Seda OCANA INSUASTY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2023-ANTALYA

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

PARKİNSON HASTALARINDA CEREBELLUM'UN KORTİKAL KALINLIK VE HACİM FARKLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Seda OCANA INSUASTY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2023-ANTALYA

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

PARKİNSON HASTALARINDA CEREBELLUM'UN KORTİKAL KALINLIK VE HACİM FARKLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Seda OCANA INSUASTY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK

"Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

2023-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Anatomi Anabilim Dalı Anatomi Programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 16/10/2023

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK ……..
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Muzaffer SİNDEL ……..
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Seda ARSLAN ……..
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ……/……./……..... tarih ve ……/…….. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Seda OCANA INSUASTY
İmza

Tez Danışmanı
Nigar KELEŞ ÇELİK
İmza

TEŞEKKÜR

Öncelikle yüksek lisans eğitimimde ve tez sürecimin her aşamasında yanımda olan; desteği, bilgi ve tecrübelerini her daim hissettiğim saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimimde bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, bana kattıklarından dolayı minnettar olduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Muzaffer SİNDEL, Prof. Dr. Levent SARIKCIOĞLU, Prof. Dr. Fatoş Belgin YILDIRIM, Doç. Dr. Umut ÖZSOY, Doç. Dr. Arzu HİZAY'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamda her türlü destek, katkı ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli sayın hocalarım Prof. Dr. Nermin Nüket GÖÇMEN KARABEKİR ve Doç. Dr. Hamit Selim KARABEKİR'e sonsuz saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimimde 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında tarafıma burs desteği sağlayan TÜBİTAK'a ve her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen bütün personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda desteklerini esirgemeyen Sağlık Bilimleri Enstitüsü personellerine teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitim hayatım süresince maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan aileme ve eşim Juan'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığında araştırma odağı çoğunlukla basal ganglionlar olmuştur. Günümüzde Cerebellum'un da Parkinson hastalığı için önemli bir role sahip olabileceği kanısı gittikçe güçlenmektedir. Çalışmamızda Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerin cerebellum'larında meydana gelebilecek olası hacimsel ve morfometrik değişikliklerin stereolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamızı; yaş aralığı 40-88 olan 47 Parkinson hastası ile yaş aralığı 40-85 olan 47 sağlıklı bireye ait, retrospektif olarak elde edilen manyetik rezonans görüntüleri üzerinde yaptık. Bireylerin sağ ve sol cerebellum hemisferik hacimleri ile sağ ve sol hemisferlere ait kortikal kalınlık ölçümleri nokta sayım metodu kullanılarak stereolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Parkinson hastası bireylerde; sağ ve sol cerebellum hemisferik hacmi, total cerebellum hacmi, sağ ve sol hemisferlere ait kortikal kalınlık değerlerinin hepsi kontrol grubundaki bireylere oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,01$). 40-54 yaş arası hasta grubu ile kontrol grubu arasında ölçülen tüm parametrelerde anlamlı farklılık bulduk. 55-70 yaş aralığındaki hasta grubu ile kontrol grubu arasında; sağ ve sol kortikal kalınlık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Sağ ve sol serebellar hemisferik hacim ve toplam cerebellum hacmi değerlerinde anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). 71-90 yaş aralığındaki bireyler arasında ise karşılaştırılan hiçbir parametrede anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Sonuç: Cerebellum'daki kortikal kalınlık ve hacimsel değişiklikler ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular cerebellum'un Parkinson hastalığına bağlı olarak önemli ölçüde volumetrik ve morfolojik değişikliğe uğradığını göstermektedir. Çalışmamızın, literatüre morfometrik veri sağlayabileceğini ve cerebellum'un Parkinson hastalığında klinikte tedavi hedefi olarak belirlenmesi açısından önem arz ettirebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: cerebellum, Parkinson Hastalığı, stereoloji, hacim

ABSTRACT

Objective: The focus of research in Parkinson's disease has mostly been the basal ganglia. Today, the belief that the cerebellum may also have an important role in Parkinson's disease is getting stronger. In our study, it was aimed to stereologically evaluate possible volumetric and morphometric changes in the cerebellum of Parkinson's patients and healthy individuals.

Method: We conducted our study on retrospectively obtained magnetic resonance images of 47 Parkinson's patients aged 40-88 and 47 healthy individuals aged 40-85. The individuals' right and left cerebellum hemispheric volumes and cortical thickness measurements of the right and left hemispheres were evaluated stereologically using the point counting method.

Results: In individuals in the Parkinson's patients group; right and left cerebellum hemispheric volume, total cerebellum volume, and cortical thickness values of the right and left hemispheres were all found to be significantly lower than those in the control group ($p<0.01$). We found significant differences in all measured parameters between Parkinson's patients aged 40-54 years and the control group. Between Parkinson's patients aged 55-70 and the control group; there was no statistically significant difference between right and left cortical thickness values ($p>0.05$). A significant difference was detected in the values of right and left cerebellar hemispheric volume and total cerebellum volume ($p<0.05$). Among individuals between the ages of 71-90, no significant results were found in any of the parameters compared.

Conclusion: Information regarding cortical thickness and volumetric changes in the cerebellum is limited. The findings of our study show that the cerebellum undergoes significant volumetric and morphological changes due to Parkinson's disease. We think that our study can provide morphometric data to the literature and be important in terms of determining the cerebellum as a clinical treatment target in Parkinson's disease.

Key words: cerebellum, Parkinson's Disease, stereology, volumetry

İÇİNDEKİLER

ÖZET i

ABSTRACT ii

İÇİNDEKİLER iii

TABLOLAR DİZİNİ iv

ŞEKİLLER DİZİNİ

SİMGELER ve KISALTMALAR

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Parkinson Hastalığı Tarihçesi 2

2.2. Parkinson Hastalığı Patofizyolojisi 3

2.3. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri 4

2.4. Cerebellum Morfolojisi ve Dış Yapısı 6

2.5. Cerebellum İç Yapısı 9

2.5.1 Nuclei Cerebelli 10

2.6. Cerebellum'un Filogenetik Gelişimi 11

2.7. Cerebellum'un Kanlanması 12

2.8. Cerebellum'un Fonksiyonel Önemi 12

2.9. Manyetik Rezonans Görüntüleme 13

2.10. Stereolojik Volumetrik Yöntem 14

2.11. Cavelieri Prensibi 14

3. GEREÇ ve YÖNTEM 3

3.1. Gruplar 16

3.2. Manyetik Rezonans Görüntülerinin Elde Edilme Protokolü 16

3.3. Stereolojik Yöntemle Verilerin Elde Edilmesi 18

3.4. İstatiksel Analiz 20

4. BULGULAR 21

5. TARTIŞMA 31

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 36

KAYNAKLAR 38

ÖZGEÇMİŞ 48

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen parametreler ve sonuçları	22
Tablo 4.2.	Cerebellum hacim değerlerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi	24
Tablo 4.3.	Kortikal kalınlık değerlerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi	26
Tablo 4.4.	Cerebellum hacim değerlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi	27
Tablo 4.5	Kortikal kalınlık değerlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi	28
Tablo 4.6	Değişkenler arasındaki ilişki düzeylerine ait korelasyon analizi	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Cerebellum iç yapısı	7
Şekil 2.2.	Cerebellum lob ve lobülleri	8
Şekil 2.3.	Nuclei cerebelli	10
Şekil 3.1.	MR kesitlerinin örnek bir görüntüsü	17
Şekil 3.2.	Şeffaf ölçek (grid)	18
Şekil 3.3.	Nokta sayım metodu	19
Şekil 4.1.	Yaş gruplarına göre cerebellum hacim değerleri	24
Şekil 4.2.	Yaş gruplarına göre sağ ve sol hemisfere ait kortikal kalınlık değerleri	26

SİMGELER ve KISALTMALAR

A	: Arteria
AICA	: Arteria cerebelli inferior anterior
d	: Grid üzerindeki iki nokta arası uzaklık
F	: One Way Anova testi
FOV	: Field of view
Levadopa	: L-3,4-dihidroksifenilalanin
N	: Nervus
Nuc	: Nucleus
Ort	: Ortalama
p	: Sayılan nokta sayısı
PCI	: Pedunculus cerebellaris inferior
PCM	: Pedunculus cerebellaris medius
PCS	: Pedunculus cerebellaris superior
PICA	: Arteria cerebelli inferior posterior
r	: Korelasyon katsayısı
S.S	: Standart sapma
SCA	: Arteria cerebelli superior
SL	: Skala uzunluğu
Str	: Stratum
SU	: MR skala birimi
T	: Independent sample T testi
t	: Kesit kalınlığı
TE	: Echo time
TR	: Repetiton time

1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı, substantia nigra'nın pars compacta'sında dopamin üreten nöronların progresif kaybından ileri gelir. Serebral korteks ve basal ganglionlar arasında direkt ve indirekt iki bağlantı bulunmaktadır. Parkinson hastalığında substantia nigra'da dopamin üretiminin azalması, indirekt yolun aktif hale geçmesine ve buna bağlı olarak kortikal motor aktivitenin azalmasına sebep olmaktadır (Apaydın ve ark., 2013; Lewis ve ark., 2009).

Bu süreçte istemli hareket, yürüyüş, duruş ve motor fonksiyonların koordinasyonunda önemli olduğu kabul edilen cerebellum'un ise Parkinson hastalığındaki etkileri genellikle göz ardı edilmiştir (Ghez ve Fahn, 1985). Son yıllarda yapılan pek çok nöroanatomik ve nörofizyolojik çalışmalarda elde edilen veriler, cerebellum'un Parkinson hastalığına bağlı farklı bölgelerindeki hacimsel farklılıklara dikkat çekmiştir (Wu ve Hallett, 2013). Cerebellum hacmi, insanlarda ilerleyen yaşla birlikte beyindeki diğer yapılarla birlikte atrofiye uğramaktadır (Luft, 1999). Cerebellum'da atrofi; yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin dışında çeşitli nörodejeneratif hastalıklara, travmalara, gelişimsel ve vasküler hastalıklara bağlı olarak da değişebilmektedir (Schmahmann ve ark., 1999).

Literatür taramalarımız sonucu ulaştığımız veriler, cerebellum'un Parkinson hastalığına bağlı olarak pek çok morfolojik değişikliğe uğradığını gösterir niteliktedir (Ma ve ark., 2018; Zeng ve ark., 2017; Li ve ark., 2022). Bu nedenle cerebellum-Parkinson hastalığı arasındaki hacim farklılıklarına dair ilişkinin aydınlatılması noktasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda cerebellum'daki olası hacimsel ve kortikal değişiklikleri inceleyerek cerebellum'un Parkinson hastalığındaki rolünün aydınlatılması noktasında faydalı olacağımıza inanmaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı Tarihçesi

Parkinson Hastalığı, James Parkinson'un 1817 senesinde ilk kez ''Essay on the Shaking Palsy'' isimli çalışmasında ''shaking palsy'' (titrek felç) olarak adlandırılmıştır (Parkinson, 1817). Fransız bilim insanı Charcot, yaklaşık olarak 50 yıl sonra James Parkinson'un tanımlamış olduğu klinik semptomlara çeşitli eklemeler yaparak hastalığın kapsamlı bir tarifini yapmış ve tariflediği bu hastalığa Parkinson'un ismini vermiştir (Charcot ve ark., 1877; Przedborski, 2017). 1913 yılında Frederich H. Lewy daha sonradan Lewy cisimcikleri olarak adlandırılacak sitoplazmadaki nöronal birikintileri tanımladı (Lewy, 1913). Tretiakoff ve arkadaşları ise substantia nigra pars compacta'sında dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyonu 1919 yılında yaptıkları çalışmada tanımladılar (Goedert ve ark., 2013). Carlsson ve arkadaşları tarafından 1957 yılında yayınlanmış olan makale Parkinson hastalığı için dönüm noktası oldu ve hayvanlara uygulanan L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-Dopa-Levadopa) Parkinson hastalığının motor semptomlarında iyileşme sağladığını öne sürdü (Carlsson, 2002). Hornykiewicz ise parkinsonizmli altı hastada dopamin seviyelerinde önemli ölçüde azalma olduğunu bildirdi ve 20 hastaya L-Dopa vererek Parkinson hastalığı semptomlarında tek dozda dahi belirgin iyileşme olduğunu gözlemledi (Lees ve ark., 2015). Günümüzde L-Dopa ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir (McDonald ve ark., 2018).

Parkinson hastalığı, 65 yaş üstü bireylerin yaklaşık %2-3'ünü etkilemektedir. Alzheimer hastalığından sonra en yaygın olarak görülen nörodejeneratif hastalıktır (Poewe ve ark., 2017). Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında; Parkinson hastalığının yıllık insidansının 4,5-21/100.000 arasında olduğu bildirilmiştir (Twelves ve Perkins, 2003). Erkeklerde kadınlara oranla görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiş ve bu durumun sebebinin östrojen hormonu, genetik faktörler, kafa travması gibi nedenlere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Elbaz ve ark., 2016; Durmuş ve ark, 2015). Yapılan prevalans çalışmalarında değerler değişiklik göstermekle birlikte 14,6/100.000-780/100.000 aralığındadır (Yardımcı Kara, 2021). 2020 yılında 16 çalışma ile yapılan

bir meta-analizde 0-64 yaş grubundaki popülasyonda Parkinson hastalığının prevalansı 37,8/100.000 kişi, 65-75 yaş grubundaki popülasyonda 578,7/100.000 kişi ve 75 yaş üzeri popülasyonda 1235,7/100.000 kişi olarak bildirilmiştir (Ricco ve ark., 2020). 2005 ile 2030 yılları arasında Parkinson hastalığına sahip bireylerin iki katına çıkacağı öngörülmekle birlikte bu durumun hem ekonomik hem de toplumsal yükte artış meydana getireceği öngörülmüştür (Poewe ve ark., 2017).

Parkinson hastalığının genetik anomaliler ve çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmekle birlikte vakaların büyük bir kısmı idiyopatiktir. Parkinson hastalığında substantia nigra pars compacta nöron işlevlerinde bozulmalar ve hücre ölümleri meydana gelmektedir. Parkinson hastalığında meydana gelen nöronal dejenerasyonun kesin nedeni hala belirsizliğini korusa da, bu dejenerasyonun sebebi birden fazla etkenin eş zamanlı etkileşimine bağlanmıştır (Huang ve ark., 2003). Parkinson hastalığında motor semptomların ortaya çıkmasındaki esas patoloji substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyondur.

Bununla birlikte meydana gelen hasar sadece dopaminde değil; serotonin, noradrenalin, asetilkolin ve glutamat gibi farklı nörotransmiterlerin de etkilenimine yol açar. Parkinson hastalığında meydana gelen bu dejenerasyon beynin sadece motor fonksiyondan sorumlu bölgelerini değil, non-motor alanlarını da etkilemektedir (Akbostancı, 2018). Parkinson hastalığının meydana gelmesine sebep olan substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronlardaki progresif hasarın ve sonrasında meydana gelen bu dejeneratif sürecin sebepleri hala anlaşılmış değildir (Hodaie ve ark., 2007).

Yaş ve cinsiyet, etnik köken, kalıtımsal faktörler, kimyasal madde maruziyeti, sigara kullanımı ve tarım ilaçları gibi etkenler Parkinson hastalığına yakalanma riskini etkilemektedir (de Lau ve Breteler, 2006).

2.2. Parkinson Hastalığı Patofizyolojisi

Parkinson hastalığı, substantia nigra'nın pars compacta'sındaki dopaminerjik nöronlardaki kayıplara bağlı ortaya çıkan sinsi başlangıçlı, ilerleyen ve zamanla ağırlaşan klinik tabloya sahip nörodejeneratif bir hastalıktır. Tremor, akinezi, rijidite,

bradikinezi gibi motor bulgularla karakterize olup hastalarda bilişsel ve nörodavranışsal semptomlar da görülmektedir. Hastalık, belirtilerin nispeten nonspesifik bulgularla seyrettiği prodrom dönemi ile başlamaktadır. Prodrom dönemde hastada kişilik değişiklikleri, yorgunluk, halsizlik görülürken dopamin kaybının %50-%70 ulaşmasıyla birlikte motor semptomlar belirgin biçimde ortaya çıkar (Çakmur, 2011; Martinez-Martin ve ark., 2011; Fearnley ve Lees, 1991). Bu dopaminerjik kayıp sonucu en fazla etkilenen beyin bölgeleri; n. vagus'un dorsal motor çekirdeği, locus coeruleus, hipotalamus, bulbus olfactorius, Meynert'in bazal çekirdeği, nuc. pedunculopontinus, nuclei raphe ve amigdala olarak bildirilmiştir (Dickson, 2012). Korteks ile bazal ganglionlar arasında direkt ve indirekt yol olmak üzere iki bağlantı bulunmaktadır. Dopamin indirekt yol üzerine inhibe edici etki yaparken direkt yolak üzerine uyarıcı etki yapar. Parkinson hastalığında bozulan direkt-indirekt yol arasındaki denge, talamo-kortikal bağlantılar ve beyinsapı bağlantılarının baskılanmasına, dolayısıyla Parkinson hastalığı semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur (Chu, 2020).

2.3. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri

Parkinson hastalığı tremor, akinezi, postüral instabilite, rijidite ile karaktarize olup hipokinetik hastalıklar için prototip tablodur. Hastalardaki belirgin istirahat tremoru, erken evrede denge sorununun minimal veya hiç görülmemesi ve levadopa'ya karşı alınan anlamlı yanıt hastalığın diğer parkinsonizm tablolarından ayırt edilmesini sağlamaktadır. Parkinson hastalığı klasik olarak motor sistem hastalığı olarak kabul edilse de son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte hastalığa ait nörodavranışsal ve bilişsel anomaliler, uyku bozuklukları ve otonom fonksiyonda bozulma gibi çeşitli non-motor semptomlar tanımlanmıştır (Çakmur, 2011; Pandya ve ark., 2008). Duyusal anomaliler arasında koku alma bozukluğu en yaygın semptomdur ancak görme ve ağrı paternleri ile ilgili çeşitli problemler de ortaya çıkmaktadır. Hastalığın şiddeti ve evresi ile olfaktör problemler arasındaki korelasyon anlamında araştırmacılar henüz fikir birliğine sahip değildir. Parkinson hastalarında azalmış kontrast duyarlılık, renk ayrımında bozulma, gözde kuruluk gibi çeşitli görme problemleri de görülmektedir. Parkinson hastalarında depresyon yaygın olarak görülmektedir. Yapılan bir çalışma hastaların % 17'sinde majör depresyon prevalansı bildirmiştir (Reijnders ve ark., 2008)

Depresyon gibi, anksiyete de Parkinson hastalığının seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Apati, panik bozukluk, agorafobi gibi çeşitli nörodavranışsal bozukluklar da hastalarda görülmektedir (Pfeiffer, 2016). Uyku bozuklukları da Parkinson hastalığında yaygındır ve uyku bozukluklarının tüm spektrumunu kapsamaktadır. Parkinson hastalığında uyku ve uyanıklığın düzenlenmesi etkilenerek uykusuzluk ve gündüz uyku hali gibi bozuklukların gelişmesine yol açar. Birçok çalışma, Parkinson hastalarında yüksek uykusuzluk prevalansı bildirmiştir. Hastalarda gündüz aşırı uykululuk hali ve REM uykusu davranış bozukluğu gibi uyku ile alakalı patolojiler de hastalarda gözlemlenebilir (Comella, 2008).

Parkinson hastalığında görülen ayırt edici bulgulardan biri istirahat tremorudur. Hareket yapılırken meydana gelen titreme hareketine tremor denir. Sıklıkla tek taraflı oluşan istirahat tremoru özellikle üst ve alt ekstremitenin distalinde belirgindir. Elde görülen tremor ‘’para sayma titremesi’’ olarak adlandırılmaktadır. Ayakta görülen tremor ise ritmik fleksiyon-ekstensiyon hareketiyle karakterizedir. Emosyonel duruma bağlı olarak şiddetlenebilirken uyku esnasında kaybolur (Bonnet ve Houeto, 1999; Ertan, 2005).
Hareketlerdeki belirgin yavaşlamayı ve reaksiyon zamanında uzamayı tarifleyen bradikinezi terimi ilk kez James Parkinson tarafından kullanılmıştır. Yüz mimiklerinde azalma sebebiyle maske yüz, salya akması, ses kısıklığı, disfaji, mikrografi, gövdenin rotasyonunda azalma ve el becerilerinde azalma şeklindeki semptomlarla kendini göstermektedir (Berardelli ve ark., 2001). Parkinson hastalığının kardinal bulgularından biri olan rijidite, kas tonusunda artış ve pasif harekete karşi direnç ile kendini göstermektedir. Eklemlerde kontraktüre sebep olan rijidite; donuk omuz, postür bozuklukları ve immobilite gibi nedenlerle motor performansta etkilenime sebep olmaktadır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde tüm vücuda yayılarak hareket kabiliyetini ciddi açıdan sınırlayabilir (Ertan, 2005; Akbostancı, 2018). Parkinson hastalığında görülen bir diğer motor bulgu ise postural instabilitedir. Postural stabilite, hem statik hem de dinamik koşullar altında dengeyi koruma yeteneği olarak adlandırılmaktadır. Postüral stabilite duyusal, motor, görsel, vestibüler ve bilişsel devrelerin entegrasyonuna bağlıdır ve bunlardan herhangi birinin bozulması postüral instabiliteye yol açmaktadır. Hastalarda adım uzunluğu kısalır ve ileri evrelerdeki

hastalarda yürümeyi başlatmakta güçlükle birlikte hareket esnasında donakalma ve postüral dengesizlik sık gelişen sorunlardandır. Hastalığın dopaminerjik tedaviye en dirençli semptomudur (Palakurthi ve Burugupally, 2019; Ertan, 2005).

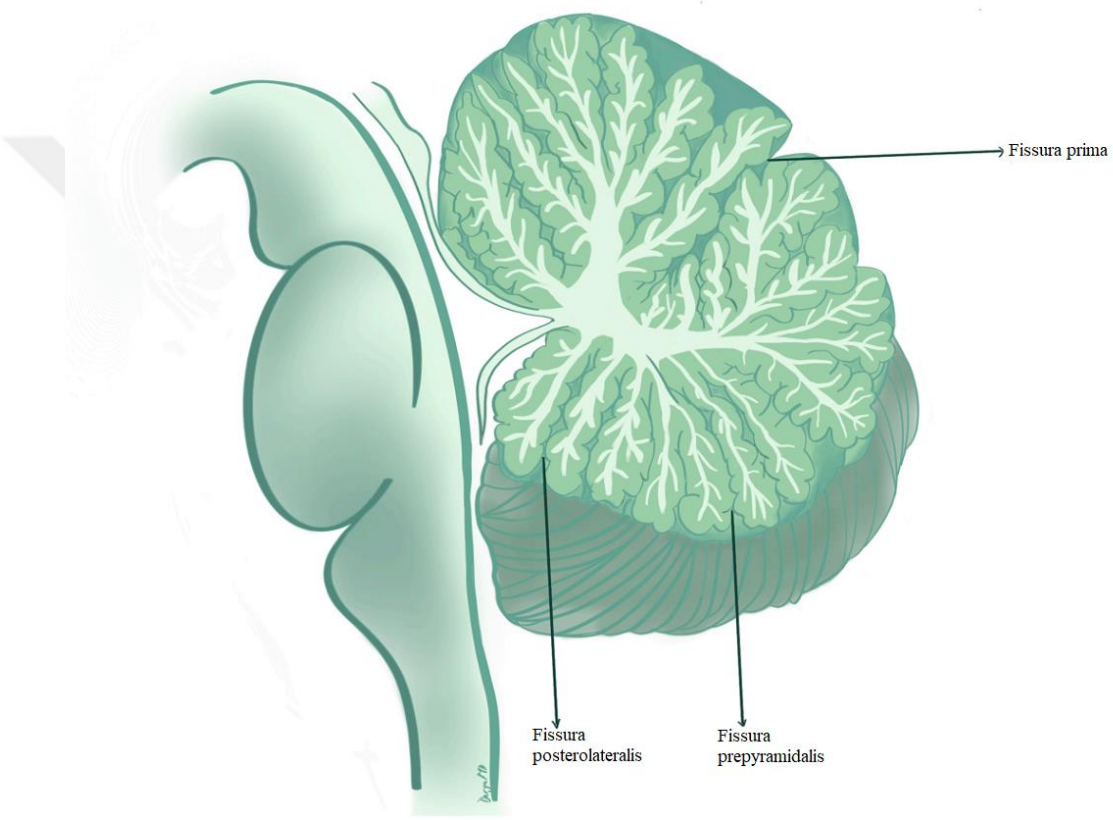
Son yıllarda yapılan nöroanatomik ve radyolojik çalışmalar ile, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığında cerebellum'un çeşitli morfolojik değişikliklere uğradığı bildirilmiştir (Wu ve Hallett, 2013).

2.4. Cerebellum Morfolojisi ve Dış Yapısı

Cerebellum, yaklaşık 150 gramlık bir ağırlığa sahiptir. Oldukça kompleks nöronal bağlantılara sahip olup rhombencephalon'a ait en büyük yapıdır. Total beyin hacminin %10'una, tüm temel cerebrum nöronlarının yarısından daha fazla nörona sahiptir. Bulbus ve pons ile birlikte rhombencephalon'dan gelişmesine rağmen sinirsel bağlantılar açısından gösterdiği çeşitlilik ve morfolojik özellikleriyle cerebrum'a benzemektedir. Tentorium cerebelli isimli dural kalınlaşma ile cerebral hemisferlerden ayrılmaktadır. Kas tonusunun düzenlenmesi, yapılan hareketlerin amaca uygunluğu ve koordineli olması, dengenin sağlanması başlıca görevleri arasında yer almaktadır (Arıncı, 2014; Erzurumlu, 2018; Taner, 2016; Yıldırım, 2013). Yetişkin bir insanda cerebellum; vermis isimli nispeten dar bir orta hat kısmına ve hemispherium cerebelli olarak adlandırılan iki hemisferik yapıdan meydana gelmektedir. Cerebrum'un toplam nöron sayısından daha fazla nöron içermesine rağmen total beyin hacminin %10'una denk gelmektedir. Fossa cranii posterior'da bulunan cerebellum, üst tarafta tentorium cerebelli ile çevrilidir (Altıparmak, 2021). Lateralde temporal kemiğin pars petrosa'sı ile komşuluk yapmakta, anteriorda ise pedunculi cerebellares aracılığıyla beyin sapına bağlanmaktadır (Haines ve Dietrichs, 2012). Dış tabakasını (cortex cerebelli) meydana getiren gri madde oldukça kıvrımlıdır ve yüzeyi folia cerebelli isimli transvers katlantılar ile kaplıdır. Bu katlantılar arasında bulunan oluklar fissura cerebelli olarak isimlendirilmektedir. Folia cerebelli arasındaki bu yarıklardan bir kısmı daha derin seyrederek cerebellum lob ve lobülleri için sınır hattı oluşturmaktadır. Cerebellum anatomik olarak iki adet transvers fissür aracılığıyla üç loba ayrılmaktadır. Ön lob incelendiğinde; lobus cerebelli anterior ile lobus cerebelli posterior arasındaki yarık olan fissura prima, lobus cerebelli posterior ile

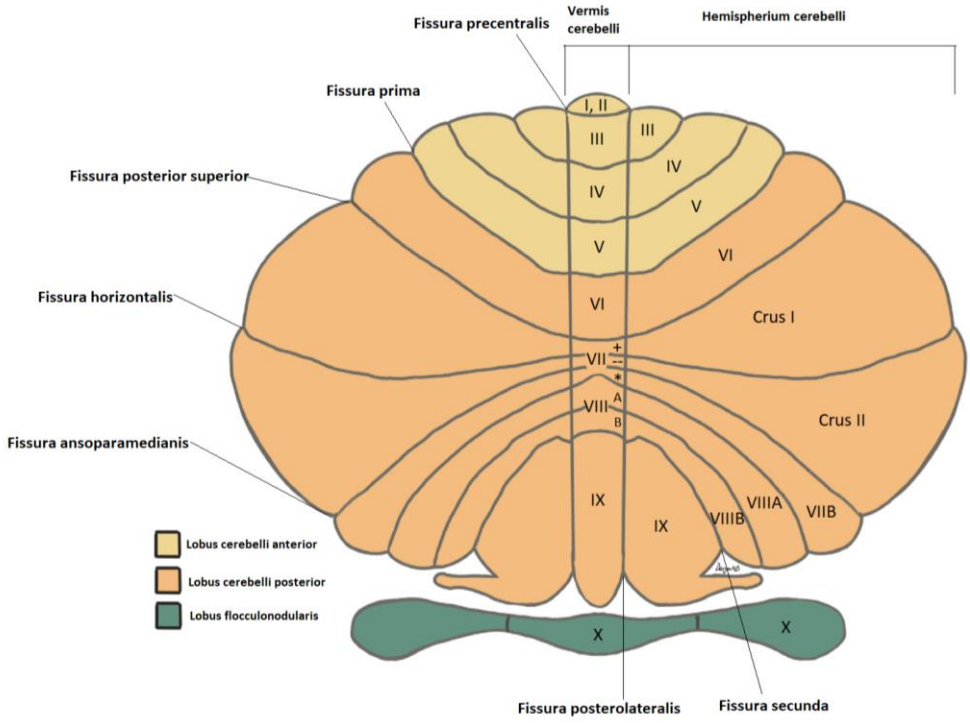
lobus flocculonodularis arasında uzanan yarık ise fissura posterolateralis olarak adlandırılmaktadır (Gökmen, 2008; Roostaei ve ark., 2014; Taner, 2016).

Arka lob bölümünde ise lobulus semilunaris superior ile inferior arasında seyreden fissura horizontalis; lobulus biventer ile tonsilla cerebelli arasında yer alan fissura secunda bulunur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Cerebellum iç yapısı

Anterior ve posterior loblar birlikte corpus cerebelli olarak adlandırılır ve bu durumun sebebi; iki lobun da medulla spinalis, nervus (n) trigeminus ve nuclei pontis'ten impuls alırken lobus flocculonodularis'in ise nuclei vestibulares'ten impuls almasıdır. Cerebellum, Larsell tarafından Roma rakamlarıyla işaretlenmiş 10 transvers lobüle bölünmüş ve her lobül hemisferlerdeki bitişik iki yan segment ile birlikte vermisteki merkezi bir kısmı kapsayacak şekilde adlandırılmıştır (Şekil 2.2), (Arıncı, 2014; Gökmen, 2008; Roostaei ve ark., 2014; Taner, 2016).



Şekil 2.2. Cerebellum lob ve lobülleri

Cerebellum ile beyin sapının birbirine bağlanmasını sağlayan ve içerisinden afferent ve efferent liflerinin geçtiği yapılar pedunculi cerebellares olarak adlandırılmaktadır. Cerebellum hemen hemen tüm vücuttan duyu impulsları alır ve böylece afferent lifleri efferentlere oranla 40 kat daha fazladır. Pedunculus cerebellaris superior ile pedunculus cerebellaris inferior hem afferent hem efferent lifler içerirken pedunculus cerebellaris medius sadece efferent lifler içerir.

Pedunculus cerebellaris superior çoğunlukla efferent liflerden oluşmakta, cerebellum'u mesencephalon'a bağlamaktadır. Vallecula cerebelli'nin superiorundan çıkar ve ventriculus quartus'un superolateralinden geçerek cerebellum'a ulaşır. Nucleus (nuc.) dentatus, nuc. globosus, nuc. emboliformis'ten orijin alan efferent lifler ile nuc. ruber ve colliculus inferior'dan gelen afferent lifleri içerir. İçerdiği bu lifler colliculus inferior seviyesinde çaprazlaşır.

Pedunculus cerebellaris medius; pons'un posterolaterali ile cerebellum arasında uzanmakta ve afferent liflerden oluşmaktadır. En kalın pedunculus olma özelliğe sahiptir

ve içerisinde cortex cerebri'den başlayıp nuclei pontis vasıtasıyla cerebellum'a giden fibrae pontis transversae yer almaktadır.

Büyük bölümü afferent liflerden oluşan pedunculus cerebellaris inferior ise medulla oblongata ile cerebellum arasında seyretmektedir. Ventriculus quartus'un alt yarımını yanlardan sınırlamaktadır. Vestibüler çekirdekler ve bazı retiküler çekirdeklerden başlayıp cerebellum'a gelen, vestibüler çekirdekler ile bazı retiküler çekirdeklere giden efferent lifleri içerisinde barındırmaktadır. Corpus juxtarestiforme oluşumu bu lifler tarafından meydana gelmektedir (Taner, 2016; Arıncı, 2014; Gökmen, 2008; Erzurumlu; 2019).

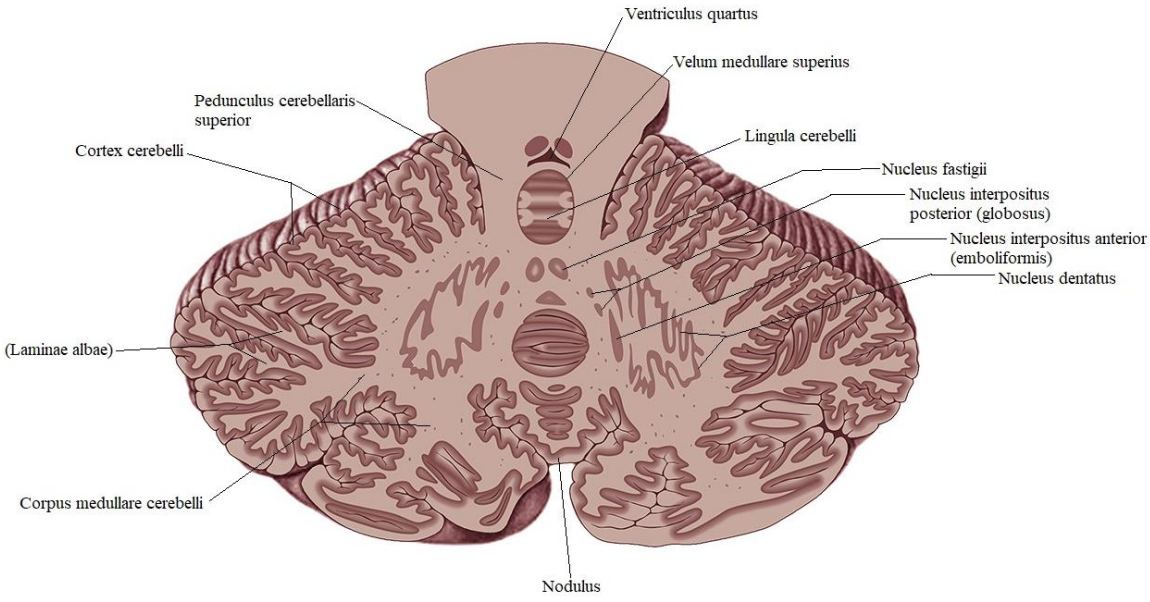
2.5. Cerebellum İç Yapısı

Cerebellum içte afferent ve efferent liflere ait aksonların geçtiği beyaz cevher tabakası (corpus medullare cerebelli) ile dış yüzeyini çevreleyen yüzeyel kortikal tabakadan (cortex cerebelli) oluşmaktadır. Cerebellum'dan alınan kesitlerde corpus medullare cerebelli ile çevresindeki cortex cerebelli'nin meydana getirdiği ağaç görünümlü oluşumlar arbor vitae olarak adlandırılmıştır. Nuclei cerebelli olarak adlandırılan corpus medullare içerisine gömülü vaziyette dört çift nucleus bulunmaktadır. Bu nucleuslar medialden laterale; nuc. fastigii, nuc. globosus, nuc. emboliformis ve nuc. dentatus şeklinde yerleşmiştir. Cerebellum'un dış katmanı olan cortex cerebelli, pek çok fissür aracılığıyla bölündüğünden pileli bir görüntüye sahiptir ve alanı oldukça fazladır. (Arıncı, 2014; Gökmen, 2008; Taner, 2016; Altıparmak, 2021; Diedrichsen ve ark., 2011).

En dışta yıldız ve sepet hücrelerinin bulunduğu stratum moleculare (plexiforme), ortada Purkinje tabakası olarak da adlandırılan stratum purkinjense (neuronorum piriformium) ve en içte ismini granüllü hücrelerden alan stratum granulosum olmak üzere üç tabakası vardır. Bu katmanlarda yer alan beş tip nöron bulunur ve bunlardan granüllü hücreler eksitatör, diğerleri inhibitördür (Arıncı, 2014; Yıldırım, 2013).

2.5.1 Nuclei Cerebelli

Cerebellum orta hattının her iki yanında bulunan, beyaz cevhere gömülü gri madde kümeleridir. Cerebellum'un esas çıktı merkezi olarak görev yapan bu derin çekirdekler yosunsu ve tırmanıcı liflerden kollateral impuslar alırken Purkinje hücrelerinden inhibitör girdiler almaktadır (Gökmen, 2008; Snell, 2010; Habas, 2010). Beyaz cevher tarafından çevrelenmiş bu nucleuslar içten dışa doğru nuc. fastigii, nuc. globosus, nuc. emboliformis ve nuc. dentatus olarak sıralanır (Şekil 2.3). Purkinje hücreleri cerebellum'un fonksiyonel bölgelerinde yerleşim gösterirler ve farklı cerebellar çekirdekleri uyarırlar. Nuc. dentatus'daki nöronlar posterior lob'da yer alan hemisferlerin lateralinde konumlanmış Purkinje hücrelerinin aksonları tarafından uyarılırken nuc. emboliformis ve nuc. globosus'daki nöronlar anterior lob ve vermal bölgelerdeki hücreler aracılığıyla uyarılır. Flocculonodular lob'daki hücrelerin aksonları da nuc. fastigii'deki nöronları uyarır. Nuclei cerebelli Purkinje hücrelerinden inhibitör, tırmanıcı ve yosunsu liflerden ise eksitatör uyarı almaktadır (Arıncı, 2014; Yıldırım, 2013; Erzurumlu, 2019).



Şekil 2.3. Nuclei cerebelli

2.6. Cerebellum'un Filogenetik Gelişimi

Cerebellum; archicerebellum (vestibulocerebellum), spinocerebellum (paleocerebellum) ve cerebrocerebellum (neocerebellum) olmak üzere filogenetik gelişim bakımından üç bölümde incelenir. Bu bölgelerin her biri kendine mahsus afferent ve efferent bağlantılara sahip olduğundan bozukluklarında farklı klinik tablolar meydana gelmektedir (Taner, 2010).

Lobus flocculonodularis ve lingula'nın oluşturduğu archicerebellum, filogenetik olarak cerebellum'un en eski parçasıdır. Flocculonodüler lob, ipsilateral nervus vestibularis ve nuclei vestibulares'ten vestibüler girdiler alır. Ayrıca orta beyinden (area pretectalis) ve görsel sistemden konumsal veriler alır. Bu lobun benzersiz bir özelliği impusları derin cerebellar çekirdekleri atlayarak doğrudan vestibüler çekirdeklere göndermesidir. Böylece vücudun uzaya oryante olması, denge ve aksiyal stabilitenin sağlanmaktadır (Arıncı, 2014; Erzurumlu, 2019; Roostaei ve ark., 2014).

Paleocerebellum (spinocerebellum); filogenetik açıdan cerebellum'un ikinci olarak gelişen bölümüdür. Lobus anterior'un tümü ve vermis'in nodulus kısmı haricindeki kısma karşılık gelmektedir. (Erzurumlu, 2019). Paleocerebellum, vestibüler sistemle etkileşime ek olarak, formatio reticularis'in geniş alanlarına doğrudan ve nucleus fastigii yoluyla geniş inen bağlantılar kurar. Ek olarak, paleocerebellum, limbik sistem içindeki birçok alana doğrudan ve dolaylı projeksiyonlara katkıda bulunur. Ekstensor ve fleksör kas gruplarının uyumlu ilişkilerinin organize edilmesinde rol almaktadır (Berntson ve Torello, 1982).

Neocerebellum (cerebrocerebellum); Cerebellum'un evrimsel sürecindeki en yeni bölümüdür. Vücuttan ve cortex cerebri'nin hemen hemen her bölgesinden nuclei pontis vasıtasıyla impuls almaktadır. Lobus posterior'un declive, tuber vermis ve folium vermis kısımlarını kapsar. Cortex ile oldukça karmaşık bağlantılara sahiptir ve bu bağlantılar sayesinde komplike motor hareketlerin planlanmasını sağlar. Neocerebellum motor görevinin dışında önceki tecrübelere dayanarak hareketin sonuçlarının öngörülmesini de sağlamaktadır. (Arıncı, 2014; Erzurumlu, 2019; Gökmen, 2008).

2.7. Cerebellum'un Kanlanması

Cerebellum'un kanlanması vertebrobasiller sisteme ait A.cerebelli inferior posterior (PICA), A. cerebelli inferior anterior (AICA) ve A. cerebelli superior (SCA) isimli üç ana arter tarafından sağlanmaktadır (Tatu ve ark., 2012).

1. A. cerebelli inferior posterior (PICA)

A. vertebralis'in intrakranial parçasından ayrılarak pedunculus cerebellaris inferior, inferior vermis'in ipsilateral bölümü, lobus posterior ve medulla oblongata'nın dorsolateralini besler (Brazis ve ark., 2012; Duvernoy, 2012).

2. A. cerebelli inferior anterior (AICA)

Sıklıkla A. basilaris orijininin 1 cm distalinden ayrılan A. cerebelli posterior, tipik olarak cisterna cerebellopontinus içerisinde devam eder ve meatus acusticus internus'a doğru devam eder. Hemispherium cerebelli'nin anterolaterali, pedunculus cerebellaris medius'un alt bölümü, lobus flocculonodularis ve VI., VII., VIII. kranial sinirlerin beslenmesini sağlar (Brazis ve ark., 2012; Tatu ve ark., 2012; Erzurumlu, 2019).

3. A. cerebelli superior (SCA)

Cerebellum çekirdekleri ile hemisferlerin, pedunculus cerebellaris medius ve vermis'in üst yüzeylerini besleyen bu arter A. basillaris'in distal segmenti yakınından a. cerebralis posterior'a ayrıldığı noktanın hemen altında oluşmaktadır. N. oculomotorius ve N. trochlearis A. cerebelli superior ile A. cerebri posterior arasında seyreder (Savoiardo ve ark., 1987).

2.8. Cerebellum'un Fonksiyonel Önemi

Hayvanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmalar sonucunda cerebellar lezyonların hareket kontrolünde bozulmalara neden olduğu bilinmektedir. İstemli hareketlerin amaca uygun yapılması, baş ve vücudun uzaysal oryantasyonu, vestibulo-oküler hareketlerin düzenlenmesi ve karmaşık motor hareketlerin öğrenilerek düzgün yapılmasını organize etmektedir (Glickstein ve Doron, 2008).

20. yüzyıldan itibaren cerebellum'un sadece motor fonksiyonlarda etkili olduğuna dair bilgi belirgin biçimde değişime uğramıştır (Bloedel ve Bracha, 1997). Fonksiyonel MR görüntülemenin gelişimi ile birlikte son yıllarda yapılan radyolojik ve nöroanatomik çalışmalar, cerebellum'un bilişsel işlevler konusundaki fonksiyonlarının da aydınlatılmasına katkıda bulunmaktadır (Klein ve ark., 2019). Bu konuda en önemli gelişme ''Serebellar Kognitif Affektif Sendrom''un tanımlanmasıdır (Schmahmann ve Sherman, 1998). Cerebellum-kognisyon arasındaki ilişkiye dair kanıtlar lezyon, tümör, inme, nörogelişimsel malformasyonlar gibi sebeplere bağlı gelişen cerebellar hasara dair yapılmış nöropsikolojik çalışmalara dayanır.

Lobus cerebelli anterior sensorimotor işlemleme ile; lobus cerebelli posterior ise parietal ve frontal assosiasyon korteksleri ile bağlantılıdır (Gürses, 2021). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevler, dil, görsel-mekansal işlevler gibi farklı kognitif süreçlere cerebellum'un aktif katılımı gözlenmiştir (Schmahmann, 2019). Otizm, şizofreni ve disleksi gibi hastalıklarda izlenen kognitif, duyusal ve davranışsal değişiklikler cerebellumun yapısal anomalileri ile ilişkilendirilmiştir (Timmann ve Daum, 2007).

2.9. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, iki boyutlu kesit görüntüleri kullanılarak nesnelerin üç boyutlu özellkleri noktasında bilgi temin edinilmesini sağlayan görüntüleme cihazıdır. Doku kontrastı, diğer görüntüleme cihazları ile karşılaştırıldığında çok daha iyidir. Dolayısıyla manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen kesitler farklı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanı konulması noktasında oldukça önemli bir konumdadır (Heitmiller ve ark., 2004; Hensel ve ark., 2005; Lehericy ve ark., 1994). Manyetik rezonans görüntüleme, günümüzde pek çok hastalıkta yararlanılan cihazdır. Avantajlarına baktığımızda; yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması, iyonizan radyasyon içermemesi, noninvaziv olması ve sahip olması gibi birçok avantaja sahiptir. Aynı zamanda manyetik rezonans görüntüleme anatomik yapılarla alakalı morfolojik ve fonksiyonel olarak bilgi almamızı sağlamaktadır (Chien ve ark., 1992; Alkan ve ark., 2008).

2.10. Stereolojik Volumetrik Yöntem

Biyolojik yapıların hacimlerini hesaplamak amacıyla birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri olan stereolojik yöntem oldukça güvenilir, tarafsız olmasıyla öne çıkmaktadır. Stereoloji, üç boyutlu yapıların iki boyutlu kesitlerinden yola çıkılarak, onların gerçek boyutları hakkında niceliksel olarak bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Stereolojik yöntemler birbirinden farklı bilim dalları tarafından sıklıkla kullanılmaktadır (İkinci Keleş, 2019). Stereolojik yöntem ile iki boyutlu görüntüler kullanılarak yapıların hacim, yüzey alanı gibi üç boyutlu özellikleri hakkında veri elde edilmesi mümkündür (Russ ve ark., 2012; Özçelik ve ark., 2013.) Stereoloji bilimsel olarak güvenilir, doğruluğu matematiksel olarak kanıtlanmış ve yüksek oranda kabul görmüş bir yöntemdir. Aynı zamanda uygulaması kolay, ekonomik, tarafsız ve güvenilirdir (Göçmen-Mas ve ark., 2009). Stereolojik metodların temelini tarafsızlık ve etkinlik oluşturmaktadır. Tekrarlayan ölçümlerin uygulanması ile istatistiksel anlamda gerçek değerden sapma göstermeyen ölçümleri belirten ifade tarafsızlık olarak ifade edilmektedir. Uygulanan ölçüm yönteminde doğru sonuçlara ulaşabilmek için uygulama mutlaka tarafsız olmalıdır. Etkinlik ilkesi kısa bir zaman diliminde değişkenliği daha az verilerin elde edilmesini ifade etmektedir. Stereolojide tarafsızlık ve etkinlik ilkelerine bağlı kalınarak kısa bir süre içerisinde kaliteli ve doğru ölçüm yapmak oldukça önemlidir.

Stereolojik metotlar iş yükününün azaltılmasını ve istenilen doğruluktaki sonuçlara kısa bir süreç içerisinde ulaşılmasını sağlamaktadır (Odacı ve ark, 2005). Stereolojik yöntemle ölçüm yapılırken biyolojik yapıların şekillerinin düzgün olması şart değildir. Yapıların cihazlar ile görüntülenmesi (Manyetik Rezonans görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi vb.) veya histolojik yöntemler ile (kesit alma, boyama vb.) üzerinde çalışılabilir hale getirilmesi metodun uygulanması açısından yeterlidir (İkinci Keleş, 2019).

2.11. Cavelieri Prensibi

Bu prensip toplam hacmin, hacim oranları ile hacim yoğunluğu gibi değerlerin hesaplanmasını sağlamaktadır. Cavelieri prensibinin temeli hacmini hesaplamak istediğimiz yapının paralel kesitler alınarak başından sonuna kadar belirli kalınlığa sahip

dilimlere ayrılmasıdır. Her dilimin öncelikle aynı yöne bakan yüzey alanı hesaplanmaktadır. Sonuç olarak dilimlerin hesaplanan toplam yüzey alanı değerleri, belirlenen dilim kalınlığı ile çarpılarak yapının toplam hacmi tarafsız olarak hesaplanmış olur (Acer ve ark., 2008; Ekinci ve ark., 2008; İkinci Keleş, 2019; Mas doktora tezi, 2005).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gruplar

Çalışmamızda hasta grubu; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvurmuş, Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'nın belirlediği tanı kriterlerine uygun olarak Parkinson hastalığı tanısı almış, manyetik rezonans görüntülerinde patoloji gözlenmeyen 47 hastanın 5 mm kesit kalınlığındaki manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak taranarak belirlendi. Hasta grupları yaşa göre 3 gruba (40-54 yaş, 55-70 yaş ve 71-90 yaş) ayrıldı. Sekonder parkinsonizmli, farklı herhangi bir nörodejeneratif hastalığa sahip (Alzheimer, Wilson Hastalığı vb.) olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ölçümünü yaptığımız parametrelerde yanıltıcı sonuçlara sebep olabilecek artefarktlı manyetik rezonans görüntüleri dışlandı.

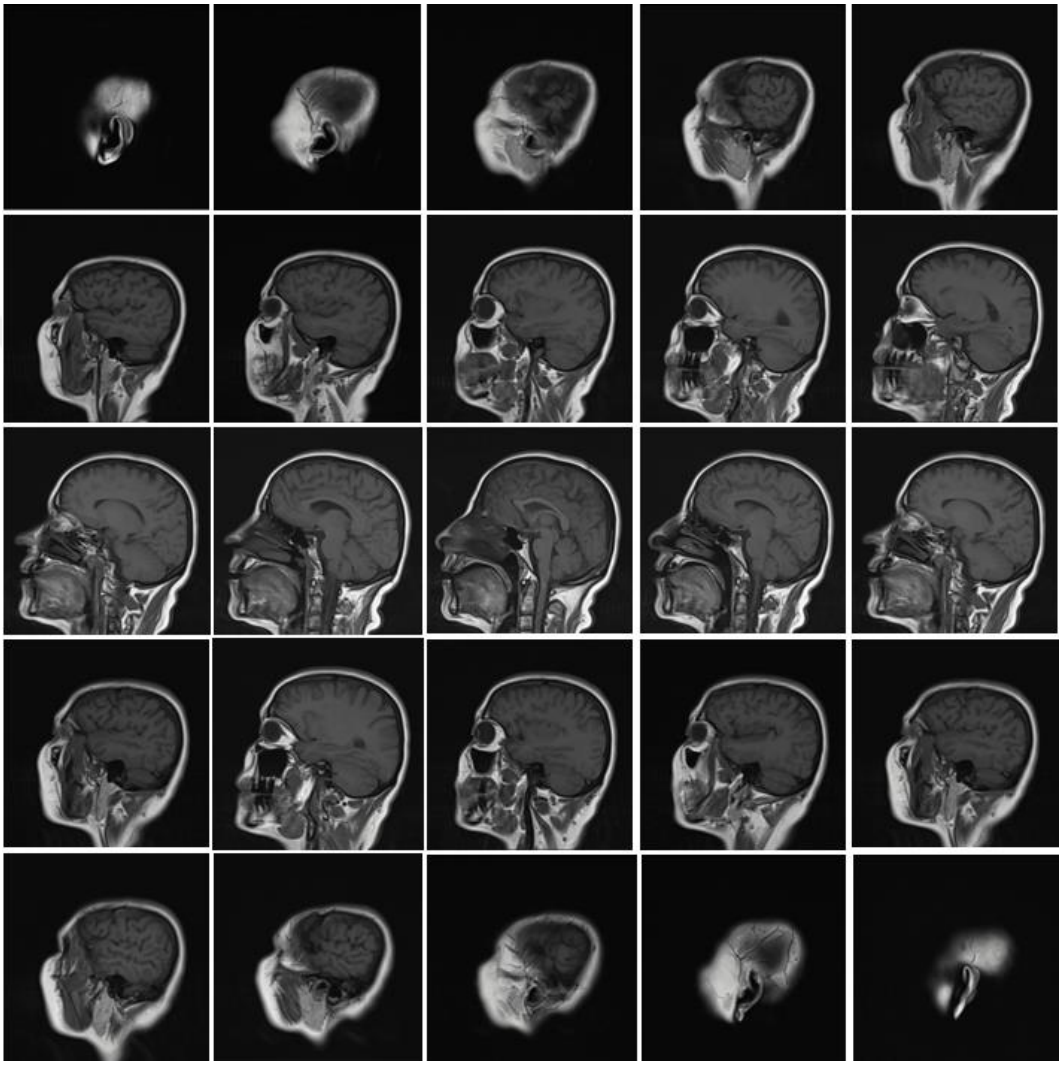
Kontrol grubu oluşturulurken cinsiyet ve yaş değerlerinin mümkün olduğunca olgu grubuna denk olacak şekilde belirlenmesine dikkat edildi. Akdeniz Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda manyetik rezonans görüntülemesi yapılmış; cerebellum boyutları normal sınırlarında olan 47 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Seçilen bireylerin şüpheli tanı almamış olmasına dikkat edildi ve kafa travması, alkolizm, tümoral kitle tanısı olan bireyler dışlandı.

3.2. Manyetik Rezonans Görüntülerinin Elde Edilme Protokolü

Çalışmamız için, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KAEK-634 kayıt numaralı etik kurul onayımız alınmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Başhekimliği'nden ise 07.07.2021 tarihli ve 123937 numaralı veri kullanım iznimiz bulunmaktadır.

Hasta ve kontrol grubuna ait manyetik rezonans görüntüleri Sectra Workstation (IDS v21.2, Sectra AB, Linköping, SWEDEN) programı ile görüntülendi. Her bir bireyin cerebellum hacmi ve cerebellum kortikal kalınlığı ölçümü için kullandığımız sagittal kesit manyetik rezonans görüntüleri ortalama olarak 23 kesitten oluşmaktadır. Bu görüntüler üzerinde cerebellum, 23 sagittal kesitten yaklaşık olarak 18-19'unda

görülmekteydi. Kesit kalınlığı 0,5 cm'dir. Cerebellum'un sınırları farklı doku kontrastı sayesinde çevre anatomik yapılardan kolaylıkla ayırt edildi (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. MR kesitlerinin örnek bir görüntüsü

Çalışmada kullandığımız manyetik rezonans görüntüleri Siemens Avanto 1.5-T MR cihazı (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya), Siemens Aera 1.5-T MR cihazı (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya), Siemens Spectra 3-T Manyetik Rezonans Görüntüleme cihazı (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile elde edilmiştir.

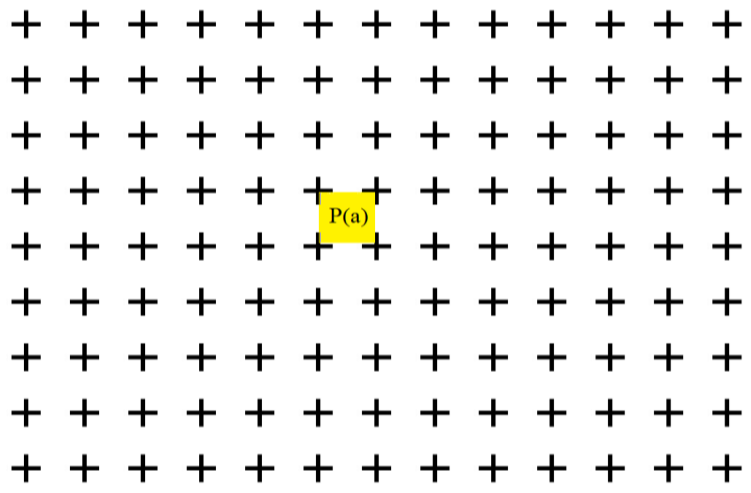
Manyetik rezonans görüntülerinden sagittal kesitlerin özellikleri:

- Avanto T1-se-2D sekansı için TR (Repetition time): 410 ms, TE (Echo time): 8,7 ms, Field of View (FOV): 232 x 290, Flip angle: 90°, kesit kalınlığı: 5 mm, matriks: 320 x 154, GAP:6 mm
- Aera T1-se-2D sekansı için TR: 400 ms, TE: 8,9 ms, FOV: 250 x 250, Flip angle: 90°, kesit kalınlığı: 5 mm, matriks: 320 x 256, GAP:6 mm
- Spectra T1-FLAIR-2D sekansı için TR: 182 ms, TE: 2,71 ms, FOV: 270 x 250, Flip angle: 89°, kesit kalınlığı: 5 mm, matriks: 384 x 288, GAP:6 mm şeklindedir.

Çalışmamızda stereoloji yönteminde Cavalieri prensibi ile matematiksel işlemler uygulanarak hacim ve kortikal kalınlık hesaplaması yapıldı.

3.3. Stereolojik Yöntemle Verilerin Elde Edilmesi

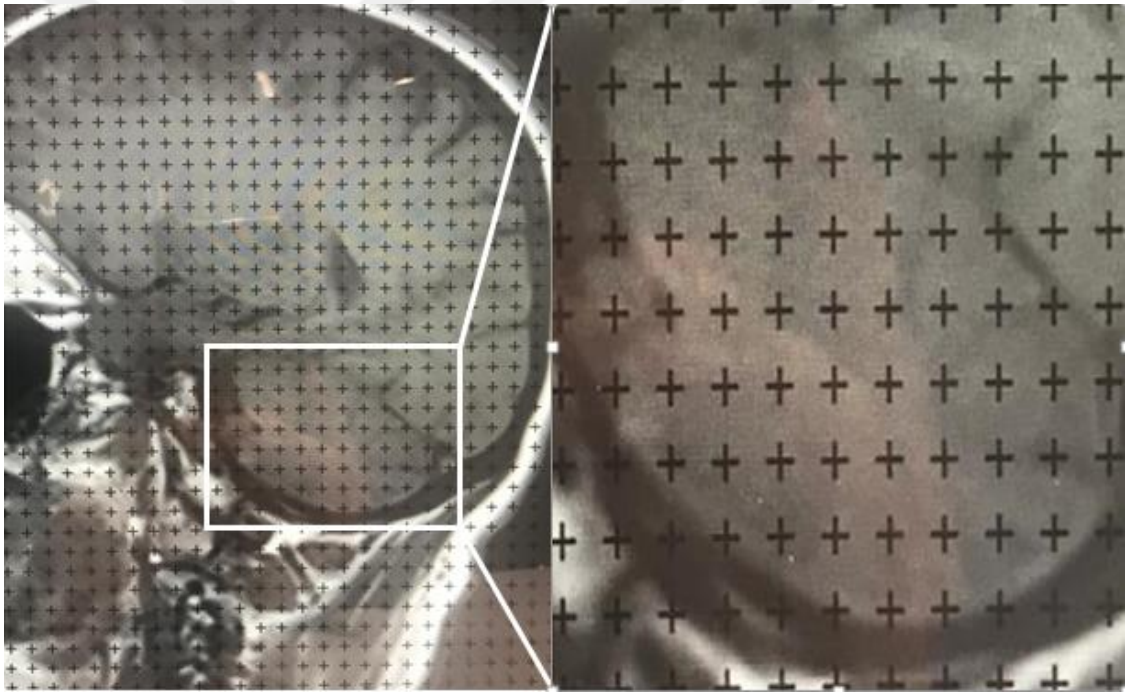
Tüm gruplara ait manyetik rezonans görüntüleri üzerinde cerebellum'un volumetrik değerlendirilmesi yapılırken nokta sayma metodunu kullandık. Bu metod ''grid'' (Şekil 3.2) ismi verilen eşit aralıklı noktalar ile işaretlenmiş şeffaf ölçek kullanılarak yapılmaktadır.



Şekil 3.2. Şeffaf ölçek (grid)

Grid sırasıyla manyetik rezonans kesitleri üzerine konumlanarak cerebellum üzerine düşen noktalar sayılmaktadır. Her bir kesit üzerinde aynı protokol tekrarlanır.

Çalışmamızda ölçümler için beynin sagittal manyetik rezonans kesitleri kullanıldı. Kesit kalınlığı 0,5 cm olarak belirlenerek görüntülerin ardışık ilerlemesi sağlandı. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylere ait sagittal manyetik rezonans görüntü kesitleri kaydedildi ve görüntüler üzerinde cerebellum sınırları belirlendi. Görüntüler üzerine grid rastgele pozisyonlarak cerebellum sınırları içerisinde kaç adet noktanın bulunduğu sağ ve sol hemispherium cerebelli'lerde manuel olarak ölçüldü ve rakamlar excel dosyasına kaydedildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Nokta sayım metodu

Ölçümünü yaptığımız bir diğer parametre olan cerebellum kortikal kalınlığındaki olası değişikliklerin belirlenmesi amacıyla cerebellum korteksi üzerine düşen noktalar da sayıldı. Nokta sayımının yapıldığı alan kontrast ayrımına göre belirlendi. Bu alan substantia alba ve substantia grisea kontrast farkı baz alınarak tespit edildi. Her bir kesitte kaç noktanın sayıldığı kortikal kalınlık ve hacim değerleri için farklı excel dosyaları oluşturularak kaydedildi. Sayılan noktalar toplanarak kesit kalınlığı ile çarpıldı ve hacim hesaplanması tamamlandı.

Yapılan hesaplamalar matematiksel olarak şu şekilde formüle edilmektedir;

$$V = t \times [((SU) \times d)/SL]2 \times \Sigma P$$

Formülde; t - kesit kalınlığına, SU - MR skala birimine, d - grid üzerindeki iki nokta arası uzaklığa, SL - skala uzunluğuna ve p - sayılan nokta sayısına karşılık gelmektedir (Karabekir ve ark., 2009).

Hem hasta hem de kontrol grubundaki bireylerin cerebellum hacim ve kortikal kalınlık değerleri sağ ve sol hemisferlerde ayrı ayrı hesaplanarak excel dosyasına kaydedildi.

Sağ ve sol hemisfer ayrımında aqueductus cerebri'nin en net olarak göründüğü kesit orta hat olarak kabul edildi. Cerebellum hacmi ve cerebellum kortikal kalınlığı ölçümü için belirlediğimiz alanın sınırları stereoloji sertifikası olan anatomist tarafından kontrol edildi. Elde edilen sonuçlar hem hasta hem de kontrol grubundaki bireylerin yaşlarına ve cinsiyetlerine bağlı olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak tanımlandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada analize tabi tutulacak tüm değerler normal dağılım sergilediğinden ikili gruplar kıyaslanırken bağımsız örneklem (independent Sample) T testi kullanıldı. Üçlü grupların kıyasında ise ANOVA testi kullanıldı. Yaş grupları arasındaki farklılığın tespitinde Post Hoc testleri kullanılmıştır. Veriler normal dağılım sergilediği için korelasyon analizinde Pearson testleri kullanılmıştır. Sonuçlarda anlamlılık düzeyleri 0,05 ile 0,01 değerleri dikkate alındı. Verilerin analizi SPSS İstatistik 26 versiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızı 47 Parkinson hastası, 47 kontrol grubu olmak üzere toplam 94 kişi üzerinde gerçekleştirdik.

47 Parkinson hastasının 23'ü kadın, (ortalama yaş 62,86), 23'ü erkektir (ortalama yaş 62,87). Yaş gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında 40-54 yaş arasında 16 hasta, 55-70 yaş arasında 15 hasta ve 71-90 yaş arasında ise 16 hasta bulunmaktaydı.
Kontrol grubu olarak seçilen 47 sağlıklı bireyin 23'ü kadın (ortalama yaş 62,82), 23'ü erkektir (ortalama yaş 62,41). Yaş gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında 40-54 yaş arasında 16 hasta, 55-70 yaş arasında 15 hasta ve 71-90 yaş arasında ise 16 hasta bulunmaktaydı.

Elde edilen sonuçlar analiz edildiğinde; sağ serebellar hemisferik hacim, sol serebellar hemisferik hacim, toplam cerebellum hacmi, sağ kortikal kalınlık, sol kortikal kalınlık, kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir ($p<0,05$). Yani analize tabi tutulan beş farklı bağımsız değişken de gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir. Gruplara göre puan ortalamaları incelendiğinde Parkinson hastalarına ait tüm değer ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarından düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen parametreler ve sonuçları

	Parkinson Grubu Ort±SD	Kontrol Grubu Ort±SD	p
Sağ Cerebellum Hacmi	12,2±1,38	13,14±1,29	**0,001****
Sol Cerebellum Hacmi	13,47±1,28	14,37±1,58	**0,003****
Toplam Cerebellum Hacmi	25,67±2,5	27,5±2,59	**0,001****
Sağ Kortikal Kalınlık	0,71±0,14	0,82±0,19	**0,003***
Sol Kortikal Kalınlık	0,6±0,13	0,72±0,22	**0,002***

Elde edilen sonuçlar yaşa göre analiz edildiğinde,

40-54 yaş aralığında Parkinson grubunun sağ serebellar hemisferik hacminin (12,44±1,44) kontrol grubundan (13,8±1,38) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (**p=0,01****).

55-70 yaş aralığında Parkinson grubunun sağ serebellar hemisferik hacminin (12,15±1,38) kontrol grubundan (13,14±1,16) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (**p=0,043***).

71-90 yaş aralığında Parkinson grubunun sağ serebellar hemisferik hacmi (12,01±1,36) ile kontrol grubu (12,47±0,99) arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,277).

40-54 yaş aralığında Parkinson grubunun sol serebellar hemisferik hacminin (13,93±1,26) kontrol grubundan (14,97±1,49) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (**p=0,041***).

55-70 yaş aralığında Parkinson grubunun sol serebellar hemisferik hacminin (13,23±1,34) kontrol grubundan (14,63±1,52) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (**p=0,012***).

71-90 yaş aralığında Parkinson grubunun sol serebellar hemisferik hacmi ile (13,25±1,20) kontrol grubu arasında (13,51±1,44) anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,576).

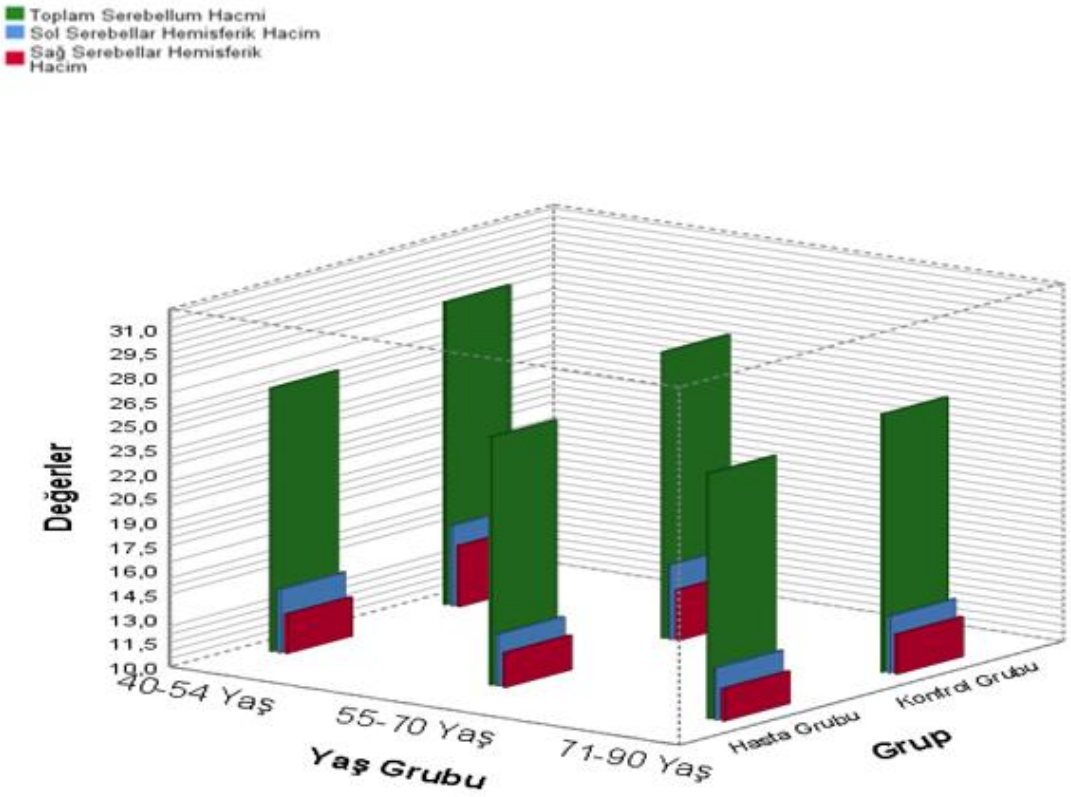
40-54 yaş aralığında Parkinson grubunun toplam cerebellum hacminin (26,37±2,50) kontrol grubundan (28,77±2,71) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (**p=0,014***).

55-70 yaş aralığında Parkinson grubunun toplam cerebellum hacminin (25,38±2,57) kontrol grubundan (27,77±2,26) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (**p=0,011***).

71-90 yaş aralığında Parkinson grubunun toplam cerebellum hacmi ile (25,26±2,45) kontrol grubu arasında (25,99±2,07) anlamlı olarak fark bulunamamıştır. (p=0,370), (Tablo 4.2, Grafik 4.1).

Tablo 4.2. Cerebellum hacim değerlerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

	Yaş Aralıkları	Sağ Cerebellum Hacmi (Ort±SD)	Sol Cerebellum Hacmi (Ort±SD)	Toplam Cerebellum Hacmi (Ort±SD)
Parkinson grubu	40-54 yaş	12,44±1,44	13,93±1,26	26,37±2,50
	55-70 yaş	12,15±1,38	13,23±1,34	25,38±2,57
	71-90 yaş	12,01±1,36	13,25±1,20	25,26±2,45
Kontrol grubu	40-54 yaş	13,8±1,38	14,97±1,49	28,77±2,71
	55-70 yaş	13,14±1,16	14,63±1,52	27,77±2,26
	71-90 yaş	12,47±0,99	13,51±1,44	25,99±2,07



Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre cerebellum hacim değerleri

40-54 yaş aralığında Parkinson grubunun sağ kortikal kalınlık değeri (0,75±0,14) kontrol grubundan (0,99±0,14) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (**p=0,00****).

55-70 yaş aralığında Parkinson grubunun sağ kortikal kalınlık değeri (0,75±0,1) kontrol grubu arasında (0,64±0,13) anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,134).

71-90 yaş aralığında Parkinson grubunun sağ kortikal kalınlık değeri (0,63±0,14) ile kontrol grubu (12,47±0,99) arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,733).

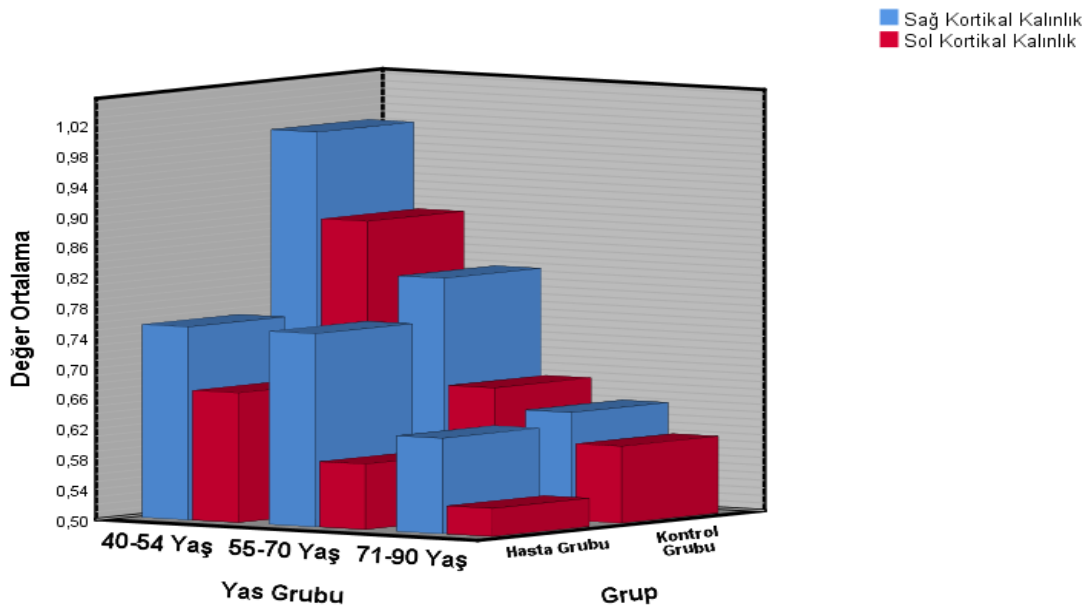
40-54 yaş aralığında Parkinson grubunun sol kortikal kalınlık değeri (0,67±0,1) kontrol grubundan (0,88±0,25) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (**p=0,006****).

55-70 yaş aralığında Parkinson grubunun sol kortikal kalınlık değeri (0,59±0,13) kontrol grubu arasında (0,67±0,17) anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,150).

71-90 yaş aralığında Parkinson grubunun sol kortikal kalınlık değeri (0,54±0,14) kontrol grubu arasında (0,6±0,12) anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,176), (Tablo 4.3; Grafik 4.3).

Tablo 4.3. Kortikal kalınlık değerlerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

	Yaş Aralıkları	Sağ Cerebellum Kortikal Kalınlığı (Ort+SD)	Sol Cerebellum Kortikal Kalınlığı (Ort+SD)
Parkinson grubu	40-54 yaş	0,75±0,14	0,67±0,1
	55-70 yaş	0,75±0,1	0,59±0,13
	71-90 yaş	0,63±0,14	0,54±0,14
Kontrol grubu	40-54 yaş	0,99±0,14	0,88±0,25
	55-70 yaş	0,64±0,13	0,67±0,17
	71-90 yaş	0,63±0,14	0,6±0,12



Şekil 4.2. Yaş gruplarına göre sağ ve sol hemisfere ait kortikal kalınlık değerleri

Elde edilen sonuçlar cinsiyete göre analiz edildiğinde;

Parkinson grubundaki kadınların sağ cerebellum hacim değeri (11,89±1,36) ile erkekler arasında (12,50±1,36) anlamlı fark bulunamadı (p=0,127).

Kontrol grubundaki kadınların sağ cerebellum hacim değeri (12,93±1,16) ile erkekler arasında (13,34±1,39) anlamlı fark bulunamadı (p=0,271).

Parkinson grubundaki kadınların sol cerebellum hacim değeri (13,23±1,01) ile erkekler arasında (13,71±1,48) anlamlı fark bulunamadı (p=0,2).

Kontrol grubundaki kadınların sol cerebellum hacim değeri (13,75±1,45) ile erkekler arasında (14,95±1,51) anlamlı fark tespit edildi (p=**0,008****).

Parkinson grubundaki kadınların toplam cerebellum hacim değeri (25,11±2,2) ile erkekler arasında (26,21±2,7) anlamlı fark bulunamadı (p=0,135).

Kontrol grubundaki kadınların toplam cerebellum hacim değeri (26,68±2,38) ile erkekler arasında (29,3±2,59) anlamlı fark tespit edildi (**p=0,03***).

Tablo 4.4. Cerebellum hacim değerlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Cinsiyet	Sağ Cerebellum Hacmi (Ort+SD)	Sol Cerebellum Hacmi (Ort+SD)	Toplam Cerebellum Hacmi (Ort+SD)
Parkinson grubu	Kadın	11,89±1,36	13,23±1,01	25,11±2,2
	Erkek	12,50±1,36	13,71±1,48	26,21±2,7
Kontrol grubu	Kadın	12,93±1,16	13,75±1,45	26,68±2,38
	Erkek	13,34±1,39	14,95±1,51	29,3±2,59

Parkinson grubundaki kadınların sağ kortikal kalınlık değeri (0,68±0,13) ile erkekler arasında (0,74±0,15) anlamlı fark bulunamadı (p=0,191).

Kontrol grubundaki kadınların sağ kortikal kalınlık değeri (0,81±0,17) ile erkekler arasında (0,82±0,21) anlamlı fark bulunamadı (p=0,129).

Parkinson grubundaki kadınların sol kortikal kalınlık değeri (0,63±0,13) ile erkekler arasında (0,57±0,14) anlamlı fark bulunamadı (p=0,2).

Kontrol grubundaki kadınların sol kortikal kalınlık değeri (13,75±1,45) ile erkekler arasında (0,73±0,24) anlamlı fark bulunamadı (p=0,724), (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kortikal kalınlık değerlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Cinsiyet	Sağ Kortikal Kalınlık (Ort+SD)	Sol Kortikal Kalınlık (Ort+SD)
Parkinson grubu	Kadın	0,68±0,13	0,63±0,13
	Erkek	0,74±0,15	0,57±0,14
Kontrol grubu	Kadın	0,81±0,17	0,73±0,2
	Erkek	0,82±0,21	0,71±0,24

Kontrol ve Hasta Grubuna Ait Değerler Arasındaki İlişki Düzeyleri

Sağ kortikal kalınlık, sol kortikal kalınlık, sağ serebellar hemisferik hacim, sol serebellar hemisferik hacim, toplam cerebellum hacmi ve yaş değişkenlerinin arasındaki ilişki düzeyleri incelenmiş olup Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Değişkenler arasındaki ilişki düzeylerine ait korelasyon analizi

Değişkenler		Sağ Kortikal Kalınlık	Sol Kortikal Kalınlık	Sağ Cerebellar Hemisferik Hacim	Sol Cerebellar Hemisferik Hacim	Toplam Cerebellum Hacmi	Yaş
Sağ Kortikal Kalınlık	r	1					
	p						
Sol Kortikal Kalınlık	r	0,487**	1				
	p	0					
Sağ Serebellar Hemisferik Hacim	r	0,373**	0,439**	1			
	p	0	0				
Sol Serebellar Hemisferik Hacim	r	0,323**	0,344**	0,718**	1		
	p	0,002	0,001	0			
Toplam Cerebellum Hacmi	r	0,374**	0,421**	0,922**	0,932**	1	
	p	0	0	0	0		
Yaş	r	-0,394**	-0,241*	-0,206*	-0,262*	-0,254*	1
	p	0	0,019	0,046	0,011	0,014	

*p<0,05, **p<0,01, r: Korelasyon katsayısı

Tablo 4.6 incelendiğinde öncelikle tüm değişkenler arasında orta ve yüksek düzeyde anlamlı ve doğrusal bir ilişki olduğu görülmektedir (p<0,01).

Sağ kortikal kalınlık ile sol kortikal kalınlık, sağ serebellar hemisferik hacim, sol serebellar hemisferik hacim ve toplam cerebellum hacmi arasında orta düzeyde ve pozitif bir ilişki olduğu (bir değer artarken diğer değerlerin de arttığı, bir değer azalırken diğer değerlerin de azaldığı) ancak yaş değişkeni ile orta düzeyde ve negatif bir ilişki olduğu görülmektedir.

Sol kortikal kalınlık ile sağ serebellar hemisferik hacim, sol serebellar hemisferik hacim ve toplam cerebellum hacmi arasında orta düzeyde ve pozitif bir ilişki olduğu (bir değer artarken diğer değerlerin de arttığı, bir değer azalırken diğer değerlerin de azaldığı) ancak yaş değişkeni ile düşük düzeyde ve negatif bir ilişki olduğu görülmektedir.
Sağ serebellar hemisferik hacim ile sol serebellar hemisferik hacim arasında orta düzeyde ve pozitif, toplam cerebellum hacmi arasında yüksek düzeyde ve pozitif bir ilişki olduğu (bir değer artarken diğer değerlerin de arttığı, bir değer azalırken diğer değerlerin de azaldığı) ancak yaş değişkeni ile düşük düzeyde ve negatif bir ilişki olduğu görülmektedir.

Sol serebellar hemisferik hacim ile toplam cerebellum hacmi arasında yüksek düzeyde ve pozitif bir ilişki olduğu (bir değer artarken diğer değerlerin de arttığı, bir değer azalırken diğer değerlerin de azaldığı) ancak yaş değişkeni ile düşük düzeyde ve negatif bir ilişki olduğu görülmektedir. Genel olarak değişkenler arası ilişki incelendiğinde, diğer analiz sonuçlarına paralel bir sonuç bulunmuştur. Değerler ile yaş arasında negatif bir ilişki vardır. Yaş ilerledikçe değerlerde bir azalma olduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Parkinson Hastalığı; nigrostriatal bölgede bulunan dopaminerjik nöronlardaki kayıp sebebiyle ortaya çıkan, ilerleyici bir seyre sahip nörodejeneratif bir hastalıktır. Nöronal kayıp %60 ila 80 düzeyine geldiğinde klinik semptomlar görülmektedir. Parkinson hastalığı; rijidite, bradikinezi, postural denge bozuklukları, istirahat tremoru ve çeşitli duyusal anomaliler ile karakterizedir (Bene ve ark., 2009; Factor ve ark., 2008)

Substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların kaybı ana patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilmekte ancak hastalığın bu klasik modeli, istirahat tremoru gibi Parkinson hastalığının tüm semptomlarını açıklamakta yeterli değildir. Bazal ganglionların hastalık gelişiminden tek sorumlu yapı olmamaları muhtemeldir. Artan kanıtlar cerebellum'un Parkinson hastalığının patofizyolojisinde belirli rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Şahin ve ark., 2022). Yapılan anatomik çalışmalar bazal ganglionlar ve cerebellum arasındaki karşılıklı bağlantıları tanımlamıştır. Bununla birlikte cerebellum'da Parkinson hastalığına bağlı patolojik değişiklikler görülmektedir (Wu ve Hallett., 2013). Parkinson hastalığında cerebellum'daki gri madde miktarı azalmaktadır ve bu durumun fonksiyonel olarak yaygın bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular azalan gri madde hacminin ve kortikal kalınlığın Parkinson hastalığındaki bilişsel bozukluklar için biyolojik göstergeler olabileceğini göstermektedir (Ma ve ark., 2018).

Ma ve arkadaşları (Ma ve ark., 2018), 54 Parkinson hastası bireyler ile 39 sağlıklı kontrol grubundaki bireyler üzerinde voksel tabanlı morfometri yöntemini kullanarak cerebellum gri madde hacmindeki değişiklikleri inceledikleri çalışmada Hasta grubundaki bireylerde kontrol grubundaki bireylere oranlara sağ crus II, pyramis, culmen, sağ lob IV ve V ve sol lob VI'da gri madde atrofisi bildirmişlerdir. Bu çalışmaya oldukça benzer başka bir çalışma Zeng ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Benzer örneklem sayısı ve aynı metot kullanılarak yapılmış olmasına karşın cerebellum'daki hacimsel değişikliklerin farklı bölgelerde olduğunu bildirmişlerdir.

Zeng ve arkadaşları (Zeng ve ark., 2017) tarafından yapılan çalışmada cerebellum'daki morfolojik değişime bakılarak olası hasta grubundaki 45 bireyi yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı kontrol grubundan ayırmaya yönelik yaptıkları çalışmada voksel tabanlı morfometri yöntemi kullanarak Parkinson hastalarında sağ medial crus I, sol crus I ve vermis III içindeki gri madde hacminin azaldığını, vermis VIII ve sağ lateral crus I içindeki gri madde hacminde artış olduğunu bildirmişlerdir. Cerebellum'daki morfolojik değişimlerin hastalardaki depresif ruh haline, baş ve boyunda tremora sebep olabileceğini belirtmişlerdir.

Li ve arkadaşları (Li ve ark., 2022) 23 hafif kognitif bozukluğu olan ve kognitif bozukluğu olmadan Parkinson hastalığı tanısı almış bireyler ile eşleştirilmiş 23 sağlıklı kontrol grubundaki bireyler üzerinde voksel tabanlı morfometri yöntemiyle gri madde hacmi, yüzey tabanlı morfometri yöntemi ile de kortikal kalınlık ölçümü yaptıkları çalışmada Hasta grubundaki bireylerde kontrol grubundaki bireylere oranlara azalmış gri madde hacmi ve kortikal incelme tespit etmişlerdir.

Gardoni ve arkadaşları (Gardoni ve ark., 2023) postural instabilite ve yürüyüş bozuklukları olan Parkinson hastası 21 birey ile 23 sağlıklı kontrol grubundaki birey ile yaptığı çalışmada atlas tabanlı metot kullanarak cerebellum gri cevher değerlendirmesi yapmış ve çalışma sonucunda cerebellum atrofisini doğrulamışlardır.

Xia ve arkadaşları (Xia ve ark., 2013) 32 Parkinson hastası birey ve 25 sağlıklı kontrolde beyindeki morfolojik değişiklikler ile motor olmayan semptomlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için voksel tabanlı morfometri yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada cerebellum'un özellikle arka-sağ lobunda önemli derecede hacim azalması olduğunu belirtmişlerdir

Deng ve arkadaşları (Deng ve ark., 2016) voksel tabanlı morfometri yöntemini kullanarak 100 sporadik Parkinson hastası, 40 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada cerebellum'da kortikal hacimde azalma ve kortikal kalınlıkta incelme bildirmişlerdir. Sporadik Parkinson hastalığında meydana gelen bu

kapsamlı korteks kaybının (kortikal hacim azalması, kalınlıkta incelme) karşılık gelen beyin bölgelerinin işlev bozukluğuna yol açtığını ve bir dizi karmaşık klinik belirtiler oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Benninger ve arkadaşları (Benninger ve ark., 2009) 14 istirahat tremoru olan Parkinson hastası ile 10 tremoru olmayan Parkinson hastası üzerinde yaptıkları voksel tabanlı morfometri kullandıkları çalışmalarında istirahat tremoru olan hastaların sağ cerebellumlar'ında quadrangular lob ile declive'de hacimde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Fizyolojik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları doğrultusunda, bu çalışmayla birlikte istirahat tremorunun patogenezinde cerebellum'un katılımını doğruladıklarını belirtmişlerdir.

O'Callaghan ve arkadaşları (O'Callaghan ve ark, 2016) 42 Parkinson hastası ve 29 kontrol grubu üzerinde yaptıkları voksel tabanlı morfometri çalışmasında Parkinson hastalarında cerebellum'un bilişsel ve motor bölgelerinde gri madde kaybı bildirmişlerdir. Bununla birlikte serebellar bağlantı ile gri madde hacmi arasında anlamlı bir ters korelasyon saptamışlardır.

Yukarıda bahsedilen bu çalışmalarda çoğunlukla voksel tabanlı yöntem kullanılmıştır ve ortak sonuç olarak cerebellum hacimlerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Ancak çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle bireylerin kognitif semptomlar, tremor, postüral instabilite gibi semptomların varlığına göre herhangi bir alt sınıflandırmasını yapamadık. Yukarıda anlatılan çalışmalarda sıklıkla voksel tabanlı morfometri tercih edilmiştir. Biz ise çalışmamızda daha ekonomik, güvenilir ve uygulması kolay olması sebebiyle stereolojik yöntemi tercih ettik.

Literatür taraması sonucu ulaştığımız çalışmaların birçoğu cerebellum'da atrofiyi ve kortikal kalınlıktaki incelmeyi doğrular nitelikte olsa da Parkinson hastalığında cerebellum tutulumu olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Gellersen ve arkadaşları (Gellersen ve ark., 2017) 7 farklı nörodejeneratif hastalıkta cerebellum atrofisini değerlendirdikleri meta-analiz çalışmasında Parkinson hastalığında cerebellum'daki motor alanlarda herhangi bir tutulum olmadığını fakat kognitif süreçlerle alakalı alanlarda semptomların şiddetine göre atrofi görüldüğünü bildirmişlerdir.

Gao ve arkadaşları (Gao ve ark., 2017) 23 hafif bilişsel bozukluğu olan Parkinson hastası, 21 bilişsel bozukluğu olmayan Parkinson hastası ve 21 yaş, cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile voksel tabanlı morfometri yöntemi ile beyin yapısındaki değişiklikleri inceledikleri çalışmada hafif bilişsel bozukluğu olan hastaların ön cerebellum'da, normal bilişe sahip hastalarda ise arka cerebellum'da hacimsel azalma bildirmişlerdir.

Bharti ve arkadaşları (Bharti ve ark., 2019) Parkinson hastalığındaki donma fenomeni ile anormal serebellar bağlantıları araştırmışlardır. Bu çalışmada 15 donma fenomeni olan Parkinson hastası, 16 donma fenomeni olmayan Parkinson hastası ve 16 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada voksel tabanlı morfometri yöntemi ile cerebellum hacim hesaplaması yapmış ve cerebellum hacminde anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda hasta grubunda sağ ve sol serebellar hemisferik hacim ile total cerebellum hacmi değerlerinin kontrol grubuna oranla oldukça yüksek olduğu sonucuna ulaştık.

Şahin ve arkadaşları (Şahin ve ark., 2022) 18 Parkinson hastası, 19 kontrol grubunda stereolojik yöntemde planimetri metodu kullanarak cerebellum hacmini sağ ve sol lob olarak ve cinsiyete göre incelemişlerdir. Sol serebellar hemisferik hacim ve toplam serebellar hacim değerlerinin erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Parkinson hastaları ile kontrol grubu arasında sağ ve sol serebellar hemisferik hacim, total cerebellum hacimlerinde ise anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Şahin ve arkadaşları Parkinson hasta grubunun (ortalama yaş: 57,1) literatüre göre daha genç bir hasta grubu olması sebebiyle böyle bir sonuç çıktığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızdaki yaş ortalamamız 62,74'tür (DSÖ yaşlılık kategorilendirmesine göre yaşlılık 65 yaş ve üstüdür). Yaşlı grubunda olmamasına rağmen literatürle uyumlu olarak Parkinson hasta grubundaki tüm değerler genel olarak tüm değerler düşük tespit edilmiştir. Ayrıca Şahin ve arkadaşları yöntem olarak planimetri yöntemiyle ölçüm yaptıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise nokta sayım metodu kullanılmıştır. Acer ve arkadaşları stereolojik yöntemde planimetri ve nokta sayım metodlarının çok benzer sonuçlar verdiğini, nokta sayım yönteminin daha hızlı yapılabilmesinin avantaj sağladığını bildirmiştir (Acer ve ark., 2008).

Parkinson hastalığının cerebellum'da meydana getirdiği hacimsel ve morfometrik değişimleri daha ekonomik ve güvenilir olması sebebiyle Cavelieri yöntemiyle stereolojik olarak inceledik. Parkinson hastalarında cerebellum tutulumu olup olmadığı konusu tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Parkinson hastalarında cerebellum ile ilgili yapılacak çalışmalarda elde ettiğimiz sonuçların hem cerebellum'un hastalıktaki rolünün netleştirilmesinde hem de klinikte tedavi hedefi olarak belirlenmesi açısından önem arz edeceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Parkinson hastalarında cerebellum tutulumu olup olmadığı konusu tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Literatür taramamız sonucu konuyla ilgili yapılan çalışmaların sayısının az olduğu ve elde edilen veriler arasında çelişkilerin bulunduğu görülmüştür.

Çalışmamızda cerebellum hacmini ve kortikal kalınlığını nokta sayım metodunu kullanarak stereolojik olarak değerlendirdik.

Sağ ve sol hemisfere ait kortikal kalınlık, sağ ve sol serebellar hemisferik hacim ve toplam cerebellum hacmi değerlerinde kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

Gruplara göre genel olarak değer ortalamaları incelendiğinde Parkinson hastalarına ait tüm değer ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarından düşük olduğu görülmektedir. Ancak hasta ve kontrol gruplarını yaş aralıklarına göre incelediğimizde; yaş aralıklarına göre farklılıklar değişmekteydi.

40-54 yaş arası kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki tüm değerlerde anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$), 55-70 yaş arası kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki farkın azaldığı sağ ve sol hemisfer arasındaki kortikal kalınlık farkının istatistiksel olarak anlamsız olduğu, hemisfer hacimleri ile total cerebellum hacmindeki farkın ise anlamlı olduğu ($p<0,05$), 71-90 yaş arası ise her ne kadar değerler genel sonuçlarla uyumlu olarak hasta grubunda daha düşük olsa da, kontrol ve hasta grubu arasındaki fark anlamsızdı ($p>0,05$). Yani genç yaşlardaki sağlıklı bir bireyin değerleri ile aynı yaştaki Parkinson hastası bir bireyin değerleri arasındaki fark önemli derecede farklılaşmaktadır. Ancak bu fark yaş ilerledikçe kapanmaya başlamaktadır. Sonuç olarak cerebellum'da ileri yaşlarda sağlıklı bir bireyin değerleri ile Parkinson hastası bir bireyin değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız hale gelmektedir.

Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda Parkinson hastalığında önemli derecede cerebellum tutulumu olduğunu ve cerebellum'daki morfometrik ve hacimsel değişimlerin hastalığın motor ve kognitif semptomlarının oluşmasına sebep olduğunu düşünmekteyiz. Parkinson hastalığının cerebellum'da meydana getirdiği hacimsel ve morfometrik değişimlerin stereolojik olarak incelenmesi hem cerebellum'un hastalıktaki rolünün netleştirilmesi hem de klinikte tedavi hedefi olarak belirlenmesinin literaturde yapılacak benzer çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Acer N, Şahin B, Usanmaz M. Comparison of point counting and planimetry methods for the assessment of cerebellar volume in human using magnetic resonance imaging: a stereological study. Surg Radiol Anat 2008;30: 335-339.

Akbostancı C. Klinik Pratikte Hareket Bozuklukları. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri 2018; p:3-130.

Alkan A, Şahin I, Keskin L. Diffusion-weighted imaging features of brain in obesity. Magnetic Resonance Imaging. 2008;26 s:446-450.

Altıparmak, T. "Serebellum anatomisi ve fizyolojisi,"Nöropsikiyatrik Açıdan Serebellum. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 2021, s:1-6.

Apaydın H, Özekmekçi S, Oğuz S, Zileli İ. Parkinson hastalığı hasta ve yakınları için el kitabı. 5. baskı. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti.; 2013 s: 4.

Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 5. basım. 2. Cilt. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014. s:271-281.

Bene R, Antic S, Budisic M, Lisak M, Trkanjec Z, Demarin V, Podobnik-sarkanii S. Parkinson’s Disease. Acta Clin Croat. 2009; 377–80.

Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. J Neurol. 2009;256: 256–63.

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. Brain. 2001 Nov;124(Pt 11):2131-46.

Berntson, G. G., Torello, M. W. (1982). The paleocerebellum and the integration of behavioral function. Physiological Psychology, 10(1), 2–12.

Bharti K, Suppa A, Pietracupa S, Upadhyay N, Gianni C, Leodori G, et al. Abnormal Cerebellar Connectivity Patterns in Patients with Parkinson's Disease and Freezing of Gait. Cerebellum. 2019; 18(3): 298-308.

Bloedel JR, Bracha V. Duality of cerebellar motor and cognitive functions. Int Rev Neurobiol. 1997;41:613-34.

Bonnet A, Houeto J. Pathophysiology of Parkinson's disease. Biomed Pharmacother 75 1999;53(3):117-21.

Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in clinical neurology. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Carlsson A. Treatment of parkinson's with l-dopa. The early discovery phase, and a comment on current problems. Journal of neural transmission. 2002; 109 (5-6): 777-787.

Charcot J. M. Lectures on the diseases of the nervous system (Vol. 60): John Churchill & Sons; 1877.

Chien D, Kwong KK, Gress DR, Buonanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. American Journal of Neuroradiology. 1992;13(4):1097-102.

Chu HY. Synaptic and cellular plasticity in Parkinson's disease. Acta Pharmacol Sin. 2020 Apr;41(4):447-452.

Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease. Curr Treat Options Neurol. 2008 May;10(3):215-21.

Çakmur R. Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. Klinik Gelişim 2011; s: 53-58

De Lau L.M ve Breteler, MM. Epidemiology of Parkinson’s disease. Lancet Neurology. 5 (6): 525-535.

Deng X, Zhou M, Tang C, Zhang J, Zhu L, Xie Z, Gong H, Xiao X, Xu R. The Alterations of Cortical Volume, Thickness, Surface, and Density in the Intermediate Sporadic Parkinson's Disease from the Han Population of Mainland China. Front Aging Neurosci. 2016 Aug 3;8:185.

Dickson D.W., Parkinson’s disease and parkinsonism: neuropathology. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012. 2(8): p. a009258.

Diedrichsen J, Maderwald S, Küper M, Thürling M, Rabe K, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. Neuroimage. 2011 Feb 1;54(3):1786-94.

Durmuş H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. Neurol Sci. 2015 Mar;36(3):411-3.

Duvernoy HM. The human brain stem and cerebellum: surface, structure, vascularization, and three-dimensional sectional anatomy, with MRI. Springer Science & Business Media; 2012.

Ekinci N, Acer N, Akkaya A. Volumetric evaluation of the relations among the cerebrum, cerebellum and brainstem in young subjects: a combination of stereology and magnetic resonance imaging. Surg Radiol Anat 2008; 30:489-494.

Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris). 2016 Jan;172(1):14-26.

Ertan S. (2005). Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri. Nörolog Olmayanlar için Nöroloji Sempozyum Dizisi, 42, 249-254.

Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Nöroanatomi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018: s:186-196.

Factor SA, Weiner WJ. Parkinson's disease diagnosis and clinical management, second edition. Demos Medical Publishing. 2008;45-54.

Fearnley JM., AJ Lees, Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain, 1991. 114(5), 2283-2301.

Gao Y, Nie K, Huang B, Mei M, Guo M, Xie S, et al. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. Neurosci Lett. 2017; 658: 121-32.

Gardoni A, Agosta F, Sarasso E, Basaia S, Canu E, Leocadi M, Castelnovo V, Tettamanti A, Volontè MA, Filippi M. Cerebellar alterations in Parkinson's disease with postural instability and gait disorders. J Neurol. 2023 Mar;270(3):1735-1744.

Gellersen HM, Guo CC, O'Callaghan C, Tan RH, Sami S, Hornberger M. Cerebellar atrophy in neurodegeneration-a meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Sep;88(9):780-788.

Ghez C, Fahn S (1985). Patterns of Age-related Shrinkage in Cerebellum and Brainstem Observed In Vivo Using Three-dimensional MRI Volumetry. Cerebral Cortex. The cerebellum. Principles of neural science. 2nd ed. New York: Elsevier.

Glickstein M, Doron K. Cerebellum: connections and functions. Cerebellum. 2008;7(4):589-94.

Goedert M., Spillantini MG., Del Tredici K., Braak H. 100 years of lewy pathology. Nature reviews. Neurology. 2013; 9 (1): 13-24.

Göçmen-Mas N, Pelin C, Canan S, Yazıcı AC, Zagyapan R, Senan S, Karabekir HS, Şahin B. Stereological evaluation of volumetric asymmetry in healthy human cerebellum. Surg Radiol Anat. 2009 Mar;31(3):177-81.

Gökmen FG. Sistematik Anatomi. 1.baskı, İzmir, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003 s:671-680.

Gürses Akyol A. Serebellum ve Kognisyon. Nöropsikiyatrik Açıdan Serebellum. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s:40-7.

Habas C. Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review. Cerebellum. 2010 Mar;9(1):22-8.

Haines DE, Dietrichs E. The cerebellum - structure and connections. Handb Clin Neurol. 2012;103:3-36.

Heitmiller DR, Nopoulos PC, Andreasen NC. Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sexdependent. Schizophr Res. 2004;66:137–142

Hensel A, Wolf H, Dieterlen T, Riedel-Heller S, Arendt T, Gertz HJ. Morphometry of the amygdala in patients with questionable dementia and mild dementia. J Neurol Sci. 2005;238:71–74.

Hodaie M, Neimat JS, Lozano AM. The dopaminergic nigrostriatal system and Parkinson's disease: molecular events in development, disease, and cell death, and new therapeutic strategies. Neurosurgery. 2007 Jan;60(1):17-28.

Huang Z, Fuente-Fernandez R, Stoessl A. (2003). Etiology of Parkinson's Disease. Canadian Journal of Neurological Sciences. Journal Canadien Des Sciences Neurologiques, 30(S1), S10-18.

İkinci Keleş A. Sağlık Alanında Kullanılan Kantitatif Yöntem, Stereoloji. Dicle Tıp Dergisi. 2019; 46(3): 615-621.

Karabekir HS, Mas NG, Yılmaz OK, Baş O, Ertekin T, Yazıcı AC, Senan S. Evaluation of cerebellar asymmetry with vertigo cases: a stereological study. Turk Neurosurg. 2009;19(1):15-20.

Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases. Cell Mol Neurobiol. 2019; 39 (1): 31-59.

Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. Mov Disord. 2015 Jan;30(1):19-36.

Lehericy S, Baulac M, Chiras J, Pierot L, Martin N, Pillon B, Deweer B, Dubois B, Marsault C. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. Am J Neuroradiol. 1994;15:929–937.

Lewis MM, Smith AB, Styner M et al. Asymmetrical Lateral Ventricular Enlargement in Parkinson's Disease. Eur J Neurol 2009; 16(4): 475-481

Lewy FH. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. 1913 Dtsch. Z. Nervenheilk 50, 50-55.

Li L, Ji B, Zhao T, Cui X, Chen J, Wang Z. The structural changes of gray matter in Parkinson disease patients with mild cognitive impairments. PLoS One. 2022 Jul 20;17(7):e0269787.

Luft, A. (1999). Patterns of Age-related Shrinkage in Cerebellum and Brainstem Observed In Vivo Using Three-dimensional MRI Volumetry. Cerebral Cortex. 9. 712-721.

Ma X, Su W, Li S, Li C, Wang R, Chen M, Chen H. Cerebellar atrophy in different subtypes of Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2018 15;392:105-112.

Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 15;26(3):399-406.

Mas N. Sağlıklı bireylerde cerebrum-diencephalon ve cerebellum hacimleri ile toplam intrakranial hacmin manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, 2005.

McDonald C, Gordon G, Hand A, Walker RW, Fisher JM 200 years of parkinson's disease: What have we learnt from james parkinson? Age and ageing. 2018; 47 (2): 209-214.

Meyer A, Zimmermann R, Gschwandtner U, Hatz F, Bousleiman H, Schwarz N, Fuhr P. Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. Front Aging Neurosci. 2015 15;6:350.

O'Callaghan C, Hornberger M, Balsters JH, Halliday GM, Lewis SJ, Shine JM. Cerebellar atrophy in Parkinson's disease and its implication for network connectivity. Brain. 2016; 139(Pt 3): 845- 55.

Odacı E, Bahadır A, Yıldırım Ş, Şahin B, Canan S, Baş O, Bilgiç S, Kaplan S. Cavalieri Prensibi Kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleri Üzerinden Hacim Hesaplanması ve Klinik Kullanımı. T Klin J Med Sci. 2005;25(3):421-8.

Özçelik Ö, Acer N, Doğanay S, Ertekin T, Çınar Ş. Yenidoğanlarda Beyin Yüzey Alanının Stereolojik Olarak Hesaplanması. Erciyes Med J. 2013;35.

Palakurthi B, Burugupally SP. Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. Brain Sci. 2019 Sep 18;9(9):239.

Pandya M., Kubu C. S., & Giroux, M. L. Parkinson disease: Not just a movement disorder. Cleveland Clinic journal of medicine. 2008; 75 (12): 856-864.

Parkinson, J. An assay on the shaking palsy. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1817 Spring, 14, 223-236; discussion 222.

Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22 Suppl 1:S119-22.

Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 23;3:17013.

Przedborski, S. The Two Century Journey Of Parkinson Disease Research. Nature Reviews. 2017;18: 251-259.

Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313.

Ricco M, Vezzosi L, Balzarini F, Gualerzi G, Ranzieri S, Signorelli C, Colucci ME, Bragazzi NL. Prevalence of Parkinson Disease in Italy: a systematic review and meta-analysis. Acta Biomed. 2020 Sep 7;91(3):e2020088.

Roostaei T., Nazeri A. (2014). The Human Cerebellum. 32, 859–869.

Russ JC, Dehoff RT. Practical stereology: Springer Science & Business Media; 2012: p.192-198.

Savoiardo M, et al. The vascular territories in the cerebellum and brainstem: CT and MR study. American journal of Neuroradiology. 1987;8(2):199-209.

Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. Neuroimage. 1999 Sep;10(3 Pt 1):233-60.

Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998 Apr;121 (Pt 4):561-79.

Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. Neurosci Lett. 2019 Jan 1;688:62-75.

Snell RS. Clinical neuroanatomy: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: s:536-548.

Şahin B, Altunsoy E, Özdemir F, Elfakı AA, Çamlıdağ İ, Acar Güdek M. Volume fraction of the cerebellum in Parkinson's patients. J Exp Clin Med. 2022; 39(2): 316-320.

Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 16. Baskı, ODTÜ Yayıncılık, Ankara; 2016, s:89-97.

Tatu L, Moulin T, Vuillier F, Bogousslavsky J. Arterial territories of the human brain. Front Neurol Neurosci. 2012;30:99-110.

Timmann D, Daum I. Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research. Cerebellum. 2007;6(3):159-62.

Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 19-31.

Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. Trends Neurosci. 1998 Sep;21(9):370-5.

Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson’s disease. Brain. 2013; 136(3): 696-709.

Xia J, Wang J, Tian W, Ding H, Wei Q, Huang H, Wang J, Zhao J, Gu H, Tang L. Magnetic resonance morphometry of the loss of gray matter volume in Parkinson's disease patients. Neural Regen Res. 2013 Sep 25;8(27):2557-65.

Yardımcı Kara B, Doğu O. Parkinson hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Özer FF, editör. Parkinson Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-4.

Yıldırım M. Sistematik Anatomi, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2013, s:717-731.

Zeng LL, Xie L, Shen H, Luo Z, Fang P, Hou Y, Tang B, Wu T, Hu D. Differentiating Patients with Parkinson's Disease from Normal Controls Using Gray Matter in the Cerebellum. Cerebellum. 2017 Feb;16(1):151-157.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	**SEDA**	**Uyruğu**	**T.C.**
Soyadı	**OCANA INSUASTY**	**Tel no**	
Doğum tarihi		**e-posta**	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		**Mezuniyet yılı**
Lise	**Malatya Anadolu Lisesi**	**2015**
Lisans	**Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon**	**2019**
Yüksek Lisans	**Akdeniz Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı**	**2020-devam ediyor**

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre (yıl-yıl)**
Stajyer Fizyoterapist	**Malatya Turgut Özal Eğitim Araştırma Hastanesi**	**1 ay**
Stajyer Fizyoterapist	**İzmir El Mikrocerrahi ve Ortopedi Travmatoloji Hastanesi**	**1 ay**
Özel Demet Karakoç Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği	**İngilizce Tercüman**	**Devam ediyor**

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL	92,5
İngilizce	YDS	88,75

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
-	-	-

Burslar-Ödüller: TÜBİTAK 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Bursiyeri 2020/2