

**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**GENÇ BAŞLANGIÇLI PARKİNSONİZMLİ HASTALARDA GEN DEĞİŞİMİ  
SAPTANAN VE SAPTANMAYAN OLGULARIN 3T KRANİYAL MR  
GÖRÜNTÜLEMELERİNDE DEMİR BİRİKİMİNİN VE KORTİKAL VE  
SUBKORTİKAL VOLÜMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Muhammet Okay ÖRÜN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2015**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**GENÇ BAŞLANGIÇLI PARKİNSONİZMLİ HASTALARDA GEN DEĞİŞİMİ  
SAPTANAN VE SAPTANMAYAN OLGULARIN 3T KRANİYAL MR  
GÖRÜNTÜLEMELERİNDE DEMİR BİRİKİMİNİN VE KORTİKAL VE  
SUBKORTİKAL VOLÜMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Muhammet Okay ÖRÜN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç.Dr. Sevda Çiğdem ERER ÖZBEK**

**BURSA-2015**

## İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| Özet.....  | ii  |
| İngilizce Özet.....                                      | iii |
| Giriş.....   | 1   |
| Parkinsonizmin Tanımı.....                               | 2   |
| Parkinsonizm ile Giden Tabloların Sınıflandırılması..... | 3   |
| Klinik Özellikler.....                                   | 5   |
| Epidemiyoloji.....                                       | 5   |
| Etyoloji.....  | 6   |
| Patoloji.....  | 8   |
| Anatomi ve Patogenez Tanı.....                           | 9   |
| Parkinson Hastalığında Genetik Formlar.....              | 12  |
| Parkinson Hastalığında Kraniyal MR :.....                | 16  |
| Gereç ve Yöntem.....                                     | 17  |
| Bulgular.....  | 24  |
| Tartışma .....   | 33  |
| Kaynaklar.....   | 42  |
| Teşekkür.....  | 52  |
| Özgeçmiş.....  | 53  |

## ÖZET

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde izlenen genç başlangıçlı parkinsonizm (GBP) tanılı 28 hasta ve 13 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Çalışmaya katılan tüm hastalarda SNCA (1-4), PARKIN, PINK1 ve DJ1 genlerinde hastalık ile ilişkisi olduğu düşünülen mutasyonlar ve gen değişimleri araştırıldı.

Tüm olguların 3T kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde; substantiya nigra (SN) kontrast oranına bakıldı. Subkortikal ve beyinsapı yapıların T2 relaksasyon süreleri, kortikal ve subkortikal yapıların volümetrik ölçümleri yapıldı. Gen değişimi saptanan, saptanmayan ve kontrol grupları arasında elde edilen MR verilerinin farklılığına, sonuçların hasta gruplarında hastalık süresi, evresi ve klinik ile ilişkisine bakıldı.

Gen değişimi saptanan hastalarda SN kontrast oranının azaldığı, SN ve kaudat nukleusta T2 relaksasyon süresinin hastalarda düştüğü ancak volümetrik ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak Parkinson hastalığında kraniyal MR'ın hastalığın erken tanısında önemli bir belirteç olabileceği ve klinik olarak tanı konulan hastalıkta radyolojik yöntemlerden de faydalanılabileceği görüşüne varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Genç başlangıçlı parkinsonizm, kraniyal MR, gen değişimi

## **SUMMARY**

### **EVALUATION OF CORTICAL AND SUBCORTICAL VOLUMETRIC MEASUREMENTS OF IRON DEPOSITION IN 3T CRANIAL MRIs OF CASES IDENTIFIED EITHER WITH OR WITHOUT GENE ALTERATIONS RELATED WITH DISEASES AMONG PATIENTS WITH YOUNG-ONSET PARKINSONISM**

In this study;28 patients diagnosed with young-onset parkinsonism followed in Uludag Univesity Faculty of Medicine, Department of Neurology and 13 healthy control subjects were enrolled.

All enrolled patients were evaluated for mutations and gene alterations thought to be related with diseases in SNCA (1-4), PARKIN, PINK1 and DJ1 genes.

Contrast ratio of substantia nigra, T2 relaxation time of subcortical and brainstem structures, volumetric measurements of cortical and subcortical structures were performed in 3T cranial magnetic resonance imagings(MRI) of all cases. Differences of MRI findings between groups with gene alteration; without gene alteration and control groups, associations of results with duration; stage and clinical features of diseases were examined.

It was found that contrast ratio of substantia nigra was decreased; T2 relaxation time in substantia nigra and caudate nucleus of patients were decreased; however there was no significant difference between groups in volumetric measurements.

In conclusion, it was concluded that cranial MRI may be an important indicator for early diagnosis of Parkinson's disease and radiologic methods may be utilized for clinically diagnosed diseases.

**Key words:** Young-onset parkinsonism, cranial MRI, gene alteration

## GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) ilk olarak 1817'de James Parkinson tarafından tanımlanmıştır. Paralizan Ajitans (Titrek Felç) olarak da tanımlanan hastalığın beyin sapında substantia nigra pars compactayı (SNc) tuttuğu 1919'da Treitkoff tarafından saptanmıştır (1).

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif hastalıktır. PH'nın görülme sıklığı 60 yaş ve üzeri toplum kesiminde %1,5-2 arasındadır. Yaş ile birlikte artış göstermektedir. 85 yaş ve üzerinde %3-5 oranlarına çıkar (2,3).

Kompleks motor davranışın ortaya konmasını düzenleyen ekstrapiramidal sistemin (EPS) primer veya sekonder hastalıklarında ortaya çıkan karakteristik klinik tablo Parkinsonizm sendromu olarak bilinir. Hastalığın kardinal belirtileri; istirahat tremoru, bradikinezi, postüral instabilite ve rijiditedir. Parkinsonizm sendromunun %75'ini İdiyopatik Parkinson Hastalığı (iPH) oluşturmaktadır (4).

Parkinson hastalığı etiyolojisi sporadik ve ailesel PH olarak iki gruba ayrılır. Ailesel PH'nın gelişiminde ortak çevresel faktörlerin de rol alabildiği bildirilmektedir. Bu yüzden ailesel PH' da her zaman genetik geçiş söz konusu değildir. Parkinson olgularının %85'i sporadik, %10-15'i ailesel özellik göstermekte, %5'lik kısmı ise tek gene bağlı (Mendel tipi kalıtım gösteren) bozukluklardan kaynaklanmaktadır (4).

Genetik geçişli PH (GGPH), otozomal dominant (ODPH) ve otozomal resesif (ORPH) olmak üzere iki gruba ayrılır. ODPH geç başlangıçlıdır (ortalama 52 yaş), ORPH'nda ise başlangıç yaşı 45'ten düşüktür. Bu gruba dahil edilen jüvenil PH'nın (JPH) başlangıç yaşı ise 21'in, Genç Başlangıçlı PH'nın (GBPH) yaşı da 50'nin altındadır. Bugüne kadar genom üzerinde GGPH'a neden olan 13 gen ve 18 lokus tanımlanmıştır (5).

Bunlardan sadece altı tanesinde sorumlu gen bulunabilmiştir. Bu genler; alfa-sinüklein (SNCA), PARKIN (PARK-2), DJ1, PINK1, leucin-rich repeat kinase-2 (LRRK2) ve ATP13A2'dir.

Klasik tanımlamada; PH SNc'da dopamin içeren nöronların kaybıyla karakterize progresif, dejeneratif bir hastalıktır. Semptom başlangıcında hücre kaybının SN; lateral-ventral tabakada %68, kaudal-nigrada %48 oranında olduğu gösterilmiştir. Patofizyolojide SN'da demir birikimi ile tetiklenen lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve ardından dopaminerjik nöronların ölümü yer alır (6).

Literatürdeki bazı çalışmalarda, Parkinson hastalarında farklı kraniyal MR teknikleri kullanılarak bazal gangliyonlardaki demir birikiminin hastalığın evresi ile korele olduğu, prognoz ile ilişkisi desteklenmiştir. Ayrıca kortikal ve subkortikal yapılardaki volüm ölçümlerinde, Parkinson'lu olgularda kontrol grubu ile kıyaslandığında bazı bölgelerde azalma olduğu gösterilmiştir.

Parkinson hastalığında erken tanı koyma ve tedaviye erken başlama hastalık prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Bu nedenle erken tanıda yardımcı radyolojik veya biyokimyasal yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak genç başlangıçlı parkinsonizmi olgular değerlendirilip, parkinsonizme neden olabilecek genetik incelemeler yapıldı. Ayrıca çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarında, kortikal ve subkortikal bazı yapıların volümetrik ölçümlerinin yanı sıra bazal gangliyonların ve SN'nin T2-relaksasyon süresi ölçümleri ve SN kontrast oranı da hesaplanıp, hastalık ile ilişkisine bakıldı.

## 1. Parkinsonizmin Tanımı

Değişik etyolojik faktörlere bağlı birçok bazal gangliyon hastalığı parkinsonizm tablosuna yol açar. Parkinsonizmin dört majör karakteristik özelliği; **Tremor, Rijidite, Akinezi, Postüral instabilitedir (TRAP)**. Bu nedenle parkinsonizm, genel anlamı ile bu dört majör karakteristik özelliğin değişik kombinasyonlarda bulunduğu klinik sendroma verilen isimdir.

Parkinson hastalığı parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantıdır. Son yıllarda PH kliniğine yol açan çok sayıda spesifik gen mutasyonu tanımlanmıştır. Genetik nedenlerin yanında, hem pür parkinsonizm hem de diğer nörolojik defisitlerle birlikte olan birçok hastalık da



parkinsonizme yol açar. Aşağıda parkinsonizme sebep olan hastalıkların genel bir sınıflandırılması verilmiştir.

## **2. Parkinsonizm ile Giden Tabloların Sınıflandırılması**

### **I. Primer Parkinsonizm**

- A.** İdiyopatik Parkinson Hastalığı
- B.** Genetik Geçişli Parkinson Hastalığı

### **II. Atipik Parkinsoniyen Hastalıklar (Parkinsonizm-plus)**

- A.** Progresif Supranükleer Palsi (PSP)
- B.** Multisistem Atrofi (MSA)
- C.** Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)
- D.** Lewy Cisimcikli Demans (LCD)
- E.** Lytico-Bodig Hastalığı
- F.** Progresif Pallidal Atrofi
- G.** Pallidopiramidal Hastalık

### **III. Diğer Herododejeneratif Parkinsonizm Nedenleri**

- A.** Dopa-cevaplı distoni
- B.** Huntington hastalığı
- C.** Wilson hastalığı
- D.** Alzheimer hastalığı
- E.** Herediter seruloplazmin yetmezliği
- F.** Beyinde demir birikimli dejenerasyon  
(Hallervorden Spatz Pantotenat kinaz ile ilişkili nörodejenerasyon)
- G.** Olivopontoserebellar ve spinoserebellar atrofiler
- H.** Frontotemporal demans ve parkinsonizm
- I.** Gerstman-Strausler-Scheinker Hastalığı
- J.** Familyal progresif subkortikal gliozis
- K.** X'e bağlı distoni-parkinsonizm (Lubag hastalığı)
- L.** Familyal bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr hastalığı)

- M.** Striatal nekrozla giden mitokondrial sitopatiler
- N.** Seroid lipofuksinozis
- O.** Periferel nöropati ile giden familyal parkinsonizm
- P.** Parkinsonien-piramidal sendrom
- Q.** Nöroakantositozis
- R.** Herediter hemokramatozis
- S.** Nöroferritinopati
- T.** Aseruloplazminemi

#### **IV. Sekonder Parkinsonizm**

##### **A. İnfeksiyöz:**

Postensefalitik, kazanılmış immünyetmezlik sendromu, subakut sklerozan panensefalit, Creutzfeldt-Jacob hastalığı , prion hastalıkları.

##### **B. İlaçlar:**

Nöroleptikler, rezepin, tetrabenazin, metildopa, lityum, flunarizin, sinnarizin.

##### **C. Toksinler:**

1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin (MPTP), karbonmonoksit, manganez, merkuri, karbo disulfid, siyanid, metanol, etanol.

##### **D. Vasküler:**

Tıkayıcı veya kanayıcı beyin damar hastalıkları, vasküler parkinsonizm, multi-infarkt hastalığı.

##### **E. Tekrarlayan kafa travmaları:**

Boksörlükte ensefalopati hastalığı

##### **F. Diğer:**

Paratiroid anormallikleri, hipotiroidizm, hepatoserebral dejenerasyon, beyin tümörü, paraneoplastik hastalıklar, normal basınçlı hidrosefali, hidrosefali, siringomesensefali, hemiatrofi-hemiparkinsonizm, psikojen.

### 3. Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı sinsi başlangıçlı ve yavaş seyir gösteren bir hastalıktır. Hastalığın ana belirtileri ortaya çıkmadan önce nonspesifik semptomlardan oluşan prodromal bir dönemin olduğu bildirilmektedir (7,12,13). Bu dönemde henüz motor belirtiler yok veya belirgin değil iken gözlenen non-motor bulgular;

- REM uykusu davranış bozuklukları
- Kardiyovasküler bozukluklar (ortostatik hipotansiyon, kalp ritm değişiklikleri)
- Gastrointestinal bozukluklar (konstipasyon, bulantı, kusma gibi dispeptik yakınmalar)
- Hiposmi gibi koku alma bozuklukları
- Seksüel ve genito-üriner disfonksiyonlar (ejekülasyon ve ereksiyon güçlükleri, orgazm problemleri, libidoda azalma, inkontinans)
- Depresyonun ön planda olduğu nöropsikiyatrik bozukluklardır

Ayrıca PH seyrinde; yürüme bozukluğu, postür değişiklikleri, konuşma bozukluğu, disfaji, siyalore, mikrografi, sebore, göz hareketlerinde bozukluk, konjonktivit, yaygın vücut ağrıları, duyuşal yakınmalar (kramp, parestezi), demans, psikoz da klinik tabloda yer alabilmektedir (7-19)

### 4. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı 40 ile 70 yaşları arasında, en sık olarak da 50- 60 yaşları arasında başlar. Erken başlangıçlı PH vakalarını iki gruba ayırmak mümkündür:

**Jüvenil Başlangıçlı Parkinsonizm:** 21 yaş altı vakalardır. Distoni siktir. Erken motor fluktuasyonlar ve diskinezi gözlenir (20-22).

**Genç başlangıçlı PH:** Quinn ve ark. 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada genç başlangıçlı Parkinson hastalığı için yaş aralığını 21-40 olarak

almışlardır (23). Ancak ardından gelen birçok çalışmada yaş aralığının üst sınırları değişkenlik göstermiştir. Takip eden dönemde 40 ile 55 yaşları arasında değişen, farklı rakamları üst sınır olarak kabul eden yayınlar çıkmıştır (24). Halen bu yaş aralığı hakkındaki görüş farklılıkları devam etmektedir.

Genç başlangıçlı parkinsonizm, Geç başlangıçlı PH ile benzer klinik tablosu olup erken motor fluktuasyonların ve diskinezilerin görülmesi ile tanımlanır. Tüm PH'lu olguların %3-%6'sını oluşturmaktadır (20-24). Tüm GBPH olgularının yaklaşık %20 kadarında, bir veya ikinci derece akrabalarında en az bir Parkinson hastası vardır (23).

Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizm yıllık insidansının 4,5-21/100.000 arasında değiştiği bilinmektedir. Parkinsonizm prevalansı için de 18-328/100.000 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir (25-27).

Parkinson hastalığı tüm ülkeler, tüm etnik gruplar ve tüm sosyoekonomik sınıflarda görülür ancak; Afrikalı-Amerikalılarda insidansı beyazların dörtte biridir. Asyalılarda insidansı beyazların üçte biri ile yarısı arasındadır. Kuzey Amerikalılarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (7).

## **5. Etiyoloji**

Günümüzde bu hastalığın semptomlarının gelişmesinden sorumlu olan nigral dejenerasyonun nedeni bilinmemektedir. Kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinler ve yaşlanmanın katkılarıyla büyük olasılıkla multifaktöriyel olduğu düşünülür (28). Son zamanlarda bulunan genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin proteozom sisteminin PH'nın patogenezinde sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (29).

### **5.1. Yaşlanma:**

Parkinson hastalığı belirtilerinin ortaya çıkması için, striatumdaki dopamin düzeyinin %80'den fazla azalma göstermesi gerektiği saptanmıştır (30). Substantia nigra pars retikülatadaki (SNr) pigmentli nöronların toplam sayısının, yaşa göre eşlendirilmiş kontrollerdekine %31'ine düştüğü bulunmuştur (31).

Parkinson hastalığı 40 yaşından önce ender olmasına rağmen 50 yaştan sonra insidansında giderek artma görülür ve 85 yaştan sonra da artma devam eder (32). Jüvenil parkinsonizmde farklı bir nigral dejenerasyon örüntüsü vardır ve genellikle kalıtsaldır (33).

İlerleyen yaşla PH'nın artan prevalansı arasında görülen korelasyon için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığını kapsamaktadır (34).

### **5.2. Genetik**

Hastaların birince derece akrabalarında PH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında PH görüldüğü bildirilmiştir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında, PH olanların ikizlerinde subklinik İPH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (35).

Diğer yandan ailevi PH'da yapılan çalışmalar sonucunda mutasyonu halinde doğrudan hastalığa yol açan ondan fazla genetik lokus saptanmıştır (5).

### **5.3. Cinsiyet**

Çalışmaların çoğunda, PH'nın prevalansı erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermemektedir. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda erkeklerde İPH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (36,37).

#### **5.4. Çevresel Faktörler**

Kaliforniya'da genç narkotik bağımlılarında, MPTP içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, ekzojen ajanlara maruz kalmanın, PH'ya yol açabileceğini düşündürmüştür. Çeşitli kimyasal maddelerin parkinsonizm yaptığı bilinmektedir. Fakat MPTP'ye bağlı parkinsonizmin çarpıcı özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, tamamen İPH'nın anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (38). Diğer ekzojen nörotoksinler, eser elementler; siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksit, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksittir (39).

Hastalığa yol açabilecek çevresel faktörler, kırsal alanda yaşama, kuyu suyu içme, tarım ilaçları olarak sıralanmaktadır. Betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi endojen toksinler dopamin hücre ölümüne yol açarak hastalığa neden olabilirler (39).

#### **5.5. Travma**

Diğer nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak şiddetli kafa travmasının parkinsonizme neden olabileceği belirtilmektedir (40). Bazı epidemiyolojik çalışmalar; kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (41-43). Prospektif yolla toplanan bilgiler böyle bir ilişki göstermedikçe, travmanın PH'da risk artışına yol açtığı kabul edilmemelidir.

### **6. Patoloji**

Parkinson hastalığının patolojik belirleyicisi olan Lewy cisimciği (LC), ilk kez 1912 yılında F.H.Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN'da nöromelanin içeren nöronların sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır (44).

Substansiya nigra pars kompaktadaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de LC olarak adlandırılan, ağırlıklı

olarak "ubiquitin" denen bir proteine sahip küresel inklüzyon cisimcikleri tespit edilmiştir (45,46).

İlerleyen yaşla birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde LC bulunma insidansı artmakta, bu da LC'nin presemptomatik PH göstergesi mi, yoksa normal yaşlanma ile ilgili bir özellik mi olduğu sorusunu doğurmaktadır. LC; Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjiyektazi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon ve Hallervorden-Spatz hastalığı bulunan bireylerin %10- 40'ında görülmekte, bu da LC' nin altta yatan özgül fizyopatolojik mekanizmayı temsil etmeyeceğini düşündürmektedir (47).

## **7. Anatomi ve Patogenez**

Bazal gangliyonlar (BG), bazı nörotransmitterlerin eşlik ettiği bir dizi nükleuslar arası bağlantı ve birbirinden ayrı girdi-çıkıtı bileşenlere sahiptir. Bunların yanısıra, sinir sisteminin birçok bölümüyle çok sayıda nöron aracılığı ile bağlantı kurarlar. BG, büyük bir çekirdek grubudur. BG'lerin temel parçalarını kaudat nükleus (Nc), putamen ve globus pallidus (Gp) oluşturur. Diğer iki subkortikal çekirdek, subtalamik nükleus (STN) ve SNr ve SNC, bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmadıkları halde, bu sistemle fonksiyonel olarak ilgilidirler (48). Bazal gangliyonların aktivitesi duysal korteks, talamus ve beyin sapından alınan bilgilerle başlatılır. Çıktıları ise Gp aracılığıyla, serebral korteksin motor alanlarının ve beyin sapındaki diğer motor merkezlerinin aktivitelerini etkiler. Böylece bazal gangliyonlar beyin sapı ve medulla spinalise doğrudan inen yollarla değil, serebral korteksi etkileyerek, kas hareketlerini düzenlerler (49,50).

Bazal gangliyonların afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da paryetal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lara giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nükleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. BG'larda işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları Globus pallidus internus

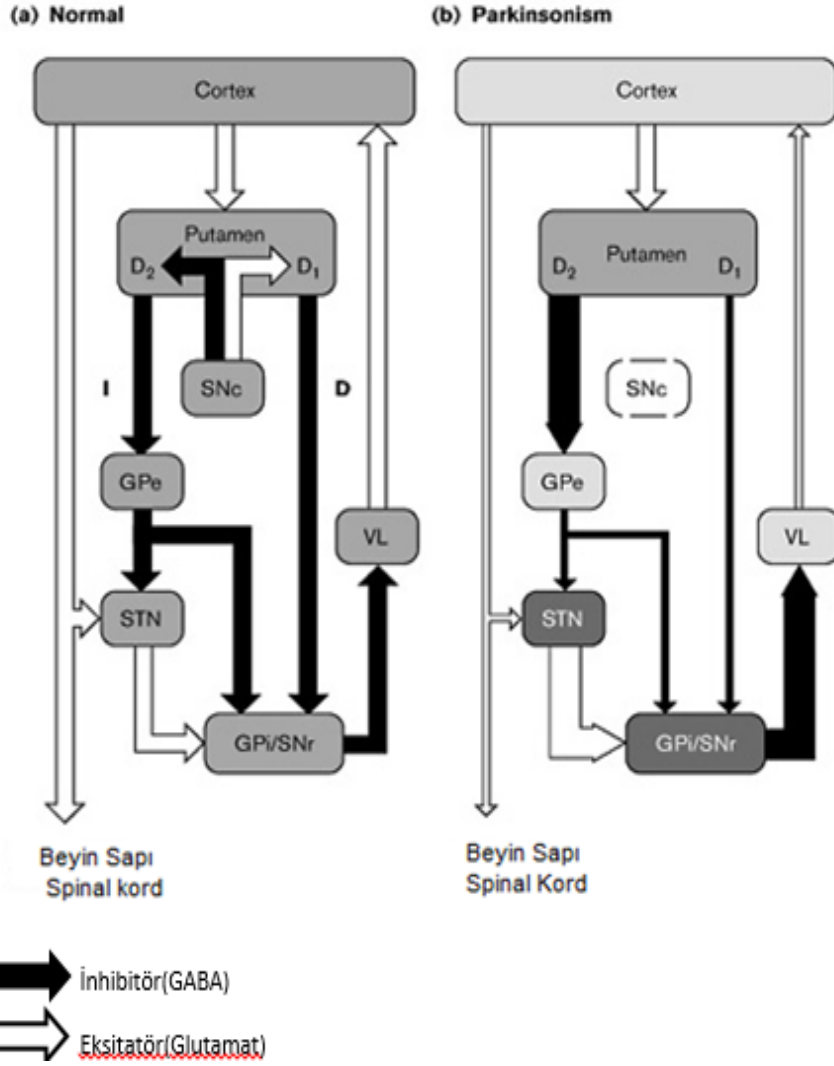
(Gpi) ve SNr'dır. BG'ların efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleus ve spinal korda giderler.

Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt olanı korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt olanı inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğeri yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani Gpi ve SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (Gpe), STN'a ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani Gpi/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler.

Striatuma gelen ve gama amino bütirik asit (GABA) içeren inhibe edici bilgi direkt yol üzerinden SNr/Gpi kompleksini inhibe eder. Böylece talamusun inhibe edici sistemi inhibe edildiği için talamokortikal yol harekete geçer. Bu, motor hareketin oluşabilmesi için gerekli olan yoldur.(Şekil-1-a) İndirekt yol üzerinden işlev gören striatal nöronlar ise GABA ile önce GPe'u inhibe eder. GPe normalde GABA içerir, ama striatum tarafından inhibe edildiği için GABA'yı STN'a iletemez.

Serbest kalan STN glutamat ile Gpi ve SNr'yı uyarır. GABA içeren Gpi/SNr uyarılarak, GABA'yı talamusa iletir ve talamus inhibe olur. Dolayısıyla glutamat içeren talamokortikal yol harekete geçemez ve korteks uyarılamaz. Böylece hareketin oluşması engellenmiş olur. Amaçlı bir hareket direkt ve indirekt yolların denge içinde çalışmasıyla sağlanır.(Şekil-1-a)





**Şekil-1:** Sağlıklı bir bireydeki normal bazal gangliyon yolları **(a)** ve Parkinsonizimli olgularda bazal gangliyon devrelerinde beklenen değişikliklerin **(b)** şematik görünümü. (**Gpi:** Globus pallidus internus, **SNr:** Substantiya nigra pars retikülata, **STN:** Subtalamik nucleus, **VL:** Ventrolateral talamus, **SNc:** Substantiya nigra pars compacta, **Gpe:** Globus pallidus eksternus **D1 ve D2:** İlgili dopaminerjik reseptörler)

Substantia nigra pars kompaktadan striatuma gelen dopamin, normalde direkt yolun aktivitesini D1 reseptörleri üzerinden artırırken, indirekt yolun aktivitesini D2 reseptörleri üzerinden azaltır.

Nigrostriatal yol dejenerasyona bağlı olarak striatumda dopamin azalması striatal internöronlar arasında kolinerjik aktivitede artışa neden olur. Dopamin eksikliği direkt/indirekt yol arasındaki dengeyi, indirekt yolda aktivite artışı lehine çevirir.(Şekil-1-b) Böylece talamokortikal yolun inhibisyonu artar ve kortekse uyarıcı bilgi gitmesi engellenir. Bu da korteksten kortikospinal projeksiyonların uyarılmasını engeller ki PH'nın temel bulgularından hareket ve tonus bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olur (51,52).

## **8. Parkinson Hastalığında Genetik Formlar**

Parkinson hastalığı genellikle poligenik kalıtım, çevresel maruziyetler veya gen-çevre etkileşimlerinin tetiklediği multifaktoryel etyolojili bir hastalık olarak düşünülür. PH'nın genetik etyolojisi ile ilgili çalışmalar son 15 yılda belirgin bir ivme kazanmış ve idyopatik PH'na göre az görülseler de birçok monogenik form belirlenebilmiştir. Belirlenen her gen ve ardından kodladığı proteinin işlevinin anlaşılması PH'nın karmaşık etyopatogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilen ilk gen  $\alpha$ -sinüklein (PARK1, SNCA) otozomal dominant geçişli parkinsonizmi olan bir Yunan-İtalyan ailede saptanmıştır (53). Ardından toplam en az 13 gen ve 18 lokus bağlantı analizleriyle ya da "tüm genom" taramalarıyla (Park16-18) nomine edilmiştir (5). Aşağıdaki tabloda PH'nın genetik formları sunulmuş olup bizim çalışmamızda da araştırdığımız daha sık görülen genetik formlardan kısaca bahsedilecektir.

**Tablo-1:** Parkinson hastalığında genetik formlar

| Park lokus                  | Gen        | Pozisyon   | Kalıtım Şekli | Parkinsonizm Tipi |
|-----------------------------|------------|------------|---------------|-------------------|
| <b>İyi Bilinen Genler</b>   |            |            |               |                   |
| Park 1/4                    | SNCA       | 4q21       | OD            | Erken başlangıç   |
| Park 2                      | PARKIN     | 6q25.2-p27 | OR            | Erken başlangıç   |
| Park 6                      | PINK1      | 1p35-p36   | OR            | Erken başlangıç   |
| Park 7                      | DJ1        | 1p36       | OR            | Erken başlangıç   |
| Park 8                      | LRRK2      | 12q12      | OD            | Geç başlangıç     |
| Park 9                      | ATP13A2    | 1p36       | OR            | Kufor-Rakep Send. |
| <b>Putatif Gen/Lokuslar</b> |            |            |               |                   |
| Park 3                      | Bilinmiyor | 2p13       | OD            | Geç başlangıç     |
| Park 5                      | UCHL1      | 4p14       | OD            | Geç başlangıç     |
| Park 10                     | Bilinmiyor | 1p32       | ?             | Geç başlangıç     |
| Park 11                     | GIGYF2     | 2q36-q37   | OD            | Geç başlangıç     |
| Park 12                     | Bilinmiyor | Xq21-25    | X-linked      | ?                 |
| Park 13                     | Omi/HTRA2  | 2p12       | OD            | ?                 |
| Park 14                     | PLA2G6     | 22q13.1    | OR            | Erişkin başlangıç |
| Park15                      | FBX07      | 22q12-13   | OR            | Erken başlangıç   |
| Park 16                     | Bilinmiyor | 1q32       | ?             | Geç başlangıç     |
| Park 17                     | VPS35      | 16q11.2    | OD            | Geç başlangıç     |
| Park 18                     | EIF4G1     | 3q27.1     | OD            | Geç başlangıç     |

**OR** :Otozomal resesif

**OD**:Otozomal dominant

### 8.1. Park1 ve Park4: SNCA

Kromozom 4q21'de yerleşik SNCA ( $\alpha$ -sinüklein) geninin hem ailesel (otozomal dominant) hem de sporadik PH'na sebep olduğu bilinmektedir. Bu mutasyona sahip hastalarda ön planda erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen bir parkinsonizm tablosu görülmektedir. Parkinsonizmin yanı sıra bazı bireylerde

miyoklonus, hipoventilasyon, ortostatik hipotansiyon gibi atipik özellikler de görülebilmektedir. Mutasyonlar missense veya multiplikasyon şeklinde olmaktadır. Daha önce Park4 olarak isimlendirilen tablonun aslında  $\alpha$ -sinüklein multiplikasyonlarına bağlı olduğu belirlenmiş, Park1 ve Park4 aynı başlık altında toplanmıştır (54). Klinik olarak 40'lı, 50'li yaşlarda başlayan, demansın daha erken görüldüğü, asimetric, levodopaya iyi yanıt veren bradikinezi ve rijidite ön plandadır.

### **8.2. Park2: PARKIN**

Otozomal resesif jüvenil Parkinson hastalığı (ORJPH)'na sebep olan PARKIN gen mutasyonu 6.kromozom üzerinde yer almaktadır. Genin büyüklüğü ve mutasyonların çeşitliliği sebebi ile mutasyonların saptanması zordur. Bu tablo ilk olarak 1998 yılında Japon ailelerde bildirilmiştir (55). Bu mutasyon otozomal resesif erken başlangıçlı parkinsonizmin en sık sebebidir (56). Klinikte simetric olabilen parkinsonizm, distoni ile başlangıç, levodopaya çok iyi yanıt, erken motor komplikasyonlar, iyi seyir, kognitif korunma başlıca özellikleridir. Demans ve koku duyusu kaybı beklenmez. Başlangıç yaşı ortalama 30 olmakla beraber 1. ve 6.dekadalarda başlayan olgulara da rastlanmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ailevi ve sporadik PH için saptanabilen en sık genetik neden PARKIN mutasyonlarıdır. Bu çalışmada 77 ailede genetik inceleme yapılmış ve %16,9'luk oranı ile PARKIN gen mutasyonunun ORPH'nın en sık rastlanan sebebi olduğu saptanmıştır (57).

Wakabayashi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ORJPH olan ve PARKIN gen mutasyonu kesin olarak sonuçlanan 7 vakanın nöropatolojik incelemesinde SNc'da dopaminerjik nöronlarda ciddi kayıp vardır (58).

### **8.3. Park6: PINK1**

PINK1 (fosfotaz ve tensin homolog indüklenmiş putatif kinaz-1) geni kromozom 1p35-36'ya lokalizedir. PINK1 proteini mitokondriyal yerleşimli bir kinaz proteindir. PINK1 mutasyonları ilk olarak İtalyan ve İspanyol ORJPH'lı 3 ailede tespit edilmiştir. İlginç olarak bu ailelerin haplotip belirlenmesiyle aynı soydan geldikleri belirlenmiştir (59). ORJPH 'nın PARKIN'den sonraki en sık sebebidir. PINK1'in ayrıca genetik bir risk faktörü olduğu, heterozigot

mutasyonlarının kontrol grupları ile karşılaştırıldığında sporadik PH riskini 3 kat arttırdığı bildirilmiştir (60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ORPH içerisinde PARKİN'den sonra, %2,6'lık oranı ile en sık rastlanan mutasyon olduğu gösterilmiştir (57).

Klinik olarak PARKIN hastalarından ayırt etmek pek mümkün değildir. Erken başlangıçlı parkinsonizm, levodopaya iyi yanıt, erken motor komplikasyonlar temel klinik özellikleridir.

#### **8.4. Park7: DJ1**

Kromozom 1p36'da yer alan bir genidir. DJ1'in normal fonksiyonu ve dopaminerjik hücre kaybındaki etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak oksidatif stres cevabı ve mitokondriyal fonksiyonla olduğuna dair bulgular vardır. Bonifati ve ark. ilkekez 27 ile 40 yaşları arasında PH başlamış olan Hollandalı (Ex185del) ve İtalyan (L166P) ailelerde patojenik

DJ1 mutasyonları tespit etmişlerdir (61).

Daha sonraki yıllarda, değişik ülkelerde hastalığın erken başladığı parkinsonizmi ailelerde DJ1 geninde diğer mutasyonlar da bildirilmiştir (62-68). Ülkemizde de bu mutasyona sahip olgular bildirilmiştir (69). ORPH hastalarında DJ1 genini kodlayan mutasyonların prevalansı %1 civarındadır (63,64,66,70). DJ1 mutasyonu olan hastalarda görülen, erken yaşta başlangıç, oldukça simetrik tutulum, hastalığın yavaş ilerleme göstermesi, levodopa tedavisine yanıt alınması, uykunun yararlı etkisi, başlangıçta ortaya çıkan distoni ve reflekslerde artma şeklindeki klinik özellikler, PARKİN dahil olmak üzere diğer ORPH'na benzerlik gösterir (67,68). Bunlara ek olarak, bu gendeki mutasyona sahip ailelerde semptomlar tek yanlı başlayabilir ve hastalık şiddeti kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Bulgular hafif bradikinezi ve rijiditeden, şiddetli parkinsonizm semptomlarına ve levodopaya bağlı motor komplikasyonlara varan çeşitlilik gösterir. Bazı hastalarda davranışsal, psikiyatrik bozukluklar veya distonik özellikler de ortaya çıkabilir (71-73)

## 9. Parkinson Hastalığında Kraniyal MR :

Literatürde PH tanısı ve diğer hastalıklardan ayırıcı tanısında kullanılan farklı birçok MR tekniği ile yapılmış çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda temel metodlar; SN volümü, sinyal artışı ve kontrast oranının ölçümü, bazı kortikal ve subkortikal yapılarının volümetrik ölçümü, T1 ve T2 relaksasyon süresi ölçümleri, bazal gangliyonlar ve SNc'da demir birikimini ve dejenerasyonu gösterebilen diğer farklı MR görüntülemeleridir.

Substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöron kaybının >%40 olması durumunda parkinsonizm bulgularının ortaya çıktığı bilinmektedir (74,75). Yapılan bazı çalışmalarda kraniyal MR T1 ağırlıklı nöromelanin duyarlı görüntülemelerde, SNc volümünde, kontrast oranı ve sinyal intensitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (75-82). Özellikle volümde azalmanın hastalığın evresi ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır (82).

Demir (Fe) birikimi manyetik alan inhomojenitesine sebep olarak yakındaki hidrojen moleküllerini etkiler. Bu da T2 sekansındaki MR'da azalmış intensite ve T2 relaksasyon süresine (T2R veya T2\*) sebep olur. Çalışmalarda çeşitli subkortikal yapıların ve SNc'nin PH'da artmış demir birikiminin gösterilmesinde T2 ağırlıklı kraniyal MR'ın bu özelliğinden faydalanılmıştır. Bazı çalışmalarda T2 relaksasyon oranının ( $R2^*=1/T2^*$ ) değerlendirilmeye alındığı göze çarpmaktadır (83-85).

Parkinson hastalığının kraniyal MR görüntülemelerinde bir grup araştırmacı da kortikal ve subkortikal yapıların farklı teknikler ile volümetrik ölçümlerini yapıp, PH ile bu ölçümlerin ilişkisini araştırmıştır.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Radyoloji ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dallarından tarafından gerçekleştirilmiş olup, çalışmamızın Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu 02.07.2013 tarih ve 2013-12/18 nolu kararı ile alınan onayı bulunmaktadır.

### **1. Hasta ve kontrol gruplarının seçimi**

#### **1.1. Hasta Grubu**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları polikliniğinde 01.01.2013 ile 01.01.2014 tarihleri arasında takip edilen genç başlangıçlı parkinsonizmliler ve daha önce PARKIN, PINK1, DJ1 ve SNCA 1-4 genlerinde, PH ile ilişkili olduğu düşünülen mutasyon veya gen değişimleri açısından genetik incelemeleri yapılmış olan 28 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda GBPH için yaş sınırının 40-55 arasında olduğu görülmektedir. Biz çalışmamızda hastalığın 50 yaş öncesinde başlamasını GBPH olarak kabul ettik. Hastaların PH'nın klinik tanısında Birleşik Krallık Parkinson Topluluğu Beyin Bankası kriterleri referans alındı (86).

Serebrovasküler, nörodejeneratif, intrakraniyal neoplastik veya inflamatuvar hastalık; Nöroakantositoz, Nöroferritinopati, Aseruloplazminemi, Wilson hastalığı ve ilaç kullanımına sekonder parkinsonizmin varlığı çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak alındı

#### **1.2. Kontrol Grubu**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran herhangi bir serebrovasküler, nörodejeneratif, intrakraniyal neoplastik veya inflamatuvar hastalığı olmayan, 13 gönüllüden oluştu. Ayrıca genç başlangıçlı parkinsonizme neden olabilecek Nöroakantositoz, Nöroferritinopati, Aseruloplazminemi, Wilson hastalığı olanlar ve ilaç kullanımına sekonder

parkinsonizmi olan olgular çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmedi. Kontrol grubundaki olgulardan da aydınlatılmış onam formu alındı.

## **2. Klinik, Genetik ve Radyolojik verilerin oluşturulması**

Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ana demografik özellikler olarak belirlendi. Bu demografik özelliklerin hastalığın evresi ve kraniyal MR'da incelenen parametreler ile ilişkisi araştırıldı.

### **2.1. Hastaların hastalık evresinin ölçeklendirilmesi:**

Hasta grubunun hastalık evresinin ölçeklendirilmesinde Modifiye Hoehn ve Yahr Skalası (MHYS) ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Skalası (UPDRS) kullanıldı. UPDRS'nin totalinden alınan puan Total-UPDRS olarak değerlendirmeye alındı. UPDRS'nin ilk bölümü hastaların mental (UPDRS-I) 3. bölümü de (UPDRS-III) motor becerileri hakkında bilgi vermesi sebebi ile ayrıca ölçeklendirildi. Tüm hastalar dopaminerjik ilaç alımından 2+/-0,5 saat sonra değerlendirildi.

### **2.2. Kraniyal MR Görüntüleme:**

Çalışma grubunda değerlendirilen hastaların tüm kraniyal MR incelemeleri tek bir 3T MR cihazı ile elde edilmiştir (Philips Achieva Tx, Best, Netherlands). İmajların değerlendirilmesi ve post-processing işlemleri iş istasyonunda (Philips Extended MR workspace, R.2.6.3.2, 2009) gerçekleştirilmiştir.

Çalışma 3.0 T süper-iletken cihazda ve sirküler şekilli polarize kafa sargısı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin kraniyal MR görüntülemelerinde tüm beyin bilateral kortikal ve subkortikal yapıların volümetrik ölçümleri, beyin ve beyin sapındaki bazı yapıların T2 relaksasyon süreleri, SN kontrast oranı ölçüldü. Sonuçlar hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı.



### **2.2.1. Volümetrik İnceleme:**

Çekim protokolüne survey görüntülerin elde edilmesinden sonra 3D T1 TFE (3 boyutlu Turbo Field Echo [TFE] T1) sekansı elde olunmuştur. Elde edilen DICOM formatındaki görüntüler Mac tabanlı bir bilgisayara aktarılarak morfometrik analiz işlemi FreeSurfer 5.0 programı kullanılarak yapılmıştır (87).

Olguların total kortikal grımadde (TKGMV), total kortikal beyaz madde (TKBMV), subkortikal gri madde (SKGMV), total gri madde (TGMV), intrakraniyal (İKV), beyin sapı (BsV), corpus callosum (CcV) ve bilateral talamus (ThV), nucleus caudatus (NcV), putamen (PV), globus pallidus (GpV), hippocampus (HcV), amigdala (AV), nucleus accumbens (NaV)'in volümleri santimetreküp ( $\text{cm}^3$ ) olarak ölçülmüştür. Genetik mutasyon saptanan gruptaki bir hastada ve kontrol grubundaki bir kontrol olgusunda teknik sebepler ile volümetrik analiz bilgisayar tarafından hesaplanamadığı için bu iki olgu volümetrik incelemede değerlendirilme dışı bırakıldı. Volümlerin istatistiksel analizinde bireysel beyin volümü değişikliklerinin sebep olabileceği olası yanlışlıkları önlemek ve normalizasyonu sağlamak için her olgunun ölçülen nöroanatomik volümleri ANCOVA Kovaryasyon Analizi'nde İKV ile birlikte değerlendirildi.

### **2.2.2. Substantia Nigra Kontrast Oranı:**

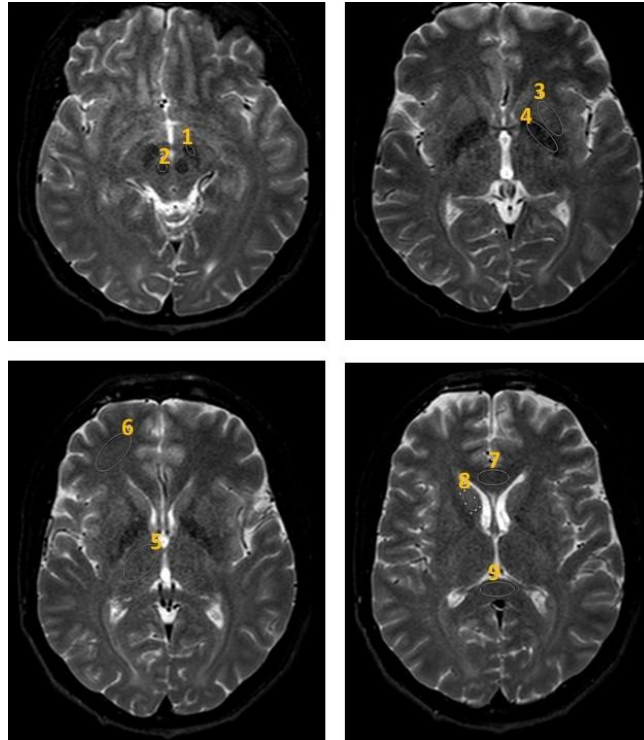
Tüm olguların T1 FSE MTC (T1 ağırlıklı fast spin echo manyetizasyon transfer kontrast) kraniyal MR imajları elde olunmuştur. T1 FSE MTC sekansı ile elde olunan verilerden aynı iş istasyonu kullanılarak substantia nigra düzeyinde sinyal intensite ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda her olgunun serebral pedinkül ( $S_{SP}$ ) sinyal intensitesi ölçülüp, normalizasyonun sağlanması için SN'daki sinyal intensitesi serebral pedinkül intensitesine oranlanarak ( $S_{SN}/S_{SP}$ ), SN kontrast oranı hesaplandı.

### **2.2.3. T2 Relaksasyon süresi:**

Bazal ganglionları ve mezensefalonu içerisine alacak şekilde frontobazal seviyeden ve tektal plate'in inferior ucundan geçecek planda aksiyel T2 relaksasyon haritasını oluşturacak farklı TE zamanlarında (20,40,60,80,100) imajlar elde olunmuştur.

İş istasyonunda T2A serilerden otomatik olarak oluşturulan T2A relaksasyon haritası üzerinde;bilateral kaudat nucleus (Nc-T2R), putamen (P-T2R), globus pallidus (Gp-T2R), talamus (Th-T2R), frontal beyaz cevher (FBC-T2R)'in tek tek T2 relaksasyon süreleri ölçülüp bilateral olan bu yapıların her birinin ortalama T2 relaksasyon süreleri analizlerde kullanıldı. Korpus kallozumun hem splenium (CcS-T2R) hem de korpusunun (CcC-T2R) relaksasyon süresi ayrı ayrı ölçülüp analizlerde kullanıldı (Şekil-2).

Tüm ölçümler nöroradyoloji pratiğinde 15 yılın üzerinde deneyimi olan radyoloji uzmanı tarafından olguların hangi gruba ait oldukları bilinmeksizin gerçekleştirilmiştir. Kraniyal MR sekans parametreleri Tablo-2 verilmiştir.



**Şekil-2:** T2 Relaksasyon süreleri ölçülen yapıların MR görüntüsü

- 1- Substantia nigra, 2-Red nukleus 3- Putamen 4- Globus pallidus 5- Talamus 6- Frontal beyaz cevher 7- Korpuskallozum korpusu 8- Nukleus kaudatus 9- Korpus kallozum spleniumu

**Tablo-2:** Kraniyal MR sekans parametreleri

| Sekans         | TR(ms) | TE(ms)          | Matris  | FOV     | NSA | Kesit kalınlığı(mm) | Süre(sn) |
|----------------|--------|-----------------|---------|---------|-----|---------------------|----------|
| 3D T1 TFE      | 8.1    | 3.72            | 240*240 | 240*240 | 1   | 1*1*1               | 293      |
| T2 calculation | 990    | 20,40,60,80,100 | 256*199 | 230*230 | 3   | 2.7                 | 184      |
| T1 FSE MTC     | 698    | 18              | 460*362 | 230*230 | 3   | 2.7                 | 716      |

**TFE** : Turbo Field Echo, **TR**: Repetition time, **TE**: Time to Echo, **FOV**:Field of View, **FSE**: Fast Spin Echo **MTC**: Magnetization Transfer Contrast

### 2.3. Genetik İnceleme

Tüm hastalara genetik geçişli parkinsonizmin saptanabilmesi amacı ile rutin poliklinik takiplerinde genetik inceleme Tıbbi Biyoloji bölümü Nörogenetik Laboratuvarına gönderilen kan materyali ile yapılmıştır.

Periferik kan materyalleri her hastada periferik ven enjeksiyonu ile alındı. DNA ekstraksiyonu kullanılan kitin prosedürüne göre yapıldı (Roche, Cat No: 11796828001, Almanya). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi; PARKİN (OMIM: 602544; GenBank: NM\_004562.2), PİNK1 (OMIM: 608309; GenBank: NM\_032409.2), DJ1 (OMIM: 606324; GenBank: NM\_001123377.1) ve SNCA (OMIM: 163890; GenBank: NM\_001146055.1) genlerinin tümünün ekzonlarına ve intronik bölgelerine uygulandı. Her bir 15µl'lik PCR karışımı 0,15 mM deoksiribonukleozid trifosfat (DNTP-PromegaU1515,ABD) ,500u/5u-µl ünite Taq DNA polimeraz ve 150 ng genomik DNA içermiştir. PCR materyalinin kalitesi %2'lik agaroz jel elektroferezi ile analiz edilmiştir.

PCR ürünleri heterodubleks analiz (HDA) ile değerlendirildi. Bunun için her 11µL PCR materyali 96°C'ye 6 dakika boyunca ısıtılıp 50°C 'ye 10 dakika, 37° C'ye 15 dakika ve 20° C'ye 30 dakika boyunca soğutuldu. Reaksiyon 2 µL'lik durdurma solüsyonu (%95 formamid, 20 mM EDTA,

%0,05 bromfenol-blue, %0,05 ksilene siyanol) ile durdurulup jel kıvamına gelinceye kadar buz içerisinde tutuldu. 3,5 µL'lik her örneğin oda ısısında 900 voltta 9-16 saat elektroforezi yapıldı. Örneklerin standart bir protokolda band değişimine bakıldı. Doğal bant yapısından farklı olan örnekler HDA pozitif olarak değerlendirildi. HDA pozitif olan örnekler olası kontaminasyonu önlemek için ikinci kez çalışıldı.

Toplumda tanımlanan tüm farklı gen haplotipleri sıralandı. Her sekans için saf PCR ürünü "Wizard® Genomik DNA Pürifikasyon Kiti (PROMEGA, A1120)" ile pürifiye edilip, 20µL'lik sekanslanan reaksiyon volümü kullanıldı. DNA sekanslanmasında CEQ8000 DNA Analiz Sistem'i kullanıldı. Saptanan gen değişikliklerinin PH ile ilişkisinin doğrulanması için "<http://www.ensembl.org/>" veritabanından faydalanıldı. Yine PARKİN, PİNK1, DJ1 ve SNCA genlerinde saptanan bu genetik mutasyonların ve değişimlerin, genlerin yapısal, işlevsel ve protein sentezleme fonksiyonları üzerine etki edip etmediği, PH ilişkili olup olmadığını araştırmak için bazı web tabanlı veritabanlarından faydalanıldı. Hastalar; PH ile ilişkisi olduğu düşünülen genetik mutasyonları veya gen değişiklikleri olanlar "gen değişimi olan hasta grubu", olmayanlar ise "gen değişimi olmayan hasta grubu" olarak iki gruba ayrıldı.

#### **2.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızın istatistiksel analizinde kategorik değişkenler için betimleyici istatistikler "n" ve "yüzde" olarak, normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için medyan (minimum-maximum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal Wallis ve Mann-Whitney-U testleri kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırmasında bağımsız grup t-testi, varyans analizi (ANOVA) ve kovaryans (ANCOVA) analizi kullanılmıştır. ANOVA ve ANCOVA'dan sonra ikili karşılaştırma testi olarak Tukey testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde normal dağılıma

uygunluk gösterenler için Pearson korelasyon katsayısı, uygunluk göstermeyenler için Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılmıştır.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 20.0 paket programında yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 41 olgunun 23'ü (%56,1) kadın 16'sı (%43,9) erkekti. Bu olguların 28'i Genç Başlangıçlı Parkinson hastası iken bunların da 14'ünde gen değişimi saptanmış olup 14'ünde gen değişimi yoktu. Genetik değişimi saptanan 14 hastanın; 6'sında PARKIN, 6'sinde PINK-1, birinde DJ1 genlerinde hastalık ile ilişkisi olduğu düşünülen tek nükleotid poliformizmi (SNP) şeklinde gen değişimleri vardı. Bir hastada ise PARKIN ile ilgili SNP'nin yanı sıra PARKIN geninde aynı zamanda hastalık ile ilişkili olduğu ispatlanan missense şeklinde mutasyonu vardı (Tablo-3). Diğer 13 olgu sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktaydı.

**Tablo-3:** Hastaların genetik incelemelerinin sonuçları

| Patojenite               | Mutasyon tipi | Hasta No                     | Gen          | Ekzon | Nükleotid | Baz değişimi | Kodon | Protein     | Aminoasid değişimi | Zigosite    |             |
|--------------------------|---------------|------------------------------|--------------|-------|-----------|--------------|-------|-------------|--------------------|-------------|-------------|
| <b>Patojenik</b>         | Missense      | 8                            | <i>PRKN</i>  | 3     | 348       | c.245 C>A    | A82E  | p.Ala82Glu  | Ala>Glu            | Heterozigot |             |
| <b>Patojenik Olmayan</b> | Intronik      | 1<br>2<br>4<br>9<br>14       | <i>PINK1</i> | 2     | IVS2 -7   | c.388-7 A>G  | -     | -           | -                  | Homozigot   |             |
| <b>Bilinmeyen</b>        | Missense      | 11                           | <i>PINK1</i> | 8     | 1656      | c.1562 A>C   | N521T | p.Asn521Thr | Asn>Thr            | Homozigot   |             |
|                          |               | 8                            |              |       |           |              |       |             |                    | Heterozigot |             |
|                          |               | 13                           | <i>DJ1</i>   | 5     | 504       | c.293 G>A    | R98Q  | p.Arg98Gln  | Arg>Gln            | Heterozigot |             |
|                          | Intronik      | 3<br>5<br>6<br>7<br>10<br>12 | <i>PRKN</i>  | 8     | IVS8-35   | c.872-35 G>A | -     | -           | -                  | -           | Homozigot   |
|                          |               | 8                            |              |       |           |              |       |             |                    |             | Heterozigot |

Gen değişimi saptanan hasta grubunda yaşı ortalaması  $47 \pm 9$  iken saptanmayan grupta  $43 \pm 9,5$  ve kontrol grubunda  $42 \pm 9$  idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması genetik değişimi olan grupta  $39 \pm 9$ , olmayan grupta  $37 \pm 10$  idi. Hastalık süresi gen değişimi olan grupta ortalama  $8 \pm 5$  olmayan grupta  $6 \pm 5$  idi. Hasta grupları arasında hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (Tablo-4).

**Tablo-4:** Olguların demografik özellikleri

|                               | Genetik Değişimi Saptanan (n=14) | Genetik Değişimi Saptanmayan (n=14) | Kontrol (n=13) | p-değeri |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------|----------|
| <b>Cinsiyet (Erkek/Kadın)</b> | 5/9                              | 7/7                                 | 6/7            | 0,74     |
| <b>Yaş</b>                    | $47 \pm 9$                       | $43 \pm 9,5$                        | $42 \pm 9$     | 0,348    |
| <b>Başlangıç Yaşı</b>         | $39 \pm 9$                       | $37 \pm 10$                         | -              | 0,519    |
| <b>Hastalık Süresi</b>        | $8 \pm 5$                        | $6 \pm 5$                           | -              | 0,137    |

Tüm hastaların klinik evreleri incelendiğinde; 7'si (%25) MHYS-1, birinin (%3,6) MHYS-1,5, 9'unun MHYS-2, 2'sinin (%7) MHYS-2,5, 5'inin MHYS-3 ve 4'ünün MHYS-4 evresinde olduğu MHYS-5 evresinde hasta olmadığı görüldü (Tablo-5).

**Tablo-5:** Hastaların MHYS evrelerine göre dağılımı

| Evre            | Gen değişimi  | Gen Değişimi  | Toplam(n=28) |
|-----------------|---------------|---------------|--------------|
|                 | Pozitif(n=14) | Negatif(n=14) |              |
| <b>MHYS-1</b>   | 3 (%21,5)     | 4 (%28)       | 7 (%25)      |
| <b>MHYS-1,5</b> | 1 (%7)        | -             | 1 (3,6)      |
| <b>MHYS-2</b>   | 6 (%43)       | 3 (%21,5)     | 9 (%32)      |
| <b>MHYS-2,5</b> | -             | 2 (%14,3)     | 2 (%7)       |
| <b>MHYS-3</b>   | 1 (%7)        | 4 (%29)       | 5 (%18)      |
| <b>MHYS-4</b>   | 3 (21,5)      | 1 (%7)        | 4 (%14)      |
| <b>MHYS-5</b>   | -             | -             | -            |

**MHYS:** Modifiye Hoehn ve Yahr Skalası

Gen değişimi olan grupta median UPDRS-T skoru 29 (9-82), olmayan grupta 38 (10-86) idi. UPDRS-T, UPDRS-I, UPDRS III ve median MHYS skorları Tablo-6’te verilmiştir. Hastaların hastalık evrelerinin gruplar arasındaki farklılığı incelendiğinde hasta grupları arasında UPDRS ve MHYS skorları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve cinsiyetin hastalık evresine etkisi incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

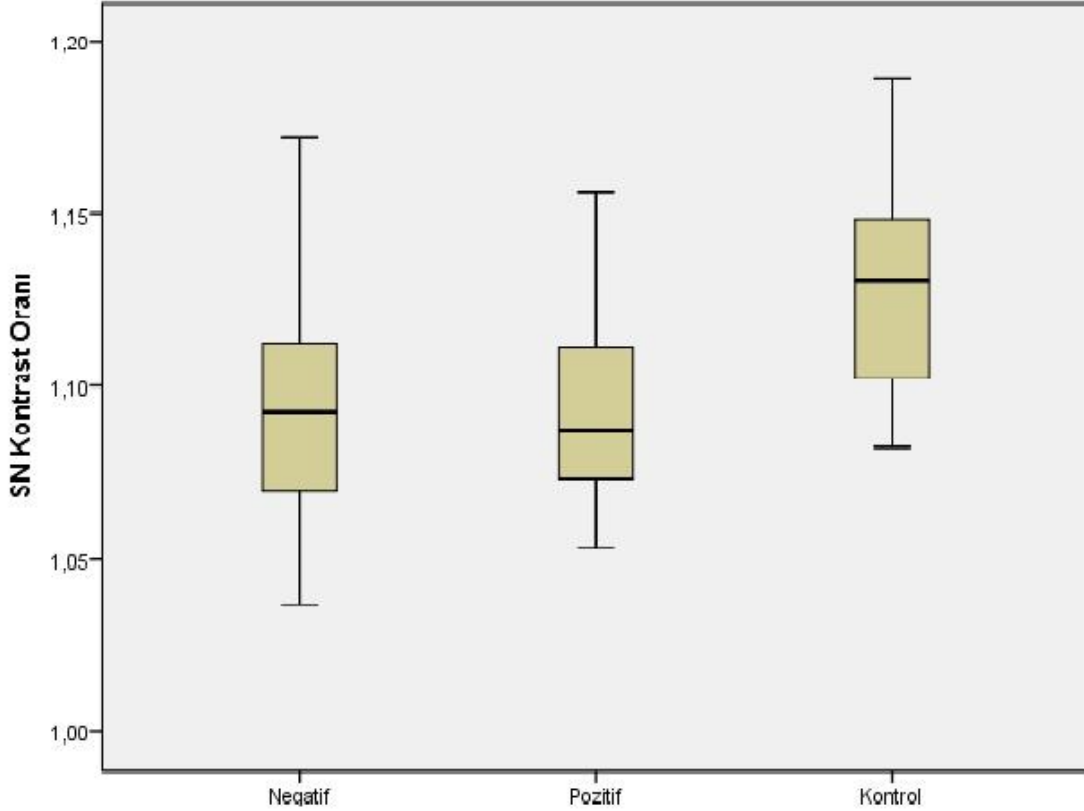
**Tablo-6:** Hastaların evreleri

|                   | Pozitif (n=14) | Negatif (n=14) | Toplam (n=28) | p-değeri |
|-------------------|----------------|----------------|---------------|----------|
| <b>MHYS *</b>     | 2 (1-4)        | 2,5(1-4)       | 2(1-4)        | 0,874    |
| <b>UPDRS-T *</b>  | 29 (9-82)      | 38 (10-86)     | 34(9-86)      | 0,946    |
| <b>UPDRS-I*</b>   | 3 (1-7)        | 3,5 (1-7)      | 3(1-7)        | 0,734    |
| <b>UPDRS-III*</b> | 14,5 (5-40)    | 20 (5-37)      | 18,5 (5-40)   | 0,603    |

**MHYS:** Modifiye Hoehn ve Yahr Skalası **UPDRS:** Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Skalası

\* Median ve minimum-maksimum değerleri olarak verilmiştir.

Kraniyal MR görüntülemelerinde SN kontrast oranlarının ortalama değerleri; gen değişimi pozitif grupta  $1,09 \pm 0,28$ , gen değişimi negatif grupta  $1,1 \pm 0,04$  ve kontrol grubunda  $1,13 \pm 0,03$  idi. Her iki hasta grubunun da SN kontrast oranı kontrol grubuna göre düşüktü (Şekil-3). Ancak bu değerler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapıldığında sadece gen değişimi pozitif grubunun kontrol grubuna göre olan düşüklüğünün anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,036$ ), (Tablo-7) Her iki hasta grubunda SN kontrast oranındaki düşüklüğün hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkisini incelediğimizde herhangi bir bağıntı saptamadık (Tablo-8).



**Şekil-3:** Substantia nigra kontrast oranının gruplar arasındaki karşılaştırması



**Tablo-7:** Hastaların ve kontrol gruplarının SN kontrast oranının karşılaştırılması

|   | I                           | II                             | III         | p-<br>değeri | İkili Karşılaştırma* |              |          |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------|--------------|----------------------|--------------|----------|
|   | Gen<br>Değişimi<br>Saptanan | Gen<br>Değişimi<br>Saptanmayan | Kontrol     |              | I - II               | I - III      | II - III |
| <b>SN kontrast<br/>oranı (<math>S_{SN}/S_{SP}</math>)</b> | 1,09 ± 0,028                | 1,1 ± 0,04                     | 1,13 ± 0,03 | <b>0,027</b> | 0,958                | <b>0,036</b> | 0,067    |

$S_{SN}$ : Substantia nigra sinyal intensitesi  $S_{SP}$ : Serebral pedinkül sinyal intensitesi  
\*İkili karşılaştırma analizinde Tukey testi kullanılmıştır.

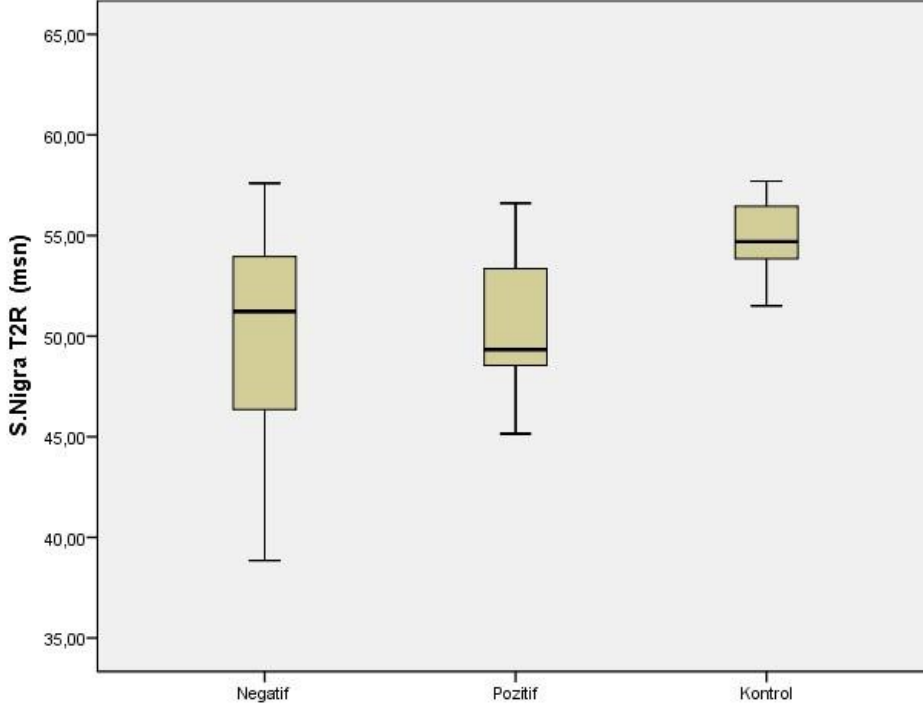
**Tablo-8:** SN kontrast oranının hastalık evreleri ve süresi ile korelasyonunun gösteren p-değerleri

| Hasta Grubu                         | Hastalık<br>Süresi | MHYS  | Total<br>UPDRS | UPDRS -I | UPDRS -III |
|-------------------------------------|--------------------|-------|----------------|----------|------------|
| <b>Gen değişimi<br/>saptanan</b>    | 0,272              | 0,659 | 0,899          | 0,567    | 0,964      |
| <b>Gen Değişimi<br/>saptanmayan</b> | 0,892              | 0,539 | 0,766          | 0,667    | 0,991      |

**MHYS:** Modifiye Hoehn&Yahr Skalası

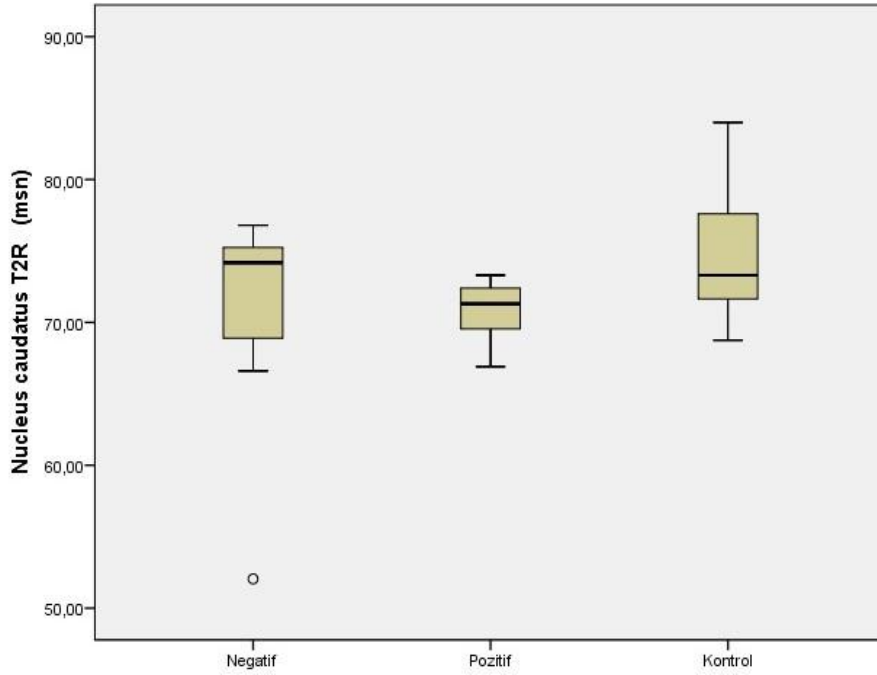
**UPDRS:** Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Hasta ve kontrol gruplarının T2 relaksasyon süreleri incelendiğinde, SN-T2R iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre düşüktü. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022 ve p=0,019). Hasta gruplarının kendi aralarındaki değerlendirmesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil-4).



**Şekil-4:** Substantia nigra T2 relaksasyon süresinin gruplar arasındaki farklılığı

Yine Nc-T2R bakıldığında her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre relaksasyon sürelerinde belirgin düşüklük gözlemlendi (Şekil-5). Ancak istatistiksel analizlerde sadece gen değişimi saptanan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında bunun anlamlı olduğu görüldü ( $p = 0,012$ ). Hasta gruplarının Nc-T2R 'i birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Diğer subkortikal yapıların T2R incelemesinde gruplar arasında belirgin bir farklılık yoktu (Tablo-9). Hastaların relaksasyon süresi ölçümlerinin hastalığın evresi ve süresi ile korelasyonu incelendiğinde (Tablo 10 ve 11) sadece gen değişimi saptanan hastalarda Nc-T2R'nin hastalık süresi ile negatif korelasyonu olduğunu (Şekil-6) gördük ( $p < 0,001$   $r = -0,76$ ).



**Şekil-5:** Nucleus caudatus T2 relaksasyon süresinin gruplar arasındaki farklılığı

**Tablo-9:** Subkortikal yapıların T2 relaksasyon süreleri (msn) ve gruplar arasındaki karşılaştırması

|                              | I      | II     | III     | p-değeri     | İkili Karşılaştırma* |              |              |
|------------------------------|--------|--------|---------|--------------|----------------------|--------------|--------------|
|                              | +      | -      | Kontrol |              | I vs II              | I vs III     | II vs III    |
| <b>Nucleus Caudatus-T2R</b>  | 70 ± 2 | 71 ± 7 | 74 ± 4  | <b>0,036</b> | 0,085                | <b>0,012</b> | 0,43         |
| <b>Putamen-T2R</b>           | 63 ± 7 | 63 ± 6 | 65 ± 4  | 0,192        |                      |              |              |
| <b>Globus pallidus-T2R</b>   | 48 ± 4 | 48 ± 3 | 51 ± 3  | 0,091        |                      |              |              |
| <b>Talamus-T2R</b>           | 73 ± 3 | 72 ± 2 | 74 ± 3  | 0,743        |                      |              |              |
| <b>FBC-T2R</b>               | 69 ± 2 | 69 ± 3 | 66 ± 6  | 0,891        |                      |              |              |
| <b>Red Nucleus- T2R</b>      | 56 ± 3 | 57 ± 4 | 58 ± 4  | 0,568        |                      |              |              |
| <b>Substantiya Nigra-T2R</b> | 50 ± 3 | 50 ± 5 | 54 ± 4  | <b>0,01</b>  | 0,998                | <b>0,022</b> | <b>0,019</b> |
| <b>Cc-genu-T2R</b>           | 65 ± 2 | 65 ± 2 | 66 ± 3  | 0,36         |                      |              |              |
| <b>Cc-splenium-T2R</b>       | 75 ± 4 | 74 ± 4 | 75 ± 4  | 0,579        |                      |              |              |

**T2R:**T2 relaksasyon süresi **FBC:** Frontal beyaz cevher **Cc:** Corpus callosum

**Tablo-10:** Gen değişimi saptanan hastalarda relaksasyon sürelerinin hastalık şiddeti ve süresi ile korelasyonunu gösteren p-değerleri

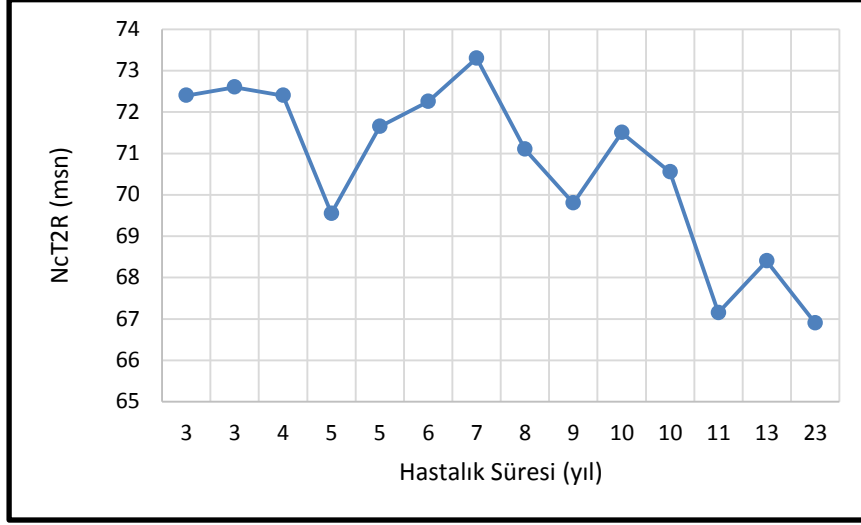
| T2R Ölçülen Beyin Bölgesi | Hastalık Süresi                  | MHYS  | Total UPDRS | UPDRS III |
|---------------------------|----------------------------------|-------|-------------|-----------|
| Nucleus Caudatus-T2R      | <b>0,001</b><br><b>(r=-0,76)</b> | 0,493 | 0,217       | 0,38      |
| Putamen-T2R               | 0,724                            | 0,712 | 0,946       | 0,851     |
| Globus pallidus-T2R       | 0,704                            | 0,903 | 0,952       | 0,958     |
| Talamus-T2R               | 0,238                            | 0,906 | 0,893       | 0,775     |
| FBC-T2R                   | 0,881                            | 0,148 | 0,604       | 0,56      |
| Red Nukleus- T2R          | 0,426                            | 0,677 | 0,658       | 0,834     |
| Substantiya Nigra-T2R     | 0,908                            | 0,735 | 0,633       | 0,505     |
| Cc-genu-T2R               | 0,131                            | 0,956 | 0,686       | 0,893     |
| Cc-splenium-T2R           | 0,764                            | 0,297 | 0,422       | 0,197     |

**T2R:**T2 relaksasyon süresi **FBC:** Frontal beyaz cevher **Cc:** Corpus callosum  
**MHYS:** Modifiye Hoehn&Yahr Skalası  
**UPDRS:** Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

**Tablo-11:** Gen değişimi saptanmayan hastalarda relaksasyon sürelerinin hastalık şiddeti ve süresi ile korelasyonunu gösteren p-değerleri

| T2R Ölçülen Beyin Bölgesi | Hastalık Süresi | MHYS  | Total UPDRS | UPDRS Motor |
|---------------------------|-----------------|-------|-------------|-------------|
| Nucleus Caudatus-T2R      | 0,881           | 0,672 | 0,599       | 0,433       |
| Putamen-T2R               | 0,366           | 0,292 | 0,31        | 0,355       |
| Globus pallidus-T2R       | 0,367           | 0,213 | 0,253       | 0,23        |
| Talamus-T2R               | 0,36            | 0,25  | 0,325       | 0,272       |
| FBC-T2R                   | 0,685           | 0,342 | 0,643       | 0,547       |
| Red Nukleus- T2R          | 0,49            | 0,756 | 0,583       | 0,666       |
| Substantiya Nigra-T2R     | 0,315           | 0,601 | 0,726       | 0,619       |
| Cc-genu-T2R               | 0,568           | 0,318 | 0,258       | 0,166       |
| Cc-splenium-T2R           | 0,465           | 0,776 | 0,615       | 0,285       |

**T2R:**T2 relaksasyon süresi **FBC:** Frontal beyaz cevher **Cc:** Corpus callosum **MHYS:** Modifiye Hoehn&Yahr Skalası **UPDRS:** Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği



**Şekil-6:** Gen değişimi saptanan grupta hastalık süresi arttıkça N.caudatus T2 relaksasyon süresi (NcT2R) azalmaktadır.

Hasta ve kontrol gruplarının volümetrik ölçümleri ve gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda elde edilen p ve r-değerleri Tablo-13'de verilmiştir. Volümetrik ölçümlerin analizinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo-12:** Olguların volümetrik ölçümlerinin (cm<sup>3</sup>) gruplar arasındaki karşılaştırması ve p-değerleri

|                     | I              | II           | III          | p-değeri | İkili Karşılaştırma Testi* |           |            |
|---------------------|----------------|--------------|--------------|----------|----------------------------|-----------|------------|
|                     | Pozitif        | Negatif      | Kontrol      |          | I ile II                   | I ile III | II ile III |
| <b>İKV</b>          | 1044,2 ± 135,7 | 1017 ± 111   | 1020 ± 95    | 0,397    | -                          | -         | -          |
| <b>TKGMV</b>        | 406,7 ± 47,5   | 420,3 ± 61,7 | 412,8 ± 32,3 | 0,773    | 0,178                      | 0,441     | 0,582      |
| <b>TKBMV</b>        | 481,2 ± 58,6   | 461,4 ± 41,5 | 466,2 ± 31,6 | 0,635    | 0,355                      | 0,521     | 0,796      |
| <b>SGMV</b>         | 161,6 ± 17,8   | 163,7 ± 23,5 | 170,5 ± 10,4 | 0,199    | 0,433                      | 0,075     | 0,283      |
| <b>TGMV</b>         | 568 ± 62       | 584,1 ± 82   | 583,3 ± 39   | 0,365    | 0,196                      | 0,252     | 0,914      |
| <b>Thalamus</b>     | 13,1 ± 1,5     | 13,3 ± 1,2   | 13,2 ± 1,2   | 0,818    | 0,531                      | 0,722     | 0,799      |
| <b>N.Caudatus</b>   | 6,6 ± 1,2      | 6,7 ± 1,2    | 7,15 ± 0,5   | 0,255    | 0,547                      | 0,102     | 0,279      |
| <b>Putamen</b>      | 10,3 ± 1,7     | 10,4 ± 2,1   | 10,9 ± 1     | 0,509    | 0,736                      | 0,261     | 0,411      |
| <b>G.Pallidus</b>   | 3 ± 0,45       | 3,08 ± 0,3   | 3,2 ± 0,3    | 0,730    | 0,554                      | 0,878     | 0,461      |
| <b>Hipokampus</b>   | 7 ± 1,1        | 8,1 ± 0,8    | 8 ± 0,8      | 0,454    | 0,222                      | 0,398     | 0,729      |
| <b>Amigdala</b>     | 3,3 ± 0,5      | 3,2 ± 0,5    | 3,43 ± 0,3   | 0,616    | 0,989                      | 0,396     | 0,394      |
| <b>N. Accumbens</b> | 1,27 ± 0,2     | 1,24 ± 0,25  | 1,3 ± 0,2    | 0,669    | 0,879                      | 0,398     | 0,494      |
| <b>Beyin Sapı</b>   | 20 ± 2         | 20 ± 1,8     | 21,08 ± 2,6  | 0,288    | 0,833                      | 0,213     | 0,141      |
| <b>K.kallozum</b>   | 3 ± 0,6        | 3 ± 0,4      | 3,2 ± 0,4    | 0,414    | 0,311                      | 0,810     | 0,217      |

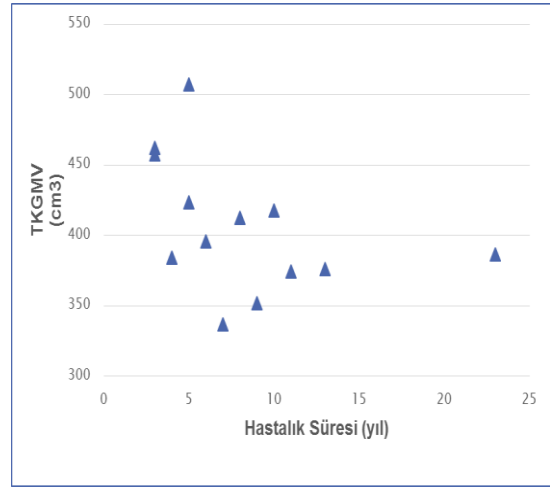
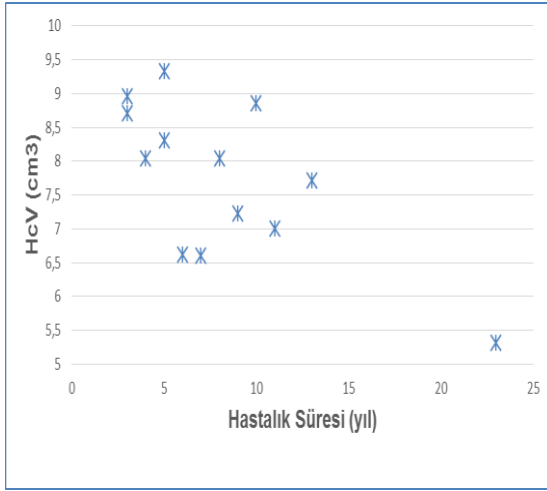
**TKGMV:** Total kortikal grımadde **TKBMV:** Total kortikal beyaz madde  
**SKGMV:** Subkortikal grı madde **TGMV:** Total grı madde **İKV:** İnkranıyal volümler

Volümlerin hastalık süresi ile ilişkisi incelendiğinde mutasyonu olan hastalarda hipokampal volümün ( $p=0,03$ ,  $r= -0,601$ ) ve TKGMV'nin ( $p=0,041$ ,  $r= -0,573$ ) hastalık süresi ile negatif korelasyonu olduğunu gördük (Şekil-7). Yine TKGMV total ( $p=0,005$ ,  $r= -0,726$ ) ve motor UPDRS ( $p=0,041$ ,  $r= -0,573$ ) ile negatif korelasyon göstermekte idi. Yine İKV ve TGMV de de benzer şekilde UPDRS skorları ile negatif korelasyonu gösterildi. Ancak subkortikal yapıların ve bazal gangliyonların volümlerinin hastalık süresi ve şiddeti ile anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo-13). Mutasyonu olmayan hastalarda tüm volümetrik ölçüm değerleri ile hastalık süresi ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo-14).

**Tablo-13:** Gen değişimi olan hastaların volümetrik ölçümlerinin hastalık evresi ve şiddeti ile ilişkisi

|                            | Hastalık Süresi |          | HYS      |          | Total UPDRS |          | UPDRS-Mental |          | UPDRS-Motor |          |
|----------------------------|-----------------|----------|----------|----------|-------------|----------|--------------|----------|-------------|----------|
|                            | p-değeri        | r-değeri | p-değeri | r-değeri | p-değeri    | r-değeri | p-değeri     | r-değeri | p-değeri    | r-değeri |
| Total kortikal gri madde   | 0,041           | -0,573   | 0,109    |          | 0,005       | -0,726   | 0,072        |          | 0,01        | -0,686   |
| Total kortikal beyaz madde | 0,886           |          | 0,492    |          | 0,315       |          | 0,35         |          | 0,184       |          |
| Subkortikal gri madde      | 0,986           |          | 0,263    |          | 0,079       |          | 0,087        |          | 0,051       |          |
| Total gri madde            | 0,164           |          | 0,163    |          | 0,011       | -0,68    | 0,058        |          | 0,016       | -0,653   |
| Intrakraniyal              | 0,872           |          | 0,083    |          | 0,02        | -0,635   | 0,017        | -0,645   | 0,016       | -0,65    |
| Talamus                    | 0,844           |          | 0,762    |          | 0,453       |          | 0,505        |          | 0,456       |          |
| Nucleus Kaudatus           | 0,296           |          | 0,238    |          | 0,155       |          | 0,256        |          | 0,13        |          |
| Putamen                    | 0,087           |          | 0,053    |          | 0,17        |          | 0,308        |          | 0,067       |          |
| Globus Pallidus            | 0,596           |          | 0,595    |          | 0,654       |          | 0,868        |          | 0,428       |          |
| Hipokampus                 | 0,03            | -0,601   | 0,705    |          | 0,094       |          | 0,222        |          | 0,202       |          |
| Amigdala                   | 0,109           |          | 0,536    |          | 0,19        |          | 0,288        |          | 0,198       |          |
| Nucleus Accumbens          | 0,214           |          | 0,195    |          | 0,52        |          | 0,285        |          | 0,063       |          |
| Beyin Sapı                 | 0,319           |          | 0,17     |          | 0,258       |          | 0,252        |          | 0,063       |          |
| Corpus Callosum            | 0,922           |          | 0,798    |          | 0,851       |          | 0,619        |          | 0,508       |          |

**MHYS:** Modifiye Hoehn&Yahr Skalası **UPDRS:** Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği



**Şekil-7:** Gen değişimi olan hastalarda hastalık süresi ile total kortikal gri madde (TKGMV) ve hipokampus (HcV) volümlerinin ilişkisi

**Tablo-14:** Gen değişimi saptanmayan hastaların volümetrik ölçümlerinin hastalık evresi ve şiddeti ile ilişkisi

|                            | Hastalık Süresi |          | HYS      |          | Total UPDRS |          | UPDRS-Mental |          | UPDRS-Motor |          |
|----------------------------|-----------------|----------|----------|----------|-------------|----------|--------------|----------|-------------|----------|
|                            | p-değeri        | r-değeri | p-değeri | r-değeri | p-değeri    | r-değeri | p-değeri     | r-değeri | p-değeri    | r-değeri |
| Total kortikal gri madde   | 0,554           |          | 0,185    |          | 0,189       |          | 0,332        |          | 0,257       |          |
| Total kortikal beyaz madde | 0,954           |          | 0,396    |          | 0,25        |          | 0,09         |          | 0,355       |          |
| Subkortikal gri madde      | 0,755           |          | 0,939    |          | 0,773       |          | 0,975        |          | 0,86        |          |
| Total gri madde            | 0,723           |          | 0,315    |          | 0,289       |          | 0,679        |          | 0,371       |          |
| Intrakraniyal              | 0,451           |          | 0,091    |          | 0,089       |          | 0,469        |          | 0,157       |          |
| Talamus                    | 0,339           |          | 0,312    |          | 0,184       |          | 0,605        |          | 0,3         |          |
| Nucleus Kaudatus           | 0,875           |          | 0,937    |          | 0,916       |          | 0,779        |          | 0,871       |          |
| Putamen                    | 0,602           |          | 0,749    |          | 0,837       |          | 0,731        |          | 0,807       |          |
| Globus Pallidus            | 0,821           |          | 0,816    |          | 0,714       |          | 0,882        |          | 0,754       |          |
| Hipokampus                 | 0,739           |          | 0,144    |          | 0,065       |          | 0,185        |          | 0,149       |          |
| Amigdala                   | 0,723           |          | 0,536    |          | 0,409       |          | 0,797        |          | 0,586       |          |
| Nucleus Accumbens          | 0,332           |          | 0,852    |          | 0,784       |          | 0,981        |          | 0,962       |          |
| Beyin Sapı                 | 0,522           |          | 0,882    |          | 0,577       |          | 0,809        |          | 0,569       |          |
| Corpus Callosum            | 0,621           |          | 0,608    |          | 0,658       |          | 0,484        |          | 0,664       |          |



## TARTIŞMA

Parkinson hastalığında SNc'da dopamin içeren hücrelerin kaybının hastalıktan sorumlu olduğu bilinmektedir (88,89). Bu sebeple birçok araştırmacı çalışmalarında bu bölgeye yönelik incelemelerde bulunmuştur. Dopamin üreten hücreler nöromelanin isimli siyah bir pigment içerirler (90). Paramanyetik özellik melanin için bilinen bir özelliktir. Nöromelanin, melanine kimyasal olarak benzer özelliktedir ve paramanyetik özellikleri demir (Fe) içeriği ile ilişkilidir ki bu da kraniyal MR'da T1 sekansında sinyal artışına (hiperintesite) neden olur (91). PH'da SN'da nöromelanin azalması hastalığa özgün ve progresyonu belirleyici bir faktördür. İçerdiği nöromelanin pigmenti sebebi ile SN'nin T1 sekansındaki MR'da hiperintesitesi ve SN volümü ölçülüp PH ile ilişkisi araştırılmıştır.

Sasaki ve ark. 3T MR T1 sekansında lokus cereleus (LC) ve SNc'daki hiperintensitenin nöromelanin miktarı ile korele olduğunu gösterdi (76). Nakane ve ark. 3D-T1 ağırlıklı 1.5T MR'da manyetizasyon transfer efekti kullanmışlardır. Bu yöntem ile arka plandaki beyin bölgesinin sinyallerini baskılayıp, nöromelanin içeren SNc ve LC'un hiperintesitesi artırılmış, bu bölgelerdeki kontrast farkının içerdikleri nöromelanin ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (77).

Kitao ve ark. yaptıkları post-mortem bir çalışmada; SNc'daki nöromelanin içeriğinin PH ve LCD'da azaldığını ve bu azalmanın manyetizasyon transfer efekti kullanılan 3D-T1 MR'daki hiperintensitede azalma ile ilişkisini göstermişlerdir. Aynı çalışmada SNc'da demir içeriğinin PH ve LCD'da MR'daki hiperintensiteden sorumlu olmadığını saptamışlardır (78).

Matsuura ve ark. PH ve MSA hastalarında yaptıkları bir çalışmada; PH ve MSA'da SNc ve LC kontrast oranının kontrol grubuna göre azaldığını ve PH'da SNc'daki kontrast oranındaki azalmanın hastalık süresi ve hastalık evresi ile negatif yönde korelasyonu olduğunu göstermişlerdir (79).

Ohtsuka ve ark. SNc ve LC'de 3T MR T1 sekansda nöromelanin duyarlı görüntülemeye PH kontrast oranında ve sinyal intensitesinde kontrol grubuna göre belirgin düşüklük saptamışlardır. Ancak hastalığın evresi ile kontrast oranı arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (80).

Kashihara ve ark. yaptığı çalışmada 3T MR ile substansiya nigradaki nöromelanin sensitif bölge volümleri hesaplanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PH'da, Hoehn ve Yahr (H&Y) skalası Evre 3 ve üzeri hastalarda değerlerin istatistiksel olarak anlamlı düştüğü görülmüştür. Sonuç olarak hastalığın süresi ve evresi ile korele bir şekilde nöromelanin sensitif bölge volümlerinde azalma gösterilmiştir. ( H-Y evre 1 de %5,6, Evre 4 te %50,2 oranında progresif kayıp olduğu gösterilmiştir (81).

Schwarz ve ark. çalışmasında benzer olarak yüksek rezolusyonlu 3.0 T MR T1 sekansda SNc'daki azalmış sinyal görünümünün hastalık evresiyle korele olduğu ve nöromelanin kaybının PH tanısında belirleyici olduğu gösterilmiştir. Ancak SNc'in arka plandaki serebral pedinküle olan kontrast oranının hastalık şiddeti ve evresi ile ilişkisi olmadığını görmüşlerdir. Daha ileri çalışmalarla, SNc'nin volüm ölçümünün hastalık progresyonunda yeni bir biyobelirteç olabileceği görüşü savunulmuştur. Erken evre PH'da %47, geç dönem hastalarda ise %78 oranında volüm azalması saptanmıştır. H&Y Evre 1'de %40, evre 2 de %75 nöromelanin kaybı gösterilmiştir. Sonuç olarak, T1 ağırlıklı manyetik transfer özellikleri ile; nöromelanin ile ilişkili SN volüm azalması ve intensite kaybı hastalık progresyon takibinde ve tanı koymada *in vivo* yeni bir belirteç olabileceğini savunmuşlardır (82).

Bizde çalışmamızda parkinsonlu hastalarımızda SN'da azalmış kontrast oranını gösterdik. Literatürdeki birçok çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde SN'da azalmış kontrast oranı saptanmıştır. Ohtsuka ve ark. ile Schwarz ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak SN kontrast oranının hastalığın evresi ile bir bağıntısını kuramadık. Diğer çalışmalardan farklı olarak biz SN'nin bölgelerini ayrı ayrı değerlendirmenin, sınırlarının belirleniminin 3T MR'da zor olduğunu ve çok da sağlıklı bir sonuç vermeyeceğinin düşündüğümüzden, SNc ve SNr olarak farklı alanlara ayırmaktan ziyade kraniyal MR T1 sekansda SN'da görülen hiperintens

alanda saptadığımız sinyal artışını değerlendirdik. Yine SN volümünün 3T MR'da ölçülmesini doğru ve sağlıklı bir sonuç vereceğini düşünmediğimiz için SN volüm ölçümü yapmadık. LC kontrast oranının ölçümü de bu çalışma kapsamında incelenmeyen diğer bir parametredir.

Hücre ve hayvan kaynaklı birçok çalışmada özellikle SN'da artmış Fe içeriğinin PH patolojisi ve etyolojisindeki rolü gösterilmiştir (92-94). Trivalan demir ( $Fe^{+3}$ ) paramanyetik özelliği sebebi ile T2R'de azalma ve R2\*'de artmaya sebep olduğundan R2\*'nın Fe içeriği ile korele olduğunu öne süren çalışmalar vardır (95-97). Nöroradyolojik tetkikler arasında kraniyal MR ile artmış Fe birikiminin gösterilmesi nigral dejenerasyon için bir belirleyici olmaktadır.

Normal yaşlanma sürecinde, özellikle SN, Gp, red nukleus ve putamende belirgin olmakla birlikte, dopamin sentezinde önemli olan Fe birikimi görülmektedir (98-100).

Normalde Fe dokularda ferritin molekülü içerisinde tutulur. Ancak eğer dokularda serbest halde tutulur ise toksik özellikler gösterip hücre ölümüne ve doku dejenerasyonuna sebep olur. PH'da beyin sapı ve bazal gangliyonlardaki Fe birikiminin bu etki ile nörodejenerasyon sürecine katkısı olduğu bilinmektedir (97,101-103).

Parkinson hastalarında SN'da belirgin Fe birikimi daha önce gösterilmiştir (83-85). Ancak putamen ve globus pallidus ile ilgili farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar vardır. Putamende demir birikiminin Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre arttığını (85,97,104-108), azaldığını (83,109,110) veya bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde değişmediğini (6,112) gösteren çalışmalar vardır. Kaudat nukleustaki demir birikimi de önceki çalışmalarda saptanmıştır (105). Yine Gp'da Fe birikiminin arttığını (100), azaldığını (111,113) ve değişmediğini (6) gösteren yayınlar vardır.

Antonini ve ark. 30 Parkinson hastası ve 33 sağlıklı gönüllüde T2R ölçümü yapmışlardır. SNc, putamen ve kaudat nukleusta azalmış T2R saptamış ancak T2R ile hastalık şiddeti, evresi ve süresi ile bir bağlantı kuramamışlardır (104).

Guangwei ve ark. yaptıkları bir çalışmada; 16 PH ve 16 sağlıklı kontrol grubunun kraniyal MR görüntüleri incelemiş, PH'da sağlıklı kişilere göre belirgin artmış R2\*, azalmış T2R gösterilmiştir (114).

Kulinski ve ark. 15 Parkinson hastası ve 10 sağlıklı kontrol olgusunda hem T1 hem de T2 relaksasyon süresi ölçümlerine baktıklarında hasta grubunda SN'da azalmış T2R saptamışlardır (115). Mondino ve ark. 25 hasta ve 27 sağlıklı kontrol olgusunda yaptıkları çalışmada bazal ganglionlarda ve SN'da T2R ölçümlerinde anlamlı bir sonuç elde edememiş ancak frontal kortekste önemi tam olarak saptanmayan T2R azalması saptamışlardır (116).

Başka bir çalışmada 27 parkinson hastası ve 26 sağlıklı kontrolden oluşan bir olgu grubuna yapılan ölçümlerde, hasta grubunda R2\* 'de kontrole göre belirgin artma SN'da gösterilmiştir. 3 yıllık izlem sonucunda bunlardan 14 hasta ve 18 sağlıklı kontrol grubu tekrar değerlendirildiğine hastaların motor semptomlarının ilerlediği gözlenmiş, bu olgulara kraniyal MR tekrar çekildiğinde hasta grubunda SN'da ve putamende R2\*'de belirgin artış saptanırken kontrol grubunda böyle bir değişiklik gözlenmemiş, relaksasyon süresi ölçümlerin hastalığın progresyonu ve tedavi takibinde bir belirteç olabileceği tezini öne sürmüşlerdir (117).

Zhang J. ve ark. çalışmasında 40 Parkinson hastası ve 26 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu incelenmiştir. SWI (Susceptibility-Weighted imaging) MR ile SN, red nukleus, kaudat nukleus, globus pallidus, putamen, talamus, frontal beyaz cevherdeki Fe birikimi ile klinik evreler arası korelasyon değerlendirme sonuçlarına bakıldığında SN'da Fe birikiminin anlamlı olarak artmış olduğu ve bunun UPDRS motor skoruyla korelasyon gösterdiği saptamışlardır. Bu nedenle Parkinsonlu hastalarda SWI-MR bulgularının hastalık prognozu ve tanısı için invivo bir belirteç olabileceği görüşü savunulmaktadır (6).

Wallis ve ark. çalışmasında; 70 Parkinson hastası ve 10 kontrol grubun 3T MR (R2- relaksasyon oranı) görüntülerinde SN, frontal lob beyaz cevher, putamenden kayıtlar alınarak değerlendirme yapılmış ve hastalığın motor skorlarla ilişkisine bakılmıştır. R2 relaksasyon oranları PH da anlamlı artış göstermiştir. Özellikle SN'daki artışla motor semptom şiddeti arasında

istatistiksel anlamlılık bulunmuş fakat hastalık süresi ile ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada putamende de Fe birikimi gösterilmiştir (107).

Çalışmamızda SN'da her iki hasta grubunda da kontrollere göre T2R'de azalma saptadık. Bu açıdan diğer çalışmalara benzer bir sonuç elde ettik. Ayrıca kaudat nukleusta her iki hasta grubunda da, diğer çalışmalara benzer şekilde T2R düşüktü. İkili karşılaştırmada gen değişimi saptadığımız gruptaki düşüklüğün anlamlı olduğu istatistiksel analizlerde gösterildi. Yine gen değişimi olan grupta saptanan hastalardaki bu düşüklüğün hastalık süresi ile korele olduğunu gösterdik. Ancak NcT2R dışındaki relaksasyon süresi ölçümlerinin hastalık evresi ve şiddeti ile bağlantısını kuramadık. İncelediğimiz diğer subkortikal yapılarda diğer bazı çalışmalara benzer şekilde T2R'de herhangi bir düşüklük saptamadık.

Lewy cisimcikleri PH karakteristik patolojik bulgusudur. LC'nin SNC'daki tutulumu PH'nını klasik motor bulgularına sebep olan hasardan sorumludur. Ayrıca ekstrasigral yapılarda da bu tutulumu sekonder hasarın olduğu bilinmektedir. Bu patolojik tutulumun subkortikal yapılardan başlayıp sonrasında limbik yapıları ve nihayetinde özellikle ileri evrelerde neokorteksi tuttuğu ve bunun beyinde bazı yapısal anormalliklere sebep olduğu bilinmektedir (118,119). Bu nöropatolojik değişikliklerden yola çıkarak, özellikle demansı olan PH'daki bu yapısal değişikliklerin saptanmasına yönelik çeşitli çalışmalarda farklı tekniklerde nörogörüntülemeler yapılmıştır. Medial temporal lobta, frontal lobta, occipital, temporal ve pariyetal lobta gri madde volümünde kontrol grubuna göre azalma saptayan çalışmalar vardır. Yine bu çalışmaların bir kısmında; subkortikal yapılarda, talamusta, bazal gangliyonlarda volüm azalması saptandığını gösterenler de vardır (120-122).

Biz de kraniyal MR görüntülemelerde son olarak olgularda bazı kortikal ve subkortikal yapıların volümetrik ölçümlerinin yapıp PH ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu sebeple beyindeki bazı bölgelerin volümleri Freesurfer 5.0 programı ile otomatik olarak ölçülüp gruplar arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir bağlantı kuramadık.

Hastalık süresi ile volümetrik değerlerin korelasyonuna baktığımızda; HcV'nin gen değişimi saptanan hastalarda hastalık süresi arttıkça azaldığını

gördük. Ancak hastalık şiddeti ile ilişkisini gösteremedik. Mierio ve ark. yaptıkları çalışmada 108 parkinsonlu hastayı incelemiş, hastaların volümetrik analizinde bilateral hipokampal volüm ve sağ amigdala volümünün hastaların Beck Depresyon Ölçeğinde aldıkları puan ile negatif korelasyonunu göstererek bazı limbik yapılardaki azalmış volümün bu hastalardaki depresyonla ilişkisini göstermişlerdir (123). Biz çalışmamızda hipokampal volümün hastalık süresi ile negatif korelasyonunu gösterdik. Fakat hastalarımız depresyon açısından değerlendirilmediği için depresyon ile ilişkinin olup olmadığı konusunda kesin sonuçları veremedik.

Tınaz S. ve ark. çalışmasında; erken evre Parkinsonlu olgularda ve kontrol grubunda, kortikal kalınlık, subkortikal volüm çalışması yapılarak sonuçlara bakıldığında; Parkinsonlu olgularda kontrollere göre orbito-frontal korteks, prefrontal korteks, oksipitoparyetal bölgelerde fokal kortikal incelleme ve subkortikal striatal volüm azalması gözlenmiştir. Bu hastaların tümünde emosyonel değişiklikler (anksiyete bozukluğu, depresyon) mevcut olup belki de emosyonel değişikliklerin kortikal yapılarda değişikliklere neden olarak ileride gelişebilecek kognitif yıkımın bir habercisi olabileceği ve yine erken dönem PH için MR volümetrinin bir biyobelirteç olabileceği görüşü savunulmaktadır (124).

Messina ve ark. PH, MSA-P, PSP hastalarında Freesurfer programı ile yapılan volümetrik incelemede subkortikal yapıları değerlendirdiklerinde PH olanlar ile kontrol grubu arasında bizim çalışmamıza benzer olarak anlamlı bir farklılık bulmazken, PSP ve MSA-P hastalarında kontrol grubuna göre özellikle talamusta belirgin volüm azalması olduğunu saptamışlardır (125).

Başar ve ark. PARKIN mutasyonu taşıyan ve taşımayan GBPH olan ve Geç başlangıçlı parkinsonlu hastaları aldıkları çalışmalarında özellikle PARKIN mutasyonu taşıyan hastalarda bilateral nucleus kaudatusta kontrol grubuna ve PARKIN mutasyonu taşımayan hastalara göre anlamlı bir azalma olduğunu ve PARKIN mutasyonunun bazal gangliyonlarda volüm azalması açısından bir risk olabileceğini öne sürmüşlerdir (126). Bizim çalışmamızda bir hastada kesin PARKIN mutasyonu saptanmış olup ve diğer olgularda tek nükleotid polimorfizmi (SNP) şeklinde gen değişimi vardı. Bu yüzden bu

çalışma ile karşılaştırmasında kesin bir sonuç veremedik. Bununla birlikte patojenik etkisi net olarak bilinmeyen SNP'lerin hastalık gelişimi açısından etkin olabileceği görüşüne de dikkat çekmek istedik.

Lee ve ark. demansı olmayan Parkinson hastalarında yaptıkları çalışmada kortikal gri madde ve beyaz madde volümünde bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir değişiklik saptamamış ancak putamen ve hipokampus volümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde ölçülen volümlerin hastalık süresi ve evreleri ile bir bağlantısını kuramamışlardır. Bu çalışmada kortikal volüm ölçümünde bizimkinden farklı olarak Voxel tabanlı morfolometrik (VBM) volüm ölçümü yöntemi, subkortikal yapıların değerlendirilmesinde ise bizim de kullandığımız FreeSurfer programı kullanılmıştır (127). Bizim çalışmamızda kullanılan otomatik segmentasyon yöntemi olan Freesurfer yönteminin manuel tekniğe göre doğruluk oranı daha yüksektir. Freesurfer programının güvenilirliği kullanıldığı bazı yayınlarda yaşlı ve patolojik beyinlerde yapılan histolojik ve manuel incelemelerde gösterilmiştir (128-130). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastalara depresyon testi ve kognisyonunu değerlendirmek için minimal testler uygulanmamıştır. Bunun yerine kognisyonla ilişkili olarak UPDRS-I değerlendirildi, ancak UPDRS-I minimal test ve depresyon testleri kadar güvenilir sonuçlar vermemiş olabilir. Bu yüzden depresyon ve kognitif etkilenmenin, volümetrik ölçümler üzerine etkisi net olarak araştırılmadı. İKV, TKGMV, TGMV lerinin toplam ve motor UPDRS skolarları ile negatif korelasyonu vardı. Yine TKGMV hastalık süresi arttıkça azalmakta idi. Bu değişiklikler PH sebep olduğu demansiyel sürece bağlı gri madde atrofisi ile ilişkisi olabilir ancak hastalarda demans açısından gerekli testler yapmadığımızdan net sonuçlar verilememiştir.

Tüm diğer çalışmalara baktığımızda bunların büyük birçoğunda İPH, atipik parkinsonyen hastalıklar, geç başlangıçlı diğer parkinsonizm hastalarının değerlendirildiği görülmektedir. Genetik geçişli parkinsonlu olgular üzerinde yapılmış çalışma oldukça nadirdir. Birkaç volümetrik incelemenin yapıldığı çalışmada genetik geçişli parkinsonlu olguların

değerlendirildiği göze çarpmaktadır. GGPH olanlarda T2R ve SN kontrast oranını inceleyen literatürler incelendiği kadarı ile henüz bir çalışma gözlenmemiştir. Çalışmamızın bu yönü ile diğer çalışmalardan farklı olduğuna dikkat çekmek isteriz. Ancak radyolojik bulgular incelendiğinde genel olarak diğer çalışmalara benzer şekilde, özellikle gen değişimi saptanan grupta SN kontrast oranı ve T2R'inde ve NcT2R'de azalma saptanmıştır. Bu da GBPH ve GGPH'larının diğer parkinsonizm türleri ile her ne kadar farklı sebeplerden kaynaklansa da ortak bir patolojisi olduğunu ve kraniyal MR'da benzer şekilde bulgulara sebep olabileceğini göstermektedir. Kraniyal MR'daki bu bulguların diğer parkinsonizm türlerinde olduğu gibi GGPH ve GBPH'da da erken tanıda önemli olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda yine diğerlerinden ayırt edecek diğer bir özellikte; kortikal ve subkortikal bazı yapıların volümetrik ölçümlerinin yanı sıra bazal gangliyonların ve SNc'nin T2-relaksasyon süresi ölçümleri ve SNc kontrast oranı da hesaplanıp, hastalık ile ilişkisine bakılmış olmasıdır. Birçok çalışmada bu incelemelerden sadece biri yapılmışken biz tümünü değerlendirmeye aldık.

Parkinson hastalığında SNP şeklindeki gen değişikliklerin mutasyonlar kadar olmasa da hastalık üzerine etkisi olduğu ve PH gelişimine yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Ancak halen bu gen değişimlerinin patojenitesi tartışmalıdır. Çalışmamızda SNP saptanan olguların tümünde parkinsonizm bulguları vardı. Yine saptadığımız kraniyal MR'daki değişiklikler diğer parkinsonizm türlerindeki ile benzerdi. Bu da SNP'lerin PH gelişiminde rolü olabileceği fikrini güçlendirmektedir. Olgu sayısının ve verilerin ileriki çalışmalarda artırılması ile belki de SNP'lerin PH gelişimindeki rolünün sanıldığından daha da fazla olduğu gösterilebilecektir.

Parkinson hastalığında erken tanı koyma ve tedaviye erken başlama hastalık prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Bu nedenle erken tanıda yardımcı radyolojik veya biyokimyasal yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Gibb WR The neuropathology of parkinsonian disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore, Md: Urban & Schwarzenberg; 1988:205-23.
2. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Europarkinson Collaborative Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:10-5.
3. MC de Rijk, LJ Launer, K Berger, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurology 2000; 54: 21-3
4. Kishore A, Calcane DB. Approach To The Patient With A Movement Disorder And Overview Of Movement Disorders. In:Watts LR,Koller WC(ed.) Movement Disorder; Neurologic Principles and Practice. 1997; 52: 257-62,.
5. Deng H, Liang H, Jankovic J, et al."F-box only protein 7 gene in parkinsonian-pyramidal disease" JAMA Neurol. 70 2013; 20–24
6. Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. Brain Res 2010;1330:124–30.
7. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill;1997:1067-78.
8. Glendinning DS, Enoka RM. Motor unit behavior in parkinson's disease. Physical Therapy 1994;74(1):61-70.
9. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, ed. Merritt's Textbook of neurology. 10 th ed. Philadelphia, Md: Lippincott Williams&Wilkins;2000:679-93.
10. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanısı ve Tedavisi Çev: Büyükkal B, Turgut yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000:252-55.
11. Bromberg MB. Consensus. Supplements to Clinical Neurophysiology. 2003;55(40):335-8.
12. Tarsy D. Diagnostic criteria for Parkinson's Disease. Parkinson's Disease. Taylor and Francis Boks. Florida, 2005;569-76.
13. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. Neurology 1984;34:957-9.
14. Uitti RJ, Baba Y, Wszolek ZK, et al. Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. Parkinsonism and Related Disorders 2005;11:139-45.
15. Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In:Findley LJ, Koller WC, eds. Handbook of tremor Disorders, Marcel Dekker Inc, New York, 1995:275-91.
16. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. Neurology 1983;23:783-90.

17. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107
18. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology 2003; 1.3: 160-3.
19. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. Adv Neurol 1993;60:595-9.
20. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. Neurology 1991;41(2):168-73.
21. Martilla RJ, Rine UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. Acta Neurol Scand 1976;53(2):81-102.
22. Schrag A, Ben Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. BMJ 2000;321(7252):21-2.
23. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. Mov Disorders 1987;2(2):73-91.
24. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. Lancet Neurol 2006;5:355-63.
25. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's Disease. Parkinsonism & Related Disorders 1997;3: 175-86.
26. Rajput AH, Rajput A, Rajput M. Epidemiology of Parkinsonism. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC (eds) Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, 2003: 17-42.
27. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC (eds) Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice, McGraw-Hill, New York, 1997: 137-52.
28. Smith Y, Bevan MD, Shink E, et al. Microcircuitry of the direct and indirekt pathwas of the basal ganglia. Neuroscience 1998;86:353-87.
29. Samuel MG, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In Jankovic J, Tolosa E. Eds. Parkinson's disease and movement disorders. Lipincott Williams Wilkins. Baltimore. 1998;7:133-59.
30. Gassen M, Youdim MBH. The potential role of iron chelators in the treatment of Parkinson's disease and other neuro degenerative disorders affecting basal ganglia Pharmacology & toxicology 1997; 80.4: 159-66.
31. Gibb WR, Lees AJ. Pathological clues to the cause of Parkinson's Disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Mov Disord 3. Oxford, UK: Butterworth- Heinemann; 1994:147-65.
32. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurence of Parkinson's disease: an update review. Neuro Epidemiology 1993; 12: 195-208.
33. Fahn S. Parkinsonism. In:Rowland LP, eds Merrit's Textbook of Neurology. 9thed. Md. Lipincott Williams Wilkins. Baltimore. 1995:713-30.
34. Adler C, Ahlskog JE. Current clinical practice. Parkinson's disease and Movement Disorders. Ed. New Jersey 2000:203-5.
35. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. Neurology 1992; 42:1894-900.

36. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Adv Neurol* 1987;45:277-83.
37. Barbosa ER, Limong JCP, Cummings JL. Parkinson's disease. *Clin North Am* 1997;20: 769-90.
38. Przedborski S, Jackson V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord* 1998;13(1):35-8.
39. Tanner CM, Langston JW. Do environmental toxins cause Parkinson's disease, a critical review. *Neurology* 1990; 40: 17-30.
40. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. *Mov Disord* 1989;4:20-36.
41. Stern M, Dulaney E, Gruber S, et al. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. *Ann Neurol* 1990;28:294-5.
42. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993;43:1173-80.
43. Michele GD, Filla A, Volpe G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. *Mov Disord* 1996;11(1):17-23.
44. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:183-91.
45. Kuzuhara S, Mori H, Izimiyama N, et al. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988;75:345-53.
46. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:745-52.
47. Gibb WRG. The neuropathology of Parkinsonian disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and Movement disorders*. 2 nd ed. Baltimore. Md: Williams Wilkins 1993:253-70.
48. Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. Eds. *Movement Disorders Neurologic principles and practice*. McGraw-Hill Companies. New York. 1997;11:1153-8.
49. Delwaide PJ, Gonce M. Pathophysiology Parkinson's Signs. In: *Parkinson's disease and Movement Disorders* ed by Jankovic J, Tolosa E. Williams and Wilkins, Maryland-1998; 159-75.
50. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000:342-46
51. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends neurosc* 1989; 12: 366-75.
52. Elibol B. Hareket Bozuklukları. Rota Tıp Kitabevi İstanbul, 2013:50-4
53. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the  $\alpha$ -Synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-47.
54. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. A-Synuclein locus triplication causes Parkinson's Disease. *Science* 2003;302.5646:841-8.
55. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-8.

56. Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 2011;392:605-8.
57. Lohmann E, Dursun B, Lesagec S, et al. Genetic bases and phenotypes of autosomal recessive Parkinson disease in a Turkish population. *Eur. J. Neurol.* 2012;19.2:769–75.
58. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, et al. The Lewybody in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of  $\alpha$ -synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007;5:494-506.
59. Valente EM, Salvi S, Ialongo et al. PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004;56:336-41
60. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, McDonald NQ, et al. A heterozygous effect for PINK1 mutations in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 2006;60:414-419
61. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ 1 gene associated with autosomal recessive early onset parkinsonism. *Science* 2003;299.564: 256-59.
62. Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood N W. The role of pathogenic DJ 1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54(3):283-6.
63. Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Ann Neurol* 2003;54:271-4.
64. Djarmati A, Hedrich K, Svetel M, et al. Detection of Parkin (PARK2) and DJ1 (PARK7) mutations in early onset Parkinson disease: Parkin mutation frequency depends on ethnic origin of patients. *Hum Mutat* 2004;23:187-92.
65. Clark LN, Afridi S, Santana H, et al. Analysis of an early-onset Parkinson's disease cohort for DJ 1 mutations. *Mov Disord* 2004;19:796-800.
66. Hedrich K, Djarmati A, Schäfer N, et al. DJ 1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early onset Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:389-94.
67. Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, et al. Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004;56:427-31.
68. Ibáñez P, De Michele G, Bonifati V, et al. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Screening for DJ 1 mutations in early onset autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 2003;61:1429-31
69. Apaydın H, Özekmekçi, S, Uludüz D, et al. Parkinson Hastalığında Homozigot PARK7 Mutasyonu: İki Kardeş Olgu Sunumu. *Türk Nörol Derg* 2008;14(3): 172-8
70. Lockhart PJ, Lincoln S, Hulihan M, et al. DJ-1 mutations are a rare cause of recessively inherited early onset parkinsonism mediated by loss of protein function [Letter]. *J Med Genet* 2004;41:e22.
71. Dekker M, Bonifati V, van Swieten J, et al. Clinical features and neuroimaging of PARK7-linked parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18: 7751-7.

- 72.** van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, et al. PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am Hum Genet* 2001;69:629-34.
- 73.** Bonifati V, Breedveld GJ, Squitieri F, et al. Localization of autosomal recessive early-onset parkinsonism to chromosome 1p36 (PARK7) in an independent dataset. *Ann Neurol* 2002;51:253-6.
- 74.** W. Birkmayer, JD. Birkmayer, Dopamine action and disorder of neurotransmitter balance *Gerontology* 1987;33.3-4:168-71.
- 75.** Fearnley J.M, Lees A.J, Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity, *Brain* 114 1991;2283–301.
- 76.** Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2006;17:1215–8
- 77.** Nakane T, Nihashi T, Kawai H, et al. Visualization of neuromelanin in the substantia nigra and locus ceruleus at 1.5T using a 3D-gradient echo sequence with magnetization transfer contrast. *Magn Reson Med Sci* 2008; 7:205–10
- 78.** Fujii S, Miyoshi F, Kaminou T, et al. Correlation between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroradiology* 2013;55:947–53.
- 79.** Matsuura K, Maeda M, Yata K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur Neurol* 2013; 70: 70–77.
- 80.** Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging *Neurosci Lett*, 2013;541:93–8
- 81.** Kashihara K, Shinya T, Higaki F, et al Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease *J. Clin. Neurosci* 2011;18:1093–6.
- 82.** Schwarz ST, Rittman T, Gontu V, et al. T1-weighted MRI shows stage-dependent substantia nigra signal loss in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1633–8.
- 83.** Graham JM, Paley MN, Grünewald RA, et al. Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain* 2000;12:2423–31.
- 84.** Stoessl A, Antonio P. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia *The Lancet* 2014;384.9942: 532-44.
- 85.** Chen JC, Hardy PA, Kucharczyk W, et al. MR of human postmortem brain tissue: correlative study between T2 and assays of iron and ferritin in Parkinson and Huntington disease *Am J Neuroradiol* 1993;14:275–81.
- 86.** Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992;55:181-4.
- 87.** Fischl B, Salat DH. Busa E, et al. Whole Brain Segmentation: Neurotechnique automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002; 33: 341–55.
- 88.** Darren J. "Molecular pathophysiology of Parkinson's disease." *Annu. Rev. Neurosci* 2005;28: 57-87.

89. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1953;16:213–26
90. Fedorow H, Tribl F, Halliday G, et al. Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2005;75:109–24
91. Enochs WS, Petherick P, Bogdanova A, et al. Paramagnetic metal scavenging by melanin: MR imaging. *Radiology* 1997;204:417–23
92. Earle KM. Studies on Parkinson's disease including x-ray fluorescent spectroscopy of formalin fixed brain tissue. *J Neuropathol Exp Neurol* 1968;27:1–14.
93. Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989;52:1830–6.
94. Sofic E, Riederer P, Heinsen H, et al. Increased iron and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm* 1988;74:199–205.
95. Ordidge RJ, Gorell JM, Deniau JC, et al. Assessment of relative brain iron concentrations using T2-weighted and T2\*-weighted MRI at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 1994;32:335–41.
96. Gelman N, Gorell JM, Barker PB, et al. MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content. *Radiology* 1999;210:759–67.
97. Haacke EM, Cheng NY, House MJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:1–25.
98. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron on in the human brain. *J Neurochem* 1958;3:41–51.
99. Aquino D, Bizzi A, Grisoli M, et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology* 2009;252:165–72.
100. Drayer B, Burger P, Darwin R, et al. MRI of brain. *AJR* 1986;147:103–10.
101. Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: implications for idiopathic and monogenetic forms. *Neurochem Res* 2007;32:1646–54.
102. Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, et al. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2007;4:371–86.
103. Danielson SR, Andersen JK. Oxidative and nitrative protein modifications in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2008;44:1787–94.
104. Antonini A, Leenders K.L, Meier D, et al. T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43.4: 697-97.
105. Griffiths PD, Dobson BR, Jones GR, et al. Iron in the basal ganglia in Parkinson's disease. An in vitro study using extended X-ray absorption fine structure and cryo-electron microscopy. *Brain* 1999;122:667-73.
106. Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, et al. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic

resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol* 1999;56:225–8.

**107.** Wallis LI, Paley MN, Graham JM, et al. MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:1061–7.

**108.** Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, Konitsiotis S. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253:26–32.

**109.** Brar S, Henderson D, Schenck J, et al. Iron accumulation in the substantia nigra of patients with Alzheimer disease and Parkinsonism. *ArchNeurol* 2009;66:371–4.

**110.** Vymazal J, Righini A, Brooks RA, et al. T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content. *Radiology* 1999;211:489–95.

**111.** Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology* 2008;70:1411–7.

**112.** Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 1991;114:1953–75.

**113.** Ryvlin P, Broussolle E, Piollet H, et al. Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995;52:583–8.

**114.** Du G, Lewis MM, Styner M, et al. "Combined R2\* and diffusion tensor imaging changes in the substantia nigra in Parkinson's disease". *Mov Disord* 26: 1627–32, 2011

**115.** Kuliński R, Szlachta K, Gałązka-Friedman J, et al. "T1 and T2 Relaxation Times from Substantia Nigra in Parkinson's Disease and Control." *Acta Physica Polonica A* 2014;125(4): 869-71.

**116.** Mondino F, Filippi P, Magliola U, et al. "Magnetic resonance relaxometry in Parkinson's disease." *Neurological Sciences* 2002;23.2: 87-88.

**117.** Ulla M, Ouchchane J. M, Rieu L, et al. "Is R2\* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up." *PloS one* 2013;8.3: 57904.

**118.** Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247(2):3–10.

**119.** Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: clinical and pathological implications. *Arch Neurol* 2001;58:186–90.

**120.** Double KL, Halliday GM, McRitchie DA, et al. Regional brain atrophy in idiopathic Parkinson's disease and diffuse Lewy body disease. *Dementia* 1996;7:304–13.

**121.** Summerfield C, Junque C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2005;62:281–5.

**122.** Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004;127:791–800.

- 123.** van Mierlo TJ, Chung C, Foncke EM, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Mov Disord* 2015;30:245–52.
- 124.** Tinaz S., Courtney M.G, Stern C.E. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease *Mov Disord*, 2011;26(3):436–41
- 125.** Messina D, Cerasa A, Condino F, et al. "Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy." *Parkinsonism & related disorders* 2011;17.3: 172-6.
- 126.** Basar B, Bayram A, Arslan A, Hanagasi H, et al. "Differentiating symptomatic Parkin mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson's disease: Contribution of automated segmentation neuroimaging method." *Parkinsonism & related disorders* 2012;18.5: 562-66.
- 127.** Lee H. M, Kwon K. Y, Kim M, Jet al. "Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia." *Parkinsonism & related disorders* 20.6 (2014): 622-26.
- 128.** Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 878-88.
- 129.** Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004; 14: 721-30.
- 130.** Rosas HD, Liu AK, Hersch S, et al. Regional and progressive thinning of then cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002; 58: 695-701.



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen baŐta tez danıŐmanım Doç. Dr. S. Erer Özbek olmak üzere değerli öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. İ. Bora, Prof. Dr. M. Zarifoğlu, Prof. Dr. Ö. F. Turan, Prof. Dr. M. Bakar, Prof. Dr. N. Karlı, Doç. Dr. Ö. TaŐkapılıoęlu'na teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında emei geğen Nöroradyoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. B. Hakyemez'e; uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. A. Demir ve uyum içinde ęalıŐmamızı sağlayan tüm araŐtırma görevlisi arkadaşlarıma ve Nöroloji Anabilim Dalı ęalıŐanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiŐtiren sevgili anne ve babama, her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da desteğini hiğ esirgemeyen sevgili eŐim Emine ve biricik oğlum Eray'a sonsuz teŐekkürler.

**Dr. Muhammet Okay ÖRÜN**

## ÖZGEÇMİŞ

16 Mayıs 1986'da Muş'ta doğdum. İlkokulu Hasköy İlköğretim okulunda, ortaöğretim ve liseyi Muş Anadolu Lisesi'nde okudum. 2004 yılında girdiğim üniversitelere giriş sınavında kazandığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitimimi tamamlayıp 2010 yılında mezun oldum. 2010 yılında girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji bölümünde çalışmaya hak kazandım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.