



16. ULUSAL PARKİNSON HASTALIĞI VE HAREKET BOZUKLUKLARI KONGRESİ

**27 Nisan - 01 Mayıs 2025
Bodrum, Muğla**

TAM METİNLER

Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazm Hastalarının Psiko-Sosyal Analizleri: Ruhsal Durum, Yaşam Kalitesi ve Yalnızlık İlişkisi

RECEP BAYDEMİR¹, MURAT GÜLTEKİN¹, BEYZANUR ALTIKULAÇ İLİKHAN¹, GÜNER YILMAZ²,
AYTEN EKİNCİ¹, ORHUN ÖZTÜRK³, YILDIZ DEĞİRMENCİ⁴

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

²Çanakkale Aile ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğü

³Erciyes Üniversitesi

⁴Medipol Üniversitesi

Hemifasiyal spazm (HFS), fasiyal sinirin aynı taraf işlev bozukluğundan kaynaklanan fasiyal kasların istemsiz senkronizasyon gösteren tonik ve/veya klonik kasılmasıdır.^[1] Benign esansiyel blefarospazm (BFS) veya blefarospazm, yedinci kraniyal sinirin erişkin başlangıçlı fokal distonisi olarak kabul edilir ve karakteristik belirtileri semptomları ritmik göz kapağı kapanma spazmları, trigeminal hipereksitabilite, aşırı göz kırpma ve fotofobidir.^[2]

Benign esansiyel blefarospazm'da özellikle göz kapaklarının spazmodik kapanmasının yol açtığı fonksiyonel körlük araba sürmeyi, okumayı zorlaştırmakta, tek başına yürümeyi tehlikeye atmakta ve televizyon izlemek gibi görme gerektiren günlük yaşam aktivitelerini büyük ölçüde kısıtlayabilmektedir. Hemifasiyal spazm'da ise karşı gözde görme kaybı olmadığı sürece spazmlar iş veya diğer aktiviteleri etkilememektedir. Yine de normal günlük işlevişi çok zorlaştırmaktadır.^[3]

Benign esansiyel blefarospazm ve HFS hastalıkları hayati tehlikelere sebebiyet vermesinde, aralıklı kasılmalar ani ve istemsiz göz kapanması kişilerin yaşamını önemli derecede etkilemektedir. Öte yandan semptomlar oldukça görünür olduğundan başkalarının dikkatini çekme eğilimindedir. Hastaların döngüyü kırma çabaları sonuçsuz kaldığında yaşadıkları hayal kırıklığı, stres ve utanç hislerinin daha da kötüleştiği unutulmamalıdır.^[3,4] Bu nedenle hastalarda fiziksel problemler yanında ruhsal problemler görülmesi de olasıdır. Yapılan araştırmalarda BFS ve HFS hastaları yaşam kalitelerinde problemler olması,^[5] daha yüksek düzeyde anksiyete ve depresyon görülmesi bu varsayımı destekler niteliktedir.^[6-8] Benign esansiyel blefarospazm'da depresif, obsesif kompulsif ve hafif kognitif bozukluklar daha sık görülmektedir.^[9] Hemifasiyal spazmlı hastalara

sıklıkla somatizasyon, öfke, uyumsuzluk, duyarlılık, anksiyete, depresyon ve gerginlik eşlik ettiğine yönelik bulgular mevcuttur.^[4] Hemifasiyal spazm'da hastalık derecesi arttıkça depresyon skorları da yükselmektedir.^[10] Bunun yanı sıra yaşamsal stresin fiziksel problemleri daha da artırabileceği ortaya koyulmuş, duygusal stres ile spazmların artması arasında ilişki saptanmıştır.^[11] Dolayısıyla motor olmayan bu belirtilerin BSF ve HFS spektrumuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Etkilenen kaslara botulinum toksini (BoNT) enjeksiyonlarının uygulanması, BFS ve HFS hastalarında istemsiz kasılmaları azaltmak için belirlenmiş en popüler tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.^[1,4] Botulinum toksini ile semptomatik tedavi, şu ana kadar hastalığı değiştiren başka seçenek mevcut olmadığından birinci basamak ve en etkili tıbbi tedavidir.^[12] İstemsiz kasılmaların azalmasıyla birlikte kişilerin yaşam kaliteleri ve ruhsal durumlarında iyileşmeler görüldüğü, güçlü etkinlik ve güvenilirlik sergilediği kanıtlanmıştır.^[4] Yine de BoNT enjeksiyonları, istemsiz kas kasılmalarını önemli ölçüde hafifletebilse de terapötik motor etkisinin yaşam kalitesinde iyileşmelere dönüşüp dönüşmeyeceği net değildir. Bu nedenle sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi tıbbi müdahalelerin önemli bir sonuç kriteri haline gelmiştir.^[2]

Fiziksel hastalıklarda insanların sosyal desteğe olan ihtiyaçları daha fazla olabilmektedir. Taleplerinin karşılanmadığı durumlarda yalnızlık hissi ortaya çıkabilmektedir. Yapılan araştırmalarda kronik hastalıklarda yalnızlığa dair bulgular mevcuttur.^[13] Benign esansiyel blefarospazmlı hastalar körlükten korkmakta, derin bir yalnızlık ve çaresizlik hissi yaşayabilmektedirler.^[3] Bu bilgiler ışığında BFS ve HFS sosyal çekilme ve izolasyon açısından değerlendirildiklerinde hastalarda yalnızlık bulguları gözlenmesi olasıdır.

Literatürde BFS ve HFS hastalarında yalnızlığa dair bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma, düzenli BoNT tedavisi alan BFS ve HFS hastalarının ruhsal durumlarını yalnızlık, yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete açısından değerlendirmek ve sonuçlara ilişkin bilgiyi geliştirmek amacıyla yapılmıştır.

YÖNTEMLER

Katılımcılar

Çalışma örneklemini için Aralık 2020'den Nisan 2021 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozukluğu Polikliniği'ne başvuran, 18 yaşından büyük 12 BFS (ort. yaş 54.33±11.07 yıl) ve 23 HFS tanılı hasta (ort. yaş 58.22±9.16 yıl) alınmıştır. Hastalar ortalama 3.23±3.64 yıldır BoNT tedavisi almaktadır. Aynı dönemde herhangi bir nörolojik hastalığı saptanmayan, cinsiyet ve yaş olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş 30 sağlıklı katılımcı (10 erkek, 20 kadın; ort. yaş: 55.87±6.16 yıl) kontrol grubu olarak seçilmiştir. Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş onam formuna onay vermişlerdir. Araştırmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/561 nolu kararı ile onay alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu formda cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi çalışma durumu gibi kişisel bilgiler ve tıbbi öyküye ilişkin sorular yer almaktadır.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Bireylerin depresyon ve anksiyete riskini, düzeyini belirleyebilmek ya da şiddet değişimini ölçmek amacıyla, hastane ortamında yaygın kullanılan Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği uygulanmıştır. Ölçek Zigmong ve Snaith (1983) tarafından geliştirilmiştir.^[14] Ölçek 7'si depresyon, 7'si anksiyete belirtilerini değerlendiren toplam 14 maddeden oluşmaktadır. Cevaplar 4'lü likert tipinde verilmekte ve 0-3 arasında puanlanmaktadır. Her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21'dir. Yüksek puanlar yüksek anksiyete ve yüksek depresyon düzeyini ifade etmektedir. Türkçe uyarlaması Aydemir, Güvenir, Aydemir ve ark.^[15] tarafından yapılmış, güvenilirlik çalışmasında Cronbach alfa skoru anksiyete ölçeği için 0.85 ve depresyon ölçeği

için 0.77 bulunmuş, kesme puanları anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olduğu belirtilmiştir.^[15]

SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği

Ölçek bireylerin ruhsal ve fiziksel bakımdan yaşam kalitelerini ölçmek amacıyla Ware ve Sherbourne^[16] tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasını Koçyiğit ve ark.^[17] tarafından yapılmış, güvenilirlik analizinde Cronbach alfa katsayılarında alt ölçeklere göre 0.73 ile 0.76 arasında değerler elde edilmiştir. Ölçek fiziksel işlevsellik, fiziksel rol gücü, ağrı, genel sağlık algısı, canlılık, sosyal işlevsellik, emosyonel rol gücü ve ruhsal sağlık olmak üzere 8 alt boyut ve toplam 36 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınacak yüksek puanlar, daha iyi bir yaşam kalitesini ifade etmektedir.

UCLA Yalnızlık Ölçeği

Ölçek bireylerin yalnızlık seviyelerini ölçmek için Russell ve ark.^[18] tarafından geliştirilmiştir. Ölçek maddeleri 4'lü likert tipinde olup cevaplar "hiç yaşamam", "nadiren yaşarım", "bazen yaşarım" ve "sık sık yaşarım" şeklindedir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Demir^[19] tarafından yapılmış, güvenilirlik analizinde Cronbach alfa değeri 0.96 olarak raporlanmıştır. Alınabilecek en düşük puan 20 en yüksek puan 80'dir. Yüksek puanlar yalnızlık düzeyinin arttığını göstermektedir.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. İki gruplu değişkenlerde nicel değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması Student-t testi ile belirlenmiştir. İki'den fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır (0.0 < r < 0.20 çok zayıf, 0.20 < r < 0.40 zayıf, 0.40 < r < 0.60 normal, 0.60 < r < 0.80 güçlü ve 0.80 < r < 1.00 çok güçlü olarak ifade edilmiştir).

Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analitik Çözümlemeler Ltd. Şti, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 12 BFS ve 23 HFS hasta grubu ile 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu yer almıştır. Katılımcılara ait demografik veriler Tablo 1’de gösterilmiştir. Anksiyete, yalnızlık ve yaşam kalitesi değişkenlerine göre BFS, HFS ve kontrol grubu karşılaştırmaları Tablo 2’de; kontrol ve hasta grubu karşılaştırmaları Tablo 3’de sunulmuştur. Hasta grubunda kadın ve erkek cinsiyeti arasındaki farklar Tablo 4’de verilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında korelasyon verileri Tablo 5’de verilmiştir.

Çalışmamızda değişkenlerin BFS+HFS ile kontrol grupları arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Kontrol ve BFS+HFS grubundaki katılımcıların cinsiyet ($p=0.936$), medeni durum ($p=0.767$), eğitim düzeyi ($p=0.148$), depresyon ($p=0.142$) ve anksiyete ($p=0.070$), değişkenleri arasında anlamlı fark yokken, psikiyatrik ilaç kullanımı ($p=0.017$) değişkenine ilişkin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Buna göre, psikiyatrik ilaç kullanan altı katılımcının hepsi (100.0) BFS+HFS grubundadır.

Tek yönlü varyans analizi sonucuna göre, gruplar arasında (BFS, HFS ve Kontrol) yaş ($p=0.381$), fiziksel fonksiyon ($p=0.615$), fiziksel

rol ($p=0.936$), emosyonel rol ($p=0.639$), vitalite ($p=0.792$), ruhsal sağlık ($p=0.288$), sosyal işlevsellik ($p=0.229$), genel sağlık algısı ($p=0.657$), depresyon ($p=0.249$), anksiyete ($p=0.201$), yalnızlık toplam ($p=0.495$) ve yaşam toplam ($p=0.955$) ortalama farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, ağrı ($p=0.022$) değişkeninin ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çoklu karşılaştırma testine göre BFS grubunda ağrı ortalamaları kontrol grubundaki katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamıza dahil olan 65 katılımcı ile yaptığımız incelemede, kontrol grubu ve BFS+HFS grubunda katılımcıların yaş ($p=0.614$), fiziksel fonksiyon ($p=0.698$), fiziksel rol ($p=0.950$), emosyonel rol ($p=0.364$), vitalite ($p=0.500$), ruhsal sağlık ($p=0.198$), sosyal işlevsellik ($p=0.209$), genel sağlık algısı ($p=0.361$), depresyon ($p=0.110$), anksiyete ($p=0.075$), yalnızlık toplam ($p=0.898$) ve yaşam toplam ($p=0.903$) değişkenlerinin ortalama farkları gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ağrı ($p=0.021$) değişkeninin gruplar üzerine etkisi, BFS+HFS grubunda kontrol grubundaki katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

TABLO 1
Blefarospazm, hemifasiyal spazm ve kontrol grubu demografik veriler

	Kontrol grup		BFS+HFS grup		
Değişkenler	n	%	n	%	p
Cinsiyet					0.936
Erkek	10	45.5	12	54.5	
Kadın	20	46.5	23	53.5	
Medeni Durum					0.767
Evli	24	45.3	29	54.7	
Dul, boşanmış, bekar	6	50.0	6	50.0	
Eğitim Düzeyi					0.148
Okuryazar	4	44.4	5	55.6	
İlkokul, Ortaokul, Lise	18	40.0	27	60.0	
Üniversite ve üstü	8	72.7	3	27.3	
Psikiyatrik ilaç kullanımı					0.017
Evet	0	0.0	6	100.0	
Hayır	30	50.8	29	49.2	
Depresyon					0.142
Yok	20	54.1	17	45.9	
Var	10	35.7	18	64.3	
Anksiyete					0.070
Yok	22	55.0	18	45.0	
Var	8	32.0	17	68.0	

Tablo 2
Blefarospazm, hemifasiyal spazm ve kontrol grubu depresyon, anksiyete, yalnızlık ve yaşam kalitesi bulguları

	Blefarospazm grup (n=12)	Hemifasiyal spazm grup (n=23)	Kontrol grubu (n=30)	
Değişkenler	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	p
Yaş	54.33±11.07	58.22±9.16	55.87±6.16	0.381
Fiziksel fonksiyon	74.58±22.51	66.30±25.68	66.67±26.53	0.615
Fiziksel rol	64.58±48.22	58.70±45.61	60.00±45.30	0.936
Emosyonel rol	58.33±42.94	62.32±40.58	70.00±38.51	0.639
Vitalite	52.08±29.73	53.37±31.08	57.75±26.51	0.792
Ruhsal sağlık	56.00±22.24	62.43±19.70	66.67±18.86	0.288
Sosyal işlevsellik	73.96±23.51	84.78±23.22	72.92±28.25	0.229
Ağrı	86.88±21.00a	68.48±36.96ab	54.92±34.44b	0.022
Genel sağlık algısı	57.50±23.50	56.52±32.66	63.00±23.29	0.657
Depresyon	7.83±4.71	7.09±3.75	5.63±4.44	0.249
Anksiyete	8.92±5.55	9.39±6.94	6.67±4.67	0.201
Yalnızlık toplam	35.33±12.54	30.00±12.61	32.23±12.54	0.495
Yaşam toplam	2322.50±646.25	2244.13±805.44	2295.00±822.03	0.955

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

Tablo 3
Hasta grubu ve kontrol grubu depresyon, anksiyete, yalnızlık ve yaşam kalitesi bulguları

	Blefarospazm grup (n=12)	Hemifasiyal spazm grup (n=23)	Kontrol grubu (n=30)	
Değişkenler	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	p
Yaş	56.42±8.32	55.87±6.16	56.89±9.87	0.614
Fiziksel fonk	68.00±25.35	66.67±26.53	69.14±24.63	0.698
Fiziksel rol	60.38±45.26	60.00±45.30	60.71±45.89	0.950
Emosyonel rol	65.13±39.72	70.00±38.51	60.95±40.81	0.364
Vitalite	55.15±28.43	57.75±26.51	52.93±30.19	0.500
Ruhsal sağlık	63.20±19.88	66.67±18.86	60.23±20.51	0.198
Sosyal işlevsellik	77.31±25.95	72.92±28.25	81.07±23.56	0.209
Ağrı	65.62±34.99	54.92±34.44	74.79±33.24	0.021
Genel sağlık algısı	59.69±26.78	63.00±23.29	56.86±29.48	0.361
Depresyon	6.55±4.29	5.63±4.44	7.34±4.05	0.110
Anksiyete	8.04±5.78	6.67±4.67	9.23±6.42	0.075
Yalnızlık toplam	32.02±15.57	32.23±12.67	31.83±12.66	0.898
Yaşam toplam	2282.08±78.19	2295.00±822.03	2271.00±754.42	0.903

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

Korelasyon analizi tablosunda korelasyon katsayıları verilmiştir. Yalnızlık ölçeği ile yaşam toplam alt ölçeği arasında negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.299$). Yalnızlık ölçeği ile vitalite, ruhsal sağlık ve sosyal işlevsellik alt

ölçekleri arasında negatif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.520$, $r=-0.469$ ve $r=-0.440$). Yalnızlık ölçeği ile depresyon ölçeği arasında pozitif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.513$). Yaşam toplam ölçeği ile

Tablo 4
Hasta grubu depresyon, anksiyete, yalnızlık ve yaşam kalitesi bulguları

	Erkek (n=12)	Kadın (n=23)	
Değişkenler	Ort.±SS	Ort.±SS	p
Yaş	55.25±9.54	57.74±10.15	0.487
Fiziksel fonksiyon	83.75±24.04	61.52±21.71	0.009
Fiziksel rol	77.08±37.63	52.17±48.21	0.129
Emosyonel rol	77.78±29.59	52.17±43.61	0.078
Vitalite	68.54±26.55	44.78±29.21	0.025
Ruhsal sağlık	67.33±19.88	56.52±20.26	0.141
Sosyal işlevsellik	80.21±25.26	81.52±23.19	0.878
Ağrı	87.08±28.06	68.37±34.47	0.115
Genel sağlık algısı	64.17±32.39	53.04±27.83	0.296
Depresyon	6.08±4.42	8.00±3.78	0.188
Anksiyete	5.33±5.09	11.26±6.17	0.007
Yalnızlık toplam	29.42±9.81	33.09±13.96	0.424
Yaşam toplam	2680.83±748.84	2057.17±678.09	0.018
Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.			

depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.602$ ve $r=-0.620$). Yaşam toplam ile sosyal işlevsellik alt ölçeği arasında pozitif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.476$). Yaşam toplam ile fiziksel rol, emosyonel rol, ruhsal sağlık, ağrı ve genel sağlık algısı alt ölçekleri pozitif yönlü güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.768$, $r=0.655$, $r=0.620$, $r=0.728$ ve $r=0.756$). Yaşam toplam ile fiziksel fonksiyon ve vitalite alt ölçekleri arasında pozitif yönlü çok güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.859$ ve $r=0.818$). Fiziksel fonksiyon alt ölçeği ile depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında negatif yönde normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.434$ ve $r=-0.417$). Fiziksel fonksiyon ile ruhsal sağlık ve emosyonel rol alt ölçekleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.394$ ve $r=0.424$). Fiziksel fonksiyon ile fiziksel rol, emosyonel rol ve vitalite alt ölçekleri arasında pozitif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.599$, $r=0.424$ ve $r=0.598$). Fiziksel fonksiyon ile ağrı ve genel sağlık algısı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.610$ ve

$r=0.601$). Fiziksel rol alt ölçeği ile depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında negatif yönlü çok zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.332$ ve $r=-0.281$). Fiziksel rol alt ölçeği ile ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik ve genel sağlık algısı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü çok zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.280$, $r=0.320$ ve $r=0.372$). Fiziksel rol ile emosyonel rol, vitalite ve ağrı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.567$, $r=0.500$ ve $r=0.577$). Emosyonel rol alt ölçeği ile depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında negatif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.451$ ve $r=-0.474$). Emosyonel rol alt ölçeği ile ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.331$, $r=0.338$, $r=0.336$ ve $r=0.345$). Emosyonel ile vitalite alt ölçeği arasında pozitif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.482$). Vitalite alt ölçeği ile depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında negatif yönlü güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.625$ ve $r=-0.664$). Vitalite ile sosyal işlevsellik ve ağrı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur

Tablo 5
Blefarpazm, hemifasiyal spazm ve kontrol grubu depresyon, anksiyete, yalnızlık ve yaşam kalitesi korelasyon bulguları

Değişkenler	Yaş	Yalnızlık	Yaşam toplam	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol	Emosyonel rol	Vitalite	Ruhsal sağlık	Sosyal işlevsellik	Ağrı	Genel sağlık algısı	Depresyon	Anksiyete
Yaş	1	-0.187	-0.041	-0.187	0.016	-0.082	0.171	0.029	0.138	0.070	-0.072	-0.030	-0.073
Yalnızlık		1	-0.299*	-0.118	-0.173	-0.127	-0.520**	-0.469**	-0.440**	-0.099	-0.155	0.513**	0.238
Yaşam toplam			1	0.859**	0.768**	0.655**	0.818**	0.620**	0.476**	0.728**	0.756**	-0.602**	-0.620**
Fiziksel fonksiyon				1	0.599**	0.424**	0.598**	0.394**	0.332**	0.610**	0.601**	-0.434**	-0.417**
Fiziksel rol					1	0.567**	0.500**	0.280*	0.320**	0.577**	0.372**	-0.332**	-0.281*
Emosyonel rol						1	0.482**	0.331**	0.338**	0.336**	0.345**	-0.451**	-0.474**
Vitalite							1	0.696**	0.438**	0.568**	0.623**	-0.625**	-0.664**
Ruhsal sağlık								1	0.244*	0.302*	0.530**	-0.630**	-0.650**
Sosyal işlevsellik									1	0.287*	0.288*	-0.358**	-0.294*
Ağrı										1	0.588**	-0.255*	-0.416**
Genel sağlık algısı											1	-0.511**	-0.577**
Depresyon												1	0.636**
Anksiyete													1

* p<0.05; ** p<0.01.

($r=0.438$ ve $r=0.568$). Vitalite ile ruhsal sağlık genel sağlık algısı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.696$ ve $r=0.623$). Ruhsal sağlık alt ölçeği ile depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında negatif yönlü güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.630$ ve $r=-0.650$). Ruhsal sağlık ile sosyal işlevsellik ve ağrı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü çok zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.244$ ve $r=0.302$). Ruhsal sağlık ile genel sağlık algısı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.530$). Sosyal işlevsellik alt ölçeği ile depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.358$ ve $r=-0.294$). Sosyal işlevsellik ile ağrı ve genel sağlık algısı alt ölçekleri arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.287$ ve $r=0.288$). Ağrı alt ölçeği ile depresyon ölçeği arasında negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.255$). Ağrı alt ölçeği ile anksiyete ölçeği arasında negatif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.416$). Ağrı ile genel sağlık algısı alt ölçeği arasında pozitif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.588$). Genel sağlık algısı alt ölçeği ile depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında negatif yönlü normal düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0.511$ ve $r=-0.577$). Depresyon ile anksiyete ölçeği arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.636$).

TARTIŞMA

Bu çalışma düzenli BoNT tedavisi alan BFS ve HFS hastaları ile herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik tanı almamış sağlıklı kontrol grubu arasında yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete ve yalnızlık değişkenlerini daha iyi anlamak için yapılmıştır. Sonuçlara göre hasta ve kontrol grupları yaşam kalitesi ve yalnızlık değişkenleri açısından genel olarak farklılaşmadığı belirlenmiştir. 2011 yılında Setthawatcharawanich ve ark.nın^[20] yaptığı bir çalışmada BFS hastalarının %30-60'ı anksiyete/depresyona, HFS hastalarının ise %15-30'u anksiyete/depresyona sahiptir ve her ikisi de genel nüfusun anksiyete/depresyon oranından daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda yer alan katılımcılar

daha yüksek düzeyde anksiyete ($p<0.01$) ve depresyon ($p=0.01$) bildirmişlerdir. Anksiyete ve stres durumu adrenokortikal yetersizliğe yol açabilir. Bu da striatumdaki dopamin seviyesini azaltır. Dopamin azlığı trigeminal siniri uyarak göz kırpmaya refleksini oluşturur. Bu durumun BFS patofizyolojisinde yeri olduğu öngörülmektedir.^[21] Benign esansiyel blefarospazm ve HFS hastalarında anksiyete ve stres oranının normal hasta nüfusundan fazla olması hem hastalığın oluşmasında etken olarak görülmesiyle olası bir sebep hem de hastalığın yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülerek olası bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Bu alanda dopamin kortizol seviyelerinin ölçümünün korele edildiği ek çalışma tasarımları önem arzedecektir.

Botulinum toksini tedavisi BFS ve HFS hastalarında etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Benign esansiyel blefarospazm hastalarıyla yapılan araştırmalarda hastaların BoNT tedavisinden memnun oldukları belirtilmiştir.^[22,23] Botulinum toksini tedavisi alan BFS hastalarında yaşam kalitesinde iyileşmeler raporlamıştır.^[24-26] Bu iyileşmeler düşünüldüğünde fiziksel ve ruhsal yaşamı kapsayan yaşam kalitesinin farklı bir nedene bağlı olmadığı veya kişiliğe bağlı gelişen problemler olmadığı, çoğunlukla BFS ve HFS hastalığı ile birlikte geliştiği düşünülmektedir. Benign esansiyel blefarospazm ve HFS hastalarında BoNT tedavisine uyum da yüksektir. On altı yılı aşkın süredir izlenen hastalarda, BFS hastalarının %59'u, HFS hastalarının %52'si 16 yıllık süre boyunca tedaviye devam ettiklerini belirtmişlerdir. Botulinum toksini tedavisi sonrası semptomlarda azalma BFS ve HFS hastalarında yüksektir.^[27] Benign esansiyel blefarospazm hastaları BoNT tedavisi sonrası işlevsellikte de gelişmeler bildirmişlerdir.^[28] Tedavi sonrası HSF hastalarında somatizasyon, gerginlik, anksiyete, depresyon ve duyarlılık puanlarında azalmayla sonuçlanmıştır.^[4]

Botulinum toksini süresine dair ilişkiler incelendiğinde hasta grubunda BoNT süresinin yaşam kalitesi bulgularını olumlu etkilediği tespit edilmiştir. Tedavi olunan süre arttığında kişilerin yaşam kalitesine dair bulgularında iyileşmeler olmaktadır. Özellikle BoNT süresi fiziksel fonksiyonları ($p<0.05$) ve genel sağlık algılarını ($p<0.01$) olumlu düzeyde etkilemektedir. Yaşam kalitesine dair iyileşmelerin yanında, BoNT süresi ile anksiyete verileri arasında negatif ilişki

bulunmuştur ($p<0.01$). Botulinum toksini süresinin artmasıyla BFS ve HFS hastalarının anksiyete düzeylerinde anlamlı azalmalar saptanmıştır. Kongsangdao ve ark.nın^[29] 2021 yılında yaptığı beş yıllık bir prospektif çalışmada HFS hastalarının sadece genel sağlık alanı beş yıllık Botoks tedavisi sonrası önemli bir iyileşme göstermiştir. Tedaviden sonraki beşinci yılda diğer alanlarda yaşam kalite indeksinde bir düşüş bulunmuştur. Botulinum toksini ile uzun süreli tedavi, HFS hastalarında depresyon bulguları üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.^[29]

Cinsiyete dair bulgular karşılaştırıldığında kadın ve erkek hasta gruplarında belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Genel olarak erkek hastaların kadın hastalara kıyasla yaşam kalitesi seviyelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çeşitli kronik hastalıklara sahip 65 yaş üzeri kişilerde yaşam kalitesi üzerine yapılan araştırma ruhsal boyutta bir fark saptanmasa da, fiziksel boyutta kadın hastaların ölçek puanlarının erkek hastalara kıyasla daha düşük olduğu desteklenmiştir.^[30] Tüm bu araştırmalardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde kadın hastaların fiziksel hastalıklardan erkek hastalara kıyasla daha olumsuz etkilenebileceği anlaşılmaktadır.

Benign esansiyel blefarospazm ve HFS hastalarıyla yapılan araştırmalarda hasta grupları daha yüksek düzeyde depresyon ve anksiyete bildirmişlerdir.^[6-8] Çalışmamızda da anksiyete ve depresyon düzeyine bakıldığında, hasta grubunda daha yüksek anksiyete ve depresyon bulguları tespit edilmiştir. Klinik anlamda kesim noktaları da düşünüldüğünde hasta grubunda yer alan katılımcıların daha yüksek oranda anksiyeteli ve depresif kişiler olduğu saptanmıştır (sırasıyla %68 ve %64.3). Literatürde genel olarak kadınlarda depresyon ve anksiyete bulgularının erkeklere kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir.^[31,32] Mevcut çalışmada hasta grubu için cinsiyete dair verilerde de kadın hastaların depresyon ve anksiyete ortalamaları erkek hastalara kıyasla daha fazladır. Ayrıca kadınlarda daha sık görülebilen depresyon ve anksiyete çalışmamızda da BFS ve HFS hastalarında benzer şekilde bulunmuştur.

Eğitime dair bulgular incelendiğinde, hasta grubunda eğitim düzeyinin yaşam kalitesini olumlu etkilediği tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi ile fiziksel fonksiyon ($p<0.05$) ve ruhsal sağlık ($p<0.05$)

boyutlarında olumlu ilişkiler hesaplanmıştır. Bu sonuçlar çerçevesinde düzenli BoNT tedavisi alan BFS ve HFS hastalarında eğitim düzeyi arttıkça fiziksel işlevsellikte artış ve eğitim düzeyi yüksek olan hastaların daha iyi bir ruh haline sahip oldukları söylenebilir.

Çalışmaya dair bazı sınırlılıklar da bulunmaktadır. Çalışmamızda BoNT tedavisinin etkililiğinin kanıtını gösterme çalışması yerine, etkilerini tanımlamak amaçlanmıştır. Bu nedenle katılımcı sayısı azdır. Botulinum toksini tedavisinin etkisine dair daha net bulgular elde edilebilmesi için tedavi öncesi ve sonrası analizler yapılmalıdır. Gelecekteki çalışmalar daha büyük örneklem gruplarıyla tekrarlanabilir. Katılımcının az olması nedeniyle BFS ve HFS grupları birleştirilmiştir. Bu hastalığın benzer yanları olsa da farklı hastalıklardır. İleriki çalışmalarda BFS ve HFS hastaları daha fazla katılımcı olarak ayrı gruplar halinde değerlendirilebilir. Ayrıca hastalarda BoNT'un tedaviden önce ve tedaviden sonraki etkinliğinin değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Çalışmamızın tek merkezli olması da kültürel çeşitliliği önleyebilecek bir etken olarak düşünülebilir. Çok merkezli çalışmalar ile bu kısıtlılık da giderilebilir. Son olarak beklenenin aksine yalnızlık puanları düşük çıkmış, kontrol grubu ile hasta grubu farklılaşmamıştır. UCLA Yalnızlık Ölçeği standart bir ölçüm olduğundan kullanılmıştır. Bunun yerine farklı bir yalnızlık ölçeği ile bu değişkenin değerlendirilmesi daha farklı sonuçlar verebilir. Nitekim yalnızlık değişkeni, literatürde hâlâ tam olarak anlaşılmış değildir.

Özetle mevcut çalışmada BFS ve HFS hastalarında yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete ve yalnızlık düzeyi incelenmiştir. Hasta ve sağlıklı grup arasında yaşam kalitesi ve yalnızlık açısından belirgin bir fark olmamasına rağmen hasta grubu daha çok depresyon ve anksiyete belirtmişlerdir. Hastaların cinsiyete dair incelenmesinde de erkek cinsiyetin daha yüksek yaşam kalitesi bulgularına sahip olduğu, daha düşük anksiyete ve depresyon belirtileri gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca eğitim seviyesi ve BoNT tedavisi süresinin de koruyucu bir faktör olarak ele alınabileceği yaşam kalitesini olumlu etkilediği anksiyete semptomlarına karşı da koruyucu bir etken olduğu söylenebilir. Tüm bu elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde BFS ve HFS'nin sağlık durumu üzerindeki önemli etkisi, bu hastalarda motor dışı yönlerde müdahalelerin

ve psikosomatik açıdan destek tedavi almanın gerekliliğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

- Green KE, Rastall D, Eggenberger E. Treatment of blepharospasm/hemifacial spasm. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:41. doi: 10.1007/s11940-017-0475-0.
- Evinger C. Animal models for investigating benign essential blepharospasm. *Curr Neuropharmacol* 2013;11:53-8. doi: 10.2174/157015913804999441.
- Kinash RG, Fulton NJ. Botulinum toxin for blepharospasm: Challenges for rehabilitation nurses. *Rehabil Nurs* 1991;16:184-8. doi: 10.1002/j.2048-7940.1991.tb01210.x.
- Wei JS, Hu X, Xia L, Shang J, Han Q, Zhang DY. Evaluation of the effect of botulinum toxin A on the physical and mental health of patients with hemifacial spasm. *Neurologia (Engl Ed)* 2024;39:540-8. doi: 10.1016/j.nrleng.2024.07.001.
- Yang J, Song W, Wei Q, Ou R, Cao B, Liu W, et al. Screening for cognitive impairments in primary blepharospasm. *PLoS One* 2016;11:e0160867. doi: 10.1371/journal.pone.0160867.
- Nikolai T, Bezdicek O, Kleinova P, Preiss M, Smira M, Roth J. Posttraumatic growth but not abnormal personality structure are typical for patients with essential blepharospasm. *Basal Ganglia* 2016;6:115-20. doi: 10.1016/j.baga.2016.02.004.
- Ferrazzano G, Berardelli I, Conte A, Baione V, Concolato C, Belvisi D, et al. Motor and non-motor symptoms in blepharospasm: Clinical and pathophysiological implications. *J Neurol* 2019;266:2780-5. doi: 10.1007/s00415-019-09484-w.
- Yang J, Shao N, Song W, Wei Q, Ou R, Wu Y, et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav* 2016;7:e00592. doi: 10.1002/brb3.592.
- Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A. Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 2017;32:498-509. doi: 10.1002/mds.26934.
- Tan EK, Lum SY, Fook-Chong S, Chan LL, Gabriel C, Lim L. Behind the facial twitch: Depressive symptoms in hemifacial spasm. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:241-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2004.12.003.
- Badarny S, Kidan H, Honigman S, Giladi N. Clinical aspects and treatment of 95 patients with hemifacial spasm. *Harefuah* 2002;141:239-41, 315.
- Jochim A, Meindl T, Huber C, Mantel T, Zwirner S, Castrop F, et al. Treatment of blepharospasm and Meige's syndrome with abo- and onabotulinumtoxinA: Long-term safety and efficacy in daily clinical practice. *J Neurol* 2020;267:267-75. doi: 10.1007/s00415-019-09581-w.
- Petitte T, Mallow J, Barnes E, Petrone A, Barr T, Theeke L. A systematic review of loneliness and common chronic physical conditions in adults. *Open Psychol J* 2015;8:113-32. doi: 10.2174/1874350101508010113.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1997;8:280-7.
- Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
- Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999;12:102-6.
- Russell D, Peplau LA, Ferguson ML. Developing a measure of loneliness. *J Pers Assess* 1978;42:290-4. doi: 10.1207/s15327752jpa4203_11.
- Demir A. UCLA yalnızlık ölçeğinin geçerlik ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:14-18.
- Setthawatcharawanich S, Sathirapanya P, Limapichat K, Phabphal K. Factors associated with quality of life in hemifacial spasm and blepharospasm during long-term treatment with botulinum toxin. *Qual Life Res* 2011;20:1519-23. doi: 10.1007/s11136-011-9890-y.
- Dong H, Fan S, Luo Y, Peng B. Botulinum toxin relieves anxiety and depression in patients with hemifacial spasm and blepharospasm. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;15:33-6. doi: 10.2147/NDT.S181820.
- Lepow B, Eggebrecht A, Pohl J. Treatment satisfaction with botulinum toxin: A comparison between blepharospasm and cervical dystonia. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:1555-63. doi: 10.2147/PPA.S141060.
- Fezza J, Burns J, Woodward J, Truong D, Hedges T, Verma A. A cross-sectional structured survey of patients receiving botulinum toxin type A treatment for blepharospasm. *J Neurol Sci* 2016;367:56-62. doi: 10.1016/j.jns.2016.05.033.
- Tang M, Li W, Ji F, Li X, Zhang Y, Liu P. Impact of botulinum toxin injections on quality of life and self-esteem in patients with blepharospasm. *Psychol Health Med* 2019;24:513-8. doi: 10.1080/13548506.2018.1549740.
- Biuk D, Karin AA, Matic S, Barac J, Benasic T, Stiglmayer N. Quality of life in patients with blepharospasm. *Coll Antropol* 2013;37:29-33.
- Streitová H, Bareš M. Long-term therapy of benign essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A: Retrospective assessment of the clinical and quality of life impact in patients treated for more than 15 years. *Acta Neurol Belg* 2014;114:285-91. doi: 10.1007/s13760-014-0285-z.
- Lee JI, Jansen A, Samadzadeh S, Kahlen U, Moll M, Ringelstein M, et al. Long-term adherence and response to botulinum toxin in different indications. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:15-28. doi: 10.1002/acn3.51225.
- Lee RM, Chowdhury HR, Hyer JN, Smith HB, Jones CA. Patient-reported benefit from botulinum toxin treatment for essential blepharospasm: Using 2 assessment scales. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2013;29:196-7. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182805a2a.
- Kongsangdao S, Maneeton N, Maneeton B. The five-year prospective study of quality of life in hemifacial spasm treated with abo-botulinum toxin A. *Toxins (Basel)* 2021;13:215. doi: 10.3390/toxins13030215.

30. Yu T, Enkh-Amgalan N, Zorigt G, Hsu YJ, Chen HJ, Yang HY. Gender differences and burden of chronic conditions: Impact on quality of life among the elderly in Taiwan. *Aging Clin Exp Res* 2019;31:1625-33. doi: 10.1007/s40520-018-1099-2.
31. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2004;164:1010-4. doi: 10.1001/archinte.164.9.1010.
32. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950010008002.

Parkinson Hastalığında Beyinsapı Çekirdekleri ve BOS Biyobelirteçlerinin Ayırıcı Tanıya Katkısı ve Non-Motor Bulgularla İlişkisi

EDİS HACILAR¹, BEDİA SAMANCI¹, ULAŞ AY², ERDİ ŞAHİN¹, SANEM SULTAN YÖRÜK¹,
MERVE ALAYLIOĞLU³, ELİF KURT⁴, ERDİNÇ DURSUN³, HAKAN GÜRVİT¹, BAŞAR BİLGİÇ¹,
DUYGU GEZEN-AK³, HAŞMET HANAĞASI¹

¹İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörogörüntüleme Birimi, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Beyin ve Nörodejeneratif Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı, Sinirbilim Anabilim Dalı, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH), motor bulgularla tanımlanan bir nörodejeneratif bozukluk olmakla birlikte, non-motor belirtileri (NMB) hem prodromal dönemde hem de ilerleyen evrelerde ortaya çıkabilmekte ve yaşam kalitesi üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olabilmektedir. Braak evrelemesine göre Lewy patolojisi, kaudo-rostral bir yayılım izleyerek farklı evrelerde kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik çekirdekleri ardışık olarak etkiler; bu durum otonomik disfonksiyon, hiposmi, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), ağrı ve kognitif belirtiler gibi non-motor semptomların nöropatolojik zeminini oluşturur.^[1,2] Farklı çekirdeklerin farklı evrelerde tutulumu, bu yapıların klinik belirti paternleriyle ilişkilendirilmesini mümkün kılar.

Son yıllarda, İPH patofizyolojisinin yalnızca α -sinüklein birikimiyle sınırlı kalmadığı, aksine Alzheimer hastalığı (AH) başta olmak üzere diğer nörodejeneratif hastalıklara özgü patolojilerle sıklıkla birlikte seyrettiği gösterilmiştir. Otopsi serilerinde, İPH hastalarının %30-50'sinde β -amiloid ve hiperfosforile tau birikimi, %15-30'unda ise TDP-43 ve/veya vasküler patolojiye ait bulgular raporlanmıştır.^[3,4] Beta-amiloid ve tau birikimlerinin sinaptik disfonksiyon ve nöroinflamasyon gibi mekanizmalar üzerinden α -sinüklein agregasyonunu kolaylaştırabileceği, özellikle tau'nun α -sinüklein ile sinerjistik etkileşime girerek karşılıklı fibrilizasyonu hızlandırdığı ve bu etkileşimin nöronal dejenerasyonu artırarak hastalık progresyonunu şiddetlendirebileceği öne sürülmüştür.^[5] Ko-patoloji kavramı yalnızca İPH'ye özgü olmayıp,

son yıllarda tüm nörodejeneratif hastalıklar bağlamında önem kazanmaktadır. Nitekim AH'nin 2024 yılında güncellenen biyolojik sınıflamasında, α -sinüklein birikimi resmi olarak "S" kategorisi altında tanımlanarak bu patolojinin AH biyolojisinin bir parçası olarak kabul edilmiştir.^[6]

Bu patolojilere ait biyobelirteçlerin İPH'deki kliniğe yansımaları değerlendirilen çalışmalar henüz sınırlıdır. Bazı kohortlarda, düşük BOS amiloid beta 1-42 (A β 42) düzeylerinin kognitif kötüleşme,^[7] postural instabilite/yürüme bozukluğu^[8] ve otonomik belirti artışı^[9] ile ilişkili bulunabildiği gösterilirken, başka çalışmalarda aynı biyobelirteçlerin bu klinik bulgularla ilişkisinin zayıf veya tutarsız olduğu bildirilmiştir.^[10] Tau düzeylerinin özellikle kognitif etkilenme ile bağlantısı bazı çalışmalarca öne sürülse de, İPH'de bu ilişkinin genellikle zayıf olduğu ve motor bulgularla korelasyonun çoğunlukla saptanamadığı görülmektedir.^[4,11] Nörofilament hafif zinciri (NfL) ise non-spesifik nöronal hasar belirtici olarak, motor progresyon^[12] ve kognitif kötüleşme ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır; ancak özellikle erken evrelerdeki öngörü değeri halen tartışmalıdır.^[13] Görüldüğü gibi AH biyobelirteçlerinin PH'deki rolü hakkında henüz kesin bir sonuca varılamamıştır.

Nörogörüntüleme yöntemleri, İPH'deki yapısal değişimleri non-invaziv olarak inceleme olanağı sunar. Yapısal MRG çalışmalarında Parkinson hastalarında kortikal değişimlerin yanı sıra hippokampus, amigdala, pallidum ve bazı talamik çekirdekler gibi subkortikal yapılarda da hacim kaybı bildirilmiş olmakla birlikte, farklı yöntem

ve örneklem yapılarına sahip çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle bu bulguların genellenebilirliği sınırlıdır.^[14-16] Parkinson hastalığının hem patolojik hem klinik olarak çeşitliliği gereği beyin sapı çekirdekleri de görüntüleme çalışmalarında kendilerine oldukça geniş yer bulmuşlardır. Locus coeruleus (LC)'un otonomik tutulum, apati ve kognitif performansla ilişkilendirildiği; dorsal raphe çekirdeği (DRC)'ndeki yapısal ve konnektivite değişimlerin affektif bulgular ve tremorla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir.^[17-20] Ancak bu çalışmaların çoğu yalnızca görüntüleme verileriyle sınırlı kalmış, BOS biyobelirteçleri ile ilişkisi değerlendirilmemiş veya yalnızca klinik bulgularla korelasyon düzeyinde değerlendirme yapmıştır.

Görüldüğü gibi mevcut çalışmaların çoğu BOS biyobelirteçlerini veya nöro görüntüleme bulgularını klinik bulgularla ilişkilendirmeye odaklanmıştır ve biyobelirteçlerin, özellikle beyin sapı çekirdekleri gibi spesifik anatomik yapıların yapısal özellikleriyle ve non-motor bulguların alt tipleriyle birlikte değerlendirilmesine odaklanan bütüncül çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada, kortikal, subkortikal ve detaylı beyin sapı yapılarını içeren nöro görüntüleme bulguları ve BOS biyobelirteçlerinin İPH tanısına katkısı ve non-motor bulgularla ilişkisi incelenmiştir.

YÖNTEMLER

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Hareket Bozuklukları Polikliniği'nden takip edilen 25 İPH etik kurul onayı ve onam formunu imzalamalarının ardından dahil edildi. Tüm katılımcıların klinik ve demografi özellikleri ile (yaş, cinsiyet, levodopa günlük eşdeğer doz ve hastalık süresi gibi) non-motor semptom profilleri detaylı şekilde kaydedildi; otonomik belirti varlığı, RUDB, hiposmi, ağrı ve kognitif şikayetler sistematik olarak sorgulandı. Hastalardan alınan BOS örneklerinde Aβ42, fosforile tau181 (p-Tau181), total tau (t-Tau) ve nörofilament hafif zincir (NfL) düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ile ölçüldü.

On yedi İP hastası ve çalışmaya katılmayı kabul eden, yazılı onam vermiş olan, yaş, cinsiyet, eğitim süresi açısından eşleşmiş 15 sağlıklı kontrole (SK) 3T yüksek çözünürlüklü T1 manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Katılımcılara ait T1-ağırlıklı yapısal MRG'ler, hem tüm beyin düzeyinde hem de spesifik beyin sapı yapıları

üzerinde, Computational Anatomy Toolbox (CAT12) kullanılarak standart voxel-tabanlı morfometri (VBM) yöntemiyle analiz edildi. Tüm beyin analizine ek olarak, Harvard Ascending Arousal Network Atlas kullanılarak LC, DRC, laterodorsal tegmental çekirdek (LTC), median raphe (MRC), mezensefalik retiküler formasyona (MRF), parabrakial nükleer kompleks (PBNK), pedinkülotegmental çekirdek (PTC), pontis oralis (PO), ventral tegmental alan (VTA), periakvaduktal gri madde (PGM) yönelik segmentasyon yapıldı, bu bölgelerdeki gri madde konsantrasyonları analiz edildi. Atlas segmentasyonları CAT12 ortamına uygun şekilde yeniden biçimlendirildi ve beyin sapı yapılarının hacimleri normalize edilerek değerlendirilmeye alındı. Bu ölçümler temelinde grup karşılaştırmaları ve korelasyon analizleri, SPSS (v26) ve R (v4.3.1) yazılımları kullanılarak yürütüldü. Grup karşılaştırmalarında parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U testi, parametrik veriler için t-testi uygulanmış; çoklu karşılaştırmalar için family-wise error (FWE) düzeltmesi uygulanarak sonuçlar p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Klinik skorlar ve BOS biyobelirteç düzeyleri ile beyin hacimleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi, normal dağılıma uyan veriler için parametrik testler (t-testi, ANOVA), uymayanlar için non-parametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis) kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testiyle karşılaştırıldı.

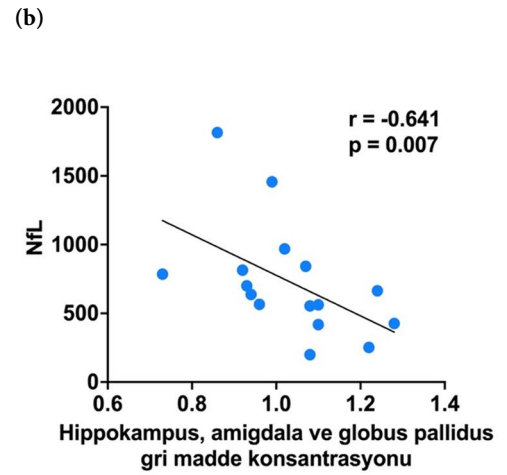
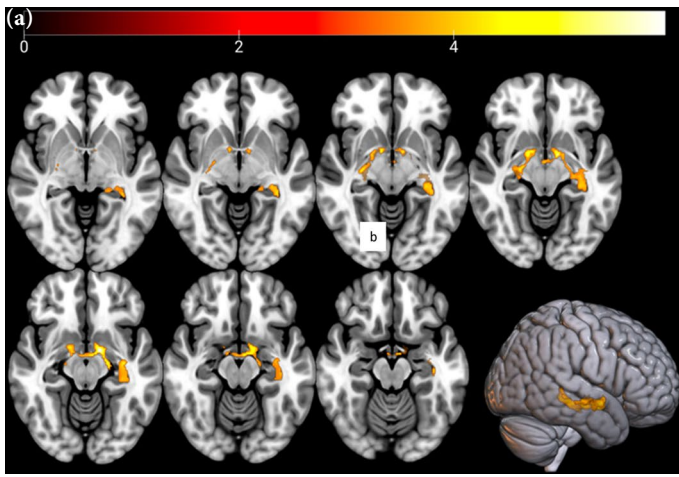
BULGULAR

İdiyopatik Parkinson hastalığı yaş ortalaması 61.1±14.6 yıl, hastaların 11'i kadın, 14'ü erkek idi. Ortalama takip süresi 3.7±2.4 yıl, hastalık süresi ise 7.1±5.1 yıldır. Ortalama LEDD 947.4 mg idi. BOS Aβ1-42 düzeyi ortalama 902.9±226.5 pg/mL, fosforile-tau181 (p-Tau181) düzeyi 40.9±15.6 pg/mL, total tau düzeyi 239.3±141.9 pg/mL ve NfL düzeyi 789.0±325.6 pg/mL olarak ölçüldü. Alzheimer hastalığı kesme değerleri açısından bakıldığında, altı hastada Aβ1-42 düzeyi 813 pg/mL'nin altında (643.2±92.2 pg/mL), beş hastada p-Tau181 düzeyi 52 pg/mL'nin üzerinde (63.2±11.9 pg/mL), üç hastada total tau (t-Tau) düzeyi 375 pg/mL'nin üzerinde (474.7±67.7 pg/mL) ölçüldü. Yaşa göre sınıflandırıldığında, hiçbir hastada NfL düzeyi referans eşiklerinin üzerinde saptanmadı. Klinik değerlendirmede, hastaların 16'sında RUDB, 16'sında hiposmi, sekizinde yaygın vücut ağrısı,

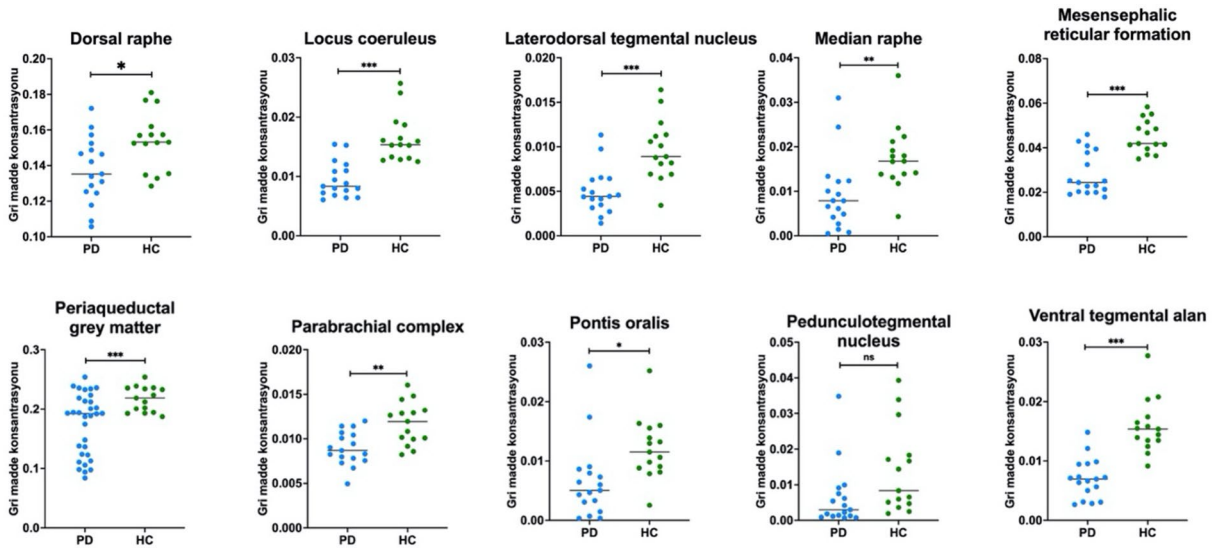
17'sinde otonomik tutulum ve dokuzunda hafif düzeyde kognitif tutulum mevcuttu. Hastaların hiçbirinde demans yoktu. İPH'de RUDB, hiposmi, ağrı, otonom, kognitif bulgularla BOS biyobelirteçleri ve LEDD arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Parkinson hastalığı grubunda, SK ile karşılaştırıldığında bilateral hipokampus, amigdala ve globus pallidus içeren

limbik-subkortikal bölgede anlamlı atrofi saptandı ($p\text{-FWE}=0.001$) (Şekil 1a). Bu atrofik kümenin toplam hacmi, BOS NfL düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdi ($r=-0,64$, $p=0b007$) (Şekil 1b). Spesifik beyin sapı çekirdekleri hacimlerinin iki grup arasında karşılaştırılmasında, PH grubunda yaygın bir atrofi örüntüsü tespit edildi (en büyük $p=0.02$) (Şekil 2). Beyin sapı çekirdeklerinin gri madde konsantrasyonu ile BOS biyobelirteçleri

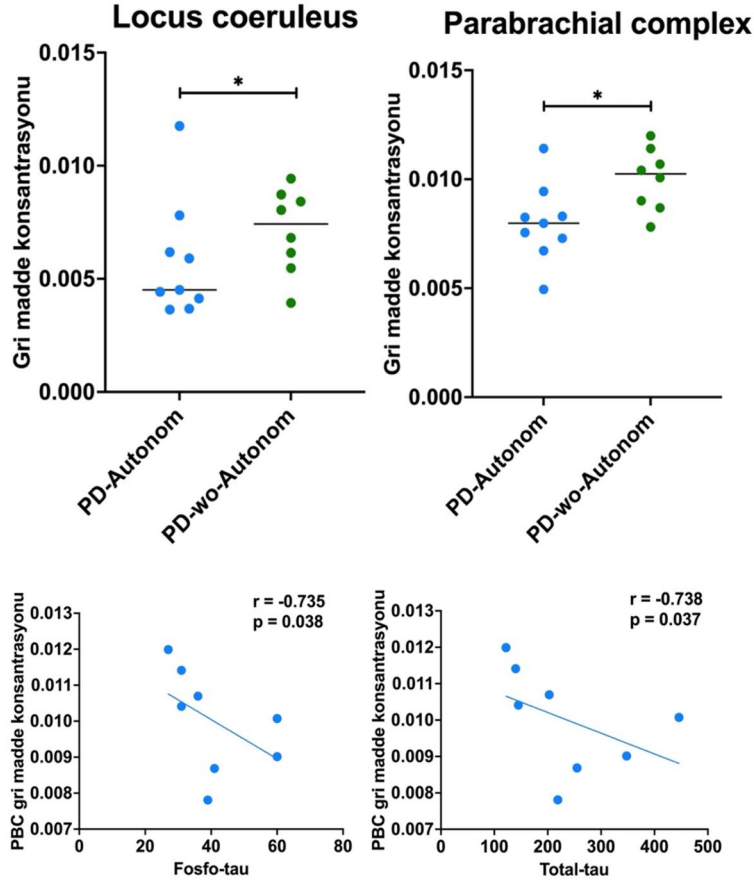


Şekil 1. (a) CAT12 ile yapılan voxel-tabanlı morfometri analizi sonucunda, idiopatik Parkinson hastalığı grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla bilateral hipokampus, amigdala ve globus pallidus içeren limbik-subkortikal bölgede anlamlı gri madde kaybı ($p\text{-FWE} < 0.001$) ile (b) Aynı bölgelere ait toplam gri madde konsantrasyonu ile beyin NfL düzeyleri arasında negatif korelasyon (Spearman's $\rho = -0.64$, $p = 0.007$).



Şekil 2. Parkinson hastalarında dorsal raphe, locus coeruleus, laterodorsal tegmental nükleus, median raphe, mesensefalik retiküler formasyon, periaqueductal gri madde, parabrachial kompleks, pontis oralis ve ventral tegmental alanda anlamlı gri madde azalması saptandı.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.



Şekil 3. (a) Locus coeruleus ve parabrakial komplekste gri madde konsantrasyonları, otonomik belirti gösteren Parkinson hastalarında göstermeyenlere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (* $p < 0.05$). (b) Parabrakial komplekste gri madde konsantrasyonu otonom belirti göstermeyen idiyopatik Parkinson hastalığı hastalarında fosforile tau ($p = 0.038$) ve total tau ($p = 0.037$) düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir.

PD-Autonom: Otonom belirti olan Parkinson hastaları; PD-wo-Autonom: Otonom belirti olmayan Parkinson hastaları; PBC: Parabrakial kompleks.

arasında istatistiksel anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı. Lineer diskriminant analizi sonucuna göre DRC, LC ve ventral tegmental alanın gri madde konsantrasyonlarının PH ve SK grubunu %93,8 doğrulukla ayırdığı saptandı.

Parkinson hastalığı grubunda non-motor bulgular ve beyinsapı çekirdeklerinin ilişkisi incelendiğinde LC ve PBNK gri madde konsantrasyonunun otonom bulguları olan grupta olmayan gruba göre daha düşük olduğu görüldü ($p = 0.036$) (Şekil 3a). Ayrıca PBNK gri madde konsantrasyonu otonom bulguları olmayan hasta grubunda fosforile-tau ve total-tau miktarı ile negatif yönde ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla $p = 0.038$; $p = 0.037$) (Şekil 3b)

TARTIŞMA

Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla İPH'de hem beyin sapı çekirdekleri düzeyinde yapısal değişiklikleri hem de BOS biyobelirteçlerini inceleyerek otonom bulgularla ilişkilerini bütüncül biçimde inceleyen ilk çalışmadır. Genişlemiş non-motor semptom profiliyle birlikte elde edilen görüntüleme ve biyobelirteç verileri, İPH'nin nöropatolojik ve klinik heterojenitesini daha yakından anlamaya olanak tanımaktadır.

Literatürde İPH'de BOS biyobelirteçleri bağlamında oldukça heterojen sonuçlar bildirilmekle birlikte Irwin ve ark.nın^[4] PPMI kohortundaki çalışmasında, Parkinson

hastalarının %31.5'inde Aβ42 düzeyi patolojik eşik altındayken, bu oran bizim örneklemimizde %24'tür. Literatürde İPH'de genellikle azalmış Aβ42 düzeyi bildirilirken; fosforile-tau ve total tau düzeyleri açısından ise hem artmış hem azalmış hem de normal düzeylerde bildirimler mevcuttur.^[21] Bizim çalışmamızda da hastaların sonuçları heterojendir. Çalışmamızda RUDB, hiposmi, ağrı, otonom ve kognitif bulgular ile BOS biyobelirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tao ve ark.^[22] tarafından yürütülen PPMI tabanlı büyük bir kohort çalışmasında, RUBD varlığı BOS α-sinüklein düzeyleriyle ilişkili bulunurken, Aβ42 ve tau düzeyleri ile anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, RUBD'nin öncelikle sinükleinopatileri yansıttığını düşündürmektedir.^[22] Öte yandan, bazı araştırmalar özellikle gastrointestinal ve üriner disfonksiyon gibi otonom bulgularla düşük Aβ42 veya düşük tau düzeyleri arasında sınırlı korelasyonlar bildirmiştir.^[9] Bu çalışmalarda metodolojik farklılıklar, semptom tanımlamaları ve kohort özellikleri göz önüne alındığında, eldeki veriler non-motor belirtilerle BOS biyobelirteçleri arasındaki ilişkilerin İPH içinde homojen olmadığına işaret etmektedir. Ancak detaylı skalalar ve daha geniş hasta grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Parkinson hastalığı grubunda SK'lere göre bilateral hippokampus, amigdala ve globus pallidus düzeyinde hacim kaybıyla kendini gösteren limbik-subkortikal atrofi paterni saptanmıştır. Bu bölgeler, Braak evrelemesinde 3. ve 4. evrelere karşılık gelmekte olup, hastalığın mezokorteks ve diğer subkortikal yapılara yayıldığı dönemi temsil eder. Bu evre, hastalığın neokortikal alanlara ulaşmadan önceki geçiş sürecidir. Saptadığımız atrofik küme ile BOS NfL düzeyleri arasındaki negatif korelasyon, NfL'nin hastalık progresyonu ile ilişkilendiğini ortaya koymaktadır. Önceki çalışmalar, NfL düzeylerinin hastalığın erken dönemlerinde sınırlı bilgi verdiğini, ancak özellikle ilerleyen evrelerde yükselme göstererek hastalık şiddetini yansıtabileceğini bildirmiştir.^[22,23] Ayrıca, NfL düzeylerinin kognitif etkilenme ve yaşam süresiyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir.^[24] Bizim bulgularımız, özellikle neokortikal yayılım öncesi dönemdeki atrofi ile NfL ilişkisini göstererek bu biyobelirtecin hastalık progresyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bilindiği gibi PH tanısında ve sağlıklı popülasyondan ayırma klinik pratike yapısal MRG çok fazla bilgi vermemekte, daha çok karışabilecek nedenlerden ayırma konusunda katkı sağlamaktadır. Ancak özellikle beyin sapı gibi histolojik olarak karmaşık ve görüntüleme açısından zorlayıcı alanlarda, yeni segmentasyon teknikleri ile birlikte MRG'nin potansiyeli giderek artmaktadır. Bu bağlamda, beyin sapı çekirdeklerinin otomatize segmentasyonu, son yıllarda giderek yaygınlaşan ve güvenilirliği literatürde giderek daha fazla kabul gören bir yöntem haline gelmiştir. Daha önceki pek çok çalışmada manuel segmentasyon teknikleri kullanılsa da, bu yöntemler araştırmacı bağımlılığı ve tekrarlanabilirlik açısından sınırlılıklara sahiptir. Harvard Ascending Arousal Network Atlas gibi yüksek çözünürlüklü ve histolojik doğrulamaya sahip atlaslar sayesinde, beyin sapı çekirdeklerine ilişkin volümetrik analizler artık daha standardize şekilde yürütülebilmektedir.^[25] Bu çalışmada İPH grubunda SK'lere göre, beyin sapı düzeyinde saptanan LC, DRC ve VTA çekirdeklerinde belirgin atrofi ve bu yapıların %93,8 doğrulukla grup ayırmasını sağlaması, yapısal nörogörüntüleme analizlerinin tanısal potansiyelini göstermektedir. LC ve DRN gibi beyin sapı çekirdekleri, İPH'de non-motor semptomların nöroanatomik temellerine katkıda bulunan yapılar arasında yer almaktadır. Locus coeruleus'un apati ve kognitif bozulmanın yanı sıra noradrenalinin kaynağı olması yönüyle otonom bulgularla ilişkisi bilinmektedir. Dorsal raphe çekirdeğin ise affektif belirtiler ve tremor ile ilişkili olduğu daha önce ileri düzey görüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir.^[17-20] Bununla birlikte, bu çekirdeklerin yapısal özelliklerinin BOS biyobelirteçleri ve otonom semptomlarla bütüncül olarak ele alındığı çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır. İdiyopatik Parkinson hastalığında VTA'nın tutulduğunu gösteren postmortem çalışmalar bulunmakta olup özellikle apati ve afektif bozukluklarla ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar dikkati çekmektedir.^[26] Bu çalışmada LC, DRN ve VTA düzeylerinde saptanan atrofi, bu bölgelerin non-motor semptomlarla ilişkili olduğunu bildiren önceki çalışmalarla uyumludur. Ancak yalnızca LC'nin otonom belirtilerle anlamlı bir ilişkisi gösterilmiş, DRN ve VTA'daki yapısal değişiklikler bu örneklemde non-motor semptomlarla korelasyon göstermemiştir. Bu durum, LC'nin otonom

bozukluğu yansıtmaya potansiyelinin yanı sıra, görüntüleme bulgularının klinik semptomlardan bağımsız olarak mevcut nöropatolojik süreci yansıtmaya olabileceğini ve ayırıcı tanıya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda özellikle dikkat çeken bir diğer bulgu, PBNK düzeyinde saptanan atrofi ve bu yapının otonom semptomlarla olan ilişkisidir. Parabrachial nukleer kompleks, hipotalamus, LC ve medulladaki diğer otonom merkezlerle yakın bağlantılar kuran, visserosensoriyel ve visseromotor regülasyonda rol alan bir çekirdek olarak tanımlanmaktadır.^[27] Nitekim önceki çalışmalarda multisistem atrofi (MSA) gibi diğer sinükleinopatilerde PBNK tutulumu gösterilmişse de,^[28] İPH bağlamında bu düzeyde net bir yapı-sempom ilişkisi literatürde daha önce bildirilmemiştir. Parkinson hastalığında ve Lewy cisimcikli bozukluklarda, LC ve PBNK gibi beyin sapı yapıları sıklıkla erken etkilenir. Bu çalışmada gri madde konsantrasyonundaki azalma, bu çekirdeklerin dejenerasyonunu gösteriyor olabilir ve bu, otonom sistem semptomları ile klinik olarak uyumludur. Ayrıca, önceki bulgular tau biyobelirteç düzeylerinin üriner disfonksiyon gibi otonom bulgularla pozitif yönde ilişkili olabileceğini öne sürerken,^[9] bu çalışmada ilk kez anatomik düzeyde bir beyin sapı çekirdeği olan PBNK ile tau biyobelirteçleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda tau düzeylerinin yalnızca otonom semptomu olmayan hastalarda PBNK konsantrasyonu ilişkili bulunması, bu biyobelirteçlerin semptom gelişiminden önceki hızlı nörodejeneratif süreçleri yansıtmaya olabileceğini ve semptomatik dönemde korelasyonun ortadan kalktığını düşündürmektedir. Tau patolojisinin PBNK'de gri madde yoğunluğuyla ters orantılı olması, bu çekirdeğin fibriller protein birikimine karşı hassas olduğunu gösterebilir. Bu ilişkinin otonom bulgusu olmayan grupta gözlenmiş olması ilginç bir bulgudur. Bu durum preklinik ya da erken dönemde tau birikiminin PBNK'de başlıyor olabileceğini, ancak henüz klinik otonom disfonksiyon gelişmediğini, yani kompensatuvar bir süreci gösteriyor olabilir. Gri madde kaybı daha da belirginleşince fonksiyonel bozulma klinik hale gelebilir. Aynı zamanda, tau birikiminin gri madde yoğunluğu ile negatif ilişkili olması, hastalığın moleküler-doku düzeyindeki ilerleyişine dair bir erken biyobelirteç potansiyeli taşıyabilir. Bu bulgular, sempatovagal dengenin yapısal

temellerine dair yeni bilgiler sunmakta ve bu çekirdeklerin otonom disfonksiyonun nörobiyolojik belirteçleri olabileceğini düşündürmektedir. Kesin bir sonuca varabilmek için bu hastaların uzunlamasına izlemlerinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Ko-patoloji kavramı, nörodejeneratif hastalıkların anatomik ve biyokimyasal temelini yeniden değerlendirmeyi gerektiren bir paradigma değişimini beraberinde getirmektedir. İdiyopatik Parkinson hastalığında β -amiloid ve tau birikimlerinin varlığı, α -sinüklein temelli patofizyolojiye ek olarak karmaşık bir nöropatolojik etkileşim alanını gündeme getirmektedir. Bu ko-patolojilerin, klinik fenotipin heterojenliğini açıklamada ve bireyselleştirilmiş tanı ve prognostik tahmin stratejileri geliştirmede potansiyel taşıdığı açıktır. Ancak, mevcut literatürde bu patolojilerin yapısal beyin değişiklikleriyle ilişkilerini inceleyen çalışmalar son derece sınırlı kalmaktadır. Dolayısıyla hem moleküler biyobelirteçlerin hem de spesifik nöroanatomik yapıların birlikte değerlendirildiği, büyük örneklemli, daha detaylı ölçeklerin kullanıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöndeki araştırmalar, İPH'nin biyolojik alt tiplerinin daha iyi karakterize edilmesine ve dolayısıyla hastalığın daha hedeflenmiş müdahale stratejileriyle yönetilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
2. Shrestha N, Abe RAM, Masroor A, Khorochkov A, Prieto J, Singh KB, et al. The correlation between Parkinson's disease and rapid eye movement sleep behavior disorder: A systematic review. *Cureus* 2021;13:e17026. doi: 10.7759/cureus.17026.
3. Walker L, Attems J. Prevalence of concomitant pathologies in Parkinson's disease: implications for prognosis, diagnosis, and insights into common pathogenic mechanisms. *J Parkinsons Dis* 2024;14:35-52. doi: 10.3233/JPD-230154.
4. Irwin DJ, Hurtig HI. The contribution of tau, amyloid-beta and alpha-synuclein pathology to dementia in lewy body disorders. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2018;8:444. doi: 10.4172/2161-0460.1000444.
5. Moussaud S, Jones DR, Moussaud-Lamodièrre EL, Delenclos M, Ross OA, McLean PJ. Alpha-synuclein and tau: Teammates in neurodegeneration? *Mol Neurodegener* 2014;9:43. doi: 10.1186/1750-1326-9-43.
6. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of

- Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024;20:5143-69. doi: 10.1002/alz.13859.
7. Irwin DJ, White MT, Toledo JB. Evolution of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in early Parkinson's disease. *Alzheimers Dement* 2020;16:431-41.
 8. Buongiorno M, Antonelli F, Compta Y, Fernandez Y, Pavia J, Lomeña F, et al. Cross-sectional and longitudinal cognitive correlates of FDDNP PET and CSF amyloid- β and tau in Parkinson's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;55:1261-72. doi: 10.3233/JAD-160698.
 9. Kang JY, Klein JC, Baudrexel S. Association of autonomic symptoms with cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease and scans without evidence of dopaminergic deficit. *JAMA Neurol* 2020;77:630-8.
 10. Magdalinou N, Lees AJ, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: An update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1065-75. doi: 10.1136/jnnp-2013-307539.
 11. Wang J, Zhang X, Wang Y. Amyloid- β and Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2021;37:476-88.
 12. Mollenhauer B, Dakna M, Kruse N, Galasko D, Foroud T, Zetterberg H, et al. Validation of serum neurofilament light chain as a biomarker of Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2020;35:1999-2008. doi: 10.1002/mds.28206.
 13. Lerche S, Brockmann K, Schulte C, et al. CSF NFL in a longitudinally assessed Parkinson's disease cohort: age effects and cognitive trajectories. *Neurobiol Aging* 2020;91:109-15.
 14. van Mierlo TJ, Chung C, Foncke EM, Berendse HW, van den Heuvel OA. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Mov Disord* 2015;30:245-52. doi: 10.1002/mds.26112.
 15. Menke RA, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, et al. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2014;35:1681-90. doi: 10.1002/hbm.22282.
 16. Ryman SG, Poston KL. MRI biomarkers of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;73:85-93. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.002.
 17. Ye R, O'Callaghan C, Rua C, Hezemans FH, Holland N, Malpetti M, et al. Locus coeruleus integrity from 7 T MRI relates to apathy and cognition in Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2022;37:1663-72. doi: 10.1002/mds.29072.
 18. Palermo G, Galgani A, Bellini G, Lombardo F, Martini N, Morganti R, et al. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Is there a role for locus coeruleus magnetic resonance imaging? *J Neural Transm (Vienna)* 2024;131:157-64. doi: 10.1007/s00702-023-02721-7.
 19. Wang J, Sun J, Gao L, Zhang D, Chen L, Wu T. Common and unique dysconnectivity profiles of dorsal and median raphe in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2023;44:1070-8. doi: 10.1002/hbm.26139.
 20. Qamhawi Z, Towey D, Shah B, Pagano G, Seibyl J, Marek K, et al. Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain* 2015;138:2964-73. doi: 10.1093/brain/awv215.
 21. Kwon EH, Tennagels S, Gold R, Gerwert K, Beyer L, Tönges L. Update on CSF biomarkers in Parkinson's disease. *Biomolecules* 2022;12:329. doi: 10.3390/biom12020329.
 22. Tao M, Dou K, Xie Y, Hou B, Xie A. The associations of cerebrospinal fluid biomarkers with cognition, and rapid eye movement sleep behavior disorder in early Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2022;16:1049118. doi: 10.3389/fnins.2022.1049118.
 23. Bäckström D, Linder J, Jakobson Mo S, Riklund K, Zetterberg H, Blennow K, et al. NfL as a biomarker for neurodegeneration and survival in Parkinson disease. *Neurology* 2020;95:e827-38. doi: 10.1212/WNL.0000000000010084.
 24. Gu L, Zhang P, Gao R, Shu H, Wang P. Predictive value of serum neurofilament light chain for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2024;16:1465016. doi: 10.3389/fnagi.2024.1465016.
 25. Brian E, Hannah K. Harvard Ascending Arousal Network Atlas - Version 2.0 Dataset. Dryad 2023. <https://doi.org/10.5061/dryad.zw3r228d2>
 26. Alberico SL, Cassell MD, Narayanan NS. The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 2015;5:51-5. doi: 10.1016/j.baga.2015.06.001.
 27. Benarroch EE. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *Mov Disord* 2007;22:673-84. doi: 10.1002/mds.21351.
 28. Mulkey SB, DeBiasi RL, du Plessis AJ. Cerebral infarction due to Zika virus. *J Neurol Sci* 2018;387:109-10. doi: 10.1016/j.jns.2018.01.032.

Fonksiyonel Hareket Bozukluğu Olan Hastalarda Görsel Derecelendirme Ölçeği Kullanılarak Serebral Kortikal Atrofinin Değerlendirilmesi

TUĞBA EYİGÜRBÜZ, ZERRİN YILDIRIM, EBRU MERİÇ, NİLÜFER KALE

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Fonksiyonel hareket bozukluğu (FHB), istemli hareketlere benzeyen ve tıbbi olarak açıklanamayan, organik nedenlere bağlanamayan anormal hareketleri tanımlar. Yapısal bir bozukluktan ziyade işlevsel bir bozukluk olarak kabul edilir ve temel nörolojik hastalık olmaksızın motor fonksiyonun bozulması ile karakterizedir.^[1] Nöroloji kliniklerindeki yatan hastalarda FHB prevalansının %1 ile %9 arasında olduğu sürekli olarak bildirilirken, insidansı yılda 100.000 nüfusta 4 ile 12 arasındadır.^[2]

Fonksiyonel hareket bozukluğu, tremor, distoni, miyoklonus, parkinsonizm, yürüme bozuklukları gibi çeşitli fenotiplerde ortaya çıkabilir. En sık görülen alt tipler arasında fonksiyonel tremor (%50), fonksiyonel distoni (%25) ve fonksiyonel miyoklonus (%10) bulunur.^[3] Fonksiyonel hareket bozukluğu tanısı DSM-5'te "Fonksiyonel Nörolojik Semptom Bozuklukları" başlığı altında sınıflandırılmakta olup, tanı kriterleri arasında motor fonksiyonda bozulma, semptomların klinik bulgularla uyumsuzluğu, semptomların diğer tıbbi veya nörolojik durumlarla açıklanamaması ve belirgin sıkıntı veya işlevsel bozulmaya neden olması yer alır.^[4]

Fonksiyonel hareket bozukluğunun patofizyolojisi hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Güncel görüşe göre, FHB'nin altında yatan mekanizmalar arasında anormal beyin aktivasyon paternleri, sensorimotor entegrasyon bozuklukları, dikkat kontrol mekanizmalarındaki değişiklikler ve duygusal işleme sistemlerindeki bozukluklar yer almaktadır.^[5,6]

Fonksiyonel hareket bozukluğu olan hastalarda gri madde hacimlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla farklı olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, Aybek ve arkadaşları^[7] fonksiyonel nörolojik semptomları olan hastalarda sağ singulat ve sol amigdala hacimlerinde azalma bildirmiştir. Benzer şekilde, Perez ve ark.^[8]

fonksiyonel hareket bozukluğu olan hastalarda bazal gangliyon, talamus ve sensorimotor kortekste volumetrik değişiklikler saptamıştır. Bununla birlikte, literatürde tutarsız sonuçlar da bildirilmiş olup, bazı çalışmalarda anlamlı yapısal farklılıklar gösterilememiştir.^[9]

Voxel bazlı morfometri ve korteks kalınlığı analizi gibi otomatik volumetrik analiz yöntemleri, beyindeki yapısal değişiklikleri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (American Academy of Neurology, 18 Aralık 2024). Bununla birlikte, bu yöntemler teknik uzmanlık gerektirmekte ve klinik pratikte her zaman uygulanabilir olmayabilmektedir. Görsel derecelendirme ölçekleri (Visual Rating Scales - VRS) ise, beyin atrofisinin klinik ortamda değerlendirilmesi için pratik bir alternatif sunmaktadır. Bu ölçekler, belirli beyin bölgelerindeki atrofiyi subjektif olarak derecelendirmeyi sağlar ve özellikle demans gibi nörodegeneratif hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılır.^[10,11]

Bu çalışmada, FHB tanılı hastalarda beyin korteks atrofisinin VRS kullanılarak değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız, FHB'nin yapısal beyin değişiklikleriyle ilişkisini anlamaya katkıda bulunmayı ve bu bozukluğun patofizyolojisine ışık tutmayı hedeflemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmaya, nöroloji polikliniğine başvuran ve DSM-5 tanı kriterlerine göre FHB tanısı konan 15 hasta (9 kadın, 6 erkek) ve demografik verileri benzer 15 sağlıklı gönüllü (8 kadın, 7 erkek) dahil edildi. Katılımcıların tümü çalışma protokolü hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Fonksiyonel hareket bozukluğu tanısı, hareket bozuklukları konusunda uzman nörologlar

tarafından klinik değerlendirme ve tanısal testlerle konuldu. Tanı kriterleri arasında anormal hareketin diğer nörolojik hastalıklarla açıklanamaması, dikkatin dağıtılması ile semptomların değişmesi veya kaybolması, hareketin fizyolojik özelliklere uymaması gibi bulgular yer aldı.^[12]

Dışlama kriterleri arasında yapısal beyin lezyonları, nörodejeneratif hastalıklar, nörogelişimsel bozukluklar, psikotik bozukluklar, madde kullanım bozuklukları ve MRG kontrendikasyonları (klostrofobi, kalp pili, ferromanyetik implantlar vb.) bulunmaktaydı.

Veri toplama

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu), klinik özellikleri (semptom başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar) ve FHB fenotipi (tremor, distoni, miyoklonus, yürüme bozukluğu vb.) kaydedildi.

Ruh hali semptomları, Beck Depresyon Envanteri (BDI) ve Beck Anksiyete Envanteri (BAI) kullanılarak değerlendirildi.

Görüntüleme protokolü

Tüm katılımcılar, 1.5 Tesla MR cihazı (Siemens Magnetom Aera, Erlangen, Almanya) kullanılarak beyin MRG incelemesine tabi tutuldu. Görüntüleme protokolü, koronal T1 ağırlıklı sekanslar içermektedir.

Görsel derecelendirme

Beyin korteks atrofisi, birbirinden bağımsız iki nörolog tarafından görsel derecelendirme ölçeği Görsel Derecelendirme Ölçeği (Visual Rating Scale, VRS) kullanılarak değerlendirildi. Değerlendiriciler, hastaların klinik bilgilerine kör olarak çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki beyin bölgeleri iki taraflı olarak incelendi:

1. Anterior singulat sulkus
2. Anterior temporal lob
3. Medial temporal lob
4. Anterior hipokampal sulkus
5. Kollateral sulkus
6. Posterior singulat sulkus

Her bölge, atrofi derecesine göre Likert skalasında puanlandı:

- 0: Atrofi yok
- 1: Hafif atrofi

- 2: Orta derecede atrofi
- 3: Şiddetli atrofi
- 4: Çok şiddetli atrofi (sadece medial temporal lob için)

Değerlendiriciler arası güvenilirlik, sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanılarak hesaplandı. Analizlerde iki değerlendiricinin ortalama puanları kullanıldı.

BULGULAR

Demografik ve klinik özellikler

Fonksiyonel hareket bozukluğu tanımlı hastaların dokuzu kadın (%60), altısı erkek (%40) olup, yaş ortancası 43 (30-55) yıl idi. Kontrol grubundaki katılımcıların sekizi kadın (%53.3), yedisi erkek (%46.7) olup, yaş ortancası 41 (32-53) yıl idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Fonksiyonel hareket bozukluğu grubunda, hastalık süresi ortancası 24 (8-60) ay olarak saptandı. Hastaların FHB fenotipleri şu şekildeydi: tremor ($n=3$, %20), tek taraflı yüz yarısında kasılma ($n=3$, %20), distonik postür ($n=3$, %20), konuşma bozukluğu ($n=1$, %6.7), hemiparezi ($n=1$, %6.7), çift görme (ekstraoküler kas hareketlerinde bozulma) ($n=1$, %6.7), yürüme bozukluğu ($n=1$, %6.7), ballismus benzeri hareketler ($n=1$, %6.7) ve koreatetoz benzeri hareketler ($n=1$, %6.7).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, FHB tanımlı hastaların beyin korteks atrofisi görsel derecelendirme ölçeği kullanılarak değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular, FHB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında kortikal atrofi açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

Fonksiyonel MRG çalışmaları, FHB hastalarında prefrontal korteks, singulat korteks, amigdala, bazal gangliyonlar ve sensorimotor ağlar arasındaki fonksiyonel bağlantılarda anormallikler olduğunu göstermiştir.^[13,14]

Bununla birlikte, FHB'de yapısal beyin değişiklikleri konusunda literatürde tutarsız bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalar, FHB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla belirli beyin bölgelerinde gri madde hacminde azalma olduğunu bildirmiştir. Örneğin, Aybek ve ark.^[15]

(fonksiyonel nörolojik bozukluğu olan hastalarda sağ anterior singulat korteks ve sol amigdalada hacim azalması saptamıştır. Benzer şekilde, Perez ve ark.^[8] fonksiyonel motor semptomları olan hastalarda bazal gangliyonlar, talamus ve sensorimotor kortekste volümetrik değişiklikler bildirmiştir. Öte yandan, Nicholson ve ark.^[9] fonksiyonel nörolojik semptom bozukluğu olan hastaların beyin yapısında anlamlı değişiklikler saptamamıştır. Çalışmamızda, FHB hastalarında yapısal açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, gözlenen değişikliklerin yapısal olmaktan ziyade nöronal bağlantılardaki elektrokimyasal değişikliklerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, FHB hastalarında depresyon ve anksiyete skorlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, literatürdeki önceki çalışmalarla uyumludur. Fonksiyonel hareket bozukluğu hastalarında psikiyatrik komorbiditelerin yaygın olduğu bilinmektedir. Stone ve ark.^[16] fonksiyonel nörolojik semptom bozukluğu olan hastaların %32'sinde depresyon, %21'inde anksiyete bozukluğu saptamıştır. Depresyon ve anksiyete, FHB'nin doğrudan nedeni olmaktan ziyade, hastalığın sonucu veya birlikte görüldüğü durumlar olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, duygusal faktörlerin FHB patogenezinde rol oynayabileceği de düşünülmektedir.^[6]

Çalışmamızın sonuçları, FHB hastalarında belirgin bir kortikal atrofi olmadığını gösteren önceki bazı çalışmaları desteklemektedir.^[17] Bu bulgular, FHB'nin primer olarak fonksiyonel bir bozukluk olduğu ve majör yapısal beyin değişiklikleri olmadan da ortaya çıkabileceği görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, mevcut çalışmada görsel derecelendirme ölçeği kullanılmış olup, bu yöntem otomatik volümetrik analiz yöntemlerine kıyasla daha subjektif ve daha az hassas olabilir. Görsel derecelendirme ölçekleri, klinik uygulamada pratik olmasına rağmen, minimal veya bölgesel değişiklikleri saptamada sınırlı kalmış olabilir.

Literatürde kronik stres ve depresif bozuklukların, medial prefrontal korteks (mPFC) ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde nöronal atrofi ve sinaptik kayıp ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.^[18] Özellikle majör depresif bozuklukta, nöroplastisitenin bozulduğu ve bu durumun kortikal atrofi ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda FHB hastalarında depresyon ve

anksiyete skorlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olmasına rağmen, kortikal atrofi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, FHB'deki psikiyatrik komorbiditelerin, organik depresif bozukluklardan farklı nörobiyolojik mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Fonksiyonel hareket bozukluğundaki depresyon ve anksiyete semptomları, hastalığın sonucu olarak gelişebilir ve klinik seyir içinde kronik kortikal değişikliklere neden olacak kadar uzun süreli olmayabilir. Alternatif olarak, FHB hastalarındaki duygudurum semptomları, majör depresif bozukluktan farklı nöronal devreleri etkileyebilir veya bu semptomlar nöronal atrofiye yol açan glutamaterjik eksitotoksisite gibi mekanizmalardan ziyade, fonksiyonel bağlantılardaki geçici değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Bu bulgular, FHB'nin primer olarak yapısal değil, fonksiyonel bir bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir.

Ayrıca örneklem boyutu görece küçüktür ve bu durum istatistiksel gücü sınırlandırmış olabilir. İkincisi, VRS subjektif bir değerlendirme yöntemi olup, otomatik volümetrik analiz yöntemlerine kıyasla daha az hassas olabilir. Üçüncüsü, çalışmamız kesitsel bir tasarıma sahip olup, longitudinal değişiklikleri değerlendirmemektedir. Son olarak, FHB heterojen bir bozukluk olup, çalışmamızdaki hastalar çeşitli fenotipleri temsil etmektedir. Farklı FHB alt tiplerinde farklı yapısal değişiklikler olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada FHB tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında beyin korteks atrofisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular, FHB'nin primer olarak fonksiyonel bir bozukluk olduğu ve belirgin yapısal beyin değişiklikleri olmadan da ortaya çıkabileceği görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, görsel derecelendirme ölçeği subjektif bir yöntem olduğundan, bulgularımızın otomatik volümetrik analiz gibi daha hassas yöntemlerle desteklenmesi önerilir. Ayrıca, daha büyük örneklem boyutlarıyla ve spesifik FHB alt tiplerini hedefleyen çalışmalar, bu bozukluğun nörobiyolojik temellerini daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.

Fonksiyonel hareket bozukluğu, tanı ve tedavisi halen zorlu olan bir durumdur. Bu bozukluğun patofizyolojisini daha iyi anlamak, daha etkili tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Gelecekteki çalışmalarda, FHB'nin nörobiyolojik mekanizmalarını daha kapsamlı bir

şekilde incelemek için multimodal görüntüleme yaklaşımları (yapısal MRG, fonksiyonel MRG, difüzyon tensor görüntüleme vb.) kullanılabilir. Ayrıca, FHB'nin farklı alt tiplerinde beyin yapısı ve fonksiyonunun karşılaştırılması, bu bozukluğun heterojenitesini daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Espay AJ, Aybek S, Carson A, Edwards MJ, Goldstein LH, Hallett M, et al. Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders. *JAMA Neurol* 2018;75:1132-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1264.
2. Carson A, Lehn A. *Epidemiology. Handb Clin Neurol* 2016;139:47-60. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00005-9.
3. Espay AJ, Lang AE. Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:32. doi: 10.1007/s11910-015-0556-y.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
5. Voon V, Brezing C, Gallea C, Ameli R, Roelofs K, LaFrance WC Jr, et al. Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain* 2010;133:1526-36. doi: 10.1093/brain/awq054.
6. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: Merging mind and brain. *Lancet Neurol* 2012;11:250-60. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70310-6.
7. Aybek S, Nicholson TR, Zelaya F, O'Daly OG, Craig TJ, David AS, et al. Neural correlates of recall of life events in conversion disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71:52-60. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2842.
8. Perez DL, Matin N, Williams B, Tanev K, Makris N, LaFrance WC Jr, et al. Cortical thickness alterations linked to somatoform and psychological dissociation in functional neurological disorders. *Hum Brain Mapp* 2018;39:428-39. doi: 10.1002/hbm.23853.
9. Nicholson TR, Aybek S, Craig T, Harris T, Wojcik W, David AS, et al. Life events and escape in conversion disorder. *Psychol Med* 2016;46:2617-26. doi: 10.1017/S0033291716000714.
10. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: Diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:967-72. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967.
11. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: A critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1225-33. doi: 10.1136/jnnp-2014-310090.
12. Espay AJ, Aybek S, Carson A, Edwards MJ, Goldstein LH, Hallett M, et al. Current Concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders. *JAMA Neurol* 2018;75:1132-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1264.
13. Voon V, Brezing C, Gallea C, Hallett M. Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. *Mov Disord* 2011;26:2396-403. doi: 10.1002/mds.23890.
14. Aybek S, Nicholson TR, O'Daly O, Zelaya F, Kanaan RA, David AS. Emotion-motion interactions in conversion disorder: An fMRI study. *PLoS One* 2015;10:e0123273. doi: 10.1371/journal.pone.0123273.
15. Aybek S, Nicholson TR, Zelaya F, O'Daly OG, Craig TJ, David AS, et al. Neural correlates of recall of life events in conversion disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71:52-60. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2842.
16. Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: A controlled study of 107 patients. *Brain* 2010;133:1537-51. doi: 10.1093/brain/awq068.
17. Sojka P, Slovák M, Věchetová G, Jech R, Perez DL, Serranová T. Bridging structural and functional biomarkers in functional movement disorder using network mapping. *Brain Behav* 2022;12:e2576. doi: 10.1002/brb3.2576.
18. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: An integrative model. *Mol Psychiatry* 2020;25:530-43. doi: 10.1038/s41380-019-0615-x.

Hemifasiyal Spazmlı Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi: Bir Vaka-Kontrol Çalışmasının Ön Raporu

NURSENA GARİPÇİN¹, ELİF SİNEM TATLI¹, ZEYNEP YÜZÜAK², MÜGE KUZU KUMCU³, NAZLİ DURMAZ ÇELİK¹, SERHAT ÖZKAN¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

³Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Hemifasiyal spazm (HFS), genellikle tek taraflı olan yüz kaslarının epizodik, istemsiz kasılmalarıyla karakterize, hastanın günlük aktivitelerini ve sosyal etkileşimlerini etkileyen kronik bir hareket bozukluğu olarak tanımlanır.^[1,2] Patofizyoloji, öncelikle yüz sinir kökü çıkış bölgesinin vasküler kompresyonun ve buna ikincil demiyelinizasyon ve efaptik transmisyon nedeni ile oluşmaktadır.^[2] Bununla birlikte, tümörler, vasküler malformasyonlar veya travma gibi sekonder nedenler de tanımlanmıştır.^[3]

Epidemiyolojik olarak, HFS prevalansı 100.000 kişide 9 ila 12 arasında değişmektedir ve belirgin bir kadın baskınlığı vardır (yaklaşık 2:1 oranı).^[4] Klinik bulgular genellikle göz çevresinde aralıklı seğirmelerle başlar, aylar veya yıllar içinde alt yüz kaslarını da içerecek şekilde ilerleyerek yüz simetrisini, ifadesini ve hastanın öz imajını tehlikeye atar.^[5]

Psikososyal sonuçlar derin olup, kontrol edilemeyen ve öngörülemeyen yüz hareketleri nedeniyle utanç, öz-bilinç, kaygı, depresyon ve sosyal geri çekilme gibi önemli etkilere sahiptir.^[6,7] Sonuç olarak, HFS'yi yönetmek nörologlar, psikologlar, rehabilitasyon uzmanları ve sosyal hizmet uzmanlarını içeren kapsamlı, çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir.^[8]

Bu çalışma, HFS hastalarında yaşam kalitesinin çok boyutlu yönlerini araştırarak, belirli psikososyal etkileri vurgulamak ve bütünsel bakım stratejilerinin önemini vurgulamak için bulguları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktadır.

YÖNTEMLER

Katılımcılar

Bu çalışmaya nöroloji polikliniğimizde hemifasiyal spazm tanısı almış 18 hasta dahil edildi. Kontrol grubu 17 yaş ve cinsiyete uygun sağlıklı

gönüllüden oluşuyordu. Dışlama kriterleri arasında eş zamanlı nörolojik bozukluklar, ciddi psikiyatrik bozukluklar, yakın zamanda cerrahi müdahaleler veya son üç ay içinde botulinum toksin tedavisi yer alıyordu. Etik kurul onayı sonrası bilgilendirilmiş onam alınan tüm katılımcılar çalışmaya dahil edildi.

Değerlendirme araçları

Yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan ölçekler:

- Beck Anksiyete Envanteri (BAI) ve Beck Depresyon Envanteri (BDI) duygudurumları değerlendirdi.
- Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) uyku bozukluklarını değerlendirdi.
- Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (DSÖYKÖ) ile fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel alanlarda genel yaşam ölçüldü.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 25 (IBM Corp., Armonk, NY. ABD) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Demografik özellikler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlendi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki farklar Mann-Whitney U testi, Fisher exact test ve ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. Önem $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Hemifasiyal spazm ve kontrol grubundaki hastaların yaş, cinsiyet ve eğitim, dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.740$). Anksiyete (BAÖ) ve depresyon (BDÖ) ölçeklerinde HFS grubunda daha yüksek puanlar gözlenmiş, özellikle "yüksek depresyon" yalnızca HFS grubunda görülmüştür; ancak bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Benzer şekilde, uyku kalitesi (PUKI) bakımından gruplar

arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, HFS hastalarında hafif ve kötü uyku kalitesi oranları daha yüksektir. WHOQOL-BREF değerlendirmelerinde HFS grubunda psikolojik, sosyal ve çevresel alanlarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğu gözlenmiş, özellikle sosyal alanda düşük yaşam kalitesi oranı dikkat çekmiştir; ancak bu farklılıklar da istatistiksel anlamda anlamlı bulunmamıştır. Bu veriler, HFS'nin yalnızca motor semptomlarla sınırlı kalmayıp, hastaların psikolojik durumlarını,

sosyal yaşamlarını ve çevresel memnuniyetlerini de etkilediğini ve bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğini göstermektedir. Sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Bulgularımız, HFS hastalarında artan anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları bildiren önceki literatürle uyumludur. Kişilerarası

Tablo 1 Hemifasiyal spazm tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri ve yaşam kalitesi ölçeklerine göre dağılımları							
	Hemifasiyal spazm (n=18)			Sağlıklı kontrol (n=17)			
	n	%	Ort.±SS	n	%	Ort.±SS	p
Yaş (yıl)			54.2±2.37			43.94±3.01	0.07 ^a
Cinsiyet Kadın	10	55,6		8	44,4		0.740 ^b
BAÖ							0.861 ^c
Yok	8	44.4		8	47.1		
Hafif	2	11.1		2	11.8		
Orta	4	22.2		5	29.4		
Yüksek	4	22.2		2	11.8		
BDÖ							0.407 ^c
Yok	7	38.9		10	58.8		
Hafif	6	33.3		4	23.5		
Orta	3	16.7		3	17.6		
Yüksek	2	11.1		0	0		
PUKi							0.809 ^c
İyi	6	33.3		4	23.5		
Hafif	9	50		10	58.8		
Kötü	3	16.7		3	17.6		
DSÖYKÖ							0.783 ^c
Fiziksel	2	11.1		1	5.9		
Düşük	12	66.7		13	76.5		
Orta	4	22.2		3	17.6		
Yüksek							
DSÖYKÖ							0.705 ^c
Psikolojik	4	22.2		4	22.2		
Düşük	7	38.9		7	38.9		
Orta	7	38.9		7	38.9		
Yüksek							
DSÖYKÖ							0.226 ^c
Sosyal	4	22.2		1	5.9		
Düşük	8	44.4		12	70.6		
Orta	6	33.3		4	23.5		
Yüksek							
DSÖYKÖ							0.154 ^c
Çevresel	2	11.1		3	17.6		
Düşük	10	55.6		4	23.5		
Orta	6	33.3		10	58.8		
Yüksek							

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; PUKi: Pittsburg Uyku Kalitesi indeksi; DSÖYKÖ: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği; ^a Mann-Whitney U test; ^b Fisher exact test; ^c Ki-kare testi.

ilişkilerin bozulması ve duygusal sıkıntı gibi psikososyal sonuçlar, mevcut kanıtları güçlendirmektedir.^[7,9] Bulgularımız mevcut eğilimleri desteklerken, küçük örneklem boyutu istatistiksel gücü sınırladığı düşünülmektedir.

Önceki araştırmalarda, botulinum toksin enjeksiyonları ve mikrovasküler dekompresyon cerrahisi gibi etkili tedavi stratejilerini vurgulayarak hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiştir.^[3,10] Yi ve ark.^[8] hasta ihtiyaçlarını kapsamlı bir şekilde ele almak için tedavi protokollerine psikolojik müdahalelerin entegre edilmesinin önemini vurgulamıştır. Çalışmamız ayrıca bireysel psikososyal profillere göre uyarlanmış multidisipliner müdahalelerin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olması ve kesitsel yapısı genelleştirilebilirliği sınırlamaktadır. Gelecekteki araştırmalar daha büyük kohortları, uzunlamasına takipleri ve ek nesnel ölçümleri içermelidir. Kombine psikososyal ve farmakolojik müdahalelerin etkinliğini değerlendirmek, önemli bir gelecekteki araştırma yönünü temsil etmektedir.

Sonuç olarak, hemifasiyal spazm, fiziksel belirtilerin ötesinde hastanın yaşam kalitesini derinden etkileyerek psikolojik sağlığı, sosyal etkileşimleri ve çevresel uyumu önemli ölçüde etkilemektedir. Bulgularımız, nörolojik, psikolojik ve sosyal müdahaleleri standart bakım protokollerine entegre eden kapsamlı, multidisipliner yaklaşımları desteklemektedir.

Bu daha geniş etkilere ilişkin farkındalığın artırılması, erken teşhis ve uyarlanmış tedavi stratejilerini kolaylaştırarak iyileştirilmiş bütünsel hasta sonuçlarını teşvik eder.

KAYNAKLAR

1. Abbruzzese G, Berardelli A, Defazio G. Hemifacial spasm. *Handb Clin Neurol* 2011;100:675-80. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00048-3.
2. Hermier M. Imaging of hemifacial spasm. *Neurochirurgie* 2018;64:117-23. doi: 10.1016/j.neuchi.2018.01.005.
3. Jannetta PJ, Kassam A. Hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255-6. doi: 10.1136/jnnp.66.2.255a.
4. Tan NC, Chan LL, Tan EK. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM* 2002;95:493-500. doi: 10.1093/qjmed/95.8.493.
5. Girard B, de Saint Sauveur G, Tatry M, Abdellaoui M, Tassart M. Hemifacial spasm. Etiology and management. *J Fr Ophtalmol* 2021;44:382-90. doi: 10.1016/j.jfo.2020.08.004.
6. Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. *J Neurol Sci* 2015;356:27-31. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.032.
7. Lawes-Wickwar S, McBain H, Mulligan K, Ezra DG. The psychosocial impact of facial dystonia: A systematic review. *Neuropsychol Rev* 2021;31:175-88.
8. Yi X, Fang X, Liu Z. Multidisciplinary management of hemifacial spasm. *J Neurol Sci* 2022;43:1731-8.
9. Rudzińska M, Wójcik M, Szczudlik A. Hemifacial spasm nonmotor and motor-related symptoms. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2012;18:165-8.
10. Tambasco N, Filidei M, Nigro P, Parnetti L, Simoni S. Botulinum toxin for the treatment of hemifacial spasm: An update on clinical studies. *Toxins (Basel)* 2021;13:881. doi: 10.3390/toxins13120881.

Parkinson Hastalığında Bilişsel Rezerv ve Belleğin Tedavi Uyumu ile İlişkisi

EMRAH EMRE DEVECİ¹, AYDAN KARAKUŞ², SERKAN AKSU³, GÜLNİHAL KUTLU GÜNERGİN²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yaşlı Sağlığı Doktora Programı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Muğla

Parkinson hastalığı (PH)'nda tedaviye suboptimal uyumun görülme sıklığı %10 ile %67 arasında değişmektedir.^[1-3] Antiparkinson ilaçlara yetersiz uyum, erken tedavi değişikliklerine, artan semptomlara ve kötü sonuçlara yol açabilir.^[4,5] Parkinson hastalığı olan bir toplumda sigorta taleplerinin retrospektif ikincil analizinde ilaçlara uyumsuzluk ile hem tıbbi hem de toplam sağlık hizmeti maliyetleri arasında büyük bir pozitif ilişki bildirilmiştir.^[6] Parkinson hastalığı ilaçlarına daha fazla uyumun daha düşük toplam sağlık bakımı harcaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[7,8] Çeşitli çalışmalarda tedaviye uyumun PDQ-39 (Parkinson Hastalığı Anketi-39 [Yaşam Kalitesi Anketi]) ile ilişkisi arasında farklı sonuçlar mevcuttur. Chemello ve ark.nın^[9] yaptıkları çalışmada tedaviye uyum ile PDQ-39 arasında anlamlı ilişki saptanmazken, Daley ve ark.nın^[10] yaptıkları çalışmada tedaviye uyum PDQ-39'un bazı alanlarında iyileşme ile ilişkili bulunmuştur.

Bilişsel rezerv pratik bir şekilde beyin bilişsel bozukluğa karşı korunma ve kompanse etme kapasitesini değerlendirdiği gösterilen bir parametre olup PH tanılı bireylerde de var olan bilişsel bozukluğu ve gelecekteki bilişsel kaybı yordadığı gösterilmiştir.^[11] Ayrıca sözel akıcılık ve planlama gibi yürütücü işlevler ya da anlık bellek gibi bilişsel işlevlerin performansını yordadığı da gösterilmiştir.^[12]

İleriye dönük bellek, niyet oluşturma ve uygulayabilmeyi içermektedir ve PH tanılı bireylerde de bozulmuş olduğu hem öz bildirim ölçekleri hem de laboratuvar testleri ile tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.^[13-16] Günün belirli zamanlarında uygun dozda ilaç kullanmak, bir niyet oluşturma ve uygulama faaliyetidir. Bunu destekleyecek şekilde tedavi uyumu ve ileriye dönük bellek arasında ilişki olduğu,

Huntington hastalığı ve diğer çeşitli durumlarda gösterilmiştir.^[17,18] Parkinson hastalığı tanılı bireylerin çok sayıda farklı zaman diliminde düzenli olarak ilaç alması gerekmektedir bu nedenle tedavi uyumunu sürdürmede ileriye dönük bellek işlevlerinin önemli bir rolü olabileceği düşünülmüştür ancak daha önce tedavi uyumu ve ileriye dönük bellek arasındaki ilişki PH tanılı bireylerde incelenmemiştir.

Her ne kadar PH tanılı bireylerde bilişsel bozuklukların tedavi uyumu ile ilişkisi gösterilmişse de^[19,20] klinik pratikte kapsamlı nöropsikolojik test bataryalarının uygulanması çoğu zaman mümkün olmamaktadır.^[18] Bilişsel bozuklukların ilaç uyumu üzerine olan etkisinin kapsamlı nöropsikiyatrik batarya yerine bilişsel rezerv ve ileriye dönük bellek gibi kolayca uygulanabilen ölçümlerle değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Ancak daha önce PH tanılı bireylerde bilişsel rezerv, ileriye dönük bellek ve tedavi uyumu arasındaki ilişki incelenmemiştir.

YÖNTEMLER

Çalışmaya Ağustos 2023 - Temmuz 2024 arasında Muğla Eğitim Araştırma Hastanesi Parkinson polikliniğine başvuran 65 yaş ve üstü toplam 102 Parkinson hastası (59 erkek, 43 kadın) alınmıştır.

Çalışmaya, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine^[21] göre PH tanısı almış olan ve Hoehn&Yahr^[22] evre 1-2-3 evresinde olan, son bir aydır PH'nin motor bulgularına yönelik stabil bir tedavi rejimi alan, okuryazar ve testlerde verilen yönergeleri anlayabilen minimental test (MMT) skoru normal olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.^[23,24] Çalışma öncesi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23/03/2023

tarikh ve 7/XIVsayılı kararı ile kabul edilen etik kurulu onayı alınmıştır. Tüm katılımcılardan çalışmaya katılmadan önce bilgilendirmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Bilinen mental retardasyon tanısı ya da psikiyatrik tanısı olan, klinik görüşmeyi ve testlerinin anlaşılmasını ve doldurulmasını engelleyecek nitelikteki akli, duysal ve fiziki engelliliği olan, bilinen ciddi karaciğer-böbrek hastalığı olan, sigara ya da alkol dışında psikoaktif madde kullanan, son bir aydır PH'nin motor bulgularına yönelik tedavi rejimi düzensiz olan, serebrovasküler olay, demans, epilepsi, travmatik beyin hasarı gibi motor, duysal ve bilişsel belirtilere yol açan nörolojik hastalıklara sahip olan, Hoehn & Yahr evresi 4 ve üstünde olan, Parkinson hastalığı dışındaki bir nedene bağlı olarak parkinsonizm bulgularına sahip olman kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm hastalara aynı Nöroloji uzman hekimi tarafından ayrıntılı nörolojik muayene yapılmış ve UPDRS skorları,^[25] levodopa ekivalan skorları, sosyodemografik ve klinik veriler kaydedilmiştir. Araştırmamızda hepsinin Türkçe geçerlik çalışması yapılmış olan "İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği (İGYBÖ)" (yüksek skorlar daha kötü bellek ile ilişkili),^[26,27] "Bilişsel Rezerv İndeksi (BRİ)"^[28,29] (yüksek skorlar daha iyi bilişsel rezerv ile ilişkili) ve "Modifiye Morisky Ölçeği (MMÖ)" (yüksek skorlar daha iyi tedaviye uyumla ile ilişkili)^[30,31] kullanılmıştır.

İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS 25.0 versiyon (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılım programı ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirildi. Değişkenler arasında

Tablo 1

Katılımcıların UPDRS ve UPDRS alt skorları, BRİ ve alt skorları, MMÖ ve alt skorları, İGYBÖ toplam skoru, İYB ve GYB skorları ve alt skorları, Hoehn & Yahr evresi ve levodopa ekivalan dozları

UPDRS-1	UPDRS-2	UPDRS-3	UPDRS-4	UPDRS	Hoehn & Yahr	LED	
8.36 (1-24)	12.07 (1-32)	36.64 (12-65)	1.12 (0-11)	57.27 (22-128)	1.97 (1-3)	600.52 (75-1790)	
BRİ-Eğitim	BRİ-Çalışma etkinliği	BRİ-Boş zaman haftalık	BRİ-Boş zaman aylık	BRİ-Boş zaman yıllık	BRİ-Boş zaman sabit	BRİ-Boş zaman toplam	BRİ-Toplam
6.49 (0-25)	26.85 (0-75)	53.2 (0-225)	28.29 (0-170)	9.95 (0-110)	8.06 (0-52)	98.5 (2-491)	132.85 (42-541)
İYB	İYB kısa süreli öz ipuçlu	İYB kısa süreli çevresel ipuçlu	İYB uzun süreli öz-ipuçlu	İYB uzun süreli çevresel ipuçlu			
13.65 (9-31)	4.15 (2-9)	3.62 (2-8)	2.82 (2-10)	3.02 (2-8)			
GYB	GYB kısa süreli öz ipuçlu	GYB kısa süreli öz -ipuçlu	GYB uzun süreli öz-ipuçlu	GYB uzun süreli çevresel ipuçlu	İGYBÖ		
13.04 (8-31)	4.24 (2-10)	2.81 (2-10)	3.15 (2-10)	2.82 (2-7)	26.69 (16-59)		
MMÖ Toplam	MMÖ motivasyon puanı	MMÖ bilgi düzeyi puanı					
4.87 (0-6)	2.2 (0-3)	2.69 (0-3)					

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, GYB: Geriye yönelik bellek ölçeği; BRİ: Bilişsel rezerv indeksi; MMÖ: Modifiye Morisky Ölçeği; İGYBÖ: İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği; İYB: İleriye yönelik bellek; LED: Levodopa ekivalan dozu. Ortalama ve minimum maksimum değerler.

bağımlılık olup olmadığı, Pearson ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan verilerde gruplar arası farklılıklar Mann-Whitney U testleri ile incelendi. Korelasyonları değerlendirmek için Spearman testi kullanıldı.

BULGULAR

Örneklemin yaş ortalaması 73.63 (65-90) yıl saptandı. Çalışmaya 59 erkek (%58) 43 kadın (%42) hasta dahil edildi. Ortalama eğitim süresi 6.43 yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı 67.5, ortalama hastalık süresi 6.37 (3 ay-24) yıl saptandı.

Katılımcıların UPDRS ve UPDRS alt skorları, BRİ ve alt skorları, MMÖ ve alt skorları, İGYBÖ toplam skoru, ileriye yönelik bellek (İYB) ve GYB skorları ve alt skorları, Hoehn & Yahr evresi ve

Levodopa ekivalan dozları ile ilgili tanımlayıcı bilgiler Tablo 1’de verilmiştir.

MMÖ motivasyon puanının yüksek olma oranı; kadınlarda, erkeklere kıyasla daha yüksek (%93-73, $p=0.01$), 5 yıl altında hastalık süresi olanlarda, 5 yıl ve üzerinde hastalık süresi olanlara kıyasla daha yüksek (%90-72.1, $p=0.028$), motor komplikasyonu olmayanlarda, olanlara kıyasla daha yüksek (%97.3-60.9, $p=0.004$), BRİ boş zaman haftalık skoru 50 ve üstünde olanlarda, 50’nin altında olanlara kıyasla daha yüksek (%98.2-88.9, $p=0.046$) bulunmuştur.

Modifiye Morisky ölçeği toplam puanı ile İYB “uzun süreli öz-ıpuçlu” alt skoru ($p=0.043$), İYB “kısa süreli çevresel-ıpuçlu” alt skoru ($p=0.049$), UPDRS-1 skoru ($p=0.022$), levodopa ekivalan dozu ($p=0.042$) arasında anlamlı negatif korelasyon

Tablo 2
Araştırılan bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki anlamlı korelasyon analizleri

Correlations			MMÖ	MMÖ Sayısal motivasyon puanı
Spearman's rho	MMÖ	Korelasyon katsayısı	1.000	0.880**
	UPDRS-1	Korelasyon katsayısı	-0.226*	-0.226*
		Sig. (2-tailed)	0.022	0.022
		N	102	102
	UPDRS-4	Korelasyon katsayısı	-0.194	-0.253*
		Sig. (2-tailed)	0.051	0.010
		N	102	102
	Levodopa ekivalan dozu	Korelasyon katsayısı	-0.203*	-0.214*
		Sig. (2-tailed)	0.041	0.031
		N	102	102
	İYB kısa süreli çevresel ıpuçlu skoru	Korelasyon katsayısı	-0.196*	-0.231*
		Sig. (2-tailed)	0.049	0.020
		N	102	102
	İYB uzun süreli öz- ıpuçlu	Korelasyon katsayısı	-0.201*	-0.179
		Sig. (2-tailed)	0.043	0.072
		N	102	102

MMÖ: Modifiye Morisky Ölçeği; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; İYB: İleriye yönelik bellek.

Tablo 3
Modifiye Morisky ölçeği bilgi düzeyi puanı düşük olanlarda anlamlı farklı bulunan bağımsız değişkenlerin istatistik bilgileri

Test istatistiği ^a				
UPDRS-1	139.000	4795.000	-2.127	0.033
BRİ-Boş zaman haftalık	147.000	168.000	-2.014	0.044
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; a. Grouping variable: MMO bilgi kategorik 0-1: düşük: 0. 2 ve üstü yüksek: 1.				

Tablo 4
Modifiye Morisky ölçeği motivasyon puanı düşük olanlarda anlamlı farklı bulunan bağımsız değişkenlerin istatistik bilgileri

Test statistics ^a	Mann-Whitney U test	Wilcoxon Signed-Rank test	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Hastalık süresi	517.500	4003.500	-2.340	0.019
UPDRS-1	484.000	3970.000	-2.627	0.009
UPDRS-2	557.500	4043.500	-1.988	0.047
UPDRS-4	532.500	4018.500	-3.007	0.003
UPDRS	533.000	4019.000	-2.197	0.028
Levodopa ekivalan dozu	549.000	4035.000	-2.059	0.039
BRİ-Boş zaman yıllık	624.000	4110.000	-2.040	0.041
İYB	559.500	4045.500	-1.978	0.048
GYB	540.000	4026.000	-2.151	0.031
r-short term self cued	561.000	4047.000	-1.990	0.047

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; BRİ: Bilişsel rezerv indeksi; GYB: Geriye yönelik bellek ölçeği; a: Grouping variable; İYB: İleriye yönelik bellek; MMO motivasyon kategorik 0-1: düşük: 0 ,2 ve üstü yüksek: 1.

bulunmuştur. Modifiye Morisky ölçeği motivasyon puanı ile İYB “kısa süreli çevresel-ipuçlu” bellek alt skoru ($p=0.02$), UPDRS-1 skoru ($p=0.022$), UPDRS-4 skoru, levodopa ekivalan dozu ($p=0.031$) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Korelasyon analizi sonuçları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Modifiye Morisky ölçeği bilgi düzeyi puanı düşük olanlarda, UPDRS-1 puanları yüksek ve BRİ boş zaman haftalık puanları düşük ($p<0.05$) bulunmuştur (Tablo 3). Modifiye Morisky ölçeği motivasyon puanı düşük olanlarda, UPDRS-1, UPDRS-2, UPDRS-4, UPDRS, levodopa ekivalan dozu, BRİ-Bos Zaman YILLIK skoru İYB skoru, GYB skoru, GYB kısa süreli öz ipuçlu skoru yüksek bulunmuştur. Bu istatistiklerin sonuçları Tablo 4’te verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda ileriye yönelik bellek (İYB) “uzun süreli öz-ipuçlu” alt skoru, İYB “kısa süreli çevresel- ipuçlu” alt skorunun artışının tedaviye uyumsuzluğu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca UPDRS-1 ve UPDRS-4 skorlarının, levodopa ekivalan dozu düzeyinin artışının da tedaviye uyumsuzluğu artırdığı gösterilmiştir.

Modifiye Morisky ölçeği bilgi düzeyi puanı düşük olanlarda, UPDRS-1 puanları yüksek ve BRİ boş zaman haftalık puanları düşük ($p<0.05$)

bulunmuştur. Modifiye Morisky ölçeği motivasyon puanı düşük olanlarda, UPDRS-1, UPDRS-2, UPDRS-4, UPDRS, levodopa ekivalan dozu, BRİ-Boş Zaman YILLIK skoru İYB skoru, GYB skoru, GYB kısa süreli öz ipuçlu skoru yüksek bulunmuştur.

Erkek hastalar, beş yıl ve üzerinde hastalığı olanlarda, motor komplikasyonları olanlarda, BRİ boş zaman haftalık skoru 50’nin altında olanlarda tedaviye uyum daha kötü bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde Daley ve ark.^[10] çalışmalarında genç yaş ve uzun hastalık süresi, düşük tedaviye ile uyum ile ilişkili bulunmuştur. Biz sadece yaşlı popülasyonu incelediğimiz çalışmamızda yaş ile kötü tedaviye uyum arasında bir ilişki saptamadık. Bu çalışmayla benzer olarak beş yıl üzerinde hastalığı olanlarda tedaviye uyumun daha kötü olduğunu saptadık.

Malek ve Grosset’in^[32] çalışmasında hastalığın kötü klinik kontrolü ve tedavi rejimi kompleksliği kötü tedaviye uyumla ilişkili bulunmuştur. Zipprich ve ark.nın^[33] çalışmasında tedaviye uyumsuzluk erkek cinsiyetle ve yüksek nonmotor semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Biz de çalışmamızda erkek cinsiyette MMÖ motivasyon puanını daha düşük saptadık. Ayrıca benzer olarak MMÖ motivasyon puanı ve MMÖ toplam puanı ile Non Motor Sorunları değerlendiren UPDRS Bölüm 1 puanı arasında negatif korelasyon bulduk.

Radojević ve ark.nın^[34] çalışmalarında kötü tedaviye uyumla düşük başlangıç yaşı, levodopa ekivalan dozu, motor fluktuasyonların varlığı, halüsinasyonların varlığı, UPDRS toplam skoru, PH non motor semptomlar (motor olmayan bulgular) ölçeği^[35,36] skoru arasında ilişkili bulunmuştur. Ayrıca düşük tedaviye uyumu olan hasta alt grubunda UPDRS-3 skoru ve UPDRS-4 skoru tedaviye uyumu yüksek olan gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Biz çalışmamızda benzer olarak MMÖ motivasyon puanı ve MMÖ toplam puanı ile non motor sorunları değerlendiren UPDRS Bölüm 1 puanı arasında negatif korelasyon, MMÖ motivasyon puanı ile UPDRS-4 skoru arasında negatif korelasyon izledik. Bu çalışmaya paralel olarak MMÖ motivasyon puanı düşük olanlarda UPDRS-4 ve toplam UPDRS skorunu yüksek saptadık ancak UPDRS-3'te böyle bir bulgu izlemedik. Çalışmamızda bu çalışmada olduğu gibi yaşla tedaviye uyum arasında bir bulguya rastlamadık. Bu durum çalışmaya sadece 65 yaş ve üstü hastaların alınmış olmasından kaynaklanabilir. Mendorf ve ark.nın^[37] çalışmasında da non motor semptom sayısı düşük uyum grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Aggarwal ve ark.^[38] çalışmalarında hastalık süresi, yaş cinsiyet, kırsal yaşam, eğitim yılı arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Biz ise çalışmamızda erkek cinsiyette ve hastalık süresi beş yıl ve üzerinde olanlarda MMÖ motivasyon puanını düşük bulduk. Milovanovic ve ark.nın^[39] çalışmasında depresyon ve diğer non motor semptomlar tedaviye uyumu azaltmış bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak motor dalgalanmaların varlığının tedaviye uyumsuzluk riskini 2.8 kat artırdığı gösterilmiştir.^[39] Straka ve ark.nın^[19] yaptıkları çalışmada levodopa ekivalan dozu (bizim çalışmamızın aksine) ve UPDRS-1 skorları (çalışmamızla benzer) ile tedaviye uyum arasında ilişki bulunmamıştır. Sümbül Şekerci ve ark. nın^[40] çalışmasında UPDR-1 (çalışmamızla benzer), UPDRS-2 skorları (çalışmamızdan farklı) ile tedavi uyumu arasında negatif korelasyon, SEADL (Schwab ve England Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği) skorları^[41] ile tedavi uyumu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda tedaviye uyumun daha kötü bulunduğu, erkek hastalarda, beş yıl ve üzerinde hastalığı olanlarda, motor komplikasyonları olanlarda, BRİ boş zaman haftalık

skoru 50'nin altında olanlarda; İYB "kısa süreli çevresel-ıpuçlu" bellek alt skoru, UPDRS-1 skoru, UPDRS-4 skoru, levodopa ekivalan dozu, UPDRS-2 skoru, UPDRS-4 skoru, UPDRS toplam skoru, BRİ-Bos Zaman YILLIK skoru, İYB skoru, GYB skoru, GYB kısa süreli öz-ip uçlu skoru yüksek olanlarda, hastaya ilaca uyum için motivasyonunu artırıcı destekte bulunulması, hastanın ilaca uyumunu ve klinik durumunu iyileştirebilir.

Modifiye Morisky ölçeği bilgi düzeyi puanı düşük olan, UPDRS-1 skoru yüksek olan hastalarda ve BRİ boş zaman haftalık skoru düşük olan hastalarda, hastaya tedaviye uyumun önemi ile ilgili uygun bilgilendirme yapılması hastanın ilaca uyumunu ve klinik durumunu iyileştirebilir.

İleriye Yönelik Bellek (İYB) "uzun süreli öz-ıpuçlu" alt skoru, İYB "kısa süreli çevresel-ıpuçlu" alt skoru yüksek olan hastalarda tedaviye uyum için daha dikkatli olunmalıdır.

Bilişsel Rezerv İndeksi ve İGYBÖ tedaviyi uyumsuzluk riski yüksek olan hastaları belirlemede ve böylece bu hastalara uygun desteğin verilmesine katkı sağlayabilir. Bu destek hem hastanın klinik durumuna ve yaşam kalitesine olumlu etki edilmesine hem de hastalıkla ilgili sağlık maliyetlerinin azaltılmasına yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord* 2009;24:826-32. doi: 10.1002/mds.22112.
2. Grosset KA, Bone I, Reid JL, Grosset D. Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: A comparison of methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:249-51. doi: 10.1136/jnnp.2005.064709.
3. Grosset KA, Reid JL, Grosset DG. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1397-404. doi: 10.1002/mds.20525.
4. Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1502-7. doi: 10.1002/mds.20602.
5. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:513-7. doi: 10.1002/mds.20041.
6. Davis KL, Edin HM, Allen JK. Prevalence and cost of medication nonadherence in Parkinson's disease: Evidence from administrative claims data. *Mov Disord* 2010;25:474-80. doi: 10.1002/mds.22999.
7. Richy FF, Pietri G, Moran KA, Senior E, Makaroff LE. Compliance with pharmacotherapy and direct healthcare costs in patients with Parkinson's disease: A retrospective

- claims database analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:395-406. doi: 10.1007/s40258-013-0033-1.
8. Wei YJ, Palumbo FB, Simoni-Wastila L, Shulman LM, Stuart B, Beardsley R, et al. Antiparkinson drug adherence and its association with health care utilization and economic outcomes in a Medicare Part D population. *Value Health* 2014;17:196-204. doi: 10.1016/j.jval.2013.12.003.
 9. Chemello C, de Souza F, de Souza Patricio E, Farias MR. Pharmaceutical care as a strategy to improve the safety and effectiveness of patients? Pharmacotherapy at a pharmacy school: a practical proposal. *Braz J Pharm Sci* 2021;50:185-93.
 10. Daley DJ, Deane KH, Gray RJ, Clark AB, Pfeil M, Sabanathan K, et al. Adherence therapy improves medication adherence and quality of life in people with Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2014;68:963-71. doi: 10.1111/ijcp.12439.
 11. Hindle JV, Martyr A, Clare L. Cognitive reserve in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.08.010.
 12. Loftus AM, Gasson N, Lopez N, Sellner M, Reid C, Cocks N, et al. Cognitive reserve, executive function, and memory in Parkinson's disease. *Brain Sci* 2021;11:992. doi: 10.3390/brainsci11080992.
 13. Katai S, Maruyama T, Hashimoto T, Ikeda S. Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:704-9. doi: 10.1136/jnnp.74.6.704.
 14. Kliegel M, Altgassen M, Hering A, Rose NS. A process-model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2011;49:2166-77. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.024.
 15. Foster ER, McDaniel MA, Repovs G, Hershey T. Prospective memory in Parkinson disease across laboratory and self-reported everyday performance. *Neuropsychology* 2009;23:347-58. doi: 10.1037/a0014692.
 16. Raskin SA, Woods SP, Poquette AJ, McTaggart AB, Sethna J, Williams RC, et al. A differential deficit in time- versus event-based prospective memory in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2011;25:201-9. doi: 10.1037/a0020999.
 17. Sumida CA, Van Etten EJ, Lopez FV, Sheppard DP, Pirogovsky-Turk E, Corey-Bloom, et al. Medication management capacity and its neurocognitive correlates in Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2019;34:1121-6. doi: 10.1093/arclin/acy093.
 18. Zogg JB, Woods SP, Saucedo JA, Wiebe JS, Simoni JM. The role of prospective memory in medication adherence: A review of an emerging literature. *J Behav Med* 2012;35:47-62. doi: 10.1007/s10865-011-9341-9.
 19. Straka I, Minář M, Škorvánek M, Grofik M, Danterová K, Benetin J, et al. Adherence to pharmacotherapy in patients with Parkinson's disease taking three and more daily doses of medication. *Front Neurol* 2019;10:799. doi: 10.3389/fneur.2019.00799.
 20. Sumida CA, Lopez FV, Van Etten EJ, Whiteley N, Moore RC, Litvan I, et al. Medication management performance in Parkinson's disease: Examination of process errors. *Arch Clin Neuropsychol* 2021;36:1307-15. doi: 10.1093/arclin/acab004.
 21. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.
 22. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
 23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
 24. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Testinin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-81.
 25. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007;22:41-7. doi: 10.1002/mds.21198.
 26. Smith G, Della Sala S, Logie RH, Maylor EA. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory* 2000;8:311-21. doi: 10.1080/09658210050117735.
 27. Cinan S, Doğan A. Working Memory, Mental Prospection, Time Orientation, and Cognitive Insight. *J Individ Differ* 2013;34:159-69.
 28. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIQ): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res* 2012;24:218-26. doi: 10.3275/7800.
 29. Ozakbas S, Yigit P, Akyuz Z, Sagici O, Abasiyanik Z, Ozdogar AT, et al. Validity and reliability of "Cognitive Reserve Index Questionnaire" for the Turkish population. *Mult Scler Relat Disord* 2021;50:102817. doi: 10.1016/j.msard.2021.102817.
 30. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
 31. Vural B, Teberru Acar Ö, Topsever FP, Alvrur TM. Modifiye Morisky Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik Güvenilirlik Çalışması. *TJTTP* 2012;3:17-20.
 32. Malek N, Grosset DG. Medication adherence in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2015;29:47-53. doi: 10.1007/s40263-014-0220-0.
 33. Zipprich HM, Mendorf S, Lehmann T, Prell T. Self-reported nonadherence to medication is not associated with health-related quality of life in Parkinson's disease. *Brain Sci* 2021;11:273. doi: 10.3390/brainsci11020273.
 34. Radojević B, Dragašević-Mišković NT, Milovanović A, Svetel M, Petrović I, Pešić M, et al. Adherence to medication among Parkinson's disease patients using the adherence to refills and medications scale. *Int J Clin Pract* 2022;2022:6741280. doi: 10.1155/2022/6741280.
 35. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901-11. doi: 10.1002/mds.21596.

36. Bulut B. Parkinson hastalığı non-motor semptomlar (motor olmayan bulgular) ölçeği Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı; 2016.
37. Mendorf S, Witte OW, Zipprich H, Prell T. Association between nonmotor symptoms and nonadherence to medication in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2020;11:551696. doi: 10.3389/fneur.2020.551696.
38. Aggarwal S, Paul G, Paul BS, Mahendru D, Goyal S. Factors affecting adherence to pharmacotherapy in Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2021;24:879-84. doi: 10.4103/aian.AIAN_143_21.
39. Milovanovic A, Radojevic B, Dragasevic-Miskovic NT, Svetel M, Tomic-Pesic A, Savic M, et al. Adherence to medication among Serbian Parkinson's disease patients: a cross-sectional study. In: AnonMDS Virtual Conference. 2021; MDS Abstracts. 2021.
40. Sümbül Şekerci B, Hanağası HA, Bilgiç B, Emre M. Treatment adherence and related factors in Parkinson's disease patients without dementia, 50th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Polypharmacy and ageing - highly individualized, interprofessional, person-centered care. 19-21 October 2022. Praha, Czech Republic; 2022;44:1464-566.
41. Schwab RS, England AC. Projection Technique for Evaluating Surgery in Parkinson's Disease. In: Billingham FH, Donaldson MC, editors. *Third Symposium on Parkinson's Disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1969. p. 152-7.

Motor Fonksiyonel Nörolojik Bozukluk Hastalarında Tedaviyle İlişkili Yapısal ve Fonksiyonel MR Parametrelerindeki Değişimlerin İncelenmesi

MERT DEMİREL¹, MELTEM KARATAŞ², İREM YILDIZ³, AYL A FİL BALKAN⁴, TALAT DEMİRSÖZ³, EKİM GÜMELER⁵, KADER KARLI OĞUZ⁶, BÜLENT ELİBOL¹, GÜL YALÇIN ÇAKMAKLI¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

²Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁶University of California Medical Center, California, United States

Fonksiyonel nörolojik bozukluklar (FNB), merkezi sinir sisteminde belirgin bir yapısal lezyon saptanmaksızın ortaya çıkan ve bireylerin işlevselliğini önemli ölçüde etkileyebilen motor ve/veya duyuşsal belirtilerle karakterize klinik durumlardır. Epidemiyolojik veriler FNB'nin toplumdaki en düşük prevalansını yaklaşık 100.000 kişiye 50 olarak göstermektedir.

Hastalık, kadınlarda daha sık görülmekte olup olguların %60-80'ini kadınlar oluşturmaktadır. Fonksiyonel nörolojik bozukluklar, farklı klinik senaryolara göre alt kümeler ayrılmaktadır. Bu alt gruplar arasında fonksiyonel nöbetler, fonksiyonel bilişsel bozukluklar ve fonksiyonel duyu bozuklukları gibi çeşitli klinik tablolar yer almaktadır. Motor fonksiyonel nörolojik bozukluklar (motor FNB veya FMB) ise bu geniş spektrumlu bozukluk grubunun bir alt kümesini oluşturmaktadır. Motor FNB'ler kendi içinde değerlendirildiğinde, %23.1 oranıyla en sık "karma tip" FNB, bunu takiben %21,6 ile tremor ve %18,1 ile kuvvetsizlik bulgularının görüldüğü bildirilmektedir. Motor FNB'ye ilişkin epidemiyolojik veriler, farklı coğrafyalardan bildirilen kohort çalışmalarında benzer oranlarla rapor edilmiş olup, küresel düzeyde yüksek tutarlılık göstermektedir. Genç erişkin ve erişkin bireylerde önemli ölçüde yeti yitimine neden olabilen motor FNB'ler, sağlık sistemi üzerinde de ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır.

Motor fonksiyonel nörolojik bozuklukların ortaya çıkışında bir dizi nöronal akışın işleyişindeki sorunların sorunlu olduğu düşünülmektedir. Nöronal bireylerde motor bir eylemin gerçekleştirilmesi, belirli bir sıralamayla aktive olan nöronal devrelerin koordineli

çalışmasını gerektirir. Bu süreçte öncelikle eylemin niyetlenme aşamasında dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) aktive olur; ardından hareket planlamasını yapan suplemer motor alan (SMA) devreye girer. Suplemer motor alandan çıkan sinyaller primer motor kortekse iletilerek hareket başlatılır. Eş zamanlı olarak motor bilgiler bazal gangliyonlara ve serebelluma iletilir; böylece hareketin ince ayarı sağlanır. Tüm bu serebral motor alanlar aktive olurken, hareketin gerçekleştirilmesi süresince oluşan geri bildirim sağ hemisferdeki temporoparietal bileşke (rTPJ) bölgesinde toplanır. Temporoparietal bileşke, niyetlenmeden geri bildirim kadar uzanan nöral ağların multinodal entegrasyonunu sağlayan temel bir yapıdır. Bu bölgelerdeki devrelerin işlevselliğinde meydana gelen bozulmalar, fonksiyonel motor belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Son yıllarda fonksiyonel görüntüleme imkanlarının gelişmesiyle birlikte, fonksiyonel nörolojik bozuklukların da dahil olduğu pek çok nöropsikiyatrik hastalıkta fonksiyonel beyin haritalama çalışmaları yapılmakta ve hastalıkların patofizyolojisiyle ilişkili fonksiyonel bağlantısallık değişimleri ortaya konmaktadır. Bu bağlamda, bu çalışmada motor FNB tanısı almış bireylerde beyindeki yapısal farklılıklar ile tedavi sonrasında gözlenen fonksiyonel bağlantı değişimlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

YÖNTEMLER

Çalışma, merkezimizde 2022-2024 yılları arasında DSM-V ve ICD-10 kılavuzlarına göre motor fonksiyonel bozukluk tanısı almış 14 hasta

(%64'ü kadın; ort. yaş: 44.6 yıl) ile 10 sağlıklı gönüllünün dahil edilmesiyle prospektif olarak yürütülmüştür. Hasta ve kontrol grubu katılımcılarının tamamına, başlangıçta (0. gün) ve 30. günde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara, literatürde önerilen bilişsel davranışçı terapi ve fizyoterapi modalitelerini içeren standart tedavi protokolleri uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında, 3 Tesla MR cihazı ile elde edilen T1 ağırlıklı MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) sekansları kullanılarak voksel bazlı morfometrik karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu analizler açık erişimli VolBrain yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılara, dinlenim durumunda çekilen fonksiyonel MRG (resting-state functional MRI, rsMRG) uygulanmıştır. Hasta grubunda tedavi ile olan bağlantısallık değişimini gözlemek için FNB tanısını takiben ve tedavinin birinci ayı sonunda olmak üzere iki kez kraniyal MRG çekimi gerçekleştirilmişken kontrol grubuna bazal bağlantısallık değişimi analizi için yalnızca bir kere MRG tetkiki uygulanmıştır. Elde edilen fonksiyonel MRG verileri CONN yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmeler Student t-testi, Welch t-testi, Mann-Whitney U testi, Pearson ki-kare testi, Yates düzeltmeli Pearson ki-kare testi ve Fisher'in exact testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gruplarda ölçümle belirtilen iki değer arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Pearson veya Spearmen korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'ten küçük olması beklenmiştir.

BULGULAR

Yapısal beyin görüntüleme analizleri, FMD hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla sağ talamusta ($p=0.024$) ve sol insüler kortekste ($p=0.002$) gri madde hacminin azaldığını, buna karşın sağ suplementer motor kortekste ($p=0.005$) ve sağ amigdala ($p=0.048$) hacim artışı olduğunu göstermiştir.

Fonksiyonel bağlantısallık analizleri incelendiğinde hasta grubunda kontrollere göre frontoparietal ağın bir parçası olan sol prefrontal korteksin her iki oksipital lob ile olan artmış bağlantısı (sol oksipital için $p\text{-FDR}=0.007$, sağ oksipital için $p\text{-FDR}=0.02$) dikkat çekmiştir.

Frontoparietal ağın bir başka bölgesi olan sol posterior parietal korteks ile sağ cuneus arasında artmış bağlantısallık saptanmıştır ($p\text{-FDR}=0.001$). Dil ağının bir bileşeni olan sağ superior temporal girusun precuneus ile artmış bağlantısallığı ($p\text{-FDR}=0.002$) ve sol ve sağ görsel ağın sol lateral oksipital korteks ile artmış bağlantısallığı (sol görsel ağ için $p\text{-FDR}=0.01$, sağ görsel ağ için $p\text{-FDR}=0.03$) hastaların kontrol grubu ile olan diğer farklarıdır. Hiçbir beyin alanı için azalmış bağlantısallık saptanmamıştır.

Diğer bir analiz ise hastaların tedavi sonrası fonksiyonel MRG'leriyle tedavi öncesini kıyaslayarak yapılmıştır. Bu analizde tedavi sonrasında bağlantısallıkta değişim olup olmadığı ve değişen bölgelerin klinik olarak anılanlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Bu analizde anlamlı çıkan seed bölgeleri; sol frontal göz bölgesi (FEF, dorsal dikkat ağı), sağ lateral prefrontal korteks (frontoparietal ağ), sağ inferior frontal girus (dil ağı), sol posterior superior temporal girus (dil ağı), sağ ve sol rostral prefrontal korteks (frontoparietal ağ) ve superior sensörimotor ağıdır.

Sonuçlar incelendiğinde, tedavi sonrası bağlantısallığı azalan alanların, dorsal dikkat ağının (dorsal attention network) bir parçası olan sol frontal göz alanı ile sağ oksipital pol ve anterior singulat korteks (sırasıyla $p\text{-FDR}=0.01$ ve $p\text{-FDR}=0.04$); frontoparietal ağın bir parçası olan sağ lateral prefrontal korteks ile sağ postsantral girus ($p\text{-FDR}=0.03$) ve dil ağının bir parçası olan sol posterior superior temporal girus ile sol frontal pol ($p\text{-FDR}=0.04$) olduğu tespit edilmiştir.

Tedavi sonrası bağlantısallığında artış gözlenen alanlar, dil ağının bir parçası olan sağ inferior frontal girus ile sol presantral girus ($p\text{-FDR}=0.02$); frontoparietal ağın bir parçası olan sol rostral prefrontal korteks ile sol lateral oksipital korteks ($p\text{-FDR}=0.001$); yine frontoparietal ağ elemanlarından sağ rostral prefrontal korteksin sol lateral oksipital korteks ile ($p\text{-FDR}=0.03$) ve son olarak superior sensörimotor ağ ile sol inferior frontal girus ($p\text{-FDR}=0.009$) olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda iki taraflı amigdala, sağ SMA, sol insula, sağ talamus ve sol supranarjinal girus volümlerinde sağlıklı kontrollere kıyaslandığında

anlamli farklılıklar saptanmıştır. Her iki amigdala ve sağ SMA kortikal volümleri FNB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek iken diğer alanların volümleri daha düşük bulunmuştur. Literatürde FNB hastalarının kraniyal görüntülemeleriyle yapılan morfometrik analizlerle çeşitli alanlarda volümetrik değişimler saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda temel olarak dört farklı sonuç rapor edilmiştir. Bu değişimler, FNB hastalarında kontrollere kıyasla fokal volüm azalması, fokal volüm artışı ve azalışının birlikte bulunması, fokal volüm artışı ve herhangi bir değişimin görülmemesi şeklindedir. Bu konuda yapılan ilk çalışma olan 2006 yılında yayınlanan Atmaca ve ark.nın yaptıkları çalışmada karışık semptomları olan 10 hasta ve 10 sağlıklı kontrol incelenmiştir. İki taraflı kaudat ve lentiform nükleuslarla birlikte sağ talamusta anlamlı volüm azalması gösterilmiştir. Aynı çalışma grubu yaklaşık 10 yıl sonra FNB grubunda pitüiter bez volümlerinin de hastalarda daha düşük olduğunu göstermiştir. İki taraflı atakları olan PNES hastalarıyla yapılan bir çalışmada sağ presantral girus, sağ superior frontal girus, sağ preküneus ve sağ parasantral girusta kortikal inceltme saptanmıştır.

Aybek ve Perez'in^[4] 15 hemiparetik FND hastasıyla yaptığı çalışmada iki taraflı premotor kortekste kortikal kalınlığın ve gri madde hacminin arttığı gösterilmiştir. Amigdala için literatür incelendiğinde her iki amigdalanın da volümünde artışın gösterildiği yayınlar mevcuttur. Aybek ve Perez'in^[4] yaptığı çalışmada sağ amigdala volüm artışının anksiyete ve ruh sağlığı bozukluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada sonatoform dissosiyasyon puanı artışının sol lateral oksipital korteks kalınlığı ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel distonisi olan hastalarda gösterilen değişimler de sağ talamus, iki taraflı kaudat, presantral and frontoparietal korteks volümlerinde azalma şeklindedir. Sağ talamusa ek olarak Nicholson ve ark. FNB hastalarında sol talamusta da belirgin volüm kaybı olabileceğini göstermiştir.

Volümetrik analiz çalışmalarından çıkan sonuçlar birbiriyle tutarsız olsa da genel olarak limbik ve motor alanların sağlıklı kontrollere kıyasla farklı volümlere sahip olduğu görülmüştür. Bu tutarsız sonuçlara rağmen tutarlı olarak bu bölgelerde değişimlerin gösterilmiş olması ilgili

bölgelerde hastalığın patofizyolojisiyle ilişkili nöroplastisite değişimiyle ilişkili görünmektedir.

Hasta grubu ile kontrol grubunun fonksiyonel bağlantısallık analizinde sol oksipital (kutup bölgesi) ve sağ oksipital bölgenin (fuziform ve lingual giruslar) sol lateral prefrontal korteks (L-LPFC) ile sağ oksipital bölgenin (kutup bölgesi ve suprakalkarin sulcus) sol posterior parietal korteks (L-PPC) ile artmış bağlantısallığı frontoparietal ağın (FPA) bu iletişimde rolü olduğunu düşündürmektedir. Frontoparietal ağın dış uyaranlara karşı dikkatin gerektiği istemli görevler sırasında aktif olduğu bilinmektedir. Bu ağ aynı zamanda yapılan hareketin hata ilişkili düzenlemelerisırasında da aktif olarak çalışmaktadır. Kısacası FPA feedback ilişkili kontrol yanıtını esnek olarak düzenlenmesine olanak sağlamaktadır ve en önemli nöroanatomik bileşenlerini LPFC ve PPC oluşturmaktadır. Frontoparietal ağın ile oksipital korteksin artmış bağlantısallığını inceleyen bir fMRG çalışmasında FPA'nın dış dünyaya ait önemli görsel verilerin işlenmek üzere seçilmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Frontoparietal ağının ek olarak çeşitli yazarların "yukarıdan aşağı kontrol" olarak tanımladığı sensöryal bilgiye yönelik seçici kontrol üzerinde de rolü vardır. Wang ve ark. nın 2014 yılında konjenital kör bireylerle yaptığı çalışmada, FPA ile görsel sistemler arasındaki artmış bağlantısallığın, bu bireylerde görsel duyuların eksikliğini telafi etmek amacıyla işitsel ve dokunsal uyaranlara yönelik dikkatin artmasıyla ilişkili olabileceği hipotez edilmiştir. Fonksiyonel nörolojik bozukluklar hastalarında FPA azalmış aktivitesi daha önce gösterilmiş olsa da yapılan bir meta analizde frontoparietal alanlarda artmış aktivitenin daha baskın olduğu görülmektedir. Fonksiyonel nörolojik bozukluklar hastalarının sensöryal modaliteleri üzerinde yukarıdan aşağıya kontrolünün kompleks mekanizmalar üzerinden işlediği söylenebilir.

Hasta grubunda (n=9) yapılan tedavi öncesi ve sonrası fMRG incelemesinde, çeşitli beyin bölgelerinde bağlantısallıkta hem artış hem de azalış gözlenmiştir. Tedavi sonrası dil ağı bileşenlerinden biri olan sağ inferior frontal girusun (R-IFG) sol presantral girusla gösterdiği artan bağlantısallığın daha iyi anlaşılabilmesi için IFG'nin fonksiyonları ve literatürdeki verilerin detaylı incelenmesi gereklidir.

Inferior frontal girus prefrontal korteksin ventrolateral yüzeyinde yer alır. Üç ana kısımdan

oluşmaktadır; pars opercularis, pars triangularis ve pars orbitalis. İnférieur frontal girus, istemli olarak motor aktivasyonun inhibe edilmesinde, motor gözlemede ve taklitte önemli bir alan olup sol taraflı IFG'nin go/no/go görevi sırasında aktive olduğu gösterilmiştir.

Hareket eden bir bedeni temsil eden nokta-ışık gösterimiyle yapılan fMR çalışmaları IFG'nin hareket planlaması ve gerçekleştirilmesi sırasında aktive olduğu görülmüştür. İnférieur frontal girusun diğer bir önemli fonksiyonu emosyonel regülasyondur. Bipolar afektif bozukluk ve depresyon gibi hastalıklarda diğer bölgelerle olan bağlantısallığında değişimler rapor edilmiştir.

Voon ve ark. tarafından 2010 yılında 8 fonksiyonel tremor hastasının kendi kontrolü olduğu çalışmada sensörimotor alanların fMRG ile aktivitesi incelenmiştir. Çalışmada istemsiz olarak ortaya çıkan tremor sırasında ve aynı tremorun hasta tarafından istemli olarak simüle edildiği sırada fonksiyonel MRG'si yapılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde istemsiz hareket sırasında sağ temporoparietal bileşkede (rTPJ) anlamlı hipoaktivasyon saptanırken rTPJ ile sensörimotor alanlar arasındaki bağlantısallığın azaldığı gösterilmiştir. Hasta popülasyonumuzda IFG'nin sensörimotor ağ ile olan bağlantısındaki artış istemsiz hareketlerin denetimine yönelik mekanizmaların devreye girdiğini veya daha önceden hipofonksiyone olan yolların düzelmiş aktivasyonunun işareti olabilir.

Tedavi sonrası gözlenen önemli değişimlerden biri, sağ oksipital pol ve sağ anterior singulat bölgelerinin FEF alanı (dorsal dikkat ağı) ile olan bağlantısallığında azalma olmasıdır. Bu bulgunun, yukarıda tartışılan hasta grubunun sağlıklı kontrollere kıyasla artmış olan görsel-dikkat eşleşmesinin tedavi sonrası değişimi yansıtabilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Tüm bu görüntüleme analizlerinden elde edilen verilerin dinamik süreçleri yansıttığı göz önünde bulundurulduğunda, tedavi sonrası hasta grubunda görsel sisteme yönelik dikkatin azalması ve istemli hareketlerin durdurulmasına yönelik nöral ağların motor sistemle olan artmış bağlantısallığı, tedavi yanıtını ağ düzeyinde yansıtan önemli bulgular olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, fonksiyonel nörolojik bozukluklar, görüntüleme çalışmalarından elde edilen güncel verilerle birlikte son yıllarda

dikkat çeken bir hastalık grubu haline gelmiştir. Tarihsel süreç boyunca hastalığa olan bakış açısının dönemin koşullarına göre şekillendiği göz önünde bulundurularak günümüzde özellikle görüntüleme alanındaki yenilikler eski isimleriyle histeri ve konversiyon bozukluğu olan bu hastalığı "fonksiyonel" nörolojik bozukluklar adlandırmasına yönlendirmiştir. Hastalıkla ilgili gözlemsel ve randonize kontrollü çalışmalardan gelen bilgiler arttıkça patofizyolojinin aslında ne kadar karmaşık olduğu görülebilmektedir. Tüm bu karmaşa içinde ön plana çıkan "faillik hissi" sensöriyal geri bildirimin niyetle eşleşmesi gibi süreçler patofizyolojinin temel kolonunu oluşturmuştur. Bu nedenle bu alanda yapılan çalışmalar motor-sensöriyal bilgilerin entegre edildiği bölgelerin fonksiyonel aktivite haritalarını oluşturmaya odaklanmıştır.

Görüntüleme analizlerinde hem yapısal MR hem de fonksiyonel MR'de çeşitli değişimler saptandı. Literatürün elde edilen veriler ışında tekrar gözden geçirilmesi bazı bulguların yeni olduğunu, bazı bulguların literatürdeki verileri desteklediğini ve diğer bazı bulguların ise literatürdeki verilerden farklı olduğunu gösterdi.

KAYNAKLAR

1. Stone J, Carson A, Duncan R, Roberts R, Warlow C, Hibberd C, et al. Who is referred to neurology clinics?--the diagnoses made in 3781 new patients. Clin Neurol Neurosurg 2010;112:747-51. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.05.011.
2. Akagi H, House A. The clinical epidemiology of hysteria: vanishingly rare, or just vanishing? Psychol Med 2002;32:191-4. doi: 10.1017/s0033291701004962.
3. Cubo E, Hinson VK, Goetz CG, Garcia Ruiz P, Garcia de Yebenes J, Marti MJ, et al. Transcultural comparison of psychogenic movement disorders. Mov Disord 2005;20:1343-5. doi: 10.1002/mds.20561.
4. Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. BMJ 2022;376:o64. doi: 10.1136/bmj.o64.
5. Spence SA, Crimlisk HL, Cope H, Ron MA, Grasby PM. Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. Lancet 2000;355:1243-4. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02096-1.
6. Barlas Z, Obhi SS. Freedom, choice, and the sense of agency. Front Hum Neurosci 2013;7:514. doi: 10.3389/fnhum.2013.00514.
7. Andersen RA, Cui H. Intention, action planning, and decision making in parietal-frontal circuits. Neuron 2009;63:568-83. doi: 10.1016/j.neuron.2009.08.028.
8. Mohan H, de Haan R, Mansvelder HD, de Kock CPJ. The posterior parietal cortex as integrative hub for whisker

- sensorimotor information. *Neuroscience* 2018;368:240-5. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.06.020.
9. Li K, Si L, Cui B, Ling X, Shen B, Yang X. Altered spontaneous functional activity of the right precuneus and cuneus in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Brain Imaging Behav* 2020;14:2176-86. doi: 10.1007/s11682-019-00168-7.
10. Mars RB, Sallet J, Schüffegen U, Jbabdi S, Toni I, Rushworth MF. Connectivity-based subdivisions of the human right "temporoparietal junction area": Evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb Cortex* 2012;22:1894-903. doi: 10.1093/cercor/bhr268.
11. H Rodrigo A, Domenico SI, Ayaz H, Gulrajani S, Lam J, Ruocco AC. Differentiating functions of the lateral and medial prefrontal cortex in motor response inhibition. *Neuroimage* 2014;85 Pt 1:423-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.059.
12. Hamzei F, Vry MS, Saur D, Glauche V, Hoeren M, Mader I, et al. The dual-loop model and the human mirror neuron system: An exploratory combined fMRI and DTI study of the inferior frontal Gyrus. *Cereb Cortex* 2016;26:2215-24. doi: 10.1093/cercor/bhv066.
13. Saygin AP. Superior temporal and premotor brain areas necessary for biological motion perception. *Brain* 2007;130:2452-61. doi: 10.1093/brain/awm162.

Parkinson Hastalarında Zona Enfeksiyonu Sıklığı: Bilkent Şehir Hastanesi Kohortu Verileri

TİNA PAK, GÜLŞAH ÇETİN ONAR, AHMET HAREKET, ONUR SERDAR GENÇLER, NURSEN ÜNAL,
EBRU BİLGE DİRİK, YEŞİM SÜCÜLLÜ KARADAĞ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

Parkinson hastalığı (PH) substasia nigranın da dahil olduğu bazal gangliyonlarda dopaminerjik nöronların kaybı ile seyreden, yetişkin çağda en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Olguların çoğunda Parkinson hastalığındaki nörodejenerasyonun sebebi ve etiyolojik tetikleyicisi bilinmemektedir.^[1]

Zona enfeksiyonu (herpes zoster), suçiçeği geçirilmesi ile beraber sensöriyel gangliyonlara yerleşim gösteren latent varicella zoster virus (VZV) reaktivasyonu ile gelişen enfektif bir durumdur.^[2] İnsidansı farklı toplumlarda binde 3.9-11.8 arasında bildirilmiştir.^[3] Amerika Birleşik Devletleri'nde her üç kişiden biri hayatında en az bir kere zona enfeksiyonu geçirmiştir.^[4] Amerika Birleşik Devleti Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) 50 yaş üstü yetişkinlere iki doz rekombinant zoster aşısı (RZV) önermektedir.^[5]

Parkinson hastalığının etiopatogenezinde diğer birtakım sistemik hastalıklar ve enfeksiyonların rolü belirtilse de bu bulgular net değildir.^[6] Ancak son yapılan çalışmalarda nörotropik virüslerin nörodejeneratif hastalıklara sebebiyet verebileceği hipotezi öne sürülmektedir. Herpes grubu virüslerin Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların insidansını artırdığı ve zona aşısı gibi herpes virüslerine karşı yapılan aşılardan ilerde benzer nörodejeneratif

hastalıkların önlenmesinde yarar sağlayacağı hipotezleri ortaya konulmaktadır.^[7]

Bu çalışmanın amacı; daha önce bahsedilen hipotezlerden yola çıkarak Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde takipli Parkinson hastalığına sahip hasta grubunda; Parkinson hastalığı tanısı öncesinde veya sonrasında gelişen zona enfeksiyonu sıklığının belirlenmesi ve Parkinson hastalığı ile zona enfeksiyonu arasında olası bir ilişkinin tanımlanmasıdır.

YÖNTEMLER

Çalışmaya dahil edilmek üzere Haziran 2024 - Şubat 2025 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği Yatan Hasta Servisleri, Nöroloji Poliklinikleri ve Hareket Bozuklukları Poliklinikleri'ne başvuran idiopatik Parkinson hastalarının kayıtları kullanıldı. Demografik ve PH ile ilişkili klinik özellikleri; ayrıca diğer komorbid hastalıkları kayıt edildi. Hastalar zona enfeksiyonu geçirmişse zamanı, lokalizasyonu, zona enfeksiyonuna yönelik olarak kullandığı ilaçlar incelendi. Hastaların verileri Ankara Bilkent Şehir Hastanesi sistem verilerinden, Sağlık Bakanlığı e-nabız kayıtlarından ve Medeczone bilgilerinden ICD kodları taranarak; ayrıca hasta veya hasta yakınlarından onamları alınarak telefon görüşmesi vasıtası ile veya yüz yüze görüşülerek elde edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics V26.0 programı kullanıldı.

Tablo 1 Hastaları demografik verileri				
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Dağılım
Cinsiyet				
Erkek	417	59.0	68.02±9.617	27-90
Kadın	290	41.0	69.18±10.521	43-96
Toplam	707	100	68.50±10.007	27-96
Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.				

BULGULAR

Çalışmaya toplam 707 kişi alındı. Bunların 417'si erkek (%59.0) ve 290'ı kadın (%41) cinsiyete sahipti. Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş ortalaması 68.50 ± 10.007 iken minimum yaş 27 ve maksimum yaş 96 idi. Erkeklerin yaş ortalaması 68.02 ± 9.617 ve kadınların yaş ortalaması 69.18 ± 10.521 idi (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen kişilerden kardiyovasküler hastalığı olan 285 (%40.3), diyabeti olan 232 (%32.8), hipertansiyonu olan 451 (%63.8), hiperlipidemisi olan 278 (%39.3), kronik böbrek hastalığı olan 145 (%20.5), malignite öyküsü olan 47 (%6.6), geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO), intraserebral hemoraji ve intrakraniyal ameliyat öyküsü olan 75 (%10.6), psikiyatrik hastalık öyküsü olan 310 (%43.8) ve demansı olan 93 (%13.2) kişi tespit edildi (Tablo 2).

Hastaların PH tanı alma yaşları ortalaması 64.0 ± 11.051 ; minimum 22 ve maksimum 93 yılı. Hastaların 663'ü (%93.8) sağ el dominanttı. 274 (%38.8) hastanın hastalık başlangıcı bradikinezi olup 378 (%53.5) hastanın semptom başlangıç tarafı sağ taraftı. Hasta grubu içinde levodopa/benserazid kullanan 359 (%50.8), levodopa/karbidopa/entekapon kullanan 257 (%36.4), MAO-B inhibitörü kullanan 354 (%50.1), dopamin agonisti kullanan 323 (%45.7), amantadin kullanan 117 (%16.5), derin beyin stimülasyonu (DBS) olan 8 (%1.1), levodopa/karbidopa intestinal jel (LCIG) olan 30 (%4.2) ve apomorfin pompası olan 7 (%1.0) kişi tespit edildi (Tablo 3).

Çalışma grubunda 688 hasta (%97.3) daha önce hayatında hiç zona enfeksiyonu geçirmemişken 19 hasta (%2.7) hayatında en az bir kere zona enfeksiyonu geçirmişti bu hastalardan 14'ü zona enfeksiyonunu PH tanısı öncesinde geçirmişti. Zona

Tablo 2 Parkinson hastalarında tespit edilen komorbid hastalıklar		
Hastalık durumu	Sayı	Yüzde
Kardiyovasküler hastalık	285	40.3
Diyabet	232	32.8
Hipertansiyon	451	63.8
Hiperlipidemi	278	39.3
Kronik böbrek hastalığı	145	20.5
Malignite öyküsü	47	6.6
Geçirilmiş SVO, intraserebral hemoraji ve intrakraniyal ameliyat öyküsü	75	10.6
Psikiyatrik hastalık öyküsü	310	43.8
Demans	93	13.2

Tablo 3 Hasta grubunda kullanılan ilaç ve cihaz destekli tedaviler		
Tedavi yöntemi	Sayı	Yüzde
Levodopa/benserazid	359	50.8
Levodopa/karbidopa/entekapon	257	36.4
MAO-B inhibitörü	354	50.1
Dopamin agonisti	323	45.7
Amantadin	117	16.5
Derin beyin stimülasyonu (DBS)	8	1.1
Levodopa/karbidopa interstinal jel (LCIG)	30	4.2
Apomorfin pompası	7	1.0

enfeksiyonu geçirmiş olan hastalardan 12'sinin antiviral kullanımı olduğu tespit edildi. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, malignite hastalarında zona enfeksiyonu açısından artmış bir sıklık görülmedi ($p>0.05$). Parkinson hastalığı tanısı öncesinde zona enfeksiyonu geçirmiş olmanın PH tanısı yaşı üzerine bir etkisi görülmedi ($p>0.05$). Zona enfeksiyonu geçirmiş olmanın DBS, LCIG ve apomorfin pompası tedavileri gereksinimi açısından etkisi görülmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı yetişkinlik çağının en sık nörodejeneratif hastalıklarından biridir ve dünya çapında nörolojik morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden sayılmaktadır. Bu nedenle PH'nin önlenmesi veya ilerlemesinin durdurulması nöroloji camiası açısından devrimsel nitelikte olacaktır. Güncel çalışmalarda PH etiyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülen, aktif enfeksiyon sürecinde antiviral tedavisi ve hatta önleme tedavisi olarak aşısı bulunan herpes zoster virüs enfeksiyonunun PH ile ilişkisinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda özellikle PH ve Alzheimer hastalığında herpes virüsleri gibi nörotropik virüslerin enfeksiyonları ile beraber insidanslarının arttığı gösterilmiştir. Ancak etiyopatogeneze net olarak aydınlatılamamış olup fazlasıyla üzerine çalışılmasına muhtaçtır.^[8,9]

Bu çalışmada retrospektif bir şekilde PH ile zona enfeksiyonu arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bulgularda PH tanısı ve PH şiddeti ile zona enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha öncesinde de belirtilen çalışmalara rağmen öne çıkan bu sonuç zona enfeksiyonu ile PH arasında doğrudan bir ilişki olmayabileceğini düşündürmektedir. Hem PH'nin hem de zona enfeksiyonunun yaşlı popülasyonda sıklığının fazla olması iki hastalık açısından potansiyel ilişki olabileceği izlenimini verse de bu

çalışmada iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmanın sınırlılıkları; hasta sayısının sınırlı olması, retrospektif bir çalışma olması ve bazı olgularda zona teşhisi açısından bilginin uzman klinisyen görüşünden ziyade hasta veya hasta yakını beyanına dayanması olarak belirtilebilir.

Sonuç olarak bu çalışma PH ile zona arasında ilişki olmadığını ortaya koymakla beraber bu konu üzerine prospektif ve geniş olgu grupları ile çalışmalar yapılarak zona enfeksiyonunun nörodejeneratif hastalıklar açısından oluşturabileceği risklerin araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338.
2. Ku CC, Besser J, Abendroth A, Grose C, Arvin AM. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: New concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol* 2005;79:2651-8. doi: 10.1128/JVI.79.5.2651-2658.2005.
3. Nair PA, Patel BC. Herpes Zoster. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan
4. About Shingles (Herpes Zoster). Available at: <https://www.cdc.gov/shingles/about/index.html>
5. Shingles Vaccine Recommendations. Available at: <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/vaccine-considerations/index.html>
6. Costa HN, Esteves AR, Empadinhas N, Cardoso SM. Parkinson's disease: A multisystem disorder. *Neurosci Bull* 2023;39:113-24. doi: 10.1007/s12264-022-00934-6.
7. Lehrer S, Rheinstein PH. Vaccination reduces risk of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Discov Med* 2022;34:97-101.
8. Zhang Y, Liu W, Xu Y. Association between herpes zoster and Parkinson's disease and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2024;15:1471736. doi: 10.3389/fneur.2024.1471736.
9. Shouman S, Hesham N, Salem TZ. Viruses and neurodegeneration: A growing concern. *J Transl Med* 2025;23:46. doi: 10.1186/s12967-024-06025-6.

Parkinson Hastalığında Levodopa-Karbidopa İntestinal Jel Tedavisi Uzun Dönem İzlemi: Tek Merkezli 10 Yıllık Sonuçlar

DILCEM ŞİMŞEK, MERVE BİKEM UÇAR, HATİCE ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN, DİLEK GÜNAL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Hastalıkları Birimi, İstanbul

Parkinson hastalığı (PH), progresif seyirli, dopaminerjik nöron dejenerasyonu ile karakterize kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. İleri evre Parkinson hastalarında oral dopamin replasman tedavisinin yetersiz kalması, motor dalgalanmalar ve diskineziler gibi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda, sürekli dopaminerjik stimülasyon sağlamayı hedefleyen levodopa-karbidopa intestinal jel (LKIJ) infüzyon tedavisi, son yıllarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır. Bu çalışma, tek merkezde LKIJ tedavisi uygulanan ileri evre Parkinson hastalarının 10 yıllık uzun dönem izlem sonuçlarını değerlendirmeyi ve tedavi sürdürülebilirliğini etkileyen faktörleri ortaya koymayı amaçlamaktadır.

YÖNTEMLER

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Nöroloji Kliniği Hareket Hastalıkları Birimi tarafından 1.05.2014-1.03.2025 tarihleri arasında izlenen LKIJ tedavisi kullanan 57 ileri evre PH tanılı hastanın prospektif toplanan verilerinin retrospektif olarak analiz edildiği tek merkezli, gözlemsel bir kohort çalışmasıdır.

Hastalar üç ila altı ay arası değişen sıklıklarla izlenmiştir. Veriler hasta dosyalarından ve dijital kayıt sisteminden elde edilmiştir. Hastaların takibinde hareket hastalıkları birimimiz tarafından oluşturulan 'Levodopa-Karbidopa İntestinal Jel Hasta Takip Formu' (Şekil 1) kullanılmıştır.

Çalışmada demografik özellikler, hastalık süresi, LKIJ tedavisine başlama yaşı, tedavi süresi, tüp değişim sayısı değerlendirilmiştir. Ayrıca, tedaviye bağlı advers olaylar, cihazla ilişkili komplikasyonlar ve tedavinin sürdürülebilirliği de analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 57 hasta alınmış olup hastaların tedavi başlangıcındaki yaş ortalaması 68.8

(35-87) yıldır. Tüm hastaların verileri değerlendirildiğinde hastalık yaşı 3-27 yıl arasında değişmekte olup ortalama 10 yıldır. Hastaların 22'si aktif tedavi kullanmakta iken 35'inin LKIJ tedavisi çeşitli nedenlerle sonlanmış olup inaktif hasta olarak tanımlanmışlardır.

Aktif tedavi kullanan hasta sayısı 22'dir. Hastaların LKIJ tedavisine başlama yaşı ortalama 64 (35-80) yıl olarak bulunmuştur. Hastaların işlem sırasındaki yaş aralığı 35-80 yıl olup, hastalık süresi ise 3-25 yıl arasında değişmektedir ve ortalama olarak 10,5 yıldır. Aktif tedavi grubunda tedavi kullanım süresi ortalama 46 (3-128) ay, ortanca 36,5 ay olarak hesaplanmıştır. Aktif tedavi alan gruptaki hastaların ortalama tedavi başlangıcı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DUODOPA HASTA TAKİP FORMU

ADI SOYADI:	YAŞ:
HASTA YAKINI / YAKINLIK DERESESİ:	
ADRES:	
HASTA / HASTA YAKINI RÖTİNİ:	
TAKİ-İÇİ GELME SIKLIĞI / YIL:	
CERRAHİ KİONS ADETI / YIL:	
TÜP VE SİSTEM PROBLEMLERİ / YIL:	

TÜP DEĞİŞİMİ:					
---------------	--	--	--	--	--

KONTROL TARİHİ	Bİ2	HOMOSİSTEİN	EMG	STOMA BAĞIM

DKR TARİHİ:	DUODOPA DOZU	SABAH DOZU	SÜREKLİ DOZU	EKSTRA DOZU	TÜP DOLUMLU HACMİ

Şekil 1. Marmara Üniversitesi Hareket Hastalıkları Birimi levodopa-karbidopa intestinal jel hasta takip formu.

dozları 1300 mg/gün olup son takipteki dozları ise 1374 mg/gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların takiplerinde doz titrasyonlarının zamanla arttığı, tedavi süresi 5 yıldan uzun olan 11 hastanın bazal dozları ile beşinci yıl dozları arasındaki farkın +299 mg/gün olduğu belirlenmiştir. Bu durumda beş yıllık tedavi süresine ulaşan hastalarda bazal dozlara göre ortalama %25 oranında doz artışı olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, hastalığın progresif doğasına bağlı olarak tedavi gereksinimlerinin zaman içerisinde arttığını göstermektedir. Aktif gruptaki hastalarda tüp değişim sıklığı ve zamanlaması da önemli bir bulgu olarak öne

çıkmiştir; hastaların %64'ünde (14/22) ilk tüp değişimi gerekmiş olup ortalama 38 (3-104) ayda değişim yapılmıştır. Tüpün ikinci değişim işlemi %18 hastada (n=4) gerekli görülmüştür. Hastaların ikinci tüp değişiminin ortalama 34 (24-50) ay sonra gerektiği saptanmıştır (Tablo 1).

Tedavisi sonlanmış 35 inaktif hastanın tedavi başlangıcındaki yaş dağılımı 54-87 yıl aralığında olup ortalama 68 yıl olarak hesaplanmıştır. İnaktif gruptaki hastaların hastalık süresi 11 (3-27) yıl ve tedavide kalma süresi ise ortalama 25 (1-73) aydır. Tedaviyi sonlandırmış 35 hastadan %34'ünün (n=12) tedaviyi bırakma nedeni,

Tablo 1
LKIJ tedavisi alan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Sayı	Yüzde	Ortalama	Dağılım	Ortanca
Toplam hasta sayısı	57				
Aktif tedavi alan hasta sayısı	22				
Tedavi başlangıç yaşı (aktif grup)			64 yıl	35-80	
Hastalık süresi (aktif grup)			10.5 yıl	3-25	
Tedavi süresi (aktif grup)			46 ay	3-128	36.5 ay
Tedavi başlangıç dozu (aktif grup) (mg/gün)			1300		
Son takipte tedavi dozu (aktif grup) mg/gün			1374		
≥5 yıl tedavi alan hastalarda doz farkı (mg/gün)		25	+299		
İlk tüp değişimi gereken hasta oranı (aktif grup)	14/22	64			
İlk tüp değişimi zamanı (aktif grup)			38. ay	3-104	
İkinci tüp değişimi gereken hasta oranı (aktif grup)	4/22	18			
İkinci tüp değişimi zamanı			34 ay	24-50	
LKIJ: Levodopa-karbidopa intestinal jel.					

Tablo 2
LKIJ tedavisi sonlandırılmış hastaların özellikleri (inaktif grup)

Özellik	Sayı	Yüzde	Ortalama	Dağılım
İnaktif hasta sayısı	35			
Tedavi başlangıç yaşı			68 yıl	54-87 yıl
Hastalık süresi			11 yıl	3-27 yıl
Tedavide kalma süresi			25 ay	1-73 ay
Tedaviyi bırakma oranı (inaktif grup)	12/35	34		
Bırakma nedenleri		%91 hasta veya yakını kaynaklı uyumsuzluk, %9 etkisizlik		
Ortalama tedaviyi bırakma süresi			16.5 ay (5 ay)	
İlk 8 ayda tedaviyi bırakan hasta oranı	8/12	66		
LKIJ: Levodopa-karbidopa intestinal jel.				

Tablo 3

Vefat nedeniyle tedavisi sonlanan hastalar

Özellik	Sayı	Ortalama	Dağılım
Hasta sayısı	23		
Tedavi süresi		30 ay	2-73 ay

büyük oranda hasta ya da hasta yakını kaynaklı tedavi uyumsuzluğu olup, yalnızca bir hastada etkinlik yetersizliği bildirilmiştir (Tablo 2). Ortalama tedaviyi bırakma süresi 16.5 ay olup, bırakma durumlarının %66'sının ilk sekiz ayda gerçekleşmesi, erken dönemde tedavi uyumunun ve hasta eğitiminin önemini vurgulamaktadır. Vefat nedeniyle LKİJ tedavisi sonlanan 23 hastanın tedavideki süresi ortalama 30 (2-73) ay olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Cihaz destekli tedaviler ileri evre Parkinson hastalığında hasta özelinde karar verilen tedavilerdir. Hastalarımızda LKİJ tedavisi başlama yaşı 68 yıl, hastalık süresi 10 yıldır. Birimimizdeki cihaz destekli tedavi seçimi hastanın motor ve nonmotor bulguları dikkate alınarak uluslararası kriterler ile yapılır. LKİJ için benzer hasta seçimi yaş ve hastalık süresi değerlerini uzun takip verilerini raporlayan Fernandez ve ark.nın^[1] serisinde de görebiliriz. Takibimizdeki hastalarda tedaviyi bırakan 12 hasta (12/57) %21'lik "tedavi bırakma" oranı vermektedir ve uygun hasta seçimini ifade etmektedir. Hastaların takipleri sırasında ihtiyaç dahilinde tüp değişimi işlemi uygulanmıştır. İlk tüp değişimi ortalama 38. ayda %64 hastada

gerekmıştır. Takipteki üçüncü yıldan sonra tüp ile ilgili teknik problemler için farkındalık gerektiğini düşünüyoruz. Hastalar düzenli aralıklarla ekip tarafından izlendiğinde tedavi sonlandırma gerektiren teknik sorunlar birimimiz hastalarında yaşanmamıştır. Sonuçlarımız içinde LKİJ günlük dozundaki beş yılın sonunda sadece 299 mg/gün artış; takip sırasında hastalık progresyonuna rağmen dozun sınırlı bir artış gösterdiği dir.

Sonuçlarımız hastaların düzenli takiple yıllarca etkin olarak tedaviyi kullanabildiğini ve cihaz ilişkili mekanik sorunların ekip çalışması ile yönetilebildiğini göstermektedir. Ancak tedavinin başarısı, uygun hasta seçimi, tedaviye erken dönemde uyumun sağlanması, hasta ve yakınlarının eğitimi ile multidisipliner yaklaşımın sürekliliğine bağlıdır.^[2] LKİJ tedavisi planlanan hastalarda cihaz yönetimi ve olası komplikasyonların proaktif şekilde izlenmesi, tedavi sürecini optimize etmek adına kritik öneme sahiptir. Klinik pratiğe yansması açısından bu tedavinin yalnızca farmakolojik etkinliği değil, aynı zamanda bireyselleştirilmiş hasta takibiyle desteklenmesi gerekliliği vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord* 2015;30:500-9. doi: 10.1002/mds.26123.
2. Rus T, Premzl M, Kriznar NZ, Kramberger MG, Rajnar R, Oceppek L, et al. Adverse effects of levodopa/carbidopa intrajejunal gel treatment: A single-center long-term follow-up study. *Acta Neurol Scand* 2022;146:537-44. doi: 10.1111/ane.13675.

Sıçanda Levodopa ile İndüklenen Diskinezi Modelinde Perinöronal Ağların Beyindeki Değişimleri

NEDİME TUĞÇE BİLBAY¹, BANU CAHİDE TEL², CANAN ÇAKIR AKTAŞ³, GÜL YALÇIN ÇAKMAKLI⁴, BÜLENT ELİBOL³

¹SBÜ Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Parkinson hastalığı, dünya genelinde Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalığın motor belirtilerinin tedavisinde yaklaşık 60 yıldır dopamin prekürsörü olan L-DOPA, altın standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli L-DOPA kullanımına bağlı olarak sıklıkla levodopa ile indüklenen diskinezi (LİD) olarak adlandırılan istemsiz hareketler ortaya çıkmaktadır.^[1]

Levodopa ile indüklenen diskineziye yol açan kortikostriatal ve talamokortikal devrelerdeki bozuklukların moleküler temelinde, sinaptik yapılarda ortaya çıkan maladaptif plastisite değişiklikleri yer almaktadır. Levodopa ile indüklenen diskinezi ile ilişkili çalışmalarda, sinapsın ana bileşenlerini oluşturan presinaptik, postsinaptik ve glial yapılarda çeşitli moleküler bozukluklar gösterilmiştir.^[2]

Bu yapılardan biri olan perinöronal ağ (PNA)'lar, lektikan olarak adlandırılan proteoglikanlar içeren ve bal peteğine benzer sert bir yapı oluşturan ekstrasellüler matris bileşenleridir. Perinöronal ağ, çoğunlukla parvalbümin internöron (PV-İN)'ların soma ve proksimal dendrit bölgelerinde yoğunlaşır.^[3] Bu yapı, PV-İN'lerin uyarılabilirliğini kısıtlayarak kontrol eder ve sinaptik homeostazda önemli roller üstlenir.

Striatumda kortikostriatal devrenin organizasyonunda kritik rol oynayan PV-İN'lerin LİD ile ilişkisi konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar çelişkili sonuçlar sunmaktadır.^[4-6]

Perinöronal ağ yapısındaki bozulmalar; ilaç bağımlılığı, depresyon, Alzheimer, epilepsi, inme ve şizofreni gibi birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak LİD ile olan ilişkisi henüz net değildir.^[7-14]

Biz çalışmamızda, LİD gelişiminde sinaps bileşenlerinde gözlenen değişikliklerden yola çıkarak, PNA'nın ve dolayısıyla PV-İN'lerin de bu patofizyolojide değişiklik göstereceğini hipotez ettik. Bu amaçla, 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile parkinsonizm oluşturulan sıçanlara kronik L-DOPA uygulayarak LİD modeli oluşturduk. Hem parkinsonizm hem de LİD durumlarında korteks ve striatum bölgelerinde PNA-PV birlikteliğindeki değişimleri inceledik.

YÖNTEMLER

Deney hayvanları

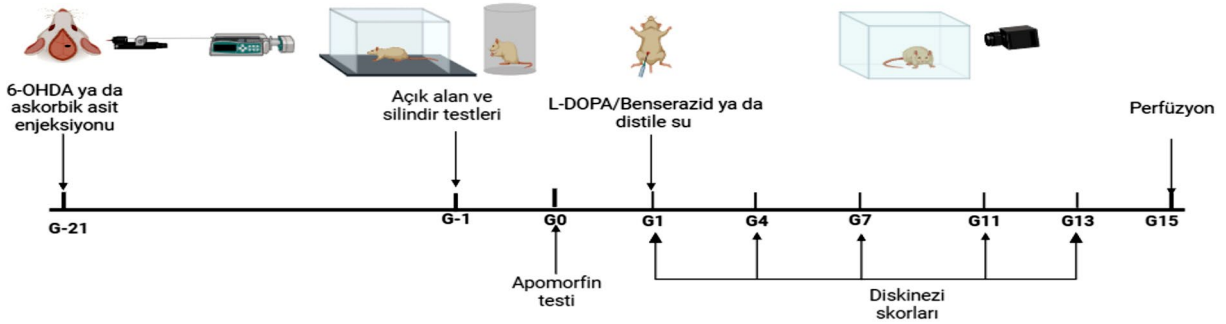
Çalışmada, 230-270 g ağırlığında, 6-8 haftalık 36 adet erkek Wistar sıçanı kullanıldı. Hayvanlar sabit nem ve 18-22 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde, ad libitum beslenerek barındırıldı. Protokol, Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (24.12.2020, 2020/11-02).

Deney tasarımı

Naive, sham, parkinsonizm ve LİD gruplarından oluşan bir deney tasarımı oluşturuldu. Parkinsonizm için medial ön beyin demetine (medial forebrain bundle, MFB) 6-OHDA, sham grubu içinse %0,02'lik askorbik asit uygulandı. Cerrahiden üç hafta sonra silindir testi, açık alan testi ve apomorfin (0.5 mg/kg) ile model doğrulaması yapıldı. L-DOPA/benserazid (25/6.25 mg/kg) ya da distile su 15 gün boyunca intraperitoneal yolla verilerek LİD ve parkinsonizm grupları oluşturuldu (Şekil 1).

Sterotaksik cerrahi

Cerrahi öncesi Hamilton şırıngası ve tubing sistemi hazırlandı. Ketamin (80 mg/kg) ve ksilazin



Şekil 1. Deney-zaman çizelgesi.

(10 mg/kg) ile anestezi sağlandı. Desipramin (25 mg/kg) 6-OHDA uygulamasından 30 dakika önce verildi. Bregma referanslı koordinatlar (AP: -2,2; ML: -1,4; DV: -8,1 mm) kullanılarak sağ MFB'ye 5 µl 6-OHDA çözeltisi (12,5 µg) 1 µl/dk hızla enjekte edildi. Cerrahi sonrası analjezi için fluniksin (2,5 mg/kg) uygulandı.

Davranışsal testler

Tüm testler enjeksiyonun 20. ve 21. günlerinde 12:00-16:00 saatleri arasında yapıldı.

Silindir testi

Altı dakika süresince hayvanların ön ekstremiteleri kullanımları videoya alınarak analiz edildi. Etkilenen tarafın <%20 kullanımı denervasyon göstergesi olarak kabul edildi.

Açık alan testi

Pleksiglas kutuda kızılötesi sensörlerle toplam hareket, yürüyüş, ayakta durma süresi ve kat edilen mesafe değerlendirildi. Toplam 15 dakika kayıt alındı.

Apomorfine testi

0.5 mg/kg i.p. apomorfine enjeksiyonundan sonra hayvanların kontralateral dönüşleri 45 dakika boyunca gözlemlendi. Dakikada ≥6 dönüş olan hayvanda, %90 striatal denervasyon geliştiği kabul edildi.

Anormal istemsiz hareketler (Abnormal involuntary movements, AIMS)

L-DOPA sonrası gelişen diskinezinin şiddeti ve tipini değerlendirmek için AIMS skorlaması kullanıldı. Hayvanlar L-DOPA/benserazid tedavisinden sonra ilaç verilmesi başlangıç kabul edilerek 120 dakika boyunca her 20 dakikada,

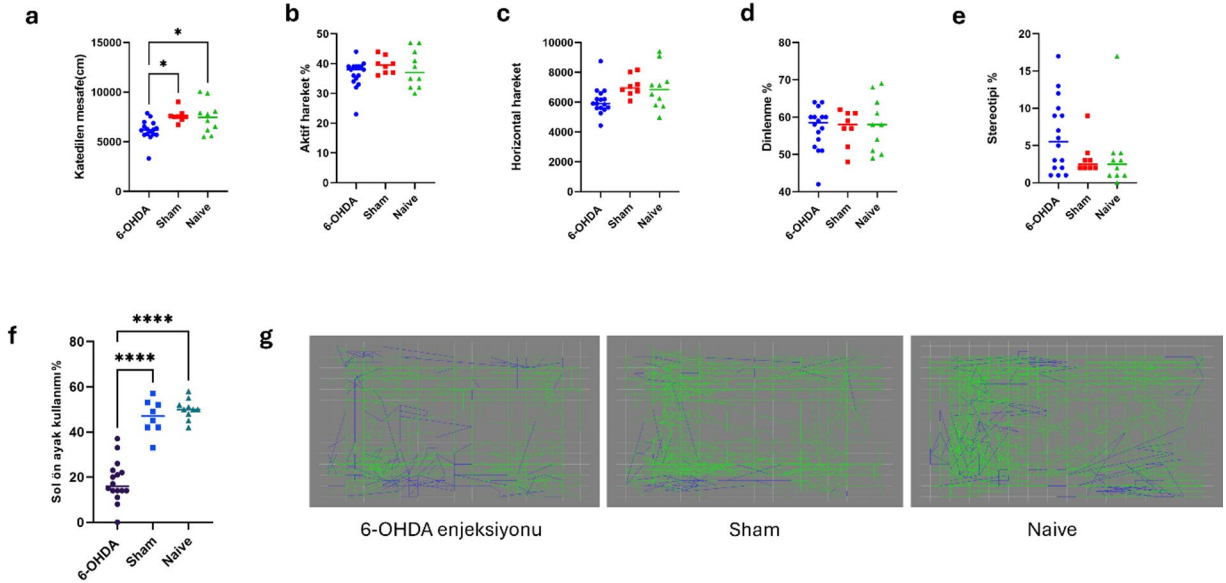
1 dakika süreyle video kaydına alındı. Video kayıtları tedavinin 1., 4., 7., 11. ve 13. günlerinde yapıldı. Chondroitinase ABC (chABC) tedavisi verilen gruplarda ise gün aşırı video kaydı alındı. Bu kayıtlara göre AIMS skorlaması yapıldı. Hayvanın kıkırdama ve tımarlama gibi kendi doğal stereotipik davranışlarından farklı olan anormal hareketler dört alt bileşenden oluşmaktadır: lokomotor (kontralateral dönme), aksiyel (baş ve boyun kontralateral tarafa bükülme hareketi), ekstremiteler (kontralateral tekrarlayıcı istem dışı ön bacak hareketi ve arka bacak distonisi), orolingual stereotipi (boş çene hareketleri ve kontralateral dil protrüzyonu). Her alt tip şiddet derecesine göre 0 ile 4 arasında bir puan almaktadır. Buna göre skorlama: 0, yok; 1, ara sıra; 2, sık; 3, sürekli ve 4, dış uyarıyla kesintiye uğramayacak kadar sürekli şeklindedir. Toplam AIMS skoru için her bir alt tip skoru toplanır. Ayrıca alt tipler lokomotor alt tip ve aksiyel, ekstremiteler ve orolingual (axial, limb, orolingual, ALO) alt tip olarak iki ayrı kategoride değerlendirilir. Bu ayrımın yapılmasının sebebi ALO tipinin, lokomotor tipine göre insandaki diskinetik davranışa daha fazla benzemesidir.^[15]

Doku hazırlığı

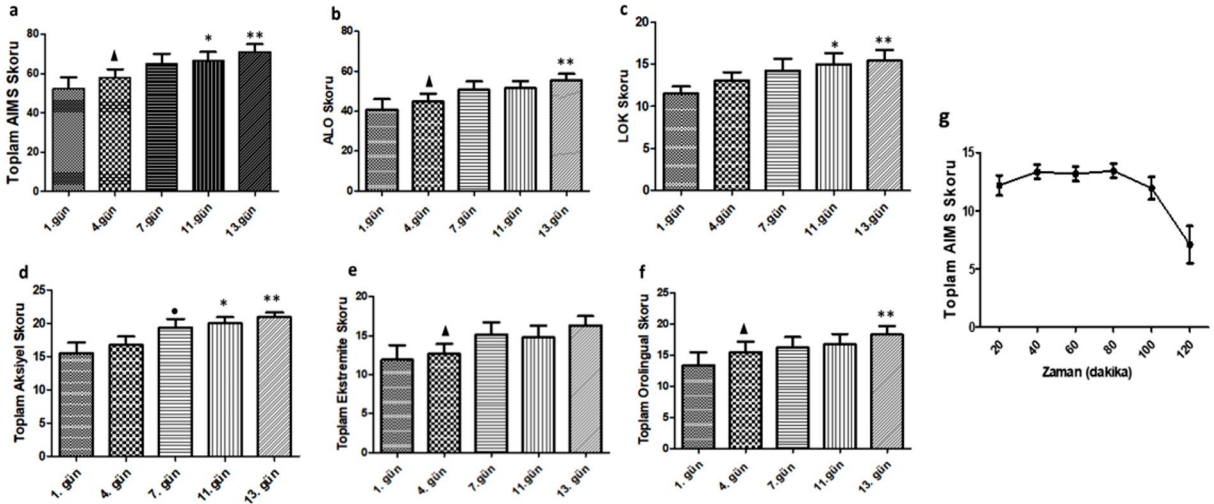
İlaç uygulaması sonrası sıçanlar yüksek doz ketamin/ksilazin ile anestezi edilip %4 PFA ile perfüze edildi. Beyinler önce %15, sonra %30 sükröze geçirildi, kryoprotektan jel ile kaplanıp sıvı azotta donduruldu ve -80 °C'de saklandı. Kızaklı mikrotom ile 40 µm'lik serbest yüzen (free-floating) kesitler alındı.

İmmüno Floresan boyama

WFA ve PV için optimize edilmiş ikili immüno Floresan protokolü uygulandı. Dokular TBS ile yıkandıktan sonra 85°C'de 15 dakika sodyum



Şekil 2. Silindir ve açık alan testleri. (a-e) Açık alan testinde gruplar (6-OHDA, n=16; sham, n=7; naive, n=9) arasındaki karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ve post-hoc Dunn's testi ile yapılmıştır. (a) Toplam katedilen mesafe (cm) (b, e), Aktif hareket yüzdesi, horizontal hareket yüzdesi, dinlenme zamanı yüzdesi ve stereotipik hareketlerin yüzdesi (f), Silindir testinde gruplar (6-OHDA, n=20; sham, n=8; naive, n=10) arasındaki karşılaştırmalar için Kruskal Wallis ve post-hoc Dunn's testi yapılmıştır.



Şekil 3. Levodopa ile indüklenen diskinezi grubunun diskinezi skorları. (a) Toplam AIMS skorları. (b) Toplam ALO skorları. (c) Toplam LOK skorları. (d) Toplam aksiyel skorları. (e) Toplam ekstremite skorları. (f) Toplam orolingual skorları. (g) 13. gün toplam AIMS skorlarının zamansal seyri. (a-f) Diskinezi grubunun (n=12) farklı günlerdeki AIMS skorları için Friedman testi ve post-hoc Dunn's testi yapılmıştır.

Üçgen: 4. ve 13. günler arasında; * 1. ve 11. günler arasında; ** 1. ve 13. günler arasında; • 1. ve 7. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

sitrat çözeltisinde antijen retrieval yapıldı. %5 BSA, %0,3 Triton X-100 ve %1 NGS içeren bloklayıcı çözeltisinde 3 saat inkübasyon uygulandı. Ardından %2 BSA ve %1 NGS içeren TBS-T içinde 1/500 dilüsyonda WFA ile +4°C'de bir gece inkübe edildi.

İkinci gün, 1/500 Streptavidin Alexa Fluor 488 ile iki saat oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı. Bloklayıcı sonrası 1/500 anti-PV (anti-tavşan) antikoruna bir gece +4°C'de inkübe edildi. Üçüncü gün, 1/500 Cy3 (keçi anti-tavşan) ile iki saat inkübasyon sonrası

dokular Poli-L-lizin kaplı lamlara monte edilip Hoechst ile kapatıldı.

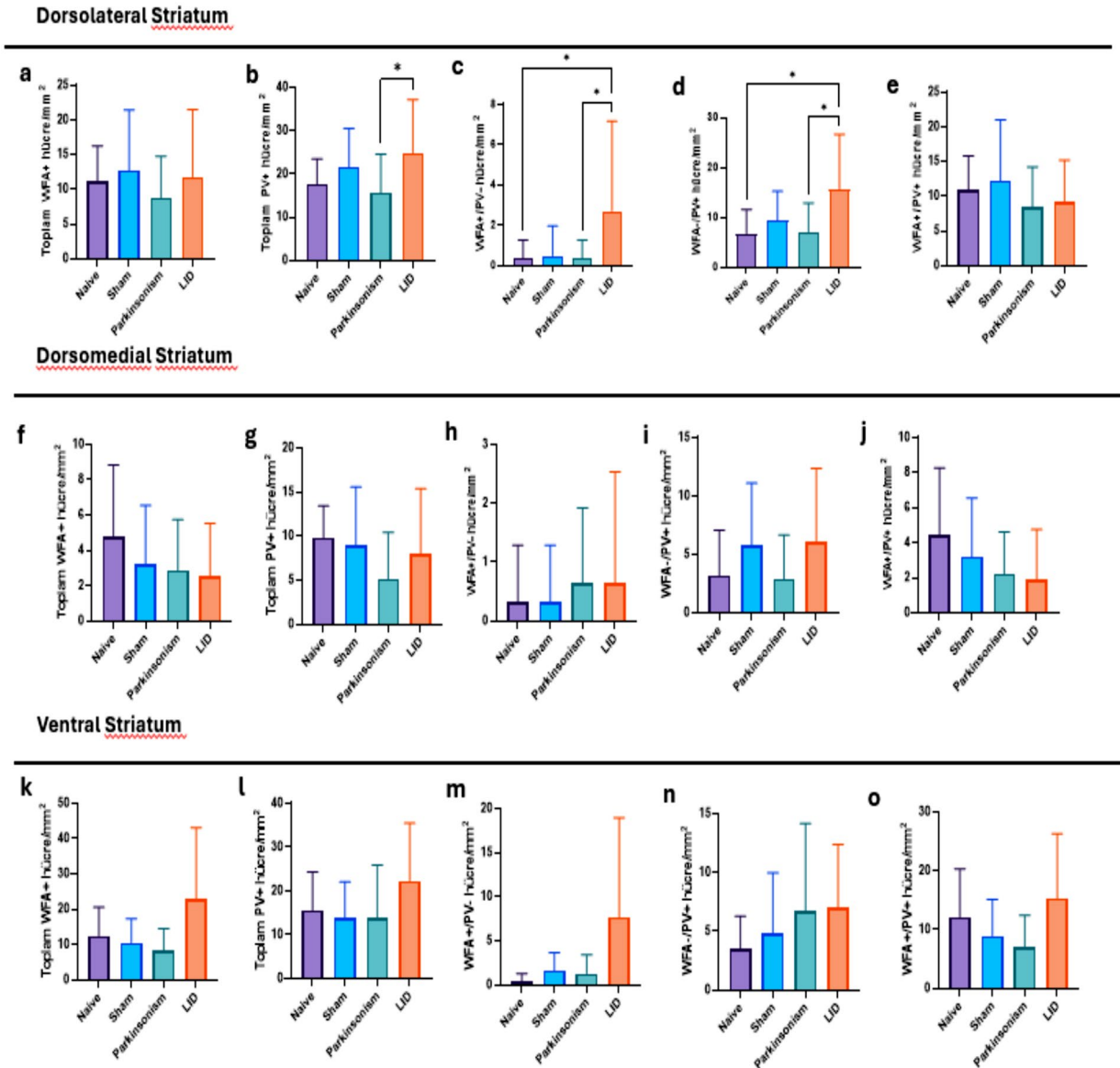
Görüntüleme ve analiz

Her gruptan n=3 hayvan seçildi. Bregma referanslı +2,28 ila +0,12 mm arasında alınan kesitler, Leica TCS SP8 konfokal mikroskop ile görüntülendi. Her hayvan için toplam striatumdan

12, korteks bölgelerinden altı görüntü elde edildi. Görşeller FIJI (ImageJ) ile analiz edildi.

İstatistiksel analiz

Veriler, GraphPad Prism 9.0 kullanılarak analiz edildi. Ortalama $\pm$ standart hata (mean $\pm$ SEM) olarak sunuldu. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



Şekil 4. Farklı deney koşullarında (n=3) striatumdaki PV ve WFA hücre yoğunlukları. (a-e) Dorsolateral striatumdaki mm² başına düşen PV ve WFA hücre sayıları. (f-j) Dorsomedial striatumdaki mm² başına düşen PV ve WFA hücre sayıları. (k-o) Ventral striatumdaki mm² başına düşen PV ve WFA hücre sayıları.

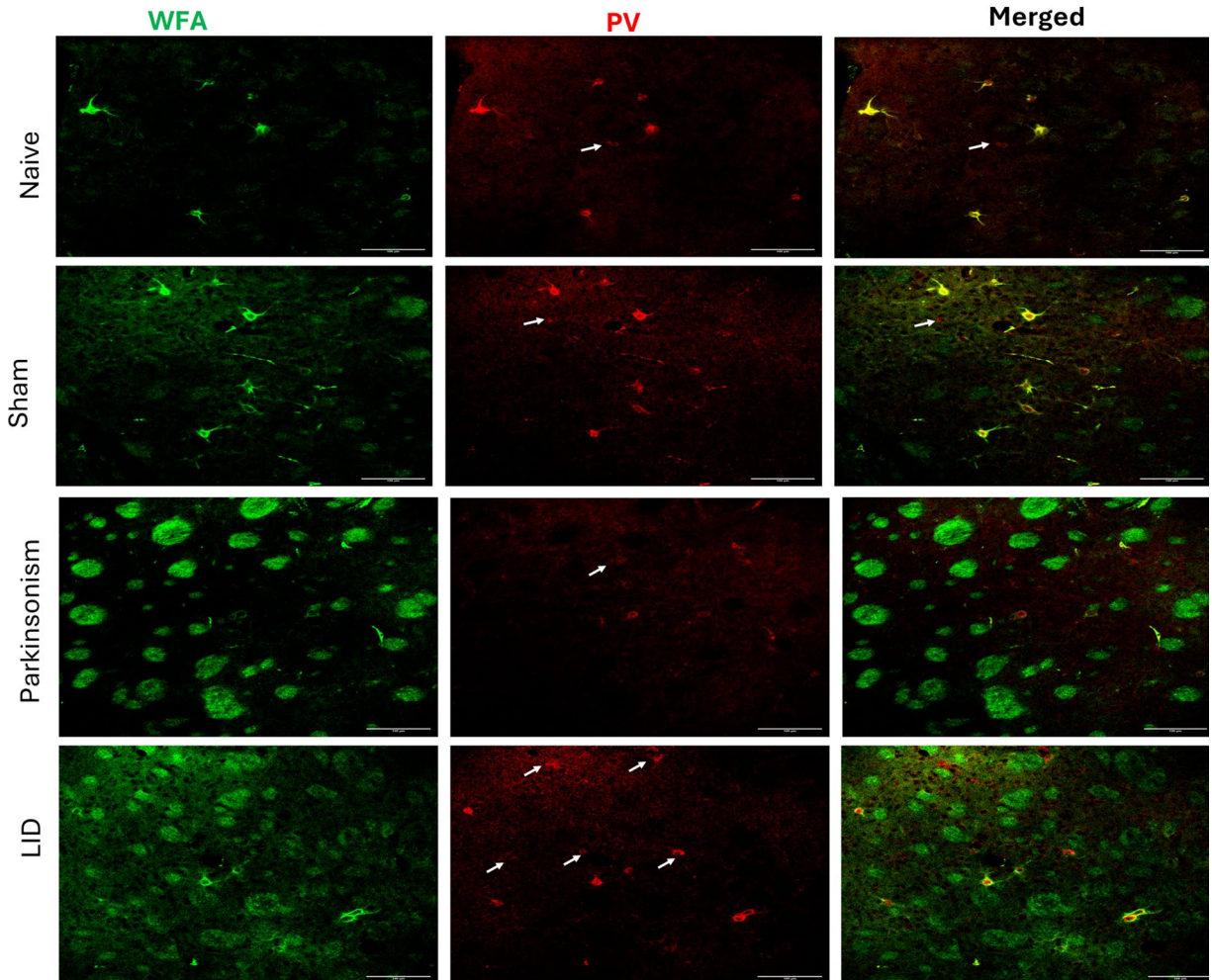
Veriler, ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. Normal dağılan veriler için tek yönlü ANOVA post-hoc Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan veriler için Kruskal-Wallis Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. * $p < 0.05$.

BULGULAR

Üçüncü haftada yapılan açık alan ve silindir testlerinde, 6-OHDA grubundaki katedilen mesafe ve sol ön ayak dokunma yüzdesi anlamlı derecede azalmış bulundu ($p<0,05$). Aktif ve horizontal hareketler, dinlenme ve stereotipi yüzdelерinde gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Açık alan testi traseleri, 6-OHDA grubunun alanın daha çok köşelerinde hareket ettiğini gösterdi (Şekil 2).

On beş gün boyunca L-DOPA tedavisi uygulanan sıçanlarda toplam AIMS, ALO ve lokomotor skorları, tedavinin 13. gününde anlamlı derecede artış gösterdi. Benzer bir artış trendi, ALO'nun bileşenleri olan aksiyel, ekstremitе ve orolingual skorlarında da gözlemlendi (Şekil 3).

WFA ve PV ile yapılan ikili immünfloresan boyamalarda, dorsolateral striatumda (DLS) mm² başına düşen toplam WFA+ hücre yoğunluğu naive, sham, parkinsonizm ve LİD grupları arasında değişiklik göstermedi. Toplam PV+ hücre yoğunluğu, parkinsonizm grubunda naive ve sham gruplarına kıyasla istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan hafif bir azalma eğilimi gösterdi. Buna karşın, LİD grubunda gözlenen artış, parkinsonizm grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık oluşturdu. WFA+/PV- ve WFA-/PV+ hücre yoğunlukları LİD grubunda parkinsonizm ve naive gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. WFA+/PV+ hücre yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Şekil 4).

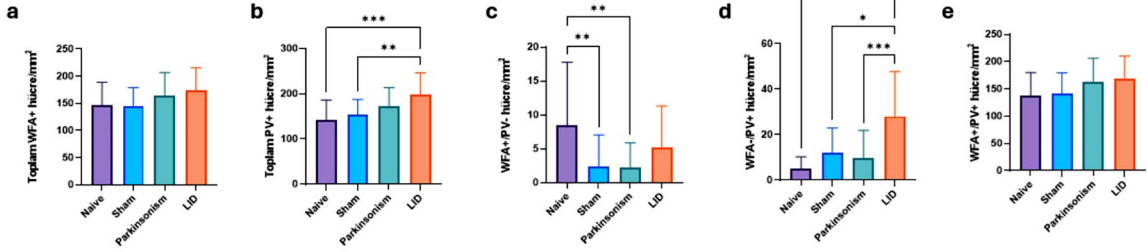


Şekil 5. Dorsolateral striatuma ait temsili konfokal görüntüler. Beyaz ok WFA negatif/PV pozitif nöronları göstermektedir. Ölçek çubuğu: 100 mikron.

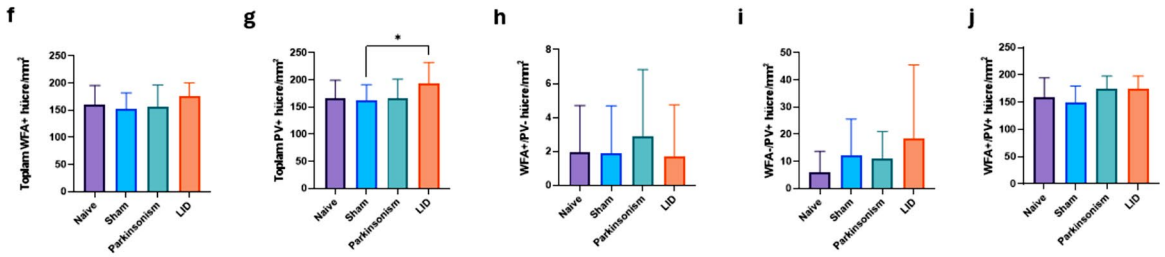
Dorsomedial ve ventral striatumda; toplam WFA+, toplam PV+, WFA+/PV-, WFA-/PV+ ve WFA+/PV+ hücre yoğunlukları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 4).

M1 motor alanında, toplam WFA+ hücre yoğunluğu gruplar arasında farklılık göstermedi. Toplam PV+ hücre yoğunluğu ise LİD grubunda naive ve sham gruplarına göre istatistiksel

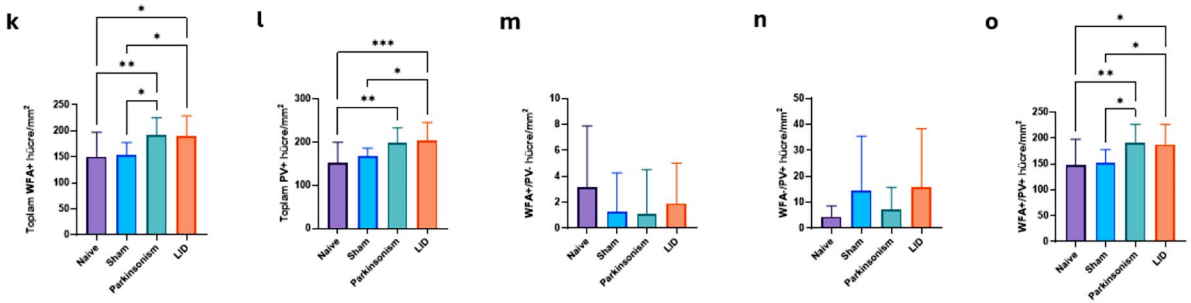
M1 Motor Korteks



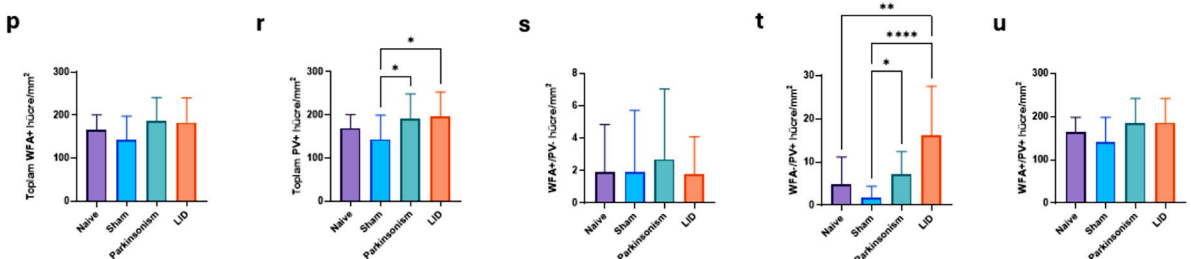
M2 Motor Korteks



Singulat Korteks Alan 1



Singulat Korteks Alan 2

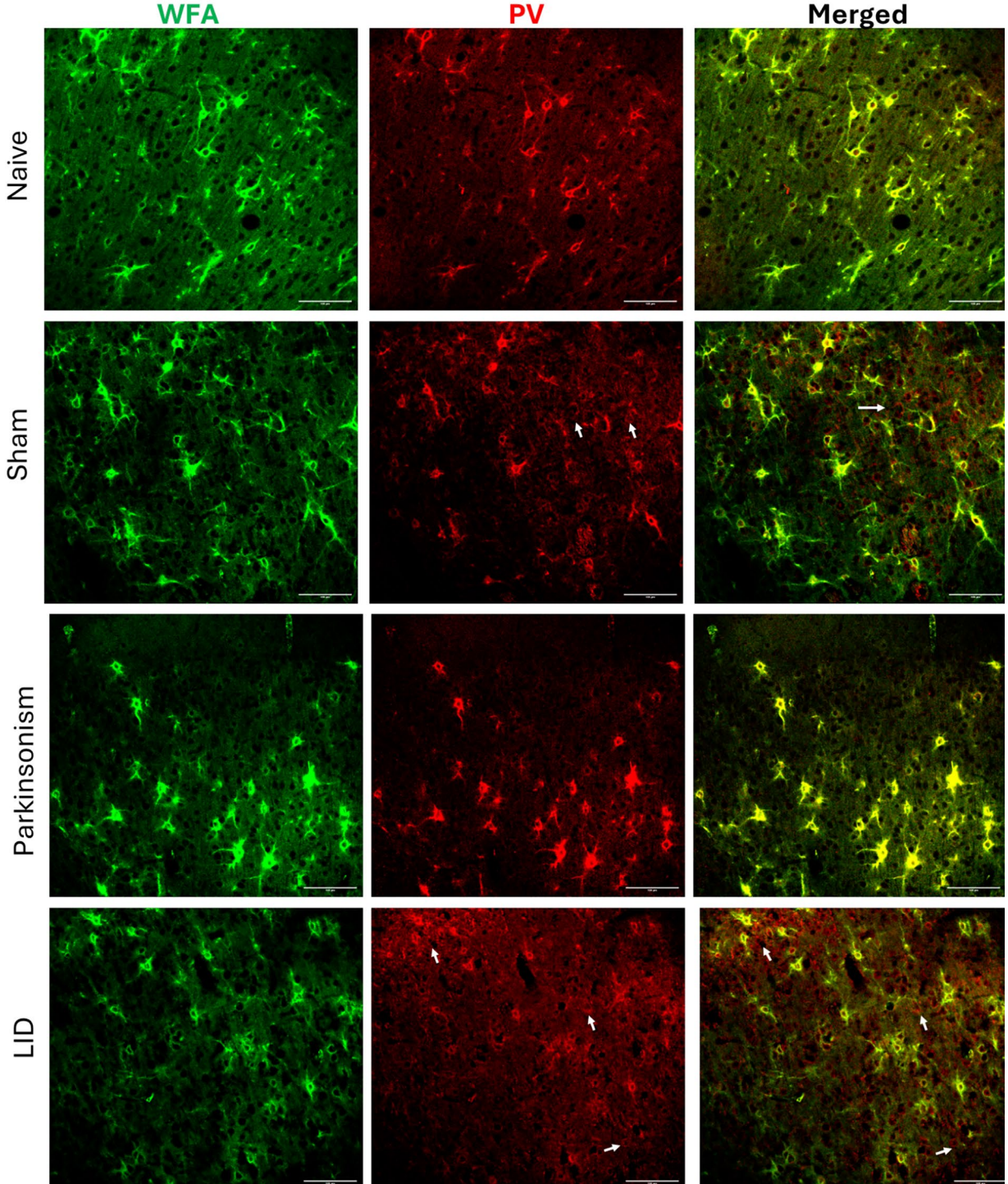


Şekil 6. Farklı deney koşullarında (n=3) kortekste PV ve WFA hücre yoğunlukları. (a-e) M1 motor kortekste mm² başına düşen PV ve WFA hücre sayıları. (f-j) m² motor kortekste mm² başına düşen PV ve WFA hücre sayıları. (k-o) Singulat korteks birinci alandaki mm² başına düşen PV ve WFA hücre sayıları. (p-u) Singulat korteks ikinci alandaki mm² başına düşen PV ve WFA hücre sayıları.

Veriler, ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. Normal dağılan veriler için tek yönlü ANOVA post-hoc Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan veriler için Kruskal-Wallis Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001; **** p<0.0001.

olarak yüksekti. WFA+/PV- hücre yoğunluğu sham ve parkinsonizm gruplarında naive gruba kıyasla azalmış bulundu. LİD grubunda diğer gruplara kıyasla WFA-/PV+ hücre yoğunluğunda

istatistiksel anlamlı artış saptandı. WFA+/PV+ hücre yoğunluklarında gruplar arasında farklılık yoktu (Şekil 6).



Şekil 7. M1 kortekse ait temsili konfokal görüntüler. Beyaz ok WFA negatif/PV pozitif nöronları göstermektedir. Ölçek çubuğu: 100 mikron.

M2 motor alanında; toplam WFA+, WFA+/PV-, WFA-/PV+ ve WFA+/PV+ hücre yoğunlukları açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Sadece toplam PV+ hücre yoğunluğu LİD grubunda sham grubuna göre daha yüksek görüldü (Şekil 6).

Singulat korteks 1 (Cg1) alanında; toplam WFA+, toplam PV+ ve WFA+/PV+ hücre yoğunlukları hem parkinsonizm hem de LİD grubunda naive ve sham gruplarına kıyasla artış gösterdi. WFA+/PV- ve WFA-/PV+ hücre yoğunluklarında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Şekil 6).

Singulat korteks 2 (Cg2) alanında; toplam PV+ hücre yoğunluğu parkinsonizm ve LİD gruplarında sham grubuna kıyasla yüksek saptandı. WFA-/PV+ hücre yoğunluğu, LİD grubunda naive ve sham gruplarına kıyasla yüksek, parkinsonizm grubunda ise sadece sham grubuna kıyasla yüksek saptandı.

TARTIŞMA

Levodopa ile indüklenen diskinezi patofizyolojisinde, D1 reseptör aracılığıyla çalışan direkt yol dikensi çıkıntılı projeksiyon nöronlarının (spiny projection neurons, SPN) aşırı aktivasyonu ve D2 reseptör aracılığıyla çalışan indirekt yol SPN'lerinin aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durumun kortikostriatal iletide bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir.^[16,17] Bu bozulmanın yalnızca SPN'ler üzerinden değil, aynı zamanda bu nöronların aktivitesini modüle eden PV-İN'ler aracılığıyla da meydana geldiği bildirilmiştir.

Diğer taraftan motor korteksten ve striatumdan elde edilen lokal alan potansiyeli kayıtlarında yaklaşık 80-90 Hz'de seyreden dar yüksek bant gama osilasyonlarının LİD ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.^[18] Bu özgül osilatuvar aktivitenin, eksitator ana nöronlar ile inhibitör internöronlar arasındaki eksitasyon inhibisyon dengesinin bozulmasından kaynaklandığı ve burada PV-İN'lerin rol oynadığı düşünülmektedir.^[19]

Parvalbümin internöronlar, GABAerjik hızlı ateşlenen internöronlardır ve SPN'ler üzerinde güçlü inhibitör etki gösterirler. 6-OHDA modelinde yapılan morfolojik çalışmalarda, SPN'ler üzerinde PV-İN sonlanmalarının azaldığı; L-DOPA tedavisiyle birlikte ise bu sonlanma sayısının artarak normale yaklaştığı saptanmıştır.^[5] Biz de, PV-İN aktivitesini belirleyen bir değişken olan PNA yapısını ve PV-İN

yoğunluğunu morfolojik olarak inceledik. Bunun sonucunda motor kortekste bir değişme olmaksızın striatal PV-İN'lerin dopaminerjik denervasyonda azalma eğiliminde olduğunu, L-DOPA tedavisiyle ise bu azalmanın normalize olduğunu gösterdik. Buna karşın ilginç olarak WFA yoğunluğunun M1 korteks ve striatumda değişmediği, ancak PV-İN'lerle olan birlikteliğinin farklılaştığı bulundu: Striatumda hem WFA+/PV- hem de WFA-/PV+ olan nöronlarda, kortekste ise WFA-/PV+ nöronlarda LİD durumunda artış olduğu gözlemlendi. Bu bulgular PNA'ların dinamik yapılarıyla PV-İN'lerin aktivitesini modüle ederek LİD'e yol açan maladaptif plastisitede rol alabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khia A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:543-59. doi: 10.1016/j.neurol.2019.11.002.
2. Cenci MA, Ohlin KE, Rylander D. Plastic effects of L-DOPA treatment in the basal ganglia and their relevance to the development of dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S59-63. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70782-5.
3. Brückner G, Brauer K, Härtig W, Wolff JR, Rickmann MJ, Derouiche A, et al. Perineuronal nets provide a polyanionic, glia-associated form of microenvironment around certain neurons in many parts of the rat brain. *Glia* 1993;8:183-200. doi: 10.1002/glia.440080306.
4. Salin P, López IP, Kachidian P, Barroso-Chinea P, Rico AJ, Gómez-Bautista V, et al. Changes to interneuron-driven striatal microcircuits in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2009;34:545-52. doi: 10.1016/j.nbd.2009.03.006.
5. Gomez G, Escande MV, Suarez LM, Rela L, Belforte JE, Moratalla R, et al. Changes in dendritic spine density and inhibitory perisomatic connectivity onto medium spiny neurons in L-dopa-induced dyskinesia. *Mol Neurobiol* 2019;56:6261-75. doi: 10.1007/s12035-019-1515-4.
6. Gittis AH, Leventhal DK, Fensterheim BA, Pettibone JR, Berke JD, Kreitzer AC. Selective inhibition of striatal fast-spiking interneurons causes dyskinesias. *J Neurosci* 2011;31:15727-31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3875-11.2011.
7. Morawski M, Brückner G, Jäger C, Seeger G, Arendt T. Neurons associated with aggrecan-based perineuronal nets are protected against tau pathology in subcortical regions in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2010;169:1347-63. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.022.
8. Cattaud V, Bezzina C, Rey CC, Lejards C, Dahan L, Verret L. Early disruption of parvalbumin expression and perineuronal nets in the hippocampus of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease can be rescued by enriched environment. *Neurobiol Aging* 2018;72:147-58. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.024.

9. McRae PA, Porter BE. The perineuronal net component of the extracellular matrix in plasticity and epilepsy. *Neurochem Int* 2012;61:963-72. doi: 10.1016/j.neuint.2012.08.007.
10. Hobohm C, Günther A, Grosche J, Rossner S, Schneider D, Brückner G. Decomposition and long-lasting downregulation of extracellular matrix in perineuronal nets induced by focal cerebral ischemia in rats. *J Neurosci Res* 2005;80:539-48. doi: 10.1002/jnr.20459.
11. Lemarchant S, Pruvost M, Hébert M, Gauberti M, Hommet Y, Briens A, et al. tPA promotes ADAMTS-4-induced CSPG degradation, thereby enhancing neuroplasticity following spinal cord injury. *Neurobiol Dis* 2014;66:28-42. doi: 10.1016/j.nbd.2014.02.005.
12. Lubbers BR, Smit AB, Spijker S, van den Oever MC. Neural ECM in addiction, schizophrenia, and mood disorder. *Prog Brain Res* 2014;214:263-84. doi: 10.1016/B978-0-444-63486-3.00012-8.
13. Spijker S, Koskinen MK, Riga D. Incubation of depression: ECM assembly and parvalbumin interneurons after stress. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;118:65-79. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.015.
14. Slaker M, Blacktop JM, Sorg BA. Caught in the net: Perineuronal nets and addiction. *Neural Plast* 2016;2016:7538208. doi: 10.1155/2016/7538208.
15. Lundblad M, Andersson M, Winkler C, Kirik D, Wierup N, Cenci MA. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2002;15:120-32. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01843.x.
16. Cenci MA, Ohlin KE, Rylander D. Plastic effects of L-DOPA treatment in the basal ganglia and their relevance to the development of dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 Suppl 3:S59-63. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70782-5.
17. Cenci MA. Dopamine dysregulation of movement control in L-DOPA-induced dyskinesia. *Trends Neurosci* 2007;30:236-43. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.005.
18. Halje P, Tamtè M, Richter U, Mohammed M, Cenci MA, Petersson P. Levodopa-induced dyskinesia is strongly associated with resonant cortical oscillations. *J Neurosci* 2012;32:16541-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3047-12.2012.
19. Cenci MA, Lundblad M. Ratings of L-DOPA-induced dyskinesia in the unilateral 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci* 2018;82:9.25.1-9.25.23.

Parkinson Hastalarında Düşme Riskinin Denge Ölçekleri Kullanılarak Değerlendirilmesi

ELİF SARAÇOĞLU, ŞERİFE YAYMACI, AYŞE BORA TOKÇAER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Parkinson hastalığı (PH) beyinde dopamin içeren nigrostriatal nöronların dejenerasyonunun neden olduğu yavaş ilerleyici bir hastalıktır. Parkinson hastalığında dopaminerjik tedaviler tremor, bradikinezi ve rijiditeyi semptomatik olarak etkili bir şekilde tedavi eder, hastanın günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme sağlar. Bununla birlikte, aksiyal ya da orta hat semptomları denilen postür, denge ve yürüyüş bozuklukları, dizartri ve disfaji antiparkinson ilaçlara hatta cerrahi tedavilere yanıtızdır. Hastalığın ileri evresinde (başlangıçtan ortalama 8-9 yıl sonra) postural dengesizlik ve düşmeler başlar. İleri evre Parkinson hastalarının %70'i her yıl düşer ve olguların %50-86'sında düşmeler yineler tarzdadır.^[1] Düşme ve düşmeye bağlı yaralanmaları önlemede hastaların klinik izlemi önem arz etmekte olsa da pratikte kullanılabilecek doğrulanmış yol gösterici araçlar eksiktir. İleriye dönük düşme riskini değerlendirmek, düşme ve düşme ilişkili morbiditelerin önüne geçmek adına çeşitli ölçekler kullanılabilir. Düşme günlükleri düşme sıklığının tam olarak kaydedilebilmesine olanak vermektedir ancak hasta ve hasta yakınının tam uyumu yüksek düzeyde çaba gerektirmektedir. Öte yandan, standartlaştırılmış, muayene eden kişiye dayalı puanlama sistemleri (örn., Birleşik. Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği. (BPHDÖ) veya Berg Denge Ölçeği (BDÖ), hastaların düşme riskinin yalnızca yaklaşık bir tahminine izin verir ve gerçek düşme olaylarını veya bunların sonuçlarını belgelemez. Literatürde PH'de düşme, düşmekorkusu, düşmeye bağlı yaralanmalar ve düşme nedenlerinin değerlendirilebilmesi için geliştirilmiş hasta bazlı anket formu önerileri bulunmaktadır.^[2] Ayrıca yaşlı nüfusta düşme riskini en iyi şekilde tahmin eden araçların tespitine yönelik çalışmalar da yer almaktadır.^[3] Bu aşamada literatürde düşme riskini değerlendirmede kullanılan standardize ölçeklerin kullanımı ve hastalar için oluşturulacak bir dijital düşme günlüğü yardımı ile prospektif olarak, gerçek düşme sayısını da bilerek, farklı değerlendirme ölçeği kombinasyonlarının düşme olasılığını tahmin etmedeki yeri değerlendirilebilir. Denge ölçeklerinin

ileriye dönük düşme riskini değerlendirmedeki yeri ve hangi ölçeklerin bu aşamada PH'lerde daha uygun ve tutarlı olacağı bilgisi klinisyenlerin hastalarını yönlendirmeleri konusunda yani tersiyer korumada yol gösterici olacaktır.

YÖNTEMLER

Çalışmanın hedef grubu Gazi Üniversitesi Hastanesi Hareket Bozukluğu Polikliniğinde takipli Parkinson hastaları olup hastaların poliklinik başvurularında onam vermeleri halinde ilk olarak demografik bilgileri, öz geçmişleri, Parkinson hastalık süreleri, düzenli kullanılan ilaçları, yürümeye yardımcı araç kullanımları, son bir ayda gerçekleşen düşme sayıları ve eşlik eden düşme risk faktörleri sorgulanmıştır. Ardından rutin takipte kullanılan BPHDÖ Bölüm I, II, III puanları ve hastalık motor subtipi belirlenmiştir. Seçilmiş olan denge, donma ve düşme ölçeklerinin; Zamanlı Kalk ve Yürü Testi, BDÖ, Yürürken Donma Ölçeği (YDÖ), 10 Metre Yürüme Testi uygulanmasının ardından hastalara düşme durumunda doldurmaları için gönderilerek Google Form anket linki ve formu nasıl doldurmaları gerektiği konusunda bilgilendirme yapılmıştır. Atipik, sekonder parkinsonizm olguları, cihaz destekli tedavi kullanan, başka nedene sekonder ambulasyon sorunu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar tarafından doldurulan Google Form anketi ile; Düşmenin gerçekleştiği konum (Evde-Dışarıda), Düşmenin gerçekleştiği zaman (Gece-Gündüz), Düşmenin şekli (Çevresel-Nöropati-Postural İnstabilite-Donma-Ortostatik), Düşünce yaralanma gerçekleşti mi (Evet-Hayır), Yaralanma gerçekleşti ise tipi (Morluk-Yırtık/Kesik-Kemik Kırığı), Düşme esnasında yürümeye yardımcı araç kullanımı (Hayır-Baston-Koltuk Değneği) bilgileri sorgulanmıştır. Çalışmamıza 100 hastanın katılımı hedeflenmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 30 hastanın %57'si erkek (n=17), %43'ü kadın (n=13) olup yaş ortalaması

Tablo 1
Düşme yaşayan ve yaşamayan hasta gruplarının tanımlayıcı istatistiksel verileri

	Düşme yaşayan hasta (n=6)		Düşme yaşamayan hasta (n=24)			p	Test türü
	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS	Ortanca		
Yaş (yıl)		62.33±8.12		66.08±9.91		0.361	Mann-Whitney U test
Cinsiyet						1	Fisher'in kesin testi
Kadın	2		11				
Erkek	4		13				
Hastalık süresi (yıl)		6.17±4.60		5.33±4.31		0.64	Mann-Whitney U testi
Motor subtip						0.611	Fisher'in kesin testi
Tremor dominant	1		7				
PIGD dominant	4		12				
Belirsiz	1		1				
Tanımsız	0		4				
BPHDÖ-1 Puanı		14.5±8.47		12.17±9.53		0.497	Mann-Whitney U test
BPHDÖ-2 Puanı		16.83±12.8		9.13±5.71		0.049*	Mann-Whitney U test
BPHDÖ-3 Puanı		31.5±13.47		29.08±11.47		0.664	Mann-Whitney U test
Berg Denge Ölçeği		41.67±6.24		45.29±10.20		0.363	Mann-Whitney U test
Yürürken Donma Ölçeği (YDÖ)		8.17±5.75		4.46±4.70		0.096	Mann-Whitney U test
10 Metre Yürüme Testi (m/s)		0.99±0.15		1.13±0.37		0.041	Mann-Whitney U test
Zamanlı Kalk ve Yürüme Testi (saniye)		11.19±2.09		16.49±22.79	8.98	0.662	Mann-Whitney U test
Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.							

66.03±8.84 yıldır. Hastalık süresi ortalama 4.87±3.98 yıldır. BPHDÖ-III motor puanları ortalama 28'dir. Bir aylık takip süresinin sonunda çalışmaya dahil edilen altı hastada düşme olduğu kaydedilmiştir. Düşmenin gerçekleştiği altı kişilik grubun düşme olmayan 24 kişilik grup ile karşılaştırmalı tanımlayıcı istatistiksel verilerine Tablo 1'de yer verilmiştir. Yeterli hasta sayısına ulaşamaması nedeniyle çalışmanın bu aşamasında tanımlanan gruplar arasında parametrik analiz yapılması mümkün olmamıştır. Eldeki verilere göre düşmenin gerçekleştiği hasta grubunun yaş ortalamalarının ve hastalık sürelerinin düşmenin gerçekleşmediği gruba kıyasla daha fazla olduğu, benzer şekilde BPHDÖ-III puanlarının da daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın BDÖ puanları hesaplandığında; Bir hastanın yüksek, sekiz hastanın orta, 21 hastanın ise düşük düşme riskine sahip olduğu kaydedilmiştir. BDÖ'de orta veya yüksek derecede düşme riskine sahip olarak değerlendirilen dokuz hastanın tamamında motor subtip PIGD (Postural Instability and Gait Disorder) dominant olup bu hastaların Zamanlı Kalk ve

Yürü Testi'nde de anlamlı düşme riski (>12 sn) olduğu görülmüştür. BDÖ'de orta-yüksek düşme riskine sahip hastaların YDÖ puan ortalaması ile BDÖ'de düşük düşme riskine sahip hastaların YDÖ puan ortalaması kıyaslandığında anlamlı bir fark söz konusudur ($p<0.05$). Bir aylık takip süresinin sonunda tanımlanan orta-yüksek risk grubundaki dokuz hastanın dördünde en az bir kere düşme kaydedilmiştir.

TARTIŞMA

Sonuç olarak literatürde düşme riskini değerlendirmede kullanılan standardize ölçeklerin kullanımı ve hastalar için oluşturulacak bir dijital düşme günlüğü yardımı ile prospektif olarak, gerçek düşme sayısının da bilerek, farklı değerlendirme ölçeği kombinasyonlarının düşme olasılığını tahmin etmedeki yeri değerlendirilebilir. Denge ölçeklerinin ileriye dönük düşme riskini değerlendirmedeki yeri ve hangi ölçeklerin bu aşamada Parkinson hastalarında daha uygun ve tutarlı olacağı bilgisi klinisyenlerin hastalarını yönlendirmeleri konusunda yani tersiyer korumada yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Allen NE, Schwarzel AK, Canning CG. Recurrent falls in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsons Dis* 2013;2013:906274. doi: 10.1155/2013/906274.
2. Frank A, Bendig J, Finkbeiner S, Hähnel T, Schnalke N, Feige T, et al. Development and validation of a fall questionnaire for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2022;9:900-8. doi: 10.1002/mdc3.13515.
3. Park SH. Tools for assessing fall risk in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2018;30:1-16. doi: 10.1007/s40520-017-0749-0.
4. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2013;28:668-70. doi: 10.1002/mds.25383.

Ataksi ve Multisistemik Bulguları Olan Olguda SYNE1 Geninde Yeni Varyant

GENÇER GENÇ¹, ÖZDE BİLİCİ¹, ŞEYMA TEKĞÜL², NURŞEN BİLGİÇ¹, DERYA SELÇUK DEMİRELLİ¹, AYŞE NAZLI BAŞAK²

¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Suna ve İnan Kırac Vakfı, Nörodejenerasyon Araştırma Laboratuvarı, İstanbul

Otozomal resesif serebellar ataksi tip 1, spektrin tekrar içerennükleer zarf proteini 1 (SYNE1) ile ilişkili, nispeten yavaş ilerleyen serebellar ataksiye ek olarak, üst ve alt motor nöron hastalığı, solunum yetmezliği ve mental retardasyon gibi özelliklere sahip multisistemik nörodejeneratif bir hastalıktır.^[1,2] Çoğu bireyde, dikkat, yürütücü işlevler, sözel çalışma belleği ve görsel-uzamsal/görsel-konstrüktif becerilerde belirgin bozukluklarla karakterize serebellar bilişsel ve duygusal sendrom gelişir.^[1,3]

Hastalık, kromozom 6'daki SYNE1 genindeki kesme mutasyonlarından kaynaklanır. SYNE1, organelleri aktin sitoskeletonuna bağlayan spektrin protein ailesiyle ilişkili nesprin-1 bir proteini kodlar, resesif ve protein kısaltıcı SYNE1 mutasyonları, hem saf serebellar ataksiye hem de motor nöron tutulumunun eşlik ettiği karmaşık ataksiye neden olur.^[4] Giderek artan sayıda serebellar dışı nörolojik ve nörolojik olmayan bulgularla seyreden karmaşık fenotipleri bildirilmiştir.^[5] Bunların arasında eklem çevresinde fibrozis, doğuştan eklem kontraktürleri, çekiç ayak ile karakterize nöromusküler bir hastalık olan artrogripozis multipleks konjenita, erken ölüm ile ilişkilendirilmiş miyokart tutulumu bulunmaktadır.^[1,4,6] Kromozom 6p25'te yer alan SYNE1 genindeki mutasyonlar, ilk olarak Kanada'nın Quebec eyaletinde "Beauce" olarak bilinen bölgeden gelen hastalarda bildirilmiştir. Hastalığın dünya çapındaki yaygınlığı bilinmemektedir.^[6,7]

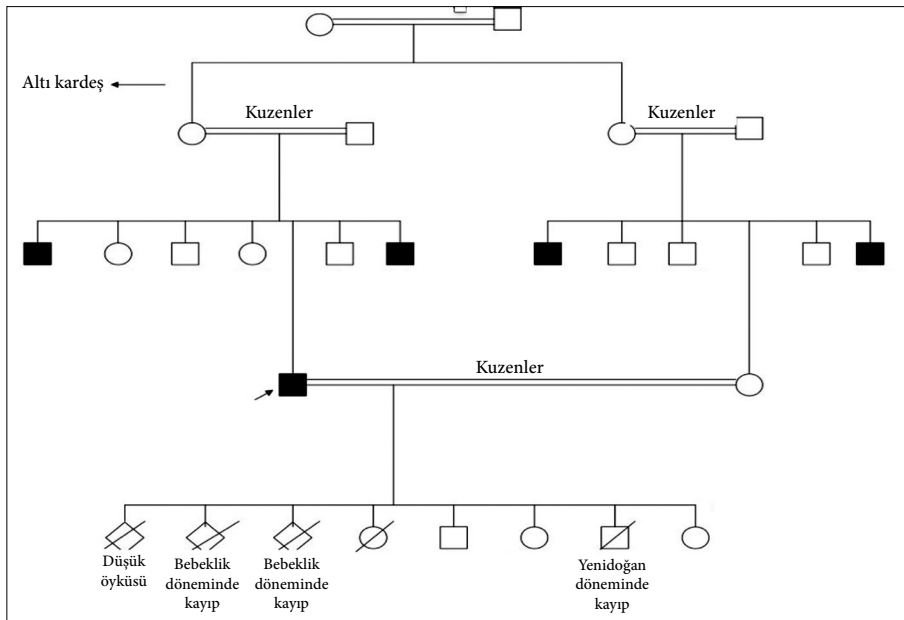
OLGU SUNUMU

Yetmiş üç yaşındaki erkek hasta, 45 yıldır olan, son 10 yılda şiddetlenen ilerleyici denge problemleri ve tekrarlayan düşmeler nedeniyle kliniğimize başvurdu. Benzer şikayetler iki erkek kardeşi ile iki kuzeninde de bulunmaktaydı. Aile öyküsünde akraba evliliği mevcuttu (Şekil 1).

Nörolojik muayenesinde bilinci açık, koopere oryanteydi. Gözleri spontan orta hatta, göz hareketleri her yöne serbestti. Sakkadları normal olup nistagmus izlenmedi. Verbal hem serebellar olarak hem de dilde atrofiye bağlı olarak dizartrik saptandı. İki taraflı alt ve üst ekstremitelerde motor zaaf izlenmedi, ancak sol kolda sağa göre 1 cm çap farkı ile atrofi tespit edildi. Sol kolda ayrıca fasikülasyonlar gözlemlendi. Derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde hiperaktif, alt ekstremitelerde hipoaktif saptandı. Ayrıca pozitif palmomental refleks, taban cildinde fleksor yanıt ve sağ ayakta pes kavus deformitesi not edildi. Hastanın oturma dengesini bulmakta zorlandığı izlendi. Baston ile kısa mesafelerde yürüyebilmekte ancak kendi başına dönememekteydi. Bastonsuz 10 sn'den az olarak ayakta kalabilmekte, gözlerini kapadığında dengesini kaybetmekte olması ile Romberg bulgusu pozitif olarak saptandı. Tandem yürüyüş yapamadı, adım mesafeleri dardı. Parmak-burun, parmak-parmak testlerinde hedefi yaklaşık 5 cm mesafe ile bulamadı. Ardı sıra el pronasyon ve supinasyon hareketlerinde zorlanma izlendi. Diz topuk testlerinde mükerrer hedeften sapma izlendi. Dismetri ve disdiadokokinezi pozitif olarak yorumlandı. Hastanın ataksi skorlamasında SARA 20 hesaplanmış olup ICARS'de hareket ve yürüyüş bozukluğundan 34 üzerinden 20, kinetik fonksiyonlardan 52 üzerinden 27, konuşma değerlendirilmesinden de 8 üzerinden 5 puan almış olup total olarak 100 üzerinden 52 puan almıştır.

Hastanın yapılan rutin biyokimya tetkiklerinde, metabolik taramalar, tiroid ve karaciğer fonksiyonları, plazma ve idrar aminoasitleri normal saptandı. Vitamin E değeri 1.76 mg/dL ve Alfa-fetoprotein değeri 3.3 µg/ L olup referans aralıklarda saptandı.

Beyin MRG'de belirgin serebellar atrofi ile birlikte yaygın kortikal atrofi görüldü (Şekil 2).



Bein sapı ve medulla spinalis normal görüldü. Elektromiyografide polinöropatiye dair bulgu saptanmadı.



Ataksi ile başvuran hastada benzer semptomlara sahip aile bireylerinin de varlığı hereditör ataksi sendromlarını düşündürdü ve genetik test istendi. Hastaya yapılan WES analizinde yeni bir homozigot SYNE1 c.6444del p.Gly2149GlufsTer8 - Exon44 varyantı tespit edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada SYNE1 geninde yeni bir varyanta bağlı Otozomal Resesif Ataksi Tip 1 olgusu incelenmiştir. Hastalığın fenotipinde alt motor ve üst motor nöron tutulumu olması amiyotrofik lateral sklerozis benzeri klinik oluşturması açısından dikkat çekmektedir. Literatürde bu hastaların yanlış teşhis alabileceği vurgulanmıştır.^[6,8]

Hastanın aile öyküsünde yenidoğan döneminde çocuklarını kaybetmesi, literatürde daha önce ilişkilendirilmiş azalmış Fetal hareketler, hipotoni veya miyokart tutulumuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir.^[1,4,6] Hastanın muayene bulgularında dilde atrofi, ekstremitelerde fasikülasyon, azalmış refleksler ve patolojik refleksler, pes cavus deformitesi literatürde diğer bildirilen olgularla ortak bulgulardır.^[6,8-10]

2021 yılında Macaristanda bildirilen SYNE1 mutasyonu olgusunda, bizim hastamızın

bulgularından farklı olarak sakkadlarda etkilenme ve polinöropati de bildirilmiştir.^[9] Holla ve ark.^[10] da farklı olarak 2021 yılında bildirdikleri olguda sağ üst ekstremitede fokal distoni saptamışlardır.

Tüm bu bulgular SYNE1 mutasyonları ile ilişkili klinik karmaşıklığı bir kez daha doğrulamaktadır ve genişletmektedir. Şu ana kadar açık bir genotip-fenotip korelasyonu kurulmamıştır.^[6] SYNE1'in çeşitli dokulardaki işlevlerini ve geniş klinik spektruma neden olan patomekanizmaları aydınlatmak için daha fazla klinikopatolojik ve moleküler çalışma gereklidir.

Sonuç olarak, bu olguda, yeni bir varyant sonucu gelişen SYNE1 ataksi olgusu bildirilmiştir. SYNE1 hastalığının fenotipik spektrumu oldukça geniştir. Ataksi semptomları olan bir hastada üst ve alt motor nöron bulguları da tabloya eşlik ediyorsa, SYNE1 ataksisi akla getirilmeli ve hasta genetik test için yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Beaudin M, Gamache PL, Gros-Louis F, Dupré N. SYNE1 Deficiency. 2007 Feb 23 [updated 2018 Dec 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
2. Synofzik M, Smets K, Mallaret M, Di Bella D, Gallenmüller C, Baets J, et al. SYNE1 ataxia is a common recessive ataxia with major non-cerebellar features: A large multi-centre study. *Brain* 2016;139:1378-93. doi: 10.1093/brain/aww079.
3. Gama MTD, Braga-Neto P, Dutra LA, Alessi H, Maria LA, Gadelha AA, et al. Cognitive and psychiatric evaluation in SYNE1 ataxia. *Cerebellum* 2019;18:731-7. doi: 10.1007/s12311-019-01033-5.
4. Indelicato E, Nachbauer W, Fauth C, Krabichler B, Schossig A, Eigentler A, et al. SYNE1-ataxia: Novel genotypic and phenotypic findings. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;62:210-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.007.
5. Saito R, Hara N, Tada M, Wakabayashi M, Miyashita A, Nishizawa M, et al. SYNE1-ataxia: Clinicopathologic features of an autopsied patient with novel compound heterozygous mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2023;82:267-71. doi: 10.1093/jnen/nlaci120.
6. Spagnolo F, Monfrini E, Pinto V, Di Maggio G, De Marco P, Comi GP, et al. Tremulous spastic ataxia in a patient with a homozygous truncating SYNE1 variant. *Clin Park Relat Disord* 2023;9:100205. doi: 10.1016/j.prdia.2023.100205.
7. Noreau A, Bourassa CV, Szuto A, Levert A, Dobrzeniecka S, Gauthier J, et al. SYNE1 mutations in autosomal recessive cerebellar ataxia. *JAMA Neurol* 2013;70:1296-31. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3268.
8. Mademan I, Harmuth F, Giordano I, Timmann D, Magri S, Deconinck T, et al. Multisystemic SYNE1 ataxia: Confirming the high frequency and extending the mutational and phenotypic spectrum. *Brain* 2016;139:e46. doi: 10.1093/brain/aww115.
9. Szpisjak L, Szaraz G, Salamon A, Nemeth VL, Szepefalusi N, Veres G, et al. Eye-tracking-aided characterization of saccades and antisaccades in SYNE1 ataxia patients: A pilot study. *BMC Neurosci* 2021;22:7. doi: 10.1186/s12868-021-00612-9.
10. Holla VV, Suriseti BK, Prasad S, Pal PK. Focal dystonia in a case of SYNE1 spastic-ataxia: Expanding the phenotypic spectrum. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;87:22-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.04.014.