



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DONMA ATAKLARI İLE SEYREDEN PARKİNSON  
HASTALARINDA ALTERNATİF BİR TEDAVİ YAKLAŞIMI;  
PRESUPLEMENTER ALAN TRANSKRANYAL MANYETİK  
STİMULASYON (TMS) UYARIMI**

MEVHİBE SARICAOĞLU

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL – 2018

## TEŞEKKÜR & İTHAF

Lisans ve lisansüstü eğitimim boyunca bana her alanda yol gösterici olan, tez çalışmalarım süresince engin deneyimlerini ve bilgi birikimini benimle her zaman paylaşan, yanında yetişmekten gurur duyduğum ve daima kendisini örnek alacağım değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU'na,

Yüksek lisans döneminde tanıştığım ve tanıştığım andan itibaren bilgisi ile beni yönlendiren, Parkinson hastalığının tedavisine gönül vermemde emeği geçen sayın Prof. Dr. Feriha ÖZER'e,

Elektroensefalografi analizinde günlerce benimle birlikte emek harcayan değerli hocam Prof Dr. Bahar GÜNTEKİN'e,

Çalışmamın ilk aşamasından son aşamasına kadar büyük bir özveri ve sabırla benden desteğini esirgemeyen Ecz. Merve Yamaoğlu, Ecz. Kübra Soğukkanlı Kadak, Yrd. Doç. Dr. Miray Budak, Uzm. Psk. Güven Toprak ve Ecz. Halil Aziz Velioğlu başta olmak üzere tüm ekip arkadaşlarıma,

Aşamayacağımızı sandığımız tüm zorlukları omuz omuza aştığımız ve her adımda birbirimizi desteklediğimiz canım arkadaşlarım Fzt. Ebru Coşkun ve Fzt. Ece Zeynep Karakulak'a,

Hayatım boyunca yanımda olan ve bana sonsuz emek harcayarak başarımın temel taşlarından olan çok kıymetli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını anneciğim Ayşe ve babacığım Necmettin Sarıcaoğlu'na ithaf ederim.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

<b>TEZ ONAY FORMU</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR/İTHAF</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>RESİMLER LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>7</b>
4.1. Parkinson Hastalığı.....	7
4.2. Klinik Özellikler.....	8
4.2.1. Motor Semptomlar.....	8
4.2.2. Nonmotor Semptomlar.....	9
4.3. Donma Fenomeni.....	9
4.3.1. Donma Ataklı Yürüme.....	16
4.4. Presuplementer Motor Alan.....	21
4.5. Donma Ataklarının Tedavisi.....	23
4.6. Transkranyal Manyetik Stimulasyon.....	25
<b>5. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>29</b>
5.1. Bireyler.....	29
5.2. Metod.....	30
5.2.1. Değerlendirmeler.....	30
5.2.1.1. Motor Semptom Değerlendirmesi.....	32
Fizik Muayene.....	32
Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ-UPDRS).....	32

Donma Ölçeği Anketi (Freezing of Gait Questionnaire).....	32
Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirme Skalası (TDYD).....	32
Berg Denge Ölçeği (BDÖ).....	33
Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT-Up&Go).....	34
Diğer Yürüme Parametrelerinin Belirlenmesi.....	34
5.2.1.2. Kognitif İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	34
Standardize Mini Mental Test.....	34
Kişisel, Aktüel ve Oryantasyon Bilgilerin Sorgulanması.....	35
Sayı Dizi Testleri (ileri ve geri).....	35
Stroop Test.....	35
Verbal Akıcılık Testleri.....	36
Soyut Düşünme Becerileri Değerlendirme.....	36
Benzerlik Testi.....	36
Saat Çizme Testi.....	36
Weshler Bellek Ölçeği, Görsel Bellek Alt Testi (WMS).....	37
Weshler Bellek Ölçeği, Mantıksal Bellek Alt Testi (WMS).....	37
Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST).....	37
Boston Adlandırma Testi.....	38
Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi.....	38
Benton Yüz Tanıma Testi.....	38
5.2.1.3. Davranışsal Semptomların Değerlendirilmesi.....	39
Nöropsikiyatri Envanteri (NPI).....	39
Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ).....	39
5.2.1.4. Nonmotor Belirtiler ve Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi....	40
Parkinson Hastalığı Non-Motor Semptomlar Anketi.....	40
Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-39).....	40
Vizüel Analog Skala (VAS).....	40
Düşme Etkinlik Ölçeği (FallsEfficacyScale).....	41
Ek Testler.....	41
5.2.2. Elektroensafalografî (EEG) ve Deney Protokolü.....	41
5.2.2.1. GO-NOGO Paradigması ve EEG.....	43

5.2.2.2. EEG Kaydı.....	44
5.2.2.3. EEG Analizi.....	45
5.3. Tekrarlayıcı TMS (rTMS) Protokolü.....	46
5.4. İstatistiksel Analiz.....	48
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>49</b>
6.1. Kişisel Faktörler İle İlgili Bulgular.....	49
6.2. Motor Semptomların Değerlendirmesi İle İlgili Bulgular.....	50
6.3. Kognitif İşlevlerin Değerlendirilmesi İle İlgili Bulgular.....	51
6.4. Davranışsal Semptomların Değerlendirilmesi İle İlgili Bulgular.....	53
6.5. Nonmotor Belirtiler ve Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi İle İlgili Bulgular.....	54
6.6. Spearman's RHO Korelasyon Analizi İle İlgili Bulgular.....	55
6.7. EEG Verilerinin Değerlendirilmesi İle İlgili Bulgular.....	55
6.7.1. Uyarılmış Potansiyel Verilerine Göre Alfa Yanıtları.....	56
6.7.2. Olaya İlişkin Potansiyel Osilasyon Verilerine Ait Alfa Yanıtı.....	58
6.7.3. Olaya İlişkin Potansiyel Osilasyon Verilerine Ait Beta Yanıtı.....	65
6.7.4. GoNoGo Paradigması Verilerine Aite Teta Yanıtı.....	71
6.7.5. GoNoGo Paradigması Verilerine Ait Reaksiyon Süresi-Doğruluk Oranı.....	77
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>79</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>95</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>97</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>124</b>
<b>11. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>182</b>
<b>12. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>185</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

BÇYB: Benton Çizgi Yönünü Belirleme

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BG: Bazalgangliyon

BOLD: Kan Oksijen Seviyesi Bağlı Durum

BPHDÖ/UPDRS: Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

BYTT: Benton Yüz Tanıma Testleri

DBS: Derin Beyin Stimulasyonu

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal korteks

EEG: Elektroensefalografi

FES: Düşme Etkinlik Ölçeği (Falls Efficacy Scale)

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme(fMRI)

FOQ: Donma Ölçeği Anketi (Freezing of gait questionnaire)

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği

GPI: Globus Pallidus internus

Hz: Hertz

IFG: İnférieur Frontal Girus

LTP/LTD: Uzun Süreli Potansiyel Artışı/ Uzun Süreli Potansiyel Azalışı

M1: Primer Motor Korteks

Mental Kontrol-1: 20'den geriye sayma

Mental Kontrol-2: Haftanın günlerini geriye sayma

Mental Kontrol-3: Ayları geriye sayma

Mental Kontrol-4: 1'den başlayarak 3'er sayma

Mental Kontrol-5: 100'den başlayarak 7'şer geriye doğru sayma

MMSE: Standardize Mini Mental Test

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NPI: Nöropsikiyatri Envanteri

NPT: Nöropsikolojik Değerlendirme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PH: Parkinson Hastalığı

PHA-39/PDQ-39: Parkinson Hastalığı Anketi PPK: Posterior Paryetal Korteks

PPN: Pedunculopontin Nucleus (Pedunculopontin Çekirdek)  
PPNc: kolinerjik Pedunculopontin Çekirdek  
PPNd: dorsal Pedunculopontin Çekirdek  
Pre-SMA: Presupplementer Alan  
rTMS: Tekrarlayıcı (Repetatif) Transkranyal Manyetik Stimulasyon  
SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi  
SCd: Spinal Kordun duysal kısmı  
SCm: Spinal Kordun motor kısmı  
SMA: Supplementer Motor Alan  
SPSS : Statistical Package for Social Science  
STN: Subtalamik Nucleus (Subtalamik Çekirdek)  
T: Talamus  
tDCS: Transkranyal Direkt Stimulasyon  
TDYD: Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi  
The International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)  
TMS: Transkranyal Manyetik Stimulasyon  
UP: Uyarılmış Potansiyel  
VAS: Vizüel Analog Skala  
Wechsler Bellek Ölçeği WMS  
ZKYT/Up&Go: Zamanlı Kalk Yürü Testi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No:</b>
Şekil4.3.1:Donma Atağı.....	15
Şekil4.3.1.1:Sağlık Yürüme.....	19
Şekil4.3.1.2:Donma Ataklı Yürüme.....	20
Şekil4.6.1:Geniş alanları uyarabilen yuvarlak bobin.....	26
Şekil 4.6.2: Fokal uyarım yapabilen 8 şekilli bobin.....	26
Şekil 5.2.1.1: Tedavi Protokol Basamakları.....	31
Şekil 7.1: Motor, kognitif ve limbik döngülerin GPi ve SNr üzerindeki fonksiyonel entegrasyonu.....	92
Şekil 7.2: Mekanizma Özeti.....	93



## TABLolar LİSTESİ

### Sayfa No:

<b>Tablo5.2.2.3.1:</b> Maksimum Genlik Analizi Frekans ve Zaman Aralıkları.....	46
<b>Tablo6.1.1:</b> Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	49
<b>Tablo6.2.1.:</b> TMS Öncesi ve Sonrasına Ait Motor Semptom Değerlendirme Testlerinin Sonuçları.....	50
<b>Tablo6.3.1:</b> TMS Öncesi ve Sonrasına Ait Kognitif İşlevleri Değerlendirilme Testlerinin Sonuçları.....	52
<b>Tablo6.4.1:</b> TMS Öncesi ve Sonrasına Ait Davranışsal Semptomların Değerlendirilmesi ile İlgili Testlerin Sonuçları.....	53
<b>Tablo6.5.1:</b> TMS Öncesi ve Sonrasına Ait Non-motor Belirtiler ve Yaşam KalitesiDeğerlendirilmesi ile İlgili Testlerin Sonuçları.....	54
<b>Tablo6.7.1:</b> 1 Numaralı Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası GoNoGo Paradigmaları Doğruluk Oranı.....	77
<b>Tablo6.7.2:</b> 2 Numaralı Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası GoNoGo Paradigmaları Doğruluk Oranı.....	77
<b>Tablo6.7.3:</b> 1 Numaralı hastanın TMS Öncesi ve sonrasına ait GoNoGo1 ve GoNoGo2 Paradigması Reaksiyon Süresi.....	78
<b>Tablo6.7.4:</b> 2 Numaralı hastanın TMS Öncesi ve sonrasına ait GoNoGo1 ve GoNoGo2 Paradigması Reaksiyon Süresi.....	78

## RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No:

<b>Resim5.3.1:</b> Sol Presuplementer Alanın CMS20 ölçüm programı ile işlenmiş MR görüntüsü.....	47
<b>Resim5.3.2:</b> Sol Presuplementer Alanın MR görüntüsü.....	48
<b>Resim 6.7.1.1:</b> 1 Numaralı Hastanın Alfa Yanıt Grafiği.....	56
<b>Resim 6.7.1.2:</b> 2 Numaralı Hastanın Alfa Yanıt Grafiği.....	57
<b>Resim 6.7.1.3:</b> 3 Numaralı Hastanın Alfa Yanıt Grafiği.....	57
<b>Resim 6.7.2.1:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	59
<b>Resim 6.7.2.2:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	59
<b>Resim 6.7.2.3:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	60
<b>Resim 6.7.2.4:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	60
<b>Resim 6.7.2.5:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	61
<b>Resim 6.7.2.6:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	61
<b>Resim 6.7.2.7:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	62
<b>Resim 6.7.2.8:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	62
<b>Resim 6.7.2.9:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	63
<b>Resim 6.7.2.10:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	63
<b>Resim 6.7.2.11:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	64

<b>Resim 6.7.2.12:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması.....	64
<b>Resim 6.7.3.1:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	65
<b>Resim 6.7.3.2:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	66
<b>Resim 6.7.3.3:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	66
<b>Resim 6.7.3.4:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	67
<b>Resim 6.7.3.5:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	67
<b>Resim 6.7.3.6:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	68
<b>Resim 6.7.3.7:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıtın karşılaştırması.....	68
<b>Resim 6.7.3.8:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıtın karşılaştırması.....	69
<b>Resim 6.7.3.9:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıtın karşılaştırması.....	69
<b>Resim 6.7.3.10:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	70
<b>Resim 6.7.3.11:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	70
<b>Resim 6.7.3.12:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması.....	71
<b>Resim 6.7.4.1:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması.....	72
<b>Resim 6.7.4.2:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması.....	72
<b>Resim 6.7.4.3:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması.....	73

<b>Resim 6.7.4.4:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması .....	73
<b>Resim 6.7.4.5:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması.....	74
<b>Resim 6.7.4.6:</b> 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması.....	74
<b>Resim 6.7.4.7:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo2 Paradigması.....	75
<b>Resim 6.7.4.8:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo2 Paradigması.....	75
<b>Resim 6.7.4.9:</b> 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo2 Paradigması.....	76
<b>Resim6.7.4.10:</b> 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo2 Paradigması.....	76

## 1. ÖZET

### **DONMA ATAKLARI İLE SEYREDEN PARKİNSON HASTALARINDA ALTERNATİF BİR TEDAVİ YAKLAŞIMI; PRESUPLEMENTER ALAN TRANSKRANYAL MANYETİK STİMULASYON (TMS) UYARIMI**

Parkinson Hastalığı (PH), genellikle motor semptomlar ile karakterize kronik, ilerleyici bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Donma atakları, sahip olduğu gizemli patofizyolojisiyle Parkinson hastalarında kardinal bulgulardan bağımsız şekilde ortaya çıkan motor bozukluktur. Transkranyal Manyetik Stimulasyon (TMS), farmakolojik tedaviye ilaveten kullanılabilen alternatif tedavi yöntemidir. Çalışmamızda farmakolojik tedaviye ilaveten donma ataklı Parkinson hastalarının sol Presuplementer alan (pre-SMA) üzerine TMS uygulamasının donma fenomeni başta olmak üzere hastalığın motor, bilişsel, davranışsal semptomları üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Donma atakları yaşayan Parkinson hastalığı tanısı almış 9 hasta çalışmaya dahil edildi. TMS, sol pre-SMA'ya 2 hafta boyunca, hafta içi birbirini takip eden 5 gün, 5 Hz frekanslı tekrarlayıcı TMS (rTMS) tedavisi şeklinde uygulandı. Bireylerin tedavi öncesi ve sonrasında, motor semptomları, kognitif işlevleri, nöropsikiyatrik ve davranışsal durumları, hastalığın motor olmayan semptomları ile yaşam kalitelerindeki değişiklikler değerlendirildi. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası elektroensefalografi incelemesi yapıldı. Tedavi sonrasında kişilerin genel olarak yaşadıkları donma atakları ile birlikte bir kısım motor semptomlarında, kognitif becerilerinde, davranışsal semptomları ve motor olmayan belirtilerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ile yaşam kalitelerinde yükselme olduğu görüldü. Ayrıca TMS uyarımı sonrası beyin dalga frekanslarından alfa, beta ve teta bandlarında istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da aktivite artışı olduğu, bireylerin sağlıklı akranlarına yakın frekans değerlerine yaklaştığı görüldü. Sonuç olarak bu bulgular, farmakolojik tedaviye ilaveten uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin 'multimodal' terapötik yaklaşımda etkin bir tedavi seçeneği oluşturabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson Hastalığı, Donma Atakları, Presuplementer Alan, Transkranyal Manyetik Stimulasyon

## 2. ABSTRACT

### AN ALTERNATIVE THERAPY APPROACH IN PARKINSON'S DISEASE WITH FREEZING OF GAIT; TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON PRESUPPLEMENTARY AREA

Parkinson's Disease (PD) is a chronic progressive central nervous system disease characterized by motor symptoms. Freezing is a motor disorder with mysterious pathophysiology that occur independently of cardinal symptoms in Parkinson's patients. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is an alternative treatment method that can be used in addition to pharmacological treatment. In our study, it was aimed to investigate the effect of TMS on pre-Supplementary area on motor, cognitive and behavioral symptoms of the disease, especially freezing phenomena in addition to pharmacological treatment in PD with freezing of gait. 9 Parkinson's patients with freezing of gait were included in the study. TMS was administered 5 Hz repeated TMS (rTMS) treatment was applied to the left Presupplementary area for consecutive 5 days a week for 2 weeks. Before and after treatment, individuals were assessed for motor symptoms, cognitive functions, neuropsychiatric and behavioral status, non-motor symptoms of the disease and quality of life. In addition electroencephalography examination was performed before and after treatment. After treatment, it was found that the subjects were generally improved in their freezing episodes, motor symptoms, cognitive skills, behavioral symptoms and non-motor symptoms. And subjects were improved in their quality of life. In addition, brain wave frequencies after TMS treatment were found not to be statistically significant but to increase activity in alpha, beta and theta bands. It was seen that individuals reached frequency values close to their healthy peers. In conclusion, these findings suggest that high frequency rTMS therapy, in addition to pharmacological treatment, may be an effective treatment option for the 'multimodal' therapeutic approach.

**Key Words:** Parkinson's Disease, Freezing of Gait, Presupplementary Area, Transcranial Magnetic Stimulation

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Nörodejeneratif hastalıklar yaşlanan nüfusla birlikte günümüzdeki en ciddi halk sağlığı sorunlarını oluşturmaktadırlar. Parkinson hastalığı (PH) ise, nörodejeneratif hastalıklar arasında, Alzheimer hastalığından sonra ikinci sırada görünen prevalansı ile önemli yer tutan ciddi bir sağlık problemidir(1).

Parkinson, genellikle motor semptomlar ile karakterize kronik, ilerleyici bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Hastalığın altında yatan fizyopatolojik mekanizma tam anlaşılammış olmakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu sonucu, dopamin üreten ve depolayan nöronların dereceli kaybıyla seyir göstermektedir (2).

Dopaminerjik nöronlar tarafından üretilen dopamin, substantia nigra ve diğer beyin bölgeleri arasında insan vücut hareketlerinin kontrol ve koordinasyonunu sağlayarak motor fonksiyonları kolaylaştırmaktadır. Yani dopamin, bireyin günlük aktivitesi ve performansına doğrudan etki eden, motor semptomlarla karakterize bir nörotransmitterdir.

Dopaminerjik nöronların %60-80 oranında dejenerasyonu sonucu, salgılanan dopamin miktarı hareket kontrolü için yetersiz kalmakta ve Parkinson hastalığının motor semptomları ortaya çıkmaktadır(3).

Parkinson hastalığının primer motor semptomları, tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilitedir(4). Donma fenomeni ise, hastaların hareket etmeyi istemelerine karşın ortaya çıkan bir çeşit motor problemdir, yani içsel olarak eylemin başlatılmasında sorun vardır. Temel olarak kısa episodlarla karakterize paroksizmal bir yürüme bozukluğu olarak tanımlanabilmektedir(5, 6).

İleri evre Parkinson hastalarının %53'ünde varolmakla birlikte, erken evrede de görülebilmektedir (7). Hastalar birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar süren duraksamalar yaşamakta ve bu durumu 'ayağımı yere yapışmış gibi hissediyorum' şeklinde ifade etmektedirler (8). Donma atakları genellikle hastalar içsel olarak bir eylemi başlatacakları zaman, yürüme esnasında veya yürümeyi başlatacakları an, dönerken, kapı girişi gibi dar bir alandan geçerken, belirli bir hedefe yaklaşırken veya stres içeren durumlarda ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda donma fenomeni,

yürüme esnasında kognitif görev verildiğinde ve dikkat veya çelişkili durumlara çözüm gerektiğinde de ortaya çıkabilen bir dizi yürütme işlevi yetersizliğidir(9-16).

Giladi ve Hausdorff (17), donma ataklarının 1) motor temelli olaylar sonucu (motor semptomların ilerlemesiyle ortaya çıkan adım kontrolü bozukluğu gibi durumlarda) 2) duygu durum bozukluğu sonucu(depresyon, anksiyete gibi) veya 3) kognitif değişiklikler sonucunda artış eğilimi gösterebileceğini ifade etmiştir. Bu kadar kompleks bir motor problemin beyindeki birden fazla kortikal ve subkortikal etkilenim sonucu ortaya çıktığı üzerinde durulmaktadır. Normal yürüme paterninin ortaya çıkmasında, subkortikal aktive anahtar rol oynarken, beyin sapı ve spinal kord (yürüme ve postür kontrolü için), frontoparietal bölgeler (yürütücü işlevler için) ve bazalgangliyonlar (BG) (her iki işlem için de) da mekanizmaya etki etmektedir. Donmanın bazalgangliyonlara ait input ve output oranındaki azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Özellikle dikkat veya çelişkili durumlara çözüm gerektiren bir dizi yürütme işlevine cevap verme periyodu esnasında Subtalamik Nukleusun (STN) ateşlenme oranı artmaktadır, bu artış Globus Pallidus internus (GPi) içindeki aktivitenin de artışına sebep olmaktadır. Artan aktivite Talamus (T) ve Pedunculopontin Nucleus (PPN) gibi bazalgangliyon yapılarındaki aktiviteyi inhibe ederek, atağın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu modeldeki tetikleyici tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte; bazı tahminlerde bulunmaktadır. Bunlardan biri, Presuplementer alan(Pre-SMA), içindeki dejenerasyon sonucu STN ile etkili bağlantının kurulamaması veya Pre-SMA ile STN arasındaki bağlantının temporal dinamiğinin sağlanamamasıdır(18). Pre-SMA ve motor korteks arasındaki bağlantı etkili yürüyüş planının ortaya çıkması için bazal gangliyonların motor plan hazırlığına etki etmekte, yürüme kontrolünde görevli beyin sapı yapılarının (dorsal pedunculopontin nukleus gibi) motor plan ile uyumlu şekilde bağlantı kurmasına izin vermektedir, ayrıca spinal korda motor bilgiyi vererek normal yürüyüş paterninin gerçekleşmesinde görev almaktadır (19). Pre-SMA hem motor korteks hem de STN gibi bazalgangliyonlarla olan bağlantısı sayesinde motor görevlerde yer alırken, prefrontal korteksteği çeşitli bölgelerle olan bağlantıları sayesinde nonmotor fonksiyonlara da etki etmektedir. Ancak asıl olarak hareketi tanımak, çalışan belleği (working memory) korumak, viziomotor asosiasyonları oluşturmak, hareket serilerini öğrenip gerçekleştirmek, içten gelen emirleri başlatmak, çözüm veya dikkat



gerektiren durumlara doğru cevabı oluşturmak, süregelen eylemi değiştirmek gibi pek çok işlemde pre-SMA görev almaktadır(20). Yani, pre-SMA, donma ataklarının ortaya çıktığı pek çok durumda etkili bölge olarak görev almaktadır.

Bilişsel, duygusal ve motor bozuklukları içermesi, provoke eden çeşitli etmenlerin varlığı yüzünden donma fenomeni üzerinde bir fikir birliği sağlanamamıştır(6, 21). Fikir birliğinin eksikliği, terapötik seçenekleri de ciddi olarak sınırlandırmaktadır. Sadece dopaminerjik ilaç kullanımı ile kısmi iyileşme görülürken, bazı hastalar ilacın kanda aktif olduğu zaman aralığında bile donma atakları yaşamaktadır. Klinik önemine karşın donma ataklarına yönelik deneysel tedavi de zayıf kalmaktadır(22). Subtalamik nukleus başta olmak üzere çeşitli beyin bölgelerine Derin Beyin Stimulasyonu donma ataklarını hafifletmek için kullanılmaktadır. Derin Beyin Stimulasyonu ise invaziv bir teknik olması yönüyle ciddi dezavantajlara sahiptir(23). Yoğun fizyoterapi programları ve işitsel veya görsel ipuçlarının kullanıldığı dikkat strateji uygulamaları donma ataklarını azaltmak için alternatif olarak kullanılmaktadır (24-27). Ancak donma atakları için tanımlanmış standart bir rehabilitasyon stratejisi mevcut değildir (28). Başta TMS ve tDCS olmak üzere nöromodulasyon teknikleri, girişimsel nörofizyoloji uygulamaları için invaziv olmayan beyin uyarım araçlarıdır. Beyin aktivitesini kortikosubkortikal bir ağ üzerinde spesifik olarak etkileyerek tesirini geniş alanlarda gösterebilmektedir. Belirlenmiş ciddi yan etkilerinin olmamasıyla birlikte pek çok bozuklukta gelişme sağlayabilmektedirler.

Yeni gelişen bir tedavi yöntemi olarak Transkranyal Manyetik Stimulasyon (TMS) beyni stimüle edici manyetik atım oluşturmak için coil aracılığıyla kafa derisi üzerinden uygulanan bir tekniktir ve nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmaktadır. Son yıllarda, TMS Parkinson hastalarında bazı semptomlar için de, olası bir tedavi olarak gündeme gelmiş, TMS uygulaması sonrası Parkinson hastalarında çeşitli iyileşmeler gerçekleşmiştir(29).

Çalışmamızda Elektroensefalografi (EEG) ve Nöropsikolojik Değerlendirme (NPT) deneysel araçlar olarak kullanılmaktadır. EEG sinyallerinin donma atağı üzerinde bir biyomarker özelliğine sahip olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (30). EEG, spesifik nöronal bölgelerde farklı frekans bantlarındaki değişiklikleri belirleyebilme özelliği sayesinde, donma patofizyolojisindeki değişimi

gösterebilmektedir. Donma atakları yaşayan Parkinson hastalarında özellikle Subtalamik nukleus ve Pedinkulopontin nukleus içerisindeki değişen teta ve beta dalga frekanslarının atakları tetiklediği üzerinde durulmaktadır. Yapılan Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçekleri ile donma atakları yaşayan Parkinson hastalarının donma atakları yaşamayan akranlarına göre kognitif fonksiyonlarının daha fazla bozulmuş olduğu, zaman içerisinde donma atakları yaşamayan hastalarda kognitif düzey aynı kalırken donma atakları yaşayan bireylerde etkilenimin artarak devam ettiği bildirilmiştir.

Transkranyal Manyetik Stimulasyon, invazif olmama, güvenilir ve kolay uygulanabilme gibi avantajlara sahiptir, bu sebeple son yıllarda psikiyatrik ve nörolojik patolojilerde, hem hastalıkların mekanizmalarının anlaşılması için hem de tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için oldukça sık kullanılmaktadır. TMS, donma ataklarının da hem patofizyolojisini açıklamak hem de tedavisi için elverişli bir yöntemdir. Hareketin içsel başlatılabilmesinde en önemli yapılardan birinin Sensorimotor network içerisinde presuplementer alan olduğu ve bu bölgenin donma atakları yaşayan Parkinson hastalarında dejenere olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(30). Buradan yola çıkarak donma ataklı Parkinson hastalarının pre-SMA bölgesine rTMS uygulamasının donma ataklarında iyileştirici etki yapacağını öngördük.

Çalışmamızda donma ataklı Parkinson hastalarında rTMS uygulamasının etkinliğinin ortaya konulabilmesi için öncesi ve sonrası olmak üzere iki kere EEG kaydı alınmıştır. Ayrıca, hastaların klinik, davranışsal ve nöropsikolojik değerlendirmesi tanımlanan nöropsikometrik bataryalar ile yapılmıştır. Planlanan çalışmanın amacı, ilaca yanıt vermeyen donma ataklı Parkinson hastalarının pre-SMA bölgelerine rTMS uygulaması yaparak, uygulamanın donma fenomenine ve hastalığın bilişsel, davranışsal semptomları üzerine olası etkisini araştırmaktır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1.Parkinson Hastalığı

Parkinsonizm, klinik bir sendrom olarak tremor, rijidite, bradikinezi ve postüral anormalliklerle karakterizedir. Parkinson hastalığı ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantıdır. Hastalık ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından 'shaking palsy' (titrek felç) olarak tanımlanmıştır(4). Daha sonra Jean Martin Charcot tarafından hastalığa ait klinik diğer semptomların da belirlenmesiyle Parkinson Hastalığı olarak adlandırılmıştır (32).

Parkinson Hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar arasında, ikinci sırada görünen prevelansı ile önemli yer tutmaktadır. Dünyada 6 ila 10 milyon insanın Parkinson hastalığına sahip olduğu, tüm ırk ve kökenleri etkilediği tahmin edilmektedir. İnsidansı yaşla birlikte hızlı artış göstermektedir, 60 yaşın üzerindeki nüfusun yaklaşık %1'ini, 80 yaş üzeri nüfusun ise yaklaşık %4'ünü etkilemektedir (33).

Parkinsonda hücre kaybı özellikle substantia nigradaki dopaminerjik nöronlarda olmaktadır, nöronların %60-80 oranındaki tahribi sonucu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Dopamin, hareketin başlatılması ve hareket kontrolünün sağlanması, dengenin korunması gibi pekçok faaliyet için beynin merkez bölgesi içindeki striatuma mesaj iletilmesine yardımcı olan nörotransmitterdir. Bundan dolayı, Parkinson hastalığı klinik olarak motor semptomlar ile karakterizedir. Ancak yapılan son çalışmalar, nigrostriatal hücre kayıplarıyla birlikte, beyin sapı, limbik sistem, bazal gangliyonlar ve korteks arasındaki nigro-striatal ve mezokortikal dopaminerjik nöronların da etkilenmiş olduğunu bu sebeple motor problemlere nonmotor semptomların eşlik ettiğini belirtmektedirler (34, 35). Motor problemler, hastalığın kardinal belirtileri olan istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural bozukluklardır. Nonmotor semptomlar ise otonomik disfonksiyondan duyu durum bozukluklarına kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir (36).

## 4.2.Klinik Özellikler

### 4.2.1. Motor Semptomlar

**Bradikinezi:** Hareketlerde yavaşlama anlamına gelen bradikinezi 'UK Brain Bank' tanı kriterlerine göre Parkinson hastalığı tanısı için olmazsa olmazdır. BG disfonksiyonu sonucu oluşmaktadır. Bradikinezi sıklıkla hareketin başlatılmasında gecikme, hareket amplitüdünün küçülmesi, bir hareketten diğerine geçememe, aynı anda iki hareketi yapamama, hareket fakirliği (hipokinezi) ve hareket edememe (akinezi) şeklinde tanımlanmaktadır. Yüzün ifadesiz bir hal alması (bradimimi), yazının küçülmesi (mikrografi), ağızda salya birikimi ve akması (siyalore), yürüme sırasında spontane kol salınımında azalma bradikinezinin diğer belirtileridir. Bradikinezi hastalığın diğer bulgularında olduğu gibi emosyonel durumu ile bağlantılıdır (37).

**Tremor:** Tremor aktivitesi antagonist kaslarda alternan kasılma ile karakterizedir (38). İstirahat tremoru hastalığın en iyi tanınan ve en spesifik kardinal bulgusudur. 4-6 Hz istirahat tremoru yanında 5-8 Hz postural-kinetik tremor tabloya eşlik edebilmektedir. Tremor en sık ellerde, bazen de ayaklar, dil, çene veya dudakta ortaya çıkabilmektedir. Tremorun şiddeti stres ile mental aktivite sırasında yürürken veya diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artabilmektedir. (39-41).

**Rijidite:** Rijidite, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak kas tonusunun artmasıdır. Proksimal (boyun, omuz, kalça bölgesinde) ve distal (el, ayak bilekleri gibi) yerleşimli olabilmektedir. Rijidite, hastanın fonksiyonel disabilitesini daha iyi yansıtmaktadır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmakta ve kas ağrısı, katılık hissi ile yorgunluğa sebep olmaktadır (40, 41).

**Postural İnstabilite:** Postüral reflekslerin kaybına bağlı olarak gelişen denge bozukluğu şeklinde tanımlanan postüral instabilite, Parkinson hastalığının en fazla özürüllülüğe sebep olan kardinal bulgusudur. Postural mekanizmadaki kayıpların yanı sıra hastalarda genellikle ön kol fleksiyonu ile başlayan daha sonra gövde ve boyun fleksiyonunun eklendiği kifotik postür ya da daha az sıklıkla görülen kamptokormia gibi postural değişiklikler postural instabilitenin oluşmasına sebep olmaktadır. Postural instabilite Parkinson hastalığının ilerleyen evrelerinde ortaya çıkmakta ve hastalığıdaki en sık düşme sebeplerinden biri olmaktadır (37, 40, 41).

#### **4.2.2. Nonmotor Semptomlar**

Motor semptomlar, Parkinson hastalığının tanı ve tedavisi için karakterize özellikte olsa da, günümüzde nonmotor semptomların Parkinson hastalığının ‘pre-motor’ fazında yani daha motor semptomlar ortaya çıkmadan dominant şekilde var olduğu bilinmektedir (42, 43). Parkinson hastalığının erken ve tedavi edilmemiş döneminde, en az 6 farklı klinik fenotipin baskın olarak görüldüğü klinik gözlem temel alınarak önerilmektedir. Bunlar; kognitif disfonksiyon, otonomik disfonksiyon, apati, depresyon ve anksiyete, uyku bozuklukları, ağrı ve duysal semptomlar ile yorgunluktur.

#### **4.3.Donma Fenomeni**

Parkinson hastalığı, pek çok motor problemle ve yürüyütücü disfonksiyonla karakterizedir(4, 10). Ancak son zamanlarda Parkinson hastalığının klasik kardinal bulgularına donma ataklarının eklenmesi de tartışılmaktadır (44,45). Bunun sebebi, tüm Parkinson hastalarında görülmemesine rağmen donma ataklarının parkinsonizmin karakteristik özelliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkması (46) ve kendine ait farklı bir patofizyolojik modele sahip olmasıdır(44, 45).

Nutt ve arkadaşları (6) donma fenomenini, yürüme eylemine başlama niyetine rağmen hiç adım atamama veya harekette azalma şeklinde ortaya çıkan kısa süreli bir motor bozukluk şeklinde tanımlamıştır. Fahn ve arkadaşları (44) otomatik

ve gönüllü aktiviteleri kesintiye uğratan geçici bir durum olarak; Lamberti ve arkadaşları (47) ise ani ve geçici yapısı üzerinde durarak donma ataklarını tanımlamıştır. Yani donma fenomeni, paroksizmal ataklar şeklinde Parkinson hastalığının özellikle ileri evrelerinde görülen motor problemidir. Ataklar, ani ve geçici şekilde ortaya çıkarak birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilmektedir. Donma atağı yaşayan hastalar, hareket etme isteklerine karşın ayaklarını yere yapışmış gibi hissedip adım atamadıklarını belirtmektedirler. Her ne kadar ileri evre Parkinson hastalarında donma atağı görülme oranı %80'i bulsa da (ortalama %53'tür) ; %21 ila %27 oranında erken evrelerde de ortaya çıkabilmektedir (45, 47, 48).

Donma atağı, sadece alt ekstremitelerle sınırlı olmayıp, üst ekstremitelerde de ortaya çıkabilmektedir (49). Ancak, alt ekstremitelerde ortaya çıktığı zaman kişinin bağımsızlığını, hareketliliğini, fonksiyonelliğini bozarak yaşam kalitesini ciddi anlamda düşürmektedir. Ataklar, düşme riskinin artmasına sebep olup kişiyi bakıma muhtaç hale getirmekte ve mortalite oranını arttırmaktadır. Ayrıca hastalık süresinin ve hastalık bulgularının ciddiyetinin artması, dopaminerjik ilaçlara direnç kazanılması atakların şiddetinin artmasına sebep olan risk faktörleri arasındadır (44, 45, 50, 51).

Bu fenomene sebep olan sürecin nedenselliği ile ilgili bilginiz oldukça sınırlıdır. Donma atakları genellikle hastalar içsel olarak bir eylemi başlatacakları zaman, yürüme esnasında veya yürümeyi başlatacakları an, dönerken, kapı girişi gibi dar bir alandan geçerken, belirli bir hedefe yaklaşırken veya stres içeren durumlarda ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda donma fenomeni yürüme esnasında kognitif görev verildiğinde ve dikkat veya çelişkili durumlara çözüm gerektiren eylemler esnasında da ortaya çıkabilen bir dizi yürütme işlevi yetersizliğidir. (9, 10, 12, 16, 52, 53).

Giladi ve Housdorff (17), donma atakları sıklığının şu üç durumda artış gösterdiğini belirtmiştir: 1) motor temelli durumlar (ileri evre Parkinson hastalarında adım kontrolünde bozulmaya benzer şekilde oluşan motor semptom), 2) duygusal durumlar (depresyon, anksiyete gibi) ve 3) içinde bulunulan durumun kognitif seviyesi (hasta ikili görevleri gerçekleştirirken ortaya çıkan motor semptom). Vercruyssen ve arkadaşları (49), hastanın kognitif problemlerinin, alınan dopaminerjik ilaç dozundaki artışın, düşme ve denge problemlerinin birbirinden bağımsız şekilde

atağın ortaya çıkmasına sebep olduğunu belirtmiştir. Burada aslında donma atağını tetikleyen faktörlerin çok geniş bir liste oluşturabileceği vurgulanmaktadır.

Donma ataklarını, provoke eden ve baskılayan faktörlerin çok çeşitli olması ile kognitif, emosyonel ve motor bozuklukların fenomende etkin rol alması patofizyolojinin oldukça kompleks olduğunu göstermektedir. Tahribin açıkça görülmesine karşın nörofizyolojik mekanizması tam anlaşılamamış ve altta yatan mekanizma üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır. Bu kadar kompleks bir patofizyoloji muhtemelen birden fazla beyin ve beyinsapı bölgelerinin etkilenmesinden kaynaklanmaktadır (6, 54). Beyin bağlantılarındaki yapısal değişiklikleri açıklamak için Manyetik Rezonans Görüntüleme tekniklerinden faydalanılmaktadır. Donma ataklı hastalarda kortikal ve subkortikal pek çok bölgede gri cevher hacminde azalma, özellikle Precuneus ve Posterior Singulat Kortekteki hacimsel kaybın belirgin olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (55).

Beyinde her ne kadar yapısal değişiklikler görülse de atakların aralıklı olarak ortaya çıkması problemin fonksiyonel kaynaklı olabileceğini akla getirmektedir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile hem durağan haldeyken (resting state) hem de çeşitli görevler esnasında beyinde meydana gelmiş olan değişiklikler gösterilebilmektedir(56). Donma ataklı hastaların resting evresindeki fMRI'lerinde sağ frontoparietal network komponentleri ve görsel network bağlantılarının, başka bir çalışmada ise lokomotor networkteki Suplementer Motor Alan (SMA) ile Mesensefalik Motor Bölge arasındaki konnektivitenin değişmiş olduğu gösterilmiştir. Bilateral parietal operkular bölgede, primer somatosensoryel ve primer işitsel kortekslerin konnektivitesinde özellikle de interhemisferik konnektivitede azalma olduğu gösterilmiştir, belki de bu bölgelerdeki değişiklik sonucu donma atakları sensoryel uyaranlara baskılanma veya şiddetlenme şeklinde farklı tepki vermektedir, interhemisferik bağlantının bozulması ise bilateral koordinasyondaki etkilemeye muhtemel sebeptir (55). Benzer şekilde başka bir çalışmada insular korteksi içine alan ventral dikkat networkundeki aktivasyonun etkilendiği, motor öğrenmede önemli role sahip olan insular korteks ile parietal operkular bölge arasındaki konnektivitenin azalmış olduğu gösterilmiştir. Sanal gerçeklik görevi verilerek yapılan fMRI çalışmalarında donma ataklı Parkinson hastalarının mesensefalik lokomotor bölgelerinde( bu bölge postural kontrol ve yürümenin nöral

komponentlerinden sorumlu beyinsapı bölgesidir) farklılaşma görülmüş, ayrıca MR sonuçlarına göre mesensefalik bölgeler ile kortikal, talamik ve serebellar yapılar arasındaki beyaz cevher konnektivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Serebellar aktivite, ritmik ayarlamayı yaparak yürümenin zamansal komponentlerini modüle eder ve motor performansı korur, serebellar bağlantıdaki etkilenim yürüme bozuklukları şeklinde ortaya çıkmaktadır (9, 56, 57). Donma atakları olan hastalarda kortikopontin-serebellar yolak içerisinde de hem yapısal hem de fonksiyonel bağlantı değişiklikleri gösterilmiştir (58, 59).

Donma ataklarının patofizyolojik işleyişi, belki de yürüme işleyişinden sorumlu beyinsapı yapılarında birtakım değişiklikler ile gerçekleşmektedir. fMRI çalışmaları donma fenomeninin nöral korelatlarını anlayabilmemize de olanak tanımaktadır. Sanal gerçeklik görevi ile yapılan fMRI çalışmaları ile Dorsolateral Prefrontal korteks (DLPFC) ve Posterior Paryetal Korteks (PPK) içindeki BOLD yanıtının artması, yapılan önceki çalışmalarla uyumlu olarak donma patofizyolojisinin frontoparyetal disfonksiyon sonucu ortaya çıkabileceği fikrini destekler niteliktedir(22). Başka bir çalışma donma ataklı hastalarda bilateral kaudat nükleusta BOLD yanıtında azalma olduğunu, bu durumun yürütücü fonksiyonları gerçekleştiren Frontostriatal yolağa ait kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki iletişimi aksatarak, donma atağına zemin hazırladığını belirtmiştir (60, 61).

Sanal gerçeklik görevi ile GPI, STN ve Mesensefalik lokomotor bölgelerde BOLD yanıtta anlamlı derecede azalma olduğu da başka çalışmada gösterilmiştir. Muhtemelen başlangıçta STN ve GPI'nin düşük enerjili osilatör evreye geçmesi sebebiyle, bölgedeki oksijen ihtiyacı azalmakta ve BOLD yanıt seviyesi düşmektedir. Azalmış aktivasyon, mesensefalik lokomotor bölgedeki özellikle merkezi role sahip PPN'de inhibisyona sebep olarak nöral ateşlenme şiddetini azaltmaktadır.

Yapısal ve fonksiyonel görüntülemenin yanı sıra donma atakları esnasında, beynin dinamik fizyolojik değişimini yüksek zamansal çözünürlükle görebilmek için elektroensefalografi kayıtları kullanılmaktadır. EEG çalışmalarında hastaların yürürken donma atağı yaşadıkları zaman Subtalamik nükleus içindeki teta frekansında değişiklik olduğu, donmanın subtalamik nükleusu içine alan yolaktaki bozukluktan kaynaklandığı belirtilmiştir. STN içindeki teta frekansındaki değişikliğin yansırı beta senkronizasyonu; PPN'de ise alfa bandındaki azalmanın



donma atakları ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22). Bu bilgilerden yola çıkarak STN ve PPN içerisinde gerçekleşen dalga frekansları donmada etkili olan faktörler olarak gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi öncesi hastaların EEG kaydı boyunca uygulanan paradigmlar ile frontal bölgelerinde beta ve teta yanıtlarının sağlıklı akranlarına göre azalmış olduğu görülmüştür. Ayrıca sağlıklı yaşlanmayla meydana gelen frontal lobda alfa aktivite artışı hastalarımızda daha az bulunmuştur. Uyguladığımız tedavi sonrası ise çeşitli gelişmeler elde edilmiştir.

Donma ataklı bireylerde PPN'nin kortikopontin-serebellar yolak ve vizyo-temporal alanlar ile olan fonksiyonel konnektivitesi azalmıştır, bununla birlikte motor, duysal ve kognitif bölgelerle olan beyaz cevher bağlantılarında da birtakım değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Pedunkulopontin nukleus, mesensefalik lokomotor bölgenin merkezi olarak, postürün korunmasında, yürümenin hazırlanması, başlatılması ve devamının kontrol edilmesinde rol almaktadır(62). Frontal korteks ile bazalgangliyonlar vasıtasıyla olan bağlantısı sayesinde, çevre koşullarının değişimine uygun adaptasyonu sağlamaktadır, konnektivitesindeki azalma donma atakları ile sonuçlanmaktadır. Pedinkulopontin nukleusa yapılan Derin Beyin Stimulasyon (DBS) çalışmaları, donma ataklarında iyileşme ile sonuçlanmıştır(63). Subtalamik nukleus ise, bazalgangliyon döngüsü içerisinde aktivitenin düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu sayede gelen karmaşık bilgiye zamanında ve doğru şekilde yanıt verilebilmektedir. Subtalamik nukleustaki inhibisyon derecesi donma atağını tetikleyebilmekte veya baskılayabilmektedir. Subtalamik nukleustaki inaktivasyon ile, korteks ve bazalgangliyonlar veya mekanizmayla ilgili diğer bölgeler arasındaki azalmış osilatör senkronizasyon donma atağına zemin hazırlamaktadır(61). Thobois ve arkadaşları (64) Parkinson hastalarında özellikle premotor ve paryetal alanlarda kompensasyon olduğunu göstermiş, Subtalamik nukleusa Derin Beyin Stimulasyonu sonrası bu kompensasyonun azaldığını, fronto-striatal-talamik yolun fonksiyonel iyileşme gösterdiğini belirtmiştir, ancak çalışmada donma atakları değerlendirilmemiştir (65, 66).

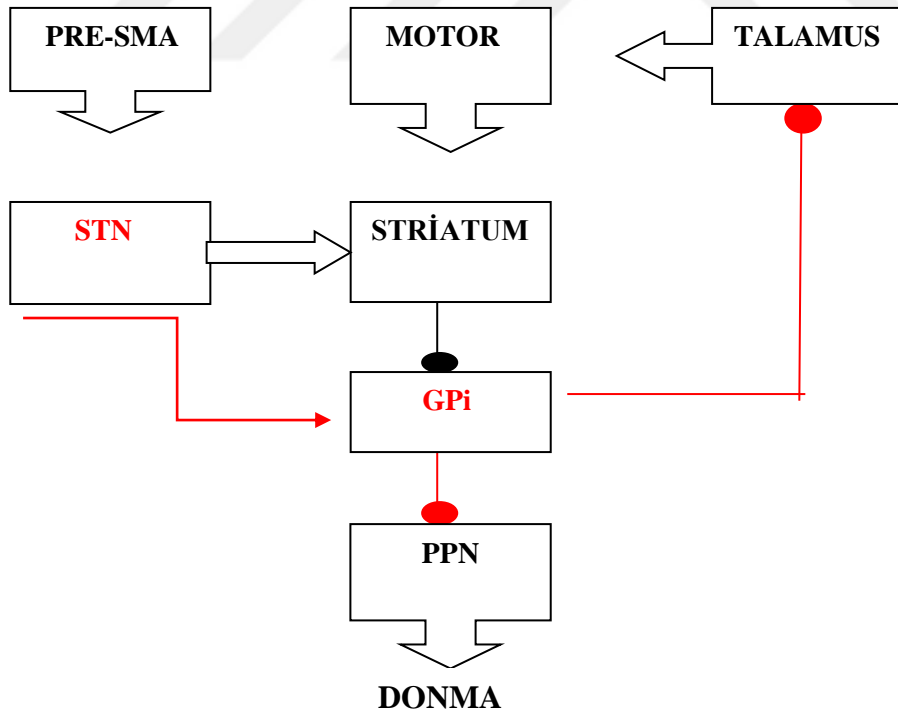
Subkortikal bölgeler atağın çıkmasında anahtar rol oynarken; dikkatin değiştirilmesi, dikkatin sürdürülmesi ve motor planın yenilenmesi gibi pek çok görev

için kortikal bölgeler etkilidir. Aslında sinir sistemi içerisinde farklı nöral seviyelerde gerçekleşen hiyerarşik bir işleyiş modeli söz konusudur, hiyerarşide meydana gelen aksama veya değişiklik donma atağı şeklinde görülmektedir. Donma atakları olan Parkinson hastalarında Presuplementer Motor Korteks ve Bilateral Ventral Striatumdaki aktivitelerin azalmış olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir. Bu bölgelerdeki aktivitenin azalması, dikkatin sürdürülmesi ve dikkatin değiştirilmesini sağlayan beyin ağlarında limitlenmeye, hata belirleme ile ilgili nöral işleyişteki fonksiyonelliğin kısıtlanmasına yol açmaktadır (22). Bazalgangliyon yapısı olan Subtalamik nukleus ile Frontal kortekste yer alan pre-SMA arasında hiper-direkt spesifik bir bağlantı mevcuttur, yapılan çalışmalarda bu bağlantı sayesinde özellikle karmaşık problemlere, çelişkili durumlara zamanında doğru yanıt verilebildiği fikri ortaya çıkmıştır (67). PreSMA'dan subtalamik nukleusa olan hiper-direkt yol, striatumu devreden çıkararak, bazal gangliyon inhibitör GABAerjik (Globus Pallidus Internus gibi) çıktının doğrudan artışına sebep olabilmektedir(68-70).

Bazal gangliyon içerisindeki spesifik bağlantı paternleri düşük enerji osilasyonlarına girebilmektedir, bu da bazal gangliyon ağ modülasyonundaki değişikliklere sebep olmaktadır. Bazalgangliyondaki uyarılma veya inhibe yönünde olan değişiklik, yürüme kontrolünden sorumlu beyin sapı bölgeleri (Pedinkulopontin nukleus ve mezensefalik lokomotorun çeşitli kısımları gibi) ve çıktı sağlayan nukleusların (Talamus gibi) efferent hedeflerinde aşırı inhibisyona sebep olmaktadır. Bu inhibisyon durumu etkili motor planın seçiminde yetersizlik ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca donma esnasında Globus Pallidus internus ve Subtalamik nukleusun düşük enerji seviyesinde osilatör paterne girmesi, dopaminerjik seviyenin de düşük olmasıyla birlikte hem direkt hem indirekt bağlantılar içerisindeki aktiviteyi daha da güçlü fasilite etmektedir. Bu durum bazal gangliyon output yapıları (Talamus gibi) üzerinde aşırı inhibisyona sebep olmakta ve striatum ile korteks arasında fonksiyonel olarak istenmeyen sinyal iletimi ile sonuçlanmaktadır (18).

Dorsal pedinkulopontin nukleustaki azalmış aktivite motor göreve başlama becerisini bozmaktadır, buradaki nukleuslardan doğru bilgi spinal korda iletilmemekte, spinal kord da fleksör ve ekstansör kaslara etkili bilgiyi götürememekte sonuç olarak yürüme işlemi gerçekleştirilememektedir (71).

Özetle aslında bazal gangliyondaki output veya input oranındaki azalma donmaya sebep oluyor olabilir. Yüksek seviyeli karmaşık duruma yanıt gerektiğinde subtalamik nukleustaki ateşlenme oranı artmaktadır, bu da globus pallidus internus içerisinde aktivite artışını tetiklemektedir. Aktivitelerdeki artış, talamus ve pedinkulopontin nukleustaki aktivitelerin azalmasına sebep olmakta bunun sonucunda motor plan gerçekleştirilememektedir ve donma atağı ortaya çıkmaktadır. Ancak buradaki tetikleyiciler net olarak belli değildir. Presuplementer alan ile subtalamik nukleusun hiper-direkt bağlantısını göz önüne alırsak presuplementer alan içerisinde gerçekleşmiş bir bozukluk bağlantıya olumsuz etki etmiş olabilir veya beyaz cevher dejenerasyonu gibi bir sebepten ötürü presuplementer alan ile subtalamik nukleus iletişimi için olması gereken temporal dinamik bozulmuş olabilir. Başka bir sebep Bazal gangliyon nukleusları içerisindeki hücresel defisitlerin veya Pedinkulopontin nukleusun kendine ait patofizyolojisi sonucu hiperpolarizasyon oluşumu da olabilir. Bu faktörlerden belki biri belki de birkaçının kombinasyonu şeklinde donma atağı ortaya çıkmaktadır (Şekil4.3.1) (22).



**Şekil 4.3.1:** Donma Atağı: Donma atağı bazalgangliyonların input veya output bilginin azalmasından kaynaklanmaktadır. Pre-SMA: Presuplementer alan, STN: Subtalamik Çekirdek, GPI: Globus Pallidus internus, PPN: Pedinkulopontin Çekirdek. Kırmızı, artmış aktivite; Siyah, azalmış aktivite; Ok işareti, eksitator bağlantı; Daire, İnhibitör bağlantı. (Shine'nın çalışmasından uyarlanmıştır-22).

#### 4.3.1. Donma Ataklı Yürüme

Yürüme eyleminin, otomatik motor aktivite olarak spinal kordda gerçekleştiği kabul edilse de, istemli veya amaçlı şekilde gerçekleştirileceği zaman yürütücü fonksiyonların ve dikkat mekanizmasının devreye girmesi, anlık olarak çevrenin ve çevre ile etkileşim içinde olan vücut oryantasyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir (72, 73). Aslında yürüme eylemi, bilinçli düzeltme, gelen bilginin işlenmesi ve otomatik hareket süreçlerinin bir kombinasyonudur, sadece motor döngü ile değil, limbik ve kognitif yolların da tesiri ile hem kortikal hem de subkortikal işlemleri içermektedir (74-76). Supraspinal kontrol, lokomasyonun uyarlanması için (başlatma, bitirme, durma, engellerden kaçınma, dönme gibi, yani bir açıdan bunlar donma atağının tetiklendiği durumlardır) gereklidir(77, 78). Lokomasyon ile ilgili supraspinal bölgeler, öncelikle frontal motor bölgeler (primer motor korteks, suplementer ve presuplementer motor alanlar), prefrontal korteks (medial ve inferior frontal girus) ve subkortikal alanlardır (bazalgangliyonlar, pontomedular retikular formasyon, mesensefalik lokomotor bölge gibi) (79). Sağlıklı yürüyüşteki yürüme kontrolü ve donma fenomeninin anlaşılması için pek çok çalışma yapılmıştır.

Bazalgangliyon nükleusları ile serebral korteksin, talamusun, beyinsapının çeşitli bölgeleri arasında bazalgangliyon boyunca bütünleyici ve bağlayıcı fonksiyonları gerçekleştiren koordine nöral aktiviteler tanımlanmıştır (80). Sağlıklı bireylerde bazalgangliyon döngüleri pek çok paralel yollar aracılığıyla bilgi entegrasyonunu sağlamaktadır. Frontal lob ile bazalgangliyon arasında şu ana kadar tanımlanmış beşten fazla paralel döngü, motor ve nonmotor bölgeleri bağlamaktadır, ayrıca bazalgangliyondan çıkan bilgi birden fazla motor alana yayılmaktadır.

Bazalgangliyon döngüsündeki dejenerasyon Parkinson hastalığındaki patolojinin merkezinde yer almaktadır, motor döngü içerisindeki doğal denge dopaminin azalmasıyla bozulmaktadır.

Sağlıklı bir yürüyüşün sağlanması için presuplementer motor alan ve motor korteks, motor planı bazal gangliyonlara etkili bir şekilde ileterek, bazalgangliyonlardan doğru bilgi akışını sağlamaktadır. Bazalgangliyondan çıkan bilgi beyinsapının yürüme kontrolü ile ilgili kısımlarına gelir (dorsal pedinkulopontin

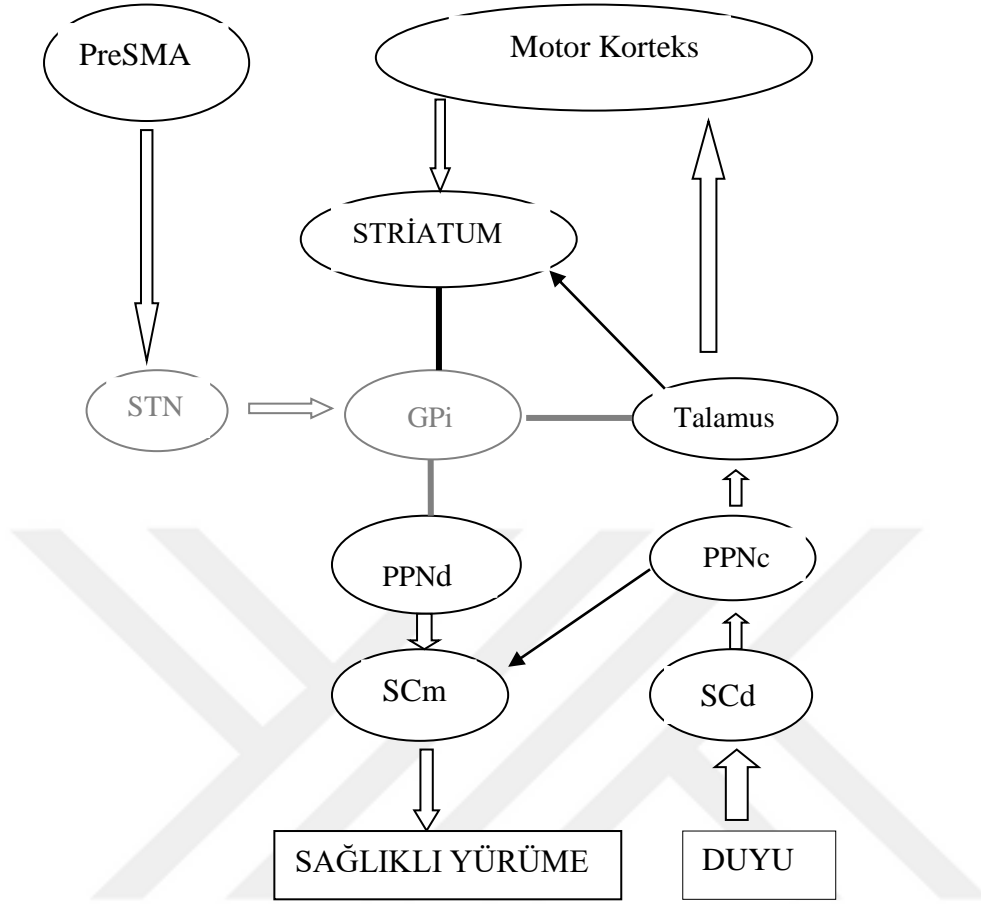
nükleus gibi), buradan geçen bilgi spinal kordun motor kısmı üzerinden kaslara iletilir. Ayrıca duysal bilgi spinal kordun duysal kısmı aracılığıyla beyinsapına (pedinkulopontin nükleusun kolinerjik kısmı gibi) etkili bir geri bildirim sağlamaktadır. Bu geri bildirim talamusa iletilir. Talamus ise hem striatuma hem de motor kortekse duysal bilgiyi iki koldan etkin bir şekilde ileterek yürüyüşün ve dengenin daha iyi gerçekleşmesini sağlar. Yani hem duysal geri bildirim hem de yapılmış olan etkin motor plan ve ilgili her noktada doğru ve zamanında kontrol sayesinde yürüme ve denge gerçekleşmektedir. Donma atağında ise, bilgi işleme sürecinde bir tepki çatışması söz konusudur. Subtalamik nükleus içindeki artmış aktivite inhibitör etkiye sahip bazalgangliyon yapısı olan globus pallidus internus içindeki aktiviteyi arttırmaktadır. Artmış inhibitör aktivite, dorsal pedinkulopontin nükleus üzerinde inhibisyona sebep olmaktadır bu sebeple hazırlanmış motor plan spinal korda iletilmez ve donma atağı gerçekleşir. Ancak dışarıdan bir duysal uyarı geldiği vakit uyarı spinal kordun duysal kolu aracılığıyla pedinkulopontin nükleusun kolinerjik kısmına iletilir, buradaki bağlantı bozulmadığından, bu bağlantı üzerinden spinal kordun motor kısmına bilgi iletişimi sağlanarak yürüme sağlanabilir. Yani hedefe yönelik eylem ile bazalgangliyon içerisinde meydana gelen aşırı inhibisyon kırılabilir. Ancak buradaki anormal aktivasyon paternleri dengesizliğe sebep olarak donma atağının ortaya çıkışına da sebep olabilir (kapı eşiği gibi dar alanlardan geçerken meydana gelen donma atağında olduğu gibi bazı duysal bilgiler çatışmayı şiddetlendirip atağın tetiklenmesine sebep oluyor da olabilir.) (Şekil4.3.1.1 ve Şekil 4.3.1.2) (22).

Yakın zamanlarda yapılan bir nörogörüntüleme çalışması, kompleks bir supraspinal lokomotor ağı öne sürmüştür. Locomotor komutun prefrontal korteksten bazalgangliyon yoluyla Subtalamik Nükleus ve Mesensefalik bölgeye geçtiğini, bu geniş ağ ile yürüyüşün module edilerek (yön, hız değiştirme, başlatma, durdurma) kontrol edildiğini bildirmiştir. Mesensefalik lokomotor bölgeden gelen bilgi daha sonra serebellar lokomotor bölgeden gelen bilgi ile birleşerek pontomedular retikular nükleuslar aracılığıyla spinal kord üzerinden kaslara ilerlemektedir. Bu ağda herhangi bir noktada iletişim kesintiye uğrarsa yürüyüş başlatılamaz veya yürüyüşün modülasyonu sağlanamaz. Donma ataklı bireylerde lokomotor bölgede anlamlı

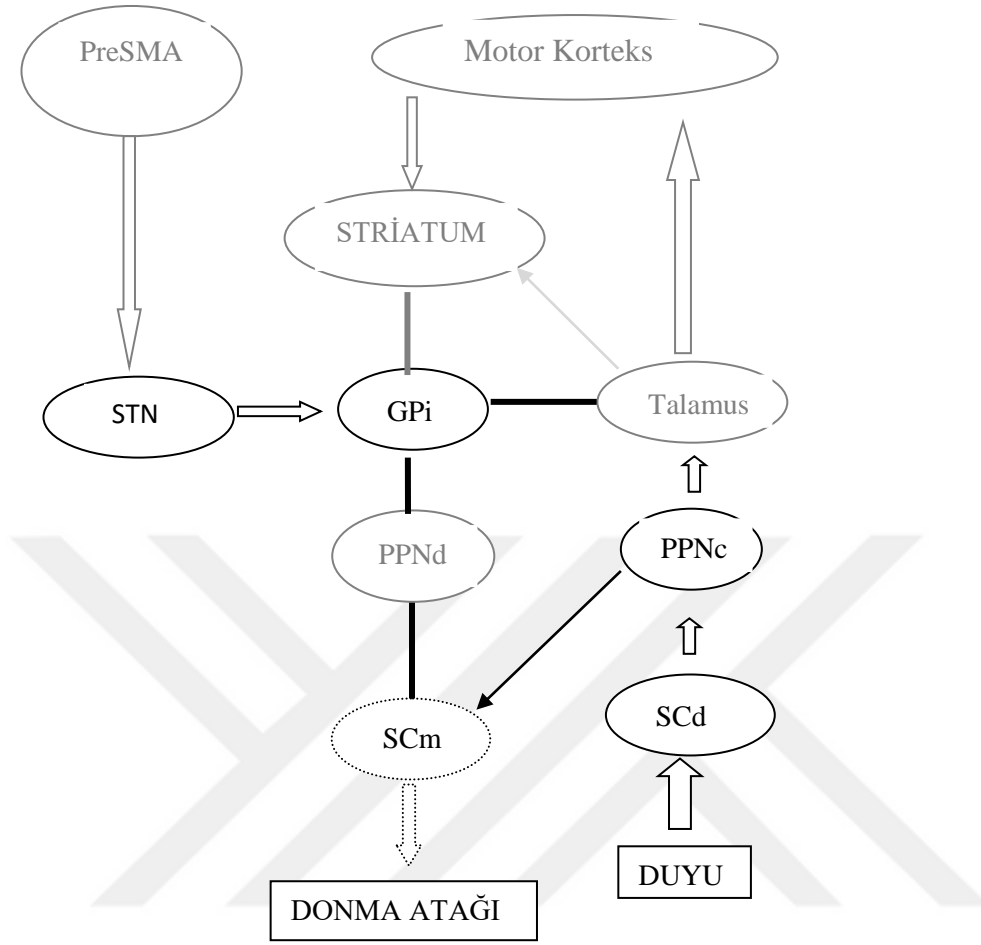
derecede hipoaktivasyon görülmüş, bu da ağdaki etkileşimin kesintiye uğradığını düşündürmüştür.

Vandenbossche ve arkadaşları (53) yaptığı çalışmada, donma ataklarının hem otomatik davranış oluşturulmasında hem de yürütülmesinde sorun teşkil etmesini, yürütücü fonksiyonlardaki defisitlere bağlarken, aslında frontostriatal devredeki defisitleri de işaret ettiğini belirtmiştir. Veriler, subkortikal ve frontal bölgeler arasındaki kopukluktan dolayı yürüme esnasında donma ataklarının gerçekleştiği üzerinedir. Frontal korteks, çevre koşulları değiştiği zaman yürüyüş alanının kontrolünü sağlamak için kritik bir rol üstlenmektedir. Frontal bölge işlevsizse başka bir uyarı ile entegrasyon (kapıdan geçerken olduğu gibi) gerektiğinde hem bir motor programa odaklanmak hem de devam ettirmek yeteneğinde yetersizlik görülebilmektedir (81). Frontal/prefrontal korteks ile Pedinkulopontin nükleus arasındaki bağlantının azalması donma atağının ortaya çıkmasındaki bir etken olabilir.

Birçok nöropsikolojik araştırma ile donma atağı yaşayan Parkinsonların donma atakları yaşamayan hastalara göre, dikkat, yürütücü işlevler, vizyospasyal yetenekler ve çeşitli bellek fonksiyonlarında etkileniminin daha fazla olduğu gösterilmiştir (82). Yapılan çalışmalar donma ataklı bireylerin kognitif bozuklukları ile korele şekilde denge problemlerinin ve düşme riskinin arttığını belirtmekte olup, bu sebeplerin ayrı ayrı donma mekanizmasındaki tetikleyiciler olabileceğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışma donan hastalarda genel bir yürütücü işlev bozukluğu, bilişsel esneklikte azalma ve inhibisyon yanıt yeteneklerinde donma olmayanlara göre daha fazla etkilenim yaşadığını belirtmiştir. Aynı grup ile aradan belli zaman geçince tekrar edilen testlerde donma yaşamayan hastaların kognitif seviyeleri aynı kalırken donan hastalarda daha çok bozulmanın gerçekleştiği gösterilmiştir(83, 84). Donan bireylerin Hamilton Depresyon ve Hamilton Anksiyete Skalalarına göre donma atakları yaşamayan bireylere göre depresyon seviyelerinin daha yüksek olduğu ve anksiyetelerinin fazla olduğu belirlenmiştir (85).



**Şekil 4.3.1.1:** Sağlık Yürüme: Yürüme boyunca Pre-SMA ve Motor Korteks bazalgangliyonlara motor planın verilmesi için etkin bir iletişim halindedir, efektif sinyalin gelmesi ile bazalgangliyonlardan dışarı bilgi akışı sağlanmaktadır. Bu sayede Dorsal Pedinkulopontin Çekirdek(PPNd) gibi yürüyüş kontrolünden sorumlu beinsapı bölgelerine motor plan uygun şekilde iletilmektedir. Buradan bilgi Spinal Kordun motor kısmına(SCm) oradan da kaslara iletilmektedir. Ayrıca Spinal Kordun duysal kısmı ile (SCd), kolinerjik PPN'ye (PPNc) yürüme ve denge ile ilgili etkili geri bildirim sağlanmaktadır (22). Siyah, aktif; Gri, hipoaktif.



**Şekil 4.3.1.2:** Donma Ataklı Yürüme: Yanıt seçenekleri arasındaki aşırı karmaşıklık STN içerisindeki ateşlenme oranını artırır. Bu durum Globus Pallidus İnternus (GPi) içerisindeki aktiviteyi artırarak bazalgangliyonlardan gerçekleşecek olan bilgi çıkışında (output) azalmaya sebep olmaktadır. Sonuçta ise Dorsal Pedinkulopontin Çekirdek (PPNd) motor planın Spinal kordun motor kısmına iletilmesi hususunda yetersiz kalmaktadır. Ancak Spinal Kordun duysal kısmı kolinerjik Pedinkulopontin(PPNc) ile etkili iletişimi sağlamaktadır. Bu durum PPN içindeki dengesizliğe sebep olup spinal kordun motor kısmına anormal motor paterninin iletilmesi ile sonuçlanır. Bazalgangliyonlardaki aşırılaşmış inhibisyon bir şeye odaklanma ya da bir hedefe yönelmek ile kırılabilir. Bu sayede Striatum GPi’u inhibe eder, STN’den etkin bilgi akışı ile PPN ve Spinal Korda tek bir motor plan iletilmiş olur (22). Siyah, aktif; Gri, hipoaktif; Noktalı çizgi, hipoaktif.



#### 4.4.Presuplementer Motor Alan

Suplementer Motor Alan, Brodmann'ın 6. Bölgesinin medial tarafındaki tek bir kortikal alan olarak tanımlanmaktadır (86, 87). Postür regulasyonu, bimanuel koordinasyon, istemli (bilinçli) eylemlerin ve hareket dizilerinin oluşturulması gibi pek çok işlevde Suplementer motor alana atıfta bulunulmaktadır (88, 89). Yakın zamanlarda yapılan hayvan çalışmaları ile Suplementer Motor Alan, SMA-proper ve Pre-SMA şeklinde iki farklı bölgeye ayrılmıştır (90-92). İnsanlarda yapılan görüntüleme çalışmaları da bu iki kısma ayrılma fikrini destekler niteliktedir.

Suplementer motor alan, frontal lobdaki diğer motor alanlar gibidir, hareketin oluşturulması ve kontrolü esnasında şiddetli bir aktivasyon göstermektedir. Primer motor korteks ile yoğun projeksiyona sahiptir, spinal korda doğrudan projeksiyon yapmakta, Globus Pallidus Internus ve Dentat Nukleusun motor bölgelerinden kaynak alan bazalgangliyonel ve serebellar inputu almaktadır. Pre-SMA bölgesinde ise durum farklıdır(92-95). Pre-SMA, non-motor ve kognitif görevler gibi daha pek çok farklı görev esnasında da aktivasyon göstermektedir (96-98). Pre-SMA'nın primer motor korteks ile önemli bir konneksiyonu bulunmazken spinal korda projeksiyonu hiç yoktur (95, 99). Pre-SMA'ya major input bazalgangliyonlardan gelmektedir. Pre-SMA'nın başlıca hedefi ise prefrontal bölgeler ve bazalgangliyonlardır. Bununla birlikte pre-SMA prefrontal korteks bölgeleri ile sıkı ve karşılıklı iletişim halindeyken (100-104) şaşırtıcı şekilde pre-SMA ve SMA arasında yoğun bir konneksiyon bulunmamaktadır (100, 101, 104).

Yakın zamandaki pek çok çalışma pre-SMA'nın tipik bir motor alan olmadığı, frontal lobdaki bir prefrontal korteks bölgesi gibi olduğu üzerinededir. Pre-SMA, insan beyinde singulat motor bölgelerin dorsalinde, Suplementer Motor Alanın rostralinde olacak şekilde dorsomedial frontal kortekste lokalizedir (105). Prefrontal ve motor sistemler arasında adeta bir arayüze benzeyen pre-SMA son yıllarda büyük ilgi çekmektedir. Anatomik açıdan çok iyi bir lokalizasyona sahip olmasıyla birlikte nörogörüntü çalışmalarında en sık aktif olan beyin bölgesidir (106). Yapılan pek çok çalışmaya rağmen fonksiyonu üzerinde kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır, ancak çok çeşitli yüksek fonksiyonlarda rol aldığı yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır. Dil üretimi(107), hareketin tanımlanması ve

kavranması (108), devam etmekte olan eylem programının güncellenmesi, eylemin kognitif kontrolünün sağlanması, çalışan belleğin(working memory) korunması (109), vızıospasyal assosiasyonların kurulması (110), hareket dizilerinin/serilerinin öğrenilmesi ve performansı (111), zamanın tanımlanması ve zaman algısı, istemli/bilinçli eylemlerde niyetin belirlenmesi ve gerçekleştirilmesi (112), çelişkili durumlarda çatışan şıkların belirlenmesi ve çözümün sağlanması (113), eylemin gidişatını/doğrultusunu değiştirmek gibi pek çok görev esnasında rol almaktadır. Pre-SMA'nın basit görevlere kıyasla kompleks görevlerde ve kognitif olarak zorlayıcı eylemlerde daha aktif olduğu gösterilmiştir. Yeni öğrenilmiş motor görev esnasında nöral ateşlenmenin daha yoğun olduğu, motor aktivitenin tekrarlanmasıyla pre-SMA nöronlarındaki ateşlenme oranının azaldığı gösterilmiştir (110, 111). Aslında motor bilişin daha üst düzeylerindeki görevler pre-SMA'ya atfedilmektedir.

Pre-SMA bölgesinin bilinçli hareket etme niyetini kodlayarak eylemin istemli olması durumunda görevli olduğu da düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada Libetin paradigmasının uyarlanmış şekli uygulanmıştır, katılımcılara istedikleri an hareket edebilecekleri belirtilmiş sadece hareket etme isteği içlerinde oluşunca ekrandaki saate dikkat etmeleri belirtilmiştir. Hareket isteği olduğu söylenen zamanda pre-SMA aktivitesinde artış olduğu yapılan analizle ortaya konulmuş, Pre-SMA'nın beyindeki 'niyet temsil noktası' olabileceği belirtilmiştir. Pre-SMA'nın doğrudan stimüle edilmesi ile belki de 'bir hareket etme isteği' üretilmekte ve bu sayede 'irade' deneyimi ortaya çıkabilmektedir.

Yanıtlar arası bir karışıklık belirlendiği zaman, amaçlanan eyleme yönelik inhibitör motor işlemi pre-SMA kurmaktadır. Difüzyon Tensor Görüntüleme çalışması ile pre-SMA, inferior frontal girus (IFG) ve Subtalamik nukleus arasında üçlü yapısal ağ olduğu gösterilmiş, pre-SMA'nın Subtalamik nukleusa direkt bağlantısı sayesinde devam etmekte olan eylemi durdurma işlemini yapıyor olabileceği bildirilmiştir (114).

Pre-SMA'nın istemli hareketlerin kontrol ağında kilit nokta olduğu vurgulanmaktadır (115). Pre-SMA lezyonlu maymunların ödül içeren eylemleri kendiliğinden başlatarak yapamadıkları, dışsal bir uyarı verildiği zaman ise eylemlerde iyileşme olduğu gösterilmiştir(116). Ayrıca başka bir çalışmada unilateral

pre-SMA inaktivasyonu olan maymunların önceden iyi öğrenmiş oldukları bir dizi eylemi yapamadıkları belirtilmiştir (117).

Başka bir çalışmada, pre-SMA bölgesi TMS ile geçici tahribe uğratılmıştır, tahrip öncesi ve sonrası durum kıyaslandığında eylem sonrası duyuşsal algının zayıfladığı ortaya konulmuştur, bu durum gönüllü eylemin ideomotor teorisine göre amaçlanan eylemin duyuşsal sonuca bağlanması veya algılanmasında pre-SMA'nın rol aldığını göstermektedir(118).

Hiyerarşik motor kontrol modelinde pre-SMA merkezi role sahiptir (119, 120). Pre-SMA üzerinden yapılan kayıtlarla hem eylem hazırlığı süresince hem de eylem öncesi uyarı sinyallerinin işleme tabi tutulmasında pre-SMA bölgesinde aktivitede artışı kaydedilmiştir. Uygunuz/ ilgisiz uyanları içeren karmaşık durumlara yanıt esnasında Frontopariyetal ağın (sol SMA, preSMA, sol Singulat korteks, bilateral inferior paryetal korteks ve sol post sentral girus) aktif olduğu, merkezi rolü ise pre-SMA'nın üstlendiğı gösterilmiştir(121). Maymun ve insan beyni nörogörüntüleme çalışmaları ile kontrollü ve otomatik eylemler arasında geçiş yapmada bu bölgenin kritik role sahip olduğu gösterilmiştir (122-124). Flanker task ile yapılan çalışmalar deneyler arası uyarın değıştiğı zaman yanıt adaptasyonunda pre-SMA'nın aktifleştğini göstermektedir. Sağ kaudal pre-SMA bölgesi lezyonlu bir kadın ile yapılmış çalışmada verilen Change taskta kadının motor planı güncellemesinde sorun olduğu, sağlıklı kontrole göre yanıt adaptasyonunun daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (125). Ayrıca yapılan görsel tasklarda motor eylemin hayal edilmesi istendiğinde de Suplementer Motor korteksten daha çok, pre-SMA'nın aktifleştğini gösterilmiştir (126). Özetle bu çalışmalar bize eylemin istemli olması, planlanması, başlatılması, var olan diğer planların inhibesi, eylem devam ederken gerekli güncellemelerin yapılması, değışen şartlara adaptasonun sağlanması ve eylem sonrası algı gibi pek çok görevde presuplementer motor alanın rol aldığını göstermektedir.

#### **4.5.Donma Ataklarının Tedavisi**

Donma fenomeninin sahip olduğu kompleks etyopatofizyolojiyle birlikte atakları şiddetlendiren ve baskılayan faktörlerin bireye özel oluşu tedavi için bir fikir birliğini engellemektedir. Donma atakları, sıklıkla Parkinsonizm'in dopamine

dirençli motor semptomlarından biri olarak görülmektedir. Ataklar, erken evre Parkinson hastalarında ilaçlar ile iyileşme gösterse de ilaçlara zamanla direnç kazanabilmektedir. Dahası ilaca en baştan dirençli olan veya ilaçlar sebebiyle şiddetlenen donma atakları mevcuttur. Donma ataklarının tedavisinde, fizik tedavi programlarının uygulanması, Derin Beyin Stimulasyonu ve ipucu stratejileri gibi çeşitli tedavi teknikleri kullanılmaktadır. Fizyoterapi, bireye özel olup kas kuvvetini, eklem hareket açıklığını arttırmaya, dengeyi geliştirmeye yöneliktir. Ancak varolan fizik tedavi yaklaşımları için kanıtlar kesin olmayıp, açık bir tedavi protokolü mevcut değildir(128-131).

Derin beyin stimülasyonu (DBS), tremor, rijidite ve bradikinezi gibi Parkinson hastalığının kardinal semptomlarını hafifletebilmektedir. Bu olumlu sonuçlara rağmen Parkinson hastalığı, DBS sonrasında ilerlemeye devam etmektedir ve DBS'nin hastalığın ilerlemesini değiştirdiğine dair çok az kanıt bulunmaktadır. Zamanla DBS hastalarında donma atakları, postürel instabilite ve bilişsel gerileme ayrıca dopaminerjik ilaçlara dayanıklılık gibi belirtiler gelişmektedir. DBS'nin, donma atakları, yürüme bozuklukları ve postürel instabilite üzerindeki etkileri belirsizdir. Kaldı ki DBS'nin, esasen elektrotların kesin konumuna bağlı olarak uyarıların komşu bölgelere yayılmasıyla oluşan yan etkileri ile nörobilişsel yan etkileri net değildir. Çelişkili bulgular, uyarı alanındaki farklılıklara veya DBS ameliyatından bu yana geçen sürenin farklılığına bağlı olabilir (132-134).

Tedavilerden yanıt alamamış bireyler donma ataklarını engelleyerek, yürüyüşlerini akıcı hale getirebilmek için çeşitli işitsel, görsel veya spasyal stimülasyonlar ile ipucu stratejilerine yönelmektedirler (135,136).

Son yıllarda, nörolojik hastalıklarla ilişkili bireye özel biçimlendirilebilir değişiklikleri module etmek için uyarlanmış beyin stimülasyon teknikleri, bozulmuş beyin ağını düzeltmek ve yan etkileri en aza indirmek için kullanılmaktadır. Transkranyal direkt stimülasyon(tDCS) ve Transkranyal Manyetik Stimülasyon(TMS) öne çıkan non-invaziv beyin stimülasyon teknikleridir. Parkinson hastaları için de potansiyel tıropatik olarak görülmektedir. Parkinson hastalarında yapılmış çeşitli tDCS ve TMS çalışmaları ile gerek motor gerekse motor olmayan semptomlarda iyileşmeler elde edilmiştir. Motor ve prefrontal kortekse uygulanan anodal tDCS ile Parkinson hastalarında motor iyileşme görülmüştür(137).

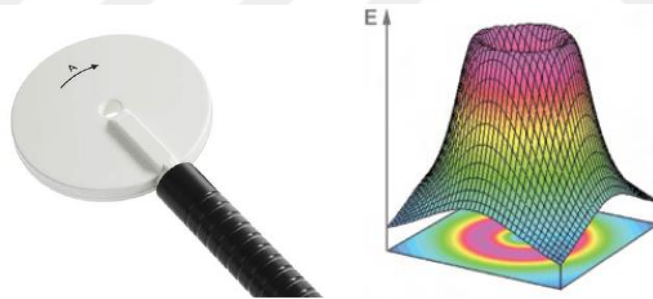
Primer ve premotor kortekse uygulanan anodal tDCS ile Parkinson hastalarında yürüme ve dengenin geliştiği gösterilmiştir (134). Parkinson hastalarında motor semptomların yanı sıra non motor semptomların ve kognitif işlevlerin iyileşmesinde tDCS'nin etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada Primer motor korteks üzerinden uygulanan anodal tDCS'in donma atak sayısını ve süresini azalttığı gösterilmiştir (138). tDCS ve TMS'nin mekanizmaları temelde kortikal eksitabiliteyi arttırmak üzerinden gerçekleşse de etkileri birbirinden farklıdır. tDCS, sadece indüklediği spontan hücre ateşlenmesini arttırırken, rTMS nöronal aksiyon potansiyellerinde ateşlenmeyi arttırır, bu sebeple TMS'nin etkisi çok daha güçlüdür(139). Primer motor korteks üzerine 5 gün süreyle 10 Hz rTMS sonrası donma ataklarının hafiflediği ve yürümenin gelişme gösterdiği bildirilmiştir (140). Başka bir çalışmada 10 gün boyunca 5 Hz frekanslı rTMS uygulaması yapılmış, donma ataklarının iyileştiği bildirilmiştir (141). Yapılan başka bir çalışmada hem primer motor kortekse rTMS hem de DLPFC'e tDCS uygulaması ile sadece Primer motor kortekse rTMS uygulaması karşılaştırılmış, her iki grupta da motor fonksiyonlarda iyileşme görülürken sadece tDCS uygulanan grupta yürütücü işlevlerde iyileşme olduğu bildirilmiştir (142). Başka bir çalışmada 1 Hz rTMS uyarımı öncesi tDCS uyarımı yaparak yürüme kinematiğinin gelişme gösterdiğini bildirmiştir, ancak donma ataklarına bakılmamıştır (143). Donma atakları üzerine yapılan çalışmalar çok az sayıda olmakla birlikte son zamanlarda artış göstermiştir. Uygulanan tekniklerde aynı bölge üzerine farklı sayıda seanslarda farklı frekans tipleri seçilmiş ancak hep aynı mekanizma üzerinden etki edildiği düşünülmüştür. Bununla birlikte pek çok çalışmada ataklar ayrı olarak ayrıntılı bir şekilde değerlendirmemiştir.

#### **4.6. Transkranyal Manyetik Stimulasyon**

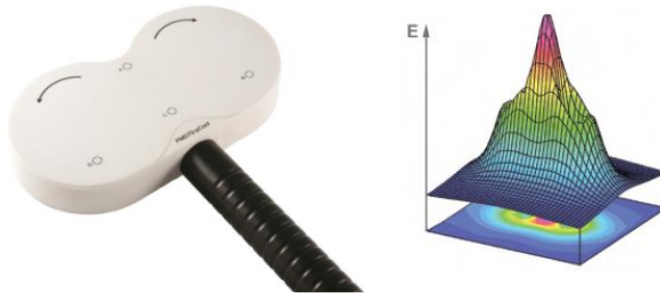
Transcranial Magnetic Stimulation, Türkçe adıyla Transkranyal Manyetik Stimulasyon, bir bobin aracılığıyla narkoz veya anestezi gerekmeksizin uygulanan girişimsel olmayan, nörofizyolojik kortikal bir uyarım tekniğidir (144).

TMS’de saçlı deri üzerine konumlandırılmış olan bobin, elektrik akımına dik yönlü, kısa ve yoğun bir manyetik alan ortaya çıkartarak korteks üzerinde elektriksel alan oluşturmaktadır, bu sayede nöronların zar potansiyelinde değişiklik meydana getirmektedir (144). Bobinin hemen altında değişmiş olan nörotransmembran potansiyeli beyin hücrelerinde depolarizasyon veya hiperpolarizasyon oluşturarak mekanizmaya müdahale edebilmemizi sağlamaktadır (145). TMS’nin etki mekanizması konusunda kesin bir fikir birliği bulunmamakla beraber, nöroplastisitenin veya kortikal eksitabilitenin, membran potansiyelinde değişiklik oluşturduğu, nöromodülatörlerin ve nörotropik faktörlerin salınım düzeyini değiştirebildiği düşünülmektedir (146), ayrıca in vivo kortikal aktiviteyi ve bağlantıyı değerlendirmeye olanak tanımaktadır.

Kortikal etki mekanizması uygulanan protokole bağlı olarak scalp altında 1,5 ila 3 cm derinliğe kadar etkili olabilmektedir. Bu da oluşturulan manyetik alanın kortikal ve subkortikal alanları etkileyebileceğini göstermektedir (147). Etkinliğe tesir eden bir başka etken de bobinin şeklidir, kelebek veya sekiz şeklindeki bobinler ve yuvarlak bobinler manyetik uyarım amacıyla kullanılmaktadır.



Şekil 4.6.1: Geniş alanları uyaraabilen yuvarlak



Şekil 4.6.2: Fokal uyarım yapabilen 8 şekilli bobin

Ayrıca TMS ile yapılabilecek uyarı çeşitleri tek uyarım (single-pulse), tekrarlayan uyarım (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) ve çift uyarıdır (paired-pulse). Tek uyarım, patolojik teşhislerde tercih edilmekle beraber sıklıkla motor korteksi uyarmak için kullanılmaktadır (148). Çift uyarım TMS tek bir bobin veya iki bobin kullanılarak birbirinden bağımsız yapılan uygulamayı içermektedir. Tekrarlayan uyarım ise, saniyeler içerisinde pek çok uyarım içeren, frekansı 1-25 Hz arasında değişebilen uyarıdır. Tekrarlayan uyarımın etkisi, tek uyarıya kıyasla daha uzun süreli ve daha güçlü olmaktadır. Tekrarlayan uyarımda 1Hz ve aşağısı inhibe edici etkiye sahipken, 1 Hz üzeri eksitator etki yapmaktadır (149). rTMS' nin beyne etkisinin LTP/LTD mekanizması üzerinden olduğu düşünülmektedir. Yüksek frekanslı rTMS, bobin altında kalan alanda bölgesel serebral kan akışında lokal olarak artış sağlarken, düşük frekans kortikal eksitabilitede lokal azalmaya neden olmaktadır (150). Spesifik olarak rTMS' nin geçici olarak sinirsel eksitabiliteyi modüle ettiği gösterilmektedir. rTMS' nin sunulmasından bu yana, kortikal uyarımın modülasyon etkilerinin uyarı döneminden daha uzun sürebilir olduğu açıkça görülmektedir.

Transkranyal manyetik stimülasyonun, muhtemelen beyin monoamin düzeylerindeki değişiklikleri indükleyerek Parkinsonizmin tedavisinde değerli bir teknik olabileceği önerilmektedir.

Parkinson hastalarında rTMS'nin motor fonksiyonlar üzerine etkisi teyit edilmiştir. On randomize sistematik çalışmanın dahil edildiği kontrollü bir klinik çalışma sonucunda yüksek frekanslı rTMS çalışmalarının UPDRS testine göre anlamlı sonuç verdiği, düşük frekanslı çalışmaların ise anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir(151). Yapılan bir çalışmada rTMS ile Parkinson hastalarında kognitif fonksiyonların ve depresyonun iyileşme gösterdiği bulunmuştur (152). Primer motor korteks bacak bölgesine uygulanan yüksek frekanslı rTMS ile donma ataklarının iyileştiği gösterilmiştir.(153).

Sonuç olarak; günümüzde donma ataklarının tedavisi için alternatif seçenekler ve bunların nörobiyolojik etki biçimleri büyük ölçüde önem arz

etmektedir ancak henüz bu konuda yeterli miktarda araştırma ve etkin tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Presuplementer alanın Parkinsonlu hastalarda donma ataklarındaki olası fizyopatolojik özelliklerini daha önceki bölümlerde göstermiştik. Motor, kognitif ve limbik aktivasyonların rol aldığı donma ataklarının tedavisinde presuplementer alan gibi önemli vaziyete sahip bölgenin uyarılması sonucu, hem kendi içindeki hem de irtibatlı olduğu beyin bölgelerindeki aktivasyonun düzelmesi ile atakların iyileşme göstereceğini öngördük.

Bilimsel araştırmalar ışığında çalışmamızda; standart ilaç tedavisine devam eden donma atakları yaşayan Parkinson hastalarının sol pre-SMA bölgelerine 10 gün boyunca 5 Hz frekans ile her dizide 2000 atım rTMS uygulamasının klinik değerlendirme ile motor semptom, kognitif işlev, davranışsal durum, motor olmayan belirtiler ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin belirlenmesini; ayrıca beyin sinyallerinde meydana gelebilecek değişiklikleri araştırmayı amaçladık.



## 5. MATERYAL VE METOT

### 5.1.Bireyler

Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvurup PH tanısı almış donma atakları yaşayan 9 hasta dâhil edilmiştir. Bireylere çalışma protokolü hakkında bilgi verilmiş, kabul edenlere çalışmanın amaç ve yöntemlerini belirten bir onam formu imzalatılmıştır. İstanbul Medipol Üniversitesi Senatosu Etik komisyonunda değerlendirilmiş olup, tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur.

Hastaların, rTMS uygulaması öncesi ve sonrasında EEG ve klinik, davranışsal, nöropsikometrik değerlendirmeleri yapılmıştır.

Hastalar çalışmaya dâhil edilirken şu kriterler göz önünde bulundurulmuştur:

1. Parkinson hastalığı tanısı almış olmak,
2. Yürümeyi başlatacakları zaman, dönme esnasında veya oturup kalkarken donma atakları yaşamak
3. Başka nörolojik hastalığın bulunmaması
4. Tedavi boyunca ilaç veya doz değişiminin olmaması
5. Ciddi mental veya psikolojik bozukluğun olmaması
6. Yürümeye engel belirgin kas iskelet sistemi rahatsızlıkları olmaması

Ayrıca TMS güvenlik gerekçeleri nedeniyle, başta metal bulunması, kalp pilleri, medikal pompalar veya intrakardiyak hatlar gibi implant edilmiş cihazlar, şarapnel, cerrahi klipsler veya kaynak fragmanlarına sahip olunması ve epileptik nöbeti kolaylaştırıcı ilaçlar kullanılıyor olunması çalışma dışı kalma kriterlerindedir(154).

## 5.2.METOT

### 5.2.1. Değerlendirmeler:

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki defa değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler hastalar son levodopa dozunu aldıktan yaklaşık bir saat sonra “on” (ilacın kanda aktif olduğu süre içerisinde) dönemindeyken yapılmıştır.

Birincil değerlendirme parametresi motor semptomlardır. Diğer değerlendirmeler ikincil değerlendirme parametresi olarak ele alınmıştır.

Bireylerin yaşı, cinsiyet, dominant el, hastalığın başladığı vücut kısmı, hastalık durasyonu ve tanı alma zamanı, kullandığı ilaçlar, eğitim durumu, medeni hal ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir.

Bireylerin motor semptomları; fizik muayene, Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, kamera kayıdı ile yürüme analizi, Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi, Berg Denge Ölçeği, Zamanlı Kalk Yürü Testi (Up&Go) ve Donma Ölçeği Anketi (Freezing of gait questionnaire) ile yapılmıştır.

Kognitif işlevlerin değerlendirmesinde;

Global değerlendirme için Mini Mental Test (MMSE),

Verbal bellek değerlendirmesi için Sözell Bellek Süreçleri Testi(SBST) ve WMS Mantıksal bellek alt-testi,

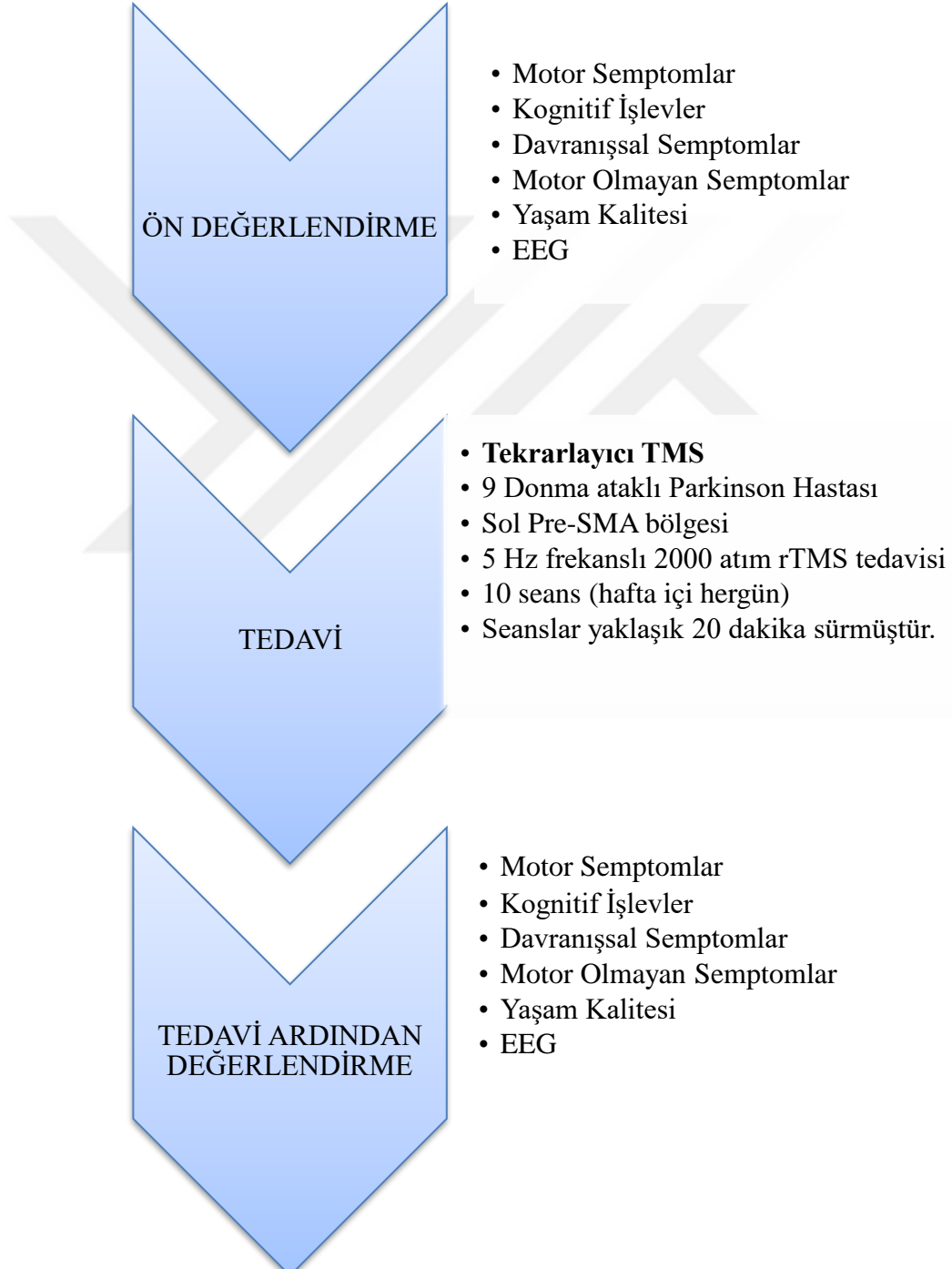
Nonverbal bellek değerlendirmesi için WMS Görsel bellek alt testi,

Frontal işlevler değerlendirmesi için Stroop test, Verbal Akıcılık Testleri, Saat Çizme Testi,

Görsel algısal işlevler için Benton Çizgi Yönünü Belirleme ve Yüz Tanıma Testleri uygulanmıştır.

Davranışsal semptomların değerlendirmesi ise Nöropsikiyatri Envanteri (NPI), Geriatrik Depresyon Ölçeği ile gerçekleştirilmiştir.

Hastaların yaşam kalitesi Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39) ile değerlendirilmiştir. Hastalardan visual skala kullanılarak hissettikleri ağrı, yorgunluk ve düşme korkusunu 0-10 üzerinden puanlamaları istenmiştir. Ayrıca hastaların düşme korkusu Düşme Etkinlik Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. TMS tedavisine beynin verdiği elektrofizyolojik yanıtları incelemek amacıyla tedavi öncesi ve sonrası EEG kayıtları incelemesi yapılmıştır.



Şekil 5.2.1.1: Tedavi Protokol Basamakları

### 5.2.1.1.Motor Semptom Değerlendirmesi:

**Fizik muayene,** İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi nöroloji bölümü doktorları tarafından yapılmıştır. Çalışmada olgulara ait demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, meslek, hastalık süresi, ek sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve ilaç dozu) kaydetmek için bir form oluşturulmuştur ve bilgiler bu forma kaydedilmiştir.

### **Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, (UPDRS)**

Parkinson hastalarının değerlendirmesinde en sık kullanılan ölçektir. Mental Durum, Davranış ve Ruhsal Durum (toplam 16 puan), Günlük Yaşam Aktiviteleri (toplam 52 puan), Motor Muayene (toplam 92 puan) ve Tedavi Komplikasyonları (toplam 23 puan) olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. 0 ile 4 puan arasında bir puanlama sistemi olup puanın artması Parkinson Hastalığı semptomlarının arttığının göstergesidir. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış olan ölçeğin çalışmamızda tüm bölümleri kullanılmıştır (155, 156).

### **Donma Ölçeği Anketi (Freezing of Gait Questionnaire):**

6 sorudan oluşan anketin 4 sorusu donma atağının ciddiyeti ile ilgiliyken 2 soru yürüme güçlüğüne belirlemek üzerinedir. 24 puan üzerinden değerlendirilen ankette yüksek puan donma atağının daha şiddetli olduğunun göstergesidir. Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması devam etmektedir (157).

Donma ataklarının ciddiyetini belirlemek üzere çalışmamızda donma ölçeği anketi ve Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeğinin ikinci bölümünde bulunan ondördüncü sorusu kullanılmıştır. Hastaların donma olayını oturur pozisyondan ayağa kalkarken yaşadıklarını belirtmeleri üzerine biz bir dakika içindeki oturup kalkma sayılarını da hesapladık.

### **Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirme Skalası, Mary Tinetti (158)**

tarafından düşme riski yüksek olan hastalarda değerlendirme yapmak amacıyla geliştirilmiş olup denge testi (toplam 26 puan) ve yürüme testi (toplam 9 puan) olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (159). Denge testi 0 ila 2 puan arasında bir

puanlama sistemine sahip olup puanın artması hastanın dengesinin iyi olduğu anlamına gelmektedir. Yürüme testi 0 (hareketin yapılamaması) ile 1 (hareketin belli adaptasyonla ya da doğru yapılması) puan verilerek yapılmaktadır, puanın yüksek olması yürümenin iyi olmasıyla koreledir. Çalışmamıza aldığımız hastaların denge ve yürüme durumlarını değerlendirmek için bu skala kullanılmıştır. Bu skalaya göre;

0 puan: hareketin yapılamaması.

1 puan: belirtilen hareketin adaptasyonlarla yapılması,

2 puan: belirtilen hareketin doğru yapılmasını ifade eder.

**Berg Denge Ölçeği,** Oturma ve ayakta durma pozisyonunda bağımsızlık, hız veya mesafenin değerlendirilmesi gibi farklı pozisyonlar, postüral değişiklikler ve hareket sırasında dengeyi devam ettirebilme yeteneğini ölçen testin Türkçe geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır (160,161). 14 maddeden oluşan ölçek 0 ile 4 puan arasında bir derecelendirmeye sahiptir. Toplam puan azaldıkça düşme riski artmaktadır. 0 ile 20 puan arası yüksek düşme riskinin olduğunu, bireyin tekerlekli sandalye veya walker kullanması gerektiğini ifade etmektedir.

21-40 puan arasının orta derecede düşme riskine sahip olduğu bireyin baston veya tripod kullanması gerekliliğini ifade etmektedir. 41-56 puan ise düşük düşme riskini ifade ederken bireyin yardımcı araca gerek duymayacağını göstermektedir. Test basamakları:

1. Oturma pozisyonundan ayağa kalkma
2. Desteksiz ayakta durma
3. Ayaklar yerde desteksiz oturma
4. Ayakta durma pozisyonundan oturmaya gelme
5. Transferler
6. Gözler kapalı ayakta desteksiz durma
7. Ayaklar bitişik ayakta desteksiz durma
8. Ayakta durma pozisyonunda öne uzanma
9. Yerden bir obje alma
10. Ayakta durma pozisyonunda omuzlardan geriye bakma (sağ ve

sol)

11. Ayakta durma pozisyonunda 360° dönme
12. Ayaklarını değiştirerek basamağa adım alma
13. Desteksiz tandem pozisyonunda durma
14. Tek ayak üzerinde durma

**Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT- Up&Go):** Uygulama hastanın sandalyeden kalkması, 3 m. yürümesi, kendi sağ taraflarından döndükten sonra tekrar sandalyeye kadar yürüyerek oturması şeklinde yapılmaktadır. Hastaya yürü komutu verilerek test başlatılır, kronometre ile süre belirlenip kaydedilmektedir. 10 saniye ve altı düşme riskinin düşük olduğunu ve hastanın bağımsız yürüdüğünü; 11-19 saniye arası düşük ile orta arası düşme riskinin olduğunu ancak hastanın bağımsız yürüdüğünü; 20-29 saniye arası orta ile yüksek düşme riskinin olduğunu hastanın zaman zaman yardıma gereksinim duyabileceğini; 30 saniye ve üzeri ise düşme riskinin yüksek olduğunu ve hastanın yürüme desteğine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Tedavi öncesi ve sonrasında test tekrarlanmıştır. Hastalar yürürken kamera kaydı alınmış olup kayıt daha sonra yürüme analizini yapabilmek, tedavi öncesi ve sonrasını kıyaslamak için izlenmiştir. Uygulama 3 kez tekrar edilmiş olup ve ortalama değer alınmıştır (161).

**Diğer Yürüme Parametrelerinin Belirlenmesi:** Katılımcıların düz bir zemin üzerinde kendi normallerine göre üç tekar yapılarak yürümeleri kaydedilmiştir. Bu doğrultuda, çift adım uzunluğu ve kadans belirlenmiştir. Kadans, hastaların bir dakika içerisinde atmış olduğu toplam adım sayısıdır. Çift adım uzunluğu ise, aynı ayağın iki topuk vuruşu arasındaki mesafedir.

#### **5.2.1.2.Kognitif İşlevlerin Değerlendirilmesi:**

**Standardize Mini Mental Test:** Yönelim (toplam 10 puan), kayıt hafızası (toplam 3 puan), dikkat ve hesaplama (toplam 5 puan), hatırlama (toplam 3 puan) ve lisan (toplam 9 puan) olmak üzere 5 ana başlık altında toplanmıştır. 11 maddeden oluşmakta ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. 27 ile 30 puan arasındaki sonuçlar normal iken, 24-26 puan arası hafif kognitif bozukluk, 24 puan

altındaki sonuçlar ise ciddi kognitif bozukluk olarak değerlendirilmektedir. Global işlevleri değerlendirmek için çalışmamızda Mini Mental test tercih edilmiştir (162, 163).

**Kişisel, Aktüel ve Oryantasyon Bilgilerin Sorgulanması:** Kişinin kişisel ve aktüel bilgilerini sorgulamak için; yaş, doğum tarihi, şimdiki ve bir önceki cumhurbaşkanı ve başbakanlar sorulmaktadır. Ayrıca kişinin eğitimi, entelektüel kapasitesi gibi faktörler göz önüne alınarak kişiye daha uygun olacağı düşünülen alternatif kişisel aktüel bilgileri içeren sorular sorulabilmektedir. Örneğin; Evinin adresi, torunlarının adları gibi. Zaman oryantasyon ölçümü için tarih (yıl, ay, gün); mekan oryantasyonu için ise hastane adı, bölüm ve bulunan kat bilgisi sorgulanmaktadır (164).

**Sayı Dizi Testleri (ileri ve geri):** Dikkat ve yürütücü işlevleri ölçmek amacıyla yapılmakta olan bu testte, ileri sayı dizileri 3 ile 8 basamaklı sayı gruplarından oluşmaktadır. 3 basamaklı sayı dizisinden başlayarak 1 saniye aralıkla rakamlar okunduktan sonra kişiden söylenen sayı grubunu birebir tekrar etmesi istenmektedir. Art arda yapılan iki hata sonrasında sorgulama sonlandırılmaktadır. En son bildiği sayı grubunun ileri sayı menzili karşılığı ileri menzili olarak kabul edilmektedir. Geri sayı dizileri 2 ile 7 basamaklı sayı gruplarından oluşmaktadır. Kişiye 2 basamaklı sayı dizisinden başlanarak dizinin okunmasından sonra tersten tekrar etmesi istenmektedir. Örneğin üç rakamlı 3-8 dizisi söylendiğinde; kişiden 8-3 cevabı beklenmektedir. Art arda yapılan iki hata sonrasında sorgulama sonlandırılmaktadır. En son bildiği sayı grubunun geri sayı menzili karşılığı geri menzili olarak kabul edilir (164, 165).

**Stroop Test:** Odaklanılmış dikkat, kognitif esneklik, uygun olmayan tepkiyi inhibe etme ve kognitif esnekliğin dolayısıyla yürütücü işlevlerin pek çok yönüyle değerlendirilebildiği bir testtir. Özellikle orbitofrontal işleve duyarlıdır. Çalışmamızda dünyada farklı uyarlamaları ile uygulanan STROOP renk-kelime testinin, TÜBİTAK-BİLNOT bataryası içinde düzeltilmiş ve uyarlanmış biçimi kullanılmıştır. Beş aşamada yapılan testin ilk aşamasında siyah ile yazılmış mavi,

kırmızı, yeşil ve sarı sözcüklerinin okuma hızı kaydedilmiştir. Toplam otuz kelimededen oluşan aynı renk isimlerinin yine dört değişik renk ile yazılmış renkli uyarlamasının okunması ikinci aşamayı oluşturmaktadır. Testin asıl hedefi olan farklı renklerle yazılmış renk isimlerinde yazıyı okumak yerine sözcüklerin hangi renkle yazıldığının söylenmesi üçüncü aşamada istenmektedir. Uygunsuz uyarıyı baskılayabilenler normal okuma ya da renk tanıma hızında yavaş bir şekilde görevi yerine getirebilmektedir. Ancak frontal işlev bozukluklarında bu süreç çok daha uzamaktadır veya hata sayısı ile düzeltme sayısı artmaktadır. Bu sebeple testin her aşamasında süre, hata ve düzeltme sayısı kaydedilmiştir (166).

**Verbal Akıcılık Testleri:** Frontal işlevlerden karmaşık dikkatin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Hastadan bir dakika boyunca belirli bir kategoriden kelimeleri olabildiğince hızlı söylemesi istenmektedir. Biz sırasıyla bir meyve bir insan ismi saymasını istedik. Daha sonra hayvan isimleri saymasını sonrasında ise K, A ve S ile başlayan özel isim olmayan kelimeleri saymasını istedik (167). Hastaların perseverasyon sayısı ve kategori dışı söylediği kelimeleri de kaydettik.

**Soyut Düşünme Becerileri Değerlendirme:** Kişiden söylenen 3 atasözünü yorumlaması istenmektedir. Burada değerlendirilen kişinin atasözlerini soyut anlamlarıyla anlatabilme becerisi sorgulanmaktadır.

**Benzerlikler Testi:** Toplamda 10 adet ikili kelime gruplarından oluşan benzerlikler testi, kişiye tek tek ikili grup halinde okunmaktadır ve her kelime grubu için en genel ortak özelliğin ifade edilmesi istenmektedir. Verdiği her cevap kaydedilir. Örneğin; köpek-aslan ikilisi için kişiden hayvan yanıtı beklenmektedir.

**Saat Çizme Testi:** Frontal işlevlerde planlama, başlatma gibi pek çok yürütücü işlevi birlikte değerlendirmek amacıyla bu test kullanılmaktadır. Hastadan daire şeklinde bir saat çizmesi, içine rakamları yerleştirilmesi ve saatin 11.10'u göstermesi istenmektedir. Hastanın saati planlı şekilde çizmesi, rakamları doğru lokalizasyonda yerleştirilmesi ve akrep yelkovanı doğru konumlandırmasına göre 4



puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır, yüksek puan doğru yaptığını göstermektedir (168).

**Weshler Bellek Ölçeği, Görsel bellek alt testi (WMS):** Test üzerinde geometrik desenler çizili üç karttan oluşmaktadır. Birinci ve ikinci kartlarda birer üçüncü kartta ise yan yana iki şekil bulunmaktadır. Kartlardan her biri deneklere on saniye süre ile gösterilmektedir, kartlar kapatıldıktan sonra bireylerden kartları çizmesi istenmektedir. Üç karttan alınabilecek en yüksek puan on dört olup çizilen her bir unsur için belli puanlar verilmektedir. Aldığı ilk puan anlık görsel hatırlama puanını oluşturmaktadır. Kırk dakika sonra deneklerden kartlardaki şekilleri anımsadıkları kadarıyla tekrar çizmeleri istenmektedir. Yine on dört puan üzerinden değerlendirme yapılarak bu sefer uzun gecikmeli hatırlama skoru belirlenmektedir. Eğer hasta kartlardaki şekillerin hepsini anımsayıp çizemediyse tanıyarak anımsaması için üzerinde benzer şekillerinde bulunduğu kart üzerinden gösterilmiş şekli göstermesi istenmektedir. Bu yanıtı göre de tanıma puanı belirlenmektedir(169).

**Weshler Bellek Ölçeği Mantıksal bellek alt-test (WMS):** Hastaya hikaye okunmaktadır, daha sonra okunan hikayeyi anımsaması istenmektedir, 25 puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır ve yüksek puan deneğin anlık hatırlamasının iyi olduğunu göstermektedir. Aradan belirli süre geçtikten sonra hastadan hikayeyi tekrar anlatması istenmektedir, yine 25 puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır bu şekilde de uzun gecikmeli hatırlama değerlendirilmiş olmaktadır (169).

**Sözel Bellek Süreçleri Testi(SBST):** Sözel öğrenme ve anımsama sürecini değerlendirmek için uygulanan test on beş kelimededen oluşan bir listedir. Okunan on beş kelimenin sırası önemsenmeksizin denekten söylenmesi istenmektedir. Aynı deneme on kez tekrarlanmıştır. Bu şekilde bireyin anlık belleği ve kısa dönem hafızası ile ilgili bilgi elde edilmektedir. Kırk dakika sonra deneğin (kelimeler deneğe tekrar okunmaz) anımsadığı kadarıyla tekrar etmesi istenir, bu şekilde bireyin gecikmiş kendiliğinden hatırlama durumu belirlenmiş olup uzun dönem hafızasıyla ilgili fikir sahibi olunmaktadır. Bireyin söylemediği kelimeler için tanıyarak

anımsama çalışması yapılmaktadır. Bu amaçla, kayıt formunun arkasında her bir kelime, o kelime ile anlamsal olarak aynı kategoriden bir kelime ve sessel olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılarak daha önce yazılmıştır (Örn; listedeki ‘‘Davul’’ kelimesi için: ‘Duvar, Davul, Zurna’ gibi). Bu liste deneğe verilerek, bunlar arasında daha önce öğretilen kelimeleri tanıyabilirse sözel olarak söylemesi istenmiştir. Deneğin doğru olarak kendiliğinden anımsadığı ve daha sonra doğru olarak tanıdığı kelimelerin toplamı o deneğin toplam hatırlama skorunu oluşturmaktadır. Biz çalışmamızda Mini Mental Testteki hafıza bölümünü göz önüne alarak değerlendirmeyi 10 kelime üzerinden yaptık, tedavi öncesi A listesini uygularken tedavi sonrasında C listesini uyguladık (170).

**Boston Adlandırma Testi:** Boston Adlandırma Testi dil becerilerinden adlandırmayı değerlendiren bir testtir(171). Test 31 adet resimden oluşmaktadır. Resimler gösterilerek resimlerin adlandırılması beklenmektedir. Kendiliğinden adlandırıldı, semantik ipucu veya fonemik ipucu ile adlandırıldı, hiç adlandırılmadı, sadece işlevini söyledi ve parafazi gibi çeşitli alt kategorilerinden oluşmaktadır. Kendiliğinden adlandırılanlar 1 puan olarak kaydedilmekte ve toplam puanı oluşturmaktadır.

**Benton Çizgi Yönünü Belirleme:** Bu test viziyoşpasyal işlevleri görsel, algısal düzeyde değerlendirmek arka asosiasyon korteksinin parietal bölümlerini yani şeklin hareketle ilgili özelliklerini incelemede kullanılmaktadır. Testte her sayfada 11 farklı yönde çizgiler arasından gösterilmiş 2 çizgiyle aynı yönde olanı belirlemeleri istenmektedir. Beş maddelik alıştırma ardından otuz soruluk teste geçilmektedir. Doğru bilinen her iki çizgi üzerinden puanlama yapılmaktadır (166).

**Benton Yüz Tanıma Testi:** Viziyoşpasyal işlevleri görsel, algısal düzeyde değerlendirmek arka asosiasyon korteksinin temporal bölümlerini yani şeklin durağan özelliklerinin algılanışını incelemek için kullanılmaktadır. Testte hastaya bir kişinin fotoğrafı gösterilir aynı anda gösterilen altı farklı fotoğraftan aynı kişiye ait olan bir tanesi ile eşlemesi istenir. Daha sonra yine bir kişinin fotoğrafı gösterilir, bu sefer gösterilen altı farklı fotoğraftan aynı kişiye ait üç farklı pozdaki resimleri

eşleştirmesi istenmektedir. Toplam doğru sayısı sayılarak kısa form ve uzun formula eşleştirilir ve hastanın yaş, eğitim düzeyine göre puan eklenerek sonuç puanı hesaplanmaktadır(166).

### 5.2.1.3. Davranışsal Semptomların Değerlendirilmesi:

**Nöropsikiyatri Envanteri (NPI):** Hastanın davranışsal bozuklukları bu test ile değerlendirilebilmektedir. Günümüzde özellikle ilaç çalışmalarında davranışsal sonuçların ölçütü olarak en sık kullanılan ölçeklerdendir (172). Hasta yakını görüşmesi ile değerlendirme yapılmaktadır. Toplam on iki kısım (hezeyanlar, hallüsinasyonlar, ajitasyon/saldırganlık, depresyon/disfori, anksiyete, elasyon/öfori, apati, disinhibisyon, irritabilite/labilite, anormal motor davranış, uyku, iştah) içeren testte öncelikle semptomun bulunup bulunmadığı sorulmaktadır. Bulunmuyorsa bir sonraki soruya geçilmektedir. Semptom bulunuyorsa semptomun sıklığı ve şiddeti puanlanır, hesaplama esnasında o alan için bu değerler çarpılmaktadır. Tüm alanlardan elde edilen puan en son toplanmaktadır. Alınabilecek en yüksek puan 144 olup puanın yüksekliği durumun ciddiyetini göstermektedir. Ayrıca her bölümde hasta yakını o alan için duyduğu sıkıntıyı 6 üzerinden puanlamaktadır (0 hiçten 5 çok ağır). Türkçe uyarlaması ve geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır (173).

**Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ):** Bu ölçek ilk olarak 1983 yılında Yesevage ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi öğretim üyelerinden Doç. Dr.Turan Ertan tarafından Türk popülasyonunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Geriatrik Depresyon Ölçeği; özbildirime dayalı, yaşlıların kolayca “evet” ya da “hayır” olarak yanıtlanabileceği biçimde 30 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin puanlamasında depresyon lehine verilen her yanıt için 1 puan, depresyon lehine olmayan yanıt için ise 0 puan verilmektedir. Tüm sorulara verilen yanıt puanlarının toplanmasıyla elde edilen toplam puan depresyon puanı olarak kabul edilmektedir. Ölçeğin puanlama sonucu;0-10 puan “depresyon yok”, 11-14 puan “olası depresyon”, 14 ve üzeri puan “kesin depresyon” şeklinde yorumlanmaktadır.

#### 5.2.1.4. Nonmotor Belirtiler ve Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi:

**Parkinson Hastalığı Non-Motor Semptomlar Anketi:** İlk olarak 2006 yılında multidisipliner bir çalışmayla Parkinson hastalarında motor olmayan belirtileri daha etraflıca değerlendirmek ve kolaylıkla tespit etmek amacıyla Parkinson Hastalığı Non-Motor Semptomlar Anketi geliştirilmiştir. Çok merkezli yapılan çalışmalarda bu ölçeğin geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğu saptanmıştır (175). Anket, 30 maddeden oluşmaktadır ve her konu başlığı için yanıtlar “evet”, ”hayır” şeklinde verilmektedir. Ankette; duyuşsal bozukluklar, otonomik disfonksiyon, uyku bozukluğu, nöropsikiyatrik belirtiler ve diğer sistemler ile (kilo değişikliği, çift görme, aşırı terleme, bacaklarda şişme) ilgili Parkinson hastalığında sık görülen motor olmayan semptomlar sorgulanmaktadır. Formun başında hastalar, Parkinson hastalığında ortaya çıkabilen motor olmayan belirtiler hakkında kısaca bilgilendirilmiştir. Hastadan her madde için belirtilen bulguları son bir ay içinde yaşadığısa “evet”, yaşamadıysa “hayır” yanıtını vermesi istenmiştir.

**Parkinson Hastalığı Anketi (Parkinson’s Disease Questionnaire- PDQ-39):** 8 farklı alandan oluşan test 39 soru içermektedir: mobilite (10 soru), günlük yaşam aktiviteleri (6 soru), emosyonel durum (6 soru), stigma/utanç (4 soru), sosyal destek (3 soru), kognisyon (4 soru), iletişim (3 soru) ve bedensel ağrı (3 soru). Hastalardan son bir ayı düşünerek soruları yaşadıkları sıklığa göre puanlaması istenmektedir. Her bir soru için 0 ila 4 arasında puanlama yapılmaktadır. (0 hiçbir zaman bu sorunu yaşamadım, 4 her zaman bu sorunu yaşıyorum anlamına gelmektedir.) Toplamda alınan düşük puan, daha iyi yaşam kalitesini göstermektedir. Özel olarak Parkinson hastaları için geliştirilmiş olan bu testi tedavimizin yaşam kalitesine olan etkisini değerlendirmek amacıyla çalışmamızda kullandık (176).

**Visual Analog Skala (VAS):** Ağrı şiddetinin hızlı ölçülmesinin istendiği durumlarda sık kullanılmaktadır. Son derece basit, etkin bir ağrı şiddeti ölçüm tekniğidir. Hastalardan yaşadıkları ağrıyı 0 hiç yok 10 dayanılmaz ağrı olacak şekilde puanlaması istenmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme tekrar edilmiştir. (177, 178).

**Düşme Etkinlik Ölçeği (Falls Efficacy Scale):** Kişiyi hafif ev işleri yaparken, giyinirken veya soyunurken, kolay yemekler yaparken, banyo yaparken, alışveriş yaparken, sandalyeye otururken veya sandalyeden kalkarken, merdiven inerken veya çıkarken, evin çevresinde (aynı sokakta) dolaşırken, başının üzerindeki bir nesneye uzanırken veya yerden bir nesne alırken, arayan vazgeçmeden önce sabit telefona cevap verirken, ıslak veya buzlu, kaygan bir zeminde yürürken, bir arkadaş veya akrabayı ziyaret ederken, kalabalık bir yerde yürürken, engbeli bir zeminde yürürken, yokuş aşağı veya yukarı giderken ve sosyal bir etkinlik için dışarı çıktığı zaman kendini ne kadar güvende hissettiği sorulmaktadır. Kişiden 1' den 4'e kadar (1 hiç endişe duymam, 4 çok endişe duyarım) kağıda işaretlemesi istenmektedir ve tüm puanlar toplandığında 16 (düşmeyle ilişkili düşük etkinlik) ile 64 (düşmeyle ilgili yüksek etkinlik) arasında toplam bir skor elde edilmektedir. Bu ölçeğin geçerliği ve güvenilirliği çalışmalarda gösterilmiş ve korkudaki değişimlere olan duyarlılığı kanıtlanmıştır(179, 180).

Ek olarak çalışmamıza katılan hastaların hissettikleri yorgunluk ve düşme korkusunu ölçmek için Visual analog skalasını kullandık. Katılımcılardan 10 cm'lik bir çizgi üzerinde (0= hiç yok, 10=dayanılmaz) hissettikleri yorugunluğu ve düşme korkusunu ayrı kağıtlar üzerinde işaretlemesini istedik. Bu sayede tedavimizin yorgunluk ve düşme korkusuna olan etkisini sayısal verilere dökerek değerlendirebilmeyi hedefledik.

### **5.2.2. Elektroensafalografi (EEG) ve Deney Protokolü**

EEG, saçlı deri üzerinden elektrotlar aracılığıyla serebral kortekste bulunan nöronların ürettiği sinyallerin ölçümü ve kaydedilmesini sağlayan yöntemdir. Kayıt çok sayıdaki nöronun elektriksel aktivitesinin ortalamasının alınmasıyla elde edilmektedir. EEG osilasyonları, farklı frekans aralıklarına sahip olan dalgaların süper-pozisyonu ile ortaya çıkmaktadır. Periyodik olmayan bu dalgalar 0,5 Hz'den başlayan ve 100 Hz'i aşan frekans aralığında olabilir. Genlikleri ise 10  $\mu$ V ile 200  $\mu$ V arasında değişebilir. Ham EEG verisine uygulanan filtreler ile bu dalgalar ayrı ayrı tespit edilebilmektedir. Bu dalgalar; delta (0,5-3,5 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-14

Hz), beta (15-28 Hz), gama (28-48 Hz) şeklindedir. EEG aktivitesi, spontan EEG, uyarılmış potansiyeller (UP), uyarılmış osilasyonlar (UO), olaya ilişkin potansiyeller (OİP) ve olaya ilişkin osilasyonlar (OİS) olmak üzere beş farklı başlık altında değerlendirilebilir.

EEG sinyalleri beyin fonksiyonlarını anlamak için en önemli sinyallerden biri olarak ele alınmaktadır. Bu sinyaller, beynin uyanıklık durumuna, bilişsel uyarılara, beyin hastalıklarının var olup olmamasına bağlı olarak değişimler göstermektedir. Günümüzde EEG, hem klinik amaçlı hem de sinir bilimi araştırmalarında kullanılabilir (181, 182, 183).

Çalışmamızda rTMS uygulamasının nöron sinyallerine olan etkisini ölçebilmek amacıyla rTMS seansları öncesi ve sonrası olacak şekilde iki sefer EEG kaydı alınmıştır. 9 donma ataklı Parkinson hastasının İstanbul Medipol Üniversitesi Remer Klinik Elektrofizyoloji ve Nöromodülasyon Araştırma Uygulama Laboratuvarında istirahat esnasındaki beynin spontane aktivitesini belirlemek üzere gözleri açık ve gözleri kapalı 4 dakikalık EEG çekimi yapılmıştır (184).

Beynin spontane aktivitesi dışarıdan gelen herhangi bir uyarandan etkilenebilmektedir, bu uyarılar sonucunda değişime uğrayan elektriksel aktiviteye uyarılmış potansiyel (UP) denilmektedir. Uyarılmış potansiyeller, genellikle görsel, işitsel gibi tek tip uyarılara verilen cevaplardır. Biz çalışmamızda sabit görsel uyarı vererek rTMS öncesinde EEG desenlerinde uyarılmış yanıtların hangi bölgelerde ortaya çıktığını ve rTMS sonrası nasıl değişiklik gösterdiğini belirlemeyi hedefledik.

Ayrıca, beynimizin dışarıdan gelen bir uyarı ile ilişkili görev esnasında verdiği cevap EEG aktivitesi şeklinde kayıt edilebilmektedir. Yani, olaya ilişkin potansiyel (OİP), belirli bir hedef uyarı sonrasında ortaya çıkabilen beynin kognitif aktivitesidir. Bizim çalışmamızda hastalara verilen uyarı ile ilişkili görev, hedef uyarı gördükçe içeriden saymalarıdır. Uygulanan paradigmada biri düşük olasılıklı olup hedef uyarı değil, diğeri yüksek olasılıklı hedef olmayan uyarıdır. Hedef uyarılar, hedef olmayan uyarılar içerisinde rastgele dağıtılmıştır. Bu çalışma boyunca uygulanan görsel oddball paradigmasında %33.3 (40 tane) hedef ve %66.7 (80 tane) hedef olmayan uyarı kullanılmıştır. Paradigmamızda hedef

olmayan uyarılar 35 cd/cm<sup>2</sup> lüminans değerine sahipken, hedef uyarılarda bu değer 28 cd/cm<sup>2</sup> (hedef olmayandan %20 daha az) dir (185, 186).

### 5.2.2.1. EEG GO-NOGO Paradigması :

Motor belirtilerin yanında Parkinson hastalığı bilişsel işlev bozukluklarıyla karakterizedir. Bu durum öncelikle belleği ve yürütücü fonksiyonları etkilemektedir. Yürütücü fonksiyonlardan biri de hazırlık aşamasında olan veya hazırlanmış yanıtın inhibisyonudur. Yanıt inhibisyon süreci olaya ilişkin potansiyel ile Go/NoGo paradigmasında açıklanabilmektedir. Bu görevde, katılımcılar bir uyarı sonrası (Go) tepki vermeleri başka bir uyarı sonrasında ise (Nogo) tepkiden kaçınmaları istenmektedir.

**Birinci Görev:** Bilgisayar ekranında biri daire diğeri ise çarpı işareti olan iki şekil gösterilmiştir. Uyarılar 350 ms boyunca ekranda durmuştur. Uyarılar arası süre 4000 ms olarak belirlenmiştir. Hastalara hiç bir zaman baskısı yapılmamıştır, sadece olabildiğince hızlı yanıt vermeleri istenmiştir.4000 ms içerisinde ekrandaki uyarıya yanıt vermeleri gerekmektedir. NoGo uyarı sayısı ile Go uyarı sayısı eşit ayarlanmamıştır. Go denemede 190 adet Go uyarı, 50 adet NoGo uyarı verilmiştir. Bu durumun sebebi, Go uyarıya verilen tepkiyi daha iyi ölçebilmektir. Birinci görevde hastalardan daire işaretini gördükleri zaman olabildiğince hızlı şekilde sağ ellerinin altında bulunan bilgisayar faresine işaret parmaklarıyla tıklamaları istenmiştir. Çarpı işaretini gördüklerinde ise hastaların fareye tıklamamaları, uyarı ekrandan kaybolana kadar beklemeleri gerekmektedir.

**İkinci Görev:** Bu deney esnasında da aynı uyarılar verilmiş ancak bu sefer hastalardan çarpı işaretini gördükleri zaman bilgisayar faresine tıklamaları, daire şeklini gördüklerinde ise tepki vermemeleri istenmiştir. Yani görev tersine çevrilmiştir.

Hastaların reaksiyon süreleri ve hata oranları E-prime 2.0 programı kullanılarak ölçülmüştür. Görevler esnasında elektroensefalografi (EEG) kaydı

alınmıştır. 30 elektrottan kayıt alınmıştır: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8, T7, C3, Cz, C4, T8, TP7, CP3, CPz, CP4, TP8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz, O2. Cz birincil referans olarak kabul edilmiştir. Ayrıca göz hareketleri iki lateral 2 vertikal elektro-okulogram elektrotlar(EOG) tarafından kaydedilmiştir. Tüm kayıtlardan 240 örnek alınmıştır. EEG'ye 0.1-250Hz'lik bir filtre bant genişliği uygulanmıştır. Empedans  $10k\Omega$  altına düşecek şekilde kayıt alınmıştır. Artefact önleme yöntemleri kullanılmış olup hem görsel olarak hem de otomatik genlik eşiği ile veriler teknik artefaktlardan temizlenmiştir.

Bu deney ile donma ataklı Parkinson hastalarında Go/NoGo görevinde olaya ilişkin potansiyeller vasıtasıyla yanıt inhibisyon süreçleri incelenmiştir. Stimulus ve ona verilen yanıt eşleşme uyumluluğu iki görev arasında farklı olarak belirlenmiştir, bu sayede göreve adaptasyon sürecindeki etkilenimi de görmeyi hedeflemiş bulunmaktayız. Biz çalışmamızda Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun yürütücü fonksiyonlara etkisini, özellikle de yanıt inhibisyonuna ve değişen uyarana adaptasyon sürecine etkisinin nasıl olduğunu göstermek istedik.

### **5.2.2.2.EEG Kaydı**

Tüm EEG kayıtları yarı aydınlık ortamda, sestem ve her türlü elektronik, çevresel gürültüden arınmış korunaklı faraday kafesinde yapılmıştır. EEG kaydı 500 örnekleme hızı ile çözünürlük ( $0.1 \mu V$ ) parametreleri kullanılarak 30 kafa elektrotu uluslararası 10-20 sistemine göre: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8, T7, C3, Cz, C4, T8, TP7, CP3, CPz, CP4, TP8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz, O2 pozisyonlarına yerleştirilmiştir. Cz birincil referans olarak alınmıştır. Göz hareketlerini tespit etmek için bütün deneklerde sol göz dikey EOGV, sol göz yatay EOGH elektrotları kullanılmıştır. Sağ ve sol kulak memesine yerleştirmiş iki referans elektrotu (A1 ve A2) kullanılarak sinyal kaydı yapılmıştır. Bütün hastalardaki elektrot empedans değeri  $10 k\Omega$ 'un altında olacak şekilde çekime başlanılmıştır. Tüm EEG kayıtları BrainVision Recorder ile yapılmıştır.



### 5.2.2.3.EEG Analizi

Spontan EEG için her hastadan alınan 4 dakikalık veriler analiz edilmiştir. EEG verilerine Fast Fourier Transformu (FFT) ile 0,5-30 Hz frekans aralığında güç spektrumu hesaplaması yapılmıştır. Her bir hastadan alınan 4 dakikalık ham EEG veriler, BrainVision Analyzer yazılımında analiz öncesi, 1 saniyelik epoklara ayrılarak peş peşe devam eden görüntüler elde edilmiştir. Sonrasında bu veriden manuel olarak göz kırpma, şebeke gürültüsü ve kas hareketinden kaynaklanan gürültüler temizlenmiştir.

Fast Fourier Transformu uygulanmış epoklara ait güç spektrumlarının ortalamaları her bir kanal için alınmıştır. Verilerin genel ortalaması (Grand Average) alınmıştır. Her bir kişiye ait maksimum dalga güç spektrumları tespit edilmiş ve istatistiksel analize dahil edilmiştir.

Uyarılmış potansiyel, Olaya ilişkin Osilasyon ve Go-NoGo paradigması her bir katılımcı için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Veriler 1 saniye öncesi ve 1 saniye sonrası olacak şekilde epoklara ayrılmış; epoklardan göz kırpması, kas hareketi gibi gürültüler manuel olarak temizlenmiş ve 50 Hz şehir şebeke gürültüsünü temizlemek için Notch filter uygulanmıştır. Gürültüden temizlenmiş epokların ortalamaları her bir kişi ve her hedef ve hedef olmayan uyaran için ayrı ayrı alınmış, bu ortalamalar üzerinden dijital filtreler uygulanmıştır.

Olaya İlişkin Güç Spektrumu-FFT analizi için, datalar 0-800 ms aralığında tekrar segmente edilmiş ve ortalamaları her bir kişi ve her bir uyaran türü için gene ayrı ayrı alınmıştır. Bu ortalamalar üzerinden Fast Fourier Transformu (FFT) dönüşümü yapılmış ve büyük ortalamaları alınmıştır. Alınan bu büyük ortalamalar baz alınarak, yapılacak dijital filtrelerin sınırları delta (0,5-3,5 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (15-28 Hz) ve gamma (28 -48 Hz) belirlenmiştir. Maksimum genlik analizi için ise; her bir kişi ve her bir uyaran için, FFT ile belirlenmiş olan filtre sınırları doğrultusunda, olaya ilişkin osilasyonların büyük ortalamalarından yararlanılarak belirlenen maksimum genliğin alınacağı zaman penceresindeki en yüksek genlikteki cevaplar teta, alfa ve beta olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel analiz

için en yüksek genlikteki teta, alfa ve beta cevapları ( $\mu\text{V}$ ) zirveden zirveye (peak to peak) ölçülerek kaydedilmiştir. Teta, alfa ve beta bandları için farklı zaman ve frekans pencerelerinde ayrıntılı analizler ilerleyen çalışmalarda yapılacaktır. Tüm Bu işlemler Brain-Vision Analyzer programı ile gerçekleştirilmiş, ölçümler için ‘‘delta tool’’ kullanılmıştır.

Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen veriler istatistiksel analizde hemisfer (sağ, sol) ve lokasyon (Frontal (F3-Fz-F4), Santral (C3-Cz-C4), Temporo-Parietal (TP7-TP8), İnférieur Parietal (P3, Pz, P4), Oksipital (O1, Oz, O2)) faktörlerini içermektedir.

	<b>Frekans (Hz)</b>	<b>Zaman Aralığı (ms)</b>
<b>TETA</b>	4-7	300-800
<b>ALFA</b>	8-13	0-400
<b>BETA</b>	15-25	0-200

**Tablo5.2.2.3.1:** Maksimum Genlik Analizi Frekans ve Zaman Aralıkları

### 5.3.Tekrarlayıcı TMS PROTOKOLÜ

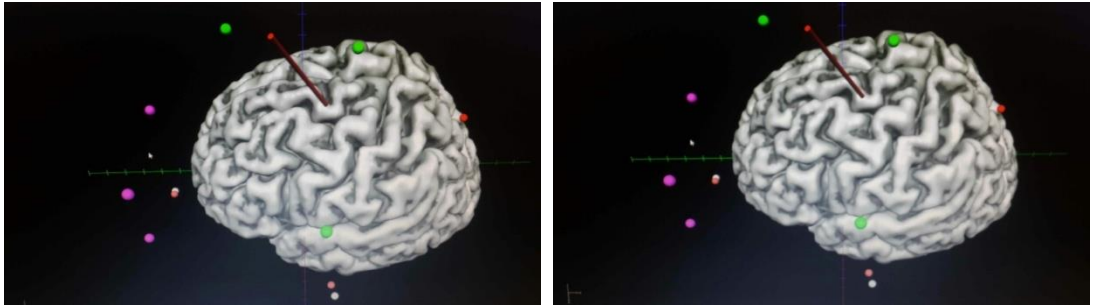
Hastalardan rTMS öncesi navigasyon sisteminin çalıştırılabilmesi için 3 Tesla MR’da yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüler alınmıştır.

Çalışmada Power Mag for CMS20 measuring (Almanya) sistemi kullanılmıştır. Navigasyon sistemine uygun şekilde alınmış olan MR kayıtları navigasyon sistemine yüklenmiştir. Navigasyon sisteminde MR görüntüsü üzerinde öncelikle nazion, sağ ve sol preauricular bölgeler işaretlenmiştir, belirlenen noktalar daha sonra dijital kalem ile işaretlenmiş olup bu sayede MR görüntüsüyle hastanın başı 3 boyutta çakıştırılmıştır. Alın bölgesi üzerine 2 tane ve nazion bölgesi üzerine 1 tane ses dalgası yayan işaretleyiciler sabitlenmiş ardından coilin (dijital kalem ile işaretlenmesiyle) uzaydaki konumu sisteme aktarılmıştır. İlgili işaretleyicilerden yayılan ses dalgaları ve ses dalgalarını yakalayan alıcı sistem ile hastanın değişen kafa pozisyonu aktif şekilde sisteme aktarılabilir hale getirilmiştir.

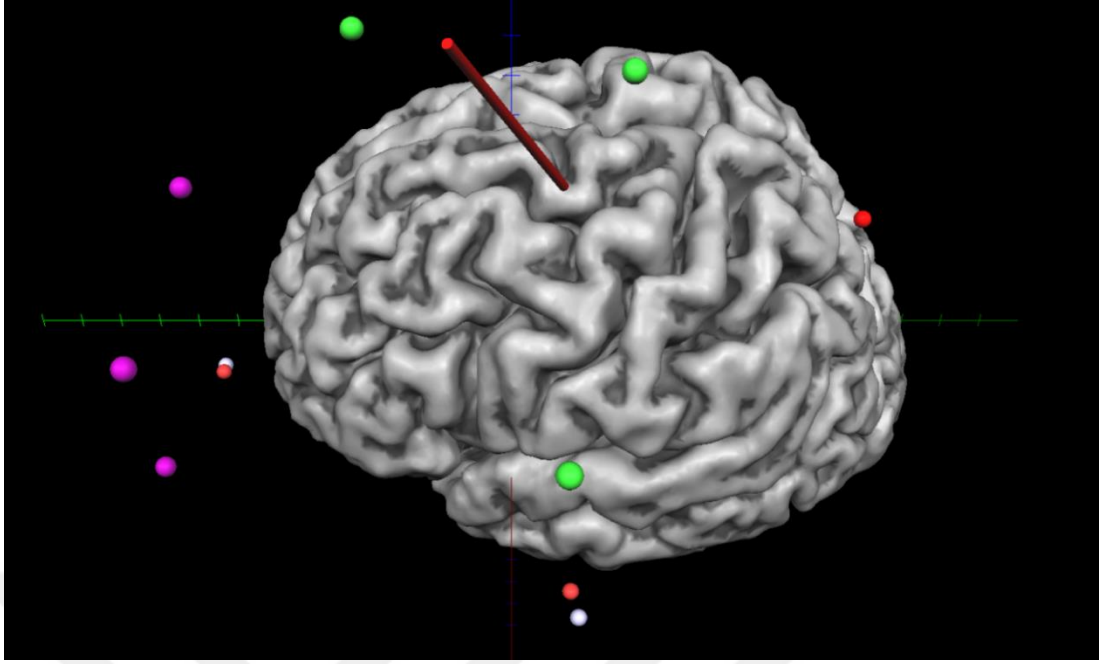
Oluşturulan 3 boyutlu görüntü ile primer motor alanda Abductor Pollicis Brevis alanı belirlenerek her seans öncesi motor eşik değeri bulunulmuştur. Donma atağı ile teşhis edilen her hasta için pre-SMA bölgesini hedefledik.

Hastalara Power Mag cihazı ve içten soğutmalı 70 mm double coil ve 110 mm yuvarlak coil ile 10 seans aralıksız olarak rTMS tedavisi uygulanmıştır. Seanslar, Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisi'nin nöromodülasyon odasında uygun fiziki şartlar sağlandıktan sonra nörolog ve psikolog eşliğinde yapılmıştır. Tedavinin devam eden her seansı öncesinde MEP protokolü uygulanmıştır. Aşamalı olarak artırılan uyarımlar ile motor korteks üzerinden uyarım verilerek kontrolateral elin abductor pollicis brevis kası üzerinden istirahat EMG yanıtı tespit edilmiştir. Art arda 10 yanıtın en az 5 denemesinde 50 mikrovolt alınan yanıt motor eşik olarak kabul edilmiştir(187). Hastalara 5 Hz frekans ve her dizide 2000 atım uygulanmıştır. Fokal stimülasyona ve interhemisferik fissür derinliklerine iyi penetrasyona izin vermesi sebebiyle uygulama esnasında geniş bir diametere sahip sekiz şekilli bobin kullanılmıştır (188).

Önceki çalışmalara dayanarak, uyarılan sol pre-SMA bölgesinin koordinatları, Montreal Nörolojik Enstitü (MNI) koordinatlarında [6, 6, 62] olarak belirlenmiştir. Her bir katılımcının tek bir anatomik beyin görüntüsü kullanılarak belirlenmiş olup uygulanan doğrusal bir normalleştirme algoritması ile standart bir görüntüye normalize edilmiştir. Lineer normalizasyonda optimize edilmiş dönüştürme matrisinin tersine dayanarak, daha sonra MNI koordinatlarındaki [6, 6, 62] 'ye karşılık gelen orijinal koordinatları hesapladık ve siteyi hastanın beyin görüntüsünü normal beyin görüntüsünde işaretledik.



**Resim 5.3.1:** Sol Presuplementer Alanın CMS20 ölçüm programı ile işlenmiş MR görüntüsü.



**Resim5.3.2:** Sol Presuplementer Alanın MR görüntüsü.

Her seansta hastalar rahat bir pozisyonda oturmuştur ve bobin uygulama bölgelerine 45 derecelik açı ile scalp üzerine gelecek şekilde sabitlenmiştir. Her seans yaklaşık 20 dakika sürmüştür. Seanslar 5 ardışık gün uygulanmış 2 gün ara verilmiş ardından 5 ardışık gün tekrar etmiştir. Hastaların takibi ilk seanstan önce ve son seanstan bir hafta sonra gerçekleştirilmiştir, değerlendirmede aynı ölçekler kullanılmıştır. Uygulanan rTMS protokolünün güvenlik ve etik açıdan literatürle uyumlu olduğu denetlenmiştir (189).

#### 5.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için “SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 for Windows” programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına Shapiro- Wilk Test ile bakılmıştır. Denek sayısı 9 ve tek grup olduğundan dolayı tüm değişkenlere parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Değişkenlerin grup içi tekrarlı ölçüm değerlendirmesi Wilcoxon Signed-Rank Test ile yapılmıştır. Veriler arasındaki korelasyon ise Spearman’ s RHO Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm testler için anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 6. BULGULAR

Donma atakları ile seyreden Parkinson hastalarında alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak presuplementer alana uygulanan Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun donma fenomenine ve hastalığın motor, bilişsel, davranışsal semptomları üzerindeki olası etkilerini incelemek amacıyla yapılan bu çalışmaya 9 hasta dahil edilmiştir.

### 6.1. Kişisel Faktörler İle İlgili Bulgular

TMS çalışmasına alınan kişilerin yaş ortalaması  $72,8\pm 8,79$  ve eğitim düzeyi  $10,44\pm 5,68$  olarak hesaplanmıştır (Tablo6.1.1). Hastaların tamamı erkek olup, dominant tarafları sağ olarak kaydedilmiştir. Meslek açısından olguların hepsi emeklidir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri açısından homojen olduğu tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo6.1.1).

Her hasta için tedavi öncesinde yapılan standart homojenite değerlendirmeleri sonucunda aralarında istatistiksel açıdan fark olmadığı görülmüştür.

**Tablo6.1.1:** Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	<b>Min-Max.</b>	<b>Ort.±S.S.</b>
<b>Yaş</b>	51-79	72,88±8,79
<b>Eğitim</b>	0-15	10,44±5,68
<b>Hastalık Süresi</b>	2-13	7,22±4,08
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	1-4	3,00±1,11
<b>UPDRS</b>	13-77	51,55±20,66
<b>MMSE</b>	10-28	23,0±5,22

### 6.2. Motor Semptom Değerlendirmesi İle İlgili Bulgular

Olguların tedavi öncesi ve sonrası motor değerlendirmelerine ait bilgiler tablo6.2.1’de verilmiştir. TMS tedavisi sonrası UPDRS toplam puanı ile motor ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren bölümlerdeki puanlar istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede iyileşmiş bulunmuştur. Donma Ölçeği Anketi sonuçlarına göre ise atakların ciddiyeti ve genel yürüme istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede iyileşme göstermiştir. Tinetti Denge ve Yürüme Skalasına, Berg Denge Ölçeğine göre dengelerinin geliştiği görülmüştür. Zamanlı Kalk Yürü (Up&Go) testine göre hastaların yürüşü istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede hızlanmıştır. Sağ ayak adım mesafesi ölçümü de istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede artış göstermiştir ( $p<0,05$ ). Sol ayak adım mesafesi ölçümü ve kadans değerleri istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo6.2.1:** TMS Öncesi ve Sonrasına Ait Motor Semptom Değerlendirme Testlerinin Sonuçları

TESTLER	TMS Öncesi Ortalama $\pm$ S.S.	TMS Sonrası Ortalama $\pm$ S.S.	P
UPDRS	51,55 $\pm$ 20,66	33,0 $\pm$ 16,20	0,00*
UPDRS-Motor	22,33 $\pm$ 7,51	14,22 $\pm$ 6,26	0,01*
UPDRS-GYA	23,22 $\pm$ 11,98	15,0 $\pm$ 8,44	0,01*
Donma Ölçeği Anketi (FOQ)	18,55 $\pm$ 4,41	8,55 $\pm$ 6,32	0,00*
TinettiYürüme Değerlendirmesi	3,33 $\pm$ 1,93	6,77 $\pm$ 1,85	0,00*
Tinetti Denge Değerlendirmesi	13,88 $\pm$ 5,75	20,88 $\pm$ 3,55	0,01*
Berg Denge Ölçeği	29,88 $\pm$ 14,08	45,77 $\pm$ 7,27	0,00*
Up&Go	165,00 $\pm$ 203,36	72,88 $\pm$ 80,51	0,02*
Adım Mesafesi-Sağ	14,11 $\pm$ 10,15	24,55 $\pm$ 12,29	0,08
Adım Mesafesi-Sol	19,66 $\pm$ 13,60	25,44 $\pm$ 11,87	0,31
Kadans	51,88 $\pm$ 32,65	69,66 $\pm$ 23,54	0,25*

### 6.3.Kognitif İşlevlerin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Olguların kognitif durumlarını değerlendirmek üzere çoklu alt bölümlerden oluşan nöropsikometrik değerlendirme ölçekleri kullanılmıştır. Bu ölçeklerin alt bölümleri ve toplam skorları ayrı ayrı analiz edilmiştir (Tablo6.3.1). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda; Standardize Mini Mental Test ile global işlevlerde iyileşme olduğu; görsel anlık bellekte, mantıksal anlık ve mantıksal uzun süreli bellekte yani hastaların bellek fonksiyonlarının tümünün tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde geliştiği görülmüştür. İkili benzerlik düzeyinde soyutlama yeteneklerinde tedavi sonrası anlamlı derecede gelişme olmuştur, saat çizimi testinde zaman algısında iyileşme olduğu görülmüş, Benton Yüz Tanıma Testi sonucuna göre yüz tanıma becerisinde, çizgi yönünü belirleme testi sonucuna göre de vizyospasyal algı becerilerinde iyileşme tespit edilmiştir. Kendiliğinden nesne adlandırma becerisi puanının tedavi öncesine göre daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Nöropsikometrik değerlendirme testlerine göre, mantıksal bellek, yürütücü fonksiyonlar ve vizyospasyal algı becerileri tedavi sonrasındaki değerleri tedavi öncesine göre gelişme göstermiştir ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde soyutlama ve zaman algısının tedavi sonrasındaki değerleri tedavi öncesine göre gelişme göstermiştir ( $p<0,05$ ).

Mantıksal anlık bellek ve mantıksal uzun süreli bellek ( $p: 0,00$ ) arasında Spearman korelasyon analizine göre anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo6.3.1:** TMS Öncesi ve Sonrasına Ait Kognitif İşlevleri Değerlendirilme Testlerinin Sonuçları

<b>TESTLER</b>	<b>TMS Öncesi</b>	<b>TMS Sonrası</b>	<b>P</b>
	<b>Ortalama ± S.S.</b>	<b>Ortalama ± S.S.</b>	
MMSE	23,0±5,22	25,77±4,68	0,03*
Kişisel Bilgi	4,66±1,11	4,88±1,16	0,31
Oryantasyon	3,77±1,64	4,22±1,20	0,33
İleri Sayı Menzil	6,88±3,17	6,33±3,74	0,35
Geri Sayı Menzil	3,66±1,22	3,77±1,09	0,70
Mental Kontrol-1	24,22±16,42	25,33±17,17	0,61
Mental Kontrol-2	17,62±20,55	11,11±12,09	0,11
Mental Kontrol-3	26,83±11,47	26,71±16,26	0,09
Mental Kontrol-4	37,22±39,42	33,77±36,98	0,59
Mental Kontrol-5	101,83±53,82	98,71±55,66	0,24
Stroop Süre	139,40±37,98	129,20±41,27	0,13
Sözel Akıcılık Meyve-İsim Çifti	5,55±3,35	5,11±1,45	0,93
Sözel Akıcılık Kategorik	10,0±4,06	11,11±4,45	0,23
Sözel Akıcılık Fonemik	11,75±9,86	15,12±8,69	0,31
Soyut Düşünme	2,00±1,11	2,55±1,01	0,15
Benzerlik	6,33±3,08	8,00±1,93	0,02*
Saat Çizimi	2,22±1,56	2,77±1,48	0,02*
WMS Görsel Anlık Bellek	3,22±2,63	4,66±3,46	0,17
WMS Görsel Uzun Süreli Bellek	2,44±3,20	3,44±3,84	0,25
WMS Mantıksal Anlık Bellek	8,55±4,44	13,11±4,98	0,01*
WMS Mantıksal USB	7,22±4,17	13,66±6,63	0,01*
SBST-Total	54,75±23,92	57,0±22,76	0,67
SBST-Anlık	2,62±1,18	3,0±1,30	0,33



SBST-USB	4,75±2,18	4,87±2,35	0,56
Boston Adlandırma	24,77±6,05	27,0±4,60	0,02*
Benton Yüz Tanıma	39,0±14,26	45,88±8,97	0,00*
Çizgi Yönü Belirleme	21,0±10,36	24,71±7,01	0,03*

#### 6.4.Davranışsal Semptomların Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Olguların tedavi öncesi ve sonrası davranışsal semptomlarının değerlendirilmelerine ait bilgiler tablo6.4.1’de verilmiştir. TMS tedavisi sonrası Nöropsikiyatri Envanteri puanlarına göre yaşanan sorunun sıklık ve şiddeti ile ailenin yaşamakta olduğu sıkıntı düzeyi istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede hafiflemiş bulunmuştur. Depresyon ölçeklerine göre hastaların emosyonel durumlarında anlamlı derecede iyileşme olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

**Tablo6.4.1:** TMS Öncesi ve Sonrasına Ait Davranışsal Semptomların Değerlendirilmesi ile İlgili Testlerin Sonuçları

TESTLER	TMS Öncesi Ortalama ± S.S.	TMS Sonrası Ortalama ± S.S.	P
NPI Şiddet-Sıklık	9,11±10,65	3,66±4,66	0,04*
NPI Sıkıntı	7,33±8,30	2,66±2,87	0,06
GDS	10,55±4,61	6,66±3,60	0,00*

## 6.5.Nonmotor Belirtilerve Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Çalışmamızda hastalarımızın motor olmayan semptomlarını ölçmek için Parkinson Hastalığı Non-Motor Semptomlar Anketi kullanılmıştır. Parkinson hastalarındaki non-motor belirtilerin tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede hafiflediği görülmüştür. PHA-39 ölçeği ile Parkinson hastalarının tedavi sonrasında yaşam kalitelerinde anlamlı derecede artış olduğu tespit edilmiştir. Düşme Etkinlik Ölçeği ile hastaların hissetmiş oldukları korku seviyesinin tedavi sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Tedavi öncesi hastalardan yaşadıkları ağrı, hissettikleri yorgunluk ve düşme korkusunu 10 puan üzerinden değerlendirmesini istemiştik, tedavi sonrası tekrar değerlendirdiklerinde sonuçların tedavi sonrası değerlerinin tedavi öncesine göre daha düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

**Tablo6.5.1:** TMS Öncesi ve Sonrasına Ait Nonmotor Belirtiler ve Yaşam KalitesiDeğerlendirilmesi ile İlgili Testlerin Sonuçları

TESTLER	TMS Öncesi Ortalama $\pm$ S.S.	TMS Sonrası Ortalama $\pm$ S.S.	P
PD NonmotorSemptomlar Anketi	12,55 $\pm$ 5,17	8,44 $\pm$ 3,43	0,01*
PHA-39	72,55 $\pm$ 24,29	44,0 $\pm$ 20,69	0,00*
Düşme Etkinlik Ölçeği	41,0 $\pm$ 18,13	26,77 $\pm$ 8,15	0,02*
VAS	4,88 $\pm$ 3,68	2,77 $\pm$ 3,27	0,05
Yorgunluk	6,44 $\pm$ 2,83	3,44 $\pm$ 3,16	0,04*
Düşme Korkusu	6,33 $\pm$ 4,15	3,77 $\pm$ 3,52	0,01*

## 6.6.Spearman' s RHO Korelasyon Analizi İle İlgili Bulguları

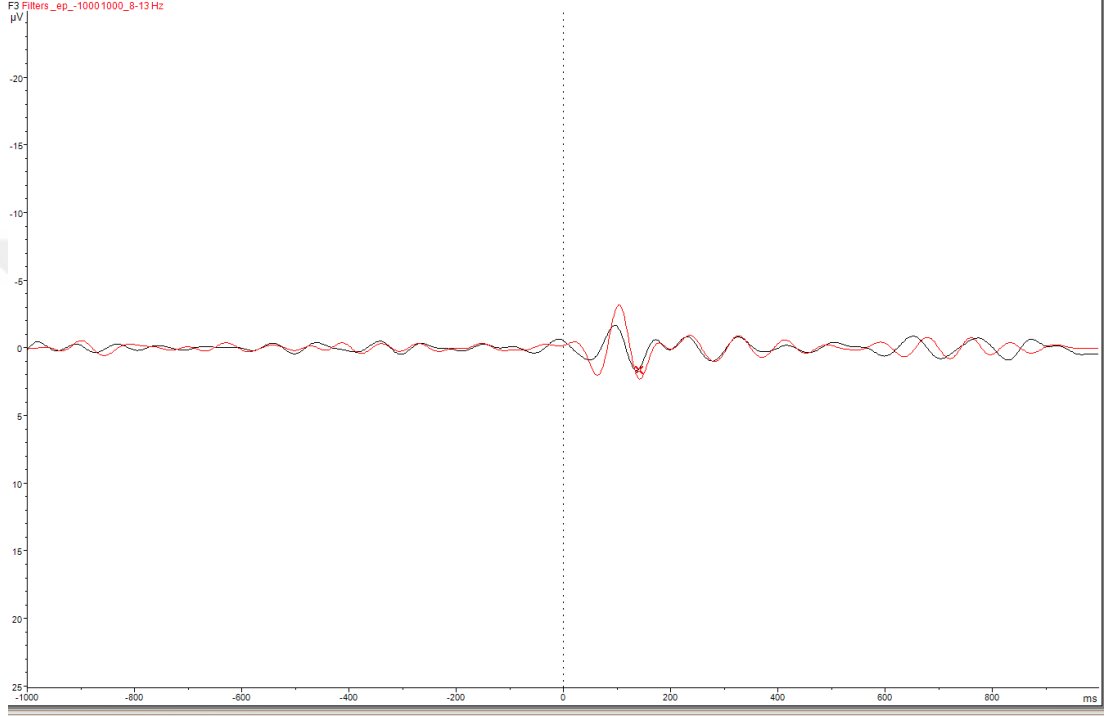
Veriler arasındaki korelasyon Spearman' s RHO Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm testler için anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Yapılmış olan donma ölçeği anketi sonucu ile zamanlı kalk yürü değerlendirmesi verileri korele bulunmuştur ( $p:0,04$ ), bireylerin yaşamış oldukları donma atak sayısı veya süresi arttıkça oturdukları yerden kalkma, belli bir mesafeyi yürüme ve tekrar oturmak için geçirdikleri süre uzamakta, hastalar istatistiksel açıdan anlamlı derecede yavaşlamaktadır. Donma atakları, hastaların harekete istemli başlamasını engellemekte, başlayan hareketin devamını sekteye uğratmaktadır. Donma ataklarındaki iyileşme ile yürümenin düzelmesi hem UPDRS motor bölüm puanına hem de total puana yansımaktadır. Donma atak şiddetinin azalmasıyla Parkinson hastalarında motor semptomların hafiflemesi görülmektedir.

Aslında donma atak sayısı ve şiddeti arttıkça Parkinson hastalarında denge ve yürüme bozulmakta, motor semptomlar daha da kötüleşmektedir. Denge ve yürümenin bozulması ile ortaya çıkan düşme korkusu hastaların duygu durumlarını bozarak yaşam aktivitelerinin kısıtlamakta hastaları bakıma muhtaç hale getirmektedir.

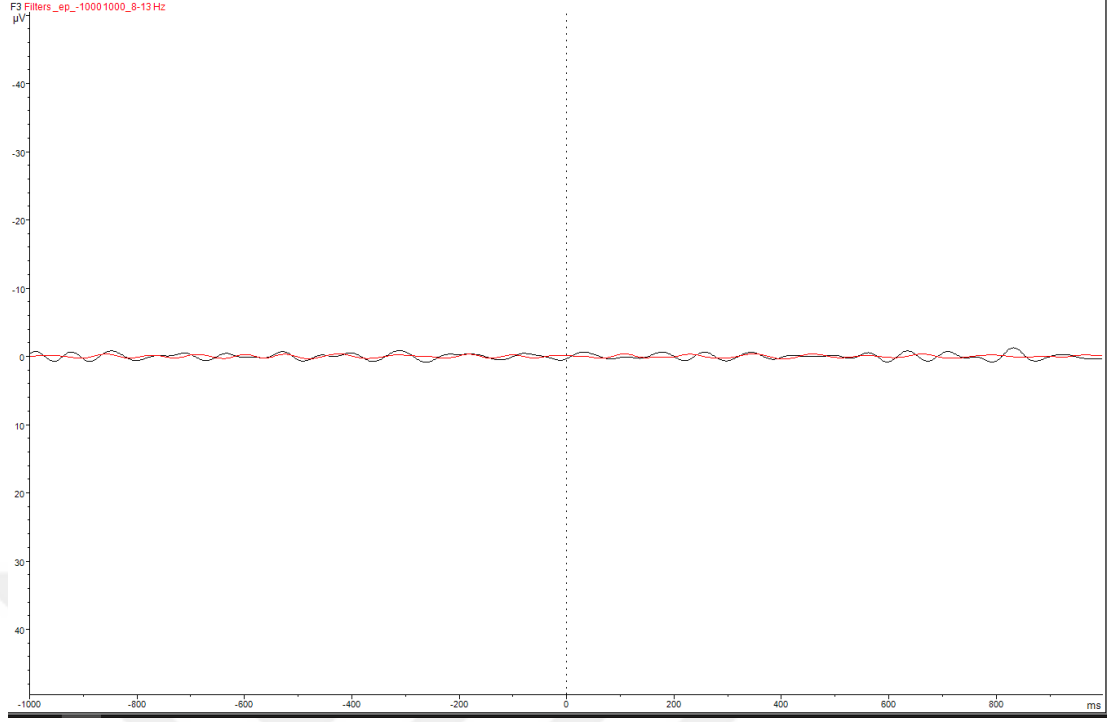
## 6.7. EEG Verilerinin Değerlendirilmesi İle İlgili Bulgular

9 Donma ataklı Parkinson hastasına yapmış olduğumuz TMS tedavi öncesi 5 hastanın, tedavi sonrası ise 4 hastanın EEG kaydı alınabilmektedir. Hastalar çeşitli sebeplerden ötürü EEG kaydına girememiş veya kayıt esnasında kaydın bitirilmesini istemişlerdir. İstatistiksel analizin sağlıklı yapılabilmesi adına elimizde bulunan verilerden 3 hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası EEG verilerinin kıyaslaması yapılmıştır. GoNogo paradigmasında ise hem birinci hem de ikinci görevi sadece 2 hasta tamamlayabilmektedir. Ancak katılımcı sayısının az olmasına bağlı olarak sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamaktadır. Bireysel olarak katılımcılara tek tek bakıldığında dalga frekanslarındaki değişim görülebilmektedir.

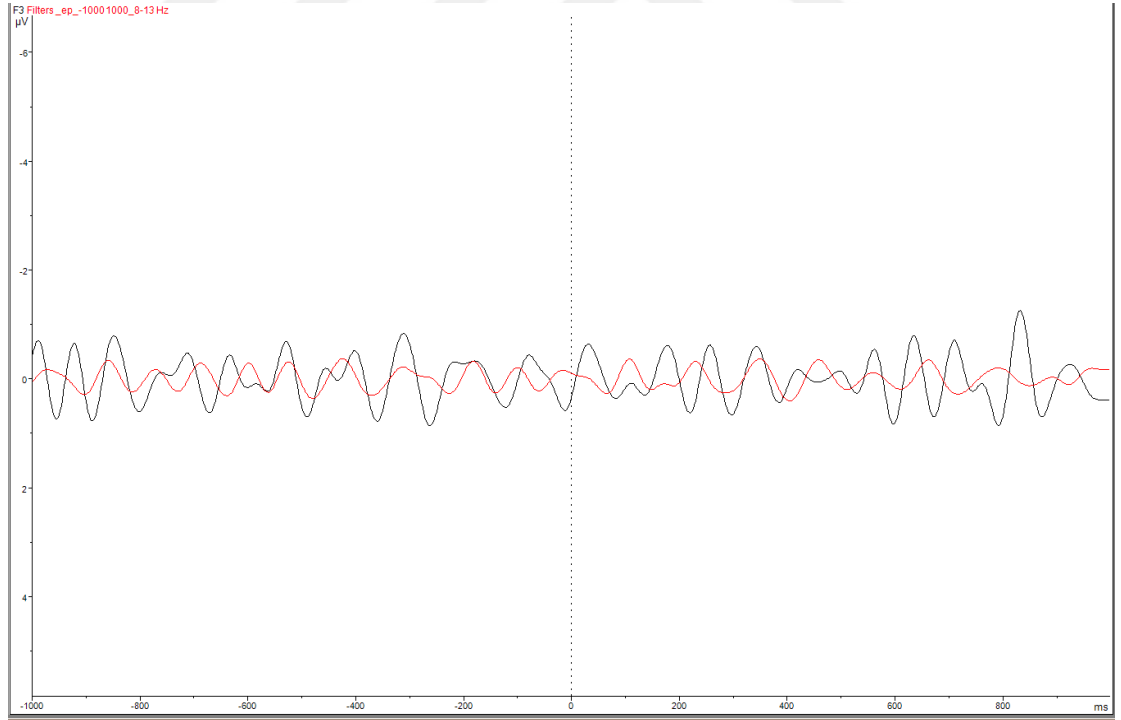
**6.7.1. Uyarılmış Osilasyon Verilerine Göre Alfa Yanıtları:** Görsel uyarın vererek değerlendirmiş olduğumuz alfa yanıtında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak hastaların her birinin alfa yanıtındaki dalga şekli incelendiğinde artış görülmektedir.



**Resim 6.7.1.1:** 1 Numaralı Hastanın Alfa Yanıt Grafiği. Kırmızı: Post-TMS, Siyah: Pre-TMS



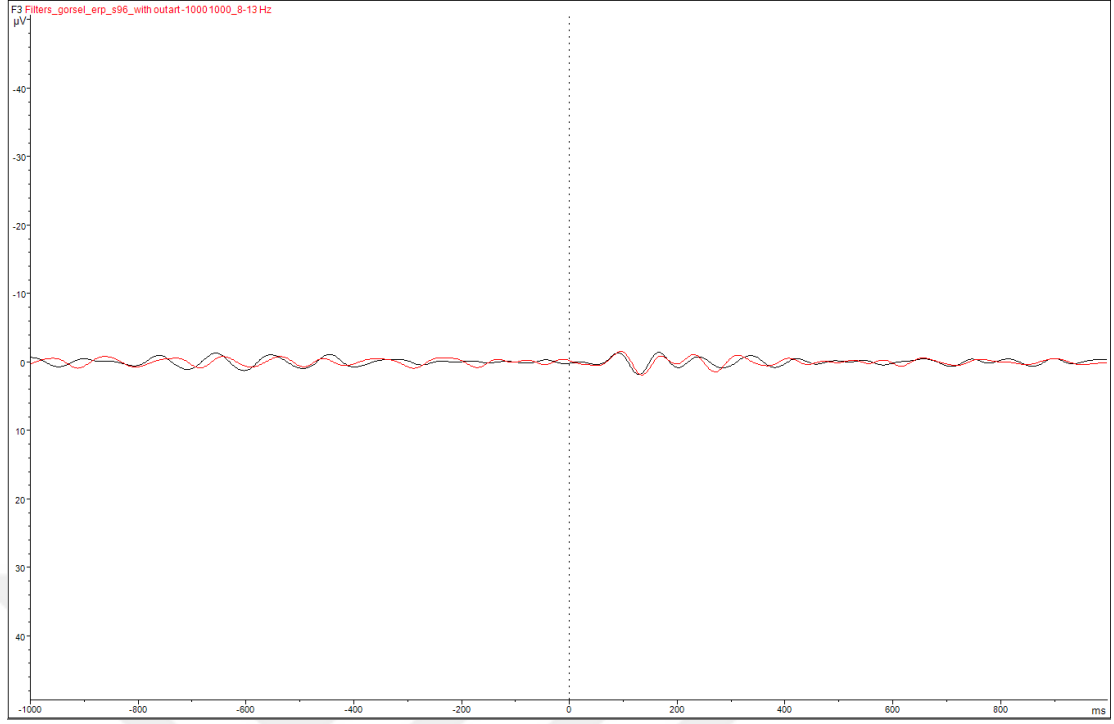
**Resim 6.7.1.2:** 2 Numaralı Hastanın Alfa Yanıt Grafiği. Kırmızı: Post-TMS, Siyah: Pre-TMS



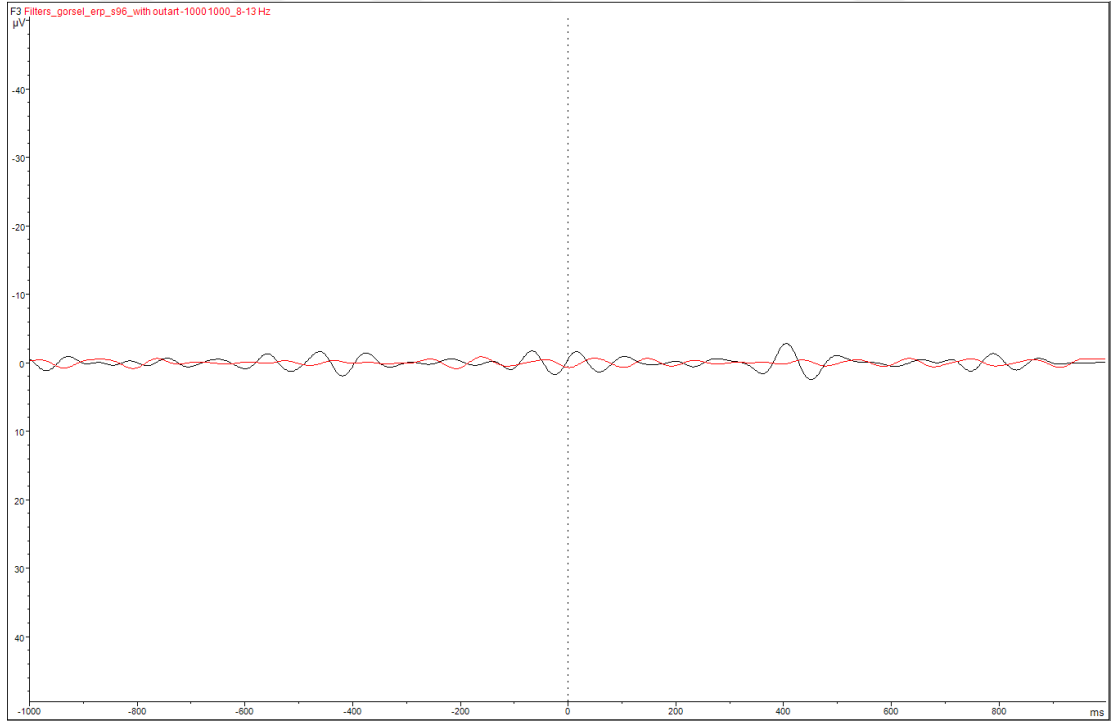
**Resim 6.7.1.3:** 3 Numaralı Hastanın Alfa Yanıt Grafiği. Kırmızı: Post-TMS, Siyah: Pre-TMS

**6.7.2. Olaya İlişkin Osilasyon Verilerine Ait Alfa Yanıtı:** Hedef görsel uyarıların sayılması istenen paradigmada değerlendirmiş olduğumuz alfa yanıtında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak hastaların her birinin alfa yanıtındaki dalga şekli incelendiğinde artış görülmektedir. Hedef uyarı verildiğinde sağlıklı bireylerde çıkan alfa yanıtı hedef olmayan uyarıdan daha büyüktür. TMS sonrası hastaların hedef uyarı vermiş oldukları alfa yanıtı artmış olduğu görülmektedir.

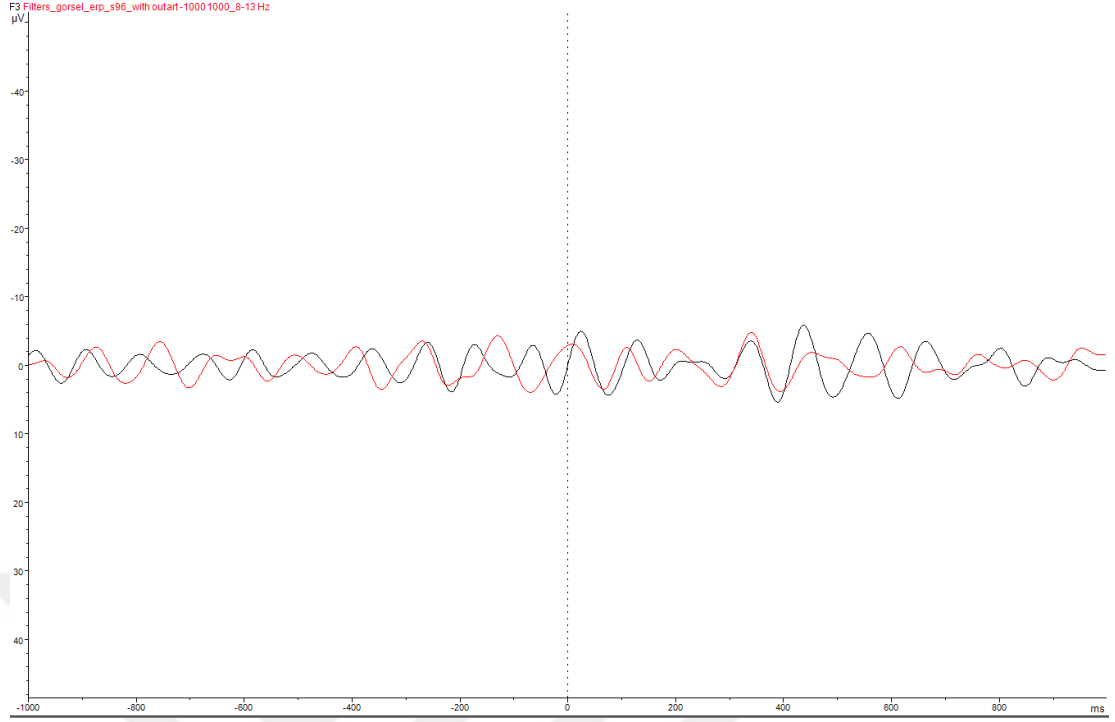




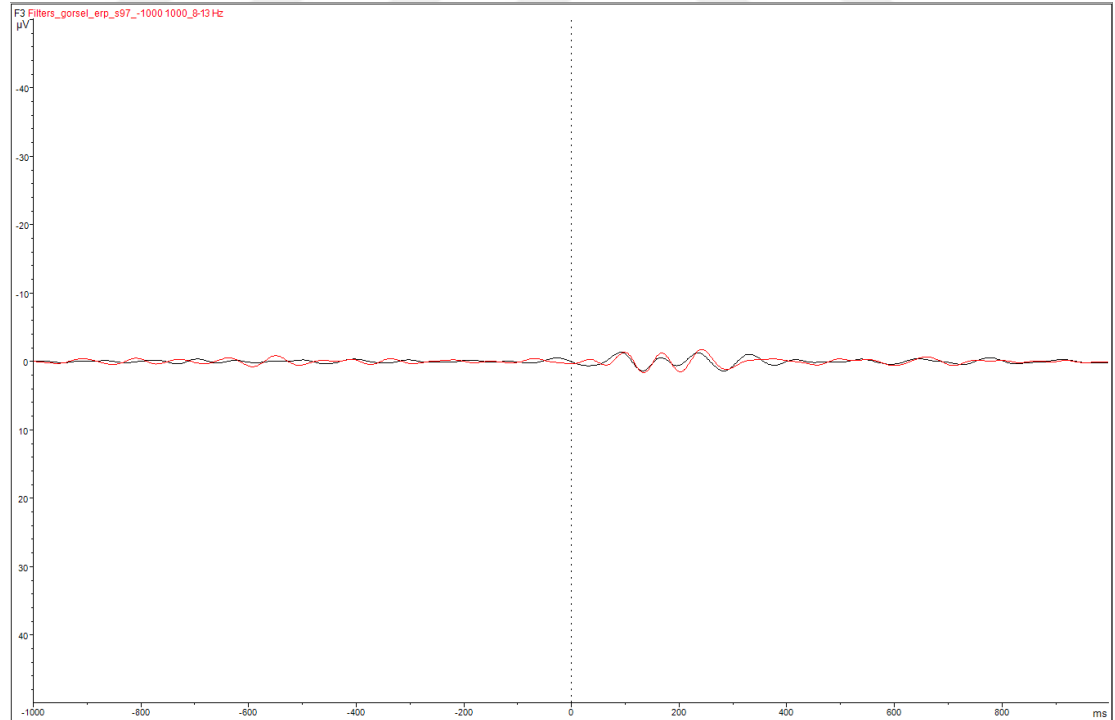
**Resim 6.7.2.1:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



**Resim 6.7.2.2:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS

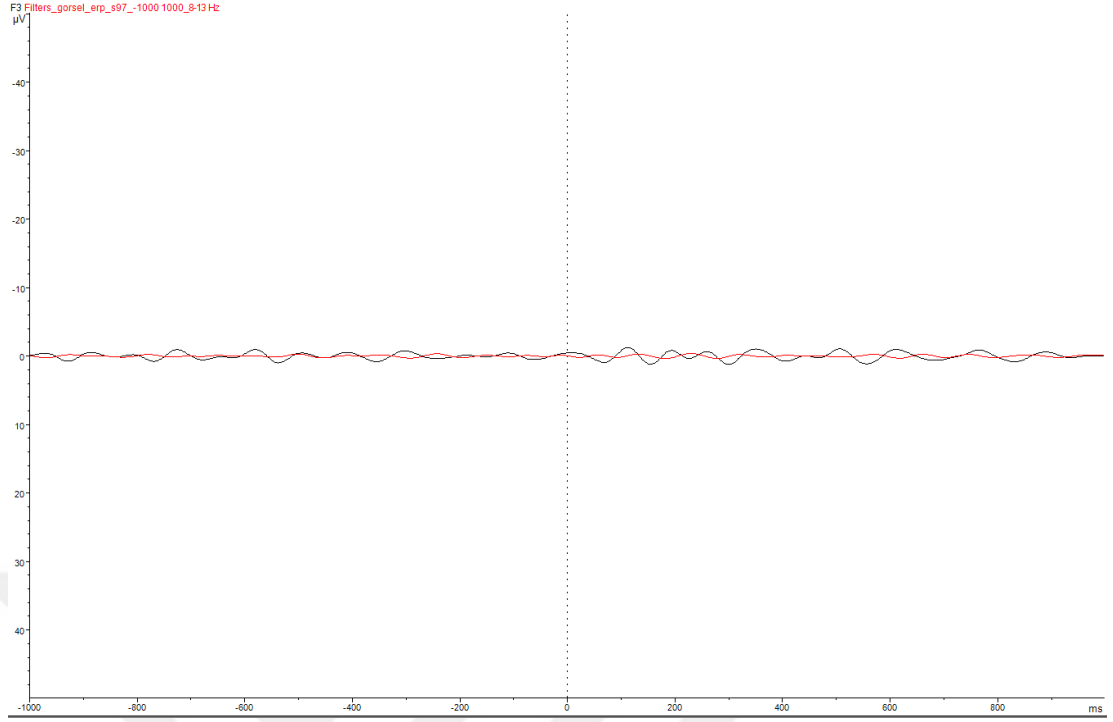


**Resim 6.7.2.3:** 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS

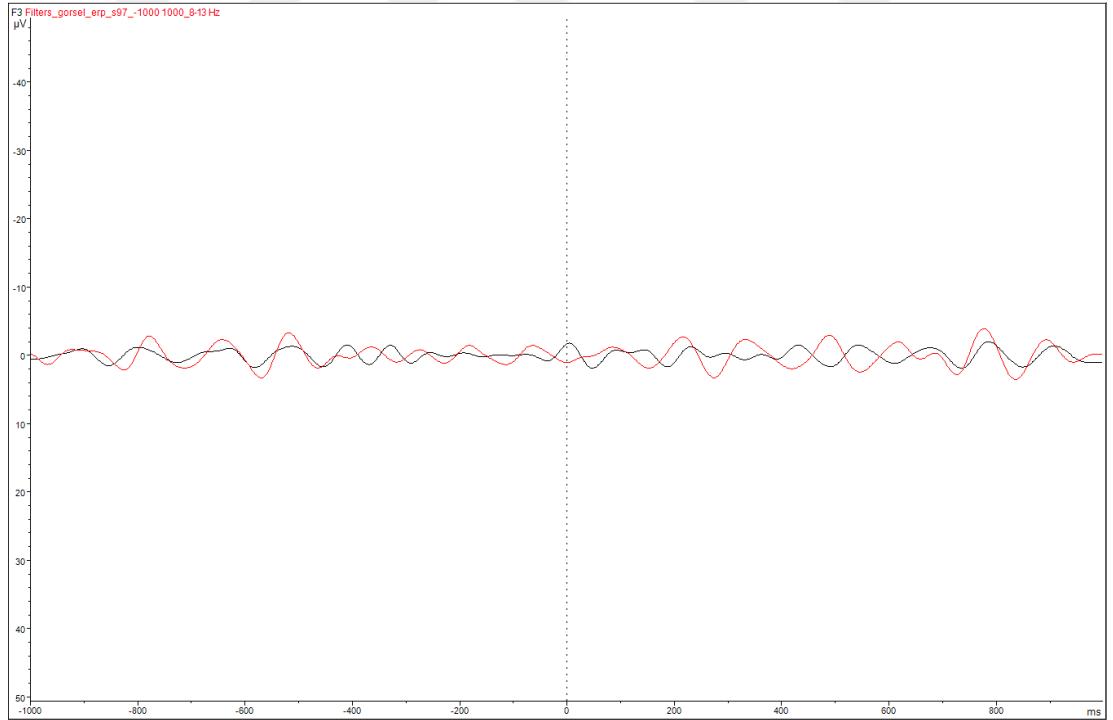


**Resim 6.7.2.4:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS

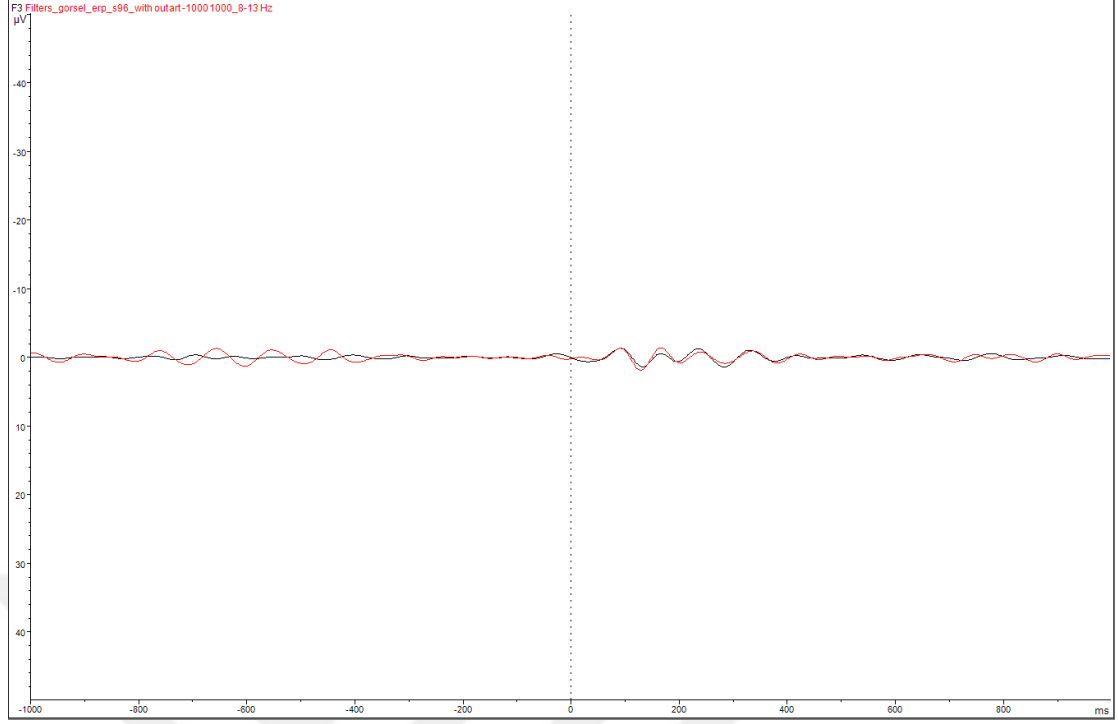




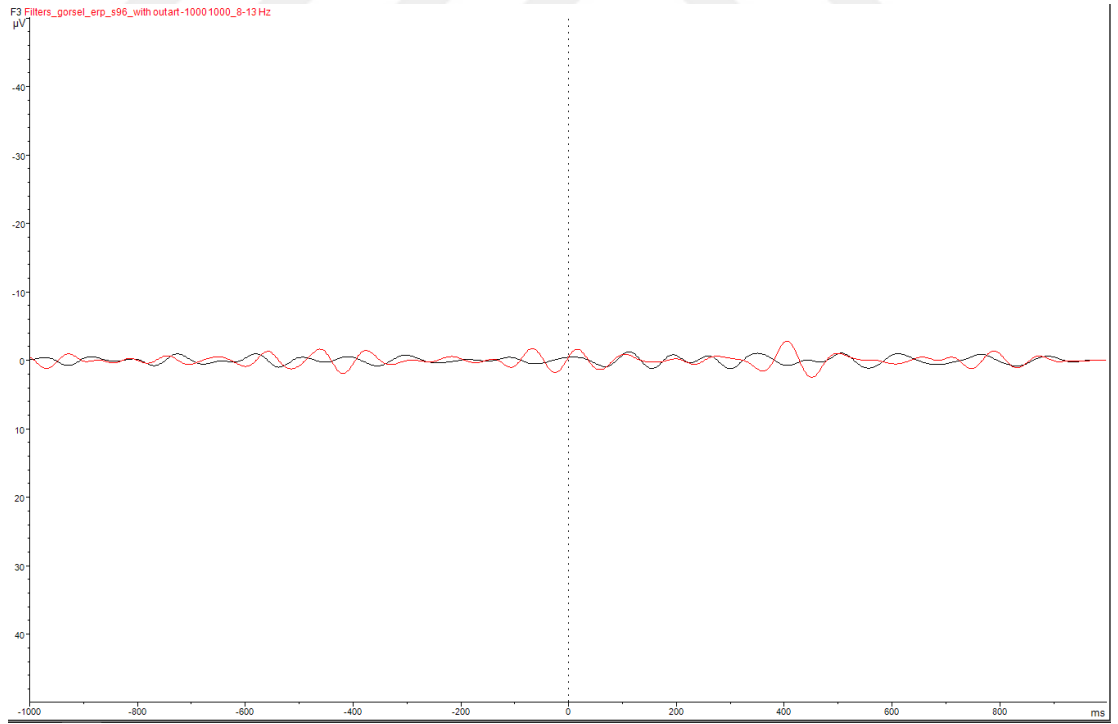
**Resim 6.7.2.5:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



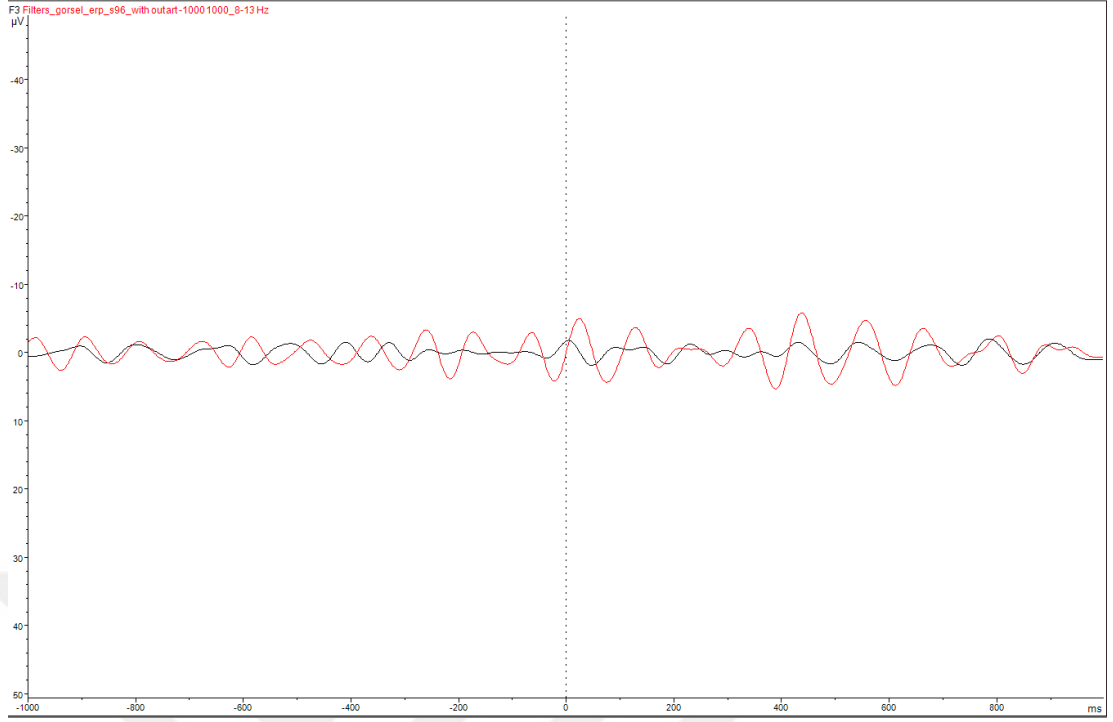
**Resim 6.7.2.6:** 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



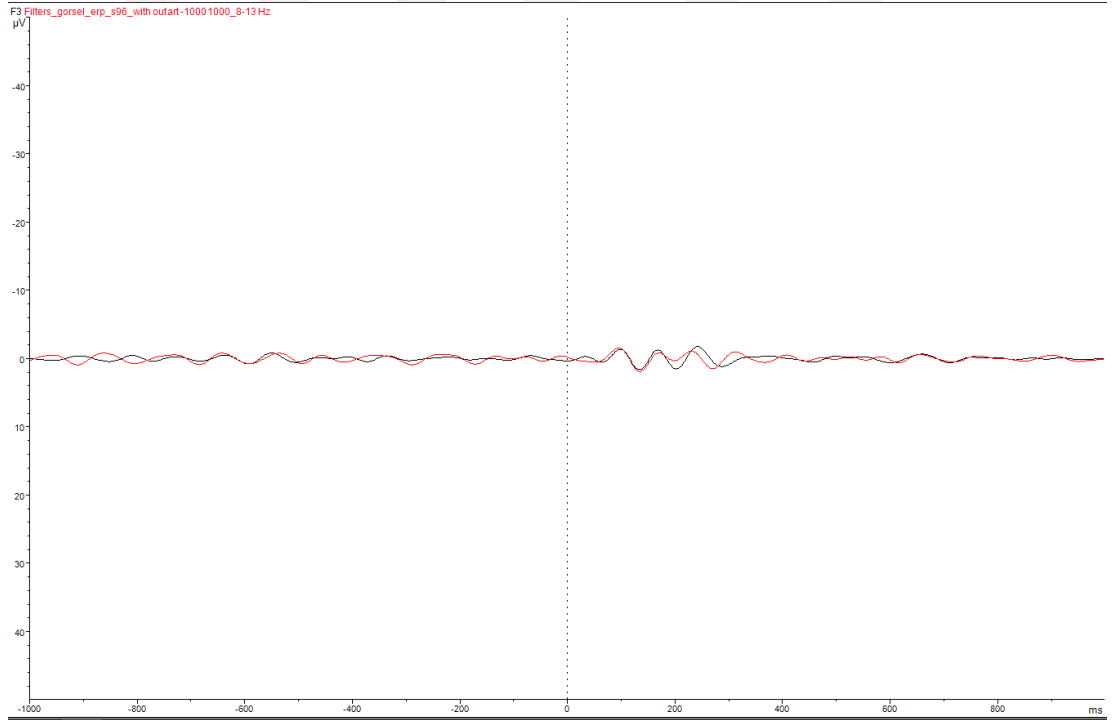
**Resim 6.7.2.7:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı



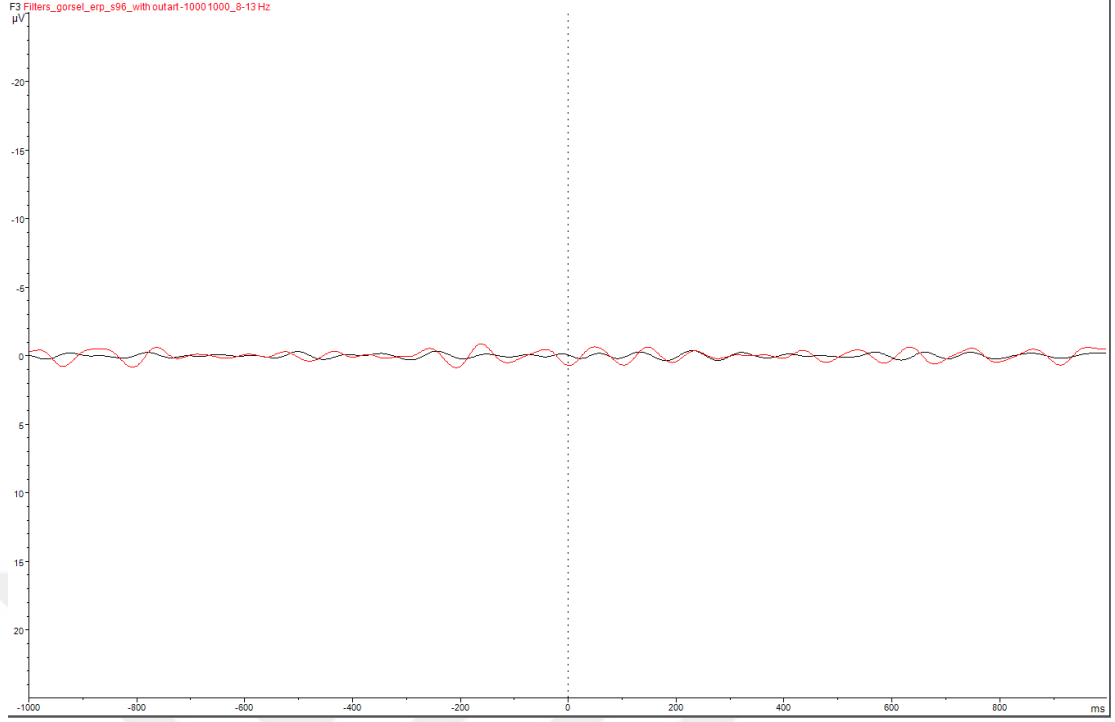
**Resim 6.7.2.8:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı



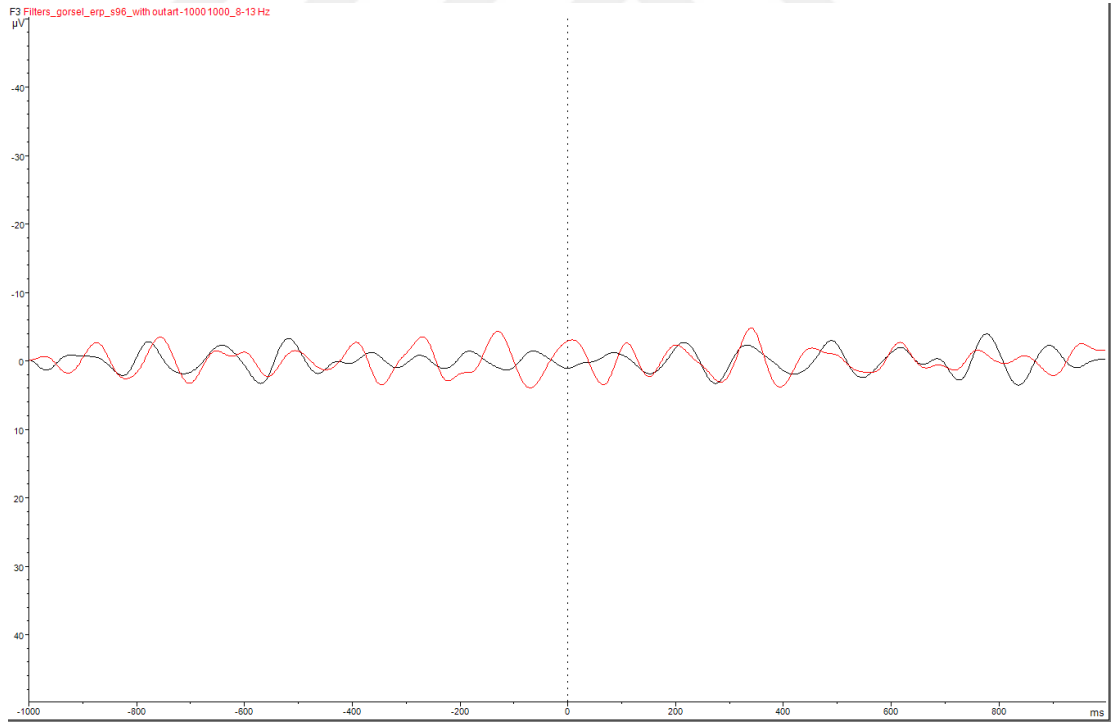
**Resim 6.7.2.9:** 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı



**Resim 6.7.2.10:** 1 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı

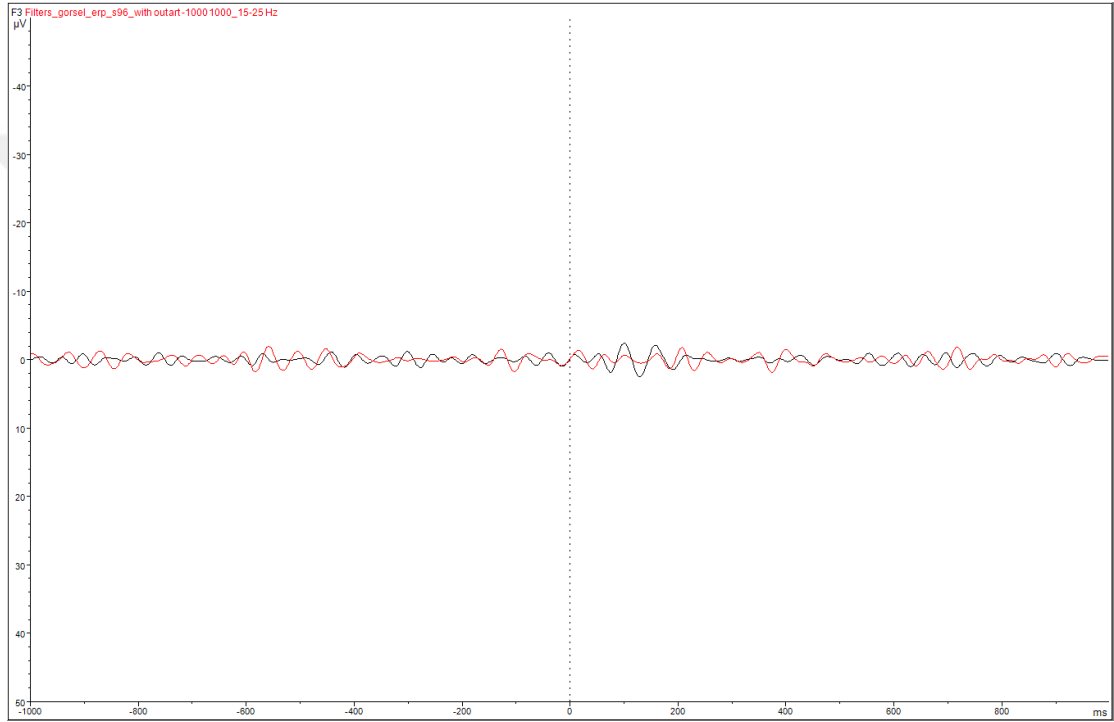


**Resim 6.7.2.11:** 2 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı

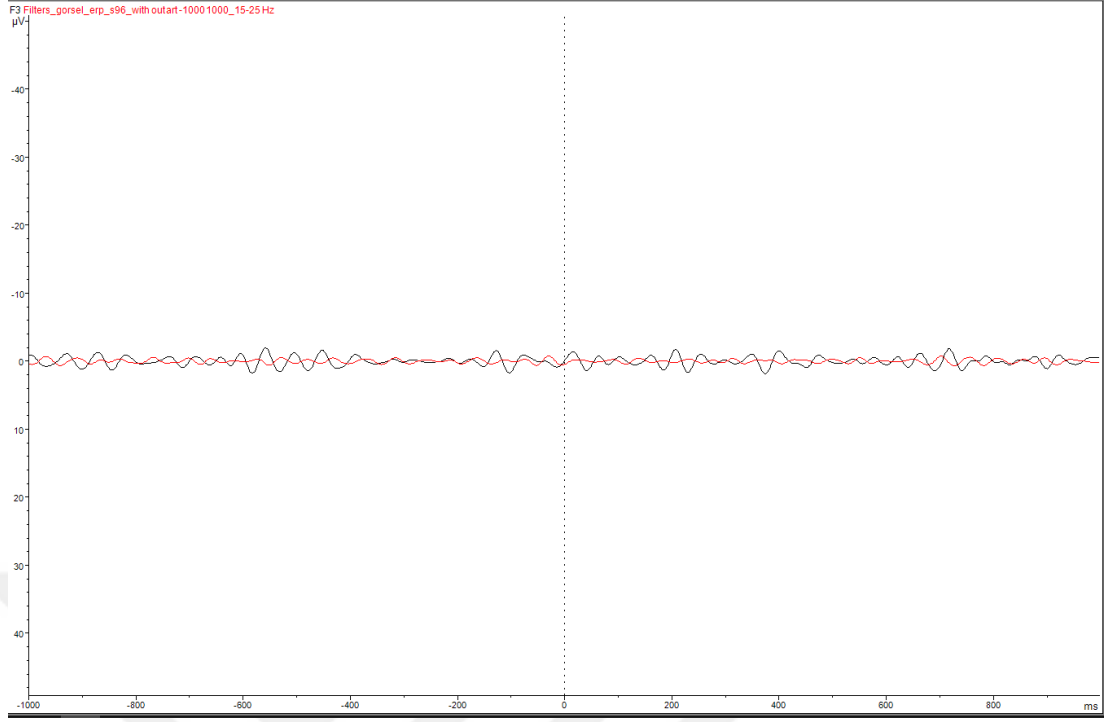


**Resim 6.7.2.12:** 3 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen alfa yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı

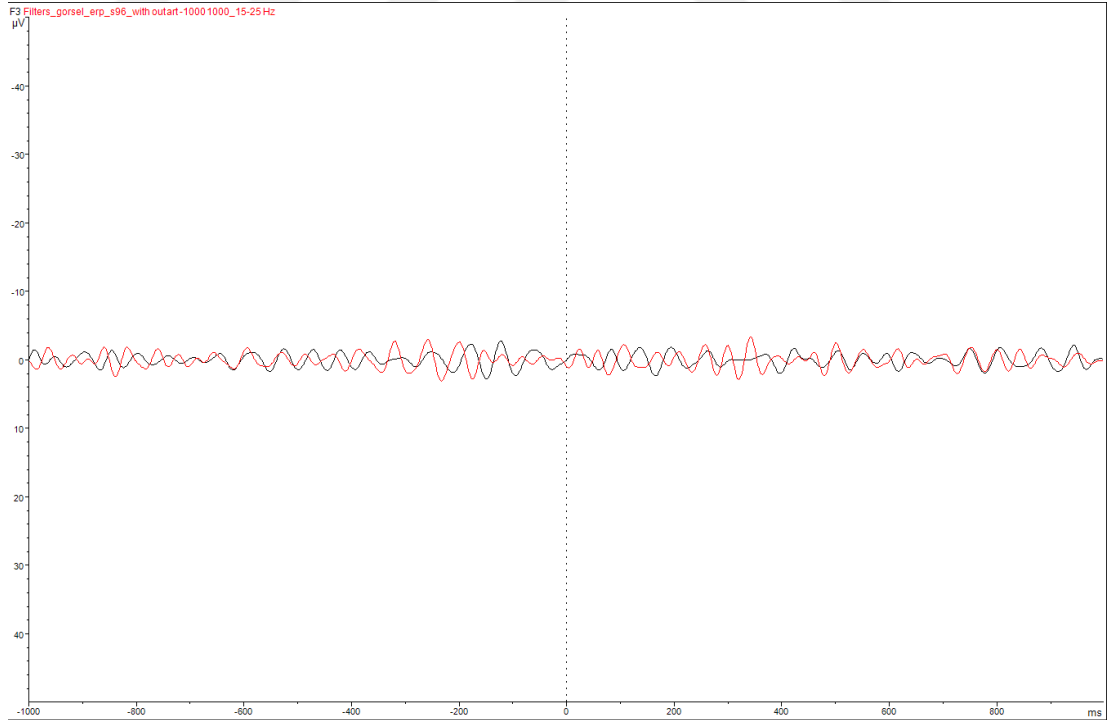
**6.7.3. Olaya İlişkin Osilasyon Verilerine Ait Beta Yanıtı:** Hedef görsel uyaranların sayılması istenen paradigmada değerlendirmiş olduğumuz beta yanıtında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak hastaların her birinin beta yanıtındaki dalga şekli incelendiğinde artış görülmektedir. Parkinson hastalarında bozulmuş beta aktivitesi göz önüne alındığında beta frekansında aktivite artışı tarafımızca sevindirici bulunmuştur.



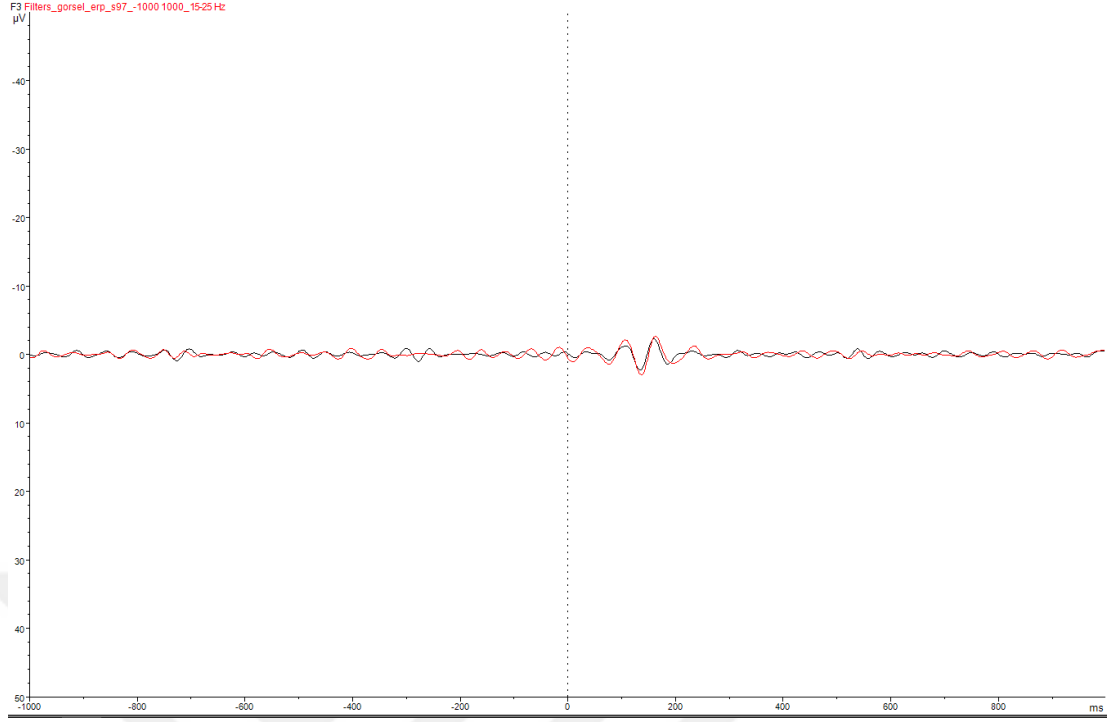
**Resim 6.7.3.1:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyaranlara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



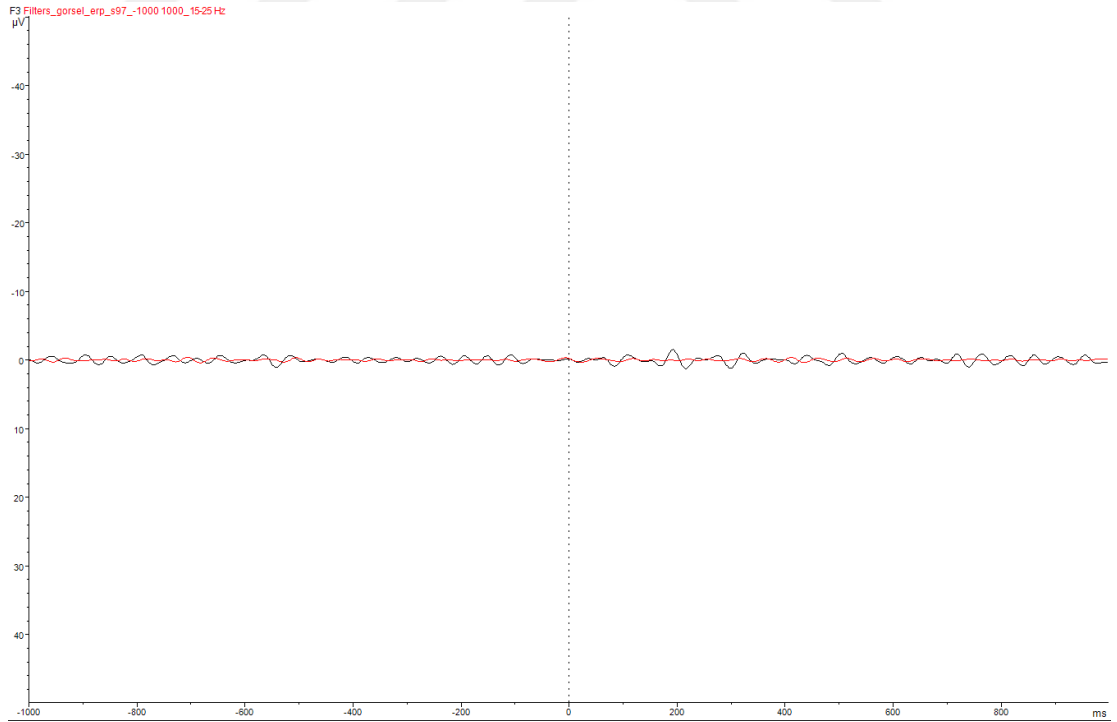
**Resim 6.7.3.2:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



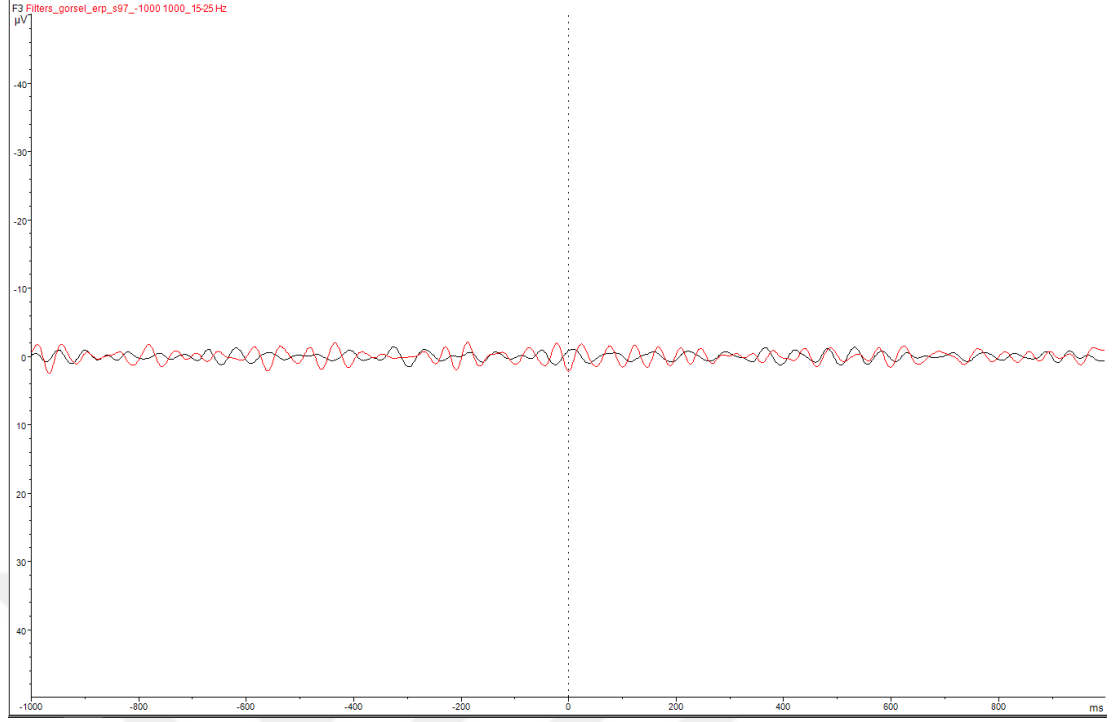
**Resim 6.7.3.3:** 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



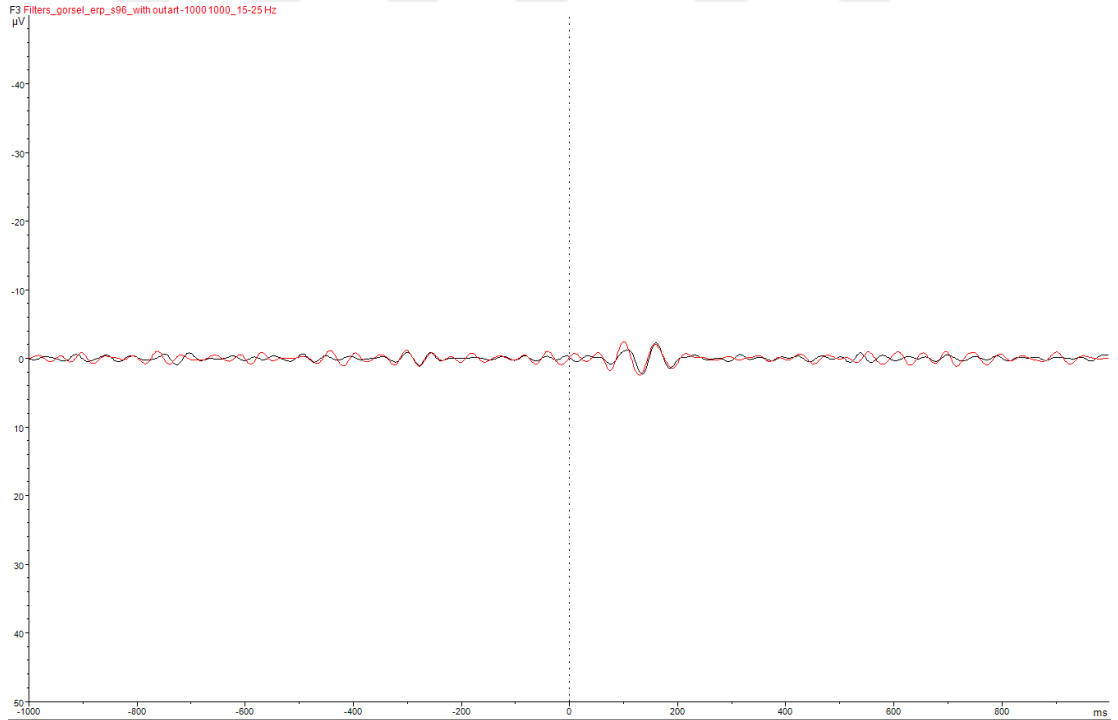
**Resim 6.7.3.4:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



**Resim 6.7.3.5:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS

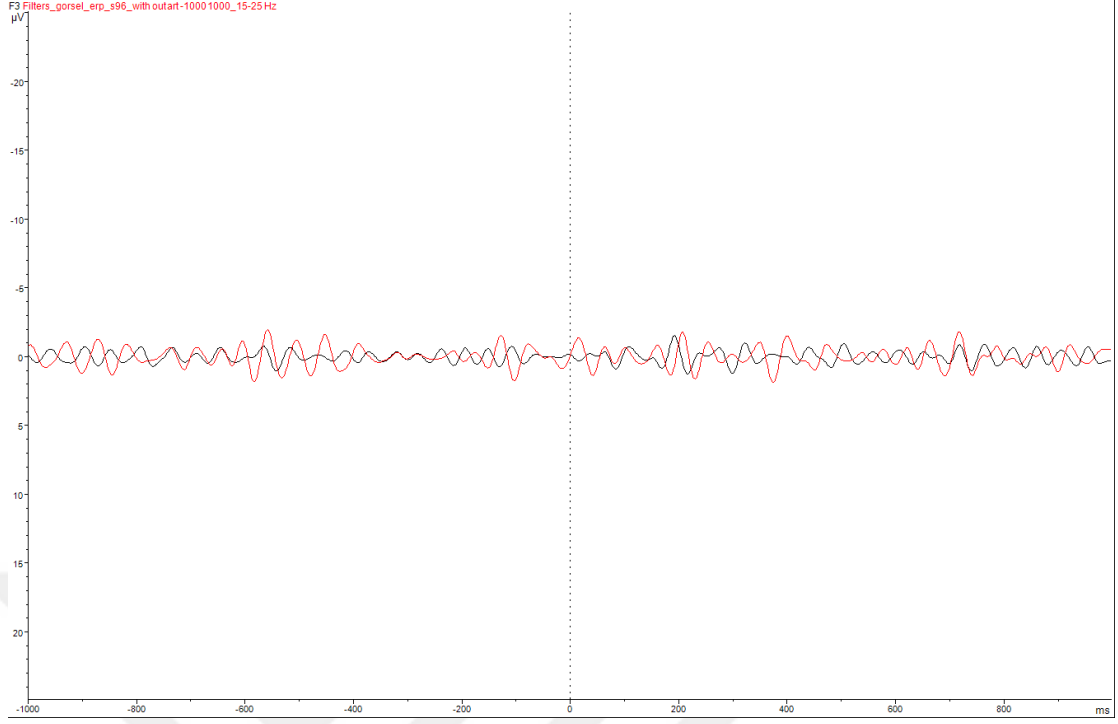


**Resim 6.7.3.6:** 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS

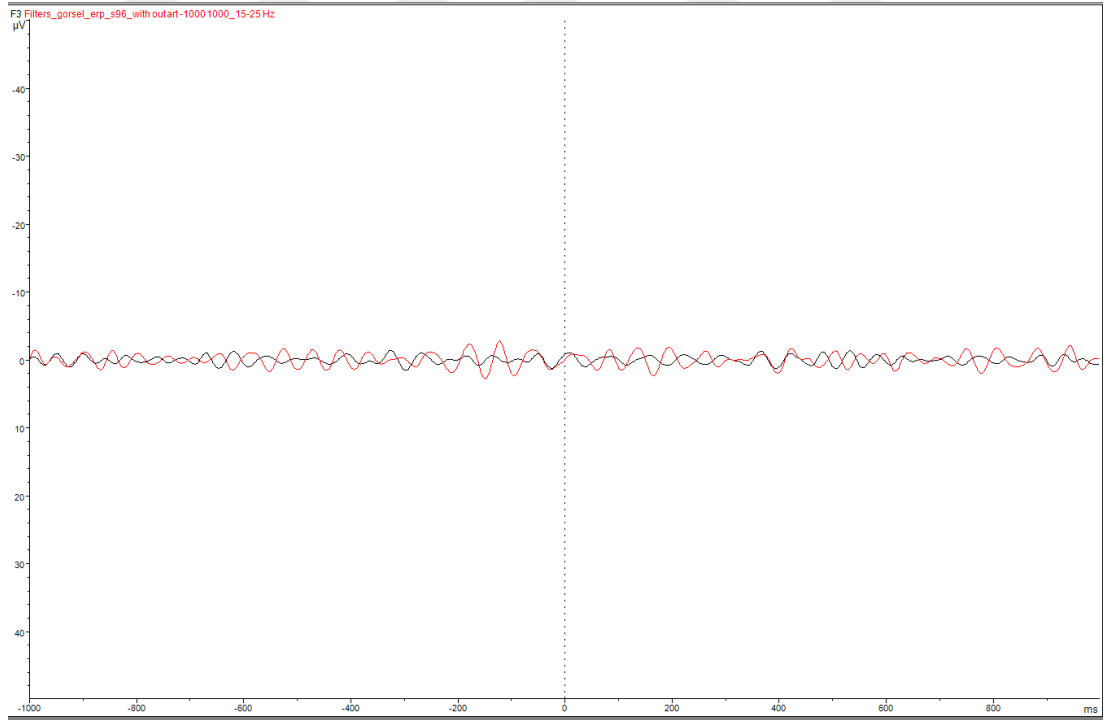


**Resim 6.7.3.7:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıtın karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı

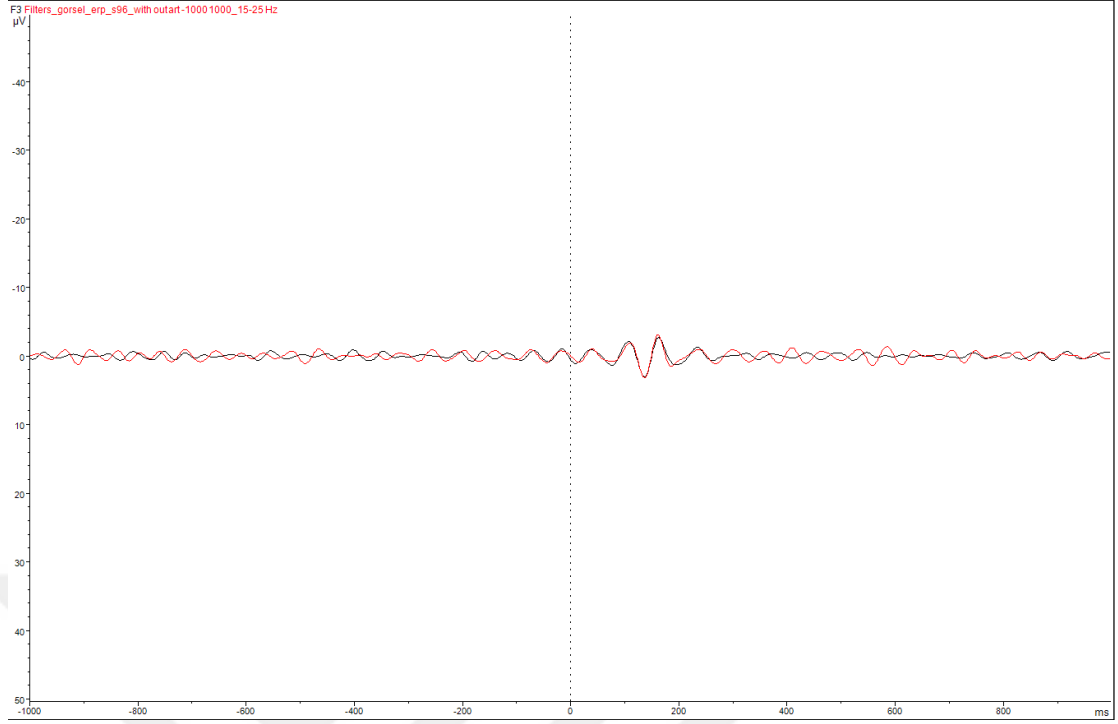




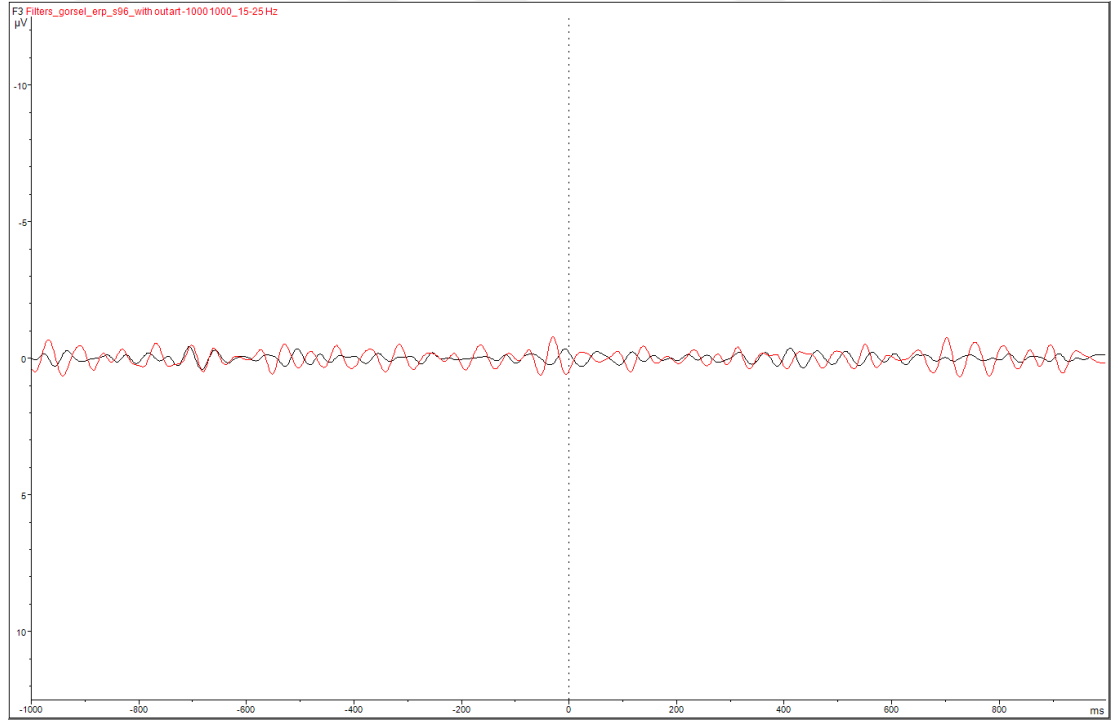
**Resim 6.7.3.8:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıtın karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı



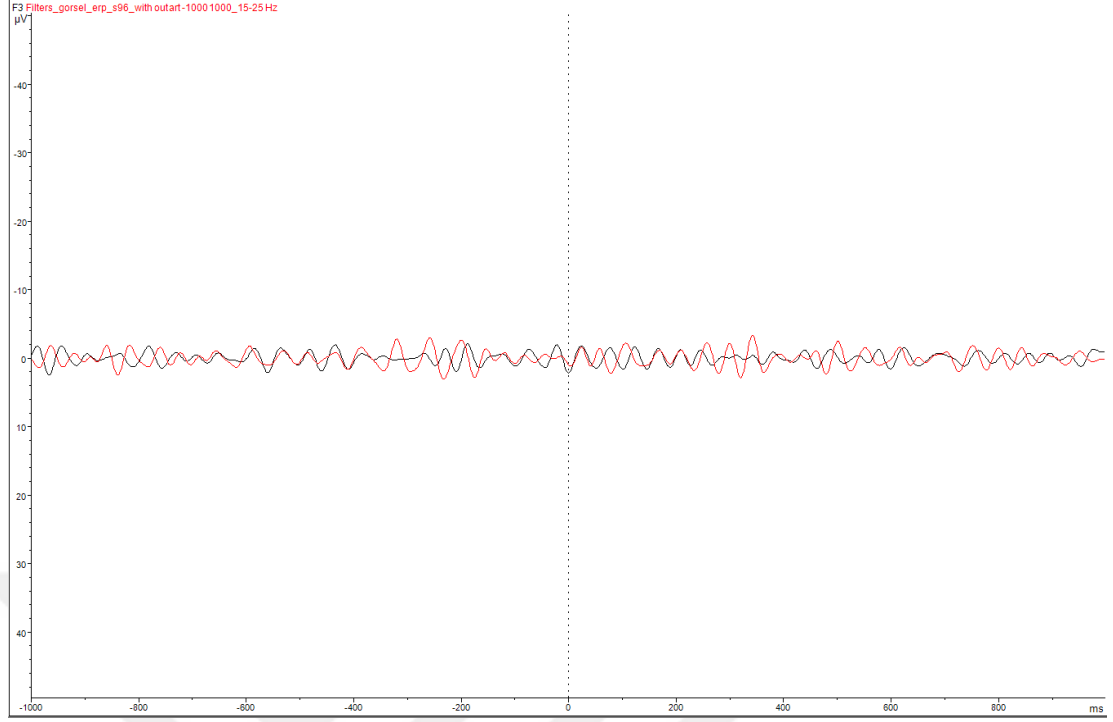
**Resim 6.7.3.9:** 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıtın karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı



**Resim 6.7.3.10:** 1 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı



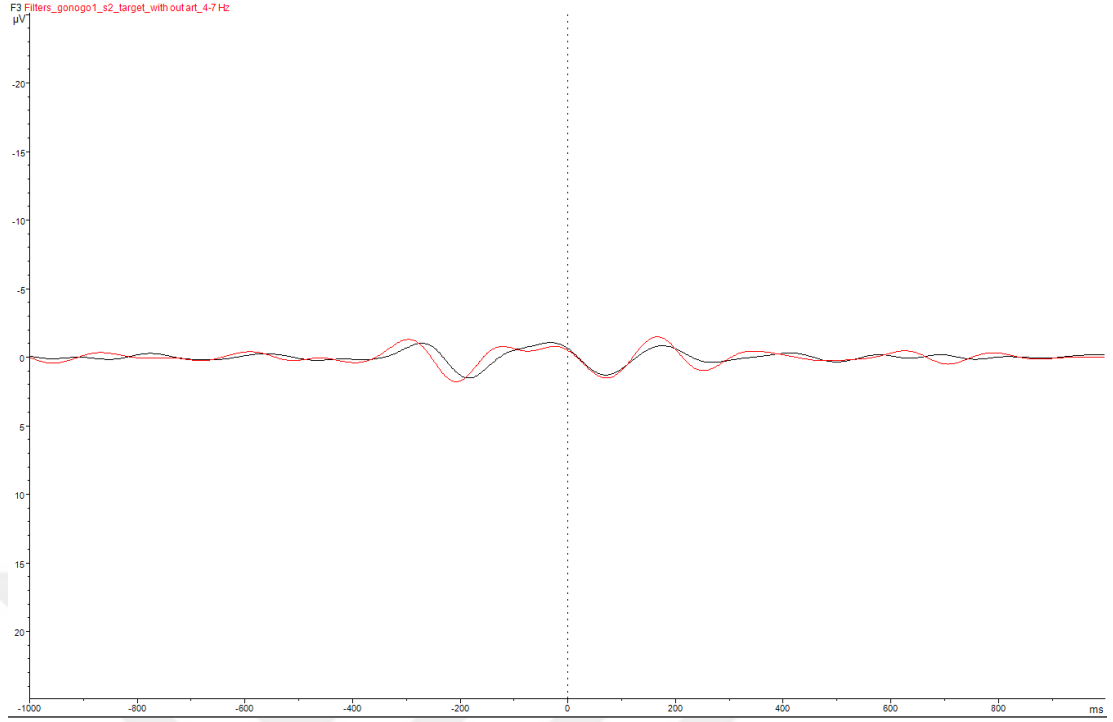
**Resim 6.7.3.11:** 2 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı



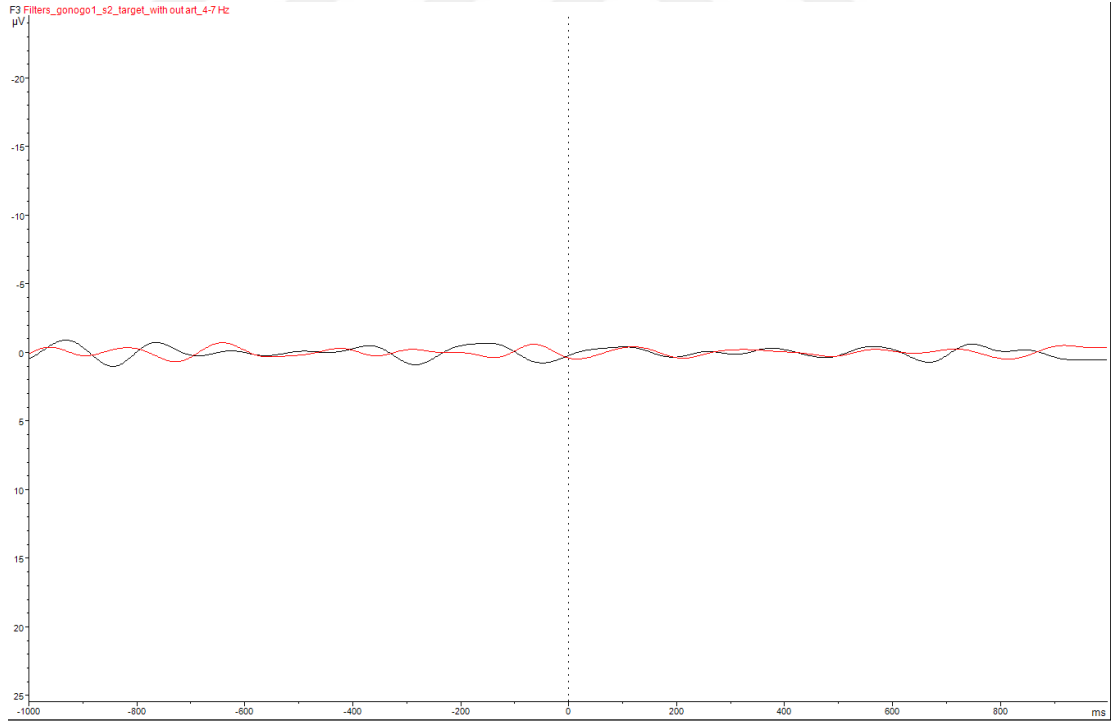
**Resim 6.7.3.12:** 3 Numaralı hastanın tedavi sonrası hedef ve hedef olmayan uyarılara verilen beta yanıt karşılaştırması. Kırmızı: hedef uyarı, Siyah: hedef olmayan uyarı

#### **6.7.4. EEG GoNoGo Paradigması Verilerine Ait Teta Yanıtı:**

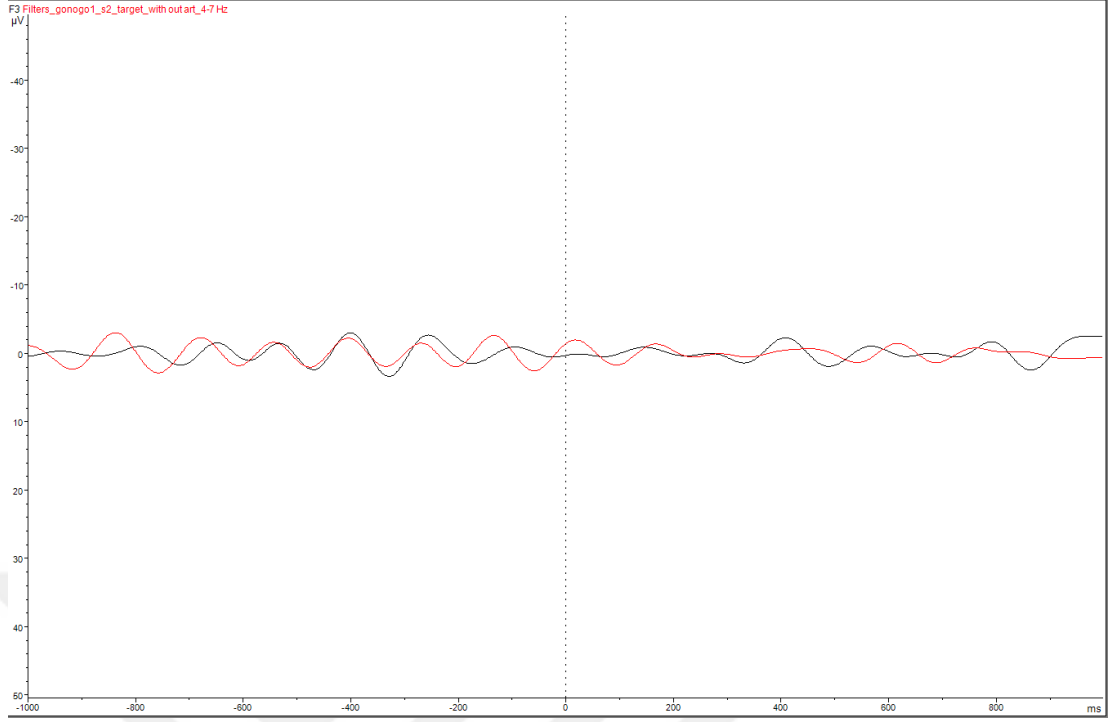
Parkinson hastalarında meydana gelen motor semptomlar ve kognitif bozukluklar göz önüne alındığında teta aktivitesinin nasıl olduğu önem arz etmektedir. Bir motor emre karşı hem bu emri algılayabilmesi hem de motor eylemde bulunmasını içeren paradigmamızda teta yanıt istatistiksel açıdan anlamlı artış göstermemektedir ( $p > 0,005$ ). Ancak bireylerin hedef uyarıyı takiben teta yanıtında bir miktar artış olduğu görülmektedir.



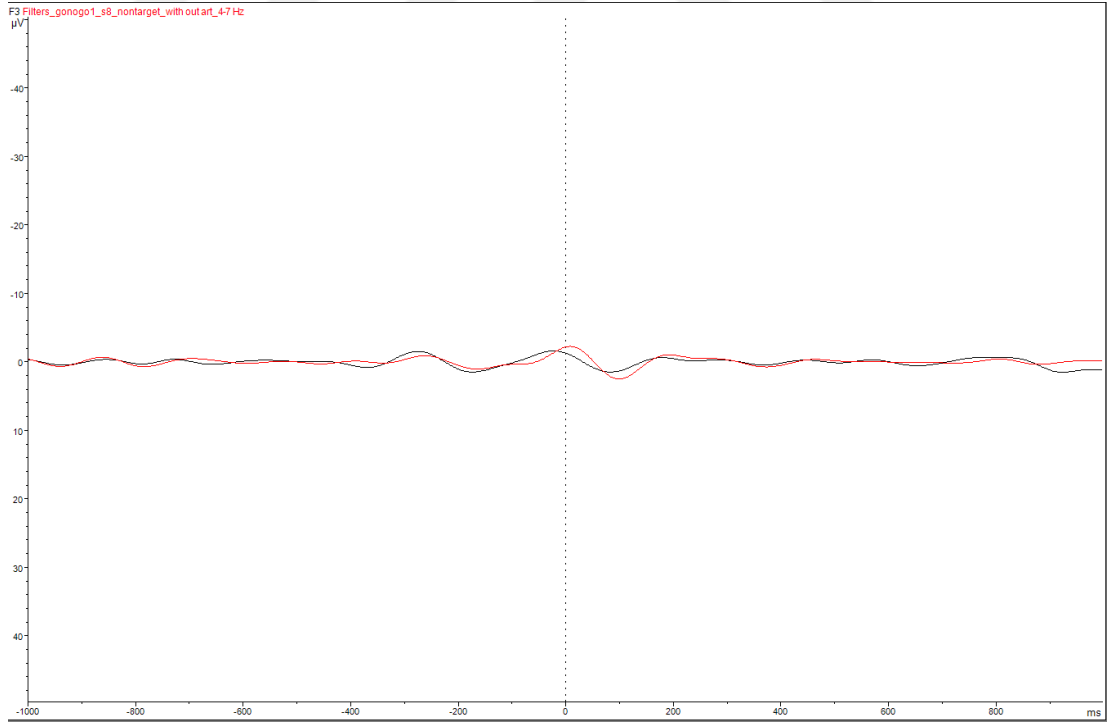
**Resim 6.7.4.1:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS.



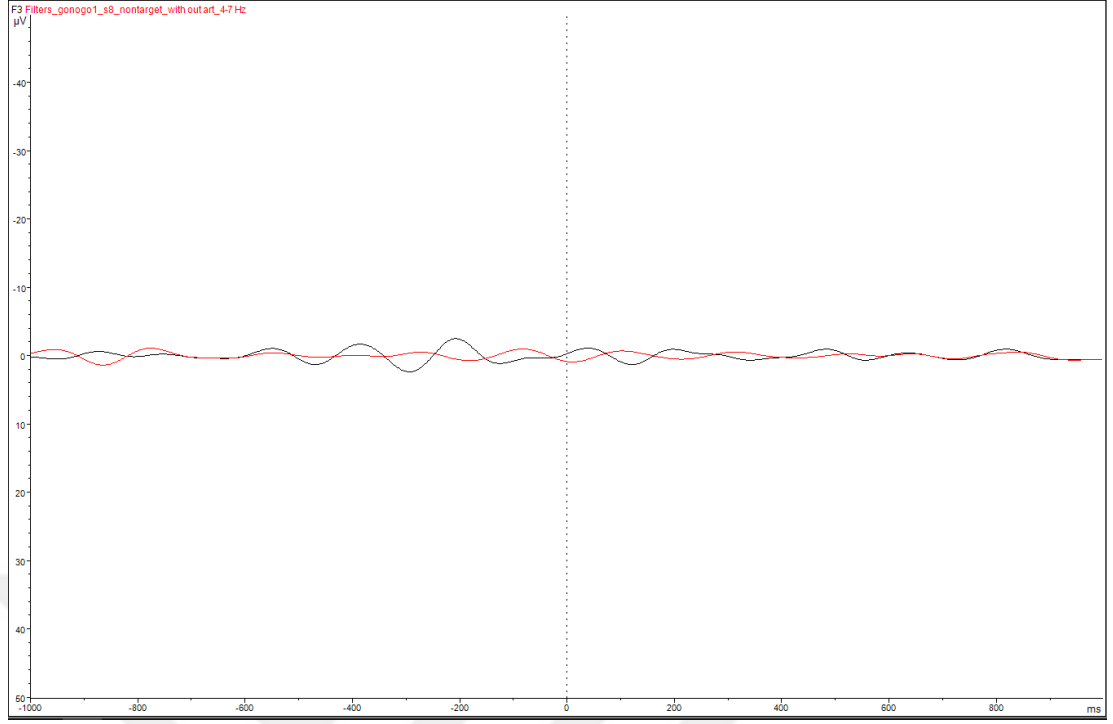
**Resim 6.7.4.2:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS.



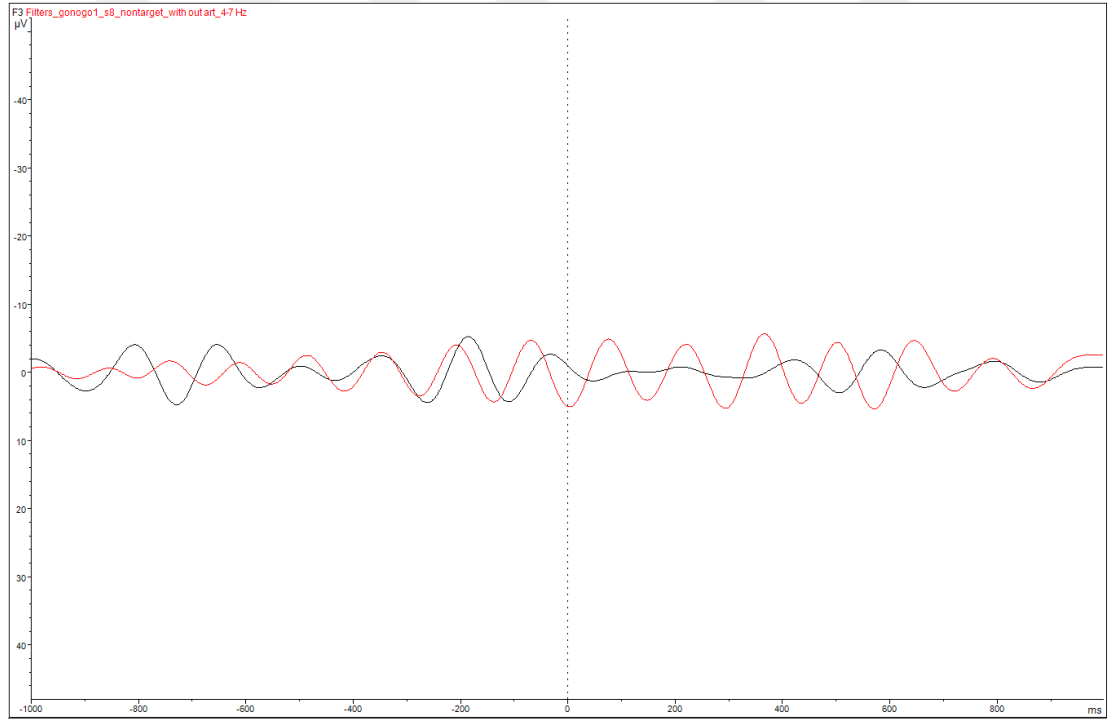
**Resim 6.7.4.3:** 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS.



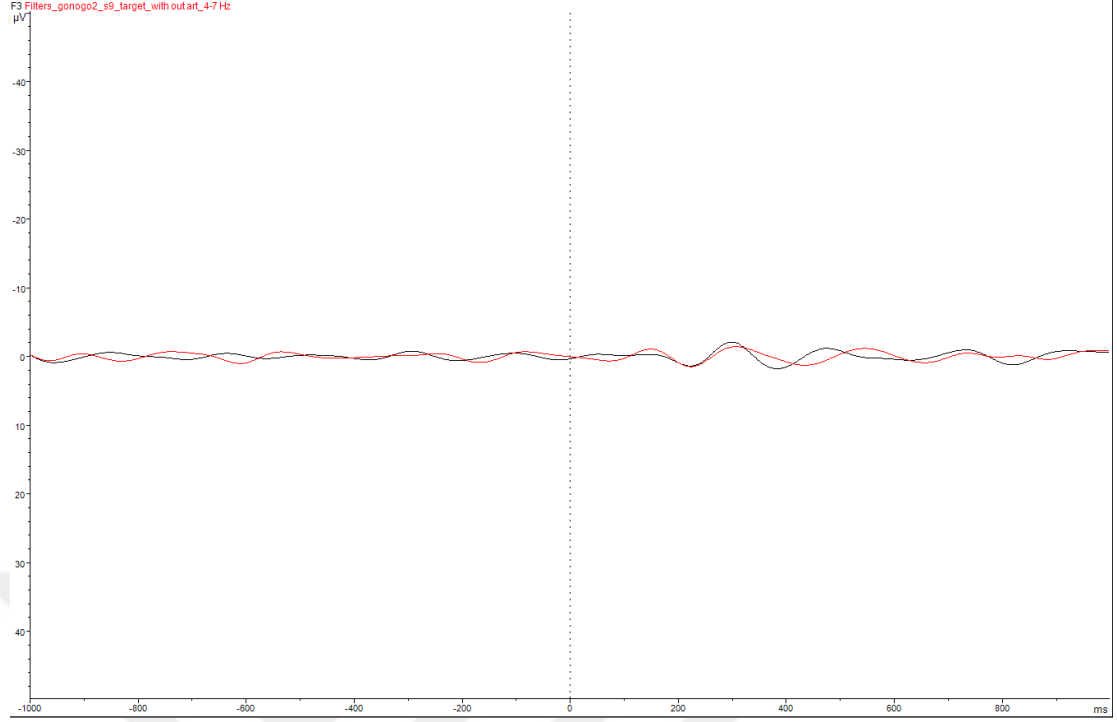
**Resim 6.7.4.4:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



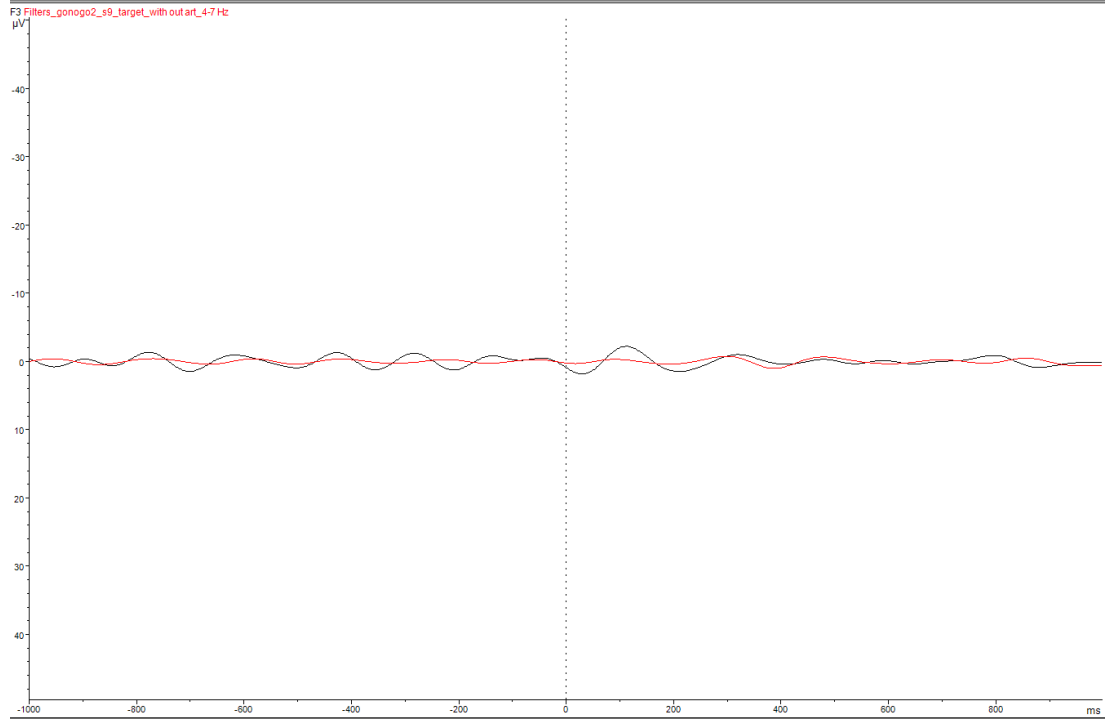
**Resim 6.7.4.5:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



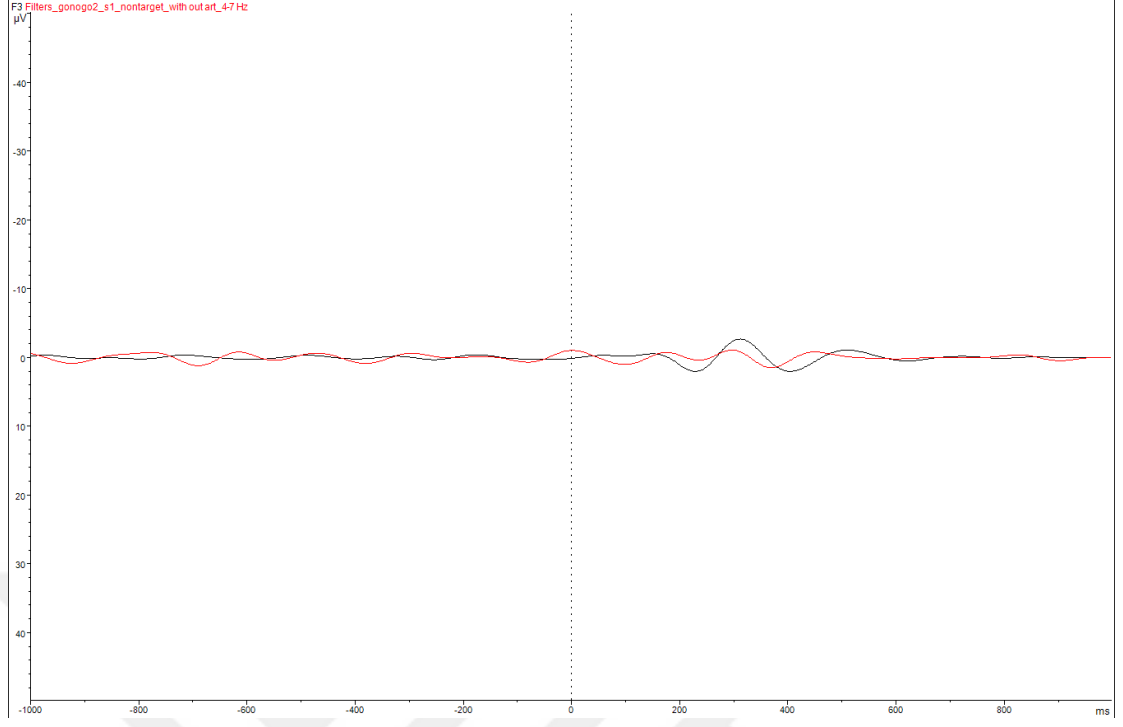
**Resim 6.7.4.6:** 3 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo1 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



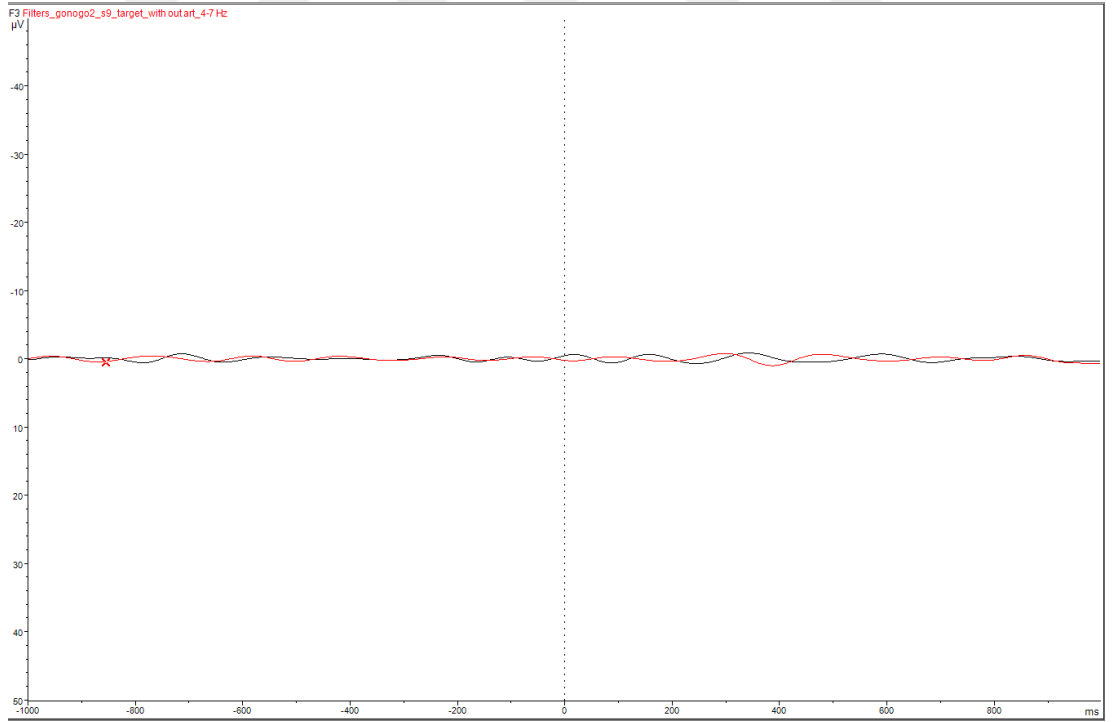
**Resim 6.7.4.7:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo2 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



**Resim 6.7.4.8:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo2 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



**Resim 6.7.4.9:** 1 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo2 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



**Resim 6.7.4.10:** 2 Numaralı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hedef olmayan uyarılara verilen teta yanıt karşılaştırması. GoNoGo2 Paradigması, Kırmızı: post-TMS, Siyah: pre-TMS



### 6.7.5. GoNoGo Paradigması Verilerine Ait Reaksiyon Süresi ve Doğruluk Oranı:

GoNoGo paradigmasında hastaların gelen uyarıya verdikleri doğru tepki sayısı ve bu tepkiyi vermeleri için geçirdikleri süreyi hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası değerlendirdik. Bulgularımız neticesinde TMS tedavisinin, hastaların reaksiyon verme sürelerinin kısalttığı ve tedavi sonrasında doğruluk oranının arttığı görülmüştür.

**Tablo6.7.1:** 1 Numaralı Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası GoNoGo Paradigmaları Doğruluk Oranı

	<b>TMS Öncesi Yüzde(%) Oranı</b>	<b>TMS Sonrası Yüzde(%) Oranı</b>
<b>GoNoGo1-Yanlış</b>	0,0	35,8
<b>GoNoGo1-Doğru</b>	100,0	64,2
<b>GoNoGo2-Yanlış</b>	77,5	34,6
<b>GoNoGo2-Doğru</b>	22,5	65,4

**Tablo6.7.2:** 2 Numaralı Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası GoNoGo Paradigmaları Doğruluk Oranı

	<b>TMS Öncesi Yüzde(%) Oranı</b>	<b>TMS Sonrası Yüzde(%) Oranı</b>
<b>GoNoGo1-Yanlış</b>	22,1	20,5
<b>GoNoGo1-Doğru</b>	77,6	79,5
<b>GoNoGo2-Yanlış</b>	57,0	47,9
<b>GoNoGo2-Doğru</b>	43,0	52,1

**Tablo6.7.3:** 1 Numaralı hastanın TMS Öncesi ve sonrasına ait GoNoGo1 ve GoNoGo2 Paradigması Reaksiyon Süresi

	<b>TMS Öncesi</b> <b>Ortalama ± S.S.</b>	<b>TMS Sonrası</b> <b>Ortalama ± S.S.</b>
<b>GoNoGo1</b>	438,62±466,12	60,31±126,08
<b>GoNoGo2</b>	374,18±620,30	54,68±119,47

**Tablo6.7.4:** 2 Numaralı hastanın TMS Öncesi ve sonrasına ait GoNoGo1 ve GoNoGo2 Paradigması Reaksiyon Süresi

	<b>TMS Öncesi</b> <b>Ortalama ± S.S.</b>	<b>TMS Sonrası</b> <b>Ortalama ± S.S.</b>
<b>GoNoGo1</b>	53,13±348,36	0,00±0,00
<b>GoNoGo2</b>	127858,89±217887,210	352,74±628,28

## 7. TARTIŞMA

Donma fenomeni, hareket etme isteğine karşın aniden ortaya çıkan eylemi gerçekleştirememesi durumudur. Hastaların %21-27 'si erken evrede donma atakları yaşarken, ilerleyen evrelerde bu oran %80'e çıkmaktadır. Hasta takipli yapılan bir DATATOP çalışmasında, donma ataklarının erken evrede %7.1 sıklıkla ortaya çıkarak nadiren düşmeye sebep olduğu, aradan 18 ay geçtiğinde ise atak yaşayan birey oranının %23.6'ya yükseldiği ve düşmelerin daha sıklaştığı bildirilmektedir(45). Hastalık progresyonu ile donma ataklarının ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Çalışmamızdaki bireylerin ortalama hastalık süresi 7,22±4,08' yıldır.

Kişinin donma atağı yaşaması mobilitesini ve fonksiyonel bağımsızlığını bozarak hastanın düşme riskinde artışa sebep olmaktadır. Bu bilgiler ışığında donma fenomeninin hastalar için bir motor ehliyetsizlik olduğu aşıkardır. Atak, hastaları evde bakıma muhtaç hale getirerek yaşam kalitesini bozmakta, mortalite oranında artışa sebep olmaktadır. Bu sebeple donma atağını bireylerde gelişmeden belirlemek ve/veya tedavi etmek hastalar, hasta bakıcıları (bakımını üstlenmiş kişiler) ve sağlık planlama için oldukça önemlidir.

Genellikle, donma, ritmik ve tekrarlayıcı hareketlerin başlama veya devamı esnasında oluşan kesinti gibi görülse de, stres, anksiyete gibi emosyonel bozukluklar, dikkat, viziyoşpasyal alan ve yürütücü fonksiyonlar gibi kognitif alan bozukluklarıyla ilişkisi, fenomenin sadece basit bir motor problem değil, kognitif, emosyonel ve motor etkileşimleri içeren kompleks bir mekanizmaya sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu sebeple atakların patofizyolojisi üzerine bir fikir birliği sağlanamamıştır. Fenomenin yapısındaki karmaşıklık, teröpatik seçenekleri de ciddi anlamda kısıtlamaktadır. Ataklar, dopaminerjik ilaca yanıt verme hususunda bile kendi içerisinde farklılık göstermektedir. İlaç kanda aktifken iyileşme gösterebilen donma ataklarının yanı sıra ilaca dirençli veya sonradan direnç kazanmış donma atakları mevcuttur, dahası ilaçla şiddetlenen donma atakları da literatürde bildirilmektedir (190, 191).

Motor semptomları iyileştirmek amacıyla dopaminerjik ilaçtan yanıt alamayan donma ataklı ileri evre Parkinson hastalarının çeşitli beyin bölgelerine Derin Beyin Stimulasyonu uygulanmaktadır. Özellikle STN ve GPi bölgelerine DBS

uygulaması sonrası donma atakları ve motor semptomlarda iyileşme olduğu gösterilmektedir. Ancak invaziv bir yöntem olması yönüyle cerrahi komplikasyon oranı son derece değişkendir ve enfeksiyon riski en sık bildirilen dezavantajlarından(192). Derin beyin stimülasyonunda elektrotların yerleşimine bağlı olarak uyarıların çevre beyin bölgelerine yayılımı ve sonucunda oluşan/oluşacak yan etkiler kesin değildir (193). DBS uyarımı önce ve sonrasında karşılaştırıldığı bir çalışmada DBS sonrası nörokognitif testler sonucunda kognisyonda etkilenim ve bilişsel fonksiyonlarda gerileme olduğu ortaya konulmuştur (194). STN bölgesine yapılan DBS uyarımı sonrası depresyon ve apati seviyesinde artış, dürtüsellik, sözel akıcılık ve yürütücü işlevlerde kötüleşme olduğu gösterilmiştir (192). Kısa dönemde görülen bu yan etkilerine karşın uzun dönemdeki etkilerinin nasıl olacağı bilinmemektedir.

Tedavilerden fayda görememiş hastalar fizik tedavi programlarına veya dikkat stratejilerine başvurmaktadır. Hastalar görsel veya işitsel uyarı kullanarak, gelişen donma atağını yenmeye çalışmaktadırlar. Ancak standart bir rehabilitasyon programı ya da ipucu strateji donma atakları için tanımlanamamıştır (195-199).

Nöromodülasyon teknikleri girişimsel nörofizyoloji uygulamaları için invaziv olmayan beyin stimülasyon araçlarıdır. Spesifik olarak bir beyin bölge aktivitesine tesir ederek kortikosubkortikal ağda modülasyon sağlayabilmektedirler. Son zamanlarda çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde alternatif olarak kullanılmaktadırlar. Transkranyal direkt stimülasyon(tDCS) ve Transkranyal Manyetik Stimülasyon(TMS) öne çıkan non-invaziv beyin stimülasyon teknikleridir. Parkinson hastalarında özellikle motor semptomlar için alternatif bir tedavi olarak görülmektedir. Bir çalışmada primer ve premotor kortekse, başka çalışmada ise motor ve prefrontal kortekse yapılan tDCS uyarımı sonrası motor semptomlarda iyileşme olduğu belirtilmiştir(143, 144). Sadece motor korteks uyarımının yapıldığı tDCS çalışması ile motor semptomlar iyileşirken, motor korteks ve DLPFC'e tDCS uyarımı sonrası motor ve kognitif semptomlarda iyileşme olduğu görülmüştür, aslında tDCS etkisi uygulama yapılan bölgeyle sınırlı kalmaktadır. (142). Son yapılan bazı çalışmalarda tDCS etkisinin TMS ile birlikte kullanımı ile daha fazla olacağı üzerinde durulmaktadır (143). Bunun sebebi, her ne kadar iki teknik de kortikal eksitabilitede değişikliğe sebep olsa da mekanizmaları farklıdır. tDCS, sadece

uygulandığı bölgedeki spontan şekilde hücre ateşlenmesinde indüsyon sağlarken, rTMS nöronal aksiyon potansiyelinde ateşlenmeyi module eder, bu sebeple TMS'nin etkisi çok daha güçlü olmaktadır (196-100).

Transkranyal Manyetik Stimulasyon beyni stimüle edici manyetik atım oluşturmak için coil aracılığıyla kafa derisi üzerinden uygulanan güvenilir olmakla birlikte uygulaması oldukça kolay bir tekniktir. Özellikle tekrarlayıcı TMS uygulamasının kortikospinal ekstitabiliteyi module ettiği ve etkilerinin uygulama bitiminden sonra da devam ettiği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte tekrarlayıcı uyarım sadece uygulandığı beyin bölgesinde eksitatör etki yaparak kalmamakta, aynı zamanda uyarı alanına anatomik olarak bağlı beyin bölgelerini de etkilemektedir.

Tekrarlayıcı TMS uyarımı, son 20 yıldır Parkinson hastaları için olası bir tedavi olarak yakından incelenmektedir (200-203). Sadece varolan problemleri tedavi etmek amacıyla değil aynı zamanda Parkinson hastalığının patofizyolojik mekanizmasını anlamak amacıyla da pek çok çalışma ile gündeme gelmiştir.

Parkinson hastalarına rTMS uygulamasıyla ilgili olarak yapılan önceki çalışmalar, muhtemelen striatumdaki dopaminerjik transmisyonun kortikospinal bağlantılarla fasilite edilmesi yoluyla kortikal ekstitabilite modülasyonu sonucunda motor semptomların iyileştiği üzerinedir. Benzer şekilde rTMS'nin Striatum ve Frontal kortekste dopamin salınımına yol açtığı deneysel çalışmalarla desteklenmektedir (204). Strafella ve arkadaşları(205), Prefrontal korteks üzerine rTMS uygulamasının, sağlıklı insanlarda ipsilateral kaudat çekirdeğinde dopamin salınımını sağladığını Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile göstermiştir.

Yapılan çalışmalar, TMS uygulamasının uygulanan frekansa, coil lokalizasyonuna, uygulanan beyin bölgesinin aktiflik durumuna bağlı olarak iyileştirici etkide bulanabileceğini bildirmiştir. TMS frekansının seçimi ise, önceki çalışmalara bakıldığı zaman, uygulanacak beyin bölgesi ve o beyin bölgesinin aktivasyon durumuna göre belirlenmelidir (206, 207).

Lefaucheur ve arkadaşlarının (208) yapmış olduğu çalışmada düşük frekanslı rTMS'nin inhibitör mekanizmayı arttırdığı ancak rijiditeyi azalttığı; yüksek frekanslı rTMS uygulamasının ise hem inhibitör hem de eksitatör mekanizmayı arttırdığı, rijidite ve bradikineziyi iyileştirdiği belirtilmiştir. Yapılan başka bir

çalışma, M1 bölgesine rTMS etkisinin düşük frekanslı uygulamaya göre yüksek frekansta daha güçlü olduğu şeklindedir.

Khedr ve arkadaşları (209), 10 gün boyunca her günde 5 Hz rTMS, 2000 atımın hastaların UPDRS skorlarının, yürüme hızlarının ve kendilerini değerlendirme skalası sonuçlarının plasebo grubuna oranla anlamlı derecede iyileşme gösterdiğini bildirmiştir. Siebner ve arkadaşları (210) ise, 12 Parkinson hastasının Primer Motor Korteks (M1) el alanına 5 Hz rTMS uygulamış ve kontralateral işaret parmağında işaret etme görevlerinde iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir.

pre-SMA bölgesine rTMS uygulamasının, donma fenomenine ve hastalığın bilişsel, davranışsal semptomları üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmamıza, donma ataklı 9 Parkinson hastası dahil edilmiştir. Her bireye 2 hafta boyunca 10 seans 5 Hz frekanslı rTMS tedavi programı uygulanmıştır.

Sonuçlarımız, 5 Hz rTMS tedavisinin Parkinson hastalarının motor semptomlarına iyileştirici etkisi üzerine olan çalışmalar ile uyumlu olup, çalışmamız tedavi sonrası istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede UPDRS toplam puanı ile motor bölüm ve günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirildiği bölümlerde iyileşme olduğu, Tinetti Denge ve Yürüme Skalası ile Berg Denge Ölçeğine göre hastaların dengelerinin geliştiği, Zamanlı Kalk Yürü testi sonucuna göre yürümenin hızlandığı üzerinedir. Uygulamış olduğumuz tedavi sonrası, Donma Ölçeği Anketi sonuçlarına göre atakların ciddiyeti ve genel yürüme iyileşme göstermiştir. Önceki çalışmalar ile birlikte bizim çalışmamız da, rTMS sonrası hastaların UPDRS motor değerleri, yürüme ve denge değerlendirme skalaları sonuçlarının gelişme gösterdiğini ortaya koymaktadır (209,210). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamız 5 Hz rTMS uygulamasının, Parkinson hastalarında dopaminerjik ilaçların etkisine benzer şekilde sonuç vermesi yönüyle alternatif tedavi olarak motor semptomları iyileştirmek amacıyla kullanılabileceği şeklindedir.

Donma atağı üzerinde kesin bir fikir birliği sağlanamamış olsa da, bu atağın belirli koşullar oluştuğunda ortaya çıkan fonksiyonel bir bozukluk olduğu kavramsallaştırılmıştır. Donma ataklı Parkinson hastalarının beyindeki olası patofizyolojisinin yeri hala tartışılmalı da sorunun fonksiyonel oluşu aslında bilgi işlem sürecinde, kapasitesinde veya sinyalizasyonundaki bozukluğun donma fenomenine sebep olacağı fikrine bizi yönlendirmiştir. Bu kadar kompleks bir patofizyolojinin

birden fazla beyin ve beyinsapı bölgesinin etkilenmesiyle ortaya çıkıyor olması muhtemeldir. Buna karşın tekrarlayıcı uyarım sadece uygulandığı beyin bölgesinde eksitator etki yaparak kalmayıp, uyarı alanına anatomik olarak bağlı beyin bölgelerini de etkilemesi sayesinde doğru bölgeye uygulanacak seanslar atakları iyileştirebilecek, kortikal ve bazalgangliyon disfonksiyonları ileri evre olsa bile Parkinson hastalarında nöronal ağların şebeke ilişkisini arttırarak patolojik mekanizmada düzelme sağlayabilecektir.

Literatür incelendiğinde donma ataklarını iyileştirmek amacıyla yapılan nöromodulasyon çalışmalarında hedef bölge genellikle sadece motor korteks olarak belirlenmiştir, birkaç çalışmada motor korteks ile birlikte DLPFC uyarımı da yapılmıştır. Donma ataklarının kompleks yapısı, sadece motor defisitten ibaret olmayıp kognitif fonksiyon ve emosyonel semptomlardaki etkilenimi de içermektedir (211, 212).

Tüm bu bilgileri göz önüne alarak pre-SMA bölgesine uygulanacak rTMS uyarımının donma ataklarını iyileştirebileceğini öngördük. Prefrontal korteks ve motor sistemler arasında adeta bir arayüze benzeyen pre-SMA anatomik açıdan çok iyi bir lokalizasyona sahiptir. Bununla birlikte, gönüllü hareketler, motor plan yenilenmesi, inhibisyon yanıtı, bir görevden başka göreve geçmek gibi daha pek çok davranıştan sorumlu olan bölgedir. Sahip olduğu temel inputu bazalgangliyonlardan alırken başlıca hedef bölgesi bazalgangliyonlar ve prefrontal kortekstir. Pre-SMA, kendisinden bazalgangliyonlara hiper-direkt yolun parçası olan subkortikal yapılar ile sıkı bağlantı halindedir. STN içerisindeki ateşlenme üzerine inhibitör kontrolü sağlayarak bazalgangliyonların inhibitör çıktı emrini fasilite etmektedir. Yapılan bir çalışmada Pre-SMA içindeki BOLD yanıtın azalması ile STN üzerindeki kortikal inhibisyonun azaldığı, bu durumun ise donma atağını tetikleyen ilk faktör olabileceği üzerinde durulmuştur (213).

Biz rTMS'nin pre-SMA bölgesi üzerinden uygulanması ile pre-SMA ile etkileşim içinde olan fonksiyonel olarak bağlantılı kortikal ve subkortikal yolların module edilebileceğini öngördük. Literatür incelendiğinde, pre-SMA bölgesinin fonksiyonlarını açıklamak üzere TMS'nin farklı tipleri kullanılarak yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen donma ataklarını tedavi amacıyla bu bölgenin uyarılmasına rastlanmamıştır. Çalışmamızda beyin yarımkürelerindeki lateralizasyonu göz önüne

olarak motor kontrol ve sözel akıcılık yeteneklerinde dominant olan sol hemisferdeki pre-SMA bölgesine eksitator etkinin, donma atakları için daha tesirli olacağını düşündük.

Sonuçlarımızda sol pre-SMA bölgesi üzerine rTMS uygulamasının donma ataklarını iyileştirerek bozulmuş motor fonksiyonları düzelttiği açıkça göstermektedir. Literatürde yüksek frekanslı rTMS' nin Parkinson Hastalığı motor semptomları üzerindeki etkisini araştıran çalışma örneklerine rastlansa da, bilginiz doğrultusunda çalışmamız donma atakları tedavisi üzerine yoğunlaşan ilk çalışma özelliğine sahiptir.

Literatürde düşük frekanslı rTMS tedavisinin fonksiyonel mobilite üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalar bulunmasına rağmen, Parkinson hastalarında sol pre-SMA bölgesine uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin motor etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız Pre-SMA'nın bazalgangliyonlar ile olan bağlantısı sayesinde motor fonksiyonlara etki ettiği ve donma ataklarının patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı fikrini desteklemektedir.

Tedavinin önce ve sonrasının evrelendirilmesi için Birleşik Parkinson Hastalığı Sınıflandırma Testi (Unified Parkinson's Disease Rating Scale UPDRS) kullanılmıştır(214). rTMS öncesi UPDRS toplam puanı  $51,55 \pm 20,66$  iken, tedavi sonrası  $33,0 \pm 16,20$  değerine gerilemiştir, ortaya çıkan iyilişme istatistiksel açıdan da anlam ifade edecek şekilde açıkça görülmektedir. Ayrıca testin motor ve günlük yaşam aktiviteleri bölümlerinde de sırasıyla  $22,33 \pm 7,51$ 'den  $14,22 \pm 6,26$ 'e,  $23,22 \pm 11,98$ 'den  $15,0 \pm 8,44$ 'ye düşme ile yaşanan motor gelişme aşıkardır ( $p < 0,05$ ).

Donma Ölçeği Anketi, 4 sorusu ile donma fenomeninin ciddiyetini, 2 sorusu ile de genel yürüme güçlüğünü değerlendirmektedir. Tedavi sonrasında anket sonuçlarına göre atakların ciddiyeti ve genel yürüme istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede iyileşme göstermektedir. Tedavi öncesi donma anket ölçeği puanı  $18,55 \pm 4,41$  iken tedavi sonrası  $8,55 \pm 6,32$ 'ye gerilemiştir ( $p: 0,00$ ). Donma atakları üzerine tedavimizin etkisi aşıkardır.

Denge, vücudun ağırlık merkezinin destek yüzeyi içerisinde tutulmasını gerektirmektedir, yürüme fonksiyonunun gerçekleşmesi için elzemdir. Tedavi etki büyüklüğüne bakıldığında, Tinetti Denge ve Yürüme Skalası ile Berg Denge Ölçeği



puanlarına yansıyan TMS'nin yüksek derecede etkiye sahip olduğudur (sırasıyla p: 0,01; 0,00; 0,00'dır.).

Donma atakları sebebiyle Parkinson hastalarını en çok zorlayan dinamik geçiş aktivitelerinden sandalyeden kalkma ve yürümeye başlamadır(215). Benzer olarak yürürken dönme, farklı kontrol mekanizmaları arasındaki karmaşık integrasyona ihtiyaç duyulan zorlu bir lokomotor aktivite olmasıyla birlikte donma ataklarının sık yaşandığı durumlardan biridir. ZKYT, donma ataklarının ortaya çıkışı için çok duyarlı olmasa da bu aktivitelerin tamamını içeren bir testtir. Donma ataklarının olmaması veya kısa sürmesi durumunda testin makul bir zaman aralığı içerisinde bitirilmesi beklenmektedir. Test sırasında hastalara en çok zaman kaybettiren sandalyeden kalkma aşamasıdır. Bu bölümde kişi ayağa kalkarken ve/veya kalktıktan sonra donma atağı yaşama eğilimindedir. Testin daha kısa zamanda sonuçlanması atakların süresinin kısaldığı veya hiç ortaya çıkmayarak bireyde gelişme olduğunun göstergesidir, çalışmamızda tedavi sonrasındaki test sonuçlarına göre hastaların yürüyüşü istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede hızlanmıştır. Ayrıca Donma Ölçeği Anketi ve Zamanlı Kalk Yürü testi (p:0,047) arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Sonuçlarda ilginizi çeken başka bir nokta sol pre-SMA'yı uyarmamızla sağ adım mesafesinde anlamlı derecede artış görülürken (p:0,08), sol adım mesafesinde de benzer şekilde iyileşme elde edilse de bu iyileşmenin istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamasıdır (p:0,31).

Yürüme sadece otomatik gerçekleşen motor fonksiyon değil, yürütücü fonksiyon ve dikkat ile de ilgilidir. Yürütücü fonksiyonlar, hem güvenlik hem de mobilite için gereklidir. Çeşitli çalışmalar ile Parkinson hastalarında Frontal bölge etkilenimi gösterilirken net bir nokta belirlenememiştir. Bu durum Parkinson hastalarının Frontal bölge metabolizmalarında gerçekleşmiş olan çok çeşitli ve küçük boyutlu değişikliklerinden kaynaklanmaktadır(216, 217).

Yürütücü fonksiyonlara aşırı yük binmesi ve artan dikkat gereksinimi sonucu donma atağı ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalar, yürütücü fonksiyon ve donma atakları arasında sıkı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, donma ataklı Parkinson hastalarında donma atağı yaşamayan hastalara oranla kognitif seviyenin daha fazla bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Amboni ve

arkadaşları (218) donma atağı yaşayan bireylerde kognitif esneklik (Frontal değerlendirme bataryası ile) ve inhibisyon yeteneğinde (Stroop test ile) azalma olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi Mini Mental test skoru  $23,0\pm 5,22$  ile kognitif bozukluğa işaret etmektedir. Tedavi sonrası ise bu puan  $25,77\pm 4,68$  ile normal düzeye çıkmıştır.

fMRI çalışmalarıyla gösterildiği üzere, yürütücü fonksiyonlar ve kognitif kontroldeki anahtar bölgeler Frontal korteks başta olmak üzere pre-SMA, IFG ve bazalgangliyonlardır (218-221).

Yüksek frekanslı rTMS tedavisinin çeşitli bilişsel işlevler üzerindeki kolaylaştırıcı etkileri bilimsel çalışmalarla desteklenmekte, yürütücü işlevler ve dikkat gibi bilişsel işlevlerin uygulama ile geliştirebileceği vurgulanmaktadır. Bir derleme çalışmasında bilateral DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin kognitif fonksiyonlarda artış sağladığı gösterilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarla pre-SMA'nın dikkat ve çalışan bellekle yakından ilişkili olduğu, pre-SMA'nın, DLPFC ve pek çok frontal bölgeyi aktifleştirdiği gösterilmiştir. Çalışmamız sonucunda Pre-SMA'ya atfedilen görevlerle uyumlu olarak Pre-SMA'nın rTMS uyarımı ile aktifleşmesi sonrası global işlevlerde iyileşme olduğu görülmektedir. Ayrıca uygulamış olduğumuz GoNoGo paradigmasında, pre-SMA üzerine eksitator etki sonrası reaksiyon süresinin kısaldığı, yanıt inhibisyonunda başarı oranının arttığı görülmektedir. Sonuçlarımız, pre-SMA bölgesinin inhibisyon yanıtta rol aldığı ve reaksiyon süresine etki ettiği çalışmaları destekler niteliktedir.

rTMS tedavisi sonrasında Görsel Anlık Bellek, Mantıksal Anlık Bellek ve Mantıksal Uzun Süreli Bellek testlerine göre görsel anlık bellek ile mantıksal kısa süreli ve uzun süreli bellek fonksiyonlarında iyileşme olduğu görülmektedir. Bununla birlikte kişilerin kendiliğinden adlandırma becerisi gelişmiş olup, ikili benzerlikleri fark etme yetileri iyileşme göstermektedir ( $p<0,05$ ). Aslında hastaların tedavi ile dikkat yetenekleri gelişme göstermiştir.

Frontal alanlar ile Striatum arasındaki bozulmuş bağlantının genel olarak Parkinson hastalarında kognitif defisite sebep olduğu göz önüne alındığında, çalışmamızda pre-SMA modülasyonu ile muhtemelen Frontal bölgelere ve bazalgangliyonlara etki edilmiş bu sayede dikkat, yürütücü fonksiyonlar ve

vizyospasyal algı becerileri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede gelişme göstermiştir ( $p<0,05$ ).

Dopamin ile ilgili bağlantılar hakkında yapılan bir çalışma, Striatal dopamin salgısının, motivasyonel ve kognitif kontrolün arayüzü olduğu ve Kortikostriatal konnektiviteyi module ettiği şeklindedir (221). Maymunlarla yapılmış bir çalışmada maymunlara ödül içeren bir eylem öğretilmiş daha sonra pre-SMA bölgeleri tahrip edilmiştir, bu maymunların ödül içermesine rağmen eylemleri gönüllü şekilde başlatamadıkları dışarıdan gelen bir uyarı sonrası ise başlatabildikleri görülmüştür. Pre-SMA aslında motivasyonu indükleyerek istemli hareketleri başlatmada rol alıp motor ve limbik sistemler arasında köprü görevi görmektedir. Donma atakları yaşayan bireyler bir şekilde istemli olarak hareketi başlatamazken dışarıdan uyarı aldıkları zaman eylemi daha kolay gerçekleştirebilmektedirler. Pre-SMA uyarımı sonrası donma atakları iyileşmiş hastalar eylemlerini dışarıdan uyarıya gerek kalmaksızın kendiliğinden kolaylıkla başlatabilir olmuşlardır. Ayrıca sonuçlarımızda Pre-SMA'nın TMS ile uyarımı sonrası hastaların depresyon derecesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileştiği görülmektedir ( $p<0,05$ ). Buradan yola çıkarak sol pre-SMA bölgesi üzerine rTMS uygulamasının hastaların bozulmuş olan davranışsal semptomlarında ve emosyonel durumlarında iyileşme sağlandığı sonucuna ulaşmaktayız.

Yapılan bir çalışmada TMS uyarımı ile sağlıklı bireylerin pre-SMA bölgeleri geçici tahribe uğratılmış ve uygulanan paradigma ile bireylerin zaman algısının bozulduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamız sonucunda hastaların saat çizimleri ve soyutlama becerileri oldukça gelişme göstermektedir( $p<0,05$ ). Saat çizimi testi sadece zaman algısını değil, pek çok yürütücü işlevin de değerlendirildiği bir testtir.

Donma ataklı hastalarda görülen başka bir durum, vizyospasyal algının bozulmuş olmasıdır, sonuçlarımızda biz hem Benton Yüz Tanıma hem de Çizgi Yönünü Belirleme testlerine göre anlamlı derecede iyileşme olduğunu fark ettik( $p<0,05$ ). Sonuçlarımız, sol pre-SMA bölgesi üzerine rTMS uygulamasının hastaların etkilenmiş olan pek çok kognitif fonksiyonunda iyileşme sağladığı şeklindedir.

Hastaların yaşam kaliteleri tedavi sonrasında Parkinson Yaşam Kalitesi Anketi sonuçlarına göre anlamlı derecede yükselmektedir. Sadece hastalar değil,

hasta yakınlarının ifadesi ile yapılan NPI test sonuçlarına göre de istatistiksel açıdan anlamlı derecede hastaların yaşadığı sıkıntı ve şiddet azalmış bulunmaktadır. Sonuçlarımız sol pre-SMA bölgesi üzerine rTMS uygulamasının hastaların yaşadığı motor olmayan semptomları iyileştirdiği ve hastaların yaşam kalitesini arttırdığı yönündedir.

EEG verilerinde, olaya ilişkin potansiyeller ve olaya ilişkin osilasyon analizi duyuşsal ve kognitif fonksiyonları anlamak için temel araştırma yöntemlerindedir. EEG osilasyonları, dış etkenlere, verilen uyarılara ve beynin sağlıklı olup olmamasına göre değişiklik göstermektedir. Çeşitli patolojiler, osilasyonel bileşenlerde değişikliklere yol açmaktadır. Parkinson hastalarında da Substantia nigradan başlayan patofizyolojik süreç bir zincir reaksiyon şeklinde beyin dalgalarına tesir etmektedir. Parkinson hastaları için farklı EEG parametrelerinde sağlıklı bireylere göre frekans aktivitelerinin her birinde belirgin derecede düşüş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (222). Benzer şekilde çalışmamızda tedavi öncesi EEG verilerine göre hastaların alfa, beta ve teta frekansları düşük bulunmuştur. Dopaminerjik ilaçların veya DBS uygulamaları gibi çeşitli tedavi protokollerinin Parkinson hastalarının beyin dalgalarına etkisi ve bunun davranışsal sonuçları pek çok çalışma ile gösterilmiştir (223). Bulgularımız neticesinde, donma ataklarını iyileştirmeyi hedeflediğimiz Parkinson hastalarında pre-SMA bölgesinin TMS ile uyarımı sonrası alfa, beta ve teta bandlarındaki aktivitelerde istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da artış olduğu görülmektedir. Çalışmamızda dalga frekanslarında anlamlı fark çıkmamasını, birey sayısının az oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Aslında sol pre-SMA bölgesi üzerine rTMS uygulaması hastaların beyin dalga frekanslarında küçük de olsa bir değişikliğe sebep olmuştur.

EEG dalgalarında yaşa bağlı en önemli varyasyon alfa frekansında gerçekleşmektedir. İlk 3 yaşta alfa dalgası EEG kayıtlarında hiç görölmezken, 3 yaşından ergenlik dönemine kadar alfa frekansı yaşla birlikte artmakta, daha sonra ise yaşın ilerleyişine karşın azalmaya başlamaktadır. Sağlıklı yaşlanmayla birlikte alfa dalga frekansı oksipital bölgede azalırken, frontal bölgede artış göstermektedir. Alfa pik frekansı ile yaş arasında yapılan bir çalışmada lineer ilişki bulunmuştur. 20 yaşındaki bireyler 10,89 Hz alfa pik frekansa sahipken bu oran 70 yaşındaki bireylerde 8,24 Hz'e inmektedir. Pik frekanstaki düşüş için farklı fikirler olmakla

birlikte 30-50 yaş aralığında anlamlı bir düşüşün görülmediği, 60-80 yaş aralığında 1 Hz düşüş olduğu belirtilmektedir. Bir çalışmaya göre alfa frekansındaki bu düşüşün sebebi yaşa bağlı gerçekleşmemekte nörolojik hastalıklar veya eğitim seviyesinden kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların hem oksipital hem de frontal bölgelerinde alfa frekansı düşük bulunmuştur. Başka araştırmalar, alfa frekansının bilgi işlem hızıyla ve reaksiyon süresiyle korele gerçekleştiğine işaret etmektedir. Özetle aslında alfa frekansı, kognitif ve bellek performansın bir göstergesidir. Erken çocukluktan yetişkinliğe kadar artmakta ve sonra kalan yaşam boyunca yaşla birlikte beynin hacmi ve genel kognitif performansı ile birlikte azalmaktadır. Özellikle kognitif bozukluklar ile birlikte alfa frekansı düşüş göstermektedir. Alfa dalgası, çeşitli nörolojik hastalıklarda hasta bireyler ile sağlıklı akranları karşılaştırılarak incelenmiştir. Yapılan çalışmalar ile Parkinson hastalarında sağlıklı yaşlılara göre alfa gücünde belirgin azalma olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda donma ataklı hastalarda alfa aktivitesinin TMS tedavisi sonrası frontal bölgede artmış olduğu görülmektedir. Yani hastaların alfa aktivitesi TMS tedavisi ile sağlıklı akranlarına benzer frekans aralığına bir derece yükselmektedir. Uyarılmış veya olaya ilişkin potansiyellerde uyarıdan sonra ilk 250-300 milisaniye içerisinde 7-14 Hz arasında beyin aktiviteleri görülmektedir. Fonksiyonel alfa aktivitesinde yaşlanmayla birlikte görsel performans gerektiren görevlerde (tanımlama, mental aritmetik işlemde vs) azalma olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Spasyal çalışan belleğin aktivitesini gerektiren görevlerde frontalde spesifik alfa aktivitesi artmaktadır. Bu durum alfanın duysal ve bilişsel işlemlerde görev alıyor olabileceğini akla getirmektedir. Bizim çalışmamızda düşük olan alfa aktivitesinde TMS uyarımı sonrası hem görsel uyaran verdiğimiz uyarılmış potansiyel verilerine göre hem de görsel uyaranla beraber kognitif görev vermiş olduğumuz olaya ilişkin osilasyon verilerine göre artış elde edildiği görülmektedir (223-230).

Bir eyleme başlamak, eylemi devam ettirmek veya durdurmak, başka bir eyleme geçiş yapmak Fronto-bazalgangliyon ağı aracılığıyla gerçekleştirilebilmektedir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar ile bir yanıt durdurma esnasında sağ İnférieur Frontal Korteks ve Subtalamik Çekirdekte beta bant gücünde bir artış olduğu ortaya konulmaktadır. Bu durum, beta bandının bu ağdaki iletişim için önemli olabileceğine işaret etmektedir. O halde, bazal gangliyon

döngüsü içinde beta frekans aktivitesindeki nöronal değişim, Parkinson hastalığında hareketin yetersizliği veya yavaşlamasındaki sebepler arasına katılabilir.

Dopaminerjik ilaç sonrasında Parkinson hastalarında motor semptomların düzelmesiyle korele şekilde beta aktivitesinde artış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Parkinson hastalarında Subtalamik çekirdeğe yapılan DBS uygulaması sonrası bradikinezi ve rijiditedeki iyileşmeyle korele şekilde beta bandında aktivite artışı olduğu gösterilmiştir. O halde, beyinde bir bölgeye yapılacak olan etki ile beyin diğer bölgelerinde de elektrofizyolojik yanıtlarda değişiklik elde edebiliriz. Yani rTMS uygulaması hastaların beyin dalga frekanslarında değişiklik gerçekleştirebilecektir.

Bizim çalışmamızda hastalar TMS öncesi ve sonrası EEG kaydı esnasında ilaç etkisi altındaydılar. İlaç tedavisine ek olarak uygulamış olduğumuz TMS uyarımı ile tedavi öncesine göre beta bandında aktivite artışı olduğu görülmektedir. Literatüre göre dopaminerjik ilaç ile yükseldiği gösterilmiş olan beta bandındaki artış TMS tedavisi ile daha da artmakta değerler sağlıklı bireylerin değerlerine yaklaşmaktadır. Buradan yola çıkarak aslında TMS'nin donma ataklarını iyileştirip motor performansı geliştirerek, beta band yanıtını da arttırabildiği sonucuna ulaşmaktayız.

Kognitif durumlarda teta bir biyomarker özelliğine sahiptir, bu sebeple Frontal bölgelerde önem arz etmektedir. Frontal ve santral kortikal bölgelerdeki teta frekans bandındaki aktivite, daha önceki çalışmalarda 'Frontal Ortahat Teta Ritmi' olarak tanımlanmıştır (231-233). Frontal orta hat çizgisinde ortaya çıkan teta aktivitesinin dorsal anterior singulat ile pre-SMA arasındaki bağlantıdan kaynaklandığı düşünülmektedir (234-236). Sağlıklı bireylerde frontal bölgedeki teta özellikle çelişkili durumlar içeren bilişsel enterferans gerektiren kognitif görevlerin yerine getirilmesi sırasında düzenli olarak artmaktadır (237-240). Yapılan çalışmalarda teta frekansı donma ataklarıyla ilişkilendirilmiştir. Frontal ve santral bölgeler arasındaki Teta frekansındaki tutarsızlık dolayısıyla donma atağının ortaya çıkabileceği üzerinde durulmuştur(241, 242).

GoNogo paradigması, dikkat, çalışan bellek aktivasyonu, şekillerin tanınması ve şekil ayrımının yapılması bellek, vizyospasyal algı, yürütücü işlevler gibi pek çok kognitif işlev süreciyle ilgilidir. Genel olarak yapılan GoNogo görevlerinde dur

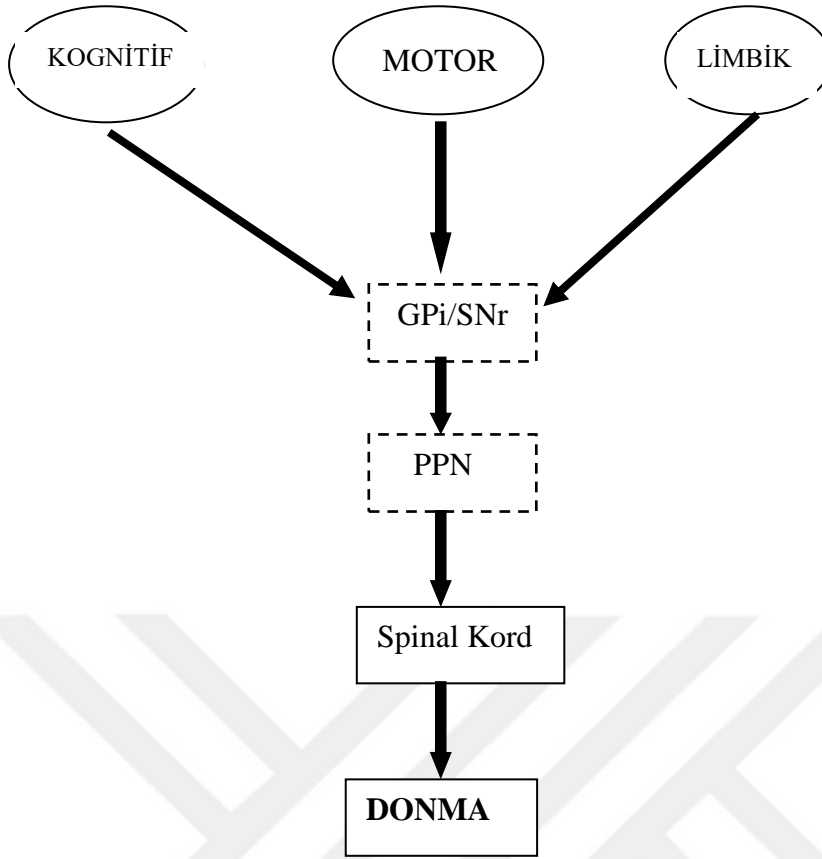
uyaranına başarılı inhibisyon yanıtı ve tıkla emrine yanıt esnasında sağlıklı bireylerde teta frekans gücü artmaktadır (243-252).

Çalışmamızda uygulamış olduğumuz GoNogo paradigmasında frontosantral bölgede tedavi sonrasında teta band frekansında aktivitenin artmış olduğu görülmektedir. Teta aktivitesindeki düzelme kognitif testlerin sonucuyla da uyumlu bulunmaktadır. Çalışmamızın neticesinde pre-SMA bölgesine TMS uyarımı sonrası frontal bölgede kognitif görev esnasında teta frekansında istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da gelişme sağlandığı görülmektedir. Sonuçlarımız pre-SMA bölgesinin kognitif fonksiyonları gerçekleştirmede rol alırken, görev adaptasyonu ve kognitif esneklik için anahtar özellikte olduğu çalışmaları da desteklemektedir. Ayrıca inhibisyon yanıtındaki doğruluk oranı ve reaksiyon sürelerindeki gelişme göz önüne alındığında bulgularımız pre-SMA bölgesinin yanıt inhibisyonu ve reaksiyon süresini belirleme işlemlerinde görev aldığı yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir (252-266).

Donma atağı her ne kadar motor defisit gibi görülse de aslında motor, kognitif ve limbik sistem defisitlerini içermektedir (267-270). Beyinde bilgi işleme ile ilgili kapasitedeki bozulmuş patofizyolojik model sebebiyle sinyallerdeki karışıklığın artmasıyla atak ortaya çıkmaktadır.

Motor, kognitif ve/veya limbik sistem döngülerindeki artan talep dopamini tükenmiş olan Substantia nigra aşırı aktivasyona sebep olmaktadır. Artmış aktivasyon Globus Pallidus İnternus içerisindeki aktivasyonu arttırarak, Pedinkulopontin nukleusta inhibisyona sebep olmaktadır, bu sebepten ötürü motor plan spinal korda iletilememektedir (270-273) (Şekil 7.1).

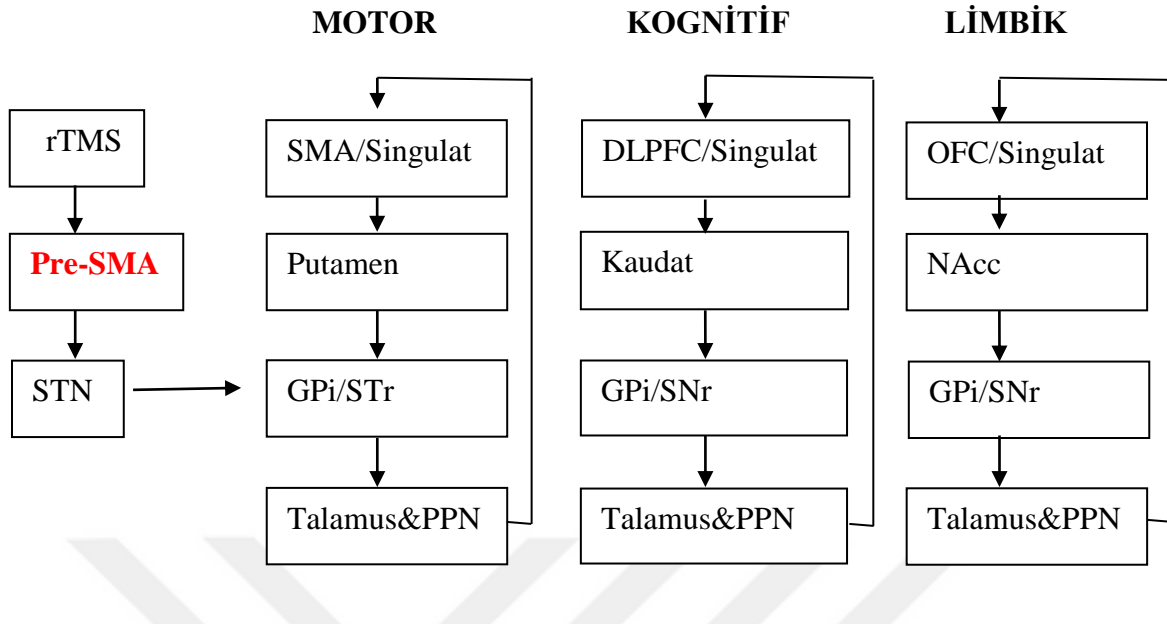
STN ve PPN, kesin olmamakla birlikte donma atakları için anahtar bölgeler olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalar ile PPN veya STN üzerine çeşitli müdahaleler sonrası donma ataklarında kısmen iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (274-276). Ancak bu müdahalelerde bir döngü hedeflenmiş, motor, kognitif ve limbik döngülerin tamamına etki edecek tedavi protokolü oluşturulamamıştır.



**Şekil 7.1:** Motor, kognitif ve limbik döngülerin GPi ve SNr üzerindeki fonksiyonel entegrasyonu.

Pre-SMA, hem dışsal uyaran ile hem de içsel motivasyona uygun motor plan seçiminde etkili olan bölgedir. STN veya PPN'deki ossilatör aktivitenin değişim sebebi pre-SMA içerisindeki disfonksiyonel işleyiş olabilir. Global bir durumda pre-SMA'nın etkilenmesi bilgi işlem sürecini de ciddi anlamda etkileyecektir. Pre-SMA'nın motor planlar arasında eylemi değiştirme yetisinin etkilenmesi, pre-SMA'dan STN'ye bilginin zamanında verilememesine veya aynı anda birden fazla çelişki halindeki motor planın verilmesine sebep olacaktır. Pre-SMA'dan başlayacak sorun başka bir açıdan STN'deki ateşlenmeyi arttırarak bazalgangliyon input ve output yapılarındaki ateşlenme oranının artışına sebep olacaktır, bu ateşlenme oranındaki artış sebebiyle geçen süre uzayacak istenen hareketin ortaya çıkamaması yani donma atağı olarak tezahür edecektir(277-283).





**Şekil 7.2:** Mekanizma Özeti, Şekildeki paralel döngüler gelen bilginin fonksiyonel entegrasyonunu sağlar ve uygun yanıt modülasyonunu gerçekleştirir. STN, Subtalamik nukleus; SMA, suplemer motor alan; DLPFC, Dorsolateral Prefrontal korteks; OFC, orbitofrontal korteks; Singulat, Singulat korteks; NAcc, Nukleus Akumbens, GPi, Globus Pallidus internus; STr, Striatum; SNr, Sunstantia Nigra pars retikulata; PPN, Pedinkulopontin nukleus (Lewis'tan uyarlanmıştır.)

Etkin tedavi, donma atağına sebep olabilecek nöral döngülerin tamamına tesir edilerek sağlanabilir. Biz rTMS uyarımı ile pre-SMA bölgesi içerisinde eksitator etki yaparak motor, kognitif ve limbik nöral döngülere etki ettiğimizi düşünmekteyiz. Pre-SMA içerisindeki düzelmiş aktivite sayesinde, STN içerisinde aşırı aktivasyon artışı olmayacaktır. Bu sayede Globus Pallidus internus içerisinde aktivasyon artışı olmayacak ve Pedinkulopontin nukleus inhibisyona uğramayacaktır. Motor plan spinal korda zamanında ve doğru şekilde iletilebilecektir. Artmış motor, kognitif veya limbik döngü talepleri için pre-SMA'daki aktivasyon aynı mekanizma ile tüm döngülere etki edebilecektir.

Pre-SMA bölgesine rTMS uyarımı sonrası elde edilen donma ataklarındaki anlamlı iyileşme göz önüne alındığında çalışmamız, pre-SMA'nın donma ataklarında anahtar role sahip olduğu ve pre-SMA bölgesinin motor, kognitif ve limbik pek çok fonksiyonda aktif rol aldığını göstermektedir.

Sonuç olarak, Parkinson hastalarında pre-SMA bölgesinin rTMS tedavisi ile başta donma atakları olmak üzere yürüme ve denge fonksiyonlarında, motor semptomlarda iyileşme sağlandığı; non-motor semptomlar, kognitif ve limbik pek çok alanda gelişmelerin gerçekleştiği, aynı zamanda TMS uyarımı ile beyin dalga frekanslarına etki edilebildiği çalışmamızın neticesinde görülmektedir. Bu çalışmanın, atakların patofizyolojisi hakkında önemli ipuçları içerdiğini düşünmekteyiz



## 8. SONUÇ

Donma ataklı Parkinson hastalarının pre-SMA bölgelerine rTMS uygulaması yaparak, uygulamanın donma fenomenine ve hastalığın bilişsel, davranışsal semptomları üzerine etkisini incelediğimiz çalışmamızda; tedavi sonrasında kişilerin genel olarak yaşadıkları donma atakları ve motor problemlerin hafiflemesi ile bireylerin mobilite düzeyinin arttığı, kognitif becerilerinin geliştiği; davranışsal semptomların ve motor olmayan belirtilerin iyileşme göstermesi ile yaşam kalitesinin yükseldiği bulunmuştur. Bulgularımız neticesinde, pre-SMA bölgesinin TMS ile uyarımı sonrası alfa, beta ve teta bandlarındaki aktivitelerde istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da bir miktar artış olduğu görülmüştür.

Bugüne kadar Parkinsonlu hastalar için TMS protokollerinde kanıta dayalı değişiklikler kısmen araştırılmıştır ve bu bulgulara göre rTMS protokollerinin mevcut seçeneklerden daha etkili ve daha güçlü potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar motor semptomlarda iyileştirici etkiyi gösterirken donma atakları üzerine yoğunlaşmamıştır. Çalışmamızın literatür taramasından bilindiği üzere, donma ataklarının tedavisi için farmakolojik tedaviye ilaveten pre-SMA bölgesi üzerine yüksek frekanslı rTMS uygulamasının kısa dönem sonuçlarını ve beyindeki frekans değişiklikleri ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olma özelliğine sahip olduğu düşünülmektedir.

Bulgularımız, donma ataklı Parkinson hastalarında alternatif gibi görünen TMS tekniğinin aslında motor, kognitif ve davranışsal profilin farklı alanları üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu bulgular, ilaç tedavisine ilaveten uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin farmakolojik tedavinin yanı sıra hastalığa karşı en etkin tedaviyi oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Donma ataklarının patofizyolojisinin anlaşılabilmesi, donma atakları yaşayan Parkinson hastalarının mobilite düzeylerinin arttırılabilmesi ve bilime katkı

sağlanabilmesi adına, çalışmanın katılımcı sayısı arttırılarak kısa ve uzun dönem sonuçları üzerine daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda özellikle donma ataklarının tedavisi üzerinde durulmuştur. Tedavi sonrasındaki sonuçlar, istatistiksel açıdan anlamlı derecede donma ataklarının hafiflemiş olduğu, yürüme ve denge fonksiyonları başta olmak üzere motor semptomların iyileştiği şeklindedir. Çalışmamız rTMS etkisinin kognitif durum, davranışsal semptomlar, motor olmayan belirtiler ve yaşam kalitesine de olumlu etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamız, Parkinson hastalığında görülen bozulmuş beyin dalga frekansında düzelmenin rTMS uyarımı sonrası elde edilebileceğini düşündürmektedir. Pre-SMA üzerine uyarım sonucu donma ataklarındaki iyileşme, bize atakların patofizyolojisi hakkında önemli ipuçları vermektedir. Çalışmamız Parkinson hastalığında dondurucu davranış için yeni nesil terapötik ilerlemeleri geliştirmeye yardımcı olacaktır.

## 9. KAYNAKLAR

1. Bennett DA, Beckett LA ve ark. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med.* Jan 11;334(2):71-6 (1996).
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 368–376 (2008).
3. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20:415–455 (1973)
4. Parkinson J. An essay on the shaking palsy (reprinted from 1817). *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 223–236 10.1176/appi.neuropsych.14.2.223(2002).
5. Giladi N, Kao R., Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov. Disord.* 12, 302–305 10.1002/mds.870120307 (1997).
6. Nutt J. G., Bloem B. R., Giladi N., Hallett M., Horak F. B., Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 10, 734–744 10.1016/S1474-4422(11)70143-0 (2011).
7. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 56:1712–1721(2001).
8. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V ve ark. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 42, 333–339 (1992).
9. Jacobs J. V, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp. Neurol.* 215, 334–341 10.1016/j.expneurol.2008.10.019 (2009).
10. Lewis SJ, Barker RA, A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* Jun; 15(5):333-8 (2009).

11. Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov. Disord.* 25, 2563–2570 10.1002/mds.23327(2010).
12. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, 395–400 10.1002/mds.21850(2008).
13. Naismith SL, Lewis SJG. A novel paradigm for modelling freezing of gait in Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* 17, 984–987 10.1016/j.jocn.2009.12.006(2010).
14. Shine JM, Naismith SL, Palavra NC, Lewis SJG, Moore ST, Dilda V, et al. Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 388–390 10.1016/j.parkreldis.2012.07.015(2012).
15. Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, Zeischka P, Spildooren J, Vercruyse S, et al. Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit. *Neuroscience* 206, 144–154 10.1016/j.neuroscience.2011.12.048(2012).
16. Matar E, Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG. Using virtual reality to explore the role of conflict resolution and environmental salience in freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 10.1016/j.parkreldis.2013.06.002(2013).
17. Giladi N and Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 248, 173–176(2006).
18. Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw.* 19, 1120–1136 10.1016/j.neunet.2006.03.006(2006).
19. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 123, 1767–1783 10.1093/brain/123.9.1767(2000).
20. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn. Psychol.* 41, 49–100 10.1006/cogp.1999.0734(2000).

21. Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG. The pathophysiological mechanisms underlying freezing of gait in Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* 18, 1154–1157 10.1016/j.jocn.2011.02.007(2011).
22. Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Gilat M, Pearson M, et al. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain*136(Pt 4), 1204–1215 10.1093/brain/awt049(2013).
23. Ferraye M.U ve ark. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, 70(16 Pt 2), 1431-1437(2008).
24. Moreau C ve ark. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: A multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 11(7), 589-596(2012).
25. Allen NE ve ark. The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord*, 25(9), 1217-1225 (2010).
26. Donovan S ve ark. Laserlight cues for gait freezing in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(4), 240-245 (2011).
27. Kadivar Z., Corcos DM., Foto J., and Hondzinski J.M. Effect of step training and rhythmic auditory stimulation on functional performance in Parkinson patients. *Neurorehabil Neural Repair*, 25(7), 626-635(2011).
28. Tomlinson CL ve ark. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD002817 (2013).
29. Fregni F. and Pascual-Leone, A. Technology insight: Noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*, 3(7), 383-393(2007).
30. Handojoseno AMA ve ark. The detection of Freezing of Gait in Parkinson's disease patients using EEG signals based on wavelet decomposition. in *Proc. 34th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 69-72 (2012).

31. Vercruyssen, Joke Spildooren, Elke Heremans ve ark. Abnormalities and Cue Dependence of Rhythmical Upper-Limb Movements in Parkinson Patients With Freezing of Gait (2012) *Neurorehabilitation & Neural Repair*
32. Duvosin R, History of parkinsonism. *Pharmacol Ther.* 1987;32(1):1-17
33. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 68(5):384–386 (2006).
34. McNamara P, Stavitsky K, Harris E, Szent-Imrey O, Durso R. Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry,* 25 (5), 519-524(2010).
35. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol,* 8 (5), 464-474(2009).
36. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol,* 256 Suppl 3, 293-298(2009).
37. Çakmur R (2003). Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Neur ;*1(3):160-3(2003).
38. Spiker S, Boose A, Breit S, et al. Long-term measurement of tremor. *Mov Disord;* 13(Suppl. 3): 81-4 (1998).
39. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders (5th bs.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins(2007).*
40. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J NeurolNeurosurg Psychiatry,* 79 (4), 368-376(2008).
41. Kızıltan G. Parkinson Hastalığının Hareketle İlişkili ve İlişkisiz Belirti ve Bulguları. Elibol B (Ed.). *Hareket Hastalıkları (s. 113-128). Ankara: Rotatıp Kitabevi(2011).*
42. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurol;* 5: 235-45 (2006).
43. Berg KO, Maki BE, Williams JI, Holliday PJ, Wood-Dauphinee SL. Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. *Arch Phys Med Rehabil,* 73 (11), 1073-1080(1992).



44. Fahn S. Ve ark;The freezing phenomenon in parkinsonism. *Adv Neurol* 67:53–63 (1995).
45. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*;56:1712e21 (2001).
46. Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J. Clin. Neurosci.* 10, 584–588 10.1016/S0967-5868(03)00192-9(2003).
47. Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, de Mari M, Iliceto G, Tronci P, Serlenga L. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 38:297–301(1997).
48. Henry A, Schapira V, Olanow CV. *Principles Of Treatment In Parkinson's Disease.* Butterworth-Heinemann/Elsevier., Philadelphia, 372s. (2005)
49. Vercruyse, Joke Spildooren, Elke Heremans ve ark. Abnormalities and Cue Dependence of Rhythmical Upper-Limb Movements in Parkinson Patients With Freezing of Gait (2012) *Neurorehabilitation & Neural Repair*
50. Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, Ianse R, Morris ME. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*;92:1159–1165 (2011).
51. Gray P, Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs* 32:222–228(2000).
52. Shine JM, Matar E, Bolitho SJ, Dilda V, Morris TR. Modeling freezing of gait in Parkinson's disease with a virtual reality paradigm. *Gait Posture*38, 104–108 10.1016/j.gaitpost.2012.10.026(2012).
53. Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Spildooren J, Vercruyse S, Nieuwboer A, Kerckhofs E, Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabil Neural Repair.* Oct; 25(8):765-73 (2011).
54. Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG. The Pathophysiological Mechanisms Underlying Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *J Clin Neurosci*, 18 (9): 1154–1157 (2011).

55. Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, 781–787 10.1016/j.parkreldis.2012.03.018(2012).
56. Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain* 134, 59–72 10.1093/brain/awq324(2010).
57. Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 195–218 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547(2008).
58. Schweder PM, Hansen PC, Green AL, Quaghebeur G, Stein J, Aziz TZ. Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait. *Neuroreport* 21, 914–916 10.1097/WNR.0b013e32833ce5f1(2010).
59. Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Nutt JG, Fair DA. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain* 136, 2405–2418 10.1093/brain/awt172. (2013).
60. Alexander GE, DeLong MR. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357–381. 10.1146/annurev.ne.09.030186.002041(1986).
61. Bartels AL, Leenders KL. Brain imaging in patients with freezing of gait. *Mov. Disord.* 23Suppl. 2, S461–S467 10.1002/mds.21912(2008).
62. Snijders AH, Takakusaki K, Debu B, Lozano AM, Krishna V, Fasano A, Aziz TZ, Papa SM, Factor SA, Hallett M. Physiology of freezing of gait. *Ann Neurol.* 2016 Nov;80(5):644-659. doi: 10.1002/ana.24778. Epub (2016).
63. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318, 1309–1312 10.1126/science.1146157(2007).
64. Thobois S, Dominey P, Fraix V, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on actual and imagined movement in Parkinson's disease: a PET study. *J Neurol*;249:1689 –1698 (2002).
65. Singh A, Plate A, Kammermeier S, Mehrkens JH. Freezing of gait-related oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *Basal Ganglia* 3, 25–32 10.1016/j.baga.2012.10.002(2012).

66. Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, Hyam JA, Jenkinson N, Brittain JS, et al. Aspatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation. *Brain*135, 1446–1454 10.1093/brain/aws039 (2012).
67. Handojoseno A, Shine JM, Nguyen TN, Tran Y, Lewis SJG, Nguyen HT. Detection freezing of gait in Parkinson's disease patients using EEG signals based on wavelet decomposition. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 69–72 10.1109/EMBC.2012.6345873 (2012).
68. Nachev P, Kennard C, Husain M Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*, 9 (11): 856–869(2008).
69. Cavanagh JF, Frank MJ. Stop! stay tuned for more information. *Exp. Neurol.* 247, 289–291 10.1016/j.expneurol.2013.01.023(2013).
70. Haynes WIA, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J. Neurosci.* 33, 4804–4814 10.1523/JNEUROSCI.4674-12. (2013)
71. Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci. Res.* 50, 137–151 10.1016/j.neures.2004.06.015 (2004).
72. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord.* Feb 15; 23(3):329-42; quiz 472(2008).
73. Amboni M, Barone P, Iuppariello L, Lista I, Tranfaglia R, Fasano A, Picillo M, Vitale C, Santangelo G, Agosti V, Iavarone A, Sorrentino G. Gait patterns in Parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment. *Mov Disord.* Oct; 27(12):1536-43 (2012).
74. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol.*;6(1):63-74 (2007).
75. Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *GaitPosture.*16(1):1-14 (2002).

76. Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist*. 10:247-59 (2004).
77. Jacobs JV, Horak FB. External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot. *Exp. Brain Res.* 179, 29–42 10.1007/s00221-006-0763-5(2007).
78. Jacobs JV, Horak FB *J Neural Transm (Vienna)*. Cortical control of postural responses. 114(10):1339-48 (2007).
79. Jahn K, Deutschländer A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M, Brandt T *Neuroimage*. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. Jan 15; 39(2):786-92 (2008).
80. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*;130:1596–607 (2007).
81. Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM, Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci*. Jul 16; 23(15):6351-6 (2003).
82. Heremans, E., Nieuwboer, A., Spildooren, J., Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., et al. (in press). Motor and Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *J. Neural Transm.*
83. Amboni, M., Barone, P., Picillo, M., Cozzolino, A., Longo, K., Erro, R., et al. A two-year follow-up of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov. Disord.* 25, 800–802(2010).
84. Amboni, M., Cozzolino, A., Longo, K., Picillo, M., and Barone, P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, 395–400(2008).
85. Abraham Lieberman. Are Freezing of Gait (FOG) and panic related? *Journal of the Neurological Sciences*. Volume 248, Issues 1–2, Pages 219-222 (25 October 2006).

86. Penfield W, Welch K. The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 66:289–317 (1951).
87. Woolsey CN, Settlage PH, Meyer DR, Sencer W, Hamuy TP, Travis AM. Patterns of localization in precentral and “supplementary” motor area and their relation to the concept of a premotor area. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 30:238–264(1952).
88. Goldberg G. Supplementary motor area structure and function: Rev and hypotheses. *Behav Brain Sci* 8:567–616(1985)
89. Tanji J. The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res* 19:251–268(1994).
90. Luppino G, Matelli M, Camarda RM, Gallese V, Rizzolatti G. Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 311:463–482(1991).
91. Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J. A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J Neurophysiol* 68:653–662(1992).
92. Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 11:663–672(2001).
93. Muakkassa KF, Strick PL. Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized “premotor” areas. *Brain Res* 177:176–(1979)
94. Galea MP, Darian-Smith I. Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex* 4:166–194(1994).
95. He SQ, Dum RP, Strick PL. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci*(1995).
96. Petit L, Courtney SM, Ungerleider LG, Haxby JV. Sustained activity in the medial wall during working memory delays. *J Neurosci* 18:9429–9437(1998).

97. Coull JT, Vidal F, Nazarian B, Macar F. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science* 303:1506–1508(2004).
98. Lau HC, Rogers RD, Haggard P, Passingham RE. Attention to intention. *Science*. Feb 20; 303(5661):1208-10 (2004).
99. Tokuno H, Tanji J. Input organization of distal and proximal forelimb areas in the monkey primary motor cortex: a retrograde double labeling study. *J Comp Neurol* 333:199–209(1993).
100. Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338:114–140(1993).
101. Luppino G, Matelli M, Rizzolatti G. Cortico-cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Exp Brain Res* 82:214–218(1990).
102. Bates JF, Goldman-Rakic PS. Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 336:211–228(1993).
103. Lu MT, Preston JB, Strick PL. Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *J Comp Neurol* 341:375–392(1994).
104. Wang Y, Isoda M, Matsuzaka Y, Shima K, Tanji J. Prefrontal cortical cells projecting to the supplementary eye field and presupplementary motor area in the monkey. *Neurosci Res* 53:1–7. (2005)
105. Nachev P, Kennard C, Husain M Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*, 9 (11): 856–869(2008).
106. Behrens TE, Fox P, Laird A, Smith SM. What is the most interesting part of the brain? *Trends in Cognitive Sciences* (2012)
107. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.* 17:353–362 (1997).
108. Grafton ST, Arbib MA, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography: 2. Observation compared with imagination. *Exp. Brain Res.* 112:103–111 (1996).

109. Pollmann S, von Cramon DY. Object working memory and visuospatial processing: functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI. *Exp. Brain Res.* 133:12–22 (2000).
110. Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Sasaki Y, Fujimaki N, Putz B. Presupplementary motor area activation during sequence learning reflects visuo-motor association. *J. Neurosci.* 19:RC1 (1999).
111. Hikosaka O, Sakai K, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *J. Neurophysiol.* 76:617–621 (1996).
112. Deiber M.P, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RS. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp. Brain Res.* 84:393–402 (1991).
113. Garavan H, Ross TJ, Kaufman J, Stein EA. A midline dissociation between error-processing and response–conflict monitoring. *NeuroImage.* 20:1132–1139 (2003).
114. Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI *The Journal of Neuroscience,* 27 (14), p. 3743(2007).
115. Rushworth MF, Hadland KA, Paus T, Sipila PK. Role of the human medial frontal cortex in task switching: a combined fMRI and TMS study. *J Neurophysiol.* May; 87(5):2577-92 (2002).
116. Thaler D, Chen Y.-C, Nixon PD, Stern CE, Passingham RE. The functions of the medial premotor cortex *Experimental Brain Research,* 102 (3), pp. 445-460 (1995).
117. Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O. Effects of local inactivation of monkey medial frontal cortex in learning of sequential procedures *Journal of Neurophysiology,* 82 (2), pp. 1063-1068 (1999).
118. Blakemore S, Wolpert D, Frith C. Abnormalities in the awareness of action. *Trends Cogn. Sci.* 6, 237–242(2002).
119. Neubert FX, Mars RB, Buch ER, Olivier E, Rushworth MF. Cortical and subcortical interactions during action reprogramming and their related

- white matter pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:13240–13245, doi:10.1073/pnas.1000674107, pmid:20622155(2010).
120. Swann NC, Cai W, Conner CR, Pieters TA, Claffey MP, George JS, Aron AR, Tandon N. Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action: electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *Neuroimage* 59:2860–2870(2012).
  121. Herz DM, Christensen MS, Bruggemann N, Hulme OJ, Ridderinkhof KR, Madsen KH and Siebner HR. Motivational Tuning of Fronto-Subthalamic Connectivity Facilitates Control of Action Impulses *Journal of Neuroscience* 26 February, 34 (9) 3210-3217(2014).
  122. Curtis CE, D'Esposito M. Success and failure suppressing reflexive behavior *Journal of Cognitive Neuroscience*, pp. 409-418(2003).
  123. Isoda M, Hikosaka O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex *Nature Neuroscience*, pp. 240-248(2007).
  124. Ullsperger M, Cramon DY. Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs *NeuroImage*, pp. 1387-1401(2001).
  125. Nachev P, Wydell H, O'Neill K, Husain M, Kennard C. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *NeuroImage*, Volume 36, Supplement 2, Pages T155-T163(2007).
  126. Amador N, Fried I. Single-neuron activity in the human supplementary motor area underlying preparation for action. *J. Neurosurg.* 100:250–259(2004).
  127. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. National Hospital Anticholinergics For Symptomatic Management Of Parkinson's Disease. By For Neurology And Neurosurgery, London, *Cochrane Database Syst Rev.* (2003).
  128. Olanow CW, Stern MB, Sethi KS. The Scientific And Clinical Basis For The Treatment Of Parkinson Disease. *Neurology*, 72: 1-136. (2009).
  129. Karataş Y. Parkinson Hastalığının Tedavisi. *Dahili Tıp Bilimleri. Farmakoloji.* Cilt 1, Sayı: 44. (2005)



130. Savaş A, Akbostancı C, Kanpolat Y. Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics.*, 1(2). (2008)
131. Francisco GE, Kothari S, Schiess MC, Kaldis T. Parkinson Hastalığı ve Diğer Hareket Bozukluğu Olan Hastaların Rehabilitasyonu., *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.*, Delisa JA. (Ed.), Arasıl T. (Çev Ed.), Güneş Kitapevi, s.809-828 (2007).
132. Çağlar B. Current Surgical Options For The Parkinson's Disease, With Special On Deep Brain Stimulation A Review Of Treatment Of Emphasis. *Turkish Neurosurgery*, 11: 1 – 8. (2001).
133. Oroz R, Obeso JA, Lang AE, Houeto L, Pollak P, Rehnrona P, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, at all. Bilateral Deep Brain Stimulation İn Parkinson's Disease: A Multicentre Study With 4 Years Follow-Up. *Brain*.128 (10): 2240-2249. (2005)
134. Bronstein JM, Tagliati M. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease An Expert Consensus and Review of Key Issues; *Arch Neurol*. 68(2):165 (2011).
135. Arias P, Cudeiro J. Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res* 186: 589–601.P. AriasJ. Cudeiro2008Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res*186589601(2008).
136. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR, Freezing of gait: a practical approach to management July, Pages 768-778 (2015).
137. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, Hallett M; Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease (2011).
138. Valentino F, Cosentino G; Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study, 30 April (2014).
139. Paulus W, Peterchev AV, Ridding M. Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms. *Handb Clin Neurol*. 2013;116C:329-342.

140. Kim, Min Su ve ark. Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease Restorative Neurology and Neuroscience, vol. 33, no. 4, pp. 521-530, 2015
141. Siebner HR Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. J Neurol Sci.;178(2):91-4. 15 Sep 2000
142. W.H.Chang ve ark. P029 Effects of dual-mode non-invasive brain stimulation on freezing of gait in patients with Parkinson's disease. Clinical Neurophysiology Volume 128, Issue 3, Page e23 March 2017.
143. Mitra von Papen ve ark. The effects of 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS on gait kinematics in Parkinson's disease Journal of Neural Transmission Volume 121, Issue 7, pp 743–754. July 2014
144. Mally J. Non-invasive brain stimulation(rTMS and tDCS) in patients with aphasia: Mode of action at the cellular level. Brain Research Bulletin. 9830-35 (2013).
145. Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Lazzaro VD. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. Brain Stimulation. 3. 95-118 (2010).
146. Gaby SP, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. Progress in Neurobiology. 93-59- 98, (2010).
147. Kamble N, Netravathi M, Pal PK. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in movement disorders: A review. Parkinsonism and Related Disorders. 695-707 (2014).
148. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation, diagnostic, therapeutic and research potential. Neurology. 68 (2007).
149. Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur JP, Cardenas- Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. Neurophysiologie Clinique. 40, 37-43 (2010).
150. Zheng XM. Regional cerebral blood flow changes in drug-resistant depressed patients following treatment with transcranial magnetic

- stimulation: A statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Res* 100, 75-80 (2000).
151. Behzad E, Robert Chen Chir; Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—Systematic review of controlled clinical trials (2008)
152. Boggio P, Felipe Frengi; Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression, 13 May (2005).
153. Lee SY, Kim MS, Chang WH, Cho JW, Youn JY, Kim YH. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on freezing of gait in patients with Parkinsonism. *Restor Neurol Neurosci*, 32(6), 743-753. (2014).
154. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 112-720 (2010).
155. Akbostancı MC, Balaban H, Atbasoglu C, Interrater Reliability of the Turkish Versions of Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Motor Examination Subscale and Abnormal Involuntary Movements Scale. *Parkinson Hast Hareket Boz Der*;3(2): 7-13 (2000).
156. Lang AET, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease in quantification of neurological deficit (ed TL munsat) Butterworths, Stoneham (1989).
157. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD; Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. Jul 1;6(3):165-170 (2000).
158. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R, Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med*:80:429-434(1986).
159. Ağırca D ve ark. ;Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesinin Türkçe' ye Uyarlanması, Geçerlilik ve Güvenilirliği. Yüksek lisans tezi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli (1994).

160. Şahin F, Yılmaz F, Özmaden A, Kotevolu N, Şahin T, Kuran B. Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale. *J GeriatrPhys Ther*, 31 (1), 32-37. (2008)
161. Brusse KJ, Zimdars S, Zalewski KR, Steffen TM. Testing functional performance in people with Parkinson disease. *Physical Therapy*;85(2): 134-141(2005).
162. Steffen T, Hacker T, Mollinger L. Age-and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, TimedUp & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther*;82: 128–137 (2002).
163. Güngen C, Ertan T, Eker E ve ark., Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *TürkPsikiyatri Dergisi*; 13: 273-281(2002).
164. Folstein MF; Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*; 12: 189-98 (1975).
165. Dinçer ED, Karakaş S, Modelling the relationship between the neuropsychological test of attention. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 18(1): 31-40 (2008).
166. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi kitabı, Türk Nöroloji Dergisi, Ufuk Matbaası, İstanbul (1997).
167. Parker DM, Crawford J. Assessment of frontal lobe dysfunction. Crawford J, Parker DM, McKinlay WA. *A handbook of neuropsychological assessment* Lawrence Erlbaum, Hove (1992).
168. Brodaty H, Moore C. The clock drawing test dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorder clinic. *Int Geriatr J Psychiatry*;12:619-627 (1997).
169. Wechsler D, Stone CP. *The Wechsler memory scales*. New York. Psychological corporation (1945).

170. Öktem Ö. Sözel bellek süreçleri testi (bir ön çalışma), Nöropsikiyatri arşivi;29(4):196-206(1992).
171. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea and Febiger (1983).
172. Cummings JL, Mega M, Gray K. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology; 44: 2308-14 (1994).
173. Akça Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, Sept. 28-Oct. 1, Istanbul, Turkey. Abstract Book P47, p. 58 (2005).
174. Özdemir F ve ark. WHICH QUESTIONS ARE IMPORTANT IN THE GERIATRIC DEPRESSION SCALE IN DEPRESSION AMONG THE ELDERLY? Türk Geriatri Dergisi; 7 (4): 184-190. Turkish Journal of Geriatrics (2004).
175. Çankaya Ş. Parkinson Hastalarında Motor Olmayan Bulguların NMSQ Anketi Kullanılarak Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi) T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya. (2010)
176. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. Qual Life Res;4:241-248(1995).
177. Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of pain. In: Loeser JD (ed). Bonica's management of pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;310-328(2001).
178. Tulunay M, Tulunay FC: Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. Editör Erdine S Ağrı;91-107(2000).
179. Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Zeiger C ve Todd C. Development and Initial Validation of the Falls Efficacy Scale-International. Age and Aging. 34, 614-619. (2005).
180. Ulus Y, Durmuş D, Akyol Y, Terzi Y, Bilgici A, Kuru Ö. Reliability and validity of the Turkish version of the Falls Efficacy Scale International (FES-I) in community dwelling older persons; Department of Physical

Medicine and Rehabilitation, Medical Faculty, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey, Department of Statistics, Faculty of Science and Arts, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey.

181. Başar E. EEG-Brain Dynamics. Relation between EEG and evoked potentials, Elsevier, Amsterdam(1980).
182. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN and Hobart G. Human brain potentials during the onset of sleep, *J. Neurophysiol.*,1, 24-37(1937).
183. Hayashi H, Iijima S, Sugita Y, Teshima Y, Tashiro T, Matsuo R, Yasoshima A, Hishikawa Y and Ishihara T. Appearance of frontal mid-line theta rhythm during sleep and its relation to mental activity, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*,66, 66-70(1986).
184. Castaño-Candamil S, Yoshimura M, Höhne J, David Martínez-Vargas J at al. Solving the EEG inverse problem based on space–time–frequency structured sparsity constraints. *NeuroImage*. 118-598–612, (2015).
185. Wingeier B, Tchong T, Koop MM, Hill BC, Heit G, Bronte-Stewart HM. Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 197:244–251(2006).
186. Liu Z, Woltering S, Lewis MD. Developmental change in EEG theta activity in the medial prefrontal cortex during response control, *NeuroImage* Volume 85, Part 2, 15 January, Pages 873-887(2014).
187. Casula EP, Tarantino V, Basso D, Arcara G, Marino G, Toffolo GM at al. Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: Insights from TMS-evoked potentials. *NeuroImage* YNIMG-11321; sayfa: 8; 4C: 4, 5, 6, (2014).
188. Dvorak J, Herdmann J, Theiler R, Grob D. Magnetic stimulation of motor cortex and motor roots for painless evaluation of central and proximal peripheral motor pathways. Normal values and clinical application in disorders of the lumbar spine. *Spine* 16:955–961(1991).
189. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A and The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 120(12): 2008–2039, (2009).

190. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 2011;10:734-744.
191. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinsons Dis* (2012)
192. Jeff M. Bronstein ve ark Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease An Expert Consensus and Review of Key Issues SECTION EDITOR: DAVID E. PLEASURE, MD. *Arch Neurol.* 2011;68(2):165-171. Published online October 11, 2010.
193. Alim Louis Benabid ve ark Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease *The Lancet Neurology* Volume 8, Issue 1, Pages 67-81, January 2009.
194. Frances M. Weaver ve ark. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease A Randomized Controlled Trial *JAMA.*301(1):63-73. (2009)
195. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley CM, Deane KH, Wheatley K, Ives N. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 9:CD002817. 2013
196. Konczak J, Corcos DM, Horak F, Poizner H, Shapiro M, Tuite P ve diğerleri. Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J Mot Behav,* 41 (6), 543-552. (2009)
197. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis,* 7 (5), 284-290. (2010)
198. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet,* 373 (9680), 2055-2066. (2009)
199. Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci,* 262 (1-2), 37-44. (2007)
200. Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport,* 5, 2517-2520. (1994).

201. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord.*;24(3):357–363 (2009).
202. Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76(12):1614–1623(2005).
203. Reithler J, Peters JC, Sack AT. Multimodal transcranial magnetic stimulation: using concurrent neuroimaging to reveal the neural network dynamics of noninvasive brain stimulation. *Prog Neurobiol.* 94(2):149–165(2011).
204. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. TMS induces alterations in brain monoamines. *J Neural Trans* 104:191–197.(1997)
205. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in caudate nucleus. *J Neurosci* 1;21(15):RC157. (2001).
206. Pinto S, Thobois S, Costes N, et al. Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson’s disease: a PET study. *Brain.* 127(pt 3):602–615(2004).
207. Jang DP, Min HK, Lee SY, et al. Functional neuroimaging of the 6-OHDA lesion rat model of Parkinson’s disease. *Neurosci Lett.* 513(2):187–192.(2012).
208. Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Lefaucheur MI, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson’s disease. *Clin Neurophysiol.*115:2530–41(2004).
209. Khedr EM, Farweez HM and Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson’s disease patients; *European Journal of Neurology*, 10: 567–572(2003).
210. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson’s disease. *Neuroreport* 10(3):589–94(1999).



211. Aron A, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. Triangulating a Cognitive Control Network Using Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Functional MRI. *J Neurosci*, 27 (14): 3743–3752. (2007)
212. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *J Neurosci*, 26 (9): 2424–2433(2006).
213. Zumer J, Brookes MJ, Stevenson CM, Francis ST, Morris PG. Relating BOLD fMRI and neural oscillations through convolution and optimal linear weighting. *NeuroImage*, 49 (2): 1479–1489(2010).
214. Brakedal B, Tysnes OB, Skeie GO, Larsen JP, Muller B. The factor structure of the UPDRS motor scores changes during early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 20(6):617-21(2014).
215. Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, Massion J. Forward versus backward oriented stepping movements in Parkinsonian patients. *Motor Control*, 4 (4), 453-468(2000).
216. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease First published: 19 June 2003
217. Tsuchiya H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 38, 645–654. (2000).
218. Amboni M., Cozzolino A., Longo K., Picillo M., Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, 395–400 10.1002/mds.21850(2008).
219. Zandbelt BB, Vink M, On the role of the striatum in response inhibition. *PLoS One*. Nov 4; 5(11):e13848 (2010).
220. Kenner NM, Mumford JA, Hommer RE, Skup M, Leibenluft E, Poldrack RA, Inhibitory motor control in response stopping and response switching. *J Neurosci*. Jun 23; 30(25):8512-8. (2010).
221. Verbruggen F, Aron AR, Stevens MA, Chambers CD, Theta burst stimulation dissociates attention and action updating in human inferior frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Aug 3; 107(31):13966-71. (2010).

222. Aarts E, Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, Bloem BR, Cools R. Aberrant reward processing in Parkinson's disease is associated with dopamine cell loss. *Neuroimage* 59:3339–3346 (2012).
223. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Paakkonen A, Riekkinen P, Sr. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 79: 159–165(1991).
224. Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF, Aziz T. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation, *Experimental Neurology*. Volume 213, Issue 1, September, Pages 108-113(2008).
225. Klimesch W. EEG-alpha rhythms and memory processes. *Int J Psychophysiol*;26:319–340( 1997).
226. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and Memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*. 29: 169–195 (1999).
227. Klimesch W, Schimke H, Schweiger J. Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroenceph clin Neurophysiol* 91:428–441 (1994).
228. Klimesch W, Doppelmayr M, Rohm D, Pollhuber D, Stadler W. Simultaneous desynchronization and synchronization of different alpha responses in the human electroencephalograph: a neglected paradox? *Neurosci Lett* 284:97–100 (2000).
- Fisch BJ. *Spelmann's EEG primer*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1991.
229. Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol*;26:31–49 (1997).
230. Marciani MG, Maschio M, Spanedda F, Caltagirone C, Gigli GL, Bernardi G. Quantitative EEG evaluation in normal elderly subjects during mental processes: age-related changes. *Int J Neurosci*;76:131–140 (1994).
231. Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Network*;19:1120–36 (2006).

232. Mitchell DJ, McNaughton N, Flanagan D, Kirk IJ. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta”. *Prog Neurobiol*;86:156–85 (2008).
233. Wiecki TV, Frank MJ. Neurocomputational models of motor and cognitive deficits in Parkinson’s disease. *Prog Brain Res*;183:275–97 (2010).
234. Sauseng PP, Klimesch WW, Freunberger RR, Pecherstorfer TT, Hanslmayr SS, Doppelmayr MM. Relevance of EEG alpha and theta oscillations during task switching. *Exp Brain Res*;170:295–301(2006).
235. Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci*;27:3743–52(2007).
236. Haynes WIA, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci*;33:4804–14 (2013).
237. Nigbur R, Ivanova G, Stürmer B. Theta power as a marker for cognitive interference. *Clin Neurophysiol*;122:2185–94 (2011).
238. Shine JM, Naismith SL, Palavra NC, Lewis SJG, Moore ST, Dilda V, et al. Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord*;19:388–90 (2012).
239. Basar E, Schürmann M, Sakowitz O. The selectively distributed theta system: functions. *Int J Psychophysiol*;39:197–212(2001).
240. Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and presupplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*;9:856–69 (2008).
241. Gatev PP, Darbin OO, Wichmann TT. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord*;21:1566–77 (2006).
242. Follett KA, Torres-Russotto D. Deep brain stimulation of globus pallidus interna, subthalamic nucleus, and pedunculo-pontine nucleus for Parkinson’s disease: which target? *Parkinsonism Relat Disord*;18:S165–7 (2012).

243. Kemp AH, Pierson JM, Helme RD. Quantitative electroencephalographic changes induced by odor detection and identification tasks: age related effects. *Arch Gerontol Geriatr*;33:95–107 (2001).
244. Sailer A, Dichgans J, Gerloff C. The influence of normal aging on the cortical processing of a simple motor task. *Neurology*;55:979–985(2000).
245. Basar E. Oscillations in "brain-body-mind"-A holistic view including the autonomous system, *Brain Res.*, 1235, 2-11 (2008)
246. Başar E, Rahn E, Demiralp T. Spontaneous eeg theta activity controls frontal visual evoked potential amplitudes, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 108 101-109 (1998)
247. Kühn AA, Kupsch A, Schneider G-H, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2006;23:1956–1960.
248. Nigbur R, Ivanova G, Stürmer B. Theta power as a marker for cognitive interference, *Clinical Neurophysiology* Volume 122, Issue 11, November, Pages 2185-2194(2011).
249. Liu Z, Woltering S, Lewis MD. Developmental change in EEG theta activity in the medial prefrontal cortex during response control, *NeuroImage* Volume 85, Part 2, 15 January, Pages 873-887(2014).
250. Giaquinto S, Nolfi G. The EEG in the normal elderly: a contribution to the interpretation of aging and dementia, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volume 63, Issue 6, June, Pages 540-546(1986).
251. Güntekin B, Saatçi E and Yener G. Decrease of evoked delta, theta and alpha coherence in alzheimer patients during a visual oddball paradigm, *Brain Research*, 1235, 109 –116. (2008).
252. Yener G, Güntekin B. And Basar E. Event-related deltaoscillatory responses of Alzheimer patients, *Eur. J. Neurol.*,15, 540-7. (2008).
253. Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology*, 112, 2224–2232. (2001).
254. Bruin KJ, Wijers AA, van Staveren ASJ. Response priming in a go/nogo task: Do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of

- response activation instead of inhibition? *Clinical Neurophysiology*, 112, 1660–1671. (2001).
255. Cavanagh JF, Wiecki TV, Cohen MX, Figueroa CM, Samanta J, Sherman SJ, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat. Neurosci.* 14, 1462–1467 10.1038/nn.2925(2011).
256. Cavanagh JF, Zambrano-Vazquez L, Allen JJB. Theta lingua franca: a common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology* 49, 220–238 10.1111/j.1469-8986.2011.01293.x (2012).
257. Ebmeier KP, Potter DD, Cochrane RH, Crawford JR, Stewart L, Calder SA et al. Event related potentials, reaction time, and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. *Biological Psychology*, 33, 73–89. (1992).
258. Franz EA, Miller J. Effects of response readiness on reaction time and force output in people with Parkinson's disease. *Brain*, 125, 1733–1750. (2002).
259. Gauggel S, Rieger M, Feghoff TA. Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 539–544. (2004).
260. Hansch, E. C., Syndulko, K., Cohen, S. N., Goldberg, Z. I., Potvin, A. R., & Tourtellotte, W. W. Cognition in Parkinson disease: An event-related potential perspective. *Annals of Neurology*, 11, 599–607. (1982).
261. Malone SM, Bernat EM. Theta and delta band activity explain N2 and P3 ERP component activity in a go/no-go task *Clinical Neurophysiology* Volume 125, Issue 1, January, Pages 124-132(2014).
262. Labutta RJ, Miles RB, Sanes JN, Hallett M. Motor program memory storage in Parkinson's disease patients tested with a delayed response task. *Movement Disorders*, 9, 218–222. (1994).
263. Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I, Parmet Y, Korczyn AD. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia*; 5: 23–28(1994).

264. Prasher D, Findley L. Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: An electrophysiological investigation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54, 603–609. (1991).
265. Rumbach L, Tranchant C, Viel JF, Warter JM. Event related potentials in Parkinson's disease: A 12-month follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 116, 148–151 (1993).
266. Sinanovic O, Kapidzic A, Kovacevic L, Hudic J, Smajlovic D. EEG frequency and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Med Arh*; 59: 286–287 (2005).
267. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730–6.
268. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983;106:257–70.
269. Lauterbach EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease. *Minerva Med* 2005;96:155–73.
270. Okuma Y, Yanagisawa N. The Clinical Spectrum of Freezing of Gait in Parkinson's Disease *Movement Disorders* Vol. 23, Suppl. 2, pp. S426–S430(2008).
271. Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Pearson M, Naismith SL et al. Differential neural activation patterns in patients with Parkinson's disease and freezing of gait in response to concurrent cognitive and motor load. *PLoS ONE* 8:e52602 10.1371/journal.pone.0052602(2013).
272. Shine JM, Matar E, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Pearson M et al. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. *Brain* (accepted) (2013).
273. Hikosaka O, Isoda M, Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends Cogn Sci. Apr*; 14(4):154-61(2010).

274. Alam M, Heissler HE, Schwabe K, Krauss JK, Deep brain stimulation of the pedunclopontine tegmental nucleus modulates neuronal hyperactivity and enhanced beta oscillatory activity of the subthalamic nucleus in the rat 6-hydroxydopamine model. *Exp Neurol.* Jan; 233(1):233-42(2012).
275. Ballanger B, Lozano AM, Moro E, van Eimeren T, Hamani C, Chen R, Cilia R, Houle S, Poon YY, Lang AE, Strafella AP, Cerebral blood flow changes induced by pedunclopontine nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: a [(15)O] H<sub>2</sub>O PET study. *Hum Brain Mapp.* Dec; 30(12):3901-9 (2009).
276. Barker At, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet.* 1:1106-110, (1985).
277. Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist.* Dec; 10(6):525-37 (2004).
278. Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11:667–689. (1991)
279. Koch G, Brusa L, Caltagirone C, Peppe A, Oliveri M, Stanzione P and Centonze D. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease, August 22, (2005).
280. Kennerley SW, Sakai K, Rushworth MF. Organization of action sequences and the role of the pre-SMA. *J. Neurophysiol.* 91:978–993(2004).
281. Shimamoto H , Morimitsu H , Sugita S , Nakahara K , Shigemori M, *Rinsho Shinkeigaku*; Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease; *Clinical Neurology* (1999).
282. Silvanto J, Pascual-Leone A. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* 21(1):1–10 (2008).
283. Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Rev*;38:309–27(2002).

## 10. EKLER

### EK-1

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih:

Sayın Gönüllü,

Bu çalışma, ‘Donma atakları ile seyreden Parkinson hastalarında alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak; Presuplementer alan TranskraniyalMagnetikStimulasyon (TMS) uyarımı’ amacıyla yapılmaktadır. Çalışmaya toplam 10 hasta alınacaktır; tedavi öncesi ve sonrası klinik değerlendirmeler yapılacaktır. Tüm gönüllü bireylere gereken standart ilaç tedavisi uygulanacaktır. Tedavi amacıyla yapılan uygulamalar ve tedavi öncesi, sonrası durumu değerlendirmek amacıyla yapılacak olan testler toplam 60 dakika sürecektir. Değerlendirmek amacıyla yapılacak olan testler ve Transkraniyal Manyetik Stimulasyon (TMS) uygulaması boyunca gönüllü birey acı hissetmeyecektir. Yapılan uygulamaların kanıtlanmış hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır.

Çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmamak veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Çalışmaya katıldığınız takdirde tetkik ve tedavi için sizden veya sosyal güvencenizi sağlayan kurumdan herhangi bir ek ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurulup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Yukarıda amacını ve yöntemini okuduğum ‘Donma atakları ile seyreden Parkinson hastalarında alternatif bir tedavi yaklaşımı; Presuplementer alan TranskraniyalMagnetikStimulasyon (TMS) uyarımı’ başlıklı çalışma hakkında soru



sorma ve tartişma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

Söz konusu klinik araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/varisimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.

Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,

Çalışmada elde edilen verilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivlenme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün adı soyadı:

İmza:

Veli adı soyadı:

İmza:

Doktor adı soyadı:

İmza:

Tanıklık eden kurum yetkilisinin Adı soyadı:

İmza:

**EK-2**

**PARKİNSON HASTALARINDA DEĞERLENDİRME FORMU**

AD SOYAD:

TARİH:

DOĞUM TARİHİ/ YAŞ:

CİNSİYET:

EĞİTİM DURUMU:

MESLEĞİ:

BOY ve KİLO:

DOMİNANT TARAF:

HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI/ HASTALIK SÜRESİ:

HASTALIK EVRESİ:

HASTALIK ALT EKSTREMİTE BAŞLANGIÇLI MI?

YÜRÜME YARDIMCISI KULLANIMI ve TİPİ:

DÜŞME:

SON 6 AY İÇERİSİNDEKİ DÜŞME SAYISI:

KOMORBİT HASTALIKLAR/ KULLANDIĞI İLAÇLAR:

İLAÇ KULLANIMI/ DOZ (mg/gün):

**L Dopa miktarı (mg):**

**L Dopa tedavisi (yıl):**

- LEVADOPA
- DOPAMİN RESEPTÖR AGONİSTİ
- AMANTADİN
- SELEGİLİNE
- ENTAKAPON DOZ

MOTOR SEMPTOM TİPİ:

- TREMOR- DOMİNANT
- AKİNETİK-RİJİT
- KARMA

## EK-3

### Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

#### I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

##### 1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutmada güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonunun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılmaz.

##### 2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünüm korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur, günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

##### 3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

##### 4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İçe kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

#### II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

"On/off" dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde "on" ve "off" dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. "on" ve "off" dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularımızı yanıtlayabilir.

##### 5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon
  - 0- Normal
  - 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
  - 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
  - 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
  - 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.
7. Yutma
  - 0- Normal.
  - 1- Nadiren yutma problemi.
  - 2- Ara sıra yutma problemi.
  - 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
  - 4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.
8. Yazı
  - 0- Normal
  - 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
  - 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
  - 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
  - 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.
9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma
  - 0- Normal.
  - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
  - 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
  - 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
  - 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.
10. Giyinme
  - 0- Normal.
  - 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
  - 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
  - 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
  - 4- Tamamen yarım gerekir.
11. Kişisel Temizlik
  - 0- Normal
  - 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
  - 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
  - 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
  - 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.
12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme
  - 0- Normal
  - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
  - 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
  - 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
  - 4- Yardımsız yapamaz.
13. Düşme (Donma ile İlişkiz)
  - 0- Yoktur
  - 1- Nadiren düşme.
  - 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
  - 3- Günde ortalama bir kere düşme.
  - 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma  
0- Yoktur.  
1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.  
2- Zaman zaman yürürken donma.  
3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.  
4- Donmaya bağlı sık sık düşme.
15. Yürüme  
0- Normal  
1- İlimlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.  
2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.  
3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.  
4- Destekle dahi hiç yürüyemez.
16. Tremor  
0- Yoktur  
1- Hafif ve seyrek olarak vardır.  
2- Orta derecededir, hastayı rahatsız eder.  
3- İleri derecededir, birçok aktiviteyi engeller.  
4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.
17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar  
0- Yoktur  
1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.  
2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı, ızdırap verici ölçüde değil.  
3- Sık sık ağrılı duyular.  
4- İzdırap verici ağrı.

### III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma  
0- Normal  
1- İlimlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.  
2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.  
3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.  
4- Anlaşamaz.
19. Yüz İfadesi  
0- Normal  
1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)  
2- İlimlı, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.  
3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.  
4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.
20. İstirahat Tremoru  
0- Yoktur  
1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.  
2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.  
3- Orta amplitüdü ve çoğu zaman vardır.  
4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor
- 0- Yoktur
  - 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
  - 2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.
  - 3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
  - 4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller
22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)
- 0- Yoktur
  - 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
  - 2- Hafif - orta derecededir.
  - 3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.
  - 4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlükle gerçekleştirilir.
23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)
- 0- Normal
  - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
  - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
  - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.
  - 4- Hareket çok güç yapılabilir
24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)
- 0- Normal
  - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
  - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
  - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
  - 4- Hareket çok güç yapılabilir.
25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)
- 0- Normal
  - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme
  - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
  - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
  - 4- Hareket çok güç yapılabilir.
26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)
- 0- Normal
  - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
  - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
  - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
  - 4- Hareket çok güç yapılabilir.
27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)
- 0- Normal
  - 1- Yavaştır, birden fazla girişim gerekebilir.
  - 2- Sandalyenin kolundan destek olarak yapılabilir.

- 3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
- 4- Yardımsız kalkamaz.

#### 28. Postür

- 0- Normal erekte postür.
- 1- Tam olarak erekte postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.
- 2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldır, bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.
- 3- Kifoza birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir, bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.
- 4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

#### 29. Yürüme

- 0- Normal
- 1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürürebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.
- 2- Güçlülükte yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez, giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.
- 3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.
- 4- Destekle bile hiç yürüyemez.

#### 30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır)

- 0- Normal.
- 1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.
- 2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.
- 3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.
- 4- Destek olmadan ayakta duramaz.

#### 31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur).

- 0- Yoktur
- 1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.
- 2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.
- 3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.
- 4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

#### IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

##### A. DİSKİNEZİLER

#### 32. Süre: Diskinezi uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'ini
- 2- Günün %26-50'sini
- 3- Günün %51-75'ini
- 4- Günün %76-100'ünü

#### 33. Diskinezi ne kadar özürülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

- 0- Özürülük yaratmaz.
- 1- Hafif derecede özürülük
- 2- Orta derecede özürülük
- 3- Ağır derecede özürülük
- 4- Tamamen

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

- 0- Ağrılı diskenizi yoktur
- 1- Hafif derecededir
- 2- Orta derecededir
- 3- Şiddetlidir
- 4- Ağırdir

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

#### B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

- 0- Hayır
- 1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

- 0- Hayır
- 1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'i
- 2- Günün %26-50'si
- 3- Günün %51-75'i
- 4- Günün %76-100'ü

#### C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet



## **EK-4**

### **HOEHN VE YAHR PARKINSON SINIFLANDIRMASI**

#### **1-) EVRE I**

1. Bulgu ve belirtiler sadece vücudun tek bir tarafında
2. Hafif derece semptomlar
3. Semptomlar sıkıntı verir, fakat özüre neden olmaz
4. Genellikle bir ekstremitede tremor var
5. Hastanın yakınları postürde, lokomotor aktivitelerde ve yüz ifadesindeki değişiklikleri fark ederler.

#### **2-) EVRE II**

1. Semptomlar bilateraldir.
2. Minimal özüre sahip
3. Postür ve yürüyüş etkilenmiştir.

#### **3-) EVRE III**

1. Vücut hareketleri önemli derecede azalmıştır.
2. Ayakta durma veya yürüme sırasında dengenin erken bozuklukları vardır.
3. Yaygın orta şiddetli disfonksiyon

#### **4-) EVRE IV**

1. Ciddi semptomlar
2. Kısa mesafe yürüyebilir.
3. Rijidite ve bradikinezi mevcut
4. Tek başına yaşayamaz
5. Erken aşamadan daha az tremor olabilir.

#### **5-) EVRE V**

1. Kaşektik aşama
2. Tam yetersizlik
3. Ayakta duramaz veya yürüyemez
4. Sürekli hemşirelik bakımı gerekli.

**EK-5****PARKİNSON HASTALIĞI NON-MOTOR SEMPTOMLAR ANKETİ**

AD:

TARİH:

CİNSİYET:

YAŞ:

Parkinson Hastalığının Hareket ile ilgili Olmayan Bulguları (Son 1 Ay Düşünülerek)

	EVET	HAYIR
GÜN İÇİNDE SALYA AKMASI		
TAT YA DA KOKU ALMADA AZALMA VEYA KAYIP		
YİYECEK VEYA İÇECEKLERİ ÇİGNEME YA DA YUTMADA ZORLUK		
KUSMA YA DA BULANTI		
HAFTADA 3TEN AZ DIŞKILAMA YA DA DIŞKIYI ATMADA ZORLUK		
DIŞKI TUTAMAMA		
TUVALETEN SONRA BAĞIRSAKLARDA TAM BOŞALAMAMA HİSSİ		
ACİL TUVALET İHTİYACI GEREKTİREN İDRAR SIKIŞMASI		
GECE DÜZENLİ OLARAK İDRAR İÇİN UYANMA		
AÇIKLANAMAYAN AĞRILAR (ARTİRİT GİBİ BİLİNER SEBEPLER DIŞINDA)		
AÇIKLANAMAYAN KİLO DEĞİŞİKLİĞİ (DİYETE BAĞLI OLMAYAN)		
YAKIN ZAMANDA OLAN OLAYLARI YA DA YAPILACAKLARI UNUTMA		
ETRAFA OLAN İLGİDE AZALMA		
ORADA OLMADIĞI SÖYLENEN YA DA SİZİN OLMADIĞINI BİLDİĞİNİZ ŞEYLERİ GÖRME YA DA DUYMA		
KONSANTRASYON YA DA ODAKLANMA ZORLUĞU		
ÜZÜNTÜLÜ HİSSETME		
KAYGILI OLMAK YA DA PANİK HİSSETMEK		
OTURURKEN ANİDEN AYAĞA KALKARKEN SERSEMME VEYA GÜÇSÜZLÜK		
DÜŞME		
ÇALIŞMA, ARAÇ SÜRME YA DA YEME AKTİVİTELERİ SIRASINDA UYANIK KALMADA ZORLUK		
GECE UYKUYA DALMAKTA YA DA GECE UYKUDA		

KALMAKTA ZORLUK		
YOĞUN, CANLI RÜYALAR VEYA KABUS		
UYKUDA RÜYAYI CANLANDIRIYORMUŞ GİBİ HAREKETLER YAPMA YA DA KONUŞMA		
GECE YA DA İSTİRAHAT HALİNDEYKEN BACAKLARDA HOŞ OLMAYAN DUYUMSAMALAR		
BACAKLARDA ŞİŞLİK		
YOĞUN TERLEME		
ÇİFT GÖRME		
GERÇEKTE OLMAYAN OLAYLARIN SÜREKLİ SİZE YAPILDIĞI İNANCI		
AZALMIŞ CİNSEL İSTEK		
CİNSEL İLİŞKİDE ZORLANMA		



## EK-6

### Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39)

"Geçen ay boyunca" Parkinson hastalığı nedeniyle aşağıdakileri hangi sıklıkta yaşadınız?  
(her soru için tek kutucuk işaretlenecektir)

	Hiçbir zaman 0	Nadiren 1	Bazen 2	Çoğunlukla 3	Her zaman 4
1. Eskiden boş vaktinizde yapmaktan hoşlandığınız şeyleri yapmakta güçlük çektiniz mi?					
2. Tamirat, ev işleri, yemek pişirme gibi işleri yapmakta güçlük çektiniz mi?					
3. Alışveriş çantalarını taşımakta güçlük çektiniz mi?					
4. Yaklaşık 1 km yürürken güçlük çektiniz mi?					
5. Yaklaşık 100 m yürürken güçlük çektiniz mi?					
6. Ev dışında istediğiniz gibi dolaşmakta güçlük çektiniz mi?					
7. Toplum içine çıkmakta güçlük çektiniz mi?					
8. Dışarı çıktığınızda başka birinin yardımına gerek duydunuz mu?					
9. Toplum içinde düşeceğinizden korktunuz yada endişelendiniz mi?					
10. İsteddiğinizden daha fazla eve bağlı kaldınız mı?					
11. Yıkanmakta güçlük çektiniz mi?					
12. Giyinmekte güçlük çektiniz mi?					
13. Düğme ilükleme yada ayakkabı bağlamakta güçlük çektiniz mi?					
14. Okunaklı yazı yazmakta güçlük çektiniz mi?					
15. Yiyecekleri kesmekte güçlük çektiniz mi?					

16. İçecekleri dökmeden tutmakta güçlük çektiniz mi?					
17. Kendinizi kederli hissettiniz mi?					
18. Kendinizi terk edilmiş ve yalnız hissettiniz mi?					
19. Kendinizi ağlamaklı hissettiniz ya da ağladınız mı?					
20. Kendinizi kuzgun ya da huysuz hissettiniz mi?					
21. Kendinizi endişeli hissettiniz mi?					
22. Geleceğinizle ilgili endişeleriniz oldu mu?					
23. Kendinizi parkinson hastalığınızı başkalarından gizlemek zorunda hissettiniz mi?					
24. Toplum içinde yemek yemeniz ya da bir şey içmeniz gereken durumlardan kaçındınız mı?					
25. Toplum içindeyken parkinson hastalığınız nedeni ile utanç duyduunuz mu?					
26. Diğer insanların size göstereceği tepki nedeniyle endişelendiniz mi?					
27. Yakın kişisel ilişkilerinizde zorluk çektiniz mi?					
28. Eşinizden gerektiği kadar destek almadığınızı hissettiniz mi? (Eşiniz yoksa 'yok' yazınız)					
29. Aile ya da yakın arkadaşlarınızdan gerek duyduğunuz desteği alamadığınız oldu mu?					
30. Gündüz ansızın uykuya daldınız mı?					
31. Kitap okur ya da televizyon seyredirken dikkatinizi toplamakta güçlük çektiniz mi?					
32. Hafızanızı zayıf hissettiniz mi?					

33. Kabus ya da uyanırken hayaller gördünüz mü?					
34. Konuşma güçlüğünüz oldu mu?					
35. İnsanlarla düzgün iletişim kurmakta güçlük çektiniz mi?					
36. İnsanlar tarafından gözardı edildiniz mi?					
37. Ağrılı kas kramrı ya da kasılması geçirdiniz mi?					
38. Eklemeleriniz ya da bedeninizde ağrı ya da acı hissettiniz mi?					
39. Bedenizi rahatsız olacak kadar sıcak ya da soğuk hissettiniz mi? (hararet hissi/üşüme)					



**EK-7**

**THE FREEZING OF GAIT QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH  
PARKINSON'S DISEASE**

**AD SOYAD:**

**TARİH:**

1) EN KÖTÜ DURUMDAYKEN, YÜRÜMEN

**0** NORMAL

**1** HEMEN HEMEN NORMAL-BİR DERECE YAVAŞLAMIŞ

**2** YAVAŞ AMA TAM BAĞIMSIZ

**3** YARDIMCI BİR KİŞİ VEYA YÜRÜYÜŞ ALETİ GEREKLİ

**4** YÜRÜMEYE GÜCÜ YETMİYOR

2) YÜRÜMENİZDEKİ ZORLUK GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTENİZİ VE  
BAĞIMSIZLIĞINI ETKİLER Mİ?

**0** HİÇ ETKİLEMEZ

**1** AZ

**2** AZ ÇOK

**3** ŞİDDETLİ

**4** YÜRÜMEYE GÜCÜ YETMİYOR

3) YÜRÜME SIRASINDA, DÖNERKEN VEYA YÜRÜMEYE  
BAŞLAYACAĞINIZ ZAMAN AYAKLARINIZI YERE YAPIŞMIŞ GİBİ  
HİSSEDER MİSİNİZ?

**0** ASLA

**1** ÇOK NADİR- AYDA BİR KEZ

**2** NADİREN- HAFTADA BİR KEZ

**3** SIK- GÜNDE BİR KEZ

**4** YÜRÜDÜĞÜM HER ZAMAN

4) DONMA OLAYI EN FAZLA NE KADAR SÜRÜMÜŞTÜR?

**0 ASLA OLMADI**

**1 1-2 SANİYE**

**2 3-10 SANİYE**

**3 11-30 SANİYE**

**4 30 SANİYEDEN ÖNCE YÜRÜYEMEM**

**5) İLK ADIMI ATACAĞINIZ ZAMAN FREEZİNG (TAKILMANIZ) NE KADAR SÜRER?**

**0 HİÇ OLMAZ**

**1 YÜRÜMEYE BAŞLAMAM 1 SANİYEDEN FAZLA SÜRER**

**2 YÜRÜMEYE BAŞLAMAM 3 SANİYEDEN FAZLA SÜRER**

**3 YÜRÜMEYE BAŞLAMAM 10 SANİYEDEN FAZLA SÜRER**

**4 YÜRÜMEYE BAŞLAMAM 30 SANİYEDEN FAZLA SÜRER**

**6) DÖNECEĞİNİZ ZAMAN FREEZİNG (TAKILMANIZ) NE KADAR SÜRER?**

**0 HİÇ OLMAZ**

**1 1-2 SANİYE İÇİNDE DÖNMEYE DEVAM EDEBİLİRİM**

**2 3-10 SANİYE İÇİNDE DÖNMEYE DEVAM EDEBİLİRİM**

**3 11-30 SANİYE İÇİNDE DÖNMEYE DEVAM EDEBİLİRİM**

**4 30 SANİYEDEN ÖNCE DÖNEMEM**

**TOTAL SKOR:**

### **TEST HAKKINDA**

Test 0-24 puan aralığında değerlendirilir. Yüksek puan ciddi freezing var demektir.

Testi yapmadan önce hastanın freezing/donma fenomeniyle neyi kast ettiğinizi anladığından emin olun, gerekiyorsa kapı eşiğinde freezingi kendi üzerinde uygulayarak gösterin.

Hastadan son 1 haftayı düşünerek cevap vermesini isteyin.

Bu test ile birlikte UPDRS (OFF STATE-12 Saat ilaçsız/ ONN STATE), PDQ-39 ve BECK DEPRESYON İNDEKSİ uygulanması önerilmiştir.



## **EK-8**

### **YÜRÜME ANALİZİ**

#### **EKLEM HAREKET AÇIKLIĞI:**

- AYAKBİLEĞİ FLEKSİYON/ EKSTANSİYONU
- DİZ FLEKSİYON EKSTANSİYONU
- KALÇA FLEKSİYON/EKSTANSİYONU

#### **KAS GÜCÜ:**

- DORSİFLEKSİYON
- PLANTAR FLEKSİYON
- İNVERSİYON/EVERSİYON
- DİZ FLEKSİYONU/ EKSTANSİYONU
- KALÇA FLEKSİYON/ EKSTANSİYONU

#### **GÖZLEME DAYALI YÜRÜME ANALİZİ : VİDEO ÇEKİMLİ**

**ADIM UZUNLUĞU:** (BİR AYAĞIN TOPUĞUNUN YERE DEĞDİĞİ NOKTA İLE DİĞER AYAĞIN TOPUĞUNUN YERE DEĞDİĞİ NOKTA ARASINDAKİ MESAFE)

**ÇİFT ADIM UZUNLUĞU:** (AYNI AYAĞIN İKİ TOPUK VURUŞU ARASINDAKİ MESAFE)

#### **YÜRÜME DÖNGÜ SÜRESİ:**

- Kadans: ( 1 dakikadaki adım sayısı):
- Yürüme hızı:

## EK-9

### BERG DENGE ÖLÇEĞİ

#### SORU TANIMI PUAN

1. Oturur durumdayken ayağa kalkmak \_\_\_\_\_
2. Desteksiz ayakta durmak \_\_\_\_\_
3. Desteksiz oturmak \_\_\_\_\_
4. Ayaktayken oturma pozisyonuna geçme \_\_\_\_\_
5. Yer değiştirmek \_\_\_\_\_
6. Gözler kapalı vaziyette ayakta durmak \_\_\_\_\_
7. Ayaklar bitişik vaziyette ayakta durmak \_\_\_\_\_
8. Ayaktayken Kollar gergin öne uzanmak \_\_\_\_\_
9. Yerden nesne almak \_\_\_\_\_
10. Geriye bakmak için dönmek \_\_\_\_\_
11. 360 derece dönmek \_\_\_\_\_
12. Diğer ayağı tabureye koymak \_\_\_\_\_
13. Bir ayak önde ayakta durmak \_\_\_\_\_
14. Tek ayak üstünde ayakta durmak \_\_\_\_\_

TOPLAM \_\_\_\_\_

#### GENEL YÖNERGE

Lütfen her hareketi gösterin ve/veya yazılı yönergeyi okuyun. Değerlendirirken lütfen her soru için en düşük cevap kategorisini kaydedin. Soruların çoğunda denekten belirtilen pozisyonda belli bir süre kalması istenmektedir. Denek zaman ve mesafe şartlarını tutturamadığı, hareketinin denetlenmesi gerektiği, dışarıdan destek ya da değerlendirmeyi yapan kişiden yardım aldığı her sefer puanı eksilir. Denekler hareketleri yaparken dengelerini sağlamak zorunda olduklarını bilmelidirler. Hangi ayak üzerinde duracağı ya da ne kadar uzanacağı deneğe bırakılmıştır. Yerinde olmayan karar, performansı ve değerlendirmeyi aksi yönde etkileyecektir.

Muayene sırasında ihtiyaç duyulan malzemeler bir saniye ölçer ya da saat ve bir cetvel ya da 5, 12,5 ve 25 cm'lik mesafeleri ölçebilecek herhangi bir ölçü aletidir. Muayene sırasında kullanılan sandalyeler makul yükseklikte olmalıdır. 12. soru için bir basamak ya da ortalama basamak yüksekliğinde bir tabure kullanılabilir.

## 1. OTURMA POZİSYONUNDAYKEN AYAĞA KALKMAK

YÖNERGE: Lütfen ayağa kalkın. Ellerinizden destek almamaya çalışın.

- 4 Ellerini kullanmadan ayağa kalkabilir ve kendi kendine denge sağlayabilir.
- 3 Ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.
- 2 Birkaç denemeden sonra ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.
- 1 Ayağa kalkmak ve denge kurmak için çok az yardıma ihtiyacı vardır.
- 0 Ayağa kalkmak için orta düzeyde ya da çok yardıma ihtiyacı vardır.

## 2. DESTEKSİZ AYAKTA DURMAK

YÖNERGE: Lütfen hiçbir yere tutunmadan iki dakika ayakta durun.

- 4 2 dakika emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Gözetim altında 2 dakika ayakta durabilir.
- 2 Desteksiz 30 saniye ayakta durabilir.
- 1 Desteksiz 30 saniye ayakta durabilmek için birkaç denemeye ihtiyacı var
- 0 Yardım almadan 30 saniye ayakta duramaz.

*Eğer bir olgu 2 dakika boyunca desteksiz ayakta durabiliyorsa, desteksiz oturma için tam puan verir. 4. maddeye geçin.*

## 3. AYAKLAR YERDE YA DA BİR TABURE ÜSTÜNDEYKEN ARKAYA YASLANMADAN OTURMAK (DESTEKSİZ OTURMA)

YÖNERGE: Lütfen kollarımızı kavuşturarak iki dakika oturun.

- 4 Emniyetli bir şekilde 2 dakika oturabilir.
- 3 Gözetim altında 2 dakika oturabilir.
- 2 30 saniye oturabilir.
- 1 10 saniye oturabilir
- 0 Desteksiz 10 saniye oturamaz.

## 4. AYAKTAYKEN OTURMA POZİSYONUNA GEÇMEK

YÖNERGE: Lütfen oturun.

- 4 Ellerinden asgari düzeyde yardım alarak emniyetli bir şekilde oturabilir.
- 3 Ellerinden yardım alarak kontrollü bir şekilde oturur.
- 2 Bacaklarıyla sandalyeden destek alarak kontrollü bir şekilde oturur.
- 1 Kendi başına oturabilir ama kontrollü değildir.
- 0 Oturmak için yardıma ihtiyacı vardır.

## 5. TRANSFER

YÖNERGE: Sandalyeleri transfer yapılacak şekilde göre yerleştirin. Hastaya bir kolluklu bir de kolluksuz koltuğa doğru yer değiştirmesini söyleyin. İki sandalye (biri kolluklu diğeri kolluksuz) ya da bir yatak ve bir koltuk kullanabilirsiniz.

- 4 Ellerini çok az kullanarak emniyetli bir şekilde transfer olabiliyor.
- 3 Emniyetli bir şekilde transfer olabiliyor, ellerini kesinlikle kullanıyor
- 2 Sözlü kılavuzlukla ve gözetimle veya gözetimsiz transfer olabiliyor
- 1 Yardım edecek bir kişiye gereksinimi var
- 0 Güvende olabilmesi için yardım edecek veya gözetecek iki kişiye gereksinimi var



#### 6. GÖZLER KAPALIYKEN DESTEKSİZ AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE:** Lütfen gözlerinizi kapayın ve ayakta 10 saniye hareketsiz durun.

4. 10 saniye emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Gözetim altında 10 saniye ayakta durabilir.
- 2 3 saniye ayakta durabilir.
- 1 Gözlerini üç saniyeden fazla kapalı tutamaz ama ayakta sabit durabilir.
- 0 Düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır.

#### 7. AYAKLAR BİTİŞİKKEN DESTEKSİZ AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE:** Ayaklarınızı birleştirin ve tutunmadan ayakta durun.

- 4 Kendi başına ayaklarını birleştirip 1 dakika emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Kendi başına ayaklarını birleştirip 1 dakika gözetim altında ayakta durabilir
- 2 Kendi başına ayaklarını birleştirip 30 saniye ayakta durabilir.
- 1 Yardım ile istenilen pozisyona gelebilir, ama ayaklar bitişik vaziyette ancak 15 saniye ayakta durabilir.
- 0 Yardım ile istenilen pozisyona gelebilir, ama bu pozisyonu 15 saniye muhafaza edemez.

#### 8. AYAKTAYKEN KOLLAR GERGİN ÖNE DOĞRU UZANMAK

**YÖNERGE:** Kollarınızı 90 derece kaldırın. Parmaklarınızı uzatın ve öne doğru uzanabildiğiniz kadar uzanın. (Gözetmen eller 90 derecedeyken hastanın parmak uçları hizasında bir cetvel tutar. Öne uzanırken hastanın parmakları cetvele değmemelidir. Hastanın en ileri uzanabildiği noktada parmak uçlarının katettiği mesafe kaydedilmelidir. Gövdenin dönmesini önlemek için, hastaya mümkünse iki kolunu da uzatmasını söyleyin.)

- 4 Rahatça öne uzanabilir >25 cm.
- 3 Rahatça öne uzanabilir >12.5 cm.
- 2 Rahatça öne uzanabilir >5 cm.
- 1 Öne uzanabilir ama gözleme ihtiyacı vardır.
- 0 Öne uzanmaya çalışırken dengesini kaybeder/dışarıdan destek gerekir

#### 9. AYAKTAYKEN YERDEN NESNE ALMAK

**YÖNERGE:** Ayağımızın hemen önünde bulunan ayakkabıyı/terliği alın.

- 4 Terliği rahatça alabilir.
- 3 Terliği alabilir ama gözetim eşliğinde.
- 2 Terliği alamaz ama terliğe 2-5 cm kadar yaklaşabilir ve kendi kendine denge sağlayabilir.
- 1 Terliği alamaz, almaya çalışırken de gözetime ihtiyacı vardır.
- 0 Terliği almayı denemez/düşmemek ya da dengesini kaybetmemek için yardıma ihtiyacı vardır.

#### 10. AYAKTAYKEN SAĞ YA DA SOL OMUZ ÜZERİNDEN DÖNEREK GERİYE BAKMAK

**YÖNERGE:** Sol omzunuzun üzerinden dönerek arkaya bakın. Aynısını sağ tarafınızda tekrar edin. Gözetmen denegin daha iyi bir dönüş hareketi gerçekleştirmesini sağlamak için denegin arkasında yer alan bir nesneyi bakış noktası olarak belirleyebilir.

- 4 Her iki vücut yanından da arkaya bakabiliyor ve ağırlık aktarımı iyi.

- 3 Sadece bir yanından arkaya bakabiliyor, diğer yandan olan bakışta denge aktarımı çok iyi değil
- 2 Yanlara dönebiliyor ama dengesini koruyor
- 1 Dönerken gözetime gereksinimi var
- 0 Dengesini kaybetmemek veya düşmemek için yardıma gereksinimi var.

#### 11. 360 DERECE DÖNMEK

**YÖNERGE:** Tam daire çizerek şekilde kendi etrafınızda dönmün. Durun. Sonra ters yönde tam daire çizin.

- 4 4 saniye ya da daha kısa sürede emniyetli bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 3 4 saniye ya da daha kısa sürede sadece bir tarafa doğru emniyetli bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 2 Emniyetli bir şekilde fakat yavaş bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 1 Yakın gözetime ya da sözlü uyarıya ihtiyacı vardır.
- 0 Dönerken yardıma ihtiyacı vardır.

#### 12. DESTEKSİZ AYAKTA DURURKEN ALTERNE OLARAK AYAĞI BASAMAK VEYA TABUREYE YERLEŞTİRMEK

**YÖNERGE:** İki ayağı da sırasıyla taburenin üstüne koyun. Her iki ayak da tabureye 4 kere değene kadar harekete devam edin.

- 4 Kendi başına emniyetli bir şekilde ayakta durabilir ve 20 saniyede 8 adımı tamamlayabilir.
- 3 Kendi başına ayakta durabilir ve 8 adımı 20 saniyeden daha uzun bir sürede tamamlayabilir.
- 2 Gözetim altında yardım almadan 4 adım tamamlayabilir.
- 1 Az yardımla 2 adım tamamlayabilir.
- 0 Düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır/çaba gösteremez.

#### 13. BİR AYAK ÖNDE OLARAK DESTEKSİZ AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE:** Hastaya gösterin: Bir ayağınızı diğerinin tam önüne koyun. Bunu yapamıyorsanız, ayağınızı, topuk kısmı öteki ayağınızın başparmağı hizasına gelecek şekilde bir adım atın. (3 puan vermek için adımın mesafesi diğer ayağın uzunluğunu geçmeli ve duruşun genişliği denegin normal yürüyüş adımıdaki genişliğe yakın olmalı.)

- 4 Normal yürüyüş adımını bağımsız olarak atabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor
- 3 Ayağını diğerinin önüne bağımsız olarak koyabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.
- 2 Bağımsız olarak küçük adım atabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.
- 1 Adım atmak için yardıma ihtiyacı var ama 15 saniye durabiliyor
- 0 Adım atarken veya ayakta dururken yardıma ihtiyacı var.

#### 14. TEK AYAK ÜSTÜNDE AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE:** Tek ayak üzerinde tutunmadan durabildiğiniz kadar durun.

- 4 Bacağını bağımsız olarak kaldırıp > 10 saniye tutabiliyor
- 3 Bacağını bağımsız olarak kaldırıp 5-10 saniye tutabiliyor
- 2 Bacağını bağımsız olarak kaldırıp ≥ 3 saniye tutabiliyor.
- 1 Bacağını kaldırmağa çalışıyor, 3 saniye tutamıyor ama bağımsız olarak ayakta durabiliyor.
- 0 Deneyemiyor ve düşmemek için yardıma gereksinimi var.

( ) Toplam Puan (Maksimum = 56)

## Tinetti Denge ve Yürüme Testi

### Tinetti Balance & Gait Test (TBT & TGT)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Özellikle yaşlılarda düşme riskinin belirlenmesinde tercih edilen bu test, denge için 13, yürüyüş için 9 maddeden oluşmaktadır. Sorular 0-1-2 şeklinde puanlanır. Maksimum 26 puanlık denge skoru ve maksimum 9 puanlık yürüme skoru hesaplanır. Total skor (denge+yürüme) 35' tir. Testin internette farklı şekilleri mevcuttur. Biz 1986 yılına ait orijinal makaleye sadık kalarak testi Türkçeye çevirdik.

Denge Testi			
	Normal (2puan)	Adaptif (1 puan)	Anormal (0 puan)
1 Oturma dengesi	Sağlam ve stabil <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Dik durabilmek için sandalyeye tutunuyor <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Kaykılıyor, sandalyeden kayıyor <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
2 Sandalyeden kalkış	Kollarını kullanmadan tek bir hareketle kalkabiliyor <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Kalkmak için kollarını kullanıyor (ya sandalyeye, ya da baston benzeri yardımcı araca tutunuyor) ve/veya kalkmadan önce sandalyenin önüne doğru hareket ediyor <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Pek çok kere denemek zorunda ya da bir insanın yardımına ihtiyacı var. <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
3 Ani dik durma dengesi (ilk 3-5 sn.)	Herhangi bir yürüme yardımcı aracına veya desteğe ihtiyaç duymadan sağlam dengesi vardır. <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Sağlam dengesi vardır ama bir yürüme yardımcı aracına veya desteğe ihtiyaç duyar. <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Bir destek nesnesine sıkıca tutunmak, sendelemek, ayacağın yerini değiştirmek, gövdenin belirgin sallanması gibi kararsız durum varlığı. <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
4 Ayakta durma dengesi	Herhangi bir yürüme yardımcı aracına tutunmadan ayaklar yan yana sağlam dengededir. <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	sağlam dengededir ama ayaklarını yan yana getiremez. <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Yukarıdakine ilaveten herhangi bir nesneye tutunmak <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
5 Gözler kapalıyken denge	Ayaklar yan yana iken herhangi bir nesneye tutunmadan sağlam dengededir. <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	sağlam dengededir ama ayaklarını yan yana getiremez. <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	iki yukarıdaki açıklamaya ilaveten herhangi bir nesneye tutunmak <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
6 Dönme dengesi (360°)	Hiçbir şeye tutunmadan, sendelemeden, akıcı bir şekilde döner. <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Adımlar kesintilidir (önce ayacağını tamamen yere basar sonra diğerini kaldırır.) <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Üç yukarıdaki açıklamaya ilaveten herhangi bir nesneye tutunmak <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
7 Sternumu dürtmek (hasta ayaklar mümkün mertebe yan yana ayakta dururken test uygulayıcısı 3 kez hafifçe ittirir.)	Denge sağlamdır. Hasta kuvvete karşı direnir. <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Hasta ayacağını oynatmak zorunda kalır ama dengesini korur. <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Düşmeye başlar ya da test uygulayıcısı tutmak durumunda kalır. <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
8 Boyunu çevirmek (hasta ayaklar mümkün mertebe yan yana ayakta dururken her 2 yana ve tavana bakar)	Her 2 taraf servikal rotasyonun en az yarısını yapar, tavana bakar; tutunmak zorunda kalmaz, sersemlik hissi, ağrı olmaz. <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Her 2 taraf servikal rotasyonu, ve ekstansiyonu yapar ama hareket kısıtlıdır, tutunmak zorunda kalmaz, sersemlik hissi, ağrı olmaz. <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Kafasını çevirdiğinde bu durumlardan biri veya birkaçı oluşur. <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
9 Tek ayak üstü duruş dengesi	Bir nesneye tutunmadan 5 sn. boyunca tek ayağı üzerinde durabilir. <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	- <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Yapamaz <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>

## Tinetti Denge ve Yürüme Testi Sayfa-2

<b>10</b>	Geriye eğilmek	Bir nesneye tutunmadan geriyeye doğru yeterli miktarda eğilebilir.	Geriyeye doğru eğilme miktarı benzer yaş grubundan daha azdır ya da bir nesneye tutunur	Denemez, eğilemez ya da sendeler
		<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>11</b>	Yukarı uzanmak (parmak uçlarına yükselip görülmek üzere alabileceği bir üst raftan nesne almak)	Bir nesneye tutunmadan nesneyi yüksekteki raftan alabilir.	Nesneyi yüksekteki raftan alabilir ancak bir nesneye tutunması gerekir.	Yapamaz, dengesini koruyamaz
		<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>12</b>	Yere eğilmek	Yerdeki kalemi tek seferde bir araç ya ellerini kalkmak için kullanmadan alabilir.	Yerdeki kalemi tek seferde alabilir ancak bir araç ya ellerini kalkmak için kullanır.	Eğilemez ya da kalkmak için bir çok kez uğraşır.
		<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>13</b>	Oturmak	Tek seferde ve düzgün bir şekilde oturabilir.	Oturmak için kolları ile sandalyeye tutunur ya da hareket pek düzgün değildir.	Sandalyeye düşer, mesafeyi hesaplayamaz
		<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>

**Toplam Denge Puanı (0-26):** .....

### Yürüme Testi

	Normal (1puan)	Anormal (0 puan)
<b>1</b>	Hasta seri bir şekilde, çekinmeden yürümeye başlar	Çekinir, birden çok kez dener, hareketler düzgün değildir.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>2</b>	Ayak yere teması kesilir yükseklik 5cm'den fazla değildir.	Ayak ya yere sürer ya da 5 cm'den daha fazla yükselir
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>3</b>	Başparmağın temasının kesilip topuğun yere değinceye kadar alınan mesafe ayağın uzunluğundan fazladır.	Adım uzunluğu ayak uzunluğundan kısadır.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>4</b>	Çoğu zaman her 2 adım mesafesi aynıdır ya da benzerdir.	Adım mesafesi farklıdır ya da bir taraf hep aynı şekilde kısadır.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>5</b>	Bir ayağın topuğu yerden kalkarken diğer topuk yere temas eder, adımlar arası durma yoktur, mesafeler aynıdır.	Bir ayağını kaldırmadan önce diğer ile tamamen yere basar, adım uzunluğundan değişkendir.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>6</b>	Arkadan bakınca düz bir hatta ilerler.	Yürüme hattı ya adımdan adıma değişir ya da bir yöne doğru yürür.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>7</b>	Gövde kaymaz, denge için kolları abduksiyona getirmez.	Gövde kayar, diz postür fleksiyondadır, kollar abduksiyona gelebilir.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>8</b>	Adım atarken ayak neredeyse diğerine değecek kadar yakındır.	Adımları ayrı ayrı, geniş atar.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
<b>9</b>	Yürümeye devam ederken sendelemen döner.	Sendeler, dönmeye önce durur, adımlar devamlı değildir.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>

Mary E. Tinetti 1986 Journal of the American Geriatrics Society February 1986-vol. 34, no. 2



**Toplam Yürüme Puanı (0-9):** .....



## Düşme Etkinlik Ölçeği (Falls Efficacy Scale)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1'in çok güvenirim, 10'un ise hiç güvenemem anlamına geldiği bir ölçekte, aşağıdaki aktiviteleri düşmeden gerçekleştirme konusunda kendinize ne kadar güvenirsiniz?

1	Çok güvenirim	Banyo yapmak ya da duş almak.										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2	Çok güvenirim	Raflara uzanmak										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
3	Çok güvenirim	Ev içinde yürümek										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
4	Çok güvenirim	Ağır ya da sıcak nesnelere taşımayı gerektirmeyen yemekler hazırlamak										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
5	Çok güvenirim	Yatağa girmek ve yataktan kalkmak										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
6	Çok güvenirim	Kapıya da telefon ziline yanıt vermek										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
7	Çok güvenirim	Sandalyeye oturmak ve sandalyeden kalkmak										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
8	Çok güvenirim	Giyinmek ve soyunmak										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
9	Çok güvenirim	Kişisel bakım (ör: yüzü yıkamak)										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10	Çok güvenirim	Tuvalete girmek ve tuvaletten ayrılmak										Hiç Güvenemem
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Tinetti ME, Richman D, Powell L J (1990) Gerontol. 1990 Nov;65(5):9239-43

**Toplam Puan:** \_\_\_\_\_  
(>70 puan düşme korkusu)



## EK-12

Türk Nöroşirürji Derneği - Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu

### VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_

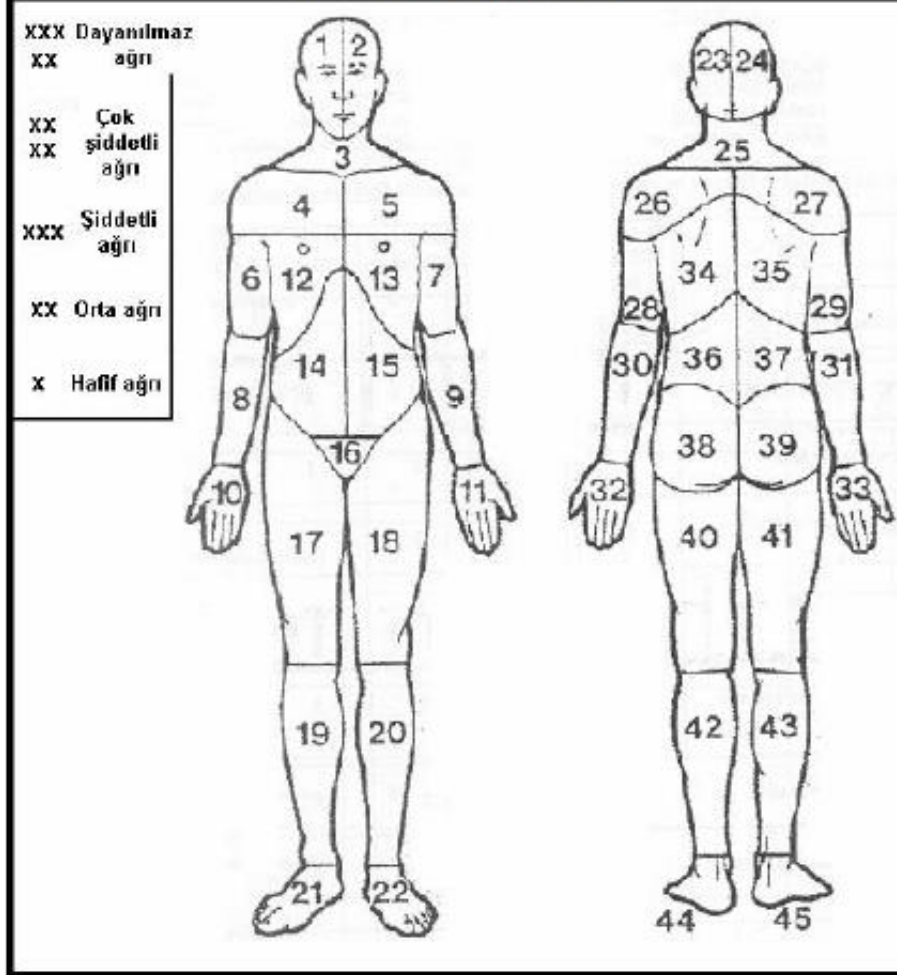
Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



### AĞRI ALANI ÇİZİMLERİ

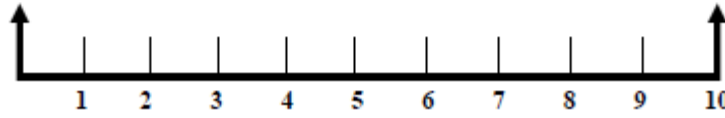


## Visual Analog Skala (VAS) Değerlendirmesi

Hazırlayan: Dr.Atilla Akbay

**Testin amacı ve uygulanması:** Visual Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımını yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir.

Çizgi üzerindeki değerleri saptamak için aşağıdaki şablonu kullanabilirsiniz.



**Geçerlilik:** Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır.

**Değerlendirme:** Hastalar için elde edilen değerlerin ortalaması alınır.

**Sonuç ve Yorum:** Test çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. Güvenlidir, kolay uygulanabilir.

### Kaynaklar:

- 1-Fredy M. The graphic rating scale. Journal of educational psychology 14: 83-102,1923
- 2-Keele KD. Lancet, ii, 6, 1948.
- 3-Clarke MA. Reliability and sensibility in the self-assessment of well-being. Bul Br Psy Soc 17:18A, 1964
- 4-Keele KD. Br Med J, i, 670, 1968.
- 5-Downie WW, Leatham PA, et al. Studies with pain rating scales. Annals Rheumatic Diseases 37: 378-381, 1978
- 6-Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. Research in Nursing & Health 13: 227-236, 1990.

EK-13

### DÜŞME KORKUSU SKALASI



**EK-14**

**YORGUNLUK DEĞERLENDİRME SKALASI**

**HİÇ YORGUN HİSSETMİYORUM**

**ÇOK YORGUN HİSSEDİYORUM**



**GERİATRİK DEPRESYON  
ÖLÇEĞİ**

Adı Soyadı:  
Hasta Yakını:

Tarih: ...../...../.....

Son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğiniz? Aşağıdaki sorulara buna göre cevaplayın.

PUAN:

		EVET	HAYIR
1	Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Sıkılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Gelecekte umutlu musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Kafanızdan uzaklaşamadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Ruh haliniz genelde iyi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Kendinizi sık sık yerinde duramaz ve huzursuz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Dışarıya çıkıp yeni bir şey yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Geçmiş üzerine çok mu kaygılanıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Yeni tasarlara başlamak sizin için güç müdür?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Durumumuzu ümitsiz görüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Zihninizi eski berraklığında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:..... Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>1</b> (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.<br/>(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.<br/>(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.<br/>(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanmıyorum.</p> <p><b>2</b> (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.<br/>(1) Gelecek için karamsamım.<br/>(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.<br/>(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.</p> <p><b>3</b> (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.<br/>(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.<br/>(2) Geçmişte baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.<br/>(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.</p> <p><b>4</b> (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.<br/>(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.<br/>(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.<br/>(3) Her şeyden sıkılıyorum.</p> <p><b>5</b> (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.<br/>(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.<br/>(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.<br/>(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.</p> <p><b>6</b> (0) Kendimden memnunum.<br/>(1) Kendimden pek memnun değilim.<br/>(2) Kendime kızgınım.<br/>(3) Kendimden nefrete ediyorum.</p> <p><b>7</b> (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.<br/>(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğuma düşünmüyorum.<br/>(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.<br/>(3) Her şeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.</p> <p><b>8</b> (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.<br/>(1) Kımlı zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.<br/>(2) Kendimi öldürmek isterdim.<br/>(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.</p> <p><b>9</b> (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.<br/>(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.<br/>(2) Çoğu zaman ağlıyorum.<br/>(3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.</p> <p><b>10</b> (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.<br/>(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkıyor ve kızıyorum.<br/>(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.<br/>(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızmıyorum.</p> <p><b>11</b> (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.<br/>(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.<br/>(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.<br/>(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.</p> | <p><b>12</b> (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.<br/>(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.<br/>(2) Eskkiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.<br/>(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.</p> <p><b>13</b> (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.<br/>(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.<br/>(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.<br/>(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.</p> <p><b>14</b> (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.<br/>(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.<br/>(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.<br/>(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.</p> <p><b>15</b> (0) Uykum her zamanki gibi.<br/>(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.<br/>(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.<br/>(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.</p> <p><b>16</b> (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.<br/>(1) Eskkiye oranla daha çabuk yoruluyorum.<br/>(2) Her şey beni yoruyor.<br/>(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.</p> <p><b>17</b> (0) İştahım her zamanki gibi.<br/>(1) Eskisinden daha iştahsızım.<br/>(2) İştahım çok azaldı.<br/>(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.</p> <p><b>18</b> (0) Son zamanlarda zayıflamadım.<br/>(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.<br/>(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.<br/>(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.</p> <p><b>19</b> (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.<br/>(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.<br/>(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.<br/>(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.</p> <p><b>20</b> (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.<br/>(1) Eskisine oranla sekse ilgilim az.<br/>(2) Cinsel isteğim çok azaldı.<br/>(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.</p> <p><b>21</b> (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.<br/>(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.<br/>(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.<br/>(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.</p> |
|---|--|

**Toplam BECK-D skoru:.....**



Hastanın Adı, Soyadı:  
Doğum Tarihi/Yaş:  
Eğitim Durumu:  
Meslek:  
Cinsiyet:  
Adres:  
ÖYKÜ:

Protokol No:   
Tarih:  
Kaçınıcı Muayene:  
Gönderen Doktor ve Birimi:  
Telefon:

#### EDİNBURG EL TERCİH TESTİ

Yazı yazmak:  
Çizim yapmak:  
Atmak, fırlatmak:  
Makas kullanmak:  
Diş fırçalamak:  
Bıçak kullanmak:  
Kaşık tutmak:  
Süprüge tutmak:  
Kibrit çakmak:  
Kavanoz kapağı açmak:

El Dominansı:  
Göz Dominansı:  
Ayak Dominansı:

#### WMS I KİŞİSEL VE AKTÜEL BİLGİLER

1. Kaç yaşındasınız?
2. Hangi tarihte doğdunuz?
3. Cumhurbaşkanı'nın adı ne?
4. Önceki cumhurbaşkanı kimdi?
5. Başbakanın adı ne?
6. Daha önceki başbakan kimdi?

#### WMS. II. ORYANTASYON

1. Hangi yıldayız?
2. Hangi aydayız?
3. Bugün ayın kaç?

#### ALEXANDER PRATİK ZEKA TESTİ

Kart	Gecti/Kaldı	Süre	Puan
------	-------------	------	------

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.

Toplam Puan: IQ:

#### Alternatif sorular

İstanbul valisinin/belediye başkanını?  
Atatürk'ten sonraki cumhurbaşkanı?  
Ev adresi?  
Kızının kayınvalidesinin v.b. adı?  
Torunlarının adları, yaşları, cinsiyetleri?

4. Bugün günlerden nedir?
5. Burası hangi hastane, hangi bölüm, kaçınıcı kat?

**WMS III: MENTAL KONTROL**

1. 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1:

2. Pazar Cumartesi Cuma Perşembe Çarşamba Salı Pazartesi:

3. Aralık Kasım Ekim Eylül Ağustos Temmuz Haziran Mayıs Nisan Mart Şubat Ocak:

4. 1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31 34 37 40:

5. 100 93 86 79 72 65 58 51 44 37 30 23 16 9 2:

**WMS VI: GÖRSEL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA**

Kart 1

Kart 2

Kart 3

### WMS R SAYI MENZİLİ

#### Düz Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
3	629	375
4	5417	8396
5	36925	69471
6	918427	635482
7	1285346	2814975
8	38295174	59182647

İleri Sayı Menzili



#### Ters Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	51	38
3	493	526
4	3814	1795
5	62973	48527
6	715286	831964
7	4739128	8129365

Geri Sayı Menzili



### WMS R GÖRSEL MENZİL

#### Düz Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	26	84
3	275	816
4	3284	2615
5	53461	35172
6	172854	736148
7	8253416	4268375
8	75638742	16742853

İleri Görsel Menzil



#### Ters Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	36	74
3	685	318
4	8416	5241
5	46852	81637
6	718362	381754
7	1527438	6743152

Geri Görsel Menzil



### WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

A) Kadıköy' de bir okulda hademe olarak çalışan bir kadın varmış; ismi Avşe Öztürk. Bu kadın polis karakoluna başvurmuş ve demiş ki: "Dün akşam sokakta giderken, iki kişi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 360 Lira vardı" demiş. Bu kadının 4 çocuğu varmış. Ev kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, ailece doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında bağış toplamışlar.

B) Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış. Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi kurtarılmış. Ertesi sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon limanına götürmüşler.

## SOYUT DÜŞÜNME (Abstraksiyon)

### A- Atasözül Yorumlama:

1. "Ağaç yaşken eğilir.":
2. "Ateş olmayan yerden duman çıkmaz.":
3. "Damlaya, damlaya göl olur" / "Armut dibine düşer.":

### B- Benzerlikler

1. Portakal – Muz:  
İkisi de?
2. Palto – Elbise:  
İkisi de?
3. Köpek – Aslan:  
İkisi de?
4. Balta – Testere:  
İkisi de?
5. Masa – Sandalye:  
İkisi de?
6. Göz – Kulak:  
İkisi de?
7. Hava – Su:  
İkisi de?
8. Batı – Kuzey:  
İkisi de?
9. Odun – İspirto:  
İkisi de?
10. Yumurta – Tohum:  
İkisi de?

### KONSTRÜKSİYONEL PRAKSİ

1. İç içe halkalar:
2. Serçe ve işaret parmakları karşılığı:
3. Sağ elin işaret ve orta parmakları sol elin yüzük ve orta parmağının arasında:
4. Kelebek:

### SÖZEL AKICILIK

Meyve	İsim	Meyve	İsim
1.		10.	
2.		11.	
3.		12.	
4.		13.	
5.		14.	
6.		15.	
7.		16.	
8.		17.	
9.		18.	

PUAN: \_\_\_\_\_ Kategori Pers: \_\_\_\_\_ Meyve/İsim Pers: \_\_\_\_\_ Kategori Dışı: \_\_\_\_\_

	HAYVAN	K HARFİ	A HARFİ	S HARFİ
0-15 dakika				
16-30 dakika				
31-45 dakika				
46-60 dakika				
	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:
KAS TOPLAM PUAN: _____ Pers: _____ Kategori Dışı: _____ Özel İsim: _____				

#### WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – UZUN SÜRELİ HATIRLAMA

A) Kadıköy' de bir okulda hademe olarak çalışan bir kadın varmış; ismi Ayşe Öztürk. Bu kadın polis karakoluna başvurmuş ve demiş ki: "Dün akşam sokakta giderken, iki kişi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 360 Lira vardı" demiş. Bu kadının 4 çocuğu varmış. Ey kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, allece doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında bağış toplamışlar.

B) Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış. Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi kurtarılmış: Ertesi sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon limanına götürmüşler.

#### WMS GÖRSEL BELLEK – UZUN SÜRELİ SERBEST HATIRLAMA

TANIMA:  
Sekil 1:

Sekil 2:

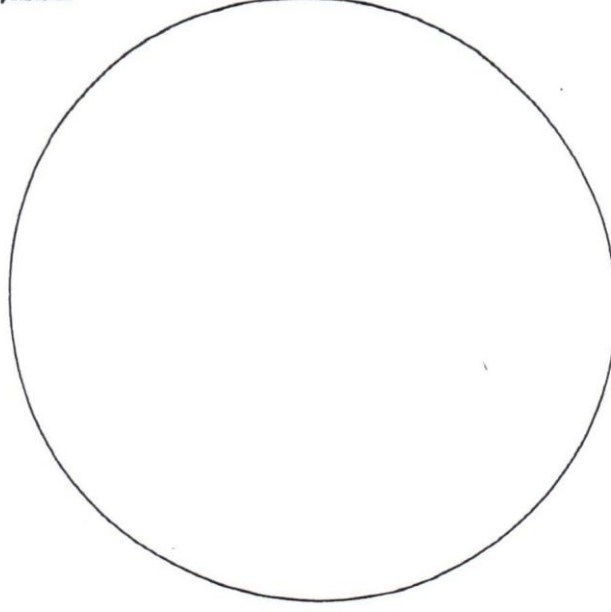
Sekil 3:

Sekil 4:

**BOSTON ADLANDIRMA TESTİ**

	İtem	Kendili ğinden	Semantik İpucuyla	Fonemik İpucuyla	Hiç Adlandı ramadı	Sadece İşlevini Söyledi	Parafazi (S/L)	Diğer Tepki
1	Makas							
2	Kalem							
3	Tarak							
4	Diş fırçası							
5	Ev/Bina/Okul							
6	Deve							
7	Çiçek							
8	Testere/Hızır							
9	Ağaç							
10	Karyola/Yatak							
11	Süpürge							
12	Askı							
13	Düdük							
14	Huni							
15	Helikopter							
16	Kayı/Sandal							
17	Dünya/Küre							
18	Pergel							
19	Mantar							
20	Akordeon							
21	Mızıka							
22	Salyangoz							
23	Yanardağ							
24	Raket							
25	Maske							
26	Palet							
27	Maşa							
28	Kaktüs							
29	Bank/Sıra							
30	Hamak							
31	İletki/Minkale							
Toplam item sayısı: _____		Semantik ipucuyla: _____		Semantik parafazi: _____				
Kendiliğinden: _____		Fonemik ipucuyla: _____		Literal parafazi: _____				
Hiç adlandırılmayan: _____		Sadece işlevini söyledi: _____		Neolojistik parafazi: _____				

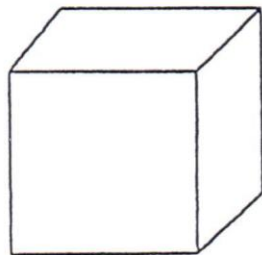
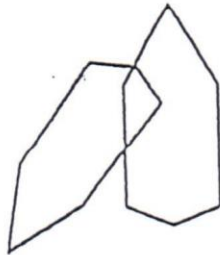
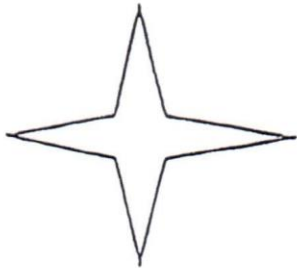
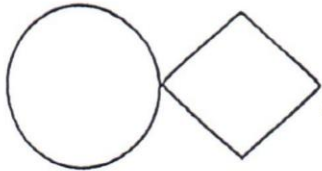
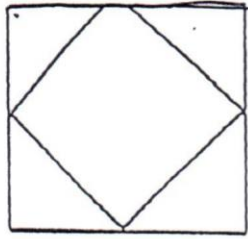
SAAT ÇİZİMİ



LURIA ALTERNAN ÇİZİMLER TESTİ







T. C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Nöroloji Anabilim Dalı  
Devreniş Nörolojisi Birimi

**ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ**

İ Soyadı : Çalışma : K O E O  
 Doğum Tarihi : İş : \_\_\_\_\_  
 İstihdam Durumu :  
 İ Tercih : Sol ..... Sağ ..... Her İkisi .....  
 İyileşim Öncelik Kullanıyor mu? Evet ..... Hayır .....  
 kullanıyorsa : Başladığınız Tarih :  
 Derecesi :  
 Uygulayıcının Adı Soyadı :  
 Uygulama Tarihi :  
 Uygulama Yeri :

**ÖNEMLİ** : Verilen her cevabı kaydedilmeyen kabul cevabın yanarak işine alın.  
 Öncelik kullanan denemelerin pozitif sonuçları değerlendirilmeyecektir.

**ALTIŞTIRMA MADDELERİ**

A ..... 1-5      B ..... 4-8      C ..... 4-10      D ..... 7-8      E ..... 1-4  
 A\* ..... 1-5      B\* ..... 4-8      C\* ..... 4-10      D\* ..... 7-8      E\* ..... 1-4

**TEST MADDELERİ**

Puan	Puan
1 ..... 5 - 10 00	16 ..... 10 - 11 00
2 ..... 5 - 6 11	17 ..... 7 - 8 01
3 ..... 6 - 7 10	18 ..... 1 - 4 00
4 ..... 1 - 2 11	19 ..... 1 - 9 11
5 ..... 2 - 11 00	20 ..... 2 - 9 11
6 ..... 1 - 7 00	21 ..... 9 - 11 00
7 ..... 1 - 10 00	22 ..... 6 - 10 11
8 ..... 1 - 7 00	23 ..... 3 - 11 11
9 ..... 7 - 9 00	24 ..... 8 - 9 11
10 ..... 1 - 3 00	25 ..... 3 - 8 00
11 ..... 5 - 11 00	26 ..... 7 - 10 11
12 ..... 4 - 5 00	27 ..... 3 - 4 10
13 ..... 7 - 8 00	28 ..... 3 - 10 01
14 ..... 2 - 6 00	29 ..... 5 - 8 00
15 ..... 3 - 5 00	30 ..... 8 - 11 00

Toplam Puan

(Her ya da kayar: \* Maddeler için ) :

Her uygulayıcının, bu uygulama ile ilgili olarak belirlediğinde yerli görüldüğü hususlar :

**EK-19**

**YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU**

İsim: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_

Yaş: \_\_\_\_\_ Eğitim: \_\_\_\_\_ Cinsiyet: \_\_\_\_\_ El Tercih: \_\_\_\_\_

**Puan Dönüştürme**

**Kısa Form (KF)**

Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No	Doğru Cevaplar
27	54	1	[5] _____ 1 2 3 4 6
26	52	2	[1] _____ 2 3 4 5 6
25	50	3	[2] _____ 1 3 4 5 6
24	49	4	[3] _____ 1 2 4 5 6
23	47	5	[6] _____ 1 2 3 4 5
22	45	6	[2] _____ 1 3 4 5 6
21	43		
20	41		
19	39	7	[2] _____ [5] _____ [6] _____ 1 3 4
18	37	8	[1] _____ [3] _____ [4] _____ 2 5 6
17	36	9	[2] _____ [4] _____ [6] _____ 1 3 5
16	34	10	[2] _____ [5] _____ [6] _____ 1 3 4
15	32	11	[1] _____ [4] _____ [6] _____ 2 3 5
14	30	12	[2] _____ [3] _____ [6] _____ 1 4 5
13	28	13	[1] _____ [3] _____ [5] _____ 2 4 6
12	27		
11	25		

**Uzun Form (UF) İçin Geri Kalan İtemler**

14	[1] _____ [3] _____ [5] _____	2 4 6
15	[2] _____ [3] _____ [4] _____	1 5 6
16	[2] _____ [4] _____ [5] _____	1 3 6
17	[1] _____ [4] _____ [6] _____	2 3 5
18	[3] _____ [4] _____ [6] _____	1 2 5
19	[2] _____ [3] _____ [4] _____	1 5 6
20	[1] _____ [2] _____ [3] _____	4 5 6
21	[1] _____ [5] _____ [6] _____	2 3 4
22	[2] _____ [4] _____ [5] _____	1 3 6

Puan Düzeltme		
Yaş	Eğitim	
	[6-11]	[12+]
16-54	0	0
54-64	3	1
64-74	4	2

KF Puanı \_\_\_\_\_ UF Puanı \_\_\_\_\_

Düzeltme \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

Düzeltilmiş Uzun Form Puanı: \_\_\_\_\_

Normal: 41-54	Sınırd: 39-40	Orta Boz.: 37-38	İleri Boz.: <37
Gözlemler:			

**EK-20****SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (A LİSTESİ)**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
															TOPLAM	
															HATIRLAMA	
															YANLIŞ TANIMA	

DUVAR  
DAVUL  
ZURNA  
PENCERE  
PERDE  
PIDE  
ZİL  
ZİNCİR  
KAPI  
ÇAY  
KAHVE  
KAHVALTI  
OYUN  
OKUL  
ÖĞRETMEN  
ABLA  
ANNE  
BABA  
AĞAÇ  
ÇİÇEK  
BAHÇE  
EŞARP  
ŞAPKA  
KASKET

AY  
AYVA  
GÖNEŞ  
TARLA  
ÇİFTÇİ  
ÇİFTLİK  
BOĞAZ  
BURUN  
AĞIZ  
HİNDİ  
HOROZ  
HENDEK  
RESİM  
RENK  
REKLAM  
ODA  
EL  
EV  
DENİZ  
NEHİR  
DERE

SBST PUANLARI	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlı Puanı	
Kendiliginden Hatırlama	
Tanma	
Toplam Hatırlama	
USB Yanlı Puanı	

**EK-21**

## SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (C LİSTESİ)

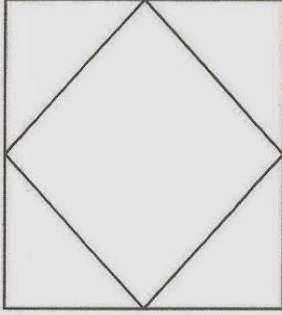
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Kitap	Çiçek	Tren	Halı	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çıngırak	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																

TOPLAM HATIRLAMA :

KIBRIT  
KITAP  
DEFTER  
ÇİÇEK  
ÇİLEK  
BAHÇE  
TUNEL  
GEMİ  
TREN  
KILIM  
HALI  
HALA  
ÇAYIR  
ÇİMEN  
KEMAN  
KEMER  
GİTAR  
TURP  
TUZ  
BİBER  
EL  
PARMAK  
PARA

ELMA  
ARMUT  
BACAĞ  
DUMAN  
BACA  
CEKET  
DÜVEN  
DÜĞME  
KAPI  
ANAHTAR  
KİLİT  
KÖPEK  
KÜPE  
KEDİ  
TABAK  
BARDAK  
BARNAK  
ÇİNGİRAK  
ÇARDAK  
ZİL

SBST PUANLARI	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tamama	
Toplam Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	



### Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test (SMMT-E)

İsme/Soyadı : \_\_\_\_\_ Akademi kullanılan el : \_\_\_\_\_  
Yaş : \_\_\_\_\_ Cinsiyet : \_\_\_\_\_  
Eğitim (yılı) : \_\_\_\_\_ Toplam skor : \_\_\_\_\_

**Oryantasyon (Toplam puan 10)**  
Hangi yıl içindeyiz? ( )  
Hangi mevsimdeyiz? ( )  
Hangi aydayız? ( )  
Hangi gündeyiz? ( )  
Şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı? ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz? ( )  
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? ( )  
Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ( )  
Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ( )  
Şu an bu binada kaçınca katasınız? ( )  
(Her bir madde için 4 puan verilir)

**Kavut Hafızası (Toplam puan 3)**  
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (İnsana, bayrak, elbise)  
(20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir.) ( )

**Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)**  
Haftanın günlerini doğru doğru sayar mısınız? Örneğin PAZAR dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir? Devam edin. (Deneyişin toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verilir) ( )

**Hatırlama (Toplam puan 3)**  
Yükarıda tekrar ettiğimiz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (İnsana, bayrak, elbise)  
(Her doğru isim için 1 puan verilir) ( )

**İslem (Toplam puan 9)**  
a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2) ( )

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.  
"Fıgar ve fakat istemiyorum". (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir) ( )

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediklerimi yapın.  
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elimizle ikkiye katlayın ve yere bırakın lütfen"  
(30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3) ( )

d) Şimdi yüzünüze bakın ve yapıpığınızı ayarlayın. (Gözlüklerinizi kapatın) (Doğru işlem için 1 puan verilir) ( )

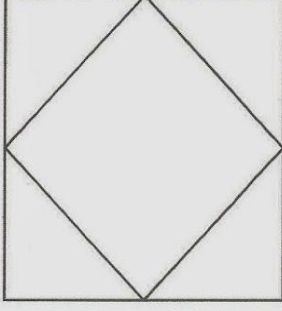
e) Şimdi evinizle ilgili birşey söyleyin. (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir) ( )

f) Size göstereceğim şekli aynısını çizin. \* (1 dak. süre tanınır, kenar sayısı tam şekli için 1 puan verilir) ( )

\*Lütfen arka sayfada şekli gösteriniz.

### Notlar





### Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test (SMMT-E)

İsim/Soyadı : \_\_\_\_\_ Aktif kullanılan el : \_\_\_\_\_  
 Yaş : \_\_\_\_\_ Cinsiyet : \_\_\_\_\_  
 Eğitim (yıl) : \_\_\_\_\_ Tarih : \_\_\_\_\_  
 Toplam skor : \_\_\_\_\_

#### Oryantasyon (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz? ( )  
 Hangi mevsimdeyiz? ( )  
 Hangi aydayız? ( )  
 Hangi gündeyiz? ( )  
 Şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı? ( )  
 Hangi ülkede yaşıyoruz? ( )  
 Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? ( )  
 Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ( )  
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ( )  
 Şu an bu binada kaçınca katasınız? ( )  
 (Her bir maddede için 1 puan verilir)

#### Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (İnsan, hayvane, bitise)  
 (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir.)

( )

#### Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

Hafızanın günlüğünü geriye doğru sayar mısınız? Orneğin FAZAR'dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir? Devam edin. (Deneyin toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verilir)

( )

#### Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıdaki tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (İnsan, hayvane, bitise)  
 (Her doğru isim için 1 puan verilir)

( )

#### Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (sana, kelime) (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2)

( )

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.

"Eğer ve fakat istemiyorum." (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir)

( )

c) Şimdi sıradan bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.

"Masada duran kağıdı sağ/sol elimizde alın, iki elimizde ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"

(30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)

( )

d) Şimdi yüzüme bakın ve yapacağım ayınımı yapın. (Cözleminizi kapatın) (Doğru işlem için 1 puan verilir)

( )

e) Şimdi evinizle ilgili birşey söyleyin. (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir)

( )

f) Size göstereceğim şeklin ayınımı çizin. \* (1 dak. süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir)

( )

\*Lütfen arka sayfadaki şekli gösteriniz.

### Notlar

---



---



---



---



---



---

## STROOP TESTİ

### DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL  
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ  
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI  
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL  
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI  
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

### RENKLİ KELİME OKUMA

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL  
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ  
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI  
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL  
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI  
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

### RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI  
MAVİ YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI  
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL  
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI  
MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ  
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI  
DAVRANIŞ NÖROLOJİSİ VE HAREKET BOZUKLUKLARI BİRİMİ

**NÖROPSİKİYATRİK ENVANTER (NPE)**

Hastanın Adı-Soyadı : ..... Bugünün Tarihi : .../.../.....  
 Cinsiyeti :  Kadın  Erkek Yaşı : ..... Eğitim Düzeyi :  Okuryazar değil  
 Okuryazar: Kaç yıl okula gitti? .....  
 Son mezuniyeti  İlkokul  Ortaokul  Lise  Üniversite  
 Hasta Yakınının İsmi : ..... Hastaya Yakınlığı : .....  
 Görüşmeci : ..... Tam : .....

Nöropsikiyatrik Özellikler	Uygun Değil	Hayır	Sıklık (S)				Şiddet (Ş)			Sıklık X Şiddet (SXŞ)	Subantı				
			1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Hezeyanlar	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Hallüsinasyonlar	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Ajitasyon / Saldırganlık	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Depresyon / Disfori	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Anksiyete	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Elasyon / Öfori	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Apati / Kayıtsızlık	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Disinhibisyon	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
İrritabilite / Labilite	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Anormal motor davranış	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Uyku / Gece davranışları	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
İştah ve Yeme dejiymeleri	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Toplam NPE Skoru										.....	.....				

## 1. Hezeyanlar

Hastanun sizin yanlış olduğunu bildiğiniz düştünceleri var mı? Bazı kimselerin kendisine zarar vermek istediklerini veya şeytanın çaldığını söylüyor mu? Hiç aile üyelerinin söyledikleri kişiler olmadıklarını veya evinin kendi evi olmadığını söylediği oldu mu? Beni ilgilendiren sadece kuşkulanması değil, ama bunların gerçekten de olduğu konusunda emin olmasın.

.... Uygun değil .... Hayır .... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numaralarının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta tehlikede olduğum, başkalarının kendisine zarar vermeyi tasarladıklarını düşünüyor mu?
E	H	2. Hasta şeytanın çaldığını düşünüyor mu?
E	H	3. Hasta eşinin kendisini aldattığını düşünüyor mu?
E	H	4. Hasta evinde davetsiz misafirlerin yaşamakta olduklarına inanıyor mu?
E	H	5. Hasta eşinin veya başkalarının iddia ettikleri kişiler olmadıklarına inanıyor mu?
E	H	6. Hasta evinin kendi evi olmadığını inanıyor mu?
E	H	7. Hasta aile üyelerinin kendisini terketsmeyi tasarladıklarına inanıyor mu?
E	H	8. Hasta televizyon ya da dergilerdeki kişilerin gerçekte ev içinde olduklarını düşünüyor mu? (Onlarla konuşmaya ya da ilişki kurmaya çalışıyor mu?)
E	H	9. Sormadığım başka alışılmadık şeylere inanıyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

### Şiddet

1. Hafif - hezeyanlar var fakat zararsız görüntüyor ve hastada fazla sıkıntı yaratmıyorlar
2. Orta - hezeyanlar rahatsız edici ve zarar verici
3. Ağır - hezeyanlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (antipsikotik ilaçlar kullanılıyorsa bu durum hezeyanların ağır şiddette olduğunu gösterir)

### Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 2. Hallüsinasyonlar

Hastanun olmayan görüntüler görme ya da sesler duyma gibi yanlış algıları, hallüsinasyonları var mı? Gerçekte olmayan şeyleri görüyor, duyuyor, hissediyor gibi görüyor mu? Bu soruyla ölmüş bir kişinin hala yaşadığı iddiası gibi hatalı düştünceleri kastetmiyoruz, fakat sorumuz hastanun gerçekten olmayan sesler ve görüntüler algılayıp algılamadığına yönelik.

.... Uygun değil .... Hayır .... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numaralarının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta sesler duyduğunu söylüyor veya duyduğunu gibi davranıyor mu?
E	H	2. Hasta mevcut olmayan kişilerle konuşuyor mu?
E	H	3. Hasta başkalarının görmediği şeyler gördüğünü söylüyor veya görüyor mu gibi davranıyor mu (insanlar, hayvanlar, ışıklar, vb.)?
E	H	4. Hasta başkalarının duymadığı kokular duyduğunu söylüyor mu?
E	H	5. Hasta cildi üzerinde gezinen bir şeyler hissettiğini söylüyor mu, veya üzerinde gezinen ya da ona dokunan bir şeyler varmış gibi davranıyor mu?
E	H	6. Hasta durup dururken bazı taneler hissettiğini söylüyor mu?
E	H	7. Hasta başka bir olmadık duya yaşıyor olduğunu belirtiyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hallüsinasyonların sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

### Şiddet

1. Hafif - hallüsinasyonlar var fakat zararsız görüntüyor ve hastada fazla sıkıntı yaratmıyorlar
2. Orta - hallüsinasyonlar rahatsız edici ve zarar verici
3. Ağır - hallüsinasyonlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (Kontrol altına almak için antipsikotik ilaç kullanımı gerekebilir.)

### Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

### 3. Ajitasyon / Saldırganlık

Hastanım işbirliği yapmayı reddettiği veya başkalarının yardımını kabul etmediği dönemleri oluyor mu? İdare edilmesi güç oluyor mu?

.... Uygun değil .... Hayır .... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Kendisine yardım etmeye gayret eden kişilere kızıdığı, bazo yapma, giysilerin değiştirilmesi gibi günlük aktivitelere karşı direndiği oluyor mu?
E	H	2. Hasta insatçı ve dedişim dedik mi davranıyor?
E	H	3. Hasta işbirliği yapmıyor ve diğer kişilerin yardım girişimlerine direnç mi gösteriyor?
E	H	4. Hastanın idare edilmesini güçleştiren başka davranışları var mı?
E	H	5. Öfkeli ve bağırıp çağırıyor veya küfrediyor mu?
E	H	6. Kapıları çarptığı, mobilyaları tekmelediği, elindekileri fırlattığı oluyor mu?
E	H	7. Başkalarına vurmaya, yaralamaya kalktığı oluyor mu?
E	H	8. Başkaca saldırgan veya ajite davranış oluyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, ajitasyonun sıklık ve şiddetini belirleyin:

#### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

#### Şiddet

1. Hafif - davranış yaparncı fakat güven verme veya dikkatini başka yere çevirme ile denetlenebiliyor
2. Orta - davranış yaparncı ve güven verme veya dikkatini başka yere çevirme ile denetlenemiyor
3. Ağır - ajitasyon oldukça yaparncı ve çekilen güçlüğü başlıca nedeni; kendine zarar verme tehlikesi olabilir. Genellikle ilaç kullanmak gerekir.

#### Sıklık

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

### 4. Depresyon / Disfori

Hasta kederli ve depresif gibi görünüyor mu? Kendisinin kederli ve depresif olduğunu söylüyor mu?

.... Uygun değil .... Hayır .... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hastanın kederlendiğini düşündürecek şekilde gözlerinin yaşardığı, ağladığı dönemler oluyor mu?
E	H	2. Hastanın kederli, keyfi bozuk gibi konuştuğu ya da davrandığı oluyor mu?
E	H	3. Kendisini kaptırmış, değersizleştiği, yaşamını bir başarısızlık olarak hissettiğini söylediği oluyor mu?
E	H	4. Kendisinin kötü bir insan olduğunu ve cezalandırılmayı hakettiğini söylediği oluyor mu?
E	H	5. Hevesi çok kırılmış gibi görünüyor veya gelecekte hiçbir umudu olmadığını söylüyor mu?
E	H	6. Ailesine yük olduğunu veya kendini olmasa ailesinin çok daha iyi durumda olacağını söylüyor mu?
E	H	7. Ölme istediğini ifade ettiği veya kendini öldürmeyi düşündüğünü söylediği oluyor mu?
E	H	8. Hastanın başka depresyon veya kederlilik belirtileri var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, depresyon / disforinin sıklık ve şiddetini belirleyin:

#### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

#### Şiddet

1. Hafif - depresyon sıkıntı verici fakat genellikle dikkatini başka yere yönlendirme veya güven verme ile denetlenebiliyor
2. Orta - depresyon sıkıntı verici, depresif belirtiler hasta tarafından kendiliğinden dile getiriliyor ve hafifletilmesi güç oluyor
3. Ağır - depresyon son derece sıkıntı verici ve hastanın isturabun başlıca nedeni

#### Sıklık

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 5. Anksiyete

Hasta aþırı heyecanlı, kaygılı ya da nedensiz yere trşik oluyor mu? Aþırı gergin veya yerinde duramaz görünüyor mu? Sizde ayrı kalmaktan tedirgin oluyor, korkuyor mu?

.... Uygun değil .... Hayır .... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aþğıdaki soruları sorun ve soru numaralarının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Önceden planlanan ve yaklaşan olaylar, örneğin randevular, hastanın kaygısını artırıyor, telaşlı ve sakinli kılıyor mu?
E	H	2. Sakin duramadığı, gevşeyemediğı, aþırı gergin durumda olduğı dönemler oluyor mu?
E	H	3. Heyecan ve gerginlik dışında görüntü başka hiç bir neden olmaksızın hava ağlığı, yutkunma ya da iç çekme dönemleri ya da yakummaları oluyor mu?
E	H	4. Heyecan ve gerginlikle ilişkilendirilebilecek mide yakummaları, çarpıntı hissi oluyor mu (fiziksel hastalıkla açıklanamayan belirtiler)?
E	H	5. Kendisini daha da tedirgin eden araba yolculuğı, dostlarla buluşma ya da kalabalıklara girme gibi durum veya ortamlardan kaçınıyor mu?
E	H	6. Sizde (ya da bakıcısından) ayrıldığında sinirli ve kıskıntı oluyor mu (ayrı kalmayı engellemek için size yapıyor mu)?
E	H	7. Hasta başka sakin veya anksiyete işaretleri sergiliyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, anksiyetenin sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren- haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

### Şiddet

1. Hafif - anksiyete rahatsız edici ancak genellikle güven verme ve dikkatini başka yere yönlendirmeyle denetlenabiliyor
2. Orta - anksiyete rahatsız edici, anksiyete belirtileri hasta tarafından kendiliğinden dile getiriliyor ve hafifletilmesi güç oluyor
3. Ağır - anksiyete çok rahatsız edici ve hasta için başlıca sturap kaynağı

### Sükun

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sükun verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aþırı derecede

## 6. Elasyon / Öfori

Hasta nedensiz yere çok neğeli ya da çok mutlu görünüyor mu? Dostlarla görüşmek, hediye almak veya aile bireyleriyle zaman geçirmekten kaynaklanan normal mutluluğa hastemiyorum. Sormak istediğim hastanın kalıcı mülk ve normal dışı bir iyi ruh halinin olup olmadığı, olmadık şeyleri komik bulup bulmadığı.

.... Uygun değil .... Hayır .... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aþğıdaki soruları sorun ve soru numaralarının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta her zaman bilinen halinden farklı olarak kendini çok iyi hissediyor gereğinden fazla mutlu görünüyor mu?
E	H	2. Başkalarının komik bulamadığı şeyleri komik bulup gülüyor mu?
E	H	3. Uygunsuz bir şekilde kıldama ya da gülme gibi (örneğin başkalarının başına gelen aksiliklere) çocuksu bir mirah anlattığı var mı?
E	H	4. Başkaları için pek de mirahi yönü olmayan fakat kendisine komik gelen şakalar ya da imalarda bulunuyor mu?
E	H	5. Çimdikleme veya "ebeleme (elim sende)" oynamak gibi çocuksu davranışları oluyor mu?
E	H	6. Bobtlenlendiğı, olduğundan daha yetenekli, daha zengin olduğum iddia ettiğı oluyor mu?
E	H	7. Kendini çok iyi hissettiğine veya gereğinden fazla mutlu olduğuna ilişkin başka işaretler görünüyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, elasyon/öforinin sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

### Şiddet

1. Hafif - bu aþırı yüksek ruh hali, dostlar ve aile için kayda değer olabilebile rahatsız edici değil
2. Orta - aþırı yüksek ruh hali, dikkati pek az derecede anormal
3. Ağır - aþırı yüksek ruh hali çok belirgin; hasta öforik ve neredeyse her şeyi komik buluyor

### Sükun

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sükun verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aþırı derecede

## 7. Apati / Kayıtsızlık

Hasta çevresindeki dünyaya olan ilgisini kaybetti mi? Bir şeyler yapmaya olan ilgisini ya da yeni uğraşlara girişme hevesini kaybetti mi? Komşularına katılmak veya günlük işleri yapmaya teşvik etmek daha mı güç? Hasta apatik, çevreye ilgisiz ve kayıtsız mı?

\_\_\_ Uygun değil \_\_\_ Hayır \_\_\_ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta daha az kendiliğinden davranıyor ve daha az aktif mi görüntüyor?
E	H	2. Hastanın konuşma başlamasında azalma var mı?
E	H	3. Akşığılagelen durumuyla kıyaslandığında hasta daha az mutlu veya duygulanımı kaybetmiş görüntüyor mu?
E	H	4. Ev işlerine her zamankinden daha mı az katkıda bulunuyor?
E	H	5. Başkalarının faaliyetlerine ve tasarılarına daha mı az ilgi gösteriyor?
E	H	6. Hasta aile ve dostlarına olan ilgisini kaybetti mi?
E	H	7. Hasta her zamanki ilgilerine daha mı az hevesli oldu?
E	H	8. Hastanın yeni şeyler yapmaya ilgisizliğini gösteren başka işaretler var mı ?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, apati/kayıtsızlığın sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - neredeyse her zaman

### Şiddet

1. Hafif - apati, kayıtsızlık belirgin düzeyde ama günlük rutinleri pek de etkilemiyor; hasta her zamanki davranışından çok az farklı; hasta faaliyetlere katılma teşviklerine olumlu cevap veriyor
2. Orta - apati, kayıtsızlık çok aşikar; ama hasta yakınım ikna ve cesaretlendirme ile üstesinden gelebiliyor; kendiliğinden ancak yakın akrabalar ve aile üyelerinin ziyaretleri gibi çok etkileyici olaylara cevap veriyor
3. Ağır - apati, kayıtsızlık çok aşikar ve genellikle her hangi bir cesaretlendirmeye veya dış olaya cevap vermiyor

### Sıklık

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 8. Disinhibisyon

Hasta düşünmeden dürtüsel davranıyor gibi görüntüyor mu? Her kesim içinde söylenilmesi veya yapılması gereken şeyler söylüyor veya yapıyor mu? Sizi veya başkalarını utandıracak şeyler yapıyor mu?

\_\_\_ Uygun değil \_\_\_ Hayır \_\_\_ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta sonuçlarını düşünmeden dürtüsel davranıyor mu?
E	H	2. Hasta kimisiyle yabancı kişilerle sanki onları tanıyormuş gibi konuşuyor mu?
E	H	3. Hasta insanlara duyarsızca, onları incitebilecek şeyler söylüyor mu?
E	H	4. Hasta normal olarak söylenmesi gereken kaba sözler söylüyor veya cinsel imalarda bulunuyor mu?
E	H	5. Hastanın genellikle herkesin içinde söylenmeyecek kişisel veya özel konular üzerine aleni olarak konuştuğu oluyor mu?
E	H	6. Hastanın başkalarına kişiliğiyle uyumsuz biçimde yaklaşımlarda bulunduğu, dokunduğu veya sarıldığı oluyor mu?
E	H	7. Hastanın dürtülerinin denetimini kaybettiğine ilişkin başkaca işaretler var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, disinhibisyonun sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

### Şiddet

1. Hafif - bu kontrol kaybı, disinhibisyon kayda değer ancak genellikle dikkatini başka yere yönlendirme ve rehberlikle düzeliyor
2. Orta - disinhibisyon çok aşikar ve hasta yakınım tarafından üstesinden gelinmesi oldukça güç
3. Ağır - disinhibisyon genellikle hasta yakınımın hiçbir müdahalesi ile düzelmüyor ve bir utanç ve sosyal sıkıntı kaynağı

### Sıklık

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 9. İritabilite / Labilite

Hasta kolaylıkla sinirleniyor ve kızıyor mu? Ruh hali çok mu değişken? Açık sabırsızlık gösteriyor mu? Hafıza sorunları veya günlük faaliyetleri yürütme güçlüğünden kaynaklanan tahammülsüzlüğüne katetmiyorum; öğrenmek istediğimiz şey, alışlagelen durumuna kıyasla ağır düzeyde bir huzursuzluğa, iritabiliteye, sabırsızlığa ya da duygusal ifadelerinde hızlı değişikliklerin olup olmadığı.

.... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numaralarının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Açık sinirli ve küçük şeyler yüzünden kolayca ipin ucunu kaçıracak şekilde mi davranıyor?
E	H	2. Bir an için iyiyken, bir an sonra öfkelenerek şekilde keyfi hızla değişebilir mi?
E	H	3. Ani öfke patlamaları olabilir mi?
E	H	4. Gecikmelere karşı sabırsız, yaklaşan randevu ya da yapılması planlanan faaliyetleri beklemeye tahammülsüz davranıyor mu?
E	H	5. Hırsız ve aksi mi?
E	H	6. Münakaşacı ve geçinmesi zor biri mi?
E	H	7. Açık huzursuzluğa, iritabiliteye ilişkin başka işaretler gösteriyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, iritabilite/labilitemin sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

### Şiddet

1. Hafif - açık huzursuzluk, iritabilite veya değişkenlik, labilite kayda değer ancak genellikle güven verme ve dikkatini başka yere yönlendirmeye denetlenebilir
2. Orta - iritabilite ve labilite çok aşikar, hasta yakını tarafından tetesinden gelinmesi oldukça güç
3. Ağır - iritabilite ve labilite çok aşikar, genellikle hasta yakınının hiç bir müdahalesine cevap vermez durumda ve başlıca sıkıntı kaynağı

### Sıklık

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya açık derecede

## 10. Anormal motor davranış

Hastanın amaçsız dolanma, dolapları, çekmeceleri açma, strekli ordan burdan bir şeyler toplama, iplik veya başka birşey sarma gibi tekrar tekrar yaptığı şeyler var mı?

.... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numaralarının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta evde görüntü bir amaç olmaksızın dolanıyor mu?
E	H	2. Çekmece ve dolapları açmak, boşaltmak gibi amaçsız aramaları oluyor mu?
E	H	3. Elbiselerini strekli girip çıkarıyor mu?
E	H	4. Durmadan tekrarlardan hareket ve da kuvvleri var mı?
E	H	5. Düğmeleriyle oynamak, bir şeyler toplamak, iplik sarmak gibi tekrarlayıcı hareketler yapıyor mu?
E	H	6. Açık derecede yerinde duramaz davranıyor, sakin oturamaz görüntü veya ayakları ve parmaklarını strekli hareket ettiriyor mu?
E	H	7. Tekrar tekrar yaptığı başka davranışları var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, anormal motor davranışın sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

### Şiddet

1. Hafif - anormal motor davranış kayda değer ancak günlük rutine fazla etkisi yok
2. Orta - anormal motor davranış çok aşikar, ama hasta yakını tarafından tetesinden gelinmesi mümkün
3. Ağır - anormal motor davranış çok aşikar, genellikle hasta yakınının hiç bir müdahalesiyle düzelmez durumda ve başlıca sıkıntı kaynağı

### Sıklık

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya açık derecede



## 11. Uyku / Gece davranışı

Hastanın uykusu güçlüğü var mı (eğer sadece gece bir iki kez tuvalet için kalkıyor ve derhal uykuya dâlabiliyorsa mevcut olarak kabul etmeyin)? Geceleri ayakta mı? Geceleri dolanıyor, giyiniyor ya da uykusunu bozuyor mu?

.... Uygun değil .... Hayır .... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta uykuya dalmakta güçlük çekiyor mu?
E	H	2. Gece içinde uyanıyor mu (eğer sadece gece bir iki kez tuvalet için kalkıyor ve derhal uykuya dâlabiliyorsa bunu saymayın)?
E	H	3. Geceleri dolanma, adınılma veya uygunsuz faaliyetlerde bulunma gibi davranışlar sergiliyor mu?
E	H	4. Geceleri sık uyanıyor mu?
E	H	5. Sabah olup güne başlamak gerektiğini düşünerek gece kalkıp giyindiği ve dışarıya çıkmaya kalktığı oluyor mu?
E	H	6. Sabahları çok erken uyanıyor mu (alışkanlıklarından daha erken)?
E	H	7. Gün boyunca aşırı uykulandığı oluyor mu?
E	H	8. Hastanın şimdiye kadar sorduklarımız, sizin canınızı sıkın başkaca gece davranışları var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, uyku / gece davranışının sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - günde bir kez veya daha fazla (her gece)

### Şiddet

1. Hafif - gece davranışı görülmüyor ancak pek de yıpratıcı değil
2. Orta - gece davranışı görülmüyor, hastayı rahatsız ediyor ve hasta yakınının uykusunu bozuyor; birden fazla tipte gece davranışı mevcut olabilir
3. Ağır - gece davranışı görülmüyor; bir çok gece davranışı türü mevcut olabilir; hasta geceleri çok sıkıntılı ve hasta yakınının uykusu belirgin bir şekilde bozulmuş durumda

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 12. İştah / Yeme alışkanlığında değişiklikler

İştah, vücut ağırlığı veya yeme alışkanlıklarında bir değişiklik oldu mu (eğer yedirilmesi gerekiyorsa "Uygun değil" olarak kabul edin)? Tercih ettiği yemek çeşitlerinde bir değişiklik oldu mu?

.... Uygun değil .... Hayır .... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının sonunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. İştahsız mı?
E	H	2. İştahında artış var mı?
E	H	3. Kilo kaybı oldu mu?
E	H	4. Kilo aldı mı?
E	H	5. Yemek yeme davranışında değişiklikler oldu mu (örneğin aşırıya çok fazla lokma tıkıştırma gibi)?
E	H	6. Çok fazla şekerleme, tatlının veya diğer belli yemek çeşitlerini yemek gibi sevdiği yemek çeşitlerinde bir değişiklik oldu mu?
E	H	7. Her gün tamamen aynı yemekleri yemek veya yediklerini tamamen aynı sırayla yemek gibi yemek yeme davranışları geliştirdi mi?
E	H	8. İştah veya yemek yemesinde sorduklarımız başkaca değişiklikler var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, iştah / yeme alışkanlığındaki değişimlerin sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - günde bir kez veya daha fazla, ya da sürekli

### Şiddet


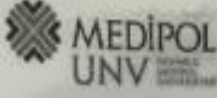
1. Hafif - iştah veya beslenmede değişiklikler mevcut ancak ne vücut ağırlığında değişikliğe neden olmuş ne de rahatsız edici düzeyde
2. Orta - iştah veya beslenmede değişiklikler var ve vücut ağırlığında hafif oynamalara neden olmuş durumda
3. Ağır - iştah ve beslenmede aşırı değişiklikler mevcut ve vücut ağırlığında oynamalara neden oluyor, utandırıcı veya hasta için rahatsızlık verici

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmza No  
10/03/2017

Sayı : 10840098-604.01.01-E-6663  
Konu : Etik Kurulu Kararı

**Sayın Mevhibe SARICAOĞLU**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yaptığımız "Donma atakları ile seyreden Parkinson hastalarında alternatif bir tedavi yaklaşımı; Presuplementer alan Transkranyal Magnetik Stimulasyon (TMS) uyarımı" isimli başvurumuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

**Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 10.03.2017 tarihinde e-İmzalanmıştır.  
Evrakınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden E3D51001X1 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**İstanbul Medipol Üniversitesi**  
Kavacık Mah. Ekinler Cad.No:19 Kavacık Kartal/34810  
Beşiktaş/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Donma atakları ile seyreden Parkinson hastalarında alternatif bir tedavi yaklaşımı; Presuplementer alan Transkranyal Magnetik Stimulasyon (TMS) uyarımı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Mevhibe SARICAOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapist			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEVİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ PLANI	03.03.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BELGELENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.03.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 69	Tarih: 08/03/2017				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Haneî ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Kararlar *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMIRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Haneî ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hâkmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* Toplantıda Değerlendirme

## 12.ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Mevhibe	<b>Soyadı</b>	Sarıcaoğlu
<b>Doğum Yeri</b>	Fatih	<b>Doğum Tarihi</b>	08.05.1993
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kimlik No</b>	
<b>E-mail</b>	<a href="mailto:mevhibe-saricaoğlu@hotmail.com">mevhibe-saricaoğlu@hotmail.com</a>	<b>Tel</b>	

### Eğitim Düzeyi

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezun Olduğu Yıl
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	Halen
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2016
Lise	Özel Bilim Kültür Akşam Lisesi	2011

### İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.	Öğretim Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2017- halen
2.	Fizyoterapist	Yağmur Çocuklar Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	2017-2017

### Yabancı Diller

Yabancı Diller	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

### Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT
		68		

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	78	77	66

### Bilgisayar Programları

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi

