

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**PARKİN MUTASYONU BULUNAN HASTALARIN
KOGNİTİF SÜREÇLERİNİN OLAYA İLİŞKİN
POTANSİYEL KAYITLAMALARI VE NÖROPSİKOLOJİK
TESTLERLE İNCELENMESİ**

HASAN DEMİRCİ

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. HAŞMET HANAĞASI**

**SİNİRBİLİM ANABİLİ DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI**

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Sinirbilim Yüksek Lisans Programında Hasan DEMİRCİ tarafından hazırlanan Parkin Mutasyonu Bulunan Hastaların Kognitif Süreçlerinin Olaya İlişkin Potansiyel Kayıtlama ve Nöropsikolojik Testlerle İncelenmesi başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

03 / 09 / 2010

<u>Tez Sınav Jürisi</u>		<u>İmzası</u>
<u>Ünvanı</u>	<u>Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	
1.Prof. Dr. Tamer DEMİRALP	İ. Ü. İTF. Fizyoloji Anabilim Dalı	
2.Doç. Dr. Haşmet HANAĞASI	İ. Ü. İTF. Nöroloji Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Ümmühan İ. ALKAÇ	İ. Ü. İTF. Fizyoloji Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Asiye NURTEN	Y.Y.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı	
5.Prof. Dr. Hakan GÜRVİT	İ Ü. İTF. Nöroloji Anabilim Dalı	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Hasan DEMİRCİ



İTHAF

Anneme, Babama ve Eşime İthaf Ediyorum.

TEŞEKKÜR

Parkinson Hastalığı ile ilgili deneyim ve bilgi birikimini benimle paylaşarak, bu tezin hazırlanmasında bana yön veren ve büyük desteği sağlayan danışman hocam Sayın Doç.Dr. Haşmet Hanağası' na

Tezimin gerçekleştirilmesinde büyük yardımı olan Fizyoloji Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Sacit Karamürsel'e, Elektronörofizyoloji Laboratuvarı'nda Olaya İlişkin Beyin Potansiyeleri konusunda çalışma olanağı sağlayan, büyük bir özveri ile vaktini ayıran değerli hocam Sayın. Prof Dr. Tamer Demiralp'e, ve Sayın Dr. Atilla Uslu'ya

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteteğini esirgemeyen, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği Şefi Sayın Doç.Dr. Oğuz Karamustafaloğlu'na

Tüm eğitim hayatım boyunca bana maddi ve manevi olarak destek olan aileme, teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3318

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	Xİ
ÖZET.....	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PARKİNSON HASTALIĞININ TANIMI VE TARİHÇESİ.....	3
2.2. PARKİNSONİZM SINIFLAMASI.....	4
2.3. PARKİNSON HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	5
2.3.1 HASTALIĞIN BAŞLANGICI.....	5
2.3.2. PARKİNSON HASTALIĞININ TEMEL BELİRTİLERİ.....	5
2.3.3. NON-MOTOR BELİRTİLER.....	8
2.4. ETYOLOJİ.....	10
2.4.1. GENETİK FAKTÖRLER.....	10
2.4.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....	10
2.4.3. YAŞLANMA.....	12
2.4.4. CİNSİYET.....	12
2.4.5. TRAVMA.....	12
2.5. PARKİNSON HASTALIĞI'NIN İNSİDANSI.....	12
2.6. PARKİNSON HASTALIĞININ NÖROPATOLOJİSİ.....	13
2.7. PARKİNSON HASTALIĞI'NIN ANATOMİSİ.....	13
2.8. GENETİK PARKİNSON HASTALIĞI.....	15
2.9. PARKİNSON HASTALIĞI'NDA KOGNİTİF İŞLEVLER.....	19

2.9.1. PARKINSON HASTALIĞI'NDA BOZULAN KOGNİTİF İŞLEVLER.....	19
2.10. NÖROPSİKOLOJİK TESTLER	22
2.11. SİNİRBİLİMDE ÖLÇÜM METODLARI.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1.NÖROPSİKOLOJİK BATARYA.....	29
3.2.OLAYA İLİŞKİN POTANSİYEL KAYDI.....	38
3.3.İSTATİSTİK METODU.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1.NÖROPSİKOLOJİK TEST BULGULARI.....	43
4.2.OLAYA İLİŞKİN POTANSİYEL BULGULARI.....	48
5. TARTIŞMA.....	61
KAYNAKLAR.....	75
ETİK KURUL KARARI.....	90
ÖZGEÇMİŞ	92

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo Sıra	Açıklama	Sayfa
Tablo 1-1 :	Genetik geçişli Parkinson Hastalığı’nda şimdiye kadar bulunmuş lokuslar ve bu lokuslarda tanımlanmış genler ile kalıtım şekilleri	16
Tablo 3-1 :	Çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler	29
Tablo 3-2 :	Nöropsikolojik testler ve ilgili olduğu beyin alanları	30
Tablo 3-3 :	İşitsel oddball testindeki işitsel uyaranların özellikleri	40
Tablo 3-4 :	Görsel sürekli performans testindeki uyaran ve açıklamaları	41
Tablo 4-1 :	Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupların demografik, Beck depresyon ve mini mental ölçeği puanları	43
Tablo 4-2 :	Sayı menzili testi sonuçları	43
Tablo 4-3 :	Boston adlandırma, yüz tanıma ve çizgi yönü belirleme testleri sonuçlar	44
Tablo 4-4 :	Stroop testi sonuçları	44
Tablo 4-5 :	Sözel akıcılık testi sonuçları	45
Tablo 4-6 :	İz sürme testi sonuçları	45
Tablo 4-7 :	Wisconsin kart eşleme testi sonuçları	46
Tablo 4-8 :	Sözel bellek süreçleri testi sonuçları	47
Tablo 4-9 :	Grupların işitsel oddball testi performansları	48
Tablo 4-10:	Grupların görsel sürekli performans testi performansları	50
Tablo 4-11:	İşitsel oddball testinde standart ve hedef uyaranlara verilen yanıtların gruplar arasındaki dağılımı	55
Tablo 4-12:	Görsel sürekli performans testinde uyaranlara verilen yanıtların gruplar arasındaki dağılımı	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil Sıra	Açıklama	Sayfa
Şekil 1-1 :	Kognitif süreçleri değerlendirmek için kullanılan yöntemlerin uzaysal ve zamansal çözünürlük açısından karşılaştırılması	23
Şekil 1-2 :	Oddball paradigması ile elde edilen kognitif önemi olan Olaya İlişkin Potansiyeller-N100, P200, N200 ve P300	26
Şekil 3-1 :	Uluslararası 10-20 sistemi göre elektrot yerleşimi	38
Şekil 3-2 :	Easy-Cap	38
Şekil 3-3 :	Olaya ilişkin potansiyel kaydının yapıldığı oda ve uyaran-kayıt sistemi	39
Şekil 4-1 :	İşitsel oddball testinde kaçırılan uyaran sayısının gruplara göre dağılımı	48
Şekil 4-2 :	İşitsel oddball testinde reaksiyon zamanının gruplara göre dağılımı	49
Şekil 4-3 :	SPT kaçırılan BAS uyaran sayısının gruplara göre dağılımı	50
Şekil 4-4 :	Sürekli performans testinde reaksiyon zamanının gruplara göre dağılımı	51
Şekil 4-5 :	İşitsel Oddball Standard ve hedef uyaranlarının Büyük Ortalamaları	53
Şekil 4-6 :	Görsel SPT Bas ve Basma uyaranlarının Büyük Ortalamaları	54
Şekil 4-7 :	İşitsel oddball testinde hedef p300 genliğinin gruplara göre dağılımı	55
Şekil 4-8 :	Görsel SPT Bas N140 latansının gruplara göre dağılımı	57
Şekil 4-9 :	Görsel SPT Bas p200 latansının gruplara göre dağılımı	57
Şekil 4-10 :	Görsel SPT Bas p300 genliğinin puanlarının gruplara göre dağılımı	58

Şekil 4-11: Görsel SPT Bas p300 latansının gruplara göre dağılımı 59

Şekil 4-12: Görsel SPT Basma N140 latansının gruplara göre dağılımı 60

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ANOVA	: Varyans Analizi
BDE	: Beck Depresyon Envanteri
BG	: Bazal Ganglion
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C	: Sentral elektrotlar (C3: sol, Cz: orta, C4: sağ)
ÇYBT	: Çizgi Yönü Belirleme Testi
EB-PH	: Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı
EEG	: Elektroensefalogram
EMG	: Elektromiyografi
EOG	: Elektrookülogram
F	: Frontal elektrotlar (F3: sol, Fz: orta, F4: sağ)
fMRG	: fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
GB-PH	: Geç Başlangıçlı Parkinson Hastalığı
GGPH	: Genetik Geçişli Parkinson Hastalığı
Gpe	: Globus pallidus eksternus
Gpi	: Globus pallidus internus
Hz	: Hertz
İPH	: İdyopatik Parkinson Hastalığı
LC	: Lewy Cisimciği
MEG	: Manyetoensefalogram
MMSE	: Standardize Mini Mental Test
MPTP	: Metil Fenil Tetrahidropridin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	: Milisaniye
NpT	: Nöropsikolojik Test

O	: Oksipital (O1: sol, Oz: orta, O2: sağ)
OİP	: Olaya İlişkin Potansiyel
OİS	: Olaya İlişkin Salınım
ODPH	: Otozomal Dominant Parkinson Hastalığı
ORPH	: Otozomal Resesif Parkinson Hastalığı
P	: Pariyetal elektrot (P3: sol, Pz: orta, P4: sağ)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PH	: Parkinson Hastalığı
PM-PH	: Parkin Mutasyonlu Parkinson Hastalığı
sn	: Saniye
SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi
SN	: Substantia nigra
STN	: Subtalamik nukleus
SNe	: Substansiya nigra pars compacta
SNr	: Substansiya nigra pars retikülata
SS	: Standart Sapma
BYTT	: Benton Yüz Tanıma Testi
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi

ÖZET

Demirci H. Parkin Mutasyonu Bulunan Hastaların Kognitif Süreçlerin Olaya İlişkin Potansiyel Kayıtlamaları ve Nöropsikolojik Testlerle İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı.Yüksek Lisans Tezi İstanbul 2010

Parkin genindeki mutasyonlar otozomal resesif geçişli Parkinson Hastalığı'nın en sık nedenidir. Parkinson hastalarında çeşitli oranlarda kognitif bozukluğun olduğu bilinmesine rağmen parkin mutasyonu taşıyan hastaların kognitif durumları ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı parkin mutasyonu taşıyan hastalardaki kognitif işlevlerin geniş kapsamlı bir nöropsikolojik test bataryası ve olaya ilişkin potansiyet kayıtlama ile araştırılmasıdır. Tez kapsamında çalışmaya 12 sağlıklı kişi ve 27 demansı olmayan Parkinson hastası alındı. Gruplar sağlıklı kontrol, parkin mutasyonu bulunan hastalar, erken başlangıçlı parkinson hastalar ve geç başlangıçlı parkinson hastaları olarak oluşturuldu. Katılımcıların kognitif süreçlerinin değerlendirilmesi yönelik; sayı menzili testi, sözel bellek süreçleri testi, Benton çizgilerin yönünü belirleme testi, Benton yüz tanıma testi, Boston adlandırma testi, Wisconsin kart eşleme testi, iz sürme testi, sözel akıcılık testi ve Stroop testi içeren nöropsikolojik test bataryası uygulandı. Aynı zamanda katılımcılara işitsel oddball ve görsel sürekli performans testi uygulanarak olaya ilişkin potansiyel kayıtlamaları alındı. Nöropsikolojik test sonuçlarına bakıldığında Benton yüz tanıma ve sayı menzili testlerinde parkin mutasyonu bulunan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken diğer testlerde kontrol grubuyla hasta grupları arasında anlamlı fark bulundu. Olaya ilişkin potansiyellerde ise oddball testinin hedef uyaranlarına karşı ölçülen p300 latansı Parkinson hastalarında kontrollerden anlamlı olarak daha uzun iken Parkinson hastalarının 3 alt grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. Benzer şekilde görsel sürekli performans testinde bas uyaranının p200 ve p300 latansları Parkinson hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha uzun bulunurken, Parkinson hasta grubunun 3 alt grubu arasında anlamlı fark yoktu. Sonuç olarak bu çalışmadaki nöropsikolojik test ve olaya ilişkin potansiyel bulguları parkin mutasyonu taşıyan hastaların kognitif süreçlerinin en az idyopatik Parkinson hastaları kadar etkilendiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Parkinson hastalığı, parkin mutasyonu, nöropsikolojik test, olaya ilişkin potansiyel

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:3318

ABSTRACT

Demirci H. Investigation of cognitive processes of patients with mutation by using potential recording and neuropsychological tests. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience, Master Thesis. İstanbul. 2010

Mutations in parkin gene is the most common cause of Parkinson disorder with autosomal recessive transitive. Although it is known that Parkinson patients have cognitive impairments in various ratios, still our knowledge about cognitive states of patients with parkin mutation is limited. The aim of this study is to investigate cognitive functions of patients with parkin mutation with a comprehensive neuropsychological test battery and event related potential recording. Within the context of the thesis, 12 healthy people and 27 Parkinson patient who has no dementia participated to the study. Groups are formed as healthy control, patients with parkin mutation, early-onset Parkinson patients, and late-onset Parkinson patients. In order to evaluate cognitive processes of the participants, neuropsychological test battery which is composed of Benton judgement of line orientation test, Benton face recognition test, Boston naming test, Wisconsin card sorting test, trail making test, verbal fluency test and Stroop test, is applied. At the same time, in order to take event-related recordings of the participants, auditory oddball and visual continuous performance test were applied. According to results of the neuropsychological tests, in Benton face recognition test and digit span test there was not a significant difference between the group of patients with parkin mutation and the control group but, in the other tests a significant difference was found between patient groups and the control group. In event-related potentials, p300 latency, which is measured against target stimuli of oddball test, is found longer in Parkinson patients than the control group significantly but, there was not any significant difference between three subgroups of Parkinson patients. Similarly, in visual continuous performance test, p200 and p300 latencies of Go stimulus were found longer in group of Parkinson patients than the control group significantly but again, there was not any significant difference between three subgroups of Parkinson patients. As a result, findings of neuropsychological test and event-related potentials in this study show that cognitive processes of patients with parkin mutation get influenced at least as cognitive processes of idiopathic Parkinson patients.

Keywords: Parkinson disorder, parkin mutation, neuropsychological test, event-related potential

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 3318

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) klinik olarak; bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilite ile karakterizedir ve Alzheimer hastalığından sonra en yaygın görünen nörodejeneratif hastalıktır. Patolojik olarak en belirgin özellik substansiya nigradaki pigmentli hücrelerin azalmasıdır. Bu azalma beynin substansiya nigra pars kompakta bölgesindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu ortaya çıkmakta ve striatal dopamin düzeyindeki geri dönüşsüz kayıpla sonuçlanmaktadır. Parkinson hastalığındaki ilerleyici nörodejenerasyonun nedeni bugün için hala bilinmemektedir (1).

Parkinson hastalarının % 85'i sporadik olmakla birlikte, %10-15'i ailesellik göstermekte, % 3-5'lik kısmı ise tek gene bağlı bozukluklardan kaynaklanmaktadır (2). Moleküler genetik alanındaki yeni gelişmeler sonucunda, bugün için, Parkinson hastalığına yol açan, baskın ya da çekinik özellikte kalıtsal geçiş gösteren 14 tane birbirinden farklı gen mutasyonu saptanmıştır (2). Bu gen mutasyonları beyin hücrelerindeki kusurlu ve işlevini yitirmiş proteinlerin yıkımını sağlayan enzimlerin işlevini bozmaktadır.

Dünyada en sık rastlanan otozomal resesif geçişli genetik Parkinson hastalığı'nın nedeni, parkin gen mutasyonlarıdır. Parkin içinde 12 ekson içeren yaklaşık 1.3 Mb boyutlarında büyük bir gendir. Klinik olarak İPH ile yakın benzerliklere sahiptir, fakat genç yaşlarda başlar ve daha yavaş olarak ilerler (3).

İdyopatik Parkinson Hastalığı'nın ilk tanımında James Parkinson; kognitif süreçlerin etkilenmediği bildirilmiştir. Ancak günümüzde kognitif süreçlerdeki değişiklikler daha iyi anlaşılmıştır ve İPH'nin klinik belirtilerinin bir parçası olarak sayılmaktadırlar (4). İPH'da hareket bozukluğunun yanısıra hastalığın ilerleyen dönemlerinde kognitif fonksiyon bozukluğu da sık olarak ortaya çıkmaktadır (5,6).

İdyopatik Parkinson Hastalığı'nda belli kognitif alanlardaki hafif derecede gözlenebilen bir kognitif bozukluktan demansa kadar değişen aralıkta kognitif disfonksiyon tanımlanmıştır (7). İdyopatik Parkinson Hastalığı'nda kognitif bozukluk temel olarak yönetici ve vizyospasyal fonksiyonlarda görülür, bellek ise genel olarak ikincil olarak etkilenir (8,9).

Literatür gözden geçirildiğinde, İPH'de elektrofizyolojik bazı testler ile kognitif işlevlerin araştırıldığını görmekteyiz. Takeda ve arkadaşları demansı olan Parkinson

hastalarının p300 ve N200 latanslarında kontrol grubuna oranla belirgin uzama olduğunu saptamışlardır (10). Araştırmalarda İPH'de yaş ve hastalık süresi arttıkça p300 latansının da arttığı ileri sürülmüştür (11, 12). İPH'nin yapılan elektroensefalogram (EEG) tetkiklerinde de bazı anormallikler bildirilmiştir. Demansı olan Parkinson hastalarında alfa amplütüdünün motor bulguların şiddeti ile ilişkisiz olarak anlamlı derecede azalmış olduğunu ve dalga formunun daha çok teta ve delta dağılımında artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

Genel bilgi olarak parkin mutasyonu bulunan hastalarda İPH'nin tersine kognitif süreçlerin etkilenmediği görüşü vardır. Ancak literatürde bu konuda yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Kliniği Hareket Bozuklukları Biriminde izlenen ve daha önce başka bir çalışma kapsamında yapılan gen analizleri sonucunda parkin mutasyonu saptanan hastalarda ve İPH'larda, geniş bir Olaya İlişkin Potansiyel (OİP) kayıtlama ve Nöropsikolojik Test (NPT) bataryası ile kognitif işlevlerin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞININ TANIMI VE TARİHÇESİ

İngiliz doktor James Parkinson, 1817’de yayımlanan “*Titremeli Paralizi Üzerinde Bir Deneme*” (An Essay on the Shaking Palsy) isimli kısa yapıtında Parkinson hastalığının ilk açık tanımlamasını yapmıştır (14). Parkinson, hastalığı tanımlarken 6 hastayı izlemiş ve hastalığın tanımlamasını yaparken bu hastalardan edindiği klinik gözlemlerle hareket etmiştir. Bu hastalarda gözlemlendiği; hafif öne eğik postür, bradikinezi/akinezi, istirahat tremoru, ayakları sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğilimi gösterme belirtilerini tarif etmiştir. 1841’de hastalık Marshall Hall tarafından ‘paralysis agitans’ olarak adlandırılmıştır.

Jean Marie Charcot ve Vulpian, James Parkinson’un çalışmasından sonra yayımlanan olguları, ayrıntılı olarak gözden geçirmişlerdir. Tremoru, hastalığın başlıca önde gelen semptomu olarak düşünmüşler, aynı zamanda rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri de ekleyerek orijinal hastalığın tanımını yapmışlardır ve James Parkinson’un tarihsel önceliğinde ısrar edip hastalığa Parkinson adını vermişlerdir (15, 16).

Parkinson Hastalığı (PH) klinik olarak; istirahat sırasında tremor, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulmayla karakterize kronik, progresif bir hastalıktır (17, 18). Patolojik olarak en fazla substansiya nigradaki pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eşlik eden tipik eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin (Lewy intranöral inklüzyon cisimcikleri) varlığı ile karakterizedir. Günümüzde bu hastalığın semptomlarının gelişmesinden sorumlu nigral dejenerasyonun nedeni hala bilinmemektedir (1). Çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Parkinsonizm ise, ekstrapiramidal sisteme hasar veren birçok süreçle ilişkili etyolojik bir durum olmaktan çok klinik bir bozuklukluğu tanımlar. Parkinsonizm değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bir dizi belirtille tanınan birçok hastalığı çağırır. Bunlarda da Parkinson hastalığında görülen belirtiler dikkati çeker.

2.2. PARKİNSONİZM SINIFLAMASI

Parkinsonizm tablolarını genel olarak dört sınıfta ele almak mümkündür:

I- Primer (idyopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı

II- Sekonder (edinsel, semptomatik) Parkinsonizm

- İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotikler, antiemetikler), Rezerpin, tetraabenazin, Alfa metil dopa, Lityum, Flunarizin
- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, siyanid, metanol, etanol
- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı
- Travma: Boksör ensefalopatisi, Hipoksi
- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, Hipotiroidi, Hepatoserebral dejenerasyon
- Diğer: Beyin tümörleri, Normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

III- Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Hallervorden- Spatz Hastalığı
- Spinoserebellar atrofiler
- Familyal Bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Machado-Joseph Hastalığı
- Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm
- Nöroakantositozis
- Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)
- Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler

IV- Parkinson Plus Sendromlar

- Progresif supranükleer paralizi (PSP)
- Kortikobazal dejenerasyon (KBD)
- Multisistem Atrofiler (MSA)
- Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi
- Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon (19, 20)

2.3. PARKİNSON HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.3.1 HASTALIĞIN BAŞLANGICI

Parkinson hastalığı, genellikle 50-60 yaşları arasında başlar. Hastalık 20 yaşından önce başlarsa “Juvenil parkinsonizm,” 20-40 yaşları arasında başlarsa “genç başlangıçlı parkinsonizm” olarak adlandırılır (21). Parkinson hastalığı, sinisi başlangıçlıdır. İstirahat tremoru, rijidite, akinezi/bradikinezi veya postural instabilite gibi kardinal belirtileri ortaya çıkmadan önce depresyonu, REM uykusu davranış bozukluğu ve konstipasyon semptomlarından oluşan prodromal bir dönem söz konusu olabilir (21-23).

Gonera ve arkadaşları tarafından yapılan ve daha önceki çalışmaları da kapsayan bir vaka-kontrol çalışmasında 4 ile 6 yıl süren bir prodromal dönem olduğu tespit edilmiştir. Bu dönemde hastalar; omuz-kol kaslarında ağrı veya gerginlikten yakınabilirler, çabuk yorulma ve kişilik değişiklikleri görülebilir. Bu erken ve spesifik olmayan semptomlara genellikle, klasik PH motor belirtilerinin ortaya çıkması ile hastalığının farkına varan hastalar geçmişte baktıklarında farkedilir (24).

Hastalığın asimetrik başlangıcı çok tipiktir ve motor belirtiler hastaların üçte ikisinde istirahat tremoru ile başlar. Hastalardan dikkatli bir hastalık anamnezi alındığında düğme ilikleme, alet kullanmada bir güçlük olduğu, yazının zamanla değiştiği, genel olarak kaslarda bir sertlik ve yavaşlık hissinin uzun süreden beri var olduğu, ortaya çıkar. Hastaların kliniğe başvuru şikayetleri arasında sıklıkla bradikinezi, rijidite, yürüyüş ve postür ile ilgili refleks mekanizmaların etkilenmesine bağlı olarak alçak ve yumuşak koltuklardan zor kalkma, yatakta dönme veya kalabalık ortamlarda dengeyi koruma güçlüğü yer alabilir. Bazen hasta yakınları hastanın yüz ifadesinin değiştiğini, eskisi kadar gülmediğini veya kamburlaştığını ifade ederler (21).

2.3.2. PARKİNSON HASTALIĞININ TEMEL BELİRTİLERİ

Tremor (Titreme)

James Parkinson, 1817’de daha sonra kendi adını verdiği hastalığı tanımlarken kullandığı “Shaking palsy-titretek felç” terimi hastalığın en önemli belirtisi olan tremoru vurgulamaktadır. Parkinson hastalığının temel belirtilerinden olan tremor genellikle hastaların kliniğe en sık başvurma nedenidir. İstirahat tremoru hastaların çoğunda ilk

motor belirtidir. İstirahat sırasında mevcuttur ve hareket esnasında kaybolur. Ancak statik duruşla birlikte tekrar ortaya çıkabilir.

Parkinson hastalığında 4-6 Hz frekansındaki istirahat tremorunun yanı sıra ortalama frekansı 5.5 Hz olan postüral tremor da görülebilir. Sıklıkla üst ekstremitelerden tek taraflı olarak başlar. Tremor başparmak ve işaret parmaklarının ileri-geri hareketleri ve elin bozuk para sayma ya da bir çakıl taşını başparmak ve işaret parmak arasında yuvarlama hareketi şeklinde olabilir.

Yıllar içinde tremor ekstremitelerin proksimaline yayılım gösterir ve aynı taraf bacak ile karşı taraf ekstremitelerini de tutar (21, 23). Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında ilk belirti olmasına rağmen, yaklaşık %15’inde hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez.

Tremor hastalığın diğer belirtilerine göre daha yavaş ilerler. Tek bir parmakla sınırlı kalabildiği gibi yüz, dudaklar, dil ve çenede de görülebilir. Alt ekstremitelerde tremor hasta yatar veya oturur pozisyonda iken ortaya çıkar. Tremor ayakta ortaya çıktığı zaman ayağı pedala basma-kaldırma hareketini andırır. Sinirlilik, yürüme, emosyonel stres altında kalma veya aşırı zihinsel faaliyet tremoru artırır (21, 23, 25). Hastaların yaklaşık % 9’unda hastalık ilerledikçe bradikinezi ve rijiditenin artması ile birlikte istirahat tremoru kaybolabilir (26).

Rijidite (Kaslarda sertleşme)

Parkinson hastalığının tanı koydurucu en önemli belirtilerinden biri de rijiditedir. Tonustaki pasif gerilime direnç olarak tanımlanır. Kaslardaki bu direnç hareketin genliği ve hızı ile değişmez. Bu özelliği ile kurşun bir borunun bükülmesi sırasında karşılaşılan dirence benzetildiği için “kurşun boru rijiditesi” olarak tarif edilir.

Rijidite çoğu kez hastanın bir yakınması olmayıp hekimin fizik muayenede pasif harekete karşı olan bir direncin varlığını saptaması ile tanınır. Normalde kasların dinlenme halinde yumuşak ve gevşek olmaları gerekirken, rijidite varlığında dinlenme halinde bile sabit biçimde gergin ve elle hissedilebilen belli bir sertlikte oldukları görülür. Bazen kas sertliği hekim tarafından eklemde sanki “dişli çark” takılması varmış gibi hissedilir. Hastalar kas sertliğini yorgunluk, batma hissi, ağrı veya kramp şeklinde hissedebilirler. Rijidite tüm kas gruplarını (ekstremiteler, aksiyel, fleksör, ekstansör)

tutabilir. İstemli hareket hızını sınırladığı halde, rijiditesi olan bazı hastalar motor işlevlerini rahat sürdürebilirler.

Rijidite sıklıkla el bileğinde pasif rotasyon hareketleri ve dirsekte fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir. Hastalar rijiditeyi ekstremitelerde, boyunda, bazen de sırt kaslarında subjektif sertlik veya kasılma şeklinde tanımlayabilir. Rijidite sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte (27). Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tek taraflı başlar ve daha sonra karşı tarafa geçer. Görülme sıklığı açık bir biçimde yalnızca bazı serilerde bildirilmiştir ve oranlar % 89-99 arasında değişmektedir (28).

Akinezi/Bradikinezi

Bradikinezi, devam eden hareketteki yavaşlığı ifade eder. Temel sorun kasların aktivasyonundaki yetersizliktir. Parkinsonizm ile seyreden tüm sendromların belirleyici özelliğidir. Erken veya geç olarak her hastada gelişir. Bradikinezi günlük yaşamdaki faaliyetlerin tümünün belli bir yavaşlıkta olmasına sebep olur. Hastaların basit günlük işlerini yaparken, örneğin diş fırçalama, yazı yazma, ayakkabı bağlama, düğme ilikleme, çatal-bıçak kullanma gibi ince motor becerilerini gerektiren işlerde başlangıçta hafif derecede hissettikleri zorluk giderek artar. Hastalarda sadece istemli motor hareketlerde değil, aynı zamanda göz kırpmak, mimik hareketler, yürürken kolları sallama veya yutkunma gibi otomatik hareketlerde de bir azalma söz konusudur.

Brakidinezinin dopaminerjik sistemin işlev bozukluğunu en iyi yansıtan belirti olduğu düşünülmektedir. Dopaminerjik sistem çok farklı motor işlemler için yeteri kadar dopamin sağlamamaktadır. Brakidinezi Pozitron Emisyon Tomografi incelenmesi ile ölçülebilen striatal F-DOPA tutulumundaki azalma ve substantia nigra yıkımı ile uyum göstermektedir (29).

Akinezi ise planlanmış bir hareketi başlatma güçlüğüdür ve genellikle hastalığın ilerlemiş olduğu dönemlerde ortaya çıkar. Burada hasta ne yapmak istediğini bilir fakat hareketi yapamaz. Beklenen hareketin oluşamamasının iki nedeni vardır. Birincisi hareket çok yavaş ve küçük olduğundan görülemez. İkincisi ise hareketi başlatmak için gerekli olan zaman çok fazla uzamıştır. Bu durumdaki Parkinson hastaları uzun süre izlendiğinde, hareket yapma yeteneklerini gözle görülür derecede yitirdikleri görülür. Hareketlerdeki yavaşlama sonucunda, hastaların yüz ifadesinde donukluk ve el

yazılarında küçülme dikkati çeker. Akinezi ve bradikinezi tüm Parkinson hastalarında görülür. Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma (hipokinezi) söz konusuysen zamanla bradikinezi ve akinezi de tabloya eklenir. Başlangıçta bu bulgular sadece distal kaslar kısıtlı iken zamanla tüm kas grupları etkilenir (7, 21, 23).

Spontan mimik hareketlerinin ortadan kalkması ve göz kırpmasının azalmasıyla yüz ifadesinin fakirleşmesi (bradimimi) gelişir. Konuşma monoton (aprozodik) ve alçak seslidir (hipokinetik dizartri). Hecelerin net ifade edilemediği ve kelimeler arasında uygun duraklamaların yapılmadığı, taşıfemi adı verilen bir konuşma görülür. Spontan yutma işlevinin azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması (siyalore) vardır (21, 23, 25, 27).

Postüral İnstabilite

James Parkinson tarafından ‘daha küçük ve çabuk (aceleci) adımlar atmak için dayanılmaz bir istek (çekim) duymak ve bu suretle istem dışı bir şekilde koşma hızını benimsemek’ olarak tanımlanmıştır (24). Parkinson hastalığı belirtileri arasında en fazla özürüllülüğe sebep olan ve tedaviye en az yanıt veren postural instabilite, postural reflekslerin kaybına bağlı olarak gelişir. Belirtilerin bilateral olduğu hastalık evresinden hastanın yatağa bağımlı hale geldiği evreye geçiş basamaklarında özürüllülük açısından en önemli rolü postüral instabilite oynar (21, 30).

Hastada zamanla kol fleksiyonu ile başlayan, gövde ve boyun fleksiyonun da eklendiği öne eğik bir postür gelişir. Hastalık ilerledikçe hasta öne veya arkaya doğru düşme meyli gösterir. Postüral refleksleri azalmış bir hasta sandalyeye oturmaya çalışırken, kontrolsüz bir biçimde ve aniden sandalyeye çöker. Bu belirtiyeye de “sitting en bloc” adı verilir. Postural instabilitesi olan hastalarda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında, “festinasyon” şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Bu arada hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker (31).

2.3.3. NON-MOTOR BELİRTİLER

Depresyon

Depresyon sıklığı % 4-70 arasında değişmekte olup, ortalama % 40 olarak kabul edilmektedir. Parkinson hastalarında anksiyete, panik atakları, ilgi kaybı, yorgunluk,

isteksizlik sık görülen belirtilerdir. Suçluluk duygusu, kendine zarar verme, değersizlik hissi PH olmayan depresyon hastalarına göre daha az görülür (32).

Kognitif Disfonksiyon

Kognitif etkilenme ve davranış bozuklukları PH'da sık karşılaşılan belirtiler arasındadır. Kognitif testler sıklıkla, dikkat, vizyospasiyal (görsel-mekansal) yetiler, kognitif işlevler ve verbal akıcılığın etkilendiğini gösterir. Hastalarda düşünce akışı ve soruların yanıtlanması yavaştır ancak doğru yanıt gecikmeli de olsa verilir (bradifreni). Bradifreni, bradikinezinin kognitif analogu gibi görülebilir ancak motor işlevlerdeki kayıpların şiddeti ile paralellik göstermez. Hastalığın başlangıcından itibaren ciddi demans belirtilerinin varlığı PH dışı tanılarla akla getirmelidir. Parkinson Hastalığı'nın seyri içerisinde, geç dönemlerde yaklaşık % 20-30 hastada demans gelişir (21).

İskelet Sistemi Anormallikleri

Parkinson hastalarında distoni ve rijiditeye bağlı olarak ekstremit ve gövde deformiteleri ortaya çıkar. El ve ayak deformiteleri sıktır. Diz ve dirsekte fleksiyon duruşu, boyun ve gövdede eğik duruş gelişebilir. Aynı şekilde ayakta da ekinovarus ve başparmağını tonik ekstansiyonu (striatal baş parmak) olabilir. Bu durumda yürüyüş kalitesini bozabilir. Gövdenin yana bükülmesi ile skolyoz kifotik bir postür gelişebilir (21).

Ağrı ve Duysal Semptomlar

Duysal semptomlar ve ağrı dalgalanma gösteren PH vakalarında sık rastlanılan problemlerdir. Parkinson hastalarının yarısında parkinsonizm ile ilişkili ağrı yakınması vardır. Parkinson hastalığı ile ilişkili omuz ağrısı bazı vakalarda hastalığın ilk belirtisi olarak görülür. Hastaların tarif ettiği ağrılı belirtilerin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir (21).

Otonomik Disfonksiyon

Sık rastlanılan otonomik belirtiler; konstipasyon, cinsel işlev bozuklukları, idrar inkontinansı ve ortostatik hipotansiyondur. Bu semptomlar dopaminerjik ilaç dozları, hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkidir (21).

Uyku Bozuklukları

Parkinson hastalarında uyku bozukluğu ile ilgili olarak genellikle şu sorunlar yaşanır: Uykuya dalmada zorluk, sık uyanma, artmış gündüz uykusu, REM uykusu davranış bozukluğu. Uykuyu engelleyen veya bölen hastalık semptomları, ilaç yan etkileri veya direkt hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri etkilemesi sonucunda gelişebilir. Hastalar bradikineziden dolayı yatakta dönemeyip uykudan uyanabilirler. İstirahat tremoru uykuya dalmayı engelleyebilir (21).

2.4. ETYOLOJİ

Günümüzde Parkinson hastalığının belirtilerinden sorumlu olan nigral dejenerasyonun nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın etyolojisinin altında yaşlılık, genetik yatkınlık, çevresel toksinlerin olduğu ve büyük olasılıkla çok faktörlü gerçekleştiği düşünülmektedir (1, 33).

2.4.1. GENETİK FAKTÖRLER

Birçok çalışma ile PH hastalarının birinci derece akrabalarında PH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Parkinson hastalarının % 15'inde, en az bir kişide, birinci derecede akrabada İPH vardır. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde % 8, dizigotik ikizlerde % 5 oranında İPH görüldüğü bildirilmiştir. PET çalışmalarında, İPH olanların ikizlerinde subklinik İPH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (34).

Parkinson Hastalığı olan kişileri kontrollerle karşılaştırıldığında pozitif aile öyküsü daha sık olarak bildirilmektedir. Bu durum genetik faktörlerin etyolojide bir faktör olabileceği düşündürmektedir. Aynı zamanda Parkinson hastalığına yol açan genlerin bulunması da genetik etkenlerin etkili olduğu görüşüne destek olmaktadır. Genetik PH hakkında ileride bilgi verilecektir.

2.4.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Çevresel faktörler arasında yapılan çalışmalarda elde edilen veriler sonucunda, pestisidler, ağır metaller, yeme alışkanlıkları ve kafa travmaları PH risk faktörleri arasında öne çıkmaktadır. Metil fenil tetrahidropiridin, karbonmonoksit, manganez, siyanür, metanol, karbon disülfid, disülfiram zehirlenmesi PH gelişimi ile

ilişkilendirilmiş başlıca toksinlerdir. Bu toksinler arasında en iyi bilinen ve hakkında en iyi araştırma yapılmış olan Metil fenil tetrahidropiridindir (35).

MTPT (Metil fenil tetrahidropiridin)

1980’li yıllarda Kaliforniya’da parkinsonizm tespit edilen bir grup genç olguda nedenin MPTP ismi verilen ve doğada olmayan sentetik bir toksin olduğunu belirlenmiştir. Çeşitli kimyasal maddelerin parkinsonizm yaptığı bilinmektedir fakat MPTP’ye bağlı parkinsonizmin çarpıcı özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, tamamen PH’ nın anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (36). MPTP, substansiya nigradaki dopaminerjik hücrelerin mitokondriyal membranlarındaki oksitadif fosforilasyonda görevli solunum zincirini bastırarak dejenerasyona sebep olmaktadır (37).

Pestisidler

Pestisidler, tarımda istenmeyen organizmaların yok edilmesi amacıyla kullanılan ilaçlardır. Her çeşit pestisit aşırı miktarda absorbe edildiğinde zehirli ya da toksik olabilir, sonuçta insanlar zarar görebilir. Pestisidlerin aynı zamanda deri ya da göze zararlı etkileri de olabilir. Alerjik reaksiyonlar başlatabilir.

Pestisidlere akut veya kronik olarak maruz kalmasın oksidatif stres, protein agregasyonu, dopamin sentezinin inhibisyonu gibi etkilerle parkinsonizme neden olabileceği düşünülmektedir. Almanya’ da yapılan bir incelemede organoklorinler ve karbamatlar risk faktörü olarak belirtilmiştir (38).

Kırsal Yaşam, Kuyu Suyu Kullanımı

Tarımla uğraşmak, kırsal alanda yaşamak ve kuyu suyu kullanmanın PH için risk faktörü olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. Bir meta-analize göre çiftçilikle uğraşmak, kuyu suyu kullanmak ve pestisidler PH için risk faktörüdür (39). Fakat bu etkenlerin ne şekilde risk faktörü olduğu daha açıklığa kavuşmamıştır. Kırsal yaşam ve kuyu suyu kullanımı muhtemelen tarımsal ilaçlara maruziyeti arttırdığı için riski fazlalaştırmaktadır.

Ağır Metaller

Manganez ağır metaller arasında parkinsonizme neden olduğu en açık biçimde tanımlanmış olan metaldir. Manganez madencilik, pil endüstrisi ve kaynak çubukları

yapımında kullanılır. Kronik olarak maruz kalma sonucunda hasar gören başlıca bölge merkezi sinir sistemidir. Halüsinasyonlar, unutkanlık, bitkinlik, yorgunluk ve uykusuzluk başlıca zehirlenme belirtileridir. Manganez madeni çalışanları ve kaynak işçileri yüksek risk altındadır.

2.4.3. YAŞLANMA

Parkinson Hastalığı'nın görülme sıklığı 65 yaş üzeri toplumda % 1-2'dir. Bu oran 85 yaşta yaklaşık % 4-5'e yükselmektedir. Yaşla birlikte hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Hastalığın bu özelliği yaşlanma ile doğrudan ilintili bir hastalık olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.

2.4.4. CİNSİYET

Çalışmaların çoğunda, PH'nın prevalansı erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermemektedir. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda erkeklerde İPH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (40, 41).

2.4.5. TRAVMA

Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (42-44).

2.5. PARKİNSON HASTALIĞI'NIN İNSİDANSI

Mevcut çalışmalara bakıldığında tüm yaş grupları için PH insidansı 100.000'de 4.5 ile 19 arasında değişmektedir (45). Benzer metodolojili çalışmalar kıyaslandığında ve elde edilen rakamlar referans topluma uyarlandığında 100.000'de 11.0 ile 13.9 arasındadır (46)

Parkinson Hastalığı'nın insidansı çoğu toplumda erkeklerde daha yüksektir. Kaliforniyada yapılan bir çalışmada insidans erkeklerde 100.000'de 19 iken, kadınlarda ise 100.000'de 9,9 olarak bulunmuştur (47).

Parkinson Hastalığı'nın insidansının etnik gruplar ve ırklar arasındaki farklılığı araştıran bir çalışma Kaliforniya'da yapılmıştır. Bu çalışmada Hispaniklerde (16.6/100.000) Hispanik olmayan beyazlara göre (13.2/100.000) ve Asyalılara göre

(11.3/100.000) daha yüksek bulunmuş. Bu gruplar arasında en düşük rakam siyahlarda saptanmıştır (10.2/ 100.000) (48).

Parkinson Hastalığı ile etnisite ilişkisinde en önemli gelişme LRRK2 geni mutasyonlarıdır. Kuzey Avrupa ülkelerinde bu mutasyonun sıklığı % 2 civarında iken Askenazi Yahudilerinde ve Kuzey Afrika Araplarında % 20-40 arasında değişmektedir. Bu bilgi belli etnik toplumlarda PH'nın etyolojisinde muhtemelen tarihi çok eskilere uzanan mutasyonların rol oynadığını göstermektedir (49).

2.6. PARKINSON HASTALIĞININ NÖROPATOLOJİSİ

İdyopatik Parkinson Hastalığı'nın patolojik belirleyicisi olan Lewy cisimciği (LC), ilk kez 1912 yılında Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, substansiya nigra (SN)'nın nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde periferik haleli eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır ve bunlar PH'nın patolojik imzası olarak kabul edilmiştir (50) . Bu cisimcikler başlıca “ubikütin”denen proteini içerir.

İlerleyen yaşla birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde LC bulunma sıklığı artmakta, bu da LC'nin presemptomatik PH göstergesi mi, yoksa normal yaşlanma ile ilgili bir özellik mi olduğu sorusunu doğurmaktadır (51). Lewy Cisimciği, Alzheimer hastalığı, ataksik telenjektazi, motor nöron hastalığı, kortikobazal dejenerasyon, subakut sklerozan panensefalit ve Hallervorden-Spatz hastalığı bulunan bireylerin % 10-40'ında görülmekte, bu da LC'nin altta yatan özgül fizyopatolojik mekanizmayı temsil etmeyeceğini düşündürmektedir.

2.7. PARKINSON HASTALIĞI'NIN ANATOMİSİ

Parkinson Hastalığı içinde bulunduğu çeşitli hareket bozukluklarının temelinde yer alan bazal ganglia beyin derin kısmında yer alan çekirdekler grubudur. Bazal ganglia (BG) farklı kortikal işlevleri entegre etmek için paralel bir şekilde organize olmuş nöron döngülerinin oluşturduğu karmaşık ağı parçalarıdır (52). Bazal ganglia net anatomik sınırlara sahip değildir ve içinde kaudat çekirdek, putamen ve globus pallidus içeren lentiform çekirdek, subtalamik çekirdek ve substansiya nigra yer almaktadır.

Kaudat ve putamene birlikte striatum adı verilir. Striatum, bazal ganglianın girdi bileşeni olarak işlev görür. Çıktı bileşeni olarak görev yapan yapı ise globus

pallidustur. Striatum, görsel ve işitsel alanlar dışındaki tüm serebral korteksten uyarıcı, glutamaterjik girdileri alan, bazal gangliyalardaki temel afferent yapıdır.

Substantia nigra, ventralde yer alır. Pars retikulata ile dorsalde yer alan ve nöromelanin içeren koyu pigmentli pars kompaktan oluşur (53).

Bazal ganglialar amaca yönelik davranışların ifade edilmesinde hareket yoluyla rol aldığı gibi harekete yol açan duygular, motivasyon ve kognitif işlevler de yer almaktadır. Bazal gangliaların ventral bölgeleri ödül ve pekiştiricilikte rol oynar (54). Santral bölgeleri ise prosedürel öğrenme ve çalışma belleği gibi işlevlerde görev alır (55). Bazal ganglia serebellumla birlikte, insanda istemli hareketlerin kontrolünde büyük bir role sahiptir. İşlevlerinin bozukluğunda çeşitli hareket bozukluğu hastalıkları ortaya çıkabilir.

Bazal ganglia işlevlerini yerine getirebilmek için kontrol edip, ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak ve o bölgelere bilgi vermek durumundadır. Bazal ganglia girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (orbitolateral frontal korteks, singulat korteks, motor korteks, premotor alan, dorso-lateral, suplamenter motor alan) ve bir kısmı da pariyetal korteksten gelir. Bu girdi striatum üzerinden bazal gangliaya giriş yapar. Bazal gangliada işlem gören bilgiler daha sonra globus pallidus internus (GPi) ve substantia nigra pars retikulata (SNr) üzerinden çıkış yapar. Bazal ganglionlarda işlem gören ve GPi ve substantia nigra pars retikulata üzerinden çıkış yapan uyarıların çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise pedinkülopontin nukleusa giderler (56).

Serebral korteks ve bazal ganglia arasında korteksin aktivitesini arttıran doğrudan ve korteksin aktivitesini inhibe eden dolaylı (indirekt) olmak üzere iki yolak bulunmaktadır. Doğrudan yolakta korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani globus pallidus internus ve substantia nigra pars retikularise yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Dolaylı yolakta ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nukleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani GPi/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler.

Doğrudan yolak, eşlik eden transmitter olarak substans P ve dinorfin içerir. Bu yolda gabaerjiktir ve hücre gövdelerinde esas olarak D1 reseptörü bulunmaktadır. Substantia nigra ve globus pallidusun internal segmentini innerve eder. Dolaylı yolak da

gabaerjiktir ve nöropeptid olarak enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde D2 reseptörlerini bulundururlar ve globus pallidusun eksternal segmentini innerve ederler. Substansiya nigra pars kompakta'dan striatuma gelen dopamin, normalde direkt yolun aktivitesini D1 reseptörleri üzerinden artırırken, indirekt yolun aktivitesini D2 reseptörleri üzerinden azaltır. Dopaminerjik uyarılar sonuç olarak talamokortikal projeksiyon nöronlarının aktivasyonunu destekler ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. İdiyopatik PH'nda dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliadan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma meydana gelir. Bu durumun, Parkinson hastalığı belirtilerinden brakidikineziye yol açtığı kabul edilmektedir (57, 58, 59).

2.8. GENETİK PARKINSON HASTALIĞI

Parkinson hastalarının % 85'i sporadik olmakla birlikte, %10-15'i ailesellik göstermekte, % 5'lik kısmı ise tek gene bağlı (Mendel tipi kalıtım gösteren) bozukluklardan kaynaklanmaktadır (2). Sporadik PH olgularının sayısı ile karşılaştırıldığında genetik PH nadir olsa da hastalığın etyolojisi ile ilgili önemli bilgiler edinilmiştir. Son yıllarda, ailevi Parkinson hastalarında tespit edilmiş olan gen mutasyonlarının bazı sporadik vakalarda da normal popülasyona göre daha sık oranda olması ilgiyi genetik faktörlere çekmiştir.

Genetik geçişli Parkinson hastalığı (GGPH), otozomal resesif (ORPH) ve otozomal dominant (ODPH) olmak üzere iki gruba ayrılır. ORPH başlangıç yaşı genellikle 45'ten düşüktür, ODPH ise çoğunlukla geç-başlangıçlıdır. Bugüne kadar genom üzerinde genetik geçişli PH'ya neden olan lokuslar tabloda tanımlanmıştır (60-61) (Tablo 1-1).

Tablo 1-1: Genetik Geçişli Parkinson Hastalığı'nda şimdiye kadar bulunmuş lokuslar ve bu lokuslarda tanımlanmış genler ile kalıtım şekilleri (62).

LOKUS	KROMOZOM	KALITIM ŞEKLİ	GEN
• PARK1	4q21-q23	OD	α -sinüklein
• PARK2	6q25.2-q27	OR	Parkin
• PARK3	2p13	OD	?
• PARK4	4q21	OD	α -sinüklein duplikasyonu
• PARK5	4p14	OD	UCH-L1
• PARK6	1p35-p36	OR	PINK-1
• PARK7	1p36	OR	DJ-1
• PARK8	12q12	OD	LRRK-2
• PARK9	1p36	OR	ATP13A2
• PARK10	1p32	OD	EIF2B3/CDCP2/ELAVL4
• PARK11	2q36-q37	OR	?
• PARK12	Xq21-q25	X'e bağlı	?
• PARK13	2p13	OD?	OMI/HTRA2
• NR4A2	2q22-23	OD	Nurr1
• SNCAIP	5q23.1-q23.3		Synphilin-1

OD: Otozomal Dominant, OR: Otozomal Resesif

PARK 1/4 (SCNA)

1996'da, parkinsonizmin otozomal dominant özelliği ile geçiş gösterdiği bir Yunan ve bir İtalyan kökenli bir ailede kromozom 4q21-23' de bağlantı gösterilmiştir. Daha sonra bu lokus üzerindeki α - sinüklein geni keşfedilmiştir. Bu lokus ve gen, genetik geçişli PH'da bulunan ilk gendir (63). Bu gen üzerindeki üç nokta mutasyonu ODPH olan olguların küçük bir kısmından sorumludur: A53T (Yunan ve İtalyan ailede), A30P ve E46K (Alman ve İspanyol ailede) (60). Daha sonra ise nokta mutasyonlara, gendeki duplikasyonlar ve tripplikasyonlar (PARK 4) da etyolojik faktör olarak eklenmiştir. Otozomal dominant geçiş gösteren bu patolojiler eğer duplikasyon ise, idyopatik PH şeklinde ortaya çıkmakta, tripplikasyon ise klasik PH semptomlarına erken demans gibi bazı atipik durumlar eşlik etmekte ve yaşı daha erken olup, hastalık erken yaşta başlayıp daha hızlı ilerlemektedir (64, 65).

PARK2 (PARKIN)

1998 yılında Japonya’da juvenil başlangıçlı otozomal resesif geçiş gösteren bir ailede tespit edilmiştir. Erken başlangıçlı parkinsonizmin genetik açıdan en sık nedeni olarak bildirilmektedir (66). Hastalık başlangıç yaşı ortalama olarak 32 olup progresyon yavaştır.

Parkin 12 ekson içeren yaklaşık 1.3 Mb boyutlarında büyük bir gendir. Şimdiye kadar parkin geni üzerinde 70’ den fazla delesyon, mutasyon ve polimorfizm bildirilmiştir. Klinik olarak İPH ile yakın benzerliklere sahiptir, fakat başlangıcı daha erkendir ve daha yavaş olarak ilerler. Ayakta görülen distoni belirgin olabilir (3).

Parkin mutasyonlarına bağlı ORPH sadece juvenil yaş grubunu değil, erken-başlangıçlı PH grubunu da içine almaktadır. Parkin mutasyonlarına bağlı PH olgularındaki en belirgin özellik, olguların çok büyük kısmında PH’nın nöropatolojik olarak ayırıcı özelliği olan Lewy cisimciklerinin yokluğudur (60).

Parkin’in bilinen en önemli iki substratı α -sinüklein ve siklin-E proteinleridir. Siklin-E nöronların hayatta kalmasında kilit öneme sahip bir proteindir. Bu proteinin yıkılamaması hücreyi apoptoza götürmektedir. Bu bulguyu destekler nitelikte, parkin mutasyonlarına bağlı PH olgularının mezensefalonlarında siklin-E artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca hücre kültürü ortamında eksitotoksin uygulanan nöronların sağlam parkini aşırı ifade etmeleri sağlanmış ve sonuçta parkinin siklin-E birikimini yavaşlattığı ve nöronların ömrünü uzattığı gösterilmiştir. Vücutta ve beyinde yaygın olarak ifade edilen parkin geninin mutasyonlarının neden özellikle dopaminerjik hücreleri etkilediği henüz tam olarak yanıtlanamamış bir sorudur (60, 62).

PARK3

Ailevi PH’de üçüncü sırada tanımlanmış olan genetik etkendir. İkinci kromozom üzerinde yerleşmiştir. Geni konusunda yeteri kadar kesin veriler bulunmamaktadır. Fenotipik olarak geç başlangıçlı sporadik vakalara oldukça benzer bir kliniği vardır (67).

PARK5 (UCH-L1)

İlk olarak, otozomal dominant parkinsonizm geçişi gösteren Alman bir ailede tespit edilmiştir. Başlangıç yaşı ortalama 50’dir (68).

Ubikütün C-terminal hidrolaz L1 (UCH-L1) büyük oranda beyinde ifade edilen bir protein olup, ubikütün polimerlerini hidroliz yoluyla monomerik forma geri dönüştüren bir enzimdir. Bu görevi dolayısıyla da ubikütün/ptoteozom sisteminde önemli bir rol oynar. Şimdiye kadar bu proteini kodlayan gende bir nokta mutasyonu (I93M) tespit edilmiştir. I93M mutasyonu ODPH'ya neden olmaktadır. I93M mutasyonu UCH-L1 enziminin aktivitesini düşürmekte, dolayısıyla "işlev kaybı" mekanizmasına işaret etmektedir. Patolojik olarak da Lewy cisimciklerine sebep olmaktadır (69).

PARK6 (PINK-1)

İkisi İtalyan, biri İspanyol kökenli, akraba evliliği yapmış üç ailede görülen erken başlangıçlı ORPH'nın nedeni PINK-1 geninde tanımlanmış olan iki nokta mutasyonudur (G309D ve W437Stop). Daha sonra bu mutasyon çeşitli toplumlarda da bildirilmiştir. Hastalık belirtileri klasik PH' ye benzemekle birlikte, uyku ile bazı semptomlarda düzelme görülebilmektedir. Başlangıç yaşı daha erkendir (62).

PARK7 (DJ1)

Kromozom 1p36 ile bağlantılı, erken başlangıçlı parkinsonizmin otozomal resesif bozukluk şeklinde aktarıldığı akraba evliliğine sahip Hollandalı bir ailede tespit edilmiştir (70). Daha sonra çeşitli toplumlarda da bildirilmiştir.

DJ1 geni üzerinde şimdiye kadar 11 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların hepsi erken başlangıçlı ORPH'ya sebep olmaktadır. Mutasyonlar genin tamamına yakın bir bölgede dağılım göstermekte, aynı fenotipe neden olmaktadır (62).

PARK8 (LRRK2)

Bu gen defekti sporadik vakalarda en sık tespit edilen genetik etiyolojidir. Otozomal dominant geçişle oluşan bu gen defekti diğer defektlerine göre daha geç başlangıçlı PH belirtilerine sebep olur. Yaklaşık olarak 20 mutasyon bildirilmiştir. Klinik olarak İdiyopatik Parkinson hastalığından ayırt edilmesi güçtür (71, 72).

PARK9 (ATP13A2)

İlk kez Ürdün kökenli bir ailede tespit edilmiştir. Otozomal resesif geçişlidir. Kufor-Rakeb sendromuna neden olmaktadır.

PARK10

İzlandalı bir ailede tespit edilmiştir. Geç başlangıçlı ve otozomal resesif geçişlidir. Olası gen henüz tam olarak tanımlanamamıştır (73).

2.9. PARKİNSON HASTALIĞI'NDA KOGNİTİF İŞLEVLER

Kognitif işlevler algı, hafıza, öğrenme, düşünme, dikkat, dil, görsel-mekansal becerileri içine alan zihinsel süreçlerdir. Parkinson hastalarının çoğunda birçok kognitif işlevde hafiften ağır dereceye kadar bozulmalar görülmektedir (7). Parkinson Hastalığı'nda görülen hafif kognitif bozukluklar durağan olmayıp ilerleyebilmektedir. Kognitif bozulma PH'ndaki demansın yordayıcılarından biri olarak görülmektedir (73).

Kapsamlı nöropsikolojik değerlendirmeler erken başlangıçlı PH vakalarında bile hafif düzeyde kognitif fonksiyon etkilenimi göstermektedir (74). Kognitif işlevlerden problem çözme, planlama, amaca yönelik davranışlarda etkilenme ve hafıza problemleri de PH'nda mevcuttur (75). Erken dönemde kognitif gerilemeyi saptamanın, bazal gangliadaki değişimleri öngörebilme ve hastalığın ileri evrelerindeki kognitif kayıpların saptama ve müdahale edebilmeyi sağlama gibi faydaları vardır (76, 77).

Erken başlangıçlı Parkinson hastalarına kıyasla geç başlangıçlı hastalarda demans ve çeşitli kognitif bozulmalarla daha sık karşılaşıldığı ve bu bozulmaların daha hızlı bir ilerleme gösterdiği kanıtlanmıştır (78, 79). Bu bilgileri güncelleyen boylamsal çalışmalar geç yaş başlangıçlı hastaların erken yaş başlangıçlı hastalara oranla daha şiddetli kognitif bozulmalar gösterdiğini kanıtlamıştır (80, 81).

2.9.1. PARKİNSON HASTALIĞI'NDA BOZULAN KOGNİTİF İŞLEVLER

YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Yürütücü işlevler terimi genellikle birden fazla kognitif sürecin işletilmesi gerektiği durumlar için kullanılır. Herhangi bir davranışa başlarken planların geliştirilmesi ve uygun yanıt dizilerinin seçilip zamanlamasının yapılması gerektiğinde yürütücü işlevlere ihtiyaç duyulur. İstemlilik, planlama, organizasyon, bilgi işleme hızı, soyutlama, kavram oluşturma, basit ve karmaşık zihinsel izlemeler, zihinsel esneklik, problem çözme, dikkatin yönlendirilmesi ve sürdürülmesi, uygunsuz yanıtların inhibisyonu, sözel akıcılık, yürütücü işlevlerin elementleridir. Planlama, soyutlama, zihinsel esneklik daha çok dorsolateral prefrontal sistemle ilişkilendirilirken, enterferansa direnç daha çok orbitofrontal sistemin denetimindedir.

Erken evre PH olanlarda nöropsikolojik testlerle sınındığı çalışmalarda yürütücü işlevler bozulurken, diğer kognitif işlevler görece olarak korunur veya yürütücü işlev bozukluğuna bağlı bozulmalar saptanmıştır (82).

Parkinson hastalarında, bilgi işleme hızının yavaşladığı ve bu durumda diğer işlevlerdeki performansı olumsuz etkilediği bilinmektedir (76, 83, 84). Parkinson Hastalığı'nda bilgi işleme hızındaki azalmanın ilgisizlik olarak yorumlandığı, hastalara yeteri süre ayrıldığında bu yavaşlığın bilgi işleme hızındaki yavaşlamaya dayandığı belirtilmektedir (85).

Dikkat ve dikkatin sürdürülmesini de içine alan karmaşık zihinsel izlemeler yürütücü işlevlerin en önemli etmenlerinden biridir. Parkinson hastalarında zihinsel izleme becerilerinde güçlükler bildirilmektedir (81, 83, 86, 87). Zihinsel izlemedeki güçlükler sözel akıcılığı da olumsuz etkilemektedir.

BELLEK

Bellek, depolama, saklama, yenileri ile birleştirme, hatırlama işlevlerini yerine getiren bir fonksiyondur. Algılama, dikkat, uyarının içeriği ve süresi gibi faktörlere bağlıdır. Yeni bilginin öğrenilmesi, o bilginin belleğe kaydedilmesi sürecini de başlatır. Hatırlama ise bilince çıkarabilme ve sözel olarak ifade edebilme yeteneğini gösterir (88, 89, 90). Parkinson hastalarında bellek bozuklukları bildirilmiştir (7, 76, 83).

Parkinson Hastalığı'nda kısa süreli hatırlama güçlüklerinin yaşandığı belirtilmekle birlikte, hastalara hatırlamaları için süre tanındığında hatırlama performansının arttığı gösterilmiştir. Bunun nedeni zihinsel işlem hızında yavaşlama olduğu düşünülmektedir. İpucuyla yardım veya tanıma listelerinde, hastaların performanslarının arttığı bildirilmiştir (76, 83, 84). İpucu veya seçeneklerle birlikte hastaların performanslarının yükselmesi depolama sorunundan çok geri çağırma sorunları olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmadan çıkan ortak sonuç, bellek kusurlarının yürütücü işlevlerdeki ve dikkat bozulmalarından kaynaklandığı ve bu bozulmaların da belleği etkilediğidir (7, 76, 91, 92, 93).

ÖĞRENME

Parkinson hastalarında yeni bilgilerin öğrenilmesi, normallere göre daha kötü olarak bulunmuştur (7, 94). İki yıl boyunca izlenen erken evre PH'nın ardışık motor öğrenme performanslarında gerileme olduğu tespit edilmiştir (95).

DİKKAT

PH'da alt beyin sapından başlayarak dikkat, uyku uyanıklık ritminden sorumlu retiküler formasyon yapılarının hasarlanması PH'da kognitif performansı önemli ölçüde etkileyen genel uyanıklılık durumunun, dikkat süresi, dikkat dalgalanmalarının anatomik zeminini oluşturmaktadır (96). Reaksiyon zamanında gecikme, zihinsel işlem hızında yavaşlama, dikkati sürdürme becerisinde bozulma olarak tanımlanan "bradifeni" terimi PH'nın temel belirtilerindendir. Hastalık ilerledikçe dikkat dalgalanmaları, uyanıklılık belirgin klinik bulgular arasına girer ve kognitif performansı etkileyen önemli etmenlerden biri olur (97).

Erken evre PH'lılarını ileri evre hastalar ve normal kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada kognitif yükün az olduğu bir reaksiyon zamanı testinde erken evre hastalar kontrollerle aynı performansı gösterirken, kognitif yük arttıkça performansları ileri evre PH'lılarla benzemeye başlamıştır (98).

DİL

Sözel iletişim bozukluğu PH'da giderek şiddetlenen dizatriye bağlı olarak gelişen hastanın temel yakınmalarından biridir ve bu dilin motor çıktısıyla ilgilidir. Parkinson Hastalığı'nda dil işlevlerinin ana bileşenlerinin bozulmadığına, dolayısıyla da gerçek bir linguistik bozukluğun olmadığına inanılır. Cümleye başlama tereddütü, kelime bulamama ve kelime akıcılığında bozulma PH' lığında göze çarpan belli başlı dil bozukluklarıdır (97).

İleri evredeki Parkinson hastalarında kelime bulma güçlüklerine sık rastlanılır. Nesneleri isimlendirmekte zorluklar görülür (95). Kullanılan cümleler basit olma eğilimindedir (83). Konuşmayı başlatmada güçlük görülür. Bu durum hastanın etrafındakiler tarafından ilgisizlik olarak yorumlanabilir (85, 94) .

Cümle kavramanın Parkinson hastalığında bozulduğu belirtilse de bu yönde tartışmalar devam etmektedir. Bu yöndeki zorluk dil yapısındaki bozulmadan veya zihinsel işlem hızının yavaşlamasından kaynaklanabilir (94).

GÖRSEL-MEKÂNSAL İŞLEVLER

Görsel mekânsal işlevler (vizyospasyal işlevler), uzaydaki objelerin pozisyonlarını ayırt etmeyi, bu objeleri uygun mekân çerçevesi içinde birleştirmeyi, bu tür mekânlarla ilgili kavramları gerektiren mental işlemleri yerine getirebilmeyi

içermektedir (99). Manipülasyon gerektirmeyen testler sağ görsel- algısal testler olarak adlandırılır ve sağ hemisferin posteriyor yapılarının bütünlüğüne daha fazla bağımlıdır. Buna karşılık küp desenleri, şekil kopyalama gibi manipülasyonu da içeren görevler, görsel algının yanı sıra belli bir planlama ve organizasyonu da gerektirdiklerinden hemisferin frontal yapılar da dahil önden arkaya daha geniş bir katılımıyla yerine getirilirler ve görsel-yapılandırma ödevleri olarak da isimlendirilirler (97).

Görsel mekânsal işlev bozukluğu İPH'da çok sıktır ve entellektüel yetilerin korunduğu ve az motor komponent gerektiren testlerde bile kanıtları bulunabilir (100,101). Erken evreden itibaren kategori oluşturma, yanıtın kendiliğinden oluşturulması ve ileri planlama kapasiteleri gerektiren işlevler bozulur (101). Parkinson Hastalığı'ndaki vizyospasyal bozukluklardan vizyospasyal fonksiyonda spesifik bir değişiklikten çok santral işleme kaynaklarındaki disfonksiyon sorumludur (77). Cummings ve Huber yaptıkları çalışmalarında, görsel-mekânsal bozulmaların hastalık süresi boyunca belirli bir akış gösterdiğini; ilk evrede çizgi oryantasyonunun, orta evrede resim tanımanın, ileri evrede de ise yüz tanımanın bozulduğunu belirtmektedirler (88, 102).

2.10. NÖROPSİKOLOJİK TESTLER

Nöropsikoloji, zihinsel işlevlerin ve davranışların beyinle ilişkisini inceleyen bir bilim dalıdır. Hastaların hangi bilişsel yetilerin etkilendiğini bir takım testlerle ortaya koymayı amaçlar. Nöropsikolojik test, bir testörün sözle, yazıyla ya da hareketle ifade ettiği yönergeyi hastanın yine sözle, yazıyla ya da hareketle yanıtladığı bir test şeklidir. Test değerlendirmesinde hastanın yanıtları kadar testörün, hastanın yanıtları sırasında sergilediği davranışlar hakkındaki gözlemi de önemlidir.

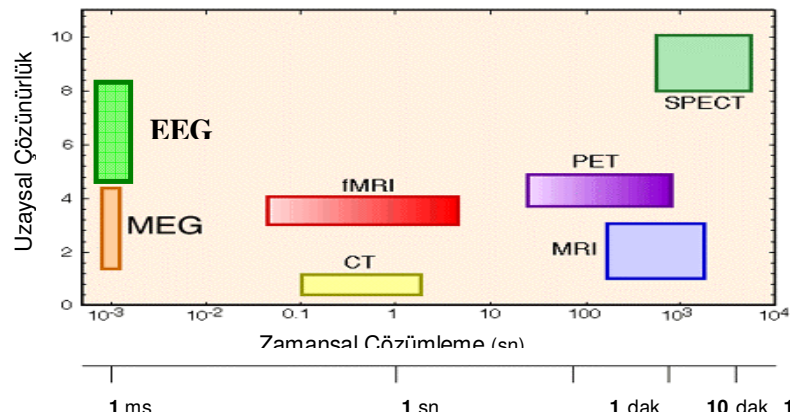
2.11. SİNİRBİLİMDE ÖLÇÜM METODLARI

Elektroensefalogram (EEG), Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP), Magnetoensefalografi ve işlevsel nörogörüntüleme teknikleri (Pozitron Emisyon Tomografi (PET), fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG), lezyonlu hastalardan elde edilen klinik gözlemler, canlı hayvandan davranış sırasında alınan tek hücre kayıtları, hayvanlarda stimulasyon ve lezyon çalışmaları gibi pek çok farklı teknik

kullanılarak kognisyonun biyolojik temelleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır (Şekil1-1) (103).

PET işlevsel görüntüleme için en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Beyin kan akımı ve metabolizmasındaki değişikliklerin enjekte edilen bir radyoaktif işaretleyici yoluyla izlenmesine dayanır. Radyoaktif izotop oluşturma pahalılığı ve görüntü oluşturma yavaşlığı bu yöntemin dezavantajlarındandır. Manyetoensefalogram (MEG) da EEG gibi senkronize postsinaptik potansiyellerden kaynaklanmakla birlikte, intraselüler akımların oluşturduğu çok zayıf manyetik alanların ölçümüne dayanmaktadır. Zamansal çözünürlüğü EEG ile aynı mertebede olan MEG sinyalleri, içinden geçtikleri ortamın elektriksel iletkenliğinden doğrudan etkilenmedikleri için EEG'ye göre daha yüksek bir mekansal çözünürlüğe sahiptir (104). Ancak, çok zayıf manyetik alanların ölçümü süper iletken kullanımını gerektirdiği için MEG sistemlerinin maliyeti oldukça yüksektir.

Yapısal bilgi vermesi açısından günümüzde Manyetik Rezonans (MR) ya da Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır, ancak bu yapısal bilgi dolaylı yoldan bir bilgi sağlamaktadır. Elektroensefalogram bazlı bir yöntem olan OİP ise, uyarana ilişkin bir nöral aktivite indeksi ve milisaniyeler içerisindeki zamansal çözünürlüğü, en yeni işlevsel görüntüleme tekniklerinin zamansal çözünürlüğünün çok ötesindedir (105).



Şekil 1-1. Kognitif süreçleri değerlendirmek için kullanılan yöntemlerin uzaysal ve zamansal çözünürlük açısından birbirleriyle karşılaştırılması (EEG: Elektroensefalogram, MEG: Manyetoensefalogram, fMRI: fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme PET: Pozitron Emisyon Tomografi, MR: Manyetik Rezonans)

Elektroensefalogram ve Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri

Elektroensefalogram, kortikal nöron membranlarının elektrikselsel yükündeki değişimlerden kaynaklanır. Diğer sinir hücreleri gibi bu nöronlarda da istirahat potansiyeli vardır. Bu potansiyel, hücre içi ve dışı ortamlar arasındaki elektrikselsel potansiyel farkından oluşur. İstirahat potansiyeli, temas noktalarındaki diğer nöronlardan veya hücre gövdesinde yer alan sinapslardan gelen sinyaller nedeniyle dalgalanır. Bu tip uyarılar görece kararlı postsinaptik potansiyelleri oluşturur. Böylelikle hücre gövde membranında ve dentritlerde elektrikselsel bir akımın meydana gelmesine neden olur. Yüzeysel EEG'deki dalgalanmalar, esas olarak görece yavaş postsinaptik potansiyellerin oluşturduğu elektrik akımlarının zamansal ve uzamsal birikimiyle gerçekleşir. Kısa süreli aksiyon potansiyellerinin etkisi yoktur veya çok azdır.

Dalgaların kaynağı alt merkezlerin kontrolünden etkilenen serebral kortektir. Frekansları 1-200 Hz, genlikleri 0-200 μ V arasında değişir. Bir EEG kaydından elde edilen dalga'nın önemli bileşenleri frekans ve genliktir. Dalgaların frekansı ve genliği; yaşa, dikkat durumuna, kayıt bölgesine, ilaç kullanımına, hastalık varlığına göre değişir. EEG beyin lezyonlarının, tümörlerinin, infarktüslerinin, enfeksiyonlarının ve epileptik aktivitenin saptanmasında ve beyin ölümünün tanısında kullanılabilir.

Elektroensefalogram ile yapılan kognitif araştırmalarda en çok kullanılan yöntem "Olaya İlişkin Potansiyeller" dir. Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP), belirli olayların öncesi veya sonrasında ortaya çıkan yinelenen, belirli bir zaman karakteristiğine sahip potansiyel değişimleridir. Olaya İlişkin Potansiyeller nöronların senkron elektrikselsel aktivitesine bağlı ekstraselüler akımları yansıtır ve milisaniyeler mertebesinde yüksek zamansal çözünürlüğüne sahiptir. İnvazif olmayan bir yöntem olması itibarıyla da sinirbilimdeki ölçüm yöntemleri arasında önemli bir yer tutmaktadır.

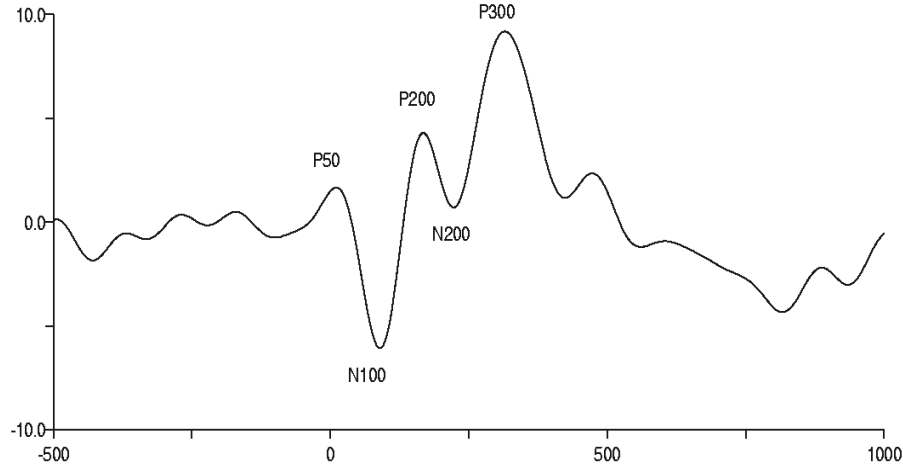
Olaya İlişkin Potansiyeller uyaran anı ile zamansal kilitli olarak kaydedilmiş EEG dilimlerinde her bir zaman noktasındaki genliklerin dilimler arası aritmetik ortalamaları alınarak elde edilirler. Bu ortalama alma işleminin sonucunda beyin arka planındaki rastlantısal kabul edilen, uyarandan bağımsız elektrikselsel aktivitesi sönerken, uyarana zamansal kilitli olan ve süreci yansıtan potansiyeller belirginleşir. Ortaya çıkışından bu güne bir çok çalışmada bu potansiyellerin özellikleri spesifik kognitif

süreçlerle ilişkilendirilmeye çalışılmış ve korele oldukları ölçüde bu kognitif süreçleri yansıtan bir biyolojik sinyal anlamı kazanmışlardır (103).

Olaya İlişkin Potansiyellerin zihinsel süreçlerle ilişkisi araştırılırken temelde dört parametre; polariteleri ve kafa yüzeyindeki topografik dağılımları, zamanlamaları (latansları), genlikleri (amplitüdleri) ele alınmaktadır.

Unipolar kayıtlamada, aktif elektroda doğru olan elektriksel akım (pozitif yüklü iyonların yaklaşması) pozitif, elektrottan uzaklaşan akım ise negatif polarite oluşturur. Potansiyellerin adlandırılmasında pozitif potansiyeller ‘P’, negatif potansiyeller ise ‘N’ harfleriyle adlandırılırlar (örn. N140, P200).

Bu OİP parametrelerinin deneysel koşullar ve/veya belirli denek grupları arasında gösterdiği farklar söz konusu koşullar veya popülasyonlar arasındaki zihinsel süreç dinamiklerindeki farklara atfedilir. Bu potansiyellerin fizyolojik kognitif süreçlere ışık tutabildiği gibi çeşitli patolojik koşullarda da (Alzheimer hastalığı, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, vs.) değişiklik gösteriyor olmaları OİP’in klinik tanı aracı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (106-110). Elektronörofizyolojide duysal işlevler uyarılmış potansiyellerle incelenirken (111), kognitif süreçler üzerinde çalışan araştırmalar OİP üzerine yoğunlaşmışlardır (112, 113). Olaya İlişkin Potansiyellerde kognitif süreçleri aktifleyen uyaran paradigmaları kullanılır. Bunlardan en sık olarak kullanılanı “oddball paradigması”dır. Bu paradigmada deneğe rastlantısal bir sıra içinde iki farklı frekansta sesler dinletilir. Bunlardan birisinin olasılığı %20 iken, diğeri daha sık uygulanmaktadır (%80). Hastadan olasılığı düşük olan seslere dikkatini yoğunlaştırarak (hedef uyaran), bunları işittiğinde olabildiğince hızlı olarak bir düğmeye basması, olasılığı yüksek olan diğer frkanstaki sesleri ise gözardı etmesi istenir. Bu koşullar altında hedef uyaranlara karşı elde edilen OİP yanıtlarında, uyarandan sonra N100 (N1), P200 (P2), N200 (N2) ve P300 (P3) gibi sapmalar elde edilir (Şekil 1-2). Görsel modalitede uygulanan denemelerde, bu potansiyellere görme korteksine yakın bölgelerde N70-P100-N140 kompleksi eklenir (114).



Şekil 1-2: Oddball paradigması ile elde edilen kognitif önemi olan Olaya İlişkin Potansiyeller-N100, P200, N200 ve P300

N100 (N1)

N100 potansiyeli uyarandan sonraki 90 ile 200 ms içerisinde tepe yapan bir negatif defleksiyondur. Bu potansiyel EEG’de Cz elektrodu bölgesinde maksimum değerlere ulaşmaktadır. Bundan dolayı “verteks potansiyeli” olarak da bilinir. Uyarının tekrarlanması durumunda genliği azalır yani uyum gösterir. Uyarın özelliklerindeki herhangi bir değişiklik bu uyumun bozulmasına ve N100 genliğinin artmasına yol açar. Görsel modalitede işitsel kıyasla biraz daha geç latanslı ve daha küçük genlikli bir N100 dalgası gözlemlenir.

P100 (P1)

Oksipital korteks kaynaklı primer duysal işlemeyi yansıtan P100 (P1) dalgası seçici dikkatten etkilenir ve dikkat edilen uyarılarda dikkat edilmeyenlere kıyasla daha büyük genlikli P100 dalgası izlenir (111).

P200 (P2)

Bu dalga uyarının fiziksel özelliklerinden etkilenmesi ve uyarının başlangıcı ya da sonlanmasına yanıt olarak da oluşabilme ve dikkatten etkilenme özellikleri ile N100 dalgasına benzerlik göstermektedir. Özellikle dikkatin uyarana yöneltildiği halde genliklerde artış gözlenir.

P300 (P3)

P300 potansiyeli özellikle oddball paradigmasındaki seyrek olan hedef uyarandan yaklaşık 300 ms sonra ortaya çıkan ve pariyetal elektrotlarda maksimum genliğe ulaşan bir pozitif dalga olarak gözlenir. Bu dalganın dikkat işlevini ve çalışma belleğinin güncellenmesini yansıttığı düşünülmektedir (112, 115). P300 değerleri ve nöropsikolojik işlevler arasındaki ilişki çok net olmasa da, bulgular P300'ün genel bilişsel işlevler açısından aydınlatıcı olabileceğini göstermektedir. P300 dalgasının bağlam güncellemeyi yansıttığı, bir başka deyişle çalışma belleğinde var olan bir temsilin değiştirilmesini gerektiren koşullarda ortaya çıktığı düşünülür (116). Bir görüşe göre ise P300 dalgası bir algı parçasının tamamlanması sonucunda oluşan deaktivasyonu yansıtmaktadır (117).

P300 genliği uyaran olasılığı ile ters orantılı, ödevin anlamı ve zorluğu ile doğru orantılıdır. P300 genliğinin hedef uyaran olasılığına bağlı olarak değiştiği bulunmuştur. Hedef uyaran ne kadar az ise, o kadar büyük bir P300 elde edilmiştir (116). P300 latansı ise uyarının sınıflanması ve dolayısıyla ödevin zorluğu ile ilişkilidir. Uyarının sınıflandırılması zorlaştıkça, P300 latansının uzadığı bulunmuştur. Bu yüzden P300 latansının uyaran değerlendirme zamanının bir ölçüsü olduğu ileri sürülmüştür (116). Özetle, P300 genliğinde değişkenlik, dikkat kaynağının belirlenmesinin sonucu olarak, latansdaki değişkenlik ise anlık bellek tazelenirken bu kaynakların ne hızla kullanılabildiğinin ölçüsü olarak değerlendirilir. Olaya İlişkin Potansiyeller çalışmalarında da gösterildiği üzere daha kısa P300 latansı daha üstün zihinsel performans olarak açıklanmaktadır.

P300'ün nöral jeneratörleri tartışılrsa da, derin elektrod kayıtlamaları ile en azından bir kısmının hipokampus dahil olmak üzere mezial temporal yapılardan kaynaklandığı gösterilmiştir.

P300 kayıtları birçok nörolojik hastalıkta, kafa travmalarında, konfüzyonel durumlarda kullanılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Etik kurulunun 2009/157 No'lu onayı ve Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilimdalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozukluğu Birimine başvuran ve yapılan muayeneleri sonunda Birleşik Krallık Beyin Bankası kriterlerine göre PH'lığı teşhisi konulan ve tedavisi takip edilen 27 hasta ve 12 sağlıklı kontrol grubu üzerinden gerçekleştirildi. Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar; 9 Erken Başlangıçlı Parkinson Hastası (EB-PH) (hastalık 50 yaşından önce başlamış olacak), 9 Geç Başlangıçlı Parkinson Hastası (GB-PH), 9 Parkin Mutasyonlu Parkinson Hastası (PM-PH) ve 12 sağlıklı birey Kontrol Grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hastaların seçiminde yaş ve eğitim düzeylerinin birbirlerine yakın olmasına dikkat edildi. Parkinson hastalarının Hoehn-yahr ölçeği puanlarının 3 ü geçmemesine özen gösterildi.

Beyin tümörü, daha önce geçirilmiş serebrovasküler hastalık, epilepsi, demans gibi nörolojik bir hastalığa sahip olanlar ve psikoz, depresyon, mani, alkol ve madde bağımlılığı gibi psikiyatrik hastalık hikâyesi olanlar çalışma dışı bırakıldılar. Hastaların en az ilkokul mezunu olması şartı arandı. Kontrol ve Hasta gruplarında depresyon olasılığını dışlamak için Beck Depresyon Ölçeği uygulandı. Orta ve ciddi depresyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Parkin mutasyonlu hastalar, daha önce yapılan bir tez çalışması kapsamında (118) moleküler analizler sonucunda saptanmıştı. Bu çalışmada mikrosatellit markerları (STR) ile haplotip analizi, DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatograph) metodu ile varyasyonların tespiti, sekans analizi ve MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) yöntemi kullanılmıştır. Tüm bu moleküler analizler sonucunda, toplam 69 Parkinson hastasından 9 indeks olguda mutasyon saptanmıştır. Biz de çalışmamıza parkin mutasyonu saptanan bu hastaları ve aynı çalışmada parkin mutasyonu saptanmamış Parkinson hastalarını aldık.

Kontrol ve hasta gruplarından önce İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Laboratuvarında OİP kaydı alındı. Daha sonra İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış

Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Biriminde farklı kognitif alanların fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik NPT Bataryası uygulandı (Tablo 3-1).

3.1. NÖROPSİKOLOJİK BATARYA

Bu çalışmada bataryayı oluşturan testler (Tablo 3-1) ve değerlendirdikleri kognitif işlevler ile birlikte aşağıda sıralanmaktadır (Tablo 3-2).

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler

Testler
Tarama Testi Mini-Mental Durum Muayene Ölçeği
Bellek, Çalışma Belleği ve Öğrenme Sözel Bellek Süreçleri Testi
Dikkat Sayı Menzili Testi
Görsel Mekânsal İşlev Testleri - Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi - Benton Yüz Tanıma Testi
Dil İşlevleri Modifiye Boston Adlandırma Testi
Yürütücü İşlevler - Wisconsin Kart Eşleme Testi - İz Sürme Testi - Sözel Akıcılık Testi - Stroop Testi
Affekt Değişikliklerinin Değerlendirilmesi Beck Depresyon Ölçeği

Tablo3-2: Nöropsikolojik Testler ve İlgili Olduğu Beyin Alanları

Test Adı	İlgili Beyin Alanı	İlgili Olduğu Fonksiyon
• Sözel Bellek Süreçleri Testi	• Temporal Lob	• Sözel Hafıza
• Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi	• Sağ Hemisfer • Sağ Pariyetal Lob	• Görsel-Mekânsal Algılama • Oryantasyon
• Benton Yüz Tanıma Testi	• Oksipital Lob	• Görsel-Mekânsal Algılama • Oryantasyon
• Wisconsin Kart Eşleme Testi	• Frontal Lob	• Çalışma Belleği • Akıl Yürütme • Kavramsallaştırma • Soyut Düşünme • Karmaşık (Yönetici) • Dikkat • Özellik Belirleme • Persevasyon • Planlama
• İz Sürme Testi	• Frontal Lob	• Dikkat Hızı • Motor Hız • Mental Esneklik • Enterferansa Direnç • Dikkati Sürdürebilme
• Stroop Testi	• Frontal Lob	• Odaklanmış Dikkat • Tepki İnhibisyonu • Bozucu Etkiye Direnç • Bilgi İşleme Hızı
• Kategori Adlandırma Testi	• Prefrontal Lob	• Yürütücü İşlevler • Dikkati Sürdürme
• Sözel Akıcılık Testi	• Sol Frontal Lob	• Yürütücü İşlevler • Dikkati Sürdürme • Karmaşık Dikkat İşlevleri
• Sayı Menzili Testi	• Frontal Lob • Limbik Sistem • Temporal Lob	• Öğrenme • Kısa Süreli Bellek

Mini Mental Durum Ölçeği (Mini-Mental State Examination)

Mini Mental Durum Ölçeği (MMSE), kesin tanı koyma testi değildir. Klinik çalışma yapılırken tanı koyma ve tedavi sürecinde hastaların kognitif bozukluk derecelerinin ölçülmesine yönelik yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalarda genel bir tarama testi olarak kullanılabilir. Mini Mental

Durum Ölçeği, 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından hastaların kognitif yetilerini en kısa ve en güvenilir bir biçimde değerlendirmek ve derecelendirmek amacıyla geliştirilmiştir (119). Tüm dünyada yaygın kullanımı olan test daha sonra 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından uygulayıcılar arasındaki farklılığı azaltmak amacıyla standardize uygulama kılavuzu eşliğinde kullanılmıştır (120).

Bu testin uygulaması sonucunda toplam olarak 30 puan alınabilir. 24-30 arası puanlar normal sınırlar olarak kabul edilir (121). Testin farklı kısımlarından alınabilen toplam puanlar şöyledir: Yönelim 10 puan, kayıt hafızası 3 puan, dikkat ve hesap yapma 5 puan, hatırlama 3, adlandırma 2 puan, tekrarlama 1 puan, komutlar 3 puan, okuma 1 puan, yazı yazma 1 puan, yapılandırma becerisi 1 puan. Mini Mental Durum Ölçeği'nin uygulama süresi 10-15 dakikadır. Testin uygulanması ve puanlaması oldukça kolaydır. Testin Türkçe'ye çevirisi yapılmış ve Türk örneklerle de geçerliliği tespit edilmiştir (122, 123)

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Öktem tarafından geliştirilmiş olup geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (124). Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), 15 tane birbiriyle ilişkisi olmayan kelimedenden oluşmaktadır. 15 kelime hastaya toplam 10 defa okunur. Her okumadan sonra hastadan hatırlayabildiklerini söylenmesi istenir. On deneme yapıldıktan sonra, hastaya 40 dakika sonra kelimeleri tekrar soracağı belirtilmeden, geciktirilmiş hatırlama denemesine geçilir. Hastadan öğrenmiş olduğu kelimeleri hatırlaması istenir (geri getirip hatırlama-recall). Hasta hatırlayamadığı kelimeler için “tanıyarak hatırlama” denemesi yapılır. Hastaya fonemik ve semantik çeldiricilerin olduğu çoktan seçmeli tanıma listesi tek tek okunur ve hastanın doğru kelimeyi bulması beklenir (124).

Testin A, B ve C olmak üzere 3 formu vardır. Sözel Bellek Süreçleri Testi puanlamasında 8 ayrı puan elde edilir. Anlık bellek puanı deneğin ilk okunuşta söylediği sözcük sayısıdır. Beş puanın altı anlık belleğin bozuk olduğunu ifade eder. Öğrenme puanı, deneğin 10 denemede doğru söylediği sözcüklerin toplam sayısıdır. 96 puan ve yukarısı normal kabul edilir. Kendiliğinden hatırlama puanı, 40 dakika aradan sonra deneğin hatırlayarak söylediği sözcük sayısıdır. 12 puanın altı normal değildir. Tanıma puanı deneğin sözcük listesinde doğru sözcükleri tanıyarak seçmesi sonucunda elde edilen puandır. Üç puanın üzeri normal değildir. Toplam hatırlama puanı

kendiliğinden hatırlama ve tanıma puanlarının toplamından oluşur. Onbeş puan normal değerdir.

DİKKAT

Sayı Menzili Alt Testi

WMS-R, 1945 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiş olan Wechsler Bellek Ölçeği'nin 1987'de yeniden düzenlenmiş formudur (125). WMS-R 13 alt testten oluşur ve sözel bellek, görsel bellek, dikkat ve konsantrasyon alanlarında ölçümler yapar.

WMS-R testlerinin sayı menzili alt testleri basit dikkatin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Sayı menzili, ileriye ve geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşur. Her ikisinde de deneğe birer saniye aralarla rastgele rakamlar, her denemede artan sayıda okunur. Düz sayı menzilinde, hastanın kendisine söylenen sayıları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Ters sayı menzilinde ise, hasta söylenen sayıları sondan başa doğru tekrarlamak zorundadır. Hasta, aynı sayı uzamından iki tanesini yapamadığında testin uygulanmasına son verilir. Her iki bölüm için de deneğin iki kez arka arkaya başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı menzili oluşturur. Normal bireylerde alt sınır genellikle 6 ileri ve 4 geri olarak kabul edilir (126-128). Her iki bölümün puanlaması aynı şekildedir. Denek iki denemeden birisinde başarılı olursa 1 puan verildi. İleriye ve geriye doğru sayı menzili puanları ayrı ayrı ve her ikisinin toplamı olarak değerlendirildi. Her bir bölüm için alınabilecek en yüksek puan 7, tüm test için toplam 14 puandır.

Sayı menzili testini, Öktem, Weintraub ve Mesulam dikkat testi, McCarthy ve Warrington ise kısa süreli bellek testi olarak ele almışlardır. Lezak ise, ileriye doğru sayı menzilin dikkat testi, geriye doğru sayı menzilin ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir. Sayı menzili eğitim ve yaştan etkilenmektedir (128). WMS-R testi normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (129).

GÖRSEL MEKANSAL İŞLEVLER

Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi

Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi, Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978'de geliştirilmiştir (130).

Görsel-mekansal algılamayı ve yönelim algısını ölçtüğü kabul edilmektedir. Görsel-mekansal algılama; nesneleri tanıma, adlandırma, yön algısı, yönelim ve mekanla ilişkin üst düzey düşünme süreçlerini içerir. Yönelim, görsel bir uyarıcı örüntüsü içindeki öğeleri algılama, bunları düzenleme yeteneğidir. Görsel mekansal algılama ve yapılandırma işlevlerinde sağ hemisfer baskındır. Benton (1983) bu testteki performansın özellikle sağ hemisfer posterior bölgelerinde hasar bulunan hastalarda bozulduğuna dikkat çekmektedir (131).

Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testinde hastaya referans olarak belirli bir açı ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir ve hastadan belirli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin hangisiyle tam açısal özellik taşıdığını tespit etmesi istenir. Teste başlamadan önce 5 deneme uygulaması yapılır. Hasta bu alıştırma denemelerinden en az ikisini hatasız yaparsa asıl teste devam edebilir. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak alginın güçleşmesi sağlanır. Referansa bakarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Testten en fazla 30 puan alınabilir (127-129).

Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nin Türk örneklemelerde norm çalışması BİLNOT bataryası projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir (129).

Benton Yüz Tanıma Testi

Benton Yüz Tanıma Testi 1968 yılında Benton tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra Levin, Hamser ve Benton 54 cevap maddesi içeren uzun formun yanı sıra 27 maddeden oluşan kısa bir form da geliştirmişlerdir (132). Yüz Tanıma Testi oksipitotemporal hasarlara duyarlıdır.

Burada hastaya önce bir insan yüzü gösterilir. Bu fotoğrafın aynı anda gösterilen 6 farklı kişinin fotoğrafından aynı olan bir tanesi ile eşleşmesi istenir. Testin ilk 6 itemi kolaydır. Daha sonra yine hastaya bir insan yüzü gösterilerek kendisine aynı anda gösterilen 6 fotoğraftan aynı kişinin farklı profillerdeki 3 fotoğrafı ile eşlemesi istenir. Toplam doğru cevap sayısı hesaplanır. Kısa form uzun forma dönüştürülür ve hastaların yaşları, eğitim düzeylerine göre ayarlanarak puanlar eşleştirmeden elde edilen puanlara eklenir. 39 puanın altı bozuk olarak değerlendirilir (133).

Benton Yüz Tanıma Testi'nin normatif verileri ülkemizde bir psikoloji yüksek lisans tezi kapsamında toplanmıştır (134).

DİL İŞLEVLERİ

Boston Adlandırma Testi

Test, Kaplan ve arkadaşları tarafından 1978 yılında 85 maddelik bir form halinde yayınlanmıştır. 1983 yılında bu form 60 maddeye indirilmiştir. Testin amacı resimlenmiş nesneleri adlandırma yeteneğini değerlendirmektir (135). Test çok iyi bilinen nesnelerden giderek zor tanınabilir nesnelere kadar değişen resimlerden oluşur. Hastadan resme bakarak ne olduğunu söylemesi istenir. Doğru tanınanlar 1 puan olarak kaydedilir. Çalışmamızda 31 resimlik kısaltılmış form kullanılmıştır ve maksimum puan 31’ dir.

Boston Adlandırma Testin’de hastanın yaptığı hatalar, algısal olarak yanlış tanıma, semantik parafazi veya fonemik parafazi şeklinde olabilir (136). Boston Adlandırma Testi’nin kısa versiyonun normatif çalışmaları Öktem ve arkadaşları tarafından halen yapılmaktadır.

YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Wisconsin Kart Eşleme Testi

Wisconsin Kart Eşleme Testi, 1948 yılında Grant ve Berg tarafından geliştirilmiştir. Heaton testi gözden geçirmiş ve teste son şeklini vermiştir (137). Heaton ve arkadaşları tarafından, 1993’te WCST’ nin geliştirilmiş ve genişletilmiş yeni el kitabı hazırlanmıştır (138). Uygulamada ve literatürde WCST’nin neyi ölçmekte olduğu ile ilgili birçok görüş vardır. Milner klasik bir çalışmasında kavram oluşturma ve soyut irdeleme yeteneğini ölçtüğünü öne sürmüştür (139). Bu bakımdan kavram oluşturma, bir kavramı oluşturan ve onu temsil eden özelliklerin soyutlanmasıdır. Soyut irdeleme ise mantık kuralları çerçevesinde düşünme, problem çözme ve sonuçlara varmadır (140).

Wisconsin Kart Eşleme Testi’nin değerlendirdiği beynin yürütücü işlevleri; planlama, bilgi işleme hızı, soyutlama, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, akıl yürütme, stratejileri oluşturma ve iptal etme yeteneği, zihinsel esneklik, problem çözme, kategori oluşturma ve kategori değiştirebilme becerisidir. Aynı zamanda dikkatini sürdürülebilir ve karmaşık dikkat becerisini de ölçmektedir.

Bu testte, deneğin önünde sırasıyla dizilmiş kırmızı bir üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı, dört mavi daire vardır. Wisconsin Kart Eşleme Testi’de 2 tane 64 karttan oluşan deste vardır. Deneğin yapması gereken ilk destenin üstünden bir kart alıp, bu kartın uyaran kartlarından hangisi ile eşleştiğini bulmaktır. Yönerge verirken deneğe neye göre nasıl eşleyeceğine dair ipucu verilmemektedir. Deneğin yaptığı her eşlemeden sonra doğru ya da yanlış olduğuna dair geri bildirimde bulunulur. Deneğin, testörün verdiği geri bildirimlerden yararlanarak eşleme kuralını tespit etmesi beklenmektedir.

Wisconsin Kart Eşleme Testi’nin normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (129).

İz Sürme Testi

İz Sürme Testi, 1944 yılında ABD ordusu psikologları tarafından geliştirilmiştir. İz Sürme Testleri, dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, cevap inhibisyonu ve enterferansa duyarlılığı değerlendirmektedir (141).

Hastadan teste başlamadan önce 1’den 8’e kadar bir deneme yapılması istenir. Daha sonra teste geçilir. Testin A formunda, hastadan numaralandırılmış ve gelişi güzel yerleştirilmiş daire içindeki rakamları 1’den 25’ e kadar elini kaldırmadan çizgilerle birleştirmesi istenir. Bunu yapabilen hastaya B formu verilir. B formuna geçmeden önce de bir deneme yaptırılır. B formunda ise aynı sayfa üzerinde yine daireler içerisinde hem sayılar hem de harfler karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan rakamları ve harfleri, bir rakam bir harf şeklinde birleştirmesi istenir (1’den A’ya, A’dan 2’ye, 2’den B’ye... gibi). Her iki form için süre tutulur. Ortalama olarak lise eğitilmiş 60 yaş grubu hastalar A kısmını yaklaşık 36, B kısmını ise yaklaşık 81 saniyede tamamlarlar (128).

Enterferans süresinin hesaplanması için B formunun süresinden A formunun süresi çıkarılır. Hastanın bunu yapabilmesi için gereken beceri, cevap eğilimini bastırabilme (yani 1’den sonra 2’ye değil de A harfine gidebilmek, A harfinden sonra B harfine değil de 2 rakamına gidebilmek), dikkati sürdürme ve mental esnekliktir.

Kognitif işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen B bölümündeki perseverasyon hataları hastayı yalnızca sayıları veya yalnızca harfleri birleştirmeye yönlendirebilir (10). Bizim çalışmamızda süre ve hata puanları değerlendirilmeye alınmıştır. İz Sürme Testleri performans IQ ve yaştan etkilenmektedir.

İz Sürme Testi Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (142).

Sözel Akıcılık Testi

Karmaşık dikkat işlevlerinin (akıcılık ve zihinsel geri getirme) değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Dikkatin sürdürülmesi için gerekli beyin yapılarının fonksiyonları hakkında bilgi verir. Bunu sağlayan frontal lobta yer alan prefrontal kortekstir.

Burada hastadan önce bir dakika boyunca belli bir kategoriden kelimeler söylemesi beklenir (143, 144). Örneğin hastadan bir dakika boyunca önce hayvan isimlerini daha sonra yine aynı sürede bir meyve ve bir insan ismi söylemesi istenir.

Değerlendirmede hastanın söylediği kelime sayısı ve perseverasyonlar dikkate alınır. Yaş ve eğitim durumuna göre puanlar hesaplanır. Normal bir insan söylediği hayvan ismini tekrar söylemeden ve farklı hayvan kategorileri arasında dolaşarak en az dakikada 20-22 hayvan adı sayabilir.

Testteki normal sayıdaki kelime sayısı, sebatlılık ve mevcut veri depolarının taranmasının normal olduğunu gösterir. Hastanın belli bir sayıda kelime üretememesi, aynı kelimeyi tekrar söylemesi, 5 saniyenin üzerinde duraklamalar yapması, ilk 15 saniyede çok sayıda kelime üretip sonraki 45 saniyede giderek daha az sayıda kelime üretmesi hastada dikkati sürdürme zorluğunu gösterir. Frontal lob lezyonlarında yaygın zihinsel yavaşlama ve yanıt süresinde gecikme gösterebilirilebilir.

Sözel Akıcılık Testi Türkçe'de K, A, S harfleriyle uygulanmaktadır. Testin Türkçe formunun normları bir psikoloji yüksek lisans çalışmasında toplanmıştır (145).

Stroop Testi

McKeen Cattell nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığını ilk olarak keşfetmiştir. Olayın temelde bir "renk-kelime bozucu etkisi" olduğu ise Stroop tarafından 1935 yılında gösterilmiştir (146). Daha sonraları testin çeşitli versiyonları geliştirilmiştir. Stroop Testi, BİLNOT Bataryası kapsamında güvenilirlik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır (133).

Stroop Testi, değişen yönergeler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini, cevabı bastırıp istenilen cevabı verebilme becerisini ve olağan

olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçmektedir. Bu test frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks hasarına duyarlı olup uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir (128, 133, 145).

Hastadan, birinci aşamada renkli karelerin renklerini söylemesi istenir. İkinci aşamada ise renkli kelimeleri okuması istenir. Hastada, okuma ve renk söyleme eğilimi oluşturulduktan sonra, son aşamada renkli kalemlerle yazılmış renk isimlerinin yazıldığı karttaki kelimeyi okumayıp, kelimenin hangi renkte olduğunu söylemesi istenir. Test puanlanırken, yanlışlar, spontan düzeltmeler ve süre kayıt edilir. Yaş ve eğitim düzeylerine göre puanlar hesaplanıp düzeltilir. Çeldiricilerle baş edemeyen, enterferansa direnci düşük ve kontrol etme güçlüğü yaşayan hastalar son aşamada rengi söylemek yerine yazıyı okurlar. Süre farkı yüksek olur, hataların ve spontan düzeltmelerin sayısı fazlalaşır. Bu durumda, kişinin dikkatinin kolay çelinebilir durumda olduğunu ve kişinin uygun olmayan cevap eğilimlerini bastırmada bir güçlük yaşadığını gösterir (147).

AFFEKT DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Beck Depresyon Ölçeği

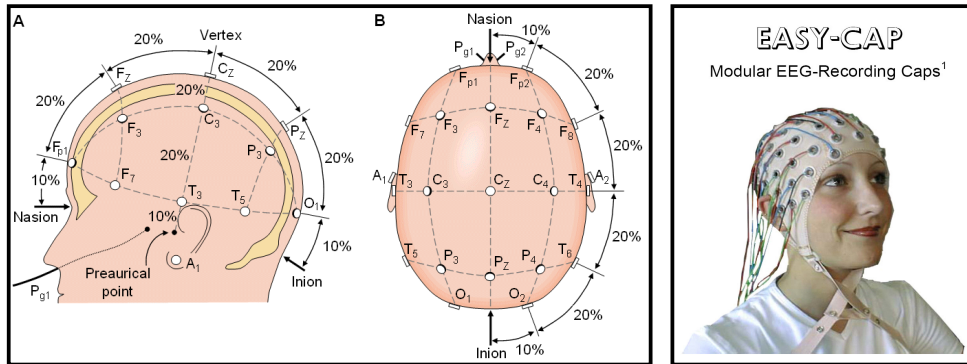
Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir. Depresyonu kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir biçimde değerlendiren ve yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. Türkiye’de Buket Teğin tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (148). Ölçek 21 kategoriden oluşur: duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, doyumsuzluk, suçluluk duygusu, cezalandırılma duygusu, kendinden nefret etme, kendini suçlama, kendini cezalandırma arzusu, ağlama nöbetleri, sinirlilik, içe dönüklük, kararsızlık, beden imgesi, çalışabilirliğin ketlenmesi, uyku bozuklukları, yorgunluk-bitkinlik, iştahın azalması, kilo kaybı, somatik yakınmalar, cinsel istek kaybı (149). Hastadan uygulama günü de dahil son bir hafta içinde kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi dört seçenek içerisinde kendisine en uygun olanı işaretlemesi istenir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Alınabilecek en yüksek puan 63’tür. 0-9 minimal, 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 ciddi depresyon olarak değerlendirilir (150).

3.2. OLAYA İLİŞKİN POTANSİYEL (OİP) KAYDI

Kontrol ve PH gruplarına işitsel Oddball ve görsel Sürekli Performans Testi (SPT) uygulandı. Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan, EEG kaydına gelmeden önce, uykusunu almış, iyice dinlenmiş, tok karnına ve saçları temiz gelmeleri istendi. Kayıttan önce tüm katılımcılara yapılacak çalışmayla ilgili bilgi verildi, OİP kayıt süreci anlatıldı, “Gönüllü Bilgilendirme Formu” okutuldu ve “Gönüllü Katılım Onay Formu”nu onaylatıldı.

Olaya ilişkin potansiyel kayıtlarında elektrot yerleşimi uluslararası 10/20 elektrot sistemine göre gerçekleştirildi (Şekil 3-1). Elektrot yerleşiminden önce burun kökü (nasion) ile protuberansiya oksipitalis (inion) arasındaki uzaklık ölçüldü. Bu uzaklığın orta noktası Cz (verteks) olarak belirlendi. Fronto-polar elektrotların burun köküne uzaklığı, nasion-inion arası uzaklığın %10’u kadar olacak şekilde ayarlandı.

Elektrotlar *FP1, FP2, F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4, F7, F8, FT7, FT8, C3, Cz, C4, CP3, CPz, CP4, T7, T8, P3, Pz, P4, TP7, TP8, P7, P8, O1, Oz, O2* bölgelerine gelecek şekilde kafa derisi üzerine yerleştirildi (Şekil 3-1) ve EEG bu elektrotlardan iki kulak memesinin ortalaması referans alınarak unipolar olarak kaydedildi. Göz hareketlerini monitörize etmek üzere sağ gözün nasion ve dış kantus bölgesine yerleştirilen elektrotlardan elektro-okülogram (EOG) kayıtlaması yapıldı. Katılımcılar sağ kulak memesinden topraklandı. EOG ve referans için Ag-AgCl cup elektrotlar ve **Ten 20™** Conductive EEG paste kullanıldı. Diğer elektrotlar için hastanın kafasına göre ayarlanabilen üzerinde 32 adet elektrot yerleştirme yeri bulunan lateks “**Easy-Cap®**” başlık kullanıldı (Şekil 3-2).



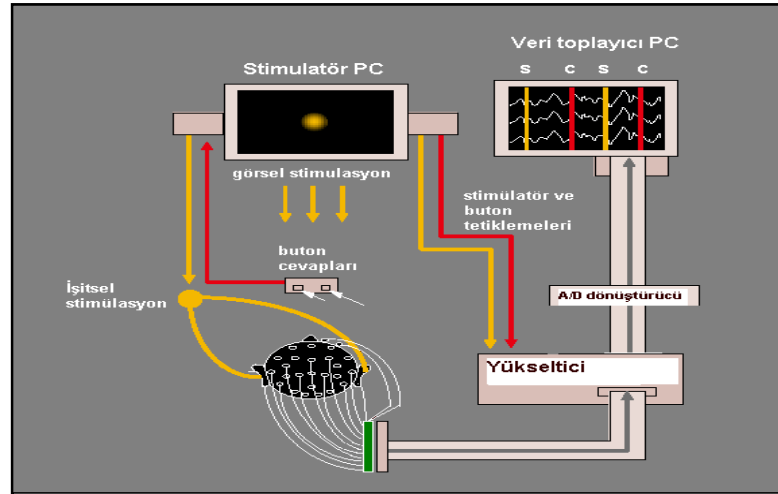
Şekil 3-1: Uluslararası 10-20 Sistemi göre elektrot yerleşimi

Şekil 3-2: Easy-Cap

Deri direncini düşürmek için elektrotların yerleştirileceği saçlı deri üzerindeki alanlar, kulak memeleri ve EOG elektrotlarının yerleştirileceği alanlar alkollü pamukla temizlendi. Elektrotlar ile saçlı deri arasında iletkenliği sağlamak için ise **Abralyt 2000®** Electrolyte Jel kullanıldı. Kayıt öncesinde tüm elektrot dirençlerinin 25 k Ω altında olmasına dikkat edildi.

Olaya ilişkin Potansiyel sinyallerini elde etmek için katılımcılar ses ve elektromanyetik gürültülere karşı yalıtılmış, loş olarak aydınlatılmış bir odada (2.5 x 3.0 x 3.0 m), baş-boyun bölgesi kaslarının gürültüsünü önlemek için enseyi destekleyen bir koltuğa oturtuldu (Şekil 3-3). Kayıtlarda sürekli ve dijital olarak kayıt alabilen **La Mont Medical Inc®** ürünü, 32-kanallı EEG aleti kullanıldı. 0.1 Hz yüksek geçiren ve 70 Hz alçak geçiren filtre uygulandı ve 200 nokta/sn örnekleme hızı ile bilgisayara kaydedildi.

Test sırasında, uyaran sunumunu yapan bilgisayar ile EEG verilerini toplayan bilgisayar arasında kurulan bağlantı ile uyarının sunum anı ve katılımcının reaksiyon anıyla zamansal olarak kilitli EEG dilimleri belirlenerek, uyaran ve/veya yanıt ile ilgili beyin elektriksel yanıtları analiz edildi



Şekil 3-3: OİP kaydının yapıldığı oda ve uyaran-kayıt sistemi

Katılımcılar işitsel (Oddball) ve görsel (SPT) uyaran yanıtlarını 2 düğmeli bir bilgisayar faresinin sol tuşuna basarak verdiler. Çalışmaya alınan katılımcıların hepsi sağ elini kullanıyordu. Otuzdokuz katılımcının 2 tanesi sağ ellerinde titreme fazla olduğundan bilgisayar faresini sol elleriyle kullandılar.

İşitsel Oddball Testi

Katılımcıya rastlantısal bir sıra içinde iki farklı frekansta sesler bir kulaklık aracılığıyla dinletildi (Tablo 3-2). Bunlardan tiz olanın (2000 Hz) olasılığı %20 iken, diğeri (1500 Hz) daha sık uygulandı (% 80). Katılımcıdan olasılığı düşük olan seslere dikkatini yoğunlaştırarak (hedef uyaran), bunları işittiğinde olabildiğince hızlı olarak farenin sol tuşuna basması istendi (Tablo 3-2). Olasılığı yüksek olan diğer frekanstaki sesleri ise gözardı etmesi istendi. Bu koşullar altında hedef uyaranlara karşı elde edilen OİP yanıtlarında, uyarıdan yaklaşık 300 ms sonra P3 adı verilen pariyetal dağılımlı bir pozitif dalga gözlemlendi.

Tablo 3-3: İşitsel oddball testindeki işitsel uyaranların özellikleri.

İşitsel Uyaranlar	Ödev	Uyaranların			Uyaranlar Arası Süre
		Şiddeti	Frekansı	Süresi	
Hedef Uyaran	Bas	70 db	2000 Hz	50 ms	2000 ms
Standart Uyaran	Basma	70 db	1500 Hz	50 ms	2000 ms

Görsel Sürekli Performans Testi (SPT)

Görsel SPT paradigmasında, bilgisayar ekranına 80 cm uzaklıkta oturan deneğe, ekranın ortasında yer alacak şekilde, dikeyde ve düşeyde 3°15' görme açısı içerisinde harfler (4.5 x 4.5 cm boyutlarında) gösterildi. Ekranı gönderilen görsel uyaranlar gri fon üzerinde SPT testinin farklı koşulları ile uyumlu, beyaz harflerden ibaretti.

Katılımcılar 1500 ms aralarla bilgisayar ekranına ardışık olarak çıkan ve ekranda 200 ms görünen harfleri izlediler. Toplam 12 farklı harften oluşan bu uyaranlardan 10 tanesi çeldirici [**B, C, D, E, F, G, H, J, K, L**], 1 tanesi koşullayıcı [**A**], 1 tanesi de hedefi [**Z**]. Katılımcılardan ardarda ve rastgele sıralanmış olan harflerden A harfinden sonra gelen Z harfine karşı bilgisayar faresinin sol tuşuna basarak yanıt vermesi istendi. Bu testte kullanılan harf uyaranlarının toplam sayısı ise 400'dü. Bunlardan 80 tanesi (%20) koşullayıcı uyaran olan [A] harfiydi, 40 tanesi (%10) hedef [A] harfini izleyen [Z] harfi (Bas koşulu), 40 tanesi (%10) [A] harfini izleyen [Z] dışında bir harf (Basma koşulu) ve 240 tanesi de (%70) çeldirici uyaranlardı. (Tablo 3-4) (Tablo 3-4).

Bu paradigma ile de hem bas hem de basma koşullarında uyarandan 300 ms kadar sonra bir pozitif dalga izlendi. Bunlardan bas koşulunda elde edilen oddball paradigmasındaki P3'ün eşdeğeri iken, basma koşulunda elde edilen Basma-P3 (NoGo-P3) olarak adlandırılır ve P3'e göre daha öne kayan bir topografi göstermektedir. Bu şekilde elde edilen elektrofizyolojik yanıtlarla bir yandan yanıtın inhibisyonu değerlendirildi, diğer yandan dikkatin sürdürülebilirliği izlendi. Katılımcının doğru, yanlış pozitif ve yanlış negatif yanıtlarına karşılık gelen kayıtlarda P1, N140, P2 ve P3 potansiyellerinin genlik ve latansları ölçüldü, ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldı.

Tablo 3-4: Görsel sürekli performans testindeki uyaran ve açıklamaları

Görsel Uyarılar	Açıklama
Koşullayıcı	% 20 [A] harfi.
Bas	% 10 [A]'dan sonra gelen [Z] harfi
Basma	% 10 [A]'dan sonra gelen [B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L] harfleri.
Çeldirici	% 60 [B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L] harfleri
Süre	200 ms
Uyarılar Arası Süre	1500 ms

Veri Analizi

EEG verilerinin analizinde **MATLAB® 6.5** programı kullanıldı. Ham veriler değerlendirilmeden önce veriler, 500 ms uyaran-öncesi ve 1000 ms uyaran-sonrası zaman noktaları arasında dilimlendi. Artefaktlı dilimler iki aşamalı bir işlem ile elimine edildi.

- İlk aşamada, 0.1-45 Hz arasında bant geçiren filtre kullanılarak, $\pm 90 \mu V$ 'u aşan genliklerin bulunduğu dilimler işaretlendi ve otomatik olarak dışlandı.
- İkinci aşamada, geri kalan dilimler, daha küçük göz hareketi artefaktları için gözden geçirildi ve artefaktlı dilimler manuel olarak dışlandı.

Bas ve Basma koşulları için EEG dilimlerinin ortalaması alındıktan sonra uyarandan 100 ms öncesi ile yanıt arasındaki ortalama genlik sinyalden çıkartılarak ölçülen potansiyeller izoelektrik çizgiye çekildi. Her gruptaki deneklerin ortalama potansiyellerinin büyük ortalamaları alındı. Büyük ortalamalarda belirgin tepe ve

vadiler ve bunların yer aldığı zaman pencereleri belirlendikten sonra deneklerin ortalamalarında bu tepe ve vadilerin genlik ve latansları ölçüldü.

3.3. İSTATİSTİK METODU

Gruplar arasındaki nöropsikolojik değerlendirme farkları, uygulanmış olan nöropsikolojik testlerin sonuçlarının hastalık ve kontrol örneklemelerinde normal dağılım göstermemesinden dolayı nonparametrik analiz yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Bu çerçevede parkin mutasyonlu, erken başlangıçlı Parkinson hasta, geç başlangıçlı Parkinson hasta ve kontrol grupları hep birlikte karşılaştırılırken Kruskal-Wallis Testi uygulanmış; Kruskal-Wallis Testi sonucuna göre istatistik açıdan anlamlı düzeyde fark tespit edilen değişkenlerde, bu farkın hangi iki grup arasında bulunduğunu tespit etmek için de Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Olaya ilişkin potansiyel kayıtlamalarında, işitsel oddball testi ve sürekli performans testinde uyaranlara verilen yanıtların gruplar arasındaki farkları, yinelenmiş ölçümler için ANOVA testi kullanılarak incelenmiştir. Serbestlik derecelerine Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulandıktan sonra elde edilen anlamlılık değerleri bildirilmiştir. ANOVA testi sonucuna göre istatistik açıdan anlamlı düzeyde fark tespit edilen değişkenlerde, bu farkın hangi iki grup arasında bulunduğunu tespit etmek için de Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 39 gönüllü birey katıldı. Bunlar; 12 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu, 9 Parkin Mutasyonlu Parkinson Hastası (PM-PH), 9 Erken Başlangıçlı Parkinson Hastası (EB-PH) ve 9 Geç Başlangıçlı Parkinson Hastası (GB-PH) idi. Grupların yaş, cinsiyet, eğitim durumları, Beck depresyon ölçeği ve mini mental durum ölçeği puanları (Tablo 4-1) görülmektedir.

Tablo 4-1: Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupların demografik , Beck depresyon ve mini mental ölçeği puanları.

Özellikler	G R U P L A R				p
	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	
Yaş (yıl)	39.8±7.66	40.1±8.89	46.3±4.58	57.4±4.30	0.001
Cinsiyet (E/K)	6E/6K	5E/4K	6E/3K	6E/3K	NS
Eğitim (Yıl)	10.5±3.29	9.4±2.60	9.3±4.30	10.0±4.66	0.885
Beck Dep.Ölç	4.00±2.29	7.67±4.82	4.33±4.15	4.44±3.84	0.143
MMSE	30±0.0	27.67±2.83	27.89±1.76	27.00±3.12	0.004

Elde edilen sonuçlara göre gruplar arasında beklendiği gibi yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu fark GB-PH ile diğer gruplar arasında bulundu ($p=0.001$). Tarama testi olarak kullanılan MMSE sonucunda ise hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.004$). Gruplar arasında cinsiyet, eğitim ve Beck depresyon ölçeği puanı açısından istatistik olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı.

4.1 NÖROPSİKOLOJİK TEST BULGULARI

Tablo 4-2: Sayı menzili testi sonuçları.

Özellikler	G R U P L A R				p
	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	
Sayı Men.İleri	7.00±1.76	5.89±1.97	6.67±1.58	5.78±1.56	0.311
Sayı Men.Geri	4.75±0.97	3.67±1.32	4.33±2.00	4.22±1.56	0.361

Global dikkat testi olarak ileri ve geri sayı menzili testi uygulandı. Sayı menzili ileri ($p=0.311$) ve geri ($p=0.361$) sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-2).

Tablo 4-3: Boston adlandırma, yüz tanıma ve çizgi yönü belirleme testleri sonuçları.

G R U P L A R					
Özellikler	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	p
BNT-Toplam	30.83±0.39	28.78±2.05	29.44±1.59	29.56±2.01	0.031
BNT-Kend.Bil.	29.00±1.28	25.67±1.94	25.67±2.69	25.44±5.59	0.041
BNT-Fonemik	1.75±0.97	2.89±1.90	2.67±1.23	3.44±3.21	0.489
BNT-Semantik	0.08±0.29	0.22±.44	0.89±1.36	0.67±0.87	0.143
Yüz Tanıma	46.83±3.43	44.33±4.39	43.33±4.72	41.89±5.01	0.083
Çizgi Yönü	25.33± 2.02	17.33±6.71	19.22±5.09	19.89±3.14	0.001

Boston adlandırma testinde semantik ($p=0.143$) ve fonemik ($p=0.489$) bölümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Boston adlandırma testi kendiliğinden bilme ($p=0.041$) ve toplam item (0.031) bölümünde kontrol grubu ile hasta grupları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı. Boston adlandırma testi-toplam item bölümünde Post hoc analizlerde bu fark kontrol grubu ile PM-PH ($p=0.009$) EB-PH (0.011) ve GB-PH ($p=0.041$) arasındaydı. Kendiliğinden bilme bölümünde ise kontrol grubuyla PM-PH ($p=0.002$) ve EB-PH (0.008) arasında anlamlı fark bulundu.

Yüz tanıma testinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.083$) Benton'un çizgilerin yönünü belirleme testinde, kontrol grubuyla hasta grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Post hoc analizlerinde bu fark kontrol grubuyla PM-PH ($p=0.001$) EB-PH ($p=0.002$) ve GB-PH (0.001) arasında bulundu. (Tablo 4-3).

Tablo 4-4: Stroop testi sonuçları.

G R U P L A R					
Özellikler	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	p
Stroop-Enterf.	41.42±10.12	62.11±31.32	45.44±22.76	61.67±30.35	0.173
Stroop-Yanlış	0.08±0.29	2.22±3.80	0.22±0.67	2.56±4.77	0.009
Stroop-Düzeltil.	1.25±1.42	2.78±3.35	2.11±1.69	3.22±2.22	0.198

Stroop- Enterferans ve Düzeltme bölümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Stroop-Yanlışta ise gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.009$). Post hoc analizinde bu fark kontrol grubuyla PM-PH ($p= 0.018$) ve GB-PH ($p=0.050$) arasındaydı. Aynı zamanda EB-PH ile GB-PH arasındada anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0.027$) (Tablo4-4).

Tablo 4-5:Sözel akıcılık testi sonuçları.

Özellikler	G R U P L A R				
	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	p
SA-Hayvanlar	24.58±4.68	20.89±4.05	19.78±5.74	16.56±7.35	0.032
SA-Hayv.Per	1.00±1.04	1.67±2.06	0.78±0.83	1.67±0.71	0.301
SA-K harfi	16.58±3.83	10.89±1.97	14.44±4.83	14.00±7.18	0.033
SA-K harfi per	0.25±0.45	0.44±0.73	0.67±0.71	0.33±0.50	0.491
SA-A harfi	10.00±1.65	7.78±1.92	9.33±4.50	7.56±5.43	0.149
SA-A harfi per	0.17±0.39	0.56±0.73	0.56±1.01	0.33±0.50	0.543
SA-S harfi	11.83±3.86	8.89±2.71	10.11±5.18	9.00±5.48	0.242
SA-S harfi per	0±0	0.22±0.44	0.67±0.71	0.67±0.87	0.027

Sözel Akıcılık Testi-Hayvanlar bölümünde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.032$). Post hoc analizlerde bu fark kontrol grubuyla EB-PH ($P=0.039$) ve GB-PH ($P=0.015$) arasındaydı. Sözel Akıcılık Testi-K harfinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.033$). Post hoc analizlerde sadece kontrol grubuyla PM-PH arasında anlamlı fark vardı ($p=0.001$). PM-PH grubu bütün gruplara göre düşük bir performans sergilemeleri dikkat çekiciydi. Sözel Akıcılık- S harfi perseverasyon bölümünde de gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.027$). Post hoc analizlerde bu fark kontrol grubuyla EB-PH ($P=0.004$) ve GB-PH ($P=0.013$) arasındaydı. Bu testin diğer bölümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4-5).

Tablo 4-6:İz sürme testi sonuçları.

G R U P L A R					
Özellikler	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	p
İS-A harfi süre	35.83±6.58	80.33±31.02	84.11±39.41	70.56±25.05	0.001
İS-A harfi hata	0±0	0.22±0.67	0.22±0.67	0±0	0.494
İS-B harfi süre	67.33±17.85	120.78±35.15	116.33±27.49	138.56±54.48	0.001
İS-B harfi hata	0±0	0±0	0.22±0.44	0.33±0.71	0.167
İS-Enterferans	31.50±14.05	40.44±30.10	36.67±20.32	68.00±41.55	0.037

İz Sürme Testi-A ve B harfleri süre bölümünde kontrol grubuyla hasta grupları arasında anlamlı ölçüde fark saptandı (p=0.001). İz Sürme Testinin-A ve B harfleri süre bölümünün Post hoc analizlerinde bu fark kontrol grubuyla PM-PH (p=0.001) EB-PH (p=0.001) ve GB-PH (p=0.001) arasındaydı. İz Sürme Testi-Enterferans bölümünde ise GB-PH ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0.037). Post hoc analizlerde bu fark GB-PH grubu ile kontrol arasında (p=0.004) EB-PH arasında (p=0.042) ve PM-PH arasında (p=0.047) bulundu. GB-PH grubu bütün gruplara göre düşük bir performan sergilemiştir. A ve B harfi hata bölümünde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4-6).

Tablo 4-7:Wisconsin kart eşleme testi sonuçları

G R U P L A R					
Özellikler	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	p
Tamamlanan kateg.sayısı	4.83±1.	3.44±1.88	3.67±1.58	4.44±1.59	0.152
Perseveratif hata yüzdesi	0.19±0.	0.20±0.08	0.20±0.08	0.23±0.09	0.845
1.Kategoriye tam.kul.den.	14.5±4	28.6±36.5	13.3±3.9	18±10.31	0.353
Kav.düzey tepki yüzdesi	0.5±0.1	0.4±0.1	0.5±0.15	0.52±0.11	0.669
Kurulumu sürd.bşz.puanı	1±1.7	1.1±1.3	3.3±1.4	1.33±1.23	0.007

Güvenilir soyutlama, planlama, set değiştirme ve kurulumu sürdürmeyi değerlendirme gereği olan Wisconsin kart eşleme testinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Anlamlı görülen tek farklılık ise kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı idi. Bu da EB-PH ile diğer gruplar arasındaydı (p=0.007) (Tablo 4-7).

Tablo 4-8:Sözel bellek süreçleri testi sonuçları.

Özellikler	G R U P L A R				p
	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	
Anlık bellek	6.42±1.73	5.67±1.73	4.78±2.28	5.22±1.39	0.258
Toplam öğren.	128.25±11.04	111.44±9.13	105.11±18.73	99.22±22.14	0.003
En yüksek öğr.	15±0	14.33±0.87	13.56±1.67	12.67±1.94	0.002
Öğrenme y. pu	1.33±0.89	1.22±1.56	1.33±1.41	1.33±1.41	0.918
USB kend.hat.	12.25±1.55	12.00±2.24	12.00±1.58	9.78±3.99	0.442
USB tanıma	2.75±1.55	3.11±2.21	3.00±1.58	4.22±3.15	0.577
USB top.hat.	15±0	15±0	15±0	14.00±2	0.015

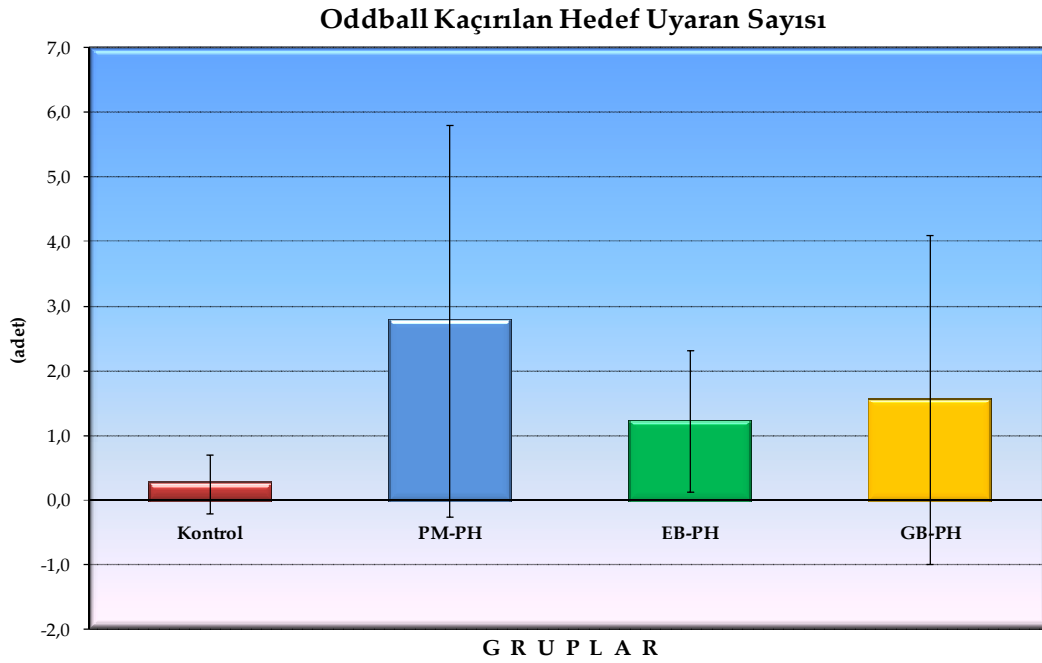
Sözel Bellek Süreçleri Testi-Toplam öğrenme puanında kontrol grubuyla hasta grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.003$). Post hoc analizlerde bu fark kontrol grubuyla PM-PH ($p=0.006$) EB-PH ($p=0.006$) ve GB-PH ($p=0.006$) arasındaydı. En yüksek öğrenmede aynı şekilde kontrol grubuyla hasta grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.002$). Post hoc analizlerde kontrol ile PM-PH ($p=0.013$) EB-PH ($p=0.04$) ve GB-PH ($p=0.001$) arasında fark bulundu. Uzun süreli bellek hakkında bilgi veren toplam hatırlamada da gruplar arasında fark bulundu ($p=0.015$). Bu fark Post hoc analizlerinde sadece kontrol grubuyla GB-PH arasındaydı ($p=0.036$). Sözel Bellek Süreçleri Testinin diğer bölümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo4-8).

4.2 OLAYA İLİŞKİN POTANSİYEL BULGULARI

4.2.1. Olaya İlişkin Potansiyel Denemelerinde Elde Edilen Davranışsal Bulgular

Tablo 4-9: Grupların işitsel oddball testi performansları.

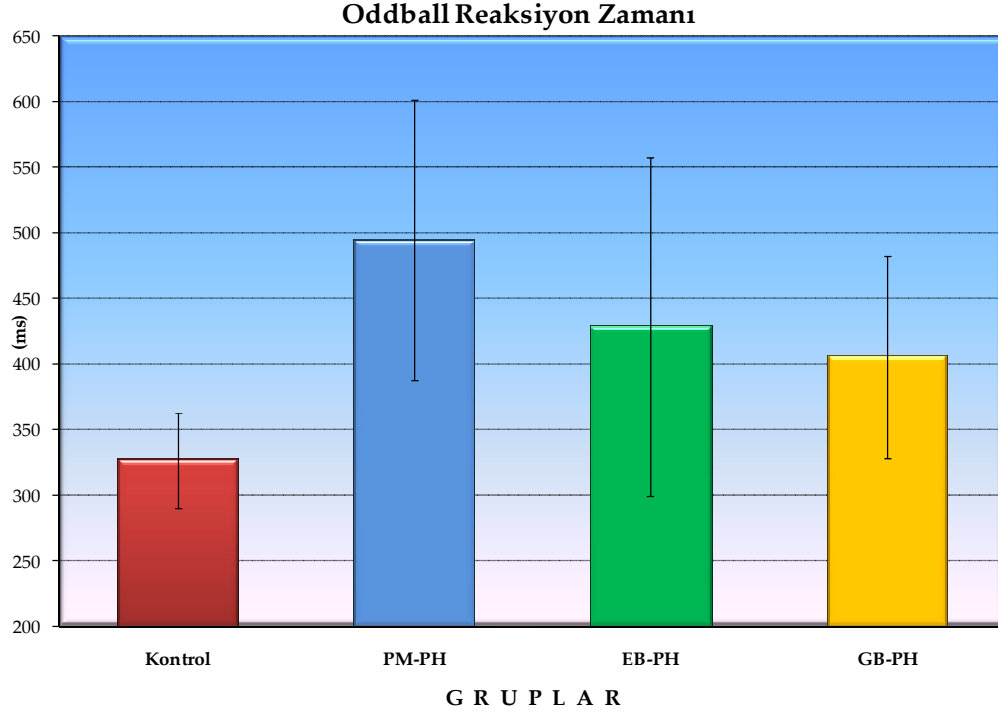
Oddball	GRUPLAR				p
	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	
Kaçırılan hedef uyaran	0.25±0.45	2.78±3.03	1.22±1.09	1.56±2.55	0.052
Hatalı Basma	0.50±0.67	1.56±1.81	1.33±1.72	1.11±1.76	0.418
Reaksiyon Zamanı (ms)	326±36.2	326±36.2	428±128	404±77	0.002



Şekil 4-1: İşitsel oddball testinde kaçırılan hedef uyaran sayısının gruplara göre dağılımı.

Oddball Paradimasında Kaçırılan Hedef Uyaran Sayısı:

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaşan fark bulundu. ($F(3,35)=2.83$; $p=0.052$) Post hoc analizlerde bu farkın kontrol grubu ile PM-PH grubu arasında anlamlı olduğu saptandı ($p=0.039$). Diğer Parkinson grupları ile kontrol grubu arasında ise benzer bir anlamlı fark görülmedi (Tablo 4-9) (Şekil 4-1).



Şekil 4-2: İşitsel oddball testinde reaksiyon zamanının gruplara göre dağılımı

Oddball Paradimasında Reaksiyon Zamanı:

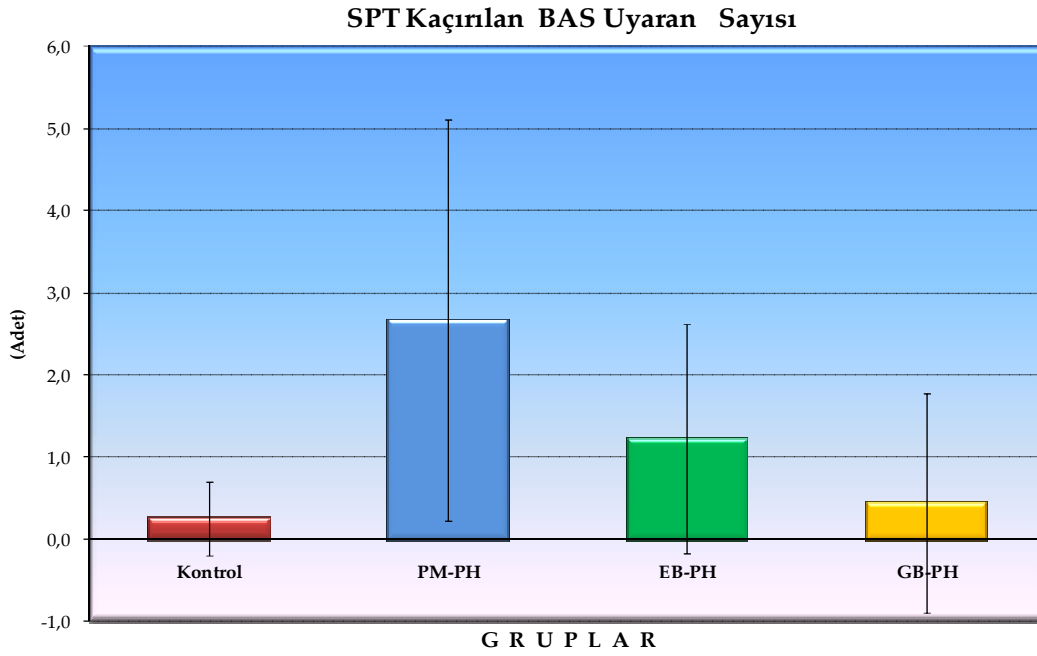
Katılımcıların hedef uyarıyı işitmesi ile farenin sol tuşuna bastığı zaman arasında geçen sürede (reaksiyon zamanı) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F(3,35)=6.14$; $p=0.002$). Post hoc analizlerde bu farkın kontrol grubu ile PM-PH grubu arasında olduğu görüldü ($p=0.001$). Hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı Parkinson hastaları ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir reaksiyon zamanı farkı saptanmadı (Tablo 4-9), (Şekil 4-2).

Oddball Paradigmasında Hatalı Basma:

Hedef olmayan uyarılarda düğmeye hatalı basma sayıları açısından dört grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark bulunmadı ($p=0.418$) (Tablo 4-9).

Tablo 4-10: Grupların görsel SPT testi performansları.

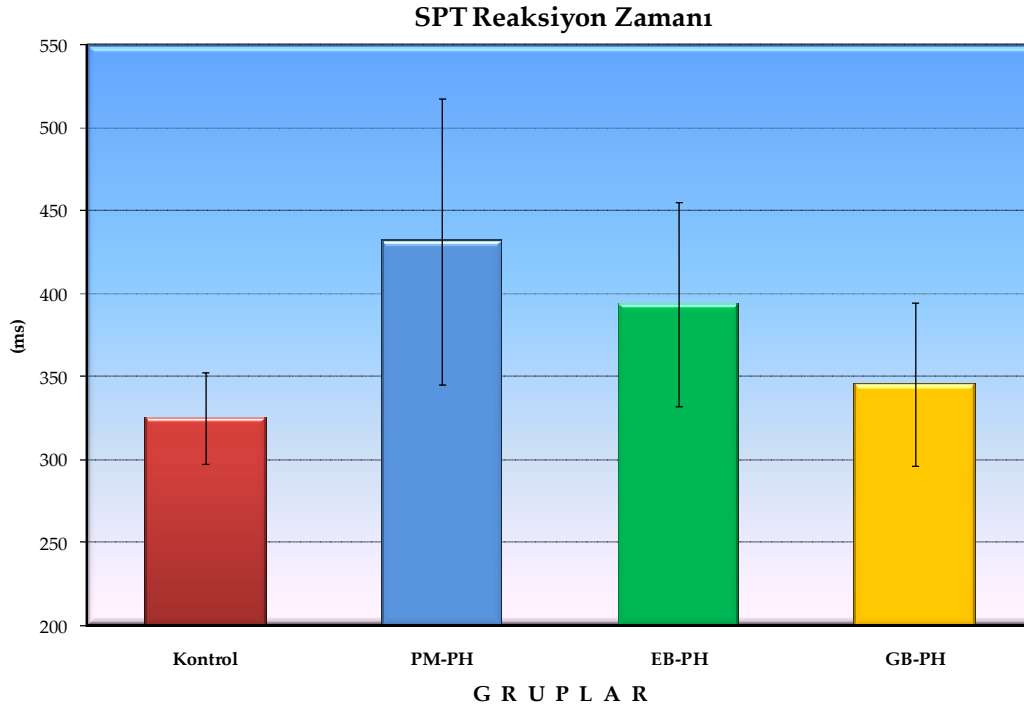
G R U P L A R					
SPT	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	p
Kaçırılan BAS uyararı	0.25±0.42	2.67±2.44	1.22±1.39	0.44±1.33	0.005
Basılan BASMA uyararı	0.83±0.57	3.00±2.73	2.22±1.56	2.78±2.38	0.055
Reaksiyon Zamanı (ms)	325±27.7	431±86.6	394±61.4	346±49.2	0.001



Şekil 4-3: SPT'de kaçırılan BAS uyararı sayısının gruplara göre dağılımı.

SPT Testinde Kaçırılan BAS Uyarıları:

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F(3,35)=5.06$; $p=0.005$). Post hoc analizlerde bu farkın kontrol grubu ile PM-PH grubu arasında olduğu görüldü ($p=0.005$). Kontrol grubuyla diğer Parkinson grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-10) (Şekil 4-3).



Şekil 4-4: SPT’de reaksiyon zamanının gruplara göre dağılımı

SPT Testinde Reaksiyon Zamanı:

BAS koşulunda uyarın ile düğmeye basma arasında geçen süre (reaksiyon zamanı) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ($F(3,35)=6.80$; $p=0.001$). Yapılan post hoc analizlerde bu farkın kontrol grubu ile PM-PH ($p=0.001$) ve PM-PH ile GB-PH ($p=0.021$) arasındaki anlamlı farklardan kaynaklandığı saptandı (Tablo 4-10) (Şekil 4-4).

SPT Testinde Düğmeye Basılan BASMA Uyarınları:

Görsel sürekli performans testinde BASMA uyarınlarda düğmeye hatalı basma sayıları açısından dört grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark bulunmadı ($p=0.055$).

4.2.2. Olaya İlişkin Potansiyel Denemelerinde Elde Edilen Dalga Genlik ve Latansları

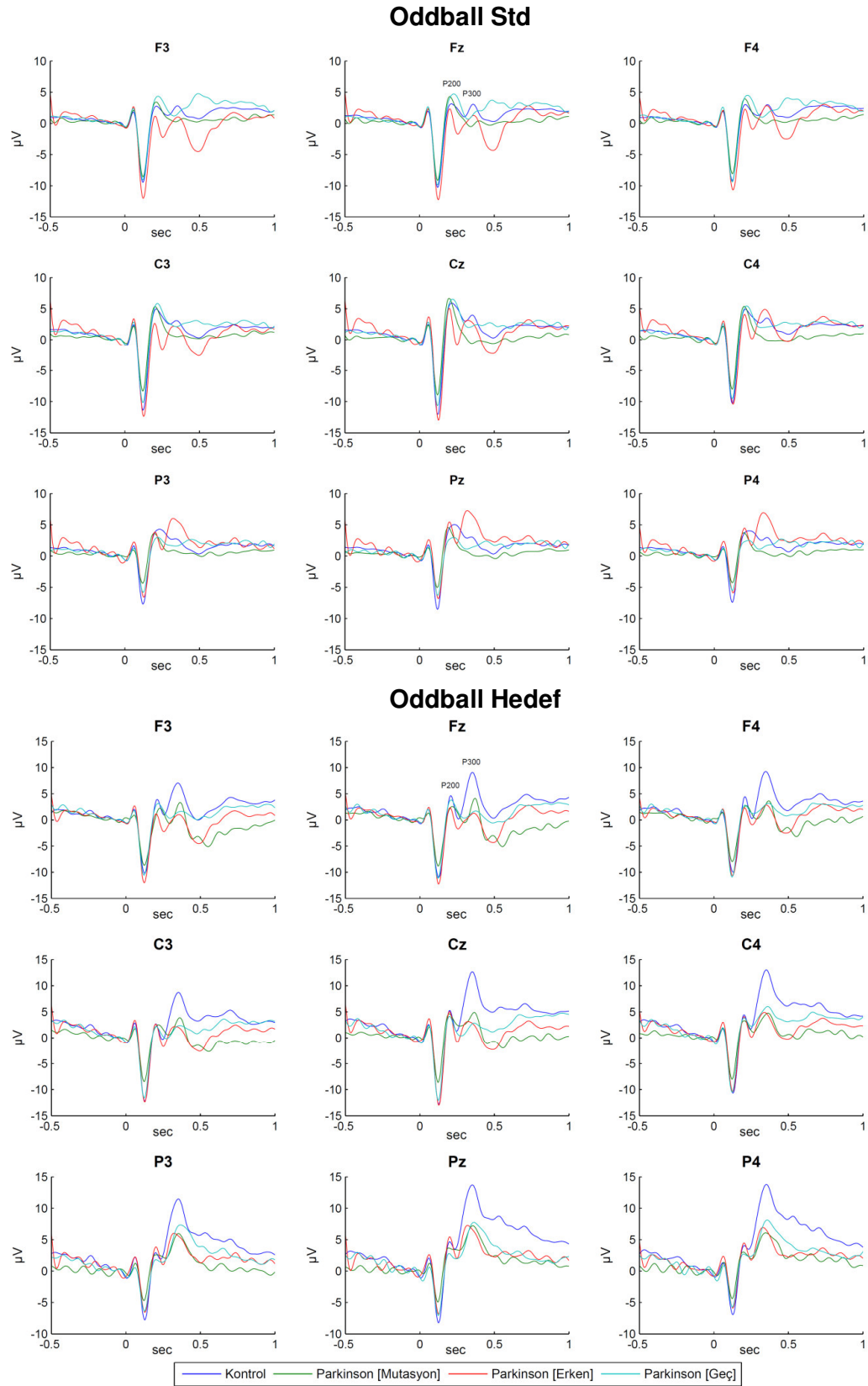
İşitsel Oddball Paradimasında Standard ve Hedef uyaranlara ve görsel Sürekli Performans (SPT) Testinde Bas ve Basma uyaranlarına karşı elde edilen Olaya İlişkin Potansiyel dalga formları Şekil 4-5 ve 4-6.'da görülmektedir.

İşitsel oddball paradigmasında standart uyaranlara yanıtlarda 100 ms civarında belirgin bir N100 ve 200 ms civarında da belirgin bir P200 dalgasının oluştuğu izlenirken, hedef uyaranlara yanıtlarda bunlara ek olarak 300 ms civarında P300 potansiyelinin varlığı görülmektedir.

Görsel SPT kayıtlarında ise oksipital bölgede P100 - N140 kompleksi izlenirken, fronto-parietal bölgede ise P200 ve P300 potansiyelleri belirgin olarak gözlenmektedir.

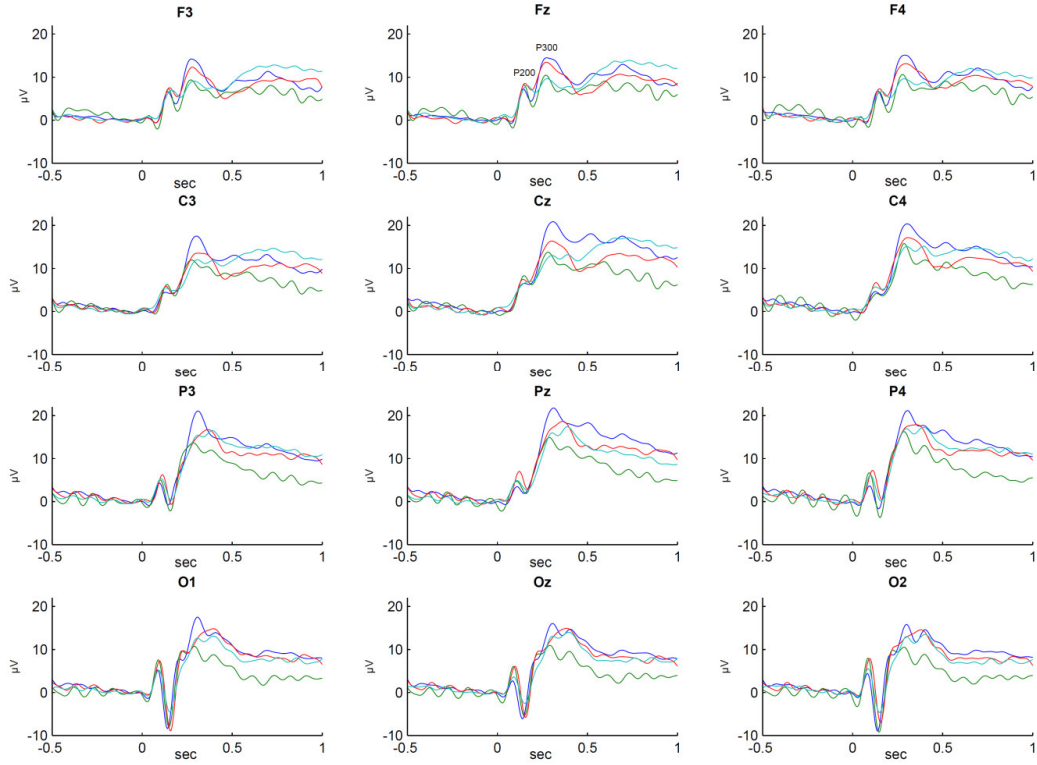
Her iki paradigmayla elde edilen Olaya İlişkin Potansiyel dalga formları literatürdekilerle uyumludur.

Aşağıda bu dalgaların genlik ve latanslarının kontrol grubu ile parkinson grupları arasındaki farklarının istatistiksel analiz sonuçları sunulacaktır.

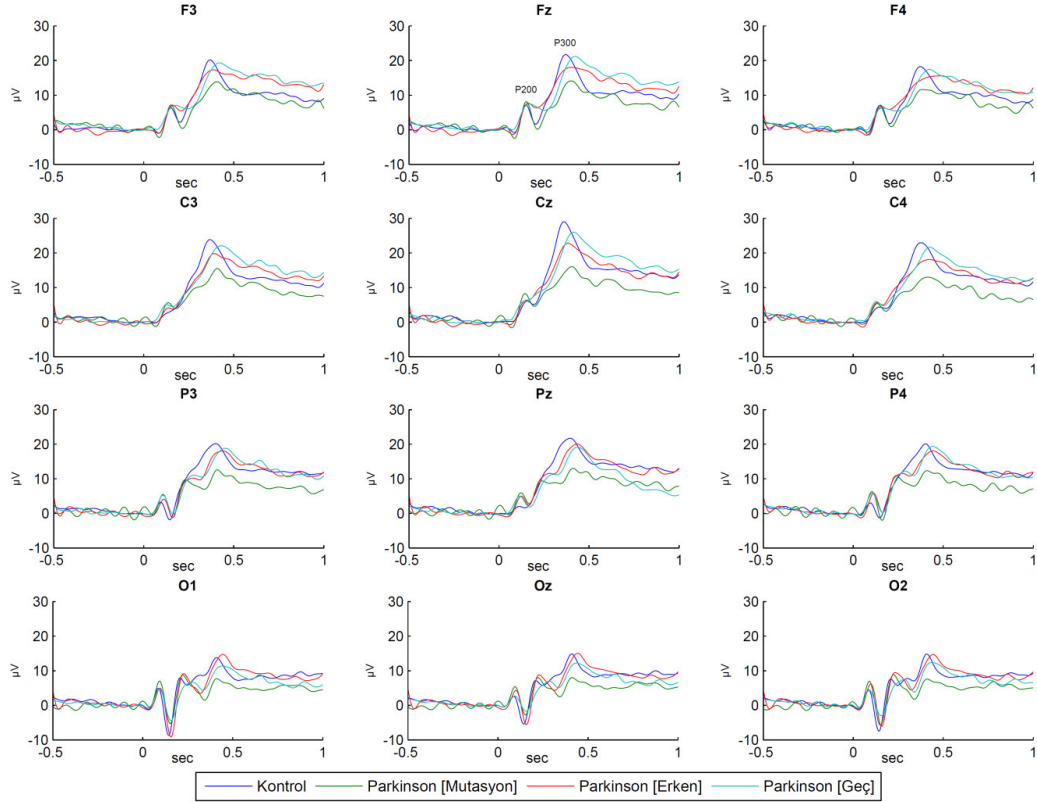


Şekil 4-5: İşitsel Oddball Standard ve hedef uyarıların Büyük Ortalamaları

SPT - BAS



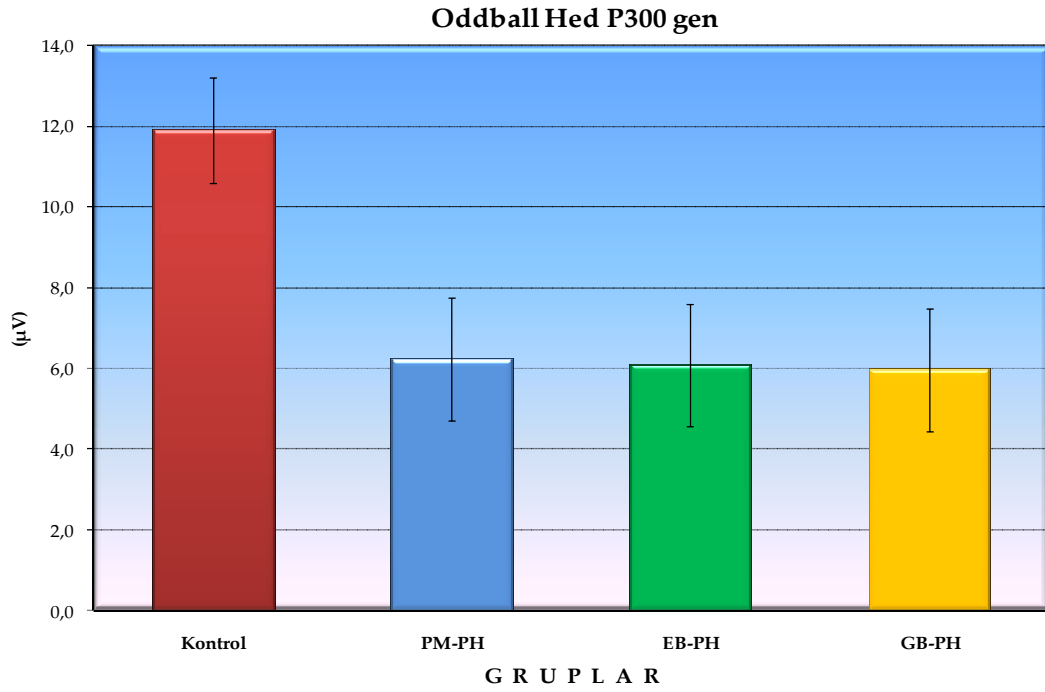
SPT - BASMA



Şekil 4-6: Görsel SPT Bas ve Basma uyarılarına karşı elde edilen OİP'lerin Büyük Ortalamaları

Tablo 4-11: İşitsel oddball testinde standart ve hedef uyaranlara verilen yanıtların gruplar arasındaki dağılımı.

GRUPLAR					
Oddball	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	p
Std N100 gen	-10.30±0.92	-7.37±1.06	-9.20±1.06	-8.85±1.06	0.240
Std N100 lat	0.12±0.02	0.12±0.03	0.12±0.03	0.12±0.03	0.916
Std P200 gen	5.19±0.68	5.16±0.78	5.34±0.78	5.80±0.78	0.932
Std P200 lat	0.21±0.07	0.20±0.08	0.21±0.08	0.22±0.08	0.117
Hed N100 gen	-10.61±1.11	-7.42±1.28	-10.52±1.28	-9.76±1.28	0.256
Hed N100 lat	0.13±0.03	0.12±0.04	0.12±0.04	0.12±0.04	0.353
Hed P200 gen	5.18±1.02	4.20±1.17	4.99±1.17	5.26±1.17	0.912
Hed P200 lat	0.20±0.07	0.20±0.08	0.20±0.08	0.21±0.08	0.961
Hed P300 gen	11.90±1.31	6.22±1.51	6.08±1.51	5.96±1.51	0.009
Hed P300 lat	0.33±0.01	0.36±0.01	0.35±0.13	0.37±0.13	0.087

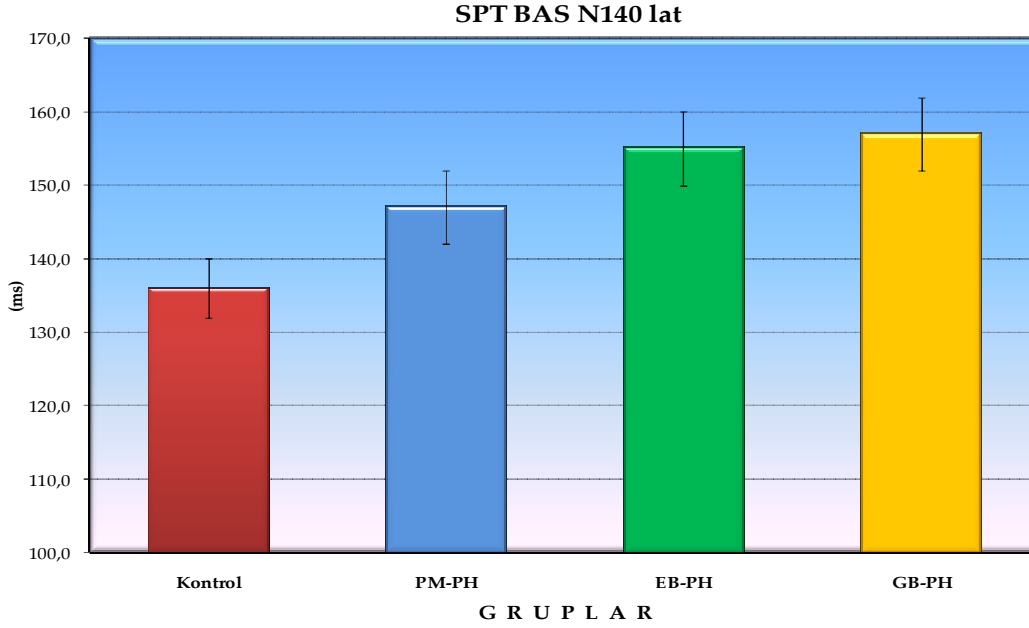


Şekil 4-7: İşitsel oddball testinde hedef uyaran P300 genliklerinin gruplara göre dağılımı.

Oddball paradigmasıyla elde edilen OİP'lerde gruplar arasında hedef uyaran P300 genliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulundu. $F(3,35)=4.50$; $p=0.009$). Yapılan post hoc analizlerde bu farkın kontrol grubu ile PM-PH ($p=0.047$) EB-PH ($p=0.039$) ve GB-PH ($p=0.033$) arasındaki anlamlı farklardan kaynaklandığı saptandı. Her üç hasta grubu da kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük P300 genliklerine sahipti (Tablo 4-11) (Şekil 4-7).

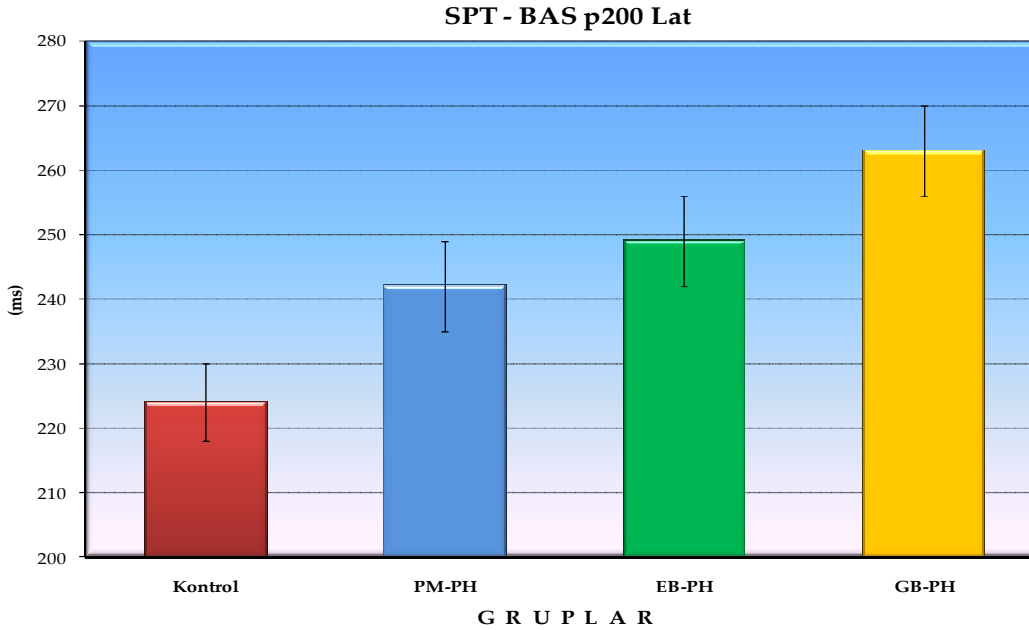
Tablo 4-12: Görsel sürekli performans testinde uyaranlara verilen yanıtların gruplar arasındaki dağılımı

SPT	GRUPLAR				<i>p</i>
	Kontrol	PM-PH	EB-PH	GB-PH	
Bas N140 gen	-8.90±1.53	-8.07±1.77	-8.15±1.77	-6.37±1.77	0.757
Bas N140 lat	0.13±0.04	0.14±0.05	0.15±0.05	0.15±0.05	0.012
Bas P100 gen	5.51±1.14	8.15±1.32	8.45±1.32	6.19±1.32	0.278
Bas P100 lat	0.07±0.05	0.08±0.06	0.09±0.06	0.09±0.06	0.287
Bas P200 gen	11.20±1.63	11.47±1.89	12.76±1.89	11.54±1.89	0.933
Bas P200 lat	0.22±0.06	0.24±0.07	0.24±0.07	0.26±0.07	0.003
Bas P300 gen	22.4±1.63	15.6±1.88	18.1±1.88	16.9±1.88	0.048
Bas P300 lat	0.31 ±0.01	0.38±0.01	0.35±0.01	0.39 ±0.01	0.007
Basma N140 gen	-8.61±1.40	-5.17±1.62	-7.42±1.62	-5.37±1.62	0.327
Basma N140 lat	0.13±0.05	0.15±0.06	0.15±0.06	0.16±0.06	0.011
Basma P100 gen	5.65± 0.93	7.22± 1.07	6.59±1.07	5.42±1.07	0.602
Basma P100 lat	0.07±0.05	0.09±0.06	0.09±0.06	0.09±0.06	0.149
Basma P200 gen	11.39±1.67	9.38±1.93	11.17±1.93	11.06±1.93	0.869
Basma P200 lat	0.23±0.08	0.24±0.01	0.24±0.01	0.25±0.01	0.304
Basma P300 gen	20.26±2.00	14.26±2.32	21.38±2.32	20.12±2.32	0.140
Basma P300 lat	0.37±0.01	0.42±0.01	0.41±0.01	0.42±0.01	0.078



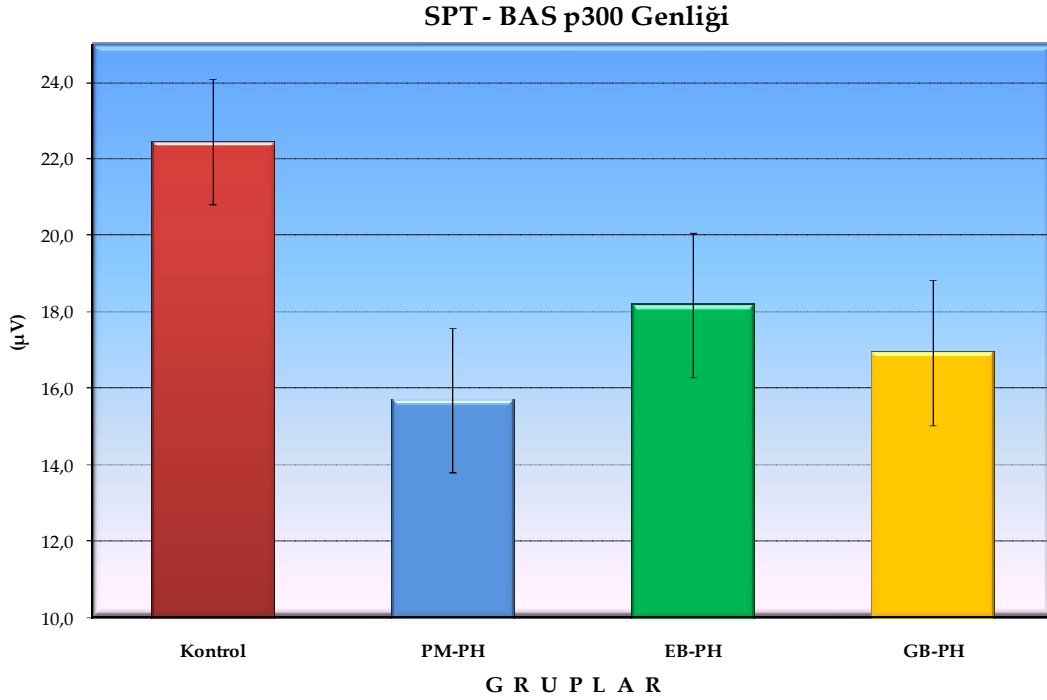
Şekil 4-8: Görsel SPT Testinde Bas N140 latansının gruplara göre dağılımı.

SPT testinin Bas koşulunda gruplar arasında N140 latansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($F(3,35)=4.22$; $p=0.012$). Post-hoc analizlerde bu farkın EB-PH ($p=0.049$) ve GB-PH ($p=0.018$) gruplarının kontrol grubundan anlamlı derecede daha uzun N140 latansına sahip oldukları görüldü (Tablo 4-12) (Şekil 4-8).



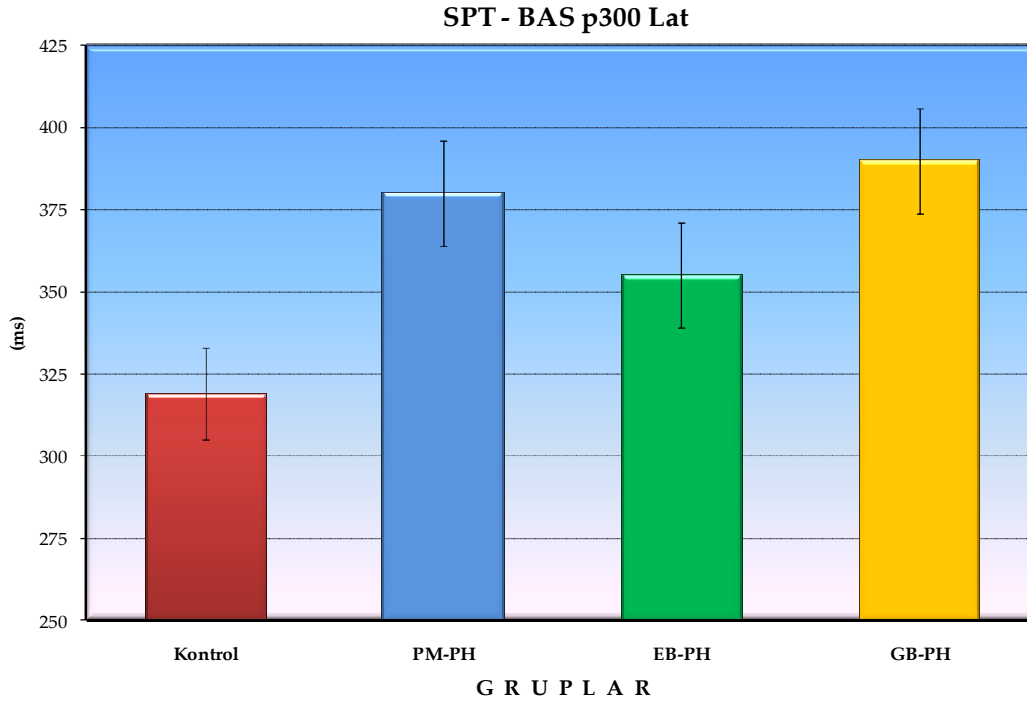
Şekil 4-9: Görsel SPT Testinde Bas P200 latansının gruplara göre dağılımı.

Ayrıca SPT testinin Bas koşulunda p200 latansı açısından da gruplar arası anlamlı bir fark bulundu ($F(3,35)=5.64$; $p=0.003$). Post hoc analizlerde bu farkın kontrol GB-PH grubunun kontrol grubundan anlamlı derecede daha uzun P200 latansına sahip olmasından kaynaklandığı saptandı ($p=0.002$) (Tablo 4-12) (Şekil 4-9).



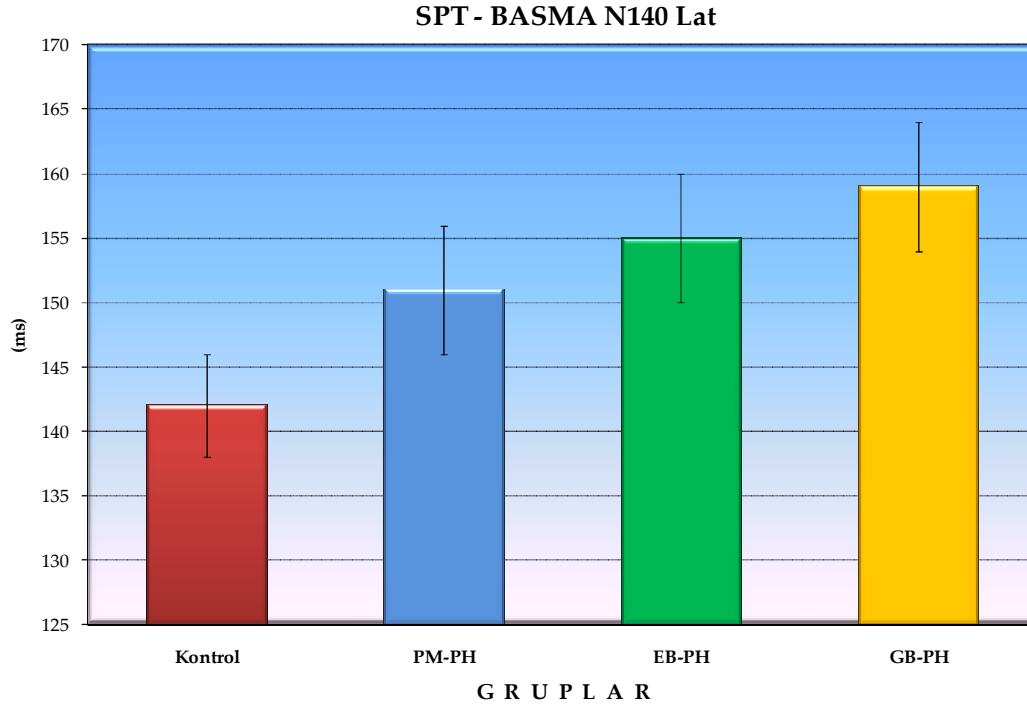
Şekil 4-10: Görsel SPT Bas koşulunda p300 genliğinin puanının gruplara göre dağılımı

SPT testinin Bas koşulunda elde edilen p300 genliği de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklıydı ($F(3,35)=2.90$; $p=0.048$). Post hoc analizlerde bu farkın PM-PH grubunun kontrol grubundan anlamlı derecede daha küçük P300 genliğine sahip olmasından kaynaklandığı bulundu ($p=0.063$). (Tablo 4-12) (Şekil 4-10).



Şekil 4-11: Görsel SPT Testinin Bas koşulunda P300 latansının gruplara göre dağılımı

SPT testinin Bas koşulunda elde edilen P300 latansları da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark göstermekteydi ($F(3,35)=4.68$; $p=0.007$). Yapılan post hoc analizlerde bu farkın gerek PM-PH ($P=0.038$) gerekse GB-PH ($p=0.011$) gruplarının P300 latanslarının kontrol grubundan anlamlı derecede daha uzun olmasından kaynaklandığı saptandı (Şekil 4-11) (Tablo 4-12).



Şekil 4-12:Görsel CPT Basma N140 lat puanının gruplara göre dağılımı

SPT testinin Basma koşulunda ise gruplar arasında N140 latansının istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılaştığı görüldü ($F(3,35)=4.28$; $p=0.011$). Post hoc analizlerde bu farkın GB-PH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun N140 latansından kaynaklandığı belirlendi ($p=0.016$) (Tablo 4-12) (Şekil 4-12).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, parkin mutasyonu bulunan hastalardaki kognitif durumun ayrıntılı değerlendirilmesiydi. Bu nedenle parkin mutasyonu bulunan 9 hasta, aynı eğitim ve yaşlardaki 12 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu, 9 erken başlangıçlı ve 9 geç başlangıçlı Parkinson hastasıyla karşılaştırıldı. Kognitif değerlendirme geniş bir nöropsikolojik test bataryası ve olaya ilişkin potansiyel kayıtlamaları ile yapıldı. Böylelikle literatürde sınırlı sayıda veri bulunan Parkin mutasyonu olan hastaların kognitif süreçleri ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi elde edildi. Buradaki çalışmada literatürde şimdiye kadar kullanılmamış bir yöntem olan OİP kayıtlamalarından da yararlanıldı.

Parkin genindeki mutasyonlar ilk olarak 1998 yılında Japonya'da juvenil başlangıçlı otozomal resesif geçiş gösteren bir ailede tespit edilmiştir. Parkin bağlantı analizi ve pozisyonel klonlama yöntemi ile tanımlanmış, altıncı kromozomda bulunan ve 12 ekzondan oluşan büyük bir gendir (80). Parkin geni mutasyonları otozomal resesif ailesel olguların yaklaşık %50'sinden ve 20 yaş altı sporadik olguların ise yaklaşık %50'sinden sorumludur. (76) Klinik olarak İPH ile yakın benzerliklere sahiptir, fakat başlangıç yaşı daha erkendir ve daha yavaş olarak ilerler (3).

Parkin geni mutasyonlarına sahip hastaların kognitif durumları ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Ancak genel olarak literatürdeki bilgi parkin mutasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan parkinsonizmdeki kognitif işlevlerin korunmuş olduğudur. Kitada ve arkadaşları parkin mutasyonu taşıyan hastaların kognitif fonksiyonlarının normal olduğunu bildirmişlerdir (152). Lohmann ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 21 parkin mutasyonlu hastayı 23 erken başlangıçlı Parkinson hastasıyla nöropsikolojik, nörolojik ve psikiyatrik değerlendirme yaparak karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre parkin mutasyonu taşıyan hastaların, parkin mutasyonsuz erken başlangıçlı Parkinson hastalarına göre genel kognitif durumlarında ve psikiyatrik durumlarında önemli farklar bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak yazarlar Parkin mutasyonlu Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda kognitif işlevlerin normal kaldığı sonucuna varmışlardır (153).

Parkin mutasyonu bulunan hastaların kognitif süreçlerini inceleyen bir başka çalışmayı Benbunan ve arkadaşları yapmışlardır. Bu çalışmada, parkin gen mutasyonu

taşıyan ve uzun süreli semptomları (>20 yıl) bulunan iki erkek kardeşin kognitif performanslarını aynı yaşlardaki (50 civarında) erken başlangıçlı dört Parkinson hastasıyla karşılaştırmıştır. Parkin geninde mutasyon bulunan hastalarda kognitif bozulma varlığı saptanmış ve parkin mutasyonlarının sadece motor bozukluklara değil aynı zamanda genel bir kognitif disfonksiyona yol açtığı bildirilmiştir (154).

Çalışmamızdaki hastaların hiçbirisinde demans öyküsü yoktu. Katılımcıların nöropsikolojik performanslarını etkilememesi için ileri motor bozukluğu olan, baskın elini kullanamayan ve belirgin dizartrisi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hasta gruplarının mini mental durum testinin puanları kontrol gruplarına göre anlamlı olarak farklıydı. Ancak bu farklılık hiçbir hastada kritik değerlerin altına inmiyordu.

Hastaların ve kontrollerin hiçbirinde reaktif depresyon anamnezi veya semptomları varlığı yoktu. Bununla uyumlu olarak gruplar arasında Beck depresyon skalası puanlarında anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubunda nöropsikolojik test performansını ve OİP kayıtlamalarını etkileyecek depresyonun olmaması yapılan incelemelere olan güvenirliliği arttırmaktadır.

Dikkat

Dikkat testlerin tamamındaki performansı etkileyebilecek bir kognitif işlevdir. Diğer tüm testlere ilişkin sonuçların yorumlanmasında global dikkat performansını göz önünde bulundurmak gereklidir. Görsel dikkat testlerinde çeldirici unsurların varlığında İPH'lı hastaların kontrol grubundakilere göre dikkatlerinin daha kolay kesintiye uğradığı bildirilmiştir (155). Erken evre Parkinson hastalarını ileri evre hastalar ve normal kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada kognitif yükün az olduğu bir reaksiyon zamanı testinde erken evre hastalar kontrollerle aynı performansı gösterirken, kognitif yük arttıkça performansları ileri evre PH' lılarla benzemeye başlamıştır.(98)

Çalışmamızda ileri ve geri sayı menzillerinin toplamaları açısından parkin mutasyonlu grup ile diğer gruplar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastalarımızda belirgin dikkat bozukluğu bulunmamasının nedeni erken evrede olmaları ile açıklanabilir.

Dil

Çalışmamızın önemli sonuçlarından biri parkin mutasyonlu grubun kontrol grubuna oranla belirgin bir adlandırma bozukluğunun olmasıdır. Aynı zamanda erken ve geç başlangıçlı PH grubunun da kontrollere göre önemli ölçüde adlandırma bozukluğu olduğunu bulduk. İleri evredeki Parkinson hastalarında nesneleri adlandırma zorluğu ve kelime bulma güçlüklerine sık rastlanması daha önce yapılan bazı çalışmalarda bulunmuştur (95).

Demansı olan ve olmayan Parkinson hastalarında isimlendirme güçlükleri, spontan konuşmanın azalmış bilgi içeriği, bozulmuş cümle kavrayışı, özellikle karmaşık cümlelerin kavrayışında bozulma gibi diğer bozuklukların hepsi Alzheimer hastalığına göre anlamlı derecede azda olsa tanımlanmıştır (156). Bizim çalışmamızda saptanan adlandırma bozukluğu bulguları literatürde daha çok ileri evrelerdeki hastalarda bildirilmiştir. Benbunan ve ark. parkin mutasyonu bulunan iki hasta ile yaptığı araştırmada iki kardeşten demansı bulunan büyük kardeşin test bulgularında adlandırmada hafif bir bozukluk saptamışlardır (154).

Karmaşık Görsel Algı

Yüz tanıma testleri ve Benton'un çizgi yönünü belirleme testi klasik olarak saf algısal ve daha çok posterior parietal korteksten düzenlenen işlevlere ait testlerdir. Manipülasyon gerektirmeyen bu testler sağ görsel- algısal testler olarak adlandırılır ve sağ hemisferin posteriyor yapılarının bütünlüğüne daha fazla bağımlıdır. Benton çizgi yönünü belirleme testi ve yüz tanıma testi zaman sınırlı ve motor beceriye dayanmadığı için vizüo-spasyal işlevlerin daha sağlıklı ölçüldüğü düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızdaki bulgulara göre, yüz tanıma testinde kontrol grubu ile parkin mutasyonlu hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşılık kontrol grubu ile erken başlangıçlı Parkinson hastaları arasında çok az bir anlamlı fark bulunurken, geç başlangıçlı Parkinson grubuyla önemli ölçüde anlamlı fark bulundu. Çizgi yönü belirleme testinde ise kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu. Bulgularımızdaki çizgi yönünü belirleme ve yüz tanıma performansları arasındaki bağ ilginçtir. Çizgi yönünü belirlemenin mekan analizi özellikleri taşıyan ve alt yapısı frontal göz alanına bağlanan dorsal vizüel işleme yolu, yüz tanımanın ise hipokampus'a bağlanan ventral vizüel işleme ile ilintili olduğu düşünülebilir. Parkin

mutasyonunda yüz tanınmanın korunmuş olması, buna karşın çizgi yönünü belirlemenin bozulmuş olması frontal mekanizmalarla yorumlanabilir.

Cummings ve Huber yaptıkları bir çalışmalarında, görsel-mekânsal bozulmalar hastalık süresi boyunca belirli bir akış gösterdiğini; ilk evrede çizgi oryantasyonun, orta evrede resim tanınmanın, ileri evrede de ise yüz tanınmanın bozulduğunu belirtmişlerdir (94,102). Bu çalışma bizim çalışmayı destekleyen bir bulgudur. Biz de çalışmamızda geç başlangıçlı Parkinson hastalığında yüz tanınmanın kontrollere göre önemli ölçüde etkilenmiş olduğunu, aynı zamanda Parkinson grupların hepsinde çizgi oryantasyonunun bozulmuş olduğu bulduk. Başka bir çalışmaya göre PH'da bildirilen görsel-uzaysal bozulmalar, algısal yargılamayı gerektiren karşılaştırma, bütünleştirme ve açısal oryantasyon becerilerine yöneliktir (157).

Yürütücü işlevler

Yürütücü işlevler genel olarak amaca yönelik davranışın düzenlenmesinde rol oynayan planlama, soyutlama, çalışma belleği ve uygunsuz enterferansın inhibisyonu gibi görevleri içerir. Bu işlevler farklı nöropsikolojik araçlarla ölçülebilen yeteneklerdir. ve prefrontal korteks tarafından yönetildiği kabul edilir.

Erken evre PH'lının yürütücü işlevlere duyarlı nöropsikolojik testlerle sınındığı çalışmalarda tutarlı bir biçimde, diğer kognitif işlevler göreceli olarak korunur veya yürütücü işlevlere bağlı olarak bozulmalar saptanırken, yürütücü işlevlerin bozulduğu saptanmıştır. Örneğin daha önce yapılan bir çalışmada PH'da WCST'de kavramlaştırma ve kuralı bulma, kuralı sürdürme güçlükleri, perseverasyon eğilimleri bulunmuştur (158).

Çalışmamızda Wisconsin kart eşleme testinde, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Anlamlı görülen tek farklılık ise kurulumu sürdürmede başarısızlık puanıdır. Bu kategorideki bozukluk erken başlangıçlı Parkinson grubuyla diğer gruplar arasında saptandı. Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, katılımcının art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısıdır. Er'in 1996 yılında yaptığı bir araştırmasında perseveratif olmayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının, işlem belleği ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (159). İşlem belleğinin sözel ve görsel-uzamsal bilgiye hassas iki alt bileşeni olduğu ve merkezi bir

yöneticinin de bunlar arasındaki dengeyi sağladığı düşünülmektedir (160). Merkezi yöneticinin işlevlerinden birinin üzerinde işlem yapılacak bilgiye dikkati yönlendirmek olduğu kabul edilmiştir. İşlem belleğinin merkezi yöneticisi bu nedenle denetleyici dikkat sistemi olarak da adlandırılmaktadır (161). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda erken başlangıçlı Parkinson hasta grubunun kurulumu sürdürmede başarısızlık puanının diğer gruplara göre anlamlı farkın olması bu grubun dikkatini teste tam olarak veremediğini düşünülebilir. Her ne kadar bu bozukluk dikkat testlerine yansımaya da WCST’ten elde edilen sonuçların daha hassas olmasından kaynaklanabilir.

Dikkat ve sebatlılığı içine alan karmaşık zihinsel izlemeler yürütücü işlevlerin en önemli etmenlerinden biridir. Sebatlılığı değerlendirmek için kullanılan kelime akıcılığı testlerinde belirli bir kategoriden (hayvanlar) kelime türetme görevinde kontrol grubuyla erken ve geç başlangıçlı Parkinson grubuyla anlamlı bir fark bulduk. Buna karşın Parkin mutasyonlu grupla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Fonemik akıcılıkta (belirli bir harften kelime türetme) K harfinde kontrol grubuyla Parkin mutasyonlu grup arasında önemli ölçüde anlamlı fark bulundu. Kelime akıcılığı testinde S harfinde perseverasyon puanında kontrol grubuyla erken ve geç başlangıçlı grup arasında anlamlı bir fark bulundu. Bu bulgulara dayanarak çalışmamızda, parkin mutasyonu bulunan grubun fonemik akıcılığın önemli ölçüde diğer gruplara göre kötü olduğunu bulduk. Buna karşın semantik akıcılıkta herhangi bir bozulmanın olmadığı bulgularına rastladık.

Parkinson Hastalığı’nda, sözel metaryali sistematik biçimde arama ve geri çağırma gerektiren “sözel akıcılık” becerisi bozulmuştur (94). Fakat kelime akıcılığın fonetik ya da semantik nitelikte bir bozulma gösterdiğine yönelik uzlaşma yoktur. Bazı çalışmalarda semantik akıcılığın fonemik akıcılıktan daha çok etkilendiği belirtilmiştir (82,87,89,100). Demakis yaptığı bir çalışmada ise fonemik akıcılığı daha belirgin bozulduğunu belirtmektedir (162). Baran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada demansı bulunmayan Parkinson hastalarını kontrol grubuyla sözel akıcılık ve WCST performansları açısından karşılaştırmışlardır. Parkinson hastalarını tüm sözel akıcılık görevlerinde kontrollere göre düşük performans gösterdiğini bulmuşlardır (163).

Benbunan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sözel akıcılığı her iki kardeşte de düşük bulmuştur. Bu hastaların demanslı olduğu göz önüne alınmalıdır. Ancak yine de bu bulgu, zihinsel bir diziyi sürdürme zorluğu bakımından dikkat çekicidir. Büyük

kardeş kategori ve harf akıcılığı konusunda zorluk yaşamıştır. Bu sonuç, sözel akıcılığın Parkinson hastalarının zihinsel durumlarıyla ilişkili olduğunu ve harf akıcılığı (fonemik) bozukluğunun genellikle anlamsal (semantik) akıcılıkla ilgili bozukluktan daha öne çıkan bir durum olduğu görüşünü desteklemektedir (154). Bizim çalışmayı destekleyen bir bulgudur. Sözel akıcılığın K harfinde Parkin mutasyonlu grup hem kontrollere hem de erken başlangıçlı hasta grubuna göre kötü bir performans göstermiştir.

Uygunsuz cevabın inhibisyonunu değerlendirdiğimiz testler orbitofrontal işlevleri ölçüyor olmaları nedeniyle özellikle önemliydi. Stroop Testleri algısal kurulumu değişen istekler karşısında ve bir “bozucu etki” altında değiştirebilme; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar (135). Bizim çalışmamızda parkin mutasyonlu grup ile Geç başlangıçlı Parkinson kontrollere göre Stroop testinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu iki grup daha fazla yanlış yapmışlardır. Bu da uygunsuz cevabın inhibisyonunda güçlük yaşadıklarını göstermektedir. İz çizimi testinin A (sayıları çizgiyle birbirine bağlama) ve B (sayı ve harfleri yönergeler doğrultusunda çizgiyle birbirine bağlama) bölümünde hasta grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yavaştı. Enterferans bölümünde ise geç başlangıçlı Parkinson hasta grubu, diğer gruplara göre hızları anlamlı derecede yavaştı.

Yukarıdakine benzer şekilde Benbunan ve arkadaşları bildirdikleri vakalarda parkin mutasyonu saptanan iki kardeşte Stroop ve iz sürme testinde değiştirebilme becerilerinde bozulmalar bulmuştur (154).

Sonuç olarak parkin mutasyonu olan Parkinson hastalarında yürütücü işlevlerinde kontrollere göre bazı bozulmalar olduğunu tespit ettik.

Bellek

Çalışmamızdaki nöropsikolojik bulgular Parkinson hastalarında bellek bozukluğunun varlığını da ortaya koymaktadır. Ancak bu, bellek bozukluğu daha çok geri çağırma mekanizmalarının ve etkin öğrenme stratejileri geliştirme becerilerinin bozuk olabileceğine işaret eden bir nitelik taşımaktadır. Sözel bellek süreçleri testinde 3 gruptaki hastalar normal kontrollere göre toplam öğrenme ve en yüksek öğrenme skorlarında kötü bir performans sergilemişlerdir. Uzun süreli bellek hakkında bilgi veren toplam hatırlama skorlarında ise parkin mutasyonlu grup ile erken başlangıçlı

Parkinson hasta grubu kontrollerle aynı performansı sergilemişlerdir. Yani çoktan seçmeli bir listeyle birlikte bütün kelimeleri hatırlamışlardır. Geç başlangıçlı Parkinson grubu ise çoktan seçmeli bir liste olmasına karşın bazı hastalar bütün kelimeleri hatırlamamışlardır ve toplam skorda kontrol grubuna göre daha kötü bir performans sergilemişlerdir. Erken başlangıçlı ve parkin mutasyonlu gruplarda ipucu veya seçeneklerle birlikte hastaların performanslarının yükselmesi depolama sorunundan çok geri çağırma sorunları olduğunu göstermektedir. Fakat geç başlangıçlı Parkinson hastalarında tanıma listelerine karşın bütün kelimeleri hatırlamamaları ve kontrollere göre kötü bir performans göstermeleri depolama işlevlerinde bir sorun olabileceğine işaret etmektedir. Bu durum depolama yeteneğinin hastalık ilerledikçe daha çok etkilenebileceği izlenimi vermektedir.

Benbunan'ın çalışması bizim bulguları destekler niteliktedir. Kendi çalışmasında bellek süreçleriyle ilgili, küçük kardeşin anlık serbest hatırlama ve gecikmeli serbest hatırlamasında hafif bir bozukluk tespit etmiştir. Bu durum, yeni bilgiyi geri almada spesifik bir bozukluk olduğunu ortaya çıkarır ki bu Parkinson hastalarında genellikle gözlenen bir durumdur (154, 164). Büyük kardeşte ek olarak hem anlık hem de gecikmeli hatırlamada bozukluk ve ileri derecede bir depolama bozukluğu görülmüştür. Aynı zamanda büyük kardeşin demans bulgularının olması bunda etken olmuş olabilir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda İPH'da bellek bozukluğunun limbik tipte olmadığı ve daha çok bellekteki bilgilere ulaşmada güçlüğüne bağlı olduğu bulunmuştur (165-168). Yeni bilgi depolanır ancak kolayca geri çağırılamaz. İpucuyla yardım veya tanıma listelerinde, hastaların performanslarının arttığı bildirilmiştir (76, 83 84). Birçok çalışmadan çıkan ortak sonuç, bellek kusurlarının kognif işlevlerdeki bozulmalardan kaynaklandığı ve bu bozulmaların da belleği etkilediğidir (7, 76, 83, 84, 93). Bu değişimlerinin nedeninin nöroanatomik temelini bazal ganglia ve frontal lobları bağlayan nöronal döngülerdeki progresif dopamin eksikliğinin yol açtığı bir bozulma olduğu sanılmaktadır (169).

Pillon ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Parkinson hastalarının bellek performanslarının, yürütücü işlev test skorları ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (168, 170).

Eskiden limbik sistem tüm bellek süreçlerinden sorumlu olarak düşünülmekteydi. Fakat şimdiki bilgilerle birlikte limbik sistemin uzun süreli belleğe

aktarma ve izleyen konsolidasyon için bir kapı olduğu kabul edilmektedir. Frontal sistem ise diğer kognitif süreçlerdeki idari rolüne paralel bir biçimde bilgilerin nerede depolandığı ve bu bilgilere nasıl ulaşılacağı konusunda, yani “geri çağırmada” etkin rol oynar. Dolayısıyla buradaki bulgular frontal işlev bozukluğuna sekonder bir bellek bozukluğuna işaret etmektedir.

Bizim çalışmamızdaki bulgular PH’ lıların yeni bilgi öğrenme ve hatırlama güçlüklerinin bir limbik bozukluktan ziyade öğrenme sırasında kullanılması gereken planlama, organizasyon ve daha önce kaydedilmiş bilgiye ulaşarak geri getirme yeteneklerinin frontostriatal tutulum nedeniyle bozulmasından kaynaklandığını görüşüne temel oluşturmaktadır. Bilgi aslında kaydedilmektedir. Ama bir arşivlenme sorunundan dolayı bu kaydedilmiş bilginin nerede saklandığı bulunamadığından, kendiliğinden hatırlanamayan bilgiler ipucu veya tanıma listeleriyle birlikte doğru olarak tanınır (97).

Parkinson hastalarında tanıma belleğinin korunduğu belirtilse bu bulguların tartışmalı olduğuna yönelik eğilimler de vardır. Tanıma belleği ikili bellek süreci modeline göre iki alt sürece hizmet eder. Bunlardan biri “yeniden hatırlama” diğeri ise “aşına olma”dır. Bellekte var olan bir anın bağlamsal ipuçlarıyla açık seçik hatırlanabilmesi yeniden hatırlamadır. Bu işlem sırasında aktif olan bölgeler, prefrontal korteks, parietal korteks ve hippokampal bölgelerdir. Aşına olma ise yakın zaman öncesinde karşılaşılan uyarıların bağlamının farkına varılmaksızın sezilebilmesidir. Bu da parahippokampal ve peririnal kortekstedeki aktivasyona bağlıdır. PH, hem prefrontal korteksi, hem de mediyal temporal lob yapılarını etkilediğinde her iki bozulmanın da PH’ da olması beklenmiş, ancak bulgular, PH’ da “tanıdık olma”nın bozulduğunu ancak yeniden hatırlamanın bozulmadığını göstermiştir (94).

Sonuç olarak literatür gözden geçirildiğinde ve kendi çalışmamızın bulgularına baktığımızda Parkinson hastalarında ve parkin mutasyonu saptanan hastalarda bir çok alanda bilişsel kayıpların görüldüğü saptanmıştır. Fakat dil, görsel-mekansal işlevler ve hafızada yaşanan gerilemelerin yönetici işlev bozulmalarına bağlı olabilmesi ve bundan etkilenmesi net bir sonuç çıkarmamızı güçleştirmektedir.

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP)

Öncelikle gerek işitsel oddball gerekse görsel sürekli performans testi (SPT) sırasında elde edilen davranışsal bulgular tartışılıp, ardından Olaya İlişkin Potansiyel bileşenlerinde gözlenen farklar ele alınacaktır.

İşitsel oddball paradigmasında kaçırılan hedef uyaran sayılarını (basması gerektiği yerde basmama) karşılaştırdığımızda; tüm gruplar arasında anlamlılığa yaklaşan bir fark olduğu saptandı. İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ile parkin mutasyonlu Parkinson hastaları arasındaki fark anlamlı iken, diğer Parkinson grupları ile kontrol grubu veya parkin mutasyonlu Parkinson grubu arasında fark yoktu. Erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastaları ile kontrol grubu arasında hedef uyarıların kaçırma sayısı açısından fark yokken, parkin mutasyonlu Parkinson hastalarının kontrol grubundan daha fazla hedef uyarı kaçırması dikkat çekicidir. Hedef olmayan uyarılarda düğmeye hatalı basma sayıları açısından ise dört grup arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır.

Benzer sonuçlar hedef uyarılara karşı elde edilen reaksiyon zamanlarında da görülmektedir. Parkin mutasyonlu Parkinson grubunda hedef uyarılara verilen motor yanıtın reaksiyon zamanı kontrol grubundan anlamlı derecede uzunken, hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı Parkinson hastaları ile kontrol grubu arasında bir reaksiyon zamanı farkı saptanmadı.

Çalışmamızda kullandığımız diğer paradigma, görsel sürekli performans testi idi. Sürekli performans testi ile elde edilen davranışsal bulgular da oddball paradigmasıyla elde edilenlerle uyumluydu. Sürekli performans testinde kaçırılan hedef uyaran sayısı parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında kontrol grubundan daha yüksekken, erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarıyla kontrol grubu arasında bir fark göstermiyordu.

Görsel sürekli performans testindeki hedef uyarılara karşı ölçülen reaksiyon zamanları da işitsel oddball paradigmasında olduğu gibi parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında kontrol grubundan anlamlı derecede daha uzunken, erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarında kontrol grubundan farklı değildi. Bunun dışında, ilginç olan bir nokta parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında elde edilen reaksiyon zamanlarının geç başlangıçlı Parkinson hastalarından da daha uzun olmasıydı.

Basit ya da seçime dayalı reaksiyon görevleriyle ilgili geçmiş birçok çalışmada Parkinson hastalarında kontrol gruplarına göre daha fazla hatalı yanıt ve daha uzun reaksiyon süreleri bildirilmektedir. Tachibana ve arkadaşlarının (171) yaptıkları bir çalışmada, Parkinson hastalarında Bas/Basma testindeki reaksiyon sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olduğu bildirilmiştir. Yine benzer bir çalışmayı Bokura ve ark. (172) 13 demansı olmayan Parkinson hastası ile 14 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada, Parkinson hastalarında yanıt inhibisyonunu değerlendirmek için sürekli performans testi uygulanmış, Parkinson grubunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla hedef uyararı kaçırdıkları ancak reaksiyon süresi bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular bir yandan parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında normal kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek bulduğumuz kaçırılmış hedef uyararı sayıları ve daha uzun reaksiyon süreleriyle uyumlu görünmekle birlikte, bizim çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarıyla kontrol grubu arasında anlamlı bir farkın bulunmaması ise literatürle çelişmektedir. Ancak, bizim çalışmamızda da anlamlı bulunmamakla hem erken hem de geç başlangıçlı Parkinson hastalarında kontrollerden daha fazla hedef uyararı kaçırılmış ve daha uzun reaksiyon sürelerine gereksinim duyulmuştur. Bu çalışmada kontrol grubuna göre parkin mutasyonu içermeyen her iki Parkinson grubunda da gerek kaçırılan hedef uyararı sayısı, gerekse reaksiyon zamanı açısından kontrol grubundan anlamlı bir fark saptanmamış olması deney gruplarındaki katılımcı sayısının söz konusu makalelerdeki katılımcı sayısına göre daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, bizim çalışmamızdaki asıl ilginç olan nokta parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında her iki davranışsal değişkenin de erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarına göre daha belirgin derecede etkilenmiş olmasıdır.

İşitsel oddball testinde N100 ve p200 latans ve genlikleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. N100 potansiyeli uyarandan sonraki 90 ile 200 ms içerisinde tepe yapan bir negatif defleksiyondur. İşitme kortekslerindeki birincil işitsel işlemlerin yanı sıra dikkatten de etkilenen vertex potansiyeli olarak adlandırılan bir bileşen de içeren N100 uyararının tekrarlanması durumunda hızla habitüe olarak kaybolur. Uyararı özelliklerindeki herhangi bir değişiklik bu uyumun bozulmasına ve N100

genliğinin artmasına yol açar. Biz çalışmamızda oddball testinde N100 latans ve genliklerinde kontrol grubuyla Parkinson hasta grupları arasında anlamlı bir fark elde etmedik. Bu potansiyelin latans ve genliğinin hastalarda da normal olması, birincil duysal bir sorun olmamasıyla uyumludur. Ayrıca, bu bulgular çerçevesinde, dikkatin erken dönemdeki duysal işlemler üzerindeki etkileri bağlamında da hasta gruplarında normal kontrollerle belirgin bir farkın olmadığı söylenebilir.

Görsel sürekli performans testinde, tüm görsel Olaya İlişkin Potansiyel ölçümlerinde olduğu gibi oksipital alanda 100 ms civarında pozitif (p100) ve 140 ms civarında negatif bir sapma (N140) ölçülürken 200 ms civarında işitsel paradigmalarda da olduğu gibi fronto-pariyetal dağılımlı bir pozitif potansiyel (p200) ölçülmektedir.

Görsel modalitedeki sürekli performans testinin gerek Bas gerekse Basma koşullarında p100 genlik ve latanslarında gruplar arası bir fark saptanmamıştır. Büyük ölçüde görsel korteksteki erken duysal işlemleri yansıtan p100 dalgasında, işitsel modalitede N100 potansiyelinde gözlenen şekilde, hasta ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmamış olması, Parkinson hastalarında erken duysal işlemler açısından kontrollerden belirgin bir farkın olmadığı bulgumuzu doğrulamaktadır. Buna karşın Bas koşulunda N140 latansı erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Sürekli performans testinin Basma koşulunda da N140 latansı geç başlangıçlı Parkinson hastalarında kontrol grubundan daha uzun bulunmuştur. Her iki durumda da Parkin mutasyonlu Parkinson hastalarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu dalga uyarının fiziksel özelliklerinden etkilenme ve uyarının başlangıcı ya da sonlanmasına yanıt olarak da oluşabilme ve dikkatten etkilenme özelliklerine sahiptir. Özellikle dikkatin uyarana yönltilmesi halinde N140 genliklerinde artış görülmektedir. Dikkatten belirgin şekilde etkilenen N140 potansiyelinin erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarında etkilenmiş olması, işitsel modaliteden farklı olarak görsel modalitede erken dikkat süreçlerinin etkilendiği yönünde bir bulgudur.

Sürekli performans testinin Bas koşulunda p200 latansı geç başlangıçlı Parkinson hastalarında kontrol grubundan anlamlı derecede daha uzunken, diğer gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uyarın sınıflamayı yansıttığı düşünülen p200

potansiyeli ile ilgili bu bulgu geç başlangıçlı Parkinson hastalarında hedef uyarının ayırmsanması ile ilgili süreçlerin etkilendiğine işaret edebileceği gibi, yaş ortalaması diğer gruplardan daha yüksek olan geç başlangıçlı Parkinson grubunda yaşa bağlı non-spesifik bir bulgu da olabilir.

En önemlisi, daha geç bir dalga olan p300'ün genliğinin kontrol ile PH grupları arasında farklı bulunmuş olmasıdır. İkili karşılaştırmalar p300 genliğinin her üç Parkinson grubunda da kontrollerden daha düşük olduğunu gösterirken, üç Parkinson grubu arasında p300 genliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Olasılığı az olan hedef uyarandan yaklaşık 300 ms sonra ortaya çıkan ve parietal elektrotlarda maksimum genliğe ulaşan p300 potansiyelinin genliği uyaran olasılığı ile ters, ödevin anlamı ve zorluğu ile ise doğru orantılıdır ve ödevde ayrılan kognitif kaynakların düzeyini yansıtır. P300 latansı ise uyarının sınıflanması için gerek duyulan zamanla ilişkilidir. Uyarının sınıflandırılması zorlaştıkça, p300 latansının uzadığı gösterilmiştir (116). Özetle, bu dalganın dikkat, uyaran sınıflandırma, çalışma belleğinin güncellenmesi ve karar verme süreçlerini yansıttığı düşünülmektedir (112) (115). İşitsel oddball paradigmasında her üç Parkinson grubunda da p300 genliğinin kontrollerden daha düşük olması dikkat, çalışma belleği ve karar verme süreçlerine ayrılabilen kognitif kaynakların miktarının normal deneklerden daha sınırlı olduğunun bir belirtisi olarak kabul edilebilir.

Sürekli performans testinin Bas koşulunda da p300 genlikleri gruplar arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Ancak bu kez fark parkin mutasyonlu Parkinson hastalarının p300 genliklerinin kontrol grubundan anlamlı derecede daha küçük olmasından kaynaklanırken, diğer Parkinson hastalarıyla kontrol grubu arasında ise belirgin bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında hedef uyarının tespitinde ve karar verme ve doğru motor yanıtı oluşturma gibi yürütücü işlevlerde karşılaşılan güçlüğe işaret etmektedir.

Yine sürekli performans testinin Bas koşulunda p300 latansında gruplar arası anlamlı fark gözlenmiştir. Bu fark ise parkin mutasyonlu ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarında kontrol grubunda uzamış latanslardan kaynaklanmaktadır. Parkin mutasyonlu Parkinson hastalarının Bas p300 latanslarının tıpkı geç başlangıçlı Parkinson hastaları gibi kontrol grubuna göre belirgin düzeyde uzamış olması önemli

bir bulgudur. Parkin mutasyonlu Parkinson grubunun p300 latanslarının erken başlangıçlı Parkinson grubuna göre daha uzun olması, hastalık süresi ile ilgili olabilir.

Kognitif süreçlerin en önemli elektrofizyolojik yansımalarından birisi kabul edilen p300 potansiyelinde parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında anlamlı bir değişimin olması bu hasta grubunda çalışma belleği ve yürütücü işlevler gibi kognitif süreçlerin etkilendiğine dair nöropsikolojik test sonuçlarını destekleyen en önemli bulgumuzdur.

P300'ün latansı, uyarıyı değerlendirme, kodlama, hafıza mukayesesi ve hafızaya depolama gibi bilgi işlem basamakları ile yakın ilişki içerisinde (173). Bu bilgiler nöropsikolojik bulgularla desteklenmektedir. Rosenberg, Goodin ve Aminoff gibi araştırmacılar p300 kayıtlarının Alzheimer Hastalığı ve Parkinson Hastalığı demansı gibi demansiyel sendromların ayırıcı tanısında kullanılabileceğini söylemektedir (174). Araştırmalarda İPH'de yaş ve hastalık süresi arttıkça p300 latansının da arttığı ileri sürülmüştür (11,12). Takeda ve arkadaşları demansı olan Parkinson hastalarının P300 latanslarında kontrol grubuna oranla belirgin uzama olduğunu saptamışlardır (10). Tachibana ve arkadaşları Parkinson hastalarındaki kognitif yavaşlamaları tespit etmek amacıyla 29 demansı olmayan Parkinson hastasını 19 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında Parkinson hastalarında Bas-P300 latanslarının kontrol grubundakilerine göre anlamlı derecede uzun bulmuşlardır (175). Bu bulgular bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Özetle, gerek reaksiyon zamanı ve ödevlerdeki hataların sayısındaki anlamlı yükseklik gerekse p300 gibi önemli kognitif olaya ilişkin beyin potansiyellerinin genliklerinde azalma ve latanslarında uzama şeklindeki bulguların parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında da gözlenmesi ve hatta bazı koşullarda erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarından daha ağır basıyor olması, nöropsikolojik testlerden elde ettiğimiz bulgularla birlikte ele alındığında, parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında kognitif bozulmanın diğer Parkinson hastalarına göre daha belirsiz olması yönündeki inanışa aykırıdır. Literatürde, parkin mutasyonlu Parkinson hastalarını gerek sağlıklı kontroller gerekse erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarıyla bir arada kıyaslayan kognitif elektrofizyoloji ve nöropsikoloji çalışmalarının bulunmamasından kaynaklanan

bu görüşün aksine, bu çalışmada elde edilen veriler parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında yürütücü işlevler başta olmak üzere birçok kognitif boyutta bozukluklar oluştuğunu gerek nöropsikolojik düzeyde ortaya koymakta gerekse elektrofizyolojik olarak kanıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Adler CH, Le Witt PA Parkinson's disease. İçinde Ahlskog JE, editör. *Etiologic Considerations In: Parkinson's disease and movement disorder*. New Jersey: Humana Press; 2000. pp. 91-100
2. Cordato DJ, Chan DKY. Genetics and Parkinson's disease. *Clin Neurosci*, 2004; **11(2)**: 119-123.
3. Luckin CB, Dürr A, Bonifati V ve ark. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000;**342**:1560-7
4. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N ve ark. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal* 2003;**79**: 561-565.
5. Hietanen M, Teravainen T. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1986; **73**: 151-159.
6. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N ve ark. Cognitive inimpairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; **114**:2095-2122.
7. Emre M. What causes mentaldysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;**18(6)**:63-71.
8. Talland GA. Cognitive functions in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*1962;**135**:196 205.
9. Bloom JC, Thal LJ, Galasko D ve ark. Diagnosis and evalution of dementia. *Neurology* 1995;**45**: 211-218.
10. Takeda M, Tachibana H, Okuda B ve ark. Event related potential and visual evoked potential in patients with Parkinson's disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1993;**30**: 363-368.
11. Hayashi R, Hanyu N, Shindo M ve ark. Event related potentials, reaction time and cognitive state in patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; **60**: 429-433.

12. Hayashi R, Hanyu N, Kurashima T ve ark. Relationship between cognitive impairments, event related potentials and motor disability soores in patients with Parkinson's disease; 2 year follow-up study. *J Neurol Sci* 1996; **141**: 45-48.
13. Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I ve ark. EEG frequency analysis in demented and non demented parkinsonian patients. *Dementia* 1994; **5**: 23-28.
14. Parkinson J: *An Essay on the Shaking Palsy*. London, Sherwood: Neely & Jones,1817
15. Duvasion RC. History of Parkinsonizm. *Pharmacology and Therapeutics*. 1937;**32**: 1-17
16. Charcot JM, Vulpian A.De la Paralysie agitante. *Gaz Hebdom Med Chirurg* 8: 765-767, 816-820; 9: 24-59, 1861-1862
17. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. İçinde Rowland LP, editör. *Merritt's Textbook of neurology*. 10 th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000 pp.679-693
18. Bakaç G.*Parkinson Hastalığı. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi* İçinde Cedarbarum J, Ganher S, editör. İstanbul: Bilimsel Teknik ve Çeviri Vakfı; 1993: pp. 25-42.
19. Tarsy D. *Diagnostic criteria for Parkinson's Disease*. Taylor and Francis Boks. Florida: 2005;569-576
20. Waters CH. *Parkinson Hastalığının Tanısı ve Tedavisi*. Çev: Büyükkal B İstanbul: Turgut yayıncılık ve Tic. A.Ş; 2000
21. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri. *İ. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Sempozyum Dizisi* 2005; **42**: 249-254
22. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;**34**: 957-959
23. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 6 th ed. New York; McGraw-Hill;1997.pp.1067-1078

24. Bromberg MB. Consensus. *Supplements to Clinical Neurophysiology* 2003;**55(40)**:335-338
25. Glendinning DS, Enoka RM. Motor unit behavior in parkinson's disease. *Physical Therapy* 1994;**74(1)**:61-70
26. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinico pathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch neurol* 1993;**50**: 140-8
27. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003;**1**: 15-17.
28. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993;**60**: 595-599
29. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997;**41**: 58-64
30. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. İçinde PahtaR, Lyons KE, Koller WC editör. *Handbook of Parkinson's Disease*. 3rd edition. New York, Marcel Dekker Inc: 2003: 71-107
31. Yazar T. İdiyopatik Parkinson hastalığında motor ünite sayısı değişimi. *Uzmanlık Tezi*. İstanbul 2008: 8-10
32. Cummings LJ, Depressiyon and Parkinson's disease: a review. *American Journal of Psychiatry* 1992;**149**:443-54
33. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganare D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic functions in twins. *Ann Neurol* 1999;**45**: 577-582
34. Alan E, Gutmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England J of Med* 2003;**348**:1356-1364
35. Ghione I, Di Fonzo A, Saladino F, Del Bo R, Bresion N, Comi GP, et al. Parkinson polymorphism and environmental expose: decrease in age at onset of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2007; **28**: 698-701

36. Przedborski S, Jackson V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord.* 1998;**13**(1):35-38
37. Richardson JR, Caudle WM, Guillot TS, et al. Obligatory role for complex I inhibition in the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Toxicol Sci* 2007;**95**: 196-204.
38. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, ve ark. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996;**46**: 1275-84.
39. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;**21**: 435-40
40. Kaur D, Peng J, China SJ ve ark. Increased murine neonatal iron intake result in Parkinson-like neurodegeneration with age. *Neurobiol Aging* 2007;**28**: 907-13
41. Lee DW, Andersen JK, Kaur D. Iron dysregulation and neurodegeneration: the molecular connection. *Mol Interv* 2006;**6**: 89-97
42. Stern M, Dulaney E, Gruber S ve ark. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. *Ann Neurol* 1990;**28**: 294-295
43. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993;**43**:1173-1180
44. Michele GD, Filla A, Volpe G ve ark. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. *Mov Disord* 1996;**11**(1):17-23
45. Rosati G, Granieri E, Pinna L, Aiello I, Tola R, De Bastiani P ve ark. The risk of Parkinson' disease in Mediterranean people. *Neurolog* 1980;**30**:250-5
46. Tanner CM. Epidemiyoloji of parkinson'disease. *Neurol Clin* 1992;**10**: 317-29
47. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Ber nstein AL, Fross RD, Leimer A, Bloc DA ve ark. İncidence of Parkinson' disease: variation bye age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;**157**:1015-22

48. Lesease S, Ibanez P, Lohman n E, Pollak P, Tison F, Tazir M, et al; French Parkinson' s Disease Genetic Study Group. G 2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson' s disease. *Ann Neurol* 2005;**58**:784-7
49. Doğu O. Temel Bilimler: Epidemiyoloji ve Etiyoloji Hakkında Öğrettikleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayısı* 2008;**1(4)**:1-5
50. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;**52**:183-191.
51. Kuzuhara S, Mori H, Izimiyama N ve ark. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol* 1988;**75**:345-353.
52. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**:745-752
53. Gibb WRG. The neuropathology of Parkinsonian disorders. İçinde jankovic J,Tolosa E, editör. *Parkinson's disease and Movement disorders*. Baltimore. Williams Wilkins; 1993.pp.253-270.
54. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;**9**:357-81
55. Phillips AG, Carr GD. Cognition and the basal ganglia: a possible substrate for procedural knowledge. *Can J Neurol Sci* 1987;**14**:381-5
56. Cossette M, Levesque D, Parent A. Neurochemical characterization of dopaminergic neurons in human striatum. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2005;**11**:277-86
57. Zileli T, Baysal Aİ. *Nöroanatomi-Nörofizyoloji esasları*. Ankara, Hacettepe Ünv. Yayınları; B32, 1989,10-15.
58. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi. Ankara, ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU baskı;1998:170-179.
59. Vila M, Przedborski S, Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease, *Nature Med*,2004;**10**: 58-62.

60. Bossy-Wetzel E, Schwarzenbacher R, Lipton SA, Molecular pathways to neurodegeneration. *NatureMed*, 2004; **10**:2-9.
61. Bertoli-Avella AM, Oostra BA, Heutink P, Chasing genes in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Hum Genet*, 2004; **114**:413-438.
62. Ozansoy M, Başak N. Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.* 2004;**7(2)**: 109-120
63. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI ve ark. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996;**274**:1197-9
64. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Rourmier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, Levecque C, Larvor L, Andrieux J, Hulihan M, Waucquier N, Defebvre L, Amouyel P, Farrer M, Destée A, α -Synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; **364**:1167-1169.
65. Ibanez P, Bonnet AM, Débarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P, Agid Y, Durr A, Brice A, French Parkinson's Disease Genetics Study Group, Causal relation between α -Synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004;**364**:1169-1171
66. Luckin CB, Dürr A, Bonifati V ve ark. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000;**342**:1560-1570
67. Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK ve ark. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998;**18**: 262-5
68. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B ve ark. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998;**395**:451-2
69. Van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V ve ark. PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 2001;**69**:629-34
70. Pimentel MM, Moura KC, Abdalla CB ve ark. A study of LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Brazil. *Neurosci Lett* 2008;**433**:17-21

71. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:415-6
72. Li YJ, Deng J, Mayhew GM, Grimsley JW, Huo X, Vance JM. Investigation of the PARK10 gene in Parkinson disease. *Ann Hum Genet* 2007;**71**:639-47.
73. 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
74. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983;**2**:257-70
75. Dubois B, Pillon B, Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 1997;**244**:2-8.
76. Levin BE, Katzen HL. Early Cognitive Changes and Nondemanding Behavioural Abnormalities in Parkinson's disease. In Anderson KE, Weiner WJ, Lang AE, eds. Behavioural neurology of movement disorders. *Adv Neurol* 2005;**96**: 84-95
77. Marsden CD. The mysteries of motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenburg lecture. *Neurology* 1982;**32**: 514-39
78. Celesia GG, Wanamaker WM. Pscyhiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1972;**33**: 577-83.
79. Marras C, Rochon P, lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson's disease: a systematic rewiev. *Arch Neurol* 2002;**59**: 1724-8.
80. Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randall JL and Spoke EG. A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;**55**: 566-71
81. Locasio JJ, Corkin S, Growden JH. Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease an cognitive decline. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;**25**:94-109
82. Canavan AG, Passingham RE ve ark. The performance on learning tasks of patients in de early stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1989;**27(2)**:141-56

83. Lezak MD, Howieson DB, &Loring DW. *Neuropsychological Assessment (4th edition)*. New York : Oxford University Press; 2004.
84. Demakis GJ, The Neuropsychology of Parkinson'Disease. *Dis Mon* 2007;**53**:152-5.
85. Miller N, Allcock L, Jones D, Noble E, Hildreth AJ, Burn DJ. Prevalance and pattern of perceived intelligibity changes in Parkinson'disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**:1188-90
86. Verbaan D, Marinus J, Visser M, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HAM and van Hilten JJ. Cognitive impairment Parkinson'disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**:1182-7
87. Taylor AE, Saint-Cyr JA. Dementia prevelance in Parkinson'disease. *Lancet* 1985;**1**:1037
88. Mohr E, Fabbrini G, Ruggieri S, Fedio P, Chase TN. Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;**50**:1192-6.
89. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease on and off levodopa. *Brain* 1988;**111**:299-321
90. Eroğlu A. Hastalık sürelerine göre multipl skleroz hastalarında bilişsel etkilenme. Uzmanlık tezi, İstanbul 2000
91. Morris RG,& Worsley CL. Neuropsychological presentation of Alzheimer' disease and other neurodegenerative disorders. İçinde Hallıgan P, Kischka U, Marshall JC, editör. *Handbook of Clinical Neuropsychology*, New York: Oxford University Press; 2006.
92. Kolbjorn Bronnick K, Emre M, Lane R, Tekin S and Aarsland D. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *Brain* 2007;**130**:2887-97.
93. Carbon M, Eidelberg D. Functional imaging of sequence learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;**248**:72-7

94. Kudiaki Ç. Parkinson hastalığı ve bilişsel işlevler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayısı* 2008;**1(4)**:131-8
95. Moberg PJ. Cognitive changes in Parkinson disease. İçinde Martine R.&Duda J.editör. Parkinson disease: Mind, Mood,&Memory, National Parkinson Foundation 2005;19-31
96. Braak H, Del Trecidi K ve ark. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;**24 (2)**: 197-211.
97. Gürvit H, Emre M. Parkinson Hastalığı. İçinde Emre M, editör. Parkinson hastalığının kognitif ve davranışsal belirtileri. İstanbul: Güneş Tıp Kitab evleri;2010.pp.157-183.
98. Zimmermann P, Sprengelmeyer R ve ark. Cognitive slowing in desicion tasks in early and advanced Parkinson's disease. *Brain Cogn* 1992; **18 (1)**:60-9
99. Brown RG, Marsden CD. *Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease*; An overview, in Marsden CD, eds. Movement Disorders 2nd ed. London; butteworth, 1987;99-123.
100. Hovestadt A, De Jong GJ, Meerwaldt JD. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;**37**: 485-487.
101. Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain*. 1986;**109**:987-1002.
102. Huber GP, Arendt E. Effects of Size an Spatial Arrangements on Group Decision Making. *Acad Manage j* 1974;**17**:460-75.
103. Ergen, M. Olaya İlişkin Beyin Potansiyellerinin (OİP) Tek EEG Dilimlerinde Analizi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2008
104. Ademoğlu A., Duru D., Ergen M., İstefanopulos Y., Baykan B., Demiralp T. : Source localization of EEG and event related potentials with realistic head models (EEG ve olaya ilişkin potansiyellerde gerçekçi kafa modeli ile kaynak yerelleştirimi) 3. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, Denizli, Türkiye, 4 -11 Nisan 2004, (Poster olarak kabul edilmiştir), Özet kitabı s.15.

105. Çağlar, Ö. Hava İle Dalışın Olası Kognitif Etkileri. . İstanbul Üniversitesi Su Altı Hekimliği ve Hiberbarik Tıp AD. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2007
106. Niedemeyer E, Da Silva FL. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich: 1993. pp. 597-612.
107. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; **38**: 13-19.
108. Banaschewski T, Brandeis D. Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; **48**: 415-435.
109. Friedman D, Nessler D, Johnson R Jr. Memory encoding and retrieval in the aging brain. *Clin EEG Neurosci* 2007; **38**: 2-7.
110. Allen JJ. The role of psychophysiology in clinical assessment: ERPs in the evaluation of memory. *Psychophysiology* 2002; **39**: 261-80
111. Regan D. Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine. *Elsevier, Amsterdam*. 1989; **59**: 195-248, 436-451.
112. Polich J. P300 Clinical Utility and Control of Variability. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1998; **15**: 14-33.
113. Polich J. P300 in Clinical Applications. Niedermeyer E. and Lopes da Silva F. editörlüğünde, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, 4th Ed. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich. 1999. **57**: 1073-1091.
114. Demiralp T, Ademoglu A. Comerchero M., Polich M.: Wavelet Analysis of P3a and P3b. *Brain Topography* 2001; **13**: 251-267
115. Niedemeyer E. Da Silva F.L. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Urban & Schwarzenberg. 1993; **51**: 597-612.
116. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 Component a Manifestation of Context Updating? *Behavioral Brain Science* 1988; **11**: 355-374.

117. Verleger R, Heide W, Butt C, Kömpf D. Reduction of P3b in Patients with Temporo-Parietal Lesions. *Cognitive Brain Research*. 1994; **2**: 103-116.
118. Dursun B. Otozomal resesif geçişli Parkinson hastalığında parkin geni mutasyonlarının araştırılması. Yüksek lisans tezi. İstanbul 2008
119. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini mental state". A practical method for grading the cognitive state of the patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; **12**: 189-198.
120. Herndon R. Handbook of Neurologic Rating Scales. Demos Vermande, New York; 1997
121. Esra A. Alzheimer ve Parkinson demansında kantitatif elektroensefalografinin tanısal değeri. Uzmanlık tezi. İstanbul 2003.
122. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F: Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; **13 (4)**: 273-281.
123. Akça Kalem Ş, Öktem Ö, Emre M: Kısa Blessed oryantasyon-bellek-konsantrasyon testi (BOMC) ve standardize mini mental test (SMMT) betimsel istatistik değerlerini bir normal erişkin Türk örnekleminde saptanması. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2002; **39(2-3-4)**: 95-102.
124. Öktem Ö: Öktem Sözel bellek süreçleri testi (Ö-SBST): Bir önçalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1992; **29 (4)**: 196-206.
125. Wechsler D. *WMS-R: Wechsler memory scale-revised*. The Psychological Corporation. New York: Harcourt, Brace, Jovanovich; 1987
126. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul: 2001.
127. Eroğlu Ü. Hastalık sürelerine göre multipl skleroz hastalarında bilişsel etkilenme. Uzmanlık tezi, İstanbul:2000.
128. Mesulam M. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. İkinci baskı. Çeviri Editörü: İ. Hakan Gürvit. İstanbul, Yelkovan yayıncılık; Ocak 2004.

129. Karakaş S: *Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları*. Eryılmaz Ofset Matbaacılık. 2. baskı, 2006
130. Benton AL, Varney NR. Visuospatial judgement: A cinical test. *Arch Neurol*, 1978; **35**: 364- 367.
131. Benton AL, Hamsher K, Varney NR. *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual*. New York:Oxford University Press;1983.
132. Benton AL, Hamster K, Varney NR, Spreen O: *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. Oxford: Oxford University Pres; 1983
133. Karakaş S, Eski R, Başer E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu. Bilnot bataryası. 32. ulusal nöroloji kongresi kitabı, Türk nöroloji dergisi. İstanbul 1997
134. Keskinçilic C: Benton yüz tanıma testi'nin Türk toplumu normal yetişkin denekler üzerindeki standardizasyonu. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış yüksek lisans tezi, 1998
135. Spreen O, Straus EA. *Compendium of neuropsychological tests-administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Pres; 1991
136. Weintraub S: Mental durumun nöropsikolojik değerlendirmesi. İçinde Mesulam M editör. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. Çeviri Editörü: İ. Hakan Gürvit. İstanbul:Yelkovan Yayıncılık; 2004.
137. Heaton RK: Wisconsin card sorting test manual. Odessa (F.L): Psychological Assessment Resources, 1981.
138. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis GC. *Wisconsin card sorting test manual: revised and expanded*. Psychological Assessment Resources, Florida:1993.
139. Milner, B. Effect of different brain lesion on Card Sorting. *Archives of Neurology* 1993; **9**: 90-100
140. Milner, B. Effect of different brain lesion on Card Sorting: The role of frontal lobes. *Archives of Neurology* 1993; **9**:100-110

141. Spreen O, Straus EA. *Compendium of neuropsychological tests-administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Pres; 1991
142. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. (baskıda): İz sürme testi'nin Türk yetişkin ve yaşlı örneklemleri üzerindeki standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi*, 2007
143. Öge E. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2004
144. Parker DM, Crawford J. Assessment of frontal lobe dysfunction. *Hove* 1992.
145. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış psikoloji yüksek lisans tezi, 1997
146. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935; **18**:643-662.
147. Öktem Ö. Klinik nöropsikoloji bakış açısıyla. İçinde Karakaş S editör. *Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları*. Ankara: Eryılmaz Ofset Matbaacılık; 2006.
148. Depresyonda bilişsel bozukluklar: Beck modeline göre bir inceleme. Tegin B. Doktora tezi. H.Ü. Psikoloji Bölümü, Ankara, 1980.
149. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988; **8**:77-100.
150. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961; **4**: 53-63.
151. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, Tanaka H, Ishikawa A, Nakagawa-Hattori Y, Yokochi M, Kobayashi T, Igarashi S, Takano H, Sanpei K, Koike R, Mori H, Kondo T, Mizutani Y, Schaffer AA, Yamamura Y, Nakamura S, Kuzuhara S, Tsuji S, Mizuno Y. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet*. 1997; **60**(3): 588-596

152. Kitada T, Asakawa S, Matsumine H, Hattori N, Shimura H, Minoshima S Progress in the clinical and molecular genetics of familial parkinsonism. *Neurogenetics* 2000;**2**: 207–218
153. Lohmann E, Thobois S, Lesage S, Broussolle E ve ark. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology*. 2009;**72**(2):106-7.
154. Benbunan R. Korczyn A. D. Giladi N. Parkin mutation associated parkinsonism and cognitive decline, comparison to early onset Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004; **111**: 47–57
155. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I ve ark. Attention and fluctuating attention in Parkinson's disease with and without dementia and with Lewy bodies. *Neurology* 2002; **58**: A379.
156. Cummings JL, Darkins A, Mendez M ve ark. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Comparison of speech and language alteration. *Neurology* 1988;**38**:680-684.
157. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assesment. New York: Oxford University Press, 2004.
158. Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson' disease. *Adv Neurol* 2005;**96**:84-94.
159. Er N. Çalışma belleğinin yapısal ve işlemsel kapasitesinin faktör analitik ve deneysel çalışmalarla belirlenmesi. Yayınlanmamış Doktor Tezi. Hacettepe Üniversitesi, 1996. Ankara.
160. Baddeley AD. Essentials of Human Memeory. East Sussex Psychology Press Ltd, Publishers, 1999 s. 45-71.
161. Topçuoğlu V, Fıstıkçı N, Ekinci Ö ve ark. Sosyal Fobide Yönerici İşlevlerin Wisconsin Kart Eşleme Testi ile Değerlendirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; **20**(4):322-331
162. Demakis GJ. The Neuropsychology of Parkinson's Disease. *Dis Mon* 2007;**53**:152-5

163. Baran B, Tekcan A, Gürvit H, Boduroğlu ZA, Hanağası H, Bilgiç B. Feeling of knowing, verb processing and executive function in non-demented Parkinson's disease patient. *Cognitive Symposium* 2008; V:83.
164. Pillon B, Bollor F, Lewy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia Parkinson's disease. İçinde Cappa S editör. *Handbook oNeuropsychology, 2nd ed.* Amsterdam, 2001:311-371.
165. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekinen PJ. Recall and recognition memory systems: a comparison of Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. *Ann Neurol* 1988;**24**: 214–217
166. Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analysis. *Neuropsychology* 2000; **14**: 233–246
167. Dubois B, Malapani C, Verin M ve ark. Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson's disease. *Rev Neurol* 1994;**150**:763-770.
168. Pillon B, Deweer B, Agid Y ve ark. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1993;**50**:374-379.
169. Albin RL, Young AB, Penney JB. functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; **12**: 366–375
170. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriataldysfunction in men. *Brain* 1988;**111**:941-959.
171. Hisao T, Yasushi M, Masanaka T ve ark. Event-related potentials reveal memory deficits in Parkinson's disease. *Cognitive Brain Research* 1999;**8**: 165–172
172. Hirokazu B, Shuhei Y, Shotai K. Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005;**43**: 967–975.
173. Blandeis D. Ixhmann D: Event-relaied potentials of the brain and cognitive processes: Approaches and applications. *Neuropsychologia* 1986; **24 (1)**: 151-68
174. Goodin DS, Squires KC. Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* 1978;**101**:635-648.
175. Hisao T, Kazumi A, Yasushi M, Minoru S. Electrophysiological analysis of cognitive slowing in Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences* 1997;**149**: 47-56

ETİK KURULU KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 487

Tarih : 17/02/2009

Konu : Doç.Dr.Haşmet HANAĞASI hk,

Sayın, Doç.Dr.Haşmet HANAĞASI
Nöroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi : 20.11.2008 tarihli, 3198 sayılı yazınız,

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalı'na bağlı Nöropsikoloji Laboratuvarında Yüksek Lisans Öğrencisi Psikolog Hasan DEMİRCİ'nin yürüteceği 2009/157 dosya numaralı "Parkin mutasyonu bulunan hastalarda kognitif süreçlerin olaya ilişkin potansiyel kayıtlamaları ve nöropsikolojik testlerle incelenmesi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 21.01.2009 tarihli 01 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

Toplantı Tarihi : 21/01/2009

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

Toplantı Sayısı : 1

Sorumlu araştırmacılığını Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Haşmet HANAĞASI'nın üstlendiği ve Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalı'na bağlı Nöropsikoloji Laboratuvarında Yüksek Lisans Öğrencisi Psikolog Hasan DEMİRCİ'nin yürüteceği 2009/157 protokol numaralı "Parkin mutasyonu bulunan hastalarda kognitif süreçlerin olaya ilişkin potansiyel kayıtlamaları ve nöropsikolojik testlerle incelenmesi" başlıklı tez çalışması kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU
Etik Kurul Başkan Vekili (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Ahmet GÜL
İç Hast. A.D, Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN
Kardiyoloji A.D.

Prof.Dr. Kamili PEMBEÇİ (T.Katılmadı)
Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Sevinç EMRE
Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN
Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU
Biokimya A.D

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK (T.Katılmadı)
İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D.

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Fatma Ceyda DÖNMEZER
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK
Hukukçu

Prof.Dr.İlgin ÖZDEN (T.Katılmadı)
Genel Cerrahi A.D.

Prof.Dr. Pınar SAİP
I.Ü. Onkoloji Enstitüsü

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hasan	Soyadı	DEMİRCİ
Doğ.Yeri	Hakkari	Doğ.Tar.	23.11.1980
Uyruğu	TC	TC Kim No	18458074108
Email	pskhasandemirci@gmail.com	Tel	05332113800

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi	2003
Lise	Hakkari İ.H. Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Psikolog	Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Has.	2006-
2.	Psikolog	Deha Eğitim ve Danışmanlık	2004-2006

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	İyi		İstanbul Üniv -72

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	59.485	66.846	72.184
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	iyi
MATLAB	iyi