2000). Essential tremor and cerebellar dysfunction: clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain, 123*(8), 1568–1580.

Dickson, D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders, 46*, S30–S33.

Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., ... & Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology, 8*(12), 1150–1157.

Dirkx, M. F., Zach, H., Bloem, B. R., Hallett, M., & Helmich, R. C. (2018). The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology, 90*(13), e1095–e1103.

Dissanayaka, N. N., Sellbach, A., Matheson, S., O'Sullivan, J. D., Silburn, P. A., Byrne, G. J., ... & Mellick, G. D. (2010). Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Movement Disorders, 25*(7), 838–845.

Dogu, O., Sevim, S., Camdeviren, H. A. N. D. A. N., Sasmaz, T., Bugdayci, R., Aral, M., ... & Louis, E. D. (2003). Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology, 61*(12), 1804–1806.

Ebersbach, G. (2003). An artist's view of drug-induced hallucinosis. *Movement disorders, 18*(7), 833–834.

Edwards, L. L., Quigley, E. M. M., Hofman, R., & Pfeiffer, R. F. (1993). Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 8*(1), 83–86.

Elble, R. J. (2000). Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology, 54*(11 Suppl 4), S2–6.

Elble, R. J., Higgins, C., & Hughes, L. (1992). Longitudinal study of essential tremor. *Neurology, 42*(2), 441–441.

Elif Gökçen Köktürk T.U. (2023). Esansiyel tremor ve idiopatik parkinson hastalarında beyin manyetik rezonans görüntülemelerinin volumetrik analizlerinin tremor özellikleri ile ilişkisi (Tıpta Uzmanlık). Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon.

Ercoli, T., Masala, C., Cadeddu, G., Mascia, M. M., Orofino, G., Gigante, A. F., ... & Rocchi, L. (2022). Does olfactory dysfunction correlate with disease progression in Parkinson's disease? A systematic review of the current literature. *Brain Sciences, 12*(5), 513.

Fanciulli, A., Leys, F., Falup-Pecurariu, C., Thijs, R., & Wenning, G. K. (2020). Management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease, 10*(S1), S57–S64.

Fasano, A., Visanji, N. P., Liu, L. W., Lang, A. E., & Pfeiffer, R. F. (2015). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology, 14*(6), 625–639.

Ferreira, J. J., Mestre, T. A., Lyons, K. E., Benito-León, J., Tan, E. K., Abbruzzese, G., ... & MDS Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee. (2019). MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Movement Disorders, 34*(7), 950–958.

Ffytche, D. H., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Weintraub, D., Ballard, C., & Aarsland, D. (2017). The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology, 13*(2), 81–95.

Flint, H. J., Duncan, S. H., Scott, K. P., & Louis, P. (2007). Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environmental Microbiology, 9*(5), 1101–1111.

Freeman, R. (2008). Neurogenic orthostatic hypotension. *New England Journal of Medicine, 358*(6), 615–624.

Frisina, P. G., Tse, W., Hälbig, T. D., & Libow, L. S. (2009). The pattern of cognitive-functional decline in elderly essential tremor patients: an exploratory-comparative study with Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Journal of the American Medical Directors Association, 10*(4), 238–242.

Geraghty, J. J., Jankovic, J., & Zetusky, W. J. (1985). Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 17*(4), 329–333.

Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Aracil, I., Marín-Lahoz, J., Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2018). Tremor types in Parkinson disease: a descriptive study using a new classification. *Parkinson's Disease, 2018*(1), 4327597.

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... & LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 23*(15), 2129–2170.

Goldman, S. M., Marek, K., Ottman, R., Meng, C., Comyns, K., Chan, P., ... & Tanner, C. M. (2019). Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Annals of Neurology, 85*(4), 600–605.

Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain, 138*(6), 1454–1476.

Gros, P., & Videnovic, A. (2020). Overview of sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson disease. *Clinics in Geriatric Medicine, 36*(1), 119–130.

Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., & Gur, R. E. (1999). Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *Journal of Neuroscience, 19*(10), 4065–4072.

Han, M. N., Finkelstein, D. I., McQuade, R. M., & Diwakarla, S. (2022). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: current and potential therapeutics. *Journal of Personalized Medicine, 12*(2), 144.

Haubenberger, D., & Hallett, M. (2018). Essential tremor. *New England Journal of Medicine, 378*(19), 1802–1810.

Daneman, R., & Prat, A. (2015). The blood–brain barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 7*(1), a020412.

Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology, 33*(6), 599–614.

Hawkins, T., & Berman, B. D. (2017). Pimavanserin: A novel therapeutic option for Parkinson disease psychosis. *Neurology: Clinical Practice, 7*(2), 157–162.

Helmich, R. C., Toni, I., Deuschl, G., & Bloem, B. R. (2013). The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 13*, 1–10.

Higgins, J. J., Pho, L. T., & Nee, L. E. (1997). A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Movement Disorders, 12*(6), 859–864.

Hopfner, F., & Deuschl, G. (2018). Is essential tremor a single entity? *European Journal of Neurology, 25*(1), 71–82.

Hopfner, F., & Helmich, R. C. (2018). The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Parkinsonism & Related Disorders, 46*, S92–S96.

Hsu, Y. D., Chang, M. K., Sung, S. C., Hsein, H. H., & Deng, J. C. (1990). Essential tremor: clinical, electromyographical and pharmacological studies in 146 Chinese patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi = Chinese Medical Journal; Free China ed, 45*(2), 93–99.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Ben-Shlomo, Y., & Lees, A. J. (2002). The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain, 125*(4), 861–870.

Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience, 19*(8), 470–484.

Idzikowski, C. (2014). An essay on sleep-related sexual behaviours and offences related to sexual behaviours. *Sleep and Its Disorders Affect Society*, 51–76.

Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., Van Deerlin, V., ... & Trojanowski, J. Q. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of Neurology, 72*(4), 587–598.

Jagadeesan, A. J., Murugesan, R., Devi, S. V., Meera, M., Madhumala, G., Padmaja, M. V., ... & Pathak, S. (2017). Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis, 88*(3), 249.

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 79*(4), 368–376.

Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 91*(8), 795–808.

Kaji, Y., & Hirata, K. (2011). Apathy and Anhedonia in Parkinson's Disease. *International Scholarly Research Notices, 2011*(1), 219427.

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

Kaufmann, H., & Goldstein, D. S. (2013). Autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Handbook of Clinical Neurology, 117*, 259–278.

Kaufmann, H., Norcliffe-Kaufmann, L., & Palma, J. A. (2020). Baroreflex dysfunction. *New England Journal of Medicine, 382*(2), 163–178.

Kaut, K. P., & Mankin, M. A. (2023). Essential tremor: An overview of pathophysiology and treatment options. *Journal of Neurological Disorders, 55*(4), 122–134.

Keleş, N. N., Balkuv, E., Başaran, R., & Hanağası, H. A. (2021). Esansiyel Tremor ve Parkinson Tremorunun Karşılaştırılması. *Medical Research Reports, 4*(2), 11–22.

Khalid Iqbal, M., Khan, B., Hifsa, YuXuan, G., Mujahid, M., Kiyani, M. M., ... & Bashir, S. (2024). The impact of the blood–brain barrier and its dysfunction in Parkinson's disease: Contributions to pathogenesis and progression. *ACS Omega, 9*(46), 45663–45672.

Killen, A., Flynn, D., De Brún, A., O'Brien, N., O'Brien, J., Thomas, A. J., ... & Taylor, J. P. (2016). Support and information needs following a diagnosis of dementia with Lewy bodies. *International Psychogeriatrics, 28*(3), 495–501.

Killinger, B., & Labrie, V. (2019). The appendix in Parkinson's disease: from vestigial remnant to vital organ? *Journal of Parkinson's Disease, 9*(S2), S345–S358.

Kinateder, T., Marinho, D., Gruber, D., Hatzler, L., Ebersbach, G., & Gandor, F. (2022). Sexual dysfunctions in Parkinson's disease and their influence on partnership—data of the PRISM study. *Brain Sciences, 12*(2), 159.

Kishore, A., Espay, A. J., Marras, C., Al-Khairalla, T., Arenovich, T., Asante, A., ... & Lang, A. E. (2007). Unilateral versus bilateral tasks in early asymmetric Parkinson's disease: differential effects on bradykinesia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 22*(3), 328–333.

Klann, E. M., Dissanayake, U., Gurrala, A., Farrer, M., Shukla, A. W., Ramirez-Zamora, A., ... & Vedam-Mai, V. (2022). The gut–brain axis and its relation to Parkinson's disease: a review. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 782082.

Koller, W. C., Busenbark, K., Miner, K., & Essential Tremor Study Group. (1994). The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. *Annals of Neurology, 35*(6), 717–723.

Kosmowska, B., & Wardas, J. (2021). The pathophysiology and treatment of essential tremor: the role of adenosine and dopamine receptors in animal models. *Biomolecules, 11*(12), 1813.

Kostic, V. S., Agosta, F., Petrovic, I., Galantucci, S., Spica, V., Jecmenica-Lukic, M., & Filippi, M. (2010). Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology, 75*(10), 857–863.

Lauterbach, E. C., & Duvoisin, R. C. (1991). Anxiety disorders in familial parkinsonism. *The American Journal of Psychiatry*.

Lebouvier, T., Neunlist, M., Bruley des Varannes, S., Coron, E., Drouard, A., N'Guyen, J. M., ... & Derkinderen, P. (2010). Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PloS One, 5*(9), e12728.

Lemke, M. R., Brecht, H. M., Koester, J., Kraus, P. H., & Reichmann, H. (2005). Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 17*(2), 214–220.

Lenka, A., & Jankovic, J. (2021). Tremor syndromes: an updated review. *Frontiers in Neurology, 12*, 684835.

Li, Z. S., Schmauss, C., Cuenca, A., Ratcliffe, E., & Gershon, M. D. (2006). Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice. *Journal of Neuroscience, 26*(10), 2798–2807.

Lim, S. Y., & Evans, A. H. (2011). Pain and paresthesia in Parkinson's disease. In *Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features*, 315–332.

Lou, J. S., & Jankovic, J. (1991). Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology, 41*(2_part_1), 234–234.

Louis, E. D. (2001b). Essential tremor. *New England Journal of Medicine, 345*(12), 887–891.

Louis, E. D. (2008a). Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology, 31*(3), 139–149.

Louis, E. D. (2018a). Essential tremor and the cerebellum. *Handbook of Clinical Neurology, 155*, 245–258.

Louis, E. D. (2018b). The evolving definition of essential tremor: what are we dealing with? *Parkinsonism & Related Disorders, 46*, S87–S91.

Louis, E. D., & Dogu, O. (2008b). Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology, 29*(3–4), 208–212.

Louis, E. D., & Ferreira, J. J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders, 25*(5), 534–541.

Louis, E. D., Benito-León, J., Ottman, R., & Bermejo-Pareja, F. (2007b). A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology, 69*(21), 1982–1989.

Louis, E. D., Faust, P. L., Vonsattel, J. P. G., Honig, L. S., Rajput, A., Robinson, C. A., ... & Hernandez, N. (2007a). Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain, 130*(12), 3297–3307.

Louis, E. D., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L. F., X-Tang, M., & Ottman, R. (2001a). Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Annals of Neurology, 49*(6), 761–769.

Louis, E. D., Rohl, B., & Rice, C. (2015). Defining the treatment gap: what essential tremor patients want that they are not getting. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 5*.

Louis, E. D., Wendt, K. J., Pullman, S. L., & Ford, B. (1998). Is essential tremor symmetric?: observational data from a community-based study of essential tremor. *Archives of Neurology, 55*(12), 1553–1559.

Mak, M. K., Wong-Yu, I. S., Shen, X., & Chung, C. L. (2017). Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology, 13*(11), 689–703.

Marsh, L. (2013). Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 13*, 1–9.

Marsili, L., Duque, K. R., Bode, R. L., Kauffman, M. A., & Espay, A. J. (2022). Uncovering essential tremor genetics: The promise of long-read sequencing. *Frontiers in Neurology, 13*, 821189.

Martens, K. E., Hall, J. M., Gilat, M., Georgiades, M. J., Walton, C. C., & Lewis, S. J. G. (2016). Anxiety is associated with freezing of gait and attentional set-shifting in Parkinson's disease: a new perspective for early intervention. *Gait & Posture, 49*, 431–436.

Mayberg, H. S., & Solomon, D. H. (1995). Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Advances in Neurology, 65*, 49–60.

McDonald, R. J., & Horowski, R. (1983). Lisuride in the treatment of parkinsonism. *European Neurology, 22*(4), 240–255.

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., ... & Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology, 89*(1), 88–100.

ME, M. (2009). Distúrbios metabólicos hereditários e genéticos dos núcleos da base em adultos. *Reabilitação Neurológica, 5th ed.*, São Paulo: Elsevier, 705–718.

Merello, M., Fantacone, N., & Balej, J. (2010). Kinematic study of whole body center of mass position during gait in Parkinson's disease patients with and without festination. *Movement Disorders, 25*(6), 739.

Mostile, G., & Jankovic, J. (2010). Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Movement Disorders, 25*(14), 2274–2284.

Müller, T., Erdmann, C., Bremen, D., Schmidt, W. E., Muhlack, S., Woitalla, D., & Goetze, O. (2006). Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clinical Neuropharmacology, 29*(2), 61–67.

Necati Emre Şahin, D. (2025). Parkinson hastalarında bilişsel bozukluk düzeylerinin bazal ganglionların hacimleri ve korteks kalınlığı ile ilişkisinin incelenmesi (Doktora Tezi). Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Karabük.

Ozan, H. (2004). *Premium Ozan Anatomi* (Üçüncü Baskı). İstanbul: Klinisyen Tıp Kitabevleri, 437–440.

Özgür Palancı, D. (2023). Esansiyel tremor ve parkinson hastalarının beyaz cevher ve serebellum yapılarının difüzyon tensor görüntüleme ve volbrain yöntemi ile değerlendirilmesi (Doktora Tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon.

Pandey, S., & Sarma, N. (2016). Tremor in dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders, 29*, 3–9.

Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 14*(2), 223–236.

Pasquereau, B., & Turner, R. S. (2013). Primary motor cortex of the parkinsonian monkey: altered neuronal responses to muscle stretch. *Frontiers in Systems Neuroscience, 7*, 98.

Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders, 22*, S119–S122.

Pierantozzi, M., Pietroiusti, A., Brusa, L., Galati, S., Stefani, A., Lunardi, G., ... & Galante, A. (2006). Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology, 66*(12), 1824–1829.

Pirker, W., Katzenschlager, R., Hallett, M., & Poewe, W. (2023). Pharmacological treatment of tremor in Parkinson's disease revisited. *Journal of Parkinson's Disease, 13*(2), 127–144.

Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., ... & Pelletier, A. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain, 142*(3), 744–759.

Quinn, N. (1995). Fortnightly review: parkinsonism—recognition and differential diagnosis. *BMJ, 310*(6977), 447–452.

Radhakrishnan, D. M., & Goyal, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurology India, 66*(Suppl 1), S26–S35.

Rajput, A. H., Offord, K. P., Beard, C. M., & Kurland, L. T. (1984). Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 47*(5), 466–470.

Raoul, S., Roualdes, V., Deligny, C., Leduc, D., Lamy, J. C., Lackmy-Vallee, A., ... & Katz, R. (2012). Subthalamic nucleus stimulation reverses spinal motoneuron activity in parkinsonian patients. *Brain, 135*(1), 139–147.

Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Williamson, A., & Acker, J. D. (2001). Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: a prospective MR study of healthy adults. *American Journal of Neuroradiology, 22*(6), 1161–1167.

Rubin, A. J., Kurlan, R., Schiffer, R., Miller, C., & Shoulson, I. (1986, July). Atypical depression and Parkinson's disease. In *Annals of Neurology, 20*(1), 150–150.

Sakakibara, R., Odaka, T., Uchiyama, T., Asahina, M., Yamaguchi, K., Yamaguchi, T., ... & Hattori, T. (2003). Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 74*(2), 268–272.

Saleh, C., Diederich, N. J., Schroeder, L. A., Schmidt, M., Rüegg, S., & Khatami, R. (2022). Time to reconsider REM density in sleep research. *Clinical Neurophysiology, 137*, 63–65.

Savica, R., & Peterson, M. J. (2012). Parkinson disease and the epidemiology of Parkinsonism. *Clinical Geriatrics, 20*(6), 34–38.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology, 46*(2), 388–393.

Schilder, J. C., Overmars, S. S., Marinus, J., van Hilten, J. J., & Koehler, P. J. (2017). The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: past, present and future. *Parkinsonism & Related Disorders, 37*, 27–35.

Schneider, R. B., Iourinets, J., & Richard, I. H. (2017). Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegenerative Disease Management, 7*(6), 365–376.

Schustrin, C. V., & Chandra, S. B. (2017). Parkinson Hastalığı ve Atipik Parkinson Sendromlarının Ayırıcı Tanısı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 26*(4), 494–508.

Schwab, R. S., England, A. C., Poskanzer, D. C., & Young, R. R. (1969). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA, 208*(7), 1168–1170.

Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 169–191.

Shukla, A. W. (2022). Diagnosis and treatment of essential tremor. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology, 28*(5), 1333–1349.

Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine, 36*(1), 1–12.

Singaram, C., Gaumnitz, E. A., Torbey, C., Ashraf, W., Quigley, E. M. M., Sengupta, A., & Pfeiffer, R. (1995). Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *The Lancet, 346*(8979), 861–864.

Siokas, V., Aloizou, A. M., Tsouris, Z., Liampas, I., Aslanidou, P., Dastamani, M., ... & Dardiotis, E. (2020). Genetic risk factors for essential tremor: a review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 10*.

Slaughter, J. R., Slaughter, K. A., Nichols, D., Holmes, S. E., & Martens, M. P. (2001). Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 13*(2), 187–196.

Stahl, S. M. (2016). Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectrums, 21*(5), 355–359.

Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G., & Robinson, R. G. (2008). A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 23*(4), 538–546.

Stefani, A., & Högl, B. (2020). Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology, 45*(1), 121–128.

Sternberg, E. J., Alcalay, R. N., Levy, O. A., & Louis, E. D. (2013). Postural and intention tremors: a detailed clinical study of essential tremor vs. Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology, 4*, 51.

Stirpe, P., Hoffman, M., Badiali, D., & Colosimo, C. (2016). Constipation: an emerging risk factor for Parkinson's disease? *European Journal of Neurology, 23*(11), 1606–1613.

Stocchi, F., & Torti, M. (2017). Constipation in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology, 134*, 811–826.

Stokholm, M. G., Hamilton-Dutoit, S. J., Danielsen, E. H., & Borghammer, P. (2016). Alpha-synuclein immunohistochemistry studies of gastrointestinal tissue from patients with prodromal Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders, 22*, e46–e47.

Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry, 139*, 318–324.

Svensson, E., Horváth-Puhó, E., Stokholm, M. G., Sørensen, H. T., Henderson, V. W., & Borghammer, P. (2016). Appendectomy and risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study with more than 10 years of follow-up. *Movement Disorders, 31*(12), 1918–1922.

Taner, D., Atasever, A., & Durgun, B. (Eds.). (2008). *Fonksiyonel Nöroanatomi*. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık.

Tanner, C. M., Goldman, S. M., Lyons, K. E., Aston, D. A., Tetrud, J. W., Welsh, M. D., ... & Koller, W. C. (2001). Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology, 57*(8), 1389–1391.

Taylor, J. P., McKeith, I. G., Burn, D. J., Boeve, B. F., Weintraub, D., Bamford, C., ... & O'Brien, J. T. (2020). New evidence on the management of Lewy body dementia. *The Lancet Neurology, 19*(2), 157–169.

Thobois, S., Prange, S., Sgambato-Faure, V., Tremblay, L., & Broussolle, E. (2017). Imaging the etiology of apathy, anxiety, and depression in Parkinson's disease: implication for treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 17*, 1–8.

Toft, M., Lilleeng, B., Ramm-Pettersen, J., Røste, G. K., Pedersen, L., Skogseid, I. M., & Dietrichs, E. (2008). Treatment of movement disorders with deep brain stimulation. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening, 128*(17), 1972–1976.

Ueki, A., & Otsuka, M. (2004). Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *Journal of Neurology, 251*, vii18–vii23.

Velseboer, D. C., Verberne, H. J., Post, B., Krediet, C. P., de Haan, R. J., & de Bie, R. M. (2015). The relation between autonomic nervous system tests and reported daily orthostatic symptoms in Parkinson's disease. *Non-Dopaminergic Symptoms in Parkinson's Disease, 115*.

Vendette, M., Gagnon, J. F., Decary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., ... & Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology, 69*(19), 1843–1849.

Verschuren, J. E., Enzlin, P., Dijkstra, P. U., Geertzen, J. H., & Dekker, R. (2010). Chronic disease and sexuality: a generic conceptual framework. *Journal of Sex Research, 47*(2–3), 153–170.

Walsh, K., & Bennett, G. (2001). Parkinson's disease and anxiety. *Postgraduate Medical Journal, 77*(904), 89–93.

Williams, J. R., Hirsch, E. S., Anderson, K., Bush, A. L., Goldstein, S. R., Grill, S., ... & Marsh, L. (2012). A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology, 78*(13), 998–1006.

Xia, R., Muthumani, A., Mao, Z. H., & Powell, D. W. (2016). Quantification of neural reflex and muscular intrinsic contributions to parkinsonian rigidity. *Experimental Brain Research, 234*, 3587–3595.

Yıldırım, M. (2000). *Temel Nöroanatomi: Temel Anatomik Bilgiler, Klinik Özellikler, Çalışma Soruları ve Yanıtları, Seçilmiş Şekiller*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Yin, S., & Zhu, F. (2022). Probiotics for constipation in Parkinson's: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 12*, 1038928.

Younger, E. F., Ellis, E. G., Parsons, N., Pantano, P., Tommasin, S., Caeyenberghs, K., ... & Corp, D. T. (2023). Mapping essential tremor to a common brain network using functional connectivity analysis. *Neurology, 101*(15), e1483–e1494.

Zesiewicz, T. A. (2019). Parkinson disease. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology, 25*(4), 896–918.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Benan ECE
Doğum Yeri	
Eğitim Bilgileri (Tarih Sırasına Göre)	
Mesleki Deneyim/ İşyeri Bilgileri	
Yabancı Dil Bilgileri	
Üye Olduğu Mesleki / Sosyal Kuruluşlar	-
Bilimsel Etkinlikler	
Makaleler*	
Projeler	-
Bildiriler	**Benan ECE**, Tuncay ÇOLAK. Kulak Akupunkturun Nervus Vagus Görev Alanı Üzerine Etkisi (01.03.2025-2.03.2025), Ases Iv. Internatıonal Health Scıences Congress, Online Özet Bildiri
Ödüller	-
Diğer	-

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 14.06.2024-E.610630

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-80418770-020-610630
Konu : 2024/251 Nolu Projeniz

Sayın Prof.Dr. Tuncay ÇOLAK

GOKAEK-2024/09.17 **Prof. Dr. Tuncay Çolak** sorumluluğunda yürütülmesi planlanan **2024/251** proje numaralı " Esansiyel tremor hastaları ile Parkinson hastalarının cerebellum ve bazal ganglion hacimlerinin incelenmesi" başlıklı proje değerlendirilmiş, projenin yürütülmesi uygun bulunmuştur.

KARAR: KABUL, PROJENİN YÜRÜTÜLMESİ UYGUNDUR.

Projenizin yürütülmesi uygun bulunmuştur, çoklu imza formu ekte sunulmaktadır. Araştırmaya Etik Kurul onay tarihinden sonra en geç 90 gün içinde başlamanız, (i) Başlayamadığınızda veya protokolde bildirdiğiniz hususlarda herhangi bir değişiklik yaptığınızda Değişiklik Bilgi Formu ile, (ii) Araştırmanızı onay aldığınız şekilde tamamladığınızda Sonuç Raporu ile Etik Kurul'a başvurmanız gerekmektedir.

Prof.Dr. Bülent KARA
Kurul Başkanı

Mevcut Elektronik İmzalar

BÜLENT KARA (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Kurul Başkanı) 14.06.2024 16:01

Belge Doğrulama Kodu :BSUR4BB792 Belge Doğrulama Adresi :https://turkiye.gov.tr/kocaeli-universitesi-ebys

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 41380 Umuttepe / KOCAELİ
Bilgi için: Songül Gür
Tel:90 262 303 70 04 Faks:90 262 303 70 03
Sekreter
E-Posta :tipdek@kocaeli.edu.tr Elektronik Ağ :http://tip.kocaeli.edu.tr/
Telefon No: 7302
Kep Adresi: kocaeliuniversitesi@hs01.kep.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-2. Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

Ad-Soyad :

Yaş :

Cinsiyet :

Hasta Kodu :

ANATOMİK YAPI	YÜZEY ALANI (SOL) mm^2	YÜZEY ALANI (SAĞ) mm^2
PUTAMEN		
NUCLEUS CAUDATUS		
GLOBUS PALLIDUS		
ANATOMİK YAPI	YÜZEY ALANI (mm^2)	
CEREBELLUM		

Tez, aşağıdaki denetimler yapılarak tamamlanmıştır.

- ☐ Kapak ve iç kapak sayfalarında BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA şeklinde elde edilen unvanlar yazıldı (Kapak sayfasına danışman adı yazılmamalıdır).
- ☐ Kapak sayfasına mezun olunan PROGRAMIN (Anabilim dalının değil) adı yazıldı.
- ☐ Tez kapağı sırt kısmına kılavuzda belirtilen şekilde ad, program, yıl yazıldı.
- ☐ Onay sayfası uygun şekilde hazırlandı (kazanılan unvanlar BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA olmalıdır) imzalatıldı (Enstitü Müdürü'nün imzası da gereklidir, imzaların aynı renk kalemle atılmasına dikkat edilmelidir).
- ☐ Dizinler kılavuzda belirtildiği gibi sıralandı.

- ☐ Ön sayfalara i, ii, iii şeklinde Romen rakamları konuldu.
- ☐ Sayfa numaraları kılavuzda belirtildiği şekilde konuldu.
- ☐ Sayfa düzeni kılavuzda belirtildiği şekilde yapıldı.
- ☐ Ana metin yazı boyutu 12 olacak biçimde yazıldı.
- ☐ Dipnot yazı boyutu 10 olacak şekilde yazıldı.
- ☐ Ana metin satır aralığı 1,5 olacak şekilde yazıldı.
- ☐ Kaynaklar alfabetik sıralamaya göre yazıldı.
- ☐ Kaynak gösterme ilkelerine ve yazım kurallarına uyuldu.
- ☐ Ekler kılavuzda belirtildiği gibi verildi.
- ☐ Lisansüstü eğitim sırasında yapmış olduğu yayınlar ve bildiriler eklendi.
- ☐ Teze ait intihal raporu eklendi.

..... / ..... / 20....

Yazar: Benan ECE

..... / ..... / 20....

Danışman: Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK