

MERVE ÇEBİ

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL.
ENST.**

DOKTORA TEZİ

**İSTANBUL
2018**

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

DOKTORA TEZİ

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI VE
PARKİN GEN MUTASYONU TAŞIYAN HASTALARDA
YAPISAL VE FONKSİYONEL NÖROGÖRÜNTÜLEMENİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

MERVE ÇEBİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. HAŞMET A. HANAĞASI**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Doktora Programında Doktora öğrencisi Merve ÇEBİ tarafından Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI'nın danışmanlığında hazırlanan "İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Parkin Gen Mutasyonu Taşıyan Hastalarda Yapısal ve Fonksiyonel Nörogörüntülemenin Karşılaştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 03/07/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman
Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Başar BİLGİÇ
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ
Altınbaş Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Sinan CANAN
Üsküdar Üniversitesi,
İnsan ve Toplum Bilim Fakültesi
Psikoloji Bölümü



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.

Merve Çebi (İmza)

İTHAF

Anneme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Kendisini tanıdığım ilk günden beri güleryüzünü hiç esirgemeyen, gösterdiği destek ve anlayışla beni hep motive eden, çok sevdiğim değerli danışmanım Prof. Dr. Haşmet A. Hanağası'na

Bu tez çalışmasını gerçekleştirebilmem için laboratuvarının kapılarını açan ve bana özellikle nörogörüntüleme veri analizlerinde yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Akademik bilgisinden her zaman faydalandığım ve sohbet etmekten her zaman keyif aldığım değerli hocam Doç. Dr. Başar Bilgiç'e,

Veri toplama aşamasından, analiz ve yazım aşamalarına kadar süren bu zorlu dönemde her türlü kaprisimi hoş gören ve bana çok yardımcı olan canım arkadaşlarım Dr. Ani Kçük ve Dr. Emel Erdoğan'a,

Yine bu uzun yolda gerek yardımları gerekse sohbetleriyle bana destek olan arkadaşlarım Dr. Öğ. Üyesi Ali Bayram ve Dr. Çiğdem Ulaşoğlu Yıldız'a,

Usanmadan ve keyifle katılımcılara UPDRS uygulayan sevgili Dr. Zeynep Tüfekçioğlu'na

Tezimin genetik kısımlarındaki yardımları için Prof.Dr.Zehra Oya Uyguner ve araştırma görevlisi Fatih Tepgeç'e

Beni bugünlere getiren ve okumam için tarifsiz emek veren canım anneme,

Son olarak da 'Hayatta en hakiki mürşit ilimdir, fendir' diyerek yoluma ışık tutan ulu önder Mustafa Kemal Atatürk'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 21534

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XI
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Parkinson Hastalığının Nöropatolojisi	4
2.3. Bazal Ganglia ve Parkinson Hastalığının Nörofizyolojisi	5
2.4. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri.....	8
2.4.1. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Semptomlar	8
2.4.2. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Olmayan Semptomlar	10
2.5. Genetik Geçişli Parkinson Hastalığı ve Parkin	11
2.6. Nörogörüntüleme Yöntemleri	15
2.6.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG).....	15
2.6.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)	17
2.7. Parkinson Hastalığında Bağlantısallık Çalışmaları.....	18
2.7.1. Parkinson Hastalığında Fonksiyonel Bağlantısallık	18
2.7.2. Parkinson Hastalığında Yapısal Bağlantısallık	21
2.8. Çalışmanın Amacı.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Katılımcılar	23
3.2. Klinik ve Nöropsikolojik Testler	24
3.3. MRG Verilerinin Toplanması	28

3.4. Dinlenme Durumu fMRG Veri Analizi.....	29
3.4.1. Verilerin Ön Analizi.....	29
3.4.2. Verilerin Bağımsız Bileşen Analizi	30
3.4.3. Dinlenme Durumu Ağlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması	30
3.5. Difüzyon Tensör Görüntüleme Veri Analizi	31
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demografik Bulgular	34
4.2. Klinik ve Nöropsikolojik Test Bulguları	34
4.3. Dinlenme Durumu MRG Bulguları.....	42
4.3.1. Dinlenme durumu fMRG Verilerinin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları.....	42
4.3.2. Dinlenme Durumu Ağlarının Gruplar Arası Karşılaştırma Bulguları ...	48
4.3.3. Dinlenme Durumu Ağlarının Lojistik Regresyon Analiz Bulguları.....	50
4.4. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları	55
5. TARTIŞMA	57
5.1. Klinik ve Nöropsikolojik Karşılaştırma Bulgularının Değerlendirilmesi..	57
5.2. Dinlenme Durumu fMRG Bulgularının Değerlendirilmesi.....	59
5.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi	63
5.4. Sınırlılıklar	65
5.5. Sonuç.....	66
KAYNAKLAR	67
FORMLAR	82
ETİK KURUL KARARI	93
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	96
ÖZGEÇMİŞ	97

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmiş lokus ve genler	12
Tablo 3-1: Parkin Pozitif Parkinson hastalığı grubundaki katılımcıların Parkin gen mutasyonları	24
Tablo 3-2- Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği alt kısımları	25
Tablo 4-1: Grupların yaş ve eğitim yılı değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri.....	34
Tablo 4-2: Grupların Parkinson hastalığı klinik değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri	36
Tablo 4-3: Grupların Geriyatrik Depresyon Ölçeği için ortalama, standart sapma ve p değerleri	36
Tablo 4-4: Grupların Addenbrook Kognitif Muayenesi-Gözden geçirilmiş ve Mini Mental Durum Muayenesi değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri ...	38
Tablo 4-5: Grupların Çizgi Yönü Belirleme Testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri	39
Tablo 4-6: Grupların Sembol Sayı Modalitesi Testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri	40
Tablo 4-7: Grupların Stroop Testi değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri	41
Tablo 4-8: Dinlenme durumu ağlarının ekspresyon skorları ile klinik ve nöropsikolojik değişkenlerin korelasyon analizi sonuçları	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Bazal ganglianın motor devresi	7
Şekil 2-2: Parkinson Hastalığında Bozulduğu Düşünülen Bazal Ganglia Motor Devresi	7
Şekil 2-3: Parkin geni yapısının şematik gösterimi	14
Şekil 4-1: Görsel Ağ.....	42
Şekil 4-2: Dorsal Dikkat Ağı	42
Şekil 4-3: Görsel Ağ 2	43
Şekil 4-4: Sağ Temporopariyetal Ağ	43
Şekil 4-5: Lateral Ssensorimotor Ağ	43
Şekil 4-6: Parahipokampal Ağ	44
Şekil 4-7: Görsel Ağ	44
Şekil 4-8: Sol Temporopariyetal Ağ	44
Şekil 4-9: Sensorimotor Ağ	45
Şekil 4-10: Sol Frontopariyetal Ağ	45
Şekil 4-11: Posterior Olağan Durum Ağı	45
Şekil 4-12: Sağ Frontopariyetal Ağ	46
Şekil 4-13: Olağan Durum Ağı	46
Şekil 4-14: Dikkat çekerlik Ağı	46
Şekil 4-15: Serebellar Ağ	47
Şekil 4-16: Prekuneal Ağ	47
Şekil 4-17: Posterior Singulat Korteks - Olağan Durum Ağı	47
Şekil 4-18: Parkin Pozitif PH ile sağlıklı kontrol grupları karşılaştırmasında sensorimotor ağ	48

Şekil 4-19: Parkin Negatif PH ile sağlıklı kontrol grupları karşılaştırmasında sensorimotor ağ	49
Şekil 4-20: Parkinson hastalığı grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasında sensorimotor ağ	50
Şekil 4-21: Sensorimotor ağ bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri	51
Şekil 4-22: Posterior DMN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri	52
Şekil 4-23: Prekuneal ağ bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri	53
Şekil 4-24: Parkin Negatif PH grubunda Parkin Pozitif PH grubuna göre Superior Longitudinal Fasikülde Azalmış Fraksiyonel Anizotropi	55
Şekil 4-25: Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna oranla Superior Longitudinal Fasikülde Azalmış Fraksiyonel Anizotropi	56
Şekil 4-26: Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna Kortikospinal Yolda Azalmış Fraksiyonel Anizotropi	56

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACE-R: The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (Addenbrook Kognitif Muayenesi - Gözden geçirilmiş)

AD: Aksiyal difüzyon

ADC: Apparent Diffusion Coefficient (Görünüştteki difüzyon katsayısı)

ANOVA Varyans analizi

BBA: Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Component Analysis: ICA)

BG: Basal Ganglia (Bazal Ganglia)

BOLD: Blood-oxygen-level-dependent

CN: Cerebellar Network (Serebellar ağ)

ÇYBT: Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (JLOT: Judgement of Line Orientation Test)

DAN: Dorsal dikkat ağı (Dorsal Attention Network)

DDA: Dinlenim Durumu Ağı

DMN: Olağan durum ağı (Default Mode Network)

DRT: Dopaminerjik replasman tedavisi

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

FA: Fraksiyonel Anizotropi

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FOV: Field of View (görüş alanı)

FPN: Frontoparietal Network (Frontoparietal ağ)

FSL: Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's Software Library

FWHM: Yarı yükseklikteki tam genişlik (Full Width Half Maximum)

GDÖ: Geriyatrik Depresyon Ölçeği (Geriatric Depression Scale: GDS)

GIFT: Group ICA fMRI Toolbox

GPe: Globus Pallidus Externa

GPe: Globus Pallidus Interna

H&Y: Hoehn-Yahr

KSY: Kortikospinal yolak (Corticospinal tract: CST)

LC: Lewy Cisimciği

MD: Mean Diffusivity (Ortalama difüzyivite)

MDS-UPDRS: Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği)

mm: milimetre

MMSE: Mini Mental State Examination (Mini Mental Durum Muayenesi)

MNI: Montreal Neurological Institute (Montreal Nöroloji Enstitüsü)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

N.S.: Non-significant (istatistiksel olarak anlamsız)

n: Number (sayı)

OD: otozomal dominant

OR: otozomal resesif)

PCC: Posterior Cingulate Cortex (Posterior singulat korteks)

PET: Positron Emission tomography

PH: Parkinson Hastalığı (Parkinson's Disease: PD)

PHN: Parahippocampal Network (Parahipokampal ağ)

PN: Precuneal Network (Prekuneal ağ)

RA: Rölatif anizotropi

RD: Radyal difüzyon

ROI: Region of Interest (İlgi bölgesi)

SLF: Superior longitudinal fasikül (Superior longitudinal fasciculus)

SMN Sensorimotor Network (Sensorimotor ağ)

SN: Salience Network (Dikkat çekerlik ağı)

SNc: Substantia nigra pars kompakta

SNr. Substantia Nigra pars reticulata

SPM: Statistical Parametric Mapping (İstatistiksel parametrik haritalama)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

Ss: Standart sapma

SSMT: Sembol Sayı Modalitesi Testi (Symbol Digit Modalities Test: SDMT)

STN: Subthalamic Nucleus

TBSS: Tract-Based Spatial Statistics

TE: Time of Echo (Eko zamanı)

TFE: Turbo field Echo

TMS: Transcranial Magnetic Stimulation (Transkranyal Manyetik Uyarım)

TPN: Temporoparietal Network (Temporopariyetal ağ)

TR: Time of Repetition (Yineleme zamanı)

TSE: Turbo Spin Echo

VBM: Voksel temelli morfometri

VN: Visual Network (Görsel ağ)

WKET: Wisconsin Card Sorting Test (Wisconsin Kart Eşleme Testi: WCST)



ÖZET

Çebi, M. (2018). İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Parkin Gen Mutasyonu taşıyan Hastalarda Yapısal ve Fonksiyonel Nörogörüntülemenin Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Parkinson Hastalığı (PH), bazal ganglianın substantia nigra bölgesindeki dopaminerjik kayıpla karakterize, motor ve non-motor semptomlarla ortaya çıkan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkin gen mutasyonu, otozomal resesif gen geçişli Parkinson hastalığının en yaygın formudur. Bu tez çalışmasında, Parkin gen mutasyonu olan 12 Parkinson hastası (Parkin Pozitif PH), Parkin gen mutasyonu olmayan 14 idiyopatik Parkinson hastası (Parkin Negatif PH) ve 16 sağlıklı kontrolün dinlenim durumu fonksiyonel ve yapısal manyetik rezonans görüntülemeleri ölçülmüş, klinik değerlendirmeleri yapılmış ve geniş kapsamlı bir nöropsikolojik batarya uygulanmıştır. Yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda, Parkin Pozitif PH grubunun karmaşık görsel algıyı ölçen test skorları Parkin Negatif PH grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Parkin Pozitif PH grubu ve Parkin Negatif PH gruplarında sağlıklı kontrollere göre sensorimotor ağda azalmış fonksiyonel bağlantısallık saptanmıştır. Lojistik regresyon analizlerinde ise Parkin Pozitif PH grubunun Parkin Negatif PH grubuna göre prekuneal ağda artmış fonksiyonel bağlantısallık gösterdiği belirlenmiştir. Yapısal bağlantısallık analizleri sonucunda; Parkin Pozitif PH grubunda superior longitudinal fasikülde Parkin Negatif PH grubuna göre artmış, sağlıklı kontrollere göre ise azalmış yapısal bağlantısallık tespit edilmiştir. Benzer şekilde, Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrollere göre kortikospinal yolakta azalmış yapısal bağlantısallık tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular Parkin gen mutasyonu olan hastaların beyinlerinde idiyopatik Parkinson hastalığından farklı yapısal ve fonksiyonel bağlantıların olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, Parkin mutasyonu, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon tensör görüntüleme, bağlantısallık

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 21534

ABSTRACT

Çebi, M. (2018). The Comparison of Structural and Functional Neuroimaging Findings in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease and Parkin Gene Mutation. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. İstanbul.

Parkinson's Disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder emerging with motor and non-motor symptoms characterised by dopaminergic loss in substantia nigra pars compacta in basal ganglia. Parkin gene mutation is the most common form of autosomal recessive type of genetically inherited Parkinson's Disease. In this study, resting state functional and structural magnetic resonance imaging was performed with 12 PD patients with Parkin mutation (Parkin Positive PD), 14 PD patients without Parkin mutation (Parkin Negative PD) and 16 healthy controls. Clinical evaluation tests and a comprehensive neuropsychological battery were also applied. Comparison analyses revealed that Parkin Positive PD had lower scores on complex visual perception tests. Functional connectivity analyses showed that Parkin Positive PD and Parkin Negative PD group showed decreased functional connectivity in sensorimotor network as compared to healthy controls. In addition, logistic regression analysis indicated increased functional connectivity in precuneal network in Parkin Positive PD group as compared to Parkin Negative PD. Structural connectivity analyses showed that connectivity in superior longitudinal fasciculus was increased in Parkin Positive PD group as compared to Parkin Negative PD, but decreased as compared to healthy controls. Similarly, Parkin Positive PD group was found to have decreased structural connectivity in corticospinal tract as compared to healthy controls. To conclude, these findings suggest that Parkin gene mutation might be related to structural and functional connectivity changes in the brain which are distinct from idiopathic Parkinson's disease.

Key Words: Parkinson's Disease, Parkin mutation, functional magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging, connectivity

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 21534

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH); istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite gibi motor semptomlarla tanımlanabilen; kognitif bozukluk, uyku bozukluğu, otonomik disfonksiyon gibi bir çok motor olmayan semptomların da eşlik ettiği hipokinetik bir nörodejeneratif hastalıktır (Parkinson 1817; Duvasion 1937). Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olarak literatürde yerini alır (Rajput 1984). Patogenezi tamamıyla açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, hastalığın bazal ganglianın substantia nigra pars compacta bölgesindeki dopaminerjik hücre kaybının ana patolojik bulgulardan biri olduğu kabul edilir (Poewe ve Wenning 1998). Parkinson hastalığında dinlenme durumu fonksiyonel ve yapısal beyin bağlantısallıklarını araştırmış bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda PH'de sağlıklı kontrollere göre kortikal ve subkortikal ağlarda azalmış fonksiyonel bağlantısallık (Skidmore ve ark. 2011) ve kortikal, subkortikal, serebellar alanlarda azalmış yapısal bağlantısallık tespit edilmiştir (Weingarten ve ark. 2015).

İlerleyici bir nörodejeneratif hastalık olan PH'nin yaklaşık % 10'luk kısmının genetik geçişli olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Otozomal dominant veya otozomal resesif tipte görülebilen genetik geçişli Parkinson hastalığı için tanımlanmış birden fazla gen mevcuttur (Cordato ve Chan 2004). Bunlardan Parkin (PARK2) gen mutasyonu, otozomal resesif parkinsonizmin en sık görülen formudur. Erken başlangıç yaşı, yavaş klinik seyir, düşük doz levodopaya iyi yanıt belirgin özellikleri olarak sayılabilir (Khan ve ark. 2003; Klein ve Schlosmacher 2007). Ayrıca, bir çok çalışma Parkin gen mutasyonu olan hastalarda bilişsel işlevlerin korunduğunu göstermiştir. Voksel temelli morfometri çalışmaları, Parkin gen mutasyonu taşıyan Parkinson hastalarında bazal ganglianın gri madde hacminde azalma gösterirken (Lisanby ve ark. 1993), güncel bir çalışma aksini iddia etmiş ve bilateral bazal ganglialarda hacim artışı bildirmiştir (Krabbe ve ark. 2005). Bir diğer çalışmada erken başlangıçlı Parkin gen mutasyonlu hastaların, erken başlangıçlı idiopatik Parkinson hastalarına göre bilateral kaudat hacminde anlamlı azalma bildirilmiş ve Parkin mutasyonunun daha fazla subkortikal atrofiyle ilişkilendirilebileceği söylenmiştir (Bilgiç ve ark. 2012).

Parkin gen mutasyon taşıyıcısı olan Parkinson hastaları Parkin gen mutasyonu olmayan Parkinson hastalarının dinlenme durumunda fonksiyonel ve yapısal beyin

bağlantılarını detaylı inceleyen bir çalışma ise henüz literatürde bulunmamaktadır. Parkin gen mutasyonu taşıyan hastalarda Lewy Cisimciği (LC) bulunmaksızın parkinsonizmin geliştiğinin gösterilmesi, İdiyopatik PH ile Parkin gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan PH'nin ayrıştırılmasını sağlayacak biyoışaretleyicilerin belirlenmesini daha önemli kılmıştır.

Bu tez çalışmasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış ve Hareket Bozuklukları Bölümünde takip edilen ve daha önce Parkin gen mutasyonu taşıdığı belirlenmiş Parkinson hastaları ile Parkin gen mutasyonu taşımadığı belirlenmiş idiyopatik Parkinson hastalarının dinlenim durumu fonksiyonel ve yapısal beyin bağlantısallıklarının karşılaştırılması ve bilişsel performansları ile beyin bağlantısallıkları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi

Parkinson Hastalığının (PH) bir klinik sendrom olarak ilk tanımlaması 1817 yılında James Parkinson tarafından yapılmıştır (Parkinson 1817). Klinikte hastaları gözlemleyerek ortaya çıkardığı belli başlı motor ve bazı non-motor semptomları PH tanımlama amacıyla sıralamıştır. Bu semptomlar, hafif öne eğik postür, bradikinezi/akinezi, istirahat tremoru, ayakları sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğilimi olarak *An Essay on the Shaking Palsy* (Titremeli Paralizi Üzerinde Bir Deneme) isimli kitabında yer almaktadır (Wirdefelt ve ark. 2011). İlerleyen yıllarda ise, Jean Marie Charcot ve Vulpian orijinal tanıma ek olarak kas rijiditesini ve duysal değişiklikleri de PH semptomları arasına dahil ederek, hastalığı Parkinson ismi ile yeniden tanımlamışlardır (Charcot ve Vulpian 1862). Yapılan daha sonraki çalışmalarda, her ne kadar motor semptomlar öncelikli olarak tanımlanmış olsa da PH’de bilişsel ve davranışsal bozukluklar, duygudurum değişiklikleri, uyku bozukluğu, otonomik disfonksiyon gibi bir çok non-motor semptomun da görüldüğü gösterilmektedir (Duvasion 1937).

Parkinson hastalığının prevalansı ilerleyen yaşlarda artmakla beraber, 40 yaş altında görülen formları da mevcuttur (Rajput 1984; Ross ve ark. 1996). Bu formlar; 40 yaşından önce başlayan klinik tablo olan “Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı”, ve 20 yaşından önce başlayan tablo olan “Juvenil Parkinsonizm” olarak gruplandırılabilir. Tüm etnik gruplarda ve her iki cinsiyette de görülen PH; genel popülasyonda binde 2-3 oranında görülürken, bu oran 55 yaş üzerinde ise %2-3 civarına çıkmaktadır. Bu bağlamda yaşlanma PH için en önemli risk faktörlerinden biri olarak sayılabilir. Hastalık tanımlandığı günden bu yana patolojisini çevresel veya genetik faktörlerle açıklanmaya çalışılmış olsa da, günümüzde her iki faktörün de PH patolojisinde rol aldıkları düşünülmektedir. Ancak, PH patolojisinin neden ortaya çıktığı hala net olarak anlaşılamamıştır (Adler 2000). Bu sebeple, Parkinsonizm hastalıklarının sınıflandırmasının içinde, idiyopatik Parkinson hastalığı olarak yerini alır.

2.2. Parkinson Hastalığının Nöropatolojisi

Etyolojik mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, bazal ganglianın (BG) substantia nigra pars compacta (SNc) bölgesindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu PH tanısı için esas patofizyoloji olarak görülmektedir. Ancak bu hücre kaybı % 60-70 oranlarına ulaştığında PH klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır (Poewe ve Wenning 1998; Davie 2008). Bu dejenerasyonun patolojik belirteci, ilk olarak 1912 yılında Lewy tarafından gösterilmiştir. Buna göre, SNc bölgesindeki dopaminerjik nöronların sitoplazmasında Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak alfa-sinüklein ve ubiquitin adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimcikleri saptanmış ve bu cisimciklerin varlığı PH için tanımlayıcı patoloji olarak kabul edilmiştir (Spillantini ve ark. 1997).

Öte yandan, PH'nda görülen tek değişiklik SNc'daki dopaminerjik hücre kaybından ibaret değildir, bir çok alanda nöropatolojik bulgular gösterilmiştir. Bu alanlardan bazıları Meynert'in bazal nukleusu, lokus seruleus, hipotalamus ve neokorteks olarak sayılabilir (Jellinger 1987; Weintraub ve ark. 2008). Güncel çalışmalar, PH'nda görülen patofizyolojik değişimlerin ilk önce olfaktör bulbus ve beyin sapında görüldüğünü, daha sonra SNc bölgesine ulaştığını ve ilerleyen aşamalarda da bilişsel bozulmalar ve Parkinson Demansına yol açacak olan dejenerasyonun kortikal alanlara yayıldığını iddia etmektedir (Braak ve ark. 2003).

Braak ve arkadaşları, Lewy cisimciklerinin zamansal ve bölgesel yayılımına göre Braak modeli adı altında 6 evre tanımlamışlardır (Braak ve ark. 2003). Bu modele göre, Lewy cisimcikleri patolojisi periferik sinir sisteminden başlayarak ilerleyici olarak merkezi sinir sistemine yayılmaktadır. Patolojik bulgular Evre 1'de periferik sinir sistemi, olfaktör bulbus ve medullada tespit edilirken Evre 2'de lokus seruleus, rafe nukleus gibi ponsun bölgelerine yayıldığı gözlenir. Evre 3'te patoloji substantia nigra pars compacta ve Meynert'in bazal nukleusuna ulaşır. Evre 4 patolojinin limbik sistem, talamus ve temporal kortekse; Evre 5 ve Evre 6 ise patolojinin çeşitli kortikal alanlara yayılım gösterdiğini ifade eder. Evre 1 ve Evre 2 premotor semptomların (Anosmi, REM uyku davranış bozukluğu, konstipasyon gibi) görüldüğü, Evre 3 nigrostriatal hücre kaybı sonucu motor semptomların görüldüğü, Evre 4-5-6 ise hastalığın ileri dönem ve non-motor semptomların görüldüğü dönemleri temsil etmektedir.

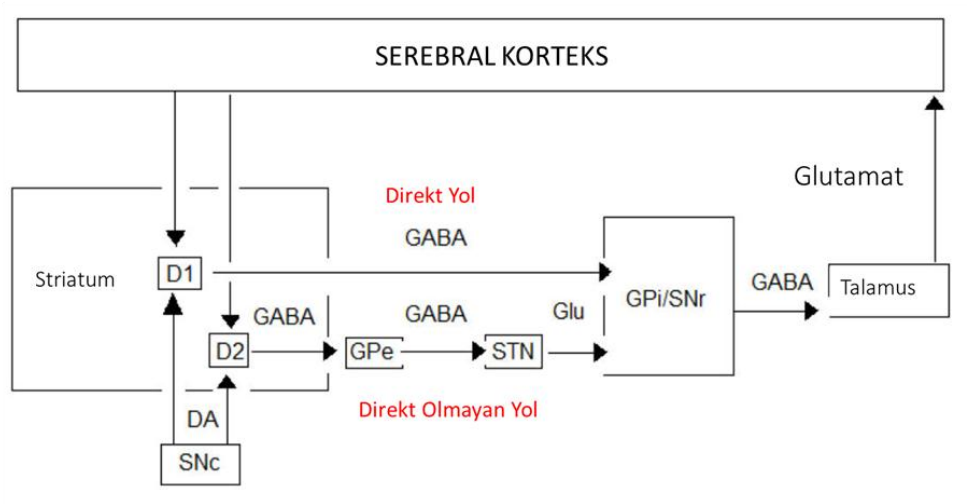
2.3. Bazal Ganglia ve Parkinson Hastalığının Nörofizyolojisi

Bazal ganglia 5 temel çekirdekten oluşmaktadır. Bunlar; striatum (kaudat + putamen + ventral striatum), globus pallidus (interna ve eksterna), substantia nigra (pars compacta ve pars reticulata) ve subtalamik çekirdektir. Kaudat ve putamen yani neostriatum olarak adlandırılan bölge, BG'nin girdi kapısıdır; kortikal alanlar ile SNc bölgesinden dopaminerjik girdi alır. Kortikal motor alanlar ile somatoduysal alanlardan putamene gelen afferet girdiler hareketle ilgili geribildirim talamik çekirdeklerle korteksin motor alanlarına geri gönderilir. Neostriatumun hücrelerinin % 95'i GABAerjiktir. Dolayısıyla buraya korteks ve SNc alanlarından gelen girdilerin hedefi neostriatumun GABAerjik çıktılarıdır. Korteksten neostriatuma gelen yol ise glutamerjiktir. Striatumun bir diğer kısmı olan ventral striatum ise; anterior singulat, limbik ve paralimbik alanlardan girdi alır. Ayrıca neostriatum ve ventral striatum ortak olarak rafe çekirdeklerinden serotonerjik, lokus seruleustan noradrenerjik ve de talamusun intralaminar çekirdeklerinden girdi alırlar (Parent ve Cicchetti 1998).

Sağlıklı bir bireyde BG ile korteks bağlantısı direkt ve direkt olmayan yolların dengeli aktivasyonu sayesinde sağlanır. Substantia nigra pars compacta'dan gelen dopaminerjik inervasyon direkt yolu eksite ederken direkt olmayan yolu inhibe etmektedir. Çünkü direkt yolda eksitator D1 dopamin reseptörleri, direkt olmayan yolda ise inhibitör olan D2 dopamin reseptörüne bağlanırlar. Bu sistemde bulunan ve eş zamanlı işleyen direkt ve indirekt yollar; hareketin doğru şekilde düzenlenmesini sağlayan temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Direkt yolda, korteks ve SNc bölgelerinden eksitator girdi alan striatum Gpi ve SNr'ya direkt olarak GABAerjik çıktıları yollar ve buna bağlı olarak talamusa giden inhibitör sinyaller azalmış olur. Talamusun disinhibe yani daha iz inhibe olması sonucunda ise kortekse giden eksitator sinyaller artar. Talamokortikal yolda oluşan bu aktivitenin premotor ve suplementer motor alanları eksite ederek hareketi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. D2 reseptörleri tarafından kontrol edilen indirekt yolda ise, Bazal gangliadan çıkan ve talamusa giden inhibitör sinyallerin artması ve buna bağlı olarak talamustan kortekse giden eksitator sinyallerin azalması söz konusudur. Motor devre olarak adlandırılan bu devre; hareketin planlanması, hız ve büyüklüğünün ayarlanması, ritmik ve ardışık hareketlerin kontrolü ile kas tonusunun ayarlanmasında rol oynamaktadır (Nakano ve ark. 2000). Bazal ganglianın direkt ve direkt olmayan yollarını içeren motor devresinin şeması Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

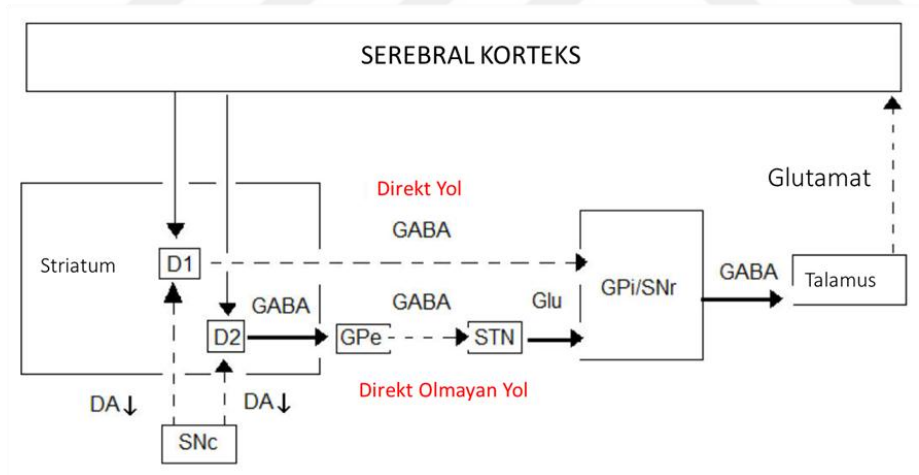
Hareket bozukluğu tanımı ise, anormal veya istemsiz hareket durumlarını ve bu durumlara yol açan hastalıkları ifade etmek için kullanılır. Literatürde bu gibi durumlar ekstrapiramidal sistem hastalıkları olarak da geçmektedir çünkü hareket bozukluklarında temel olarak tutulan alan bazal gangliadır. Ekstrapiramidal sistem, piramidal motor sistemin dışında kalan motor sistemi ifade etmek için kullanılır ve ana oluşumu BG'dır. Hareket bozukluklarında BG ile birlikte talamik çekirdekler ve de kortikal motor alanlarda da tutulumlar görülebilmektedir. Bazal ganglia her ne kadar özellikle hareketten sorumlu bir bölge gibi görülse de, güncel çalışmalar BG'ların davranış, yürütücü işlevler, ödül sistemi, duygudurumu ve strateji değiştirme gibi motor olmayan işlevlerde de rol aldığını göstermektedir (Watts and Kohler 2000).

Parkinson hastalığı nöropatolojisi esas olarak BG içerisindeki nigrostriatal yoldaki dejenerasyon ile ilişkilendirilmektedir (Albin ve ark. 1989). Substantia nigra pars compacta bölgesi, beyindeki dopaminerjik yollardan en işlevsel ve en büyük olan nigrostriatal yolağın bir parçası, ve aynı zamanda beyindeki dopaminin % 99'unun üretildiği bölgedir. Nigrostriatal yolak, bazal ganglianın SNc bölgesindeki nöronlardan başlayarak, yine bazal ganglianın striatum bölgesinde sonlanmaktadır. Substantia nigra pars compactadaki dopaminerjik hücre kaybı sebebiyle, burada üretilen ve direkt veya direkt olmayan yollarla striatuma gönderilen dopamin düzeyinin düşmesi bazal gangliadan çıkan talamokortikal projeksiyonların dengesini bozar. Parkinson hastalığında, substantia nigra pars compacta dejenerasyonu esas olarak striatuma giden direkt yol eleme ederek, talamusa aşırı eksitator girdi gelmesine sebep olur. Bu da, kortikal alanlarda azalmış glutamerjik aktiviteye sebep olur. Bazal ganglianın direkt yolu PH'de esas olarak etkilenen yol olarak kabul edilmektedir. Direkt olmayan yolun sağladığı dopaminerjik inhibisyon da devre dışı kaldığından, bazal ganglianın bir diğer bileşeni olan Globus pallidus eksterna (GPe) bölgesine olması gerekenden fazla GABA iletimi olur ve artmış GABA yine kortikal motor alanlarda azalmış glutamerjik aktiviteye yol açar. Parkinson hastalığında bozulduğu düşünülen BG direkt ve indirekt yollarının şeması Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2-1: Bazal ganglianın motor devresi

SNC: Substantia nigra pars compacta, SNr: Substantia nigra pars reticulata, STN: Subthalamic nucleus)



Şekil 2-2: Parkinson hastalığında bozulduğu düşünülen bazal ganglia motor devresi

SNC: Substantia nigra pars compacta, SNr: Substantia nigra pars reticulata, STN: Subthalamic nucleus.

2.4. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri

2.4.1. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Semptomlar

Parkinson Hastalığı, akinetik-rijid sendromla kendini gösteren, hipokinetik bir hareket bozukluğudur (Ertan 2005). Parkinson hastalığı tanısı için temel kabul edilen klinik belirtiler bradikinezi, rijidite, tremor ve postüral instabilite olarak sayılabilir. Bu semptomlar genellikle asimetrik olarak ve sinsi bir şekilde başlar; hastalık ilerledikçe semptomlar artar ve simetrik bir hal alır (Glendinning ve Enoka 1994).

Bradikinezi/akinezi: Hareketlerde yavaşlık anlamına gelen bradikinezi, Parkinson hastalığının ana klinik semptomudur. Akinezi de istenilen hareketi başlatamama anlamına gelir. Bradikinezi veya akinezi olmadan Parkinson hastalığı teşhisi konulamaz. Sıklıkla distal kaslarda görülen bu yavaşlama zaman içinde diğer kas gruplarına da yayılmaktadır. El ve ayak hareketlerini başlatmada güçlük, yavaşlama, beceriksizlik gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır (Berardelli ve ark. 2001). Bu sebeple Parkinson hastaları yazı yazma, düğme ilikleme, yemek yeme gibi günlük aktivitelerde zorlanırlar. Bradikinezi aynı zamanda spontan yutkunma refleksi, mimikler ve yürüyüş esnasında kol sallama gibi otomatik işlevler esnasında da görülmekte ve bu fonksiyonlarda da hastaların problem yaşamasına neden olmaktadır.

Tremor: Parkinson hastalığında kendini ilk gösteren motor semptom çoğunlukla “istirahat tremoru” olur. İsminden de anlaşılacağı üzere, bu titreme istirahat sırasından mevcutken, aktif hareket ve uyku esnasında kaybolur (Fahn 2007). Dört-altı Herz (4-6 Hz.) ritminde ve bir elde veya bacakta başlayan istemsiz titreme, PH’nin en belirgin özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Sıklıkla alt ve üst ekstremitelerin distalinde görülür; ileri dönemlerinde yüz, dudaklar, dil ve çenede de ortaya çıkabilmektedir (Jankovich 2003; Fahn 2007).

İstirahat tremoruna ek olarak, bazı hastalarda daha hızlı frekansta ortaya çıkan (5-8 Hz.) postüral tremor da görülebilmektedir. Postüral tremor, istirahat tremorunun aksine hareket esnasında, örneğin kollar ileri doğru uzatıldığında görülmektedir (Martin ve ark. 1983).

İstirahat tremorunun patofizyolojisini araştıran çalışmalarda, BG’nin putamen bölgesi ile serebellumun vermis bölgesinde disfonksiyon gösterilmiştir. Ayrıca, tremor oluşum mekanizmasında kortikotalamik sistemin etkili olduğunu düşündüren çalışmalar

da mevcuttur (Glendinning ve Enoke 1994). Emosyonel stres ve aşırı zihinsel aktivitenin istirahat tremorunu artırdığı bilinmektedir (Hughes ve ark. 1993).

Rijidite: Pasif harekete karşı kas tonusundaki direnç olarak tanımlanan rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı olarak kasılmasıyla meydana gelmektedir (Campbell 2005). Genellikle hastanın kendisi tarafından değil, muayene esnasında hekim tarafından fark edilir. Proksimalde çoğunlukla boyun ve omuzlarda, distalde ise; ayak ve el bileğinde daha sık gözlenen bu artmış kas tonusu, PH'nin ilk evrelerindeki en önemli motor semptomlardan birisidir. Rijidite hareketin genliği ve hızından bağımsızdır; her yöne ve tüm hareket genliği boyunca hissedilir. Karşı ekstremitenin istemli hareketi arttıkça, ilgili kas grubundaki rijiditenin de arttığı bilinmektedir. Karşı direnç boyunca devam eden rijiditenin hekim tarafından bazen kesintiye uğradığının hissedilmesi sebebiyle dişli çark fenomeni olarak da tanımlanmaktadır. Rijidite hastalar tarafından ağrı, batma veta kramp şeklinde algılanabilir. Sıklıkla unilateral olarak başlayıp ilerleyen evrelerde bilateral görülen rijiditenin görülme sıklığı, bazı çalışmalarda %89-99 arası olarak belirtilmiştir.

Postüral instabilite: Normal şartlarda dik durmamızı ve herhangi bir vücut pozisyonunda dengede durmamızı sağlayan postüral reflekslerin bozulması ile ortaya çıkan postüral instabilite, PH motor semptomları arasında günlük yaşamı belki de en fazla etkileyen ve de medikal tedaviye en fazla direnç gösteren motor semptomlardan birisidir. Parkinson hastalarındaki düşmelerin de en önemli sebebi olarak görülmektedir. Hastaların omuzlarına arkadan uygulanan bir çekme hareketine gösterdiği doğrulma ve direnç refleksile test edilir. Bu teste, çekme testi (pull test) adı verilir. Postüral instabilite hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür.

Donma: Parkinson hastalığının en rahatsız edici semptomlarından biri olan donma, tipik olarak yürüme esnasında ani kitlenmeler şeklinde ortaya çıkar (Nutt ve Wooten 2005). Hastanın stres altında olduğu durumlarda sıklığı arttığı bilinen ve özellikle dar ve eşikli bölgelerden geçerken görülen donma ya da motor blok adlı bu motor semptom, hastayı düşme ve yaralanma riskiyle karşı karşıya bırakması açısından bir hayli önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalar, PH dışı birçok nöropatolojide de donma semptomunun görülebildiğini ortaya koymuştur (Nutt ve ark. 2011).

İskelet bozuklukları: Özellikle el ve ayak deformiteleri PH'de sık görülmektedir. Bu sıklık, PH'nin kardinal motor semptomlarından olan rijiditeye bağlanabilir. Ek olarak, postüral instabiliteye paralel boyun ve gövdede eğik duruş ve gövdenin yana bükülmesi ile skolyoz kifotik bir postür oluşabilmektedir (Ertan 2005).

2.4.2. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Olmayan Semptomlar

Kognitif Bozukluk: Dikkat, vizyospasial (görsel-mekansal) işlevler, yürütücü işlevler ve verbal akıcılık; hastalığın erken evrelerinden itibaren bozulan bilişsel fonksiyonların başında sayılabilir (Dubois ve Pillon 1997; Hanağası ve ark. 2011). Motor semptomlardaki yavaşlamayı ifade eden bradikinezinin mental işlevler için olan versiyonu bradifrenidir ve hasta doğru cevapları verse dahi, bilişsel performansta görülen yavaşlamayı temsil eder. Ancak bradifreni, şiddet açısından bradikinezi ile paralellik göstermez. Özellikle ileriki yaşlardaki hastalarda Parkinson hastalığı demansı daha sık görülebilir. Yaş, uzun hastalık süresi ve ağır motor bulgular Parkinson Demansı için önemli risk faktörlerindendir. Fakat hastalığın başlangıcında motor semptomlarla beraber başlayan ciddi bilişsel bozukluklar, PH dışındaki tanıları düşündürmelidir (Hanağası ve ark. 2017).

Depresyon: Depresyon Parkinson hastalarının yaklaşık % 40'ında görülen, ancak majör depresyonla kıyaslandığında genellikle daha hafif şiddette seyreden bir non-motor semptomudur. En çok görülen belirtileri anhedoni, apati, anksiyete ve irritabilite olarak sayılabilirken; kendini suçlama, suçluluk ve başarısızlık hissi gibi belirtiler nispeten daha az görülmektedir. Noradrenerjik ve serotonerjik yollardaki dejenerasyon depresyon ve benzeri nöropsikiyatrik belirtilerin kaynağı olarak gösterilmektedir (Cummings 1992).

Uyku Bozuklukları: Parkinson hastalığında REM uyku davranış bozukluğu, motor semptomlardan bile önce kendini gösterebilen ve hastaların yarısından fazlasında görülen yaygın bir nonmotor semptomudur. REM uyku davranış bozukluğunun yanında uykuya dalmada zorluk, sık uyanma ve artmış gündüz uykusu da sıklıkla görülen uyku bozukluklarıdır (Tandberg ve ark. 1998). Bradikinezi ve istirahat tremoru gibi motor semptomlar uykuya dalmayı güçleştiren sebeplerden olabilmektedir.

Otonomik disfonksiyon: Konstipasyon, idrar inkontinansı, cinsel işlev bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon gibi otonom işlev bozuklukları PH'de sıklıkla

görülmektedir. Özellikle dopaminerjik ilaç tedavisinin yan etkisi veya hastalığın şiddeti ve süresine bağlı olarak geliştikleri düşünülmektedir. Güncel çalışmalar, ortostatik hipotansiyonun sempatik denervasyon ile ilişkili refleks sempatik kardiyovasküler uyarımın yetersizliğine bağlı olduğunu iddia etmektedir (Nutt ve Wooten 2005).

Psikoz ve diğer nöropsikiyatrik bulgular: Parkinson hastalığında psikoz varlığı genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan bir semptomdur. Parkinson hastalığında en sık görülen psikotik belirtiler görsel halüsinasyonlar ve paranoid delüzyonlardır. Yapılan birçok çalışma, PH'de görülen psikotik semptomların dopaminerjik ilaçlarla ortaya çıktığını göstermektedir. Dopaminerjik replasman terapisi sonucu ortaya çıkabilen dopamin disregülasyon sendromunda hipomani veya manik psikoz gibi psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilmektedir (Chaudhuri ve ark. 2006b).

Ağrı: Parkinson hastalarının yaklaşık % 50'sine yakın kısmında bildirilen ağrı, bazı vakalarda ciddi oranda rahatsız edici bir semptom olabilmektedir. Güncel bir çalışmada, PH vakalarındaki kronik ağrı prevalansı % 64,9 olarak bildirilmiştir (Hanağası ve ark. 2011). Parkinson hastalığında görülen ağrının patofizyolojisi çok yönlüdür ve primer veya sekonder sebeplerle ortaya çıkabilmektedir. Erken evrelerde rijidite veya distoni sebebiyle, ileri evrelerde ise motor dalgalanmalar ve eklem deformiteleri sebebiyle görülebilir (Ford 1998).

2.5. Genetik Geçişli Parkinson Hastalığı ve Parkin

Parkinson hastalığı genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimiyle ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır (Wood 1997). Genetik geçişli Parkinson hastalığı, tüm Parkinson hastalarının yaklaşık % 10-15'lik kısmını oluşturmakta ve otozomal resesif (OR) ve otozomal dominant (OD) tipte görülebilmektedir. Vakaların kalan kısmında %10-15'lik grupta ailesellik görülürken, Parkinson hastalarının % 85'lik kısmı sporadik olarak kabul edilmektedir. Genetik geçişli Parkinson Hastalığı, özellikle de otozomal resesif formu genellikle 45 yaşından önce ortaya çıkar ve genç-başlangıçlı olarak kabul edilir. Öte yandan, otozomal dominant formunun genellikle geç-başlangıçlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir (Ozansoy ve Başak 2004). Literatürde Parkinson hastalığına sebep olduğu kanıtlanmış birçok lokus ve bu lokuslarda tanımlanmış genler bulunmaktadır. Buna göre, günümüze kadar PH ile ilişkilendirilmiş toplamda 23'ten fazla lokus ve ilişkili gen ortaya çıkarılmıştır (Singleton ve ark. 2014). Bunların arasından PH'de otozomal dominant tipte en sık kalıtım gösteren 3 gen; SNCA, LRRK2

veVPS35 olarak belirlenmiştir. Parkinson hastalığında otozomal resesif tipte en sık kalıtım gösterdiği belirlenen genler ise PRKN, PINK1, DJ1, UCHL1 ve ATP13A2 olarak sıralanabilir. PLA2G6 (PARK14) ve FBXO7 (PARK15) genlerindeki mutasyonların da daha nadir görülen ve atipik klinik özelliklere sahip (piramidal, distonik, oküler bozukluklar gibi) otozomal resesif parkinsonizm formlarına yol açtığı bildirilmiştir. Parkinson hastalığı ile ilişkili tanımlanmış gen, lokuslar ve tanımlandıkları yıl bilgisi Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2-1: Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmiş lokus ve genler

<i>Lokus</i>	<i>Gen</i>	<i>Kalıtım</i>	<i>Tanımlandığı Yıl</i>
PARK1	SNCA	Otozomal Dominant	1997
PARK2	PRKN	Otozomal Resesif	1998
PARK3	SPR	Otozomal Dominant/Otozoman Resesif	2003
PARK5	UCHL1	Otozomal Dominant	1998
PARK6	PINK1	Otozomal Resesif	2001
PARK7	DJ1	Otozomal Resesif	2003
PARK8	LRRK2	Otozomal Dominant	2004
PARK9	ATP13A2	Otozomal Resesif	2006
PARK10	USP24	Risk faktörü	2002
PARK11	GIGYF2	Otozomal Dominant	2008
PARK12	TAF1	Otozomal Resesif	2002
PARK13	HTRA2	Otozomal Dominant	2005
PARK14	PLA2G6	Otozomal Resesif	2009
PARK15	FBXO7	Otozomal Resesif	2009
PARK16	ADORA1	Risk faktörü	2009
PARK17	VPS35	Otozomal Dominant	2008
PARK18	EIF4G1	Otozomal Dominant	2011
PARK19	DNAJC6	Otozomal Resesif	2012
PARK20	SYNJ1	Otozomal Resesif	2013
PARK21	DNAJC13	Otozomal Dominant	2014
PARK22	CHCHD2	Otozomal Dominant	2015
PARK23	VPS13C	Otozomal Resesif	2016

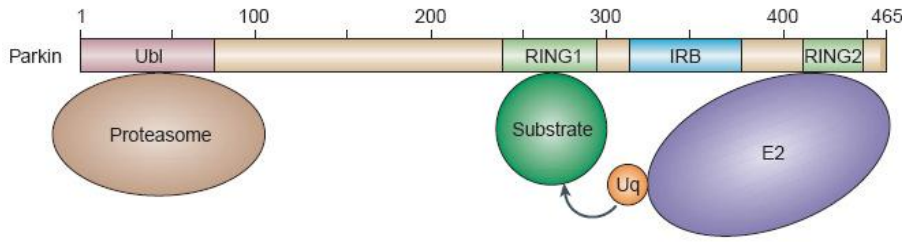
Parkinson Hastalığı olan kişilerde belli bir alt grubun hastalıkla ilişkili genetik bir faktör taşıdığı görülmektedir. Erken başlangıçlı parkinsonizmin (başlangıç yaşı <45) en önemli sebebi olarak Parkin gen mutasyonları bildirilmiştir. İlk kez 1998 yılında Japonya’da bulunan otozomal resesif geçiş gösteren juvenil-başlangıç (başlangıç yaşı <20) parkinsonizmlili bir ailede gösterilmiştir (Lucking ve ark. 2000). İleriki yıllarda da birçok farklı etnik grupta saptanmış olan Parkin gen mutasyonunun, erken başlangıçlı otozomal resesif PH vakalarının yaklaşık %50’sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Lill 2016).

PARK2 gen lokusu, 6q25.2–q27 kromozomunda haritalanmış ve buradaki gen Parkin geni olarak tanımlanmıştır. Parkin geni 12 eksondan oluşur ve insan genomundaki en büyük genlerden birisi olarak kabul edilir (Kitada ve ark. 1998). Parkin geni 465 aminoasitten oluşan ve ubiquitin ligaz aktivitesi gösteren bir proteini kodlar. Bu protein, N-terminalinde übiküitin benzeri bir bölge(UBL), C-terminalinde iki Ring (Really Interesting New Gene) bölgesi ve bunların arasında da IBR (in-between-rings) bölgesinden oluşmak üzere 3 bölüme ayrılmaktadır. Parkin gen yapısının şematik bir gösterimi Şekil 2.3'te sunulmuştur (Pirkevi 2009).

Parkin geninde patolojik olarak gösterilmiş 120'den fazla nokta mutasyonu, ekson delesyonu ve multiplikasyon kombinasyonları vardır (Shimura ve ark. 2000; Hedrich ve ark. 2004b). Ancak, bu mutasyonların yaklaşık %50'sini nokta mutasyonları oluşturmaktadır (Hedrich ve ark. 2004b). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ailesel ve sporadik Parkinson hastalığı vakalarında en sık tespit edilen gen olarak Parkin bildirilmiştir (Lohmann ve ark. 2012). Benzer şekilde, 77 ailenin incelendiği güncel bir çalışmada otozomal resesif genç başlangıçlı PH vakalarının %16,9'unda Parkin gen mutasyonu saptanmış ve bu vakalarda en sık görülen mutasyon olarak bildirilmiştir (Örün, 2015). Türkiye'de 50 erken başlangıçlı PH vakasının incelendiği başka bir çalışmada, katılımcıların sadece 3 tanesinde Parkin gen mutasyonu saptanmıştır (Erer ve ark. 2016).

Klinik olarak, Parkin geni ilişkili PH vakaları daha yavaş hastalık seyri, distoni ve hiperrefleksi varlığı, iyi L-Dopa yanıtı ve genelde 40 yaş altı başlangıç yaşı gibi; sporadik PH vakalarından farklılaşan bir profil ortaya koyarlar (Lohmann ve ark. 2003). Aynı zamanda, Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarında motor dalgalanma ve L-Dopa kaynaklı diskinezilerin yaygın olduğu, öte yandan bilişsel ve vejetatif bozuklukların daha nadir görüldüğü bildirilmiştir (Singleton ve ark. 2014). Histopatolojik bulgulara ise, yine sporadik PH vakalarının aksine Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarında Lewy cisimciklerinin görülmediği bildirilmiştir. Substantia nigra ve lokus seruleustaki dopaminerjik hücre kaybı ise sporadik vakalara benzer şekilde Parkin gen mutasyonu olan hastalarda da görülmektedir. (Mori ve ark. 1998; Farrer ve ark. 2001; Warrenburg ve ark. 2001). Çalışmalara göre, Parkin genindeki mutasyonlar, proteinin E2 enzimleri veya substratlarıyla etkileşimini engelleyerek E3 ligaz aktivitesini azaltmaktadır. Bu azalma da, übikütine olmamış

intraselüler proteinlerin anormal şekilde birikmesi ve dopaminerjik hücre kaybına sebep olmaktadır (Imai ve ark. 2000; Shimura ve ark. 2000). Dolayısıyla übikülin-proteazom sistemi üzerindeki rolüyle aslında Parkin geninin nörokoruyucu özellikte olduğu kanısına varılmıştır (Mori ve ark. 1998).



Şekil 2-3: Parkin geni yapısının şematik gösterimi (Pirkevi 2009)

UBL: Übikülin benzeri bölge, Ring: Really Interesting New Gene, IBR: in-between-rings

Literatürde Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarıyla gerçekleştirilmiş kognisyon çalışmalarına nadir rastlanmaktadır. Fakat var olan çalışmaların çoğunda Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarında bilişsel işlevlerin korunduğu kanısına varılmıştır. Ülkemizde de bir çalışmada, erken başlangıçlı Parkin gen mutasyonu olan PH vakaları, erken başlangıçlı Parkin mutasyonu olmayan PH vakaları ve geç başlangıçlı Parkin mutasyonu olmayan PH vakalarının bilişsel performansları geniş bir nöropsikolojik batarya uygulanarak karşılaştırılmıştır (Bilgiç ve ark. 2012). Çalışmanın sonucunda, grupların nöropsikolojik performansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Öte yandan, bir çalışmada Parkin gen mutasyonlu PH olan iki kardeşin bilişsel işlevleri değerlendirilmiş, yürütücü işlevler ve dil becerilerinde bozukluk saptanmıştır (Benbunan ve ark. 2004).

Parkinson hastalığındaki nörogörüntüleme çalışmalarının çoğunda BG yapılarında volümetrik azalma tespit edilmiş olsa da, bunun tersini iddia eden çalışmalar da literatürde mevcuttur. Parkin gen mutasyonu taşıyan hastalarla gerçekleştirilen nörogörüntüleme çalışmaları ise nadirdir. Voxel temelli morfometri (VBM) yöntemini kullanan bir çalışmada, Parkin gen mutasyonu taşıyan semptomatik hastalarda sol kaudatın gri madde hacminde azalma gösterilmiştir (Reetz ve ark. 2009). Bir diğer çalışmada ise asemptomatik Parkin gen mutasyonu taşıyıcılarının BG hacminde bilateral artış gösterilmiştir (Binkofski ve ark. 2007). Elde edilen bu sonuç,

araştırmacılar tarafından Parkinson hastalığının semptomatik evresinde kısmi olarak sürdürülen tamamlayıcı bir hacim artışı olarak yorumlanmıştır. 2012 yılında Bilgiç ve arkadaşları, Parkin mutasyonu taşımayan erken başlangıçlı Parkinson hastaları, Parkin mutasyonu taşıyan erken başlangıçlı Parkinson hastaları, Parkin mutasyonu taşımayan geç başlangıçlı Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrolleri otomatik segmentasyon nörogörüntüleme yöntemiyle karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonucunda; Parkin mutasyonu taşıyan erken başlangıçlı Parkinson hastalarında Parkin mutasyonu taşımayan erken başlangıçlı Parkinson hastalarına kıyasla bilateral kaudat çekirdeklerinde volümetrik azalma bulunmuştur (Bilgiç ve ark. 2012). Öte yandan diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya konmamıştır. Bu sonuca göre, Parkin gen mutasyonu taşıyan ve Parkin gen mutasyonu taşımayan semptomatik hastaların bazal gangliada birbirlerinden farklı volümetrik değişim paternleri gösterdiği ve Parkin mutasyonu taşıyıcılarının subkortikal alanlarda daha fazla atrofiyle ilişkilendirildiği öngörülmüştür (Bilgiç ve ark. 2012).

2.6. Nörogörüntüleme Yöntemleri

2.6.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); kuvvetli bir manyetik alanda verilen radyo dalgalarına bağlı olarak su ve yağ gibi yapısında hidrojen bulunduran moleküllerde oluşan manyetizasyon farklılıklarının ölçümüyle biyolojik dokuların görüntülenmesini sağlayan bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografinin aksine iyonize radyasyon içermemesi ve yumuşak dokuda kontrast çözümleme gücüyle son yıllarda en çok tercih edilen nörogörüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (Oyar ve Gülsoy 2003). Öte yandan, bu teknikle sadece yapısal görüntüleme yapılabilmekte, beyin aktivite ölçümü yapılamamaktadır. Fonksiyonel MRG, bu bağlamda ortaya çıkmıştır ve beyin aktivitesini ardışık çekimler yoluyla görüntülemeyi sağlama ve bu aktiviteyi yüksek spasyal çözünürlükle lokalize edebilme özelliğiyle güncel nörogörüntüleme çalışmalarında en sık kullanılan yöntemlerden birisi olmuştur.

Yapılan çalışmalara göre, beyinde bir bölge aktive olduğunda, o bölgeye olan kan akışı da bölgedeki nöronal aktivite için ihtiyaç duyulan oksijen ve glukozu sağlamak üzere artar. Bunun tersi durumunda, yani beyin herhangi bir ödevle meşgul olmadığında o bölgedeki oksijen seviyesi düşer (Poldrack ve ark. 2011). Beyindeki kan akımının bu dinamik regülasyonu hemodinamik yanıt olarak adlandırılır. Fonksiyonel

MRG de "Blood-oxygen-level-dependent" (BOLD) kontrastı olarak adlandırılan beyindeki kanın oksijenlenme seviyesine bağılı olarak ardışık görüntülerde oluşan parlaklık değişimlerinin ölçüm yapar (Stippich 2005; Goebel 2007).

Fonksiyonel MRG çalışmaları, ödevli fMRG ve ödevsiz yani dinlenme durumu fMRG olmak üzere iki farklı gruba ayrılır. Ödevli fMRG yönteminde, katılımcının kendisine verilen bir görevi yerine getirirken değişiklik gösteren BOLD sinyali ölçülürken; dinlenme durumu fMRG, katılımcının herhangi bir zihinsel veya fiziksel aktivitede bulunmaksızın dinlenme halindeyken beyinde ortaya çıkan düşük frekanslı BOLD sinyallerinin ölçülmesine dayanır (Fox ve Raichle 2007; Smith ve ark. 2012).

Beyinde ölçümü yapılan farklı bölgelerdeki spontane düşük frekanslı BOLD sinyal dalgaları arasındaki zamansal ve mekânsal korelasyonlar fonksiyonel bağlantısallık olarak tanımlanır (Biswal ve ark. 1995). Literatürde fonksiyonel bağlantısallık için birden fazla tanım yapılmış olsa da, Friston ve Büchel'in (2007) yaptığı "spasyal olarak uzak nörofizyolojik olayların korelasyonu" ile Aertsen ve Preissl'in (1991) yaptığı "nöron gruplarının birbiriyle koheran şekilde aktive olması" tanımları en çok bilinen fonksiyonel bağlantısallık tanımlarıdır. Fonksiyonel bağlantısallık, farklı beyin bölgeleri hakkında korelasyon bilgisi sağlar ancak bu korelasyonun nasıl gerçekleştiği konusunda bilgi vermez. Fonksiyonel bağlantısallık analizleri beyinde birden fazla vokselde oluşan bölgeler üzerinden ROI (Region of Interest: İlgi Bölgesi) analizi ya da voksel temelli analiz yapılarak gerçekleştirilebilir (Deleus ve Van Hulle 2011).

Beyinde belirli işlevleri sorumlu birçok bölgenin ödevli veya ödevsiz durumlarda fonksiyonel bağlantısallık sergilediği tespit edilmiştir. Ancak bir çok fMRG çalışması beynin dinlenme durumu esnasındaki sinyalleri ölçmeye odaklanmış ve araştırmaların sonucunda Olağan Durum Ağı (Default Mode Network: DMN) adı verilen ve beynin dinlenme durumundayken (herhangi bir zihinsel aktivite olmaksızın) senkronize olarak aktive olan spesifik bölgeleri tespit edilmiştir (Rosazza ve Minati 2011). Tekrarlanan çalışmalar sonucu, ventral medyal prefrontal korteks, posterior singulat korteks/prekuneus, inferior pariyetal ve medyal temporal yapıların dinlenme durumunda yüksek, zihinsel tasklar esnasında ise düşük aktiviteyle karakterize edildiği ve DMN'nin ana nodlarını oluşturdıkları gösterilmiştir. Olağan durum ağı ana nodları belirlendikten sonra ise, ağırlık sağlıklı bireyler ile çeşitli nörolojik ve psikiyatrik

hastalıkları olan bireyler arasında karşılaştırma çalışmalarına verilmiş ve farklı nöropsikiyatrik hastalıklarda DMN aktivitesinin sağlıklı bireylerden farklı özellikler gösterdiği ortaya konmuştur (Holtbernd ve Eidelberg 2012; Venkataraman ve ark. 2012; Li ve ark. 2013).

Günümüze kadar yapılan dinlenme durumu ağları çalışmalarında, DMN haricinde de birçok dinlenme durumu ağı tespit edilmiştir. Bunların en bilinenleri dikkatçekerlik ağı (salience network), yürütücü kontrol ağı (executive network), dorsal dikkat ağı (dorsal attention network), sensorimotor ağı (sensorimotor network), lateralize frontopariyetal ağlar (lateralised frontoparietal networks), temporopariyetal ağı (temporoparietal network) ve görsel ağı (visual network) olarak sıralanabilir.

2.6.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)

Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG), esas olarak su moleküllerinin difüzyonunu ve bu difüzyonun yöneliminin ölçülmesine dayanan bir görüntüleme tekniğidir (Gray ve Macfall 1998; Taylor ve ark. 2004). Bu sayede DTG, beyindeki ak madde yollarının yapısal bütünlüğü ve bağlantıları hakkında bilgi vererek, ak madde yollarını etkileyen herhangi bir patoloji varlığında nöronal hasarın boyutunun anlaşılmasına yardımcı olur (Pierpaoli ve ark. 1996; Werring ve ark. 2000). Ak madde yollarını non-invazif ve bütüncül şekilde görüntüleyebilmesiyle DTG son yıllarda en çok tercih edilen nörogörüntüleme yöntemlerinden biri olmuştur.

Moleküler difüzyon, tarihte ilk kez 1827 yılında Robert Brown tarafından tanımlanmıştır (Einstein 1956). Bu tanım Brownian hareket olarak adlandırılmakta ve moleküllerin ortamda rastgele olarak hareket etmesini ifade etmektedir. Etrafta herhangi bir engel olmadığı takdirde, moleküllerin hareketi her yöne eşit ve rastgele şekilde devam eder ve bu tip difüzyon izotropik difüzyon olarak adlandırılır. Ancak bu rastgele fiziksel hareket; molekül ağırlığı, ortam ısısı ve moleküller arası ilişkiden etkilenir (Le Bihan ve van Zijl 2002). Aksonal membranlar, miyelin kılıf ve nörofibriller gibi anatomik engeller moleküler difüzyon hareketini diğer yönler kısıtlayarak belli bir yönde daha yoğun olacak biçimde şekillendirir. Bu tip difüzyon ise anizotropik difüzyon olarak adlandırılır (Chenevert ve ark. 1990). Dolayısıyla, difüzyon ak madde yollarına paralel yönde daha fazla, dik yönde ise en az durumdadır (Le Bihan ve van Zijl 2002). Bu anatomik kısıtlılık, difüzyon tensör görüntülemenin temelini oluşturmuştur (Helenius ve ark. 2002).

Anizotropi derecesini ölçmede kullanılan en yaygın parametre fraksiyonel anizotropi (FA) olmakla birlikte, rölatif anizotropi (RA) ve ortalama difüzyon (mean diffusivity: MD), görünüşteki difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient: ADC), aksiyal difüzyon (AD) ve radyal difüzyon (RD) gibi difüzyon parametreleri de sık olarak kullanılmaktadır. FA ve RA değerleri 0 ile 1 arasında değişir ve değerin 0'a yaklaşması izotropik, 1'e yaklaşması ise anizotropik difüzyonu işaret etmektedir (Wang ve ark. 2006).

2.7. Parkinson Hastalığında Bağlantısallık Çalışmaları

2.7.1. Parkinson Hastalığında Fonksiyonel Bağlantısallık

Parkinson Hastalığında beynin anatomik yapısındaki değişimlere odaklanan çalışmaların yerini günümüzde, yapısal ve fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları almaya başlamıştır. Özellikle dinlenme durumu fMRG çalışmalarına olan ilgi gün geçtikçe artmakta ve elde edilen sonuçlar hem nörolojik hem de psikiyatrik hastalıklarda biyobelirteç olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarının çoğu, Parkinson hastalarında sağlıklı yaşlılarına göre global ya da spesifik kortikal ağlarda azalmış fonksiyonel bağlantısallık olduğunu ortaya koymuştur ve sonuçların çoğunda motor ağlarda değişimler saptanmıştır (van Eimeren ve ark. 2009; Skidmore ve ark. 2011).

Yapılan çalışmalar, sağlıklı kontrollerde putamen, primer motor korteks ve serebellumu içeren motor ağların; dinlenme durumunda dinamik bir dengeyle ve her an yeni bir motor görevi yerine getirmeye hazır şekilde fonksiyonel olarak bağlantılı olduğunu göstermiştir (Di Martino ve ark. 2008; Kelly ve ark. 2009; Bernard ve ark. 2013). Literatürde bulunan bir çok fonksiyonel bağlantısallık çalışmasına rağmen, PH'nin dinlenme durumu ağlarına etkisi halen net değildir. Parkinson hastalığı olan kişilerin aldığı dopamin replasman tedavilerinin, PH'deki motor ağ bağlantısallıklarını normalize ettiği veya farklı fonksiyonel bağlantısallıklara yol açtığı konusu da netliğe kavuşmamıştır (Festini ve ark. 2015).

Hacker ve arkadaşları (2012) spesifik striatal çekirdekler (putamen ve kaudat çekirdek) ile kortiko-striatal-talamik devreler arasındaki fonksiyonel bağlantısallığı ölçmüş ve Parkinson hastalarında hem bu noktalar arasında hem de talamus, pons ve serebellum gibi subkortikal bölgelerde azalmış fonksiyonel bağlantısallık göstermiştir.

Bu azalmış fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarının hastalığın klinik şiddetiyle korele olması çalışmanın bir diğer önemli bulgusu olmuştur. Öte yandan, Helmich ve arkadaşları da striatal çekirdeklerin fonksiyonel bağlantısallığını araştırmış ve Parkinson hastalarında posterior putamen ile sensorimotor alan arasında azalmış fonksiyonel bağlantısallık bulurken, anterior putamen ve motor alanlar arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık bulmuştur (Helmich ve ark. 2010). Benzer şekilde, putamen ile primer motor korteks arasındaki fonksiyonel bağlantısallık kimi çalışmalarda azalmış (Helmich ve ark. 2010) kimi çalışmalarda da artmış olarak rapor edilmiştir (Hacker ve ark. 2012). Bazı çalışmalar subtalamik nukleustan; ki bu bölge PH'de derin beyin uyarımı (deep brain stimulation: DBS) için en etkili hedef bölgelerinden biri olarak varsayılır; başlayan fonksiyonel bağlantısallığı incelemiş ve STN ile motor ve duysal kortikal bölgeler arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık olduğunu göstermiştir. Derin beyin stimülasyonunun etkisini araştırmak için gerçekleştirilen fMRG çalışmaları da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, subtalamik nukleusa uygulanan DBS'nin kortiko-striatal, striato-talamik ve talamokortikal fonksiyonel bağlantısallığı artırdığı; kortiko-subtalamik ve subtalamik-talamik fonksiyonel bağlantısallığında ise azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Kahan ve ark. 2014).

Motor kontrol, yüksek bilişsel işlevler ve emosyonel süreçlerde önemli bir parça olan serebellumun serebello-talamo-kortikal devre bağlantısıyla serebral kortikal aktiviteyi etkilediği bilinmektedir. Görev temelli fMRG çalışmaları PH'de otomatik veya kontrollü motor hareketlerde serebellumda artmış aktivite varlığını göstermiştir (Wu ve Hallett 2005; Yu ve ark. 2007). Dinlenme durumu fMRG çalışmalarında da serebellumda artmış aktivite gösterilmiştir. 2011 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada kortikoserebellar motor alanlardaki fonksiyonel bağlantısallığın güçlendiği gösterilmiş ve serebello-talamokortikal devredeki bu değişen aktivitenin, striata-talamo-kortikal devredeki zayıflığın bir telafisi niteliğinde olduğu iddia edilmiştir (Wu ve ark. 2011b).

2010 yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada, hem PH hem de sağlıklı kontrollerde posterior putamenin fonksiyonel olarak motor korteks ile, anterior putamenin presuplementer motor alan ve dorsolateral prefrontal korteks ile, kaudatın dorsomedial ve dorsolateral prefrontal korteks ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Helmich ve ark. 2010). Fakat aynı çalışmada, Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla posterior putamenle singulat motor alan arasında azalmış fonksiyonel

bağlantısallık, anterior putamen ile inferior parietal korteks arasında ise artmış fonksiyel bağlantısallık gösterilmiştir. Ayrıca, sağlıklı kontrollerde inferior parietal korteks ile posterior putamen arasında gösterilen fonksiyonel bağlantısallık, Parkinson hastalarında inferior parietal korteks ile anterior putamen arasında gösterilmiştir. Bu ve benzeri çalışmalara göre, telafi edici bir tekrar haritalama mekanizmasıyla Parkinson hastalığında anterior putamenin posterior putamene kıyasla rolünü artırdığı öngörülmektedir. Parkinson hastalığında gösterilen diğer anlamlı bulgu da presantral girus ile inferior parietal korteks arasındaki azalmış fonksiyonel bağlantısallıktır. Bu bulgu, kortikostriatal devrelerin yeniden haritalanmasının kortiko-kortikal süreçleri zedeliyor olabileceğini düşündürmektedir.

Parkinson hastalığı ile gerçekleştirilen fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları striatal ağların yanı sıra diğer ağlarda değişimlere de dikkat çekmiştir. Örneğin bir çalışmada PH'de DMN nodları olan mediyal temporal lob ve inferior parietal korteks bölgeleri arasında azalmış fonksiyonel bağlantısallık bulunmuştur (Tessitore ve ark. 2012b). Ayrıca, çalışmaya dahil edilen PH grubu katılımcıları her ne kadar hafif kognitif bozukluk tanısı almamış olsalar da, mediyal temporal loblardaki fonksiyonel bağlantısallığın bellek skorlarıyla, inferior parietal loblardaki fonksiyonel bağlantısallığın ise görsel-mekansal işlev skorlarıyla pozitif korelasyonu bulunmuştur. Bir diğer çalışmada, yine PH ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve özellikle posterior singulat, medyal prefrontal ve inferior parietal nodlar arasında olmak üzere PH'de azalmış fonksiyonel DMN bağlantısallığı saptanmış; daha fazla DMN fonksiyonel bağlantısallığı daha hızlı bilişsel işleme ile ilişkilendirilmiştir (Disbrow ve ark. 2014). Bu sonuçlar, PH'de görülen bilişsel semptomlar ile DMN aktivitesi arasında bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır.

Sağlıklı bir yetişkin beyinde DMN ile yürütücü kontrol ağı tipik olarak negatif koreleyken, dikkatçekerlik ve yürütücü kontrol ağı pozitif olarak koreledir. Güncel bir çalışmada, PH'de bu ağların karşılıklı ilişkilerinde farklılıklar saptanmıştır (Putcha ve ark. 2015). Buna göre, PH'de DMN ile yürütücü kontrol ağı arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve ayrıca dikkatçekerlik ağı ile yürütücü kontrol ağı arasındaki pozitif korelasyonun azaldığı gösterilmiştir. Temel bağlantısallık ağlarındaki normal fonksiyonların bozulmasının, PH'de görülen motor ve bilişsel disfonksiyonları kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir.

2.7.2. Parkinson Hastalığında Yapısal Bağlantısallık

Literatürde Parkinson Hastalığında yapısal bağlantısallığı açıklamak amacıyla gerçekleştirilmiş bir çok difüzyon görüntüleme çalışması mevcuttur ve bu çalışmaların sayısı günden güne artmaktadır (Weingarten ve ark. 2015). Önceleri, PH literatüründeki DTG çalışmalarının çoğu ROI (Region of Interest) yöntemiyle gerçekleştirilmiş ve beyin analiz edilmeyen bölgelerindeki muhtemel değişimleri saptayamama riskiyle karşı karşıya kalmıştır. Bu sınırlılığı aşmak için, bir çok güncel çalışmada tüm beyin DTG yaklaşımı benimsenmiştir ve voksel değerlerinin fokal değişimleri analiz edilerek beyin her bölgesindeki yapısal bağlantısallık farkları araştırılmaktadır.

Bu çalışmaların çoğunda PH'de kortikal, subkortikal, serebellar alanlar ve beyin sapında azalmış Fraksiyonel anizotropi (FA) ve/veya artmış Ortalama difüzyon (MD) tespit edilmiştir (Weingarten ve ark. 2015). Azalmış FA ve artmış MD değerleri mikroyapısal bütünlükte bozukluğu işaret ettiğinden, bu bulgular PH'de gri ve ak maddede yaygınca görülen nöropatolojik bulgular ile tutarlıdır (Weingarten ve ark. 2015). Parkinson hastalığı ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı 9 çalışmanın dahil edildiği güncel bir meta analizde tespit edilen en güçlü bulgu, substantia nigrada azalmış FA olarak rapor edilmiştir (Cochrane ve Ebmeier 2013). Bir diğer meta analizde ise, Parkinson hastalarının substantia nigra bölgesinde artmış MD tespit edilirken, FA değerlerinde herhangi bir anlamlı değişim saptanmamıştır (Schwarz ve ark. 2013).

Çalışmalardaki FA bulgularının tutarsızlığı da göz önüne alındığında, PH'deki DTG bulgularının kesinliğinin tartışmaya açık olduğu unutulmamalıdır. Örneğin, Kim ve arkadaşları (2013b) Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki ak madde yolaklarını incelemiş ve FA değerlerinde gruplar arası herhangi bir anlamlı farklılık bulamamıştır. Öte yandan aynı çalışmada, kortikofugal traktuslar, singulum, unsinat fasikül, eksternal kapsül, superiyor longitudinal fasikül ve posterior talamik radyasyonu içeren bir çok ak madde yolağında artmış ortalama difüzivite (mean diffusivity: MD) olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark. 2013b). Özellikle singulum, unsinat fasikulus ve eksternal kapsülün Meynert çekirdeğinden kolinerjik projeksiyon yolakları olarak da görev yaptığı düşünüldüğünde; ak madde yolaklarında görülen bu değişimler Parkinson hastalığında görülen vizuyospasyal ve motor disfonksiyonlar açısından anlamlı bulunmaktadır.

Fraksiyonel anizotropi ve ortalama difüzyon haritaları ile bilişsel işlevler arasındaki korelasyonun incelendiği güncel bir çalışmada, Parkinson hastalarında yürütücü işlevler, dil becerisi, dikkat, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek performanslarının tümünün FA değerleri ile pozitif korelasyon, MD değerleriyle ise negatif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (Zheng ve ark. 2014). Bu bulgu da, nörodejenerasyon ve nörokognitif disfonksiyonla FA azalması ve MD artışı olacağı beklentisini destekler niteliktedir.

2.8. Çalışmanın Amacı

Bu tez çalışması ile, Parkin gen mutasyonu olduğu tespit edilmiş PH vakalarıyla Parkin gen mutasyonu olmayan idiyopatik PH vakalarının dinlenme durumu fonksiyonel ve yapısal beyin bağlantısallıklarının hem birbirleriyle hem de sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve grupların beyin bağlantısallıkları ile bilişsel performansları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Bu çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış ve Hareket Bozuklukları biriminde izlenmekte olan ve daha önce DNA izolasyonu yöntemiyle Parkin mutasyon taşıyıcılık durumları belirlenmiş olan homozigot Parkin gen mutasyonu taşıyıcısı 12 Parkinson hastası (bundan böyle Parkin Pozitif PH olarak anılacaktır) ve yine DNA analiziyle dışlanmış Parkin gen mutasyonu taşımayan 14 Parkinson hastası (bundan böyle Parkin Negatif PH olarak anılacaktır) ile 16 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Parkinson hastalığı grupları, Birleşik Krallık Beyin Bankası Tanı Kriterlerine göre idyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış olmak, PH dışında başka bir nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmamak, MMSE skoru 26 ve üzeri olmak kriterlerine bağlı olarak oluşturulmuştur. Test uygulamaları hastaların tümüne dopaminerjik tedavi altındayken yapılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu; herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalık geçmişi olmayan, antidepresan veya başka psikotrop ilaç kullanmayan ve Geriyatrik Depresyon Ölçeği skoru 14'ün altında olan, test performansını etkileyecek düzeyde duyuşsal bir bozukluğu olmayan sağlıklı yetişkinlerden oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar için en az ilkokul mezunu olma ve vücudunda MR çekimlerinde risk oluşturabilecek metal parça bulunmama şartı aranmıştır. Çalışmamızdaki Parkin gen mutasyonu taşıyan PH grubu katılımcılarının Parkin gen mutasyonu isimleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3-1: Parkin Pozitif Parkinson hastalığı grubundaki katılımcıların Parkin gen mutasyonları

<i>Parkin gen mutasyonu olan hastalar</i>	Parkin gen mutasyonu
Parkin Pozitif PH 1	Ex6 hem. c.601_602insA; p.C201*
Parkin Pozitif PH 2	Ex 4 hom. del
Parkin Pozitif PH 3	Ex 5 hom. del
Parkin Pozitif PH 4	Ex 3 hom. del
Parkin Pozitif PH 5	Ex 8 hom. c.931C>T; p.Q311*
Parkin Pozitif PH 6	Ex 5-7 hom. del
Parkin Pozitif PH 7	Int 9 hom. c.1083+1delG
Parkin Pozitif PH 8	Ex 8 hom. c.931C>T; p.Q311*
Parkin Pozitif PH 9	Ex 3 hom. del
Parkin Pozitif PH 10	Ex 2-3 hom. del
Parkin Pozitif PH 11	Ex 5 hom. del
Parkin Pozitif PH 12	Ex2 hom. c.167T>A; p.V56E

3.2. Klinik ve Nöropsikolojik Testler

Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale): Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (MDS-UPDRS), Parkinson hastalığının değerlendirilmesinde en sık tercih edilen ölçektir. 1987 yılında Fahn ve arkadaşları tarafından geliştirilen UPDRS, Parkinson hastalığını motor ve non motor olmak üzere farklı klinik özellikleriyle değerlendirmesi sebebiyle en çok tercih edilen ölçek olma özelliğini taşımaktadır (Fahn 2007). Ölçeğin son versiyonu Hareket Bozuklukları Derneği tarafından, 2009 yılında oluşturulmuştur ve günümüzde bu versiyonu kullanılmaktadır (Sampaio ve ark. 2012). Toplamda 4 alt kısım ve her ekstremitte ayrı ayrı sayıldığında 55 maddeden oluşan Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeğinin her maddeye 0 ile 4 arasında bir değerlendirme puanı verilir. Verilen puanın artması, PH semptomlarının kötüleştiği anlamını taşımaktadır. Bahsi geçen 4 alt kısım sırasıyla

günlük yaşam deneyimlerinin non motor özellikleri (maksimum 52 puan), günlük yaşam deneyiminin motor özellikleri (maksimum 52 puan), motor muayene (maksimum 132 puan) ve motor komplikasyonlar (maksimum 24 puan)'dan oluşmaktadır. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeğinin alt kısımlarına ilişkin özet semptomlar Tablo 3.2'de gösterilmiştir. Parkinson hastalığının klinik evrelendirilmesi için Hoehn ve Yahr tarafından geliştirilmiş olan Hoehn-Yahr (H&Y) Evrelendirilmesi MDS-UPDRS içerisinde genel puanlamanın dışında ayrı bir madde olarak yer almaktadır (Hoehn, ve Yahr 1967).

Tablo 3-2: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeğinin alt kısımları

<i>MDS-UPDRS kısımları</i>	<i>Özet semptomlar</i>
Kısım 1	Kognitif bozukluk, hallusinasyonlar ve psikoz, depresif duygudurum, anksiyöz duygudurum, apati, dopamin disregülasyon sendromu özellikleri, uyku problemleri, gündüz uykululuğu, ağrı ve diğer diğer tür hissiyat, idrar sorunları, konstipasyon sorunları, ayaktayken baş dönmesi, bitkinlik
Kısım 2	Konuşma, tükürük ve salya akması, çiğneme ve yutma, yemek yeme işlemleri, giyinme, hijyen, el yazısı, hobiler ve diğer aktiviteler, yatakta dönme, titreme, yataktan, arabadan veya alçak bir sandalyeden kalkma, yürüme ve denge, donma
Kısım 3	Konuşma, yüz ifadesi, rijidite (dört ekstremit ve boyun), parmak vurma (sağ ve sol üst ekstremit), el hareketleri (sağ ve sol üst ekstremit), ellerin pronasyon/supinasyon hareketleri (sağ ve sol üst ekstremit), topuk vurma (sağ ve sol alt ekstremit), bacak çevikliği (sağ ve sol alt ekstremit), sandalyeden kalkma, yürüyüş, yürümede donma, postural denge, postür, hareketin genel spontanitesi, ellerin postural tremoru (sağ ve sol üst ekstremit), kinetik tremor (sağ ve sol üst ekstremit), istirahat tremorunun amplitüdü (dört ekstremit ve dudak/çene), istirahat tremorunun sürekliliği
Kısım 4	Diskinezilerle geçen süre, diskinezilerin fonksiyonel etkisi, kapalı dönemde geçirilen süre, motor dalgalanmaların fonksiyonel etkisi, motor dalgalanmaların kompleksliği, ağırlı 'kapalı' dönem distonisi

Addenbrook Kognitif Muayenesi-Gözden geçirilmiş (The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised: ACE-R): Addenbrook Kognitif Muayenesi-Gözden geçirilmiş (ACE-R); sağlıklı kognisyon, hafif bilişsel bozukluk ve demans spektrumunu ayırt etmede kullanılan ve dikkat ve oryantasyon, bellek, akıcılık, dil, görsel-mekansal olmak üzere 5 alt bölümden oluşan bir kognitif değerlendirme bataryasıdır. Alınabilecek toplam skor 100'dür. Skor düştükçe, kognitif profilin de düştüğü öngörülür. Yıllardır klinikte en çok kullanılan yatak başı mental muayene testi olan MMSE'yi (Mini Mental State Examination: Mini Mental Durum Muayenesi) de içinde barındırması açısından ayrıca kullanışlıdır. ACE-R'in Türkçe standardizasyonu 2011 yılında gerçekleştirilmiştir (Mihçi ve ark. 2011). Mini Mental Durum Muayenesini de (MMSE) içinde barındırması, test tamamlandığında MMSE skoru da dahil farklı kognitif alanlara ait alt skorlarla birlikte bir toplam skor vermesi açısından kullanışlı bir testtir (Mioshi ve ark. 2006). Türk örneklem çalışması, Mihçi ve arkadaşları tarafından 2011 yılında gerçekleştirilmiştir.

Stroop Testi: Stroop Testi ilk kez 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir ve frontal lob fonksiyonlarını ölçmek amacıyla kullanılır (Stroop 1935). Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 1997 yılında Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Testin farklı formları bulunuyor olsa da, hepsi temelde uygunsuz uyarana yanıt inhibisyonunu ölçer. Bu bağlamda, renk isimlerini söyleme görevinin, kelimeleri okumaktan daha uzun sürmesi, Stroop etkisi olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanında, Stroop testi dikkat sürecini ölçme anlamında da önem arz etmektedir (MacLeod 1992). Yapılan çalışmalar, Stroop testinin özellikle sol prefrontal lob ve orbitofrontal korteks fonksiyonu ile ilişkilendirmektedir. Bu tez çalışmasında kullanılmış olan formunda, İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılmakta olan mavi, yeşil, kırmızı renklerinden oluşan toplamda 6 sıra ve 10'ar madde halinde dizilmiş 3 kartlı Stroop Testi uygulanmıştır. Birinci aşamada renkli dörtgenlerin renginin söylenmesi, ikinci aşamada renkli basılmış kelimelerin okunması, üçüncü aşamada ise renkli basılmış kelimelerin renginin söylenmesi yönergesi verilmiştir. Stroop etkisini ölçmek amacıyla, ikinci ve üçüncü aşama arasındaki saniye farkı hesaplanmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test: WCST): Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), yürütücü işlevleri ölçmek için geliştirilmiş nöropsikolojik

testlerden biridir. (Heaton 1981; Lezak 2004). İçerdiği çoklu puanlama sistemiyle, frontal lob fonksiyonlarını geniş bir spektrumda ölçtüğü düşünülmektedir. Bu fonksiyonlardan bazıları; soyut düşünme, akıl yürütme, karar verme ve kategori değiştirme becerileri olarak sayılabilir (Karakaş 2004; Öktem 2006). Bu çalışmada bilgisayar versiyonu kullanılmış olan WKET, 4 anahtar şekil ve 128 uyaran şeklinden oluşmaktadır. Katılımcılardan, gördükleri her uyaran şekli, katılımcıya açıklanmayan ve test esnasında belli periyodlarda değişiklik gösteren özelliklere bağlı kalarak 4 anahtar şekilden birisiyle eşleştirmeleri istenir. Testin sonunda katılımcıya ait 13 adet farklı skor elde edilir. Bu skorlar, toplam yanlış doğru sayısı, tamamlanmış kategori sayısı, perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenmeyi öğrenme puanı skorlarından oluşmaktadır.

Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (Judgement of Line Orientation Test: JLOT): Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT), 1978 yılında Benton ve arkadaşları tarafından bir karmaşık görsel algı testi olarak geliştirilmiştir (Benton ve ark. 1978). Türk örneklem normatif veri çalışması ise 2004 yılında yapılmıştır (Karakaş 2004). Toplamda 30 maddeden oluşan ÇYBT’de bir kartta farklı açılarda yerleştirilmiş çizgi çiftlerini, diğer kartta gösterilen numaralı 11 çizgi referansına bakarak, doğru çizgi çiftliyle eşleştirmesi istenir. Teste başlamadan önce çizgilerin daha uzun tutulduğu böylece nispeten daha kolay olan 5 deneme uygulaması yapılır. Esas test bölümünde ise çizgiler kısaltılarak görsel algılama zorlaştırılır. Her doğru çift eşleştirmesi cevabı için 1 puan verilir ve testten alınabilecek maksimum puan 30’dur.

Sembol Sayı Modalitesi Testi (Symbol Digit Modalities Test: SDMT): Sembol Sayı Modalitesi Testi (SSMT), ilk kez 1973 yılında Hutton tarafından geliştirilmiştir ancak geçerlik çalışması 1972 yılında Smith tarafından yapılmıştır (Smith 1972). Dikkat, vizyospasyal bilgi işleme hızı ve işleyen belleği değerlendirmesi sebebiyle klinikte sıklıkla kullanılan bir testtir. Ayrıca çocuklara da kolaylıkla uygulanabilir olması, SSMT’nin kullanım yaygınlığını artıran bir faktördür. SSMT, anlamsız geometrik şekillerin belirli rakamlarla eşleştirilmesi esasına dayanır. Bu bağlamda, SSMT sayfasının üst kısmında 9 adet anlamsız geometrik şekil ve her şekil ile eşleştirilmiş 1’den 9’a kadar rakam bulunmaktadır. Katılımcıdan bu örnek eşleştirmeye bakarak, sayfanın aşağısında bulunan geometrik sembollere uygun rakamı yazması

beklenir. İlk 10 sembol, deneme olarak kabul edilir. Daha sonrasında teste başlanır ve 90 saniye içerisinde yaptığı doğru işaretleme kadar puan alır. Maksimum puan 60'tır.

Geriyatik Depresyon Ölçeği: (Geriatric Depression Scale: GDS): Geriyatik Depresyon Ölçeği (GDÖ), ilk kez Yesavage ve arkadaşları tarafından 1983'te geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması ise Ertan ve Eker (1997) tarafından yapılmıştır. Yaşlı populasyon için geliştirilen bu ölçek, evet-hayır şeklinde cevaplandırılacak 30 sorudan oluşmaktadır. 14 ve üzeri alınan puan, depresif duygudurumunu işaret etmektedir.

3.3. MRG Verilerinin Toplanması

Tüm MRG verileri İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı – Nörogörüntüleme Birimi'nde Philips Achieva 3 Tesla MR cihazı (Best, Hollanda) ile SENSE 32 kanal kafa bobini kullanarak kaydedilmiştir.

Anatomik imajlar, yüksek çözünürlüklü, 3D T1 ağırlıklı TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile aksiyal planda kaydedilmiştir. Kayıt süresi 5:55 dakika, TR (Time of repetition) = 8400 ms; TE (Time of echo) = 3900 ms, yatırma açısı (flip angle): 8°, aksiyal kesit sayısı = 180, kesit kalınlığı = 1 mm (boşluksuz), vokselle boyutu = 1 mm³, görüş alanı (FOV) = 250 mm x 250 mm'dir. T2 ağırlıklı anatomik imajlar TSE (Turbo Spin Echo) sekansı ile aksiyal planda kaydedilmiştir. Kayıt süresi 3:32 dakika, TR = 21284 ms, TE = 86 ms, vokselle boyutu = 2mm³, kesit sayısı = 90, kesit kalınlığı = 2 mm (boşluksuz), FOV = 240 mm x 240 mm'dir. T2 Flair ağırlıklı sekanslarda kayıt süresi 0:53 dakika, TR = 4800 ms, TE = 259 ms, vokselle boyutu = 1.11 mm x 1.11 mm x 3 mm, kesit sayısı = 60, görüş alanı = 250 mm x 250 mm'dir. Difüzyon ağırlıklı yapısal imajlar single-shot EPI (Echo Planar Imaging) sekansı ile 32 gradyan yönü kullanılarak düz aksiyal planda kaydedilmiştir. Kayıt süresi 7:15 dakika, kesit sayısı = 90, TR = 10538 ms, TE = 86 ms, vokselle boyutu = 2 mm³, kesit kalınlığı = 2 mm (boşluksuz), yatırma açısı = 90°, b = 1000 s/mm², FOV = 240 mm x 240 mm'dir.

Fonksiyonel imajlar T2* ağırlıklı eko-planar sekansla aksiyel düzlemde kaydedilmiştir. Kayıt süresi 07:32 dakika, TR=2000 ms, TE=30 ms, yatırma açısı = 77°, kesit sayısı = 36, kesit kalınlığı: 1 mm (boşluksuz); vokselle boyutu: 2 x 2 x 4 mm³, FOV = 224x240 mm'dir. Tüm katılımcılardan fMRG çekimi boyunca hareketsiz kalmaları, gözlerini kapalı tutmaları ve herhangi bir zihinsel fonksiyonda bulunmadan mümkün

olduğunca bir şey düşünmemeleri ve uyumamaları istenmiştir. Hastaların tümü, nörogörüntülemeye dopaminerjik tedavi altındayken alınmıştır.

3.4. Dinlenim Durumu fMRG Veri Analizi

3.4.1. Verilerin Ön Analizi

Verilerin ön-işlemesi, veriyi grup karşılaştırma analizlerine hazırlamak ve katılımcılar arasında bir standardizasyon sağlamak amacıyla gerçekleştirilir. Bu analizler için MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında geliştirilmiş olan istatistiksel parametrik haritalama yazılımı (Statistical Parametric Mapping: SPM 8) (Friston ve ark. 1994) kullanılmıştır.

Ön-işleme analizlerinin uygulanabilmesi için, öncelikle DICOM standardıyla kaydedilen veriler SPM8 ortamına aktarılmadan; “NIfTI” formatına dönüştürülmüştür. NIfTI formatına dönüştürülmüş veriler aşağıda sırasıyla açıklanmış olan ön-işleme aşamalarından geçirilmiştir:

- a) Yeniden Hizalama (Realignment): İlk sırada gerçekleştirilen bu ön-işlemenin amacı, fonksiyonel veride sıklıkla ortaya çıkan hareket kaynaklı artefaktları düzeltmektir. Bunun için, peşi sıra gelen fonksiyonel hacimleri ilk alınan imaj referans alınarak hizalanır ve uygun translasyon ve rotasyon parametreleri elde edilir. Her bir katılımcı için elde edilen translasyon ve rotasyon grafikleri kontrol edilmiş ve ± 3 mm’den fazla translasyon ve/veya rotasyon hareket değeri gösteren kişiler çalışmaya dâhil edilmemiştir.
- b) İşlevsel-yapısal bağdaştırma (Coregistration): Bu aşamada, katılımcıların fonksiyonel imajları T1 ağırlıklı anatomik imajlarıyla bağdaştırılır. Bu işlemin temel sebebi, fMRG imajlarının, anatomik imajlarla kıyaslandığında daha düşük uzaysal çözünürlükte olmasıdır. Bireylerin fonksiyonel imajlarının anatomik uzaya haritalanmış olması, ileriki aşamalardan biri olan normalizasyon aşaması için de oldukça önemlidir.
- c) Bölütleme (Segmentation): Bu aşamada, T1 ağırlıklı anatomik imajlarda beyin anatomik yapısının görüntüsü ak madde, gri madde ve beyin-omurilik sıvısı olarak birbirinden ayrıştırılır ve normalizasyon aşamasında kullanılacak olan doku olasılık haritaları oluşturulur.
- d) Uzaysal Normalizasyon (Normalization): Bu aşamada, bireylerin beyinlerindeki yapısal farklılıkları minimuma indirmek ve verileri karşılaştırabilmek amacıyla, bireylerin anatomik ve fonksiyonel beyin imajları standart bir beyin imajına normalize

edilir. Bu çalışmada anatomik ve fonksiyonel imajlar; Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün 152 sağlıklı denekten elde edilen yapısal MRG çekimlerinin ortalamasına dayanarak oluşturduğu ICBM 152 şablonuna (MNI-ICBM152) göre normalize edilmiştir.

e) Yumuşatma (Smoothing): Bu aşamada, fMRG sinyallerindeki sinyal/gürültü oranını arttırmak için uzaysal filtreleme yapılır. İkinci olarak, hareket kaynaklı yanlış pozitif sonuçlar minimize edilmesi amaçlanır. Yumuşatma işleminin temel prensibi, komşu voksellerin ağırlıklandırılmış ortalamalarının alınarak daha yumuşak imajların elde edilmesidir. Bu çalışmada yumuşatma aşaması, yarı yükseklikteki tam genişliği (Full Width Half Maximum, FWHM) 8 mm olan Gauss-tipi çekirdek ile uygulanmıştır.

3.4.2. Verilerin Bağımsız Bileşen Analizi

Ön-işleme aşamaları tamamlandıktan sonra, dinlenim durumu ağlarının (DDA) tespit edilmesi için, MATLAB tabanlı “Group ICA fMRI Toolbox” (GIFT) yazılım paketi kullanılarak bağımsız bileşen analizi (BBA, Independent Component Analysis, ICA) yapılmıştır (Calhoun ve ark. 2001).

Bu çalışmada, toplamda 42 katılımcının oluşturduğu fonksiyonel veri kümesine BBA uygulanmıştır ve fonksiyonel veriler 30 bileşene ayrıştırılmıştır.

3.4.3. Dinlenim Durumu Ağlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Bağımsız bileşen analizi sonucunda elde edilen 30 bağımsız bileşenin bazıları gerçek DDA'ları temsil ederken, bazıları ise çekim esnasında hareket vb. sebeplerle oluşan artefaktleri temsil etmektedir. Bu çalışmada, elde edilmiş tüm bağımsız bileşenler incelenip, artefakt olduğu tespit edilen bileşenler elendikten sonra, toplamda 17 adet DDA tespit edilmiştir. Dinlenim durumu ağlarının gruplar arası karşılaştırmaları GIFT paketindeki “SPM Stats” aracıyla yapılmıştır. Gruplar arası DDA'lar iki farklı yöntemle karşılaştırılmıştır:

Voksel temelli Karşılaştırma Analizi: BBA sonucu elde edilmiş 17 DDA'nın fonksiyonel bağlantısallığında gruplar arası bir fark olup olmadığını belirlemek amacıyla, her bir DDA için tüm beyin voksel temelli karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu karşılaştırmaların ortak uzaysal koordinatlarda yapılması amacıyla, tüm katılımcıların DDA'larına tek örneklem t-testi uygulanmış ve her DDA için ikili sistemde (binary) maskeler oluşturulmuştur. Sadece “t-test eşiği (t-test threshold) >3 ” koşulunu sağlayan vokseller maskeye dahil edilmiş ve ikili sistemde bu voksellere 1, bu koşulu sağlamayan voksellere 0 atanarak maskenin sınırları belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar, bu

maske kullanılarak iki örneklem t-testi ile SPM 8 ortamında yapılmıştır. Küme oluşturma yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ olan kümeler raporlanmıştır. MATLAB tabanlı xjView aracı kullanılarak, gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı farklılıkların tespit edildiği kümelerin anatomik karşılıkları belirlenmiştir.

Lojistik Regresyon Analizi: Bağımsız bileşen analizi ile tespit edilmiş DDA'lar için her katılımcının bireysel temsil seviyesini gösteren ekspresyon skorları; grup seviyesindeki bir DDA ile ona karşılık gelen bireysel DDA'nın iç çarpımları hesaplanarak elde edilmiştir. Her bir DDA için elde edilen bu skaler değer, her bir katılımcının dinlenme durumu ağlarının global dinlenme durumu ağları modelini ne kadar yansıttığını gösterir. Elde edilen ekspresyon skorları, SPSS programındaki (21.0. Armonk, NY: IBM) ikili lojistik regresyon (stepwise binary logistic regression) modeline konulmuş ve Parkinson Pozitif PH, Parkinson Negatif PH ile sağlıklı kontrol gruplarını ikili olarak birbirinden anlamlı olarak ayırt edebilecek dinlenme durumu ağları belirlenmiştir. Ek olarak, her katılımcının DDA bileşenlerine ait skaler bir değer belirlenmiş olmasıyla, tüm ekspresyon skorları SPSS programındaki Pearson korelasyon analizi kullanılarak katılımcıların klinik ve nöropsikolojik test skorlarıyla karşılaştırılmıştır.

3.5. Difüzyon Tensör Görüntüleme Veri Analizi

Difüzyon Tensör Görüntüleme veri analizleri için FSL 5.0.10 (FMRIB Software Library) yazılımı kullanılmıştır (Smith 2004). Veri analizi öncesinde, DICOM formatında bulunan ham veri, dcm2nii aracı kullanılarak 4D Nifti formatına dönüştürülmüş ve analize uygun hale getirilmiştir.

Difüzyon Tensör Görüntüleme verilerinin gruplar arası analizi gerçekleştirilmeden önce, her bir katılımcı için bazı ön-işleme aşamaları gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, FSL yazılımı içerisindeki BET aracı kullanılarak katılımcıların B0 imajlarından beyin dışı dokuların çıkarılması (brain extraction) gerçekleştirilmiş ve bu işlem ile her katılımcının kafatası ve bunun gibi beyin dışı dokularının analiz dışında bırakılması sağlanmıştır (Jenkinson ve ark. 2005). İkinci olarak, FSL içerisindeki FLIRT aracı (linear image registration tool) kullanılarak B0 ve T2 ağırlıklı imajların yapısal bağdaştırması gerçekleştirilmiştir (Jenkinson ve Smith 2001). Daha sonra, hassas distorsiyonları (susceptibility induced) düzeltmek amacıyla FSL programındaki Topup aracı kullanılmıştır. Bir sonraki aşamada, FSL yazılımı

içerisindeki Eddy aracı kullanılarak difüzyon ağırlıklı gradyanların hızlı değişimi sonucu oluşan Eddy akımı kaynaklı distorsiyonlar ve kafa hareketleri düzeltilmiştir (Jasper ve ark. 2016). Eddy akımı düzeltme işlemi gerçekleştirildikten sonra, FSL'in bir parçası olan FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox) aracı içindeki DTIfit paketi kullanılarak, her voksele bir difüzyon tensör modeli oturtulmuş ve her bir katılımcı için Fraksiyonel Anizotropi (FA) haritaları elde edilmiştir (Behrens ve ark., 2003). Elde edilen FA haritaları; Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) protokolünde bulunan bağdaştırma yöntemiyle 1x1x1 MNI152 uzayına taşınarak normalize edilmiştir. FA haritaları hesaplanırken eşik değeri olarak 0,25 kabul edilmiş ve değeri 0,25 üstünde olan voksellere 1, değeri 0,25 altında olan voksellere 0 değeri verilmiştir. Böylece değeri 0 olan voksellerin dışlandığı ikili sistemde (binary) bir maske oluşturulmuştur.

Difüzyon Tensör Görüntüleme verilerinin gruplar arası karşılaştırması, voksel temelli analiz yöntemiyle SPM 8 ortamında iki örneklem t-test kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan karşılaştırmalar sonucunda; küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ ve küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel olan sonuçlar rapor edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunan kümelerin ak madde karşılıkları Johns Hopkins Üniversitesi Ak Madde Traktografi Atlasına (JHU White Matter Tractography Atlas) ve Johns Hopkins Üniversitesi (JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels atlas ICBM-DTI-81) ak madde etiketleme atlası kullanılarak tespit edilmiştir.

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows 21.0) ile gerçekleştirilmiştir. Grupların tüm demografik, klinik, ve nöropsikolojik skorlarıyla lojistik regresyon analizi sonucu elde edilmiş dinlenim durumu ağları ekspresyon skorları istatistiksel analizlere sokulmuştur. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini tespit etmek amacıyla Kolmogorov Smirnov testi yapılmıştır. Cinsiyet, H&Y evresi, diskinezi varlığı gibi kategorik veya sıralı değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması ki kare analiziyle yapılmıştır. Eğitim yılı, MDS-UPDRS skorları, nöropsikolojik test skorları gibi sürekli değişkenlerde ise, ikili grup karşılaştırmaları için gruplar arası t testi, üçlü grup karşılaştırmaları için tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Tek yönlü ANOVA testiyle elde edilen anlamlı sonuçların hangi gruplar arasındaki farktan kaynaklandığını anlamak amacıyla Bonferroni post hoc

testi uygulanmıştır. Eğitim yılı değişkeninin anlamlılık sonuçlarına etkisini gidermek amacıyla çok yönlü ANCOVA testi kullanılmıştır. Demografik veriler ve nöropsikolojik skorların dinlenim durumu ağ ekspresyon skorlarıyla arasındaki ilişkiyi anlamak amacıyla Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Parkin Pozitif PH grubunun yaş ortalaması $45,67 \pm 5,53$, Parkin Negatif PH grubunun yaş ortalaması $49,14 \pm 5,27$, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması $48,88 \pm 7,00$ olarak belirlenmiştir. Yapılan tek yönlü ANOVA testi sonucunda grupların arasında yaş değişkeni açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($F(2,39) = 1,32$, $p > 0,05$). Parkin Pozitif PH, Parkin Negatif PH ve sağlıklı kontrol gruplarının eğitim yılı ortalamaları sırasıyla $7,00 \pm 2,92$, $10,21 \pm 3,40$, $9,88 \pm 3,81$ yıldır. Yapılan tek yönlü ANOVA testi sonucunda grupların toplam eğitim yılı değişkeni açısından anlamlı olarak farklılaştıkları görülmüştür ($F(2,39) = 6,97$, $p < 0,05$). Yapılan Bonferroni post-hoc analizleri sonucunda, Parkin Pozitif PH grubunun eğitim yılının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,01$). Grupların yaş ve eğitim yılına ilişkin veriler Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4-1: Grupların yaş ve eğitim yılı değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri

<i>Değişken</i>	Parkin Pozitif PH (n = 12)	Parkin Negatif PH (n = 14)	Sağlıklı Kontrol (n = 16)	<i>p</i>
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Yaş	$45,67 \pm 5,33$	$49,14 \pm 5,27$	$48,88 \pm 7,00$	N.S.
Eğitim	$7,00 \pm 2,92$	$10,21 \pm 3,40$	$9,88 \pm 3,81$	< 0,05

Parkin Pozitif PH grubu (4 Kadın, 8 Erkek), Parkin Negatif PH grubu (4 Kadın, 10 Erkek) ve Sağlıklı kontrol grubu (6 Kadın, 10 Erkek) cinsiyet dağılımları Ki-Kare analizi ile incelenmiştir. Buna göre, grupların arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($X(2) = ,875$, $p > 0,05$).

4.2. Klinik ve Nöropsikolojik Test Bulguları

Parkin Pozitif PH ile Parkin Negatif PH grubunun MDS-UPDRS toplam skorları, MDS-UPDRS 1. kısım skorları, MDS-UPDRS 2. kısım skorları ve MDS-UPDRS 3. kısım skorları gruplar arası t-testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırma analizi sonucunda MDS-UPDRS toplam skoru ve MDS-UPDRS 3. kısım alt skoru için;

Parkin Pozitif PH grubu ortalamasının Parkin Negatif PH grubu ortalamasına oranla daha yüksek olduğu gözlenmiş olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $t(2, 24) = ,745$ $p > 0,05$; $t(2, 24) = 1,804$ $p > 0,05$). Benzer şekilde, grupların MDS-UPDRS 1. kısım ve MDS-UPDRS 2. kısım skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (her iki değişken için, $p > 0,05$). Parkin Pozitif PH grubu ile Parkin Negatif PH gruplarının H&Y skoru ile MDS-UPDRS kognitif skoru Ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda her iki değişken için de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($X(3,24) = ,151$ $p > 0,05$ $X(2,24) = ,103$ $p > 0,05$). Parkin Pozitif PH grubu ile Parkin Negatif PH grubunda diskinezi ve motor dalgalanma varlığı; MDS-UPDRS'in 4. Kısımından elde edilen verilerle Ki-Kare analiziyle karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, grupların arasında motor dalgalanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($X(1,24) = ,133$ $p > 0,05$), Parkin Pozitif PH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek diskinezi varlığı tespit edilmiştir ($X(1,24) = 9,100$ $p < 0,05$).

Parkin Pozitif PH grubu ile Parkin Negatif PH grubu hastalık süreleri gruplar arası t- testiyle karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda Parkin Pozitif PH grubu hastalık süresi Parkin Negatif PH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($F(2,24) = 6,05$, $p < 0,05$). PH gruplarının MDS-UPDRS toplam ve alt skorları ile hastalık süresine ilişkin veriler Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Parkin Pozitif PH, Parkin Negatif PH ve sağlıklı kontrol gruplarının GDÖ skorları tek yönlü ANOVA testiyle karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda grupların GDÖ skorlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($F(2,39) = 2,56$, $p > 0,05$). Grupların GDÖ skorlarına ilişkin veriler Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4-2: Grupların Parkinson hastalığı klinik değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri

<i>Değişken</i>	Parkin Pozitif PH (n = 12)	Parkin Negatif PH (n = 14)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
MDS-UPDRS toplam skoru	62,42 ± 32,25	54,93 ± 18,05	N.S.
MDS-UPDRS 1. kısım skoru	7,41 ± 6,45	9,07 ± 3,91	N.S.
MDS-UPDRS 2. kısım skoru	10,75 ± 9,54	11,5 ± 4,76	N.S.
MDS-UPDRS 3. kısım skoru	40,42 ± 20,05	28,50 ± 13,42	N.S.
H&Y evresi	2,33 ± 0,651	1,86 ± 0,363	N.S.
MDS-UPDRS kognitif skoru	0,33 ± 0,49	0,71 ± 0,81	N.S.
MDS-UPDRS diskinezi skoru	0,66 ± 0,00	0,00 ± 0,00	< 0,05
MDS-UPDRS motor dalgalanma skoru	0,50 ± 0,52	0,57 ± 0,51	N.S.
Hastalık süresi	12,41 ± 6,22	7,14 ± 4,68	< 0,05

MDS-UPDRS: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği,

N.S.: Non-significant ($p > .05$)

Tablo 4-3: Grupların Geriyatrik Depresyon Ölçeği için ortalama, standart sapma ve p değerleri

<i>Değişken</i>	Parkin Pozitif PH (n = 12)	Parkin Negatif PH (n = 14)	Sağlıklı Kontrol (n = 16)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
GDÖ	5,75 ± 5,17	7,07 ± 4,90	3,50 ± 3,05	N.S.

GDÖ: Geriyatrik Depresyon Ölçeği, N.S.: Non-significant ($p > .05$)

Parkin Pozitif PH, Parkin Negatif PH ve sağlıklı kontrol gruplarının ACE-R toplam skoru, tek yön ANOVA testi ile karşılaştırılmış ve grupların birbirinden anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilmiştir ($F(2, 39)=10,86$, $p < 0,001$). Bonferroni post hoc analizi sonucunda, Parkin Pozitif PH grubu toplam ACE-R skorunun Parkin Negatif PH grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$). Öte yandan, Parkin Negatif PH grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında ACE-R toplam skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

ACE-R testi alt bölümleri tek yönlü ANOVA analiziyle ayrı ayrı incelendiğinde, grupların dikkat ve oryantasyon, bellek, dil, ve görsel-mekansal işlevler alt bölümlerinde anlamlı düzeyde farklılaştıkları tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Akıcılık alt testi için ise, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bonferroni post-hoc analizlerine göre, Parkin Pozitif PH grubunun dikkat ve oryantasyon alt skorunun hem Parkin Negatif PH hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,01$), bellek alt skorunun sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p < 0,01$), dil alt skorunun hem Parkin Negatif PH hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,001$), görsel-mekansal işlevler alt skorunun ise yine sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$). Parkin Negatif PH ile sağlıklı kontrol grubu ise sadece görsel-mekansal alt testi skorunda birbirinden farklılaşmıştır ve Parkin Negatif PH grubunun görsel-mekansal alt bölüm skoru sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Grupların ACE-R toplam ve alt kısımlarına ilişkin veriler Tablo 4.4’te gösterilmiştir.

Grupların eğitim yılı değişkeni açısından birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılaştıkları tespit edildiğinden, ACE-R toplam ve alt skorları eğitim yılı değişkeni kovaryant alınarak çok yönlü ANCOVA testiyle tekrar karşılaştırılmıştır. Eğitim yılı analize dahil edildikten sonra gerçekleştirilen Bonferroni post hoc analizinde; Parkin Pozitif PH grubunda Parkin Negatif PH grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunan ACE-R toplam skoru ve ACE-R dikkat ve oryantasyon alt skoru ile sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunan ACE-R bellek alt skoru istatistiksel olarak anlamlılığını yitirmişken (hepsi için $p > 0,05$), diğer gruplar arası farklar istatistiksel anlamlılıklarını korumuştur (hepsi için $p < 0,05$).

Grupların MMSE toplam skoru tek yönlü ANOVA analiziyle karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde farklılaştıkları gözlenmiştir ($F(2,39) = 21,489$ $p < 0,001$). Yapılan Bonferroni post-hoc analizi sonucunda, Parkin Pozitif PH grubu toplam MMSE skorunun hem Parkin Negatif PH hem de kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (her ikisi için de $p < 0,001$). Öte yandan, Parkin Negatif PH ile kontrol grubu MMSE toplam skorları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Grupların MMSE skoruna ilişkin verileri Tablo 4.5’te sunulmuştur.

Grupların eğitim yılı değişkeni açısından birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılaştıkları tespit edildiğinden, MMSE toplam skorları eğitim yılı değişkeni kovaryant alınarak çok yönlü ANCOVA testiyle tekrar karşılaştırılmıştır ancak sonuçların istatistiksel anlamlılığında bir değişme saptanmamıştır.

Tablo 4-4: Grupların Addenbrook Kognitif Muayenesi-Gözden geçirilmiş ve Mini Mental Durum Muayenesi değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri

<i>Değişken</i>	Parkin Pozitif PH (n = 12)	Parkin Negatif PH (n = 14)	Sağlıklı Kontrol (n = 16)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
ACE-R				
Toplam	84,42 ± 5,35	89,64 ± 5,98	93,69 ± 4,30	< 0,001
Dikkat ve oryantasyon	17,00 ± ,853	17,71 ± ,611	17,94 ± ,250	< 0,001
Bellek	18,92 ± 3,175	21,79 ± 3,093	22,56 ± 2,65	< 0,01
Akıcılık	11,33 ± 2,425	10,64 ± 2,530	12,38 ± 1,36	N.S.
Dil	23,33 ± ,888	24,71 ± 1,773	25,50 ± ,966	< 0,001
Görsel - mekansal	13,83 ± 1,642	14,86 ± 1,027	15,94 ± ,250	< 0,001
MMSE toplam skoru	27,67 ± 1,9	29,57 ± ,756	29,88 ± ,342	< 0,001

ACE-R: Addenbrook Kognitif Muayenesi-Gözden geçirilmiş, MMSE: Mini Mental Durum Muayenesi, N.S.: Non-significant ($p > .05$)

Grupların ÇYBT skorları tek yön ANOVA testi ile karşılaştırıldığında, birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılaştıkları gösterilmiştir ($F(2,39) = 7,26$, $p < 0,01$). Yapılan Bonferroni post-hoc analizi sonucunda, Parkin Pozitif PH grubu ÇYBT skorunun hem Parkin Negatif PH grubu hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,01$). Öte yandan, Parkin Negatif PH grubu ile kontrol grubu ÇYBT skoru açısından anlamlı düzeyde farklılaşmamaktadır ($p > 0,05$). Grupların ÇYBT performansına ilişkin veriler Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Grupların eğitim yılı değişkeni açısından birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılaştıkları tespit edildiğinden, ÇYBT skoru eğitim yılı değişkeni kovaryant alınarak çok yönlü ANCOVA testiyle tekrar karşılaştırılmıştır. Eğitim yılı analize dahil

edildikten sonra gerçekleştirilen Bonferroni post hoc analizinde, Parkin Pozitif PH ile Parkin Negatif PH grupları arasında tespit edilen farklılığın istatistiksel olarak anlamlılığını yitirdiği gösterilmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4-5: Grupların Çizgi Yönü Belirleme Testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri

<i>Değişken</i>	Parkin Pozitif PH (n = 12)	Parkin Negatif PH (n = 14)	Sağlıklı Kontrol (n = 16)	<i>p</i>
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
ÇYBT	20,50 $\pm$ 7,230	25,36 $\pm$ 2,977	26,81 $\pm$ 2,344	<0,01

ÇYBT: Çizgi yönü Belirleme Testi

Grupların SSMT performansları, SSMT toplam skoru, SSMT doğru cevap skoru ve SSMT doğru cevap yüzdesi değişkenleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Buna göre grupların her üç değişken için de anlamlı düzeyde birbirlerinden farklılaştıkları gösterilmiştir (değişkenler için sırasıyla $F(2,39) = 15,172$, $p < 0,001$, $F(2,39) = 16,025$, $p < 0,001$, $F(2,39) = 5,51$, $p < 0,01$). Yapılan Bonferroni post-hoc analizi sonucunda, Parkin Pozitif PH grubunun her 3 değişken için de skorlarının hem Parkin Negatif PH (her 3 değişken için, $p < 0,05$) hem de sağlıklı kontrol gruplarından (değişkenler için sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$) anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir. Parkin Negatif PH grubunun da hem SSMT toplam skoru hem de SSMT doğru cevap skorunun sağlıklı kontrollere oranla anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (her iki değişken için, $p < 0,05$). Grupların SSMT performansına ilişkin veriler Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Grupların eğitim yılı değişkeni açısından birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılaştıkları tespit edildiğinden SSMT skorları eğitim yılı değişkeni kovaryant alınarak çok yönlü ANCOVA testiyle tekrar karşılaştırılmıştır. Eğitim yılı analize dahil edildikten sonra gerçekleştirilen Bonferroni post hoc analizinde, Parkin Pozitif PH grubunda Parkin Negatif PH grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunan SSMT toplam skorunun anlamlılığını yitirdiği ($p > 0,05$), diğer gruplar arası farkların ise istatistiksel anlamlılıklarını koruduğu görülmüştür (hepsi için $p > 0,05$).

Tablo 4-6: Grupların Sembol Sayı Modalitesi Testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri

<i>Değişken</i>	Parkin Pozitif PH (n = 12)	Parkin Negatif PH (n = 14)	Sağlıklı Kontrol (n = 16)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
SSMT toplam	24,58 ± 7,452	35,07 ± 8,553	46,13 ± 13,084	<0,001
SSMT doğru sayısı	22,75 ± 8,54	34,57 ± 8,71	45,44 ± 12,96	<0,001
SSMT doğru yüzdesi	91,39 ± 10,32	98,40 ± 2,33	98,59 ± 3,18	<0,01

SSMT: Sembol Sayı Modalitesi Testi

Grupların Stroop testi performansları saniye farkı, yanlış sayısı ve spontan düzeltme sayısı değişkenleri kullanılarak tek yön ANOVA testi ile karşılaştırıldığında, tüm değişkenler için birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılaştıkları gösterilmiştir (değişkenler için sırasıyla $F(2,39) = 3,69$, $p < 0,05$, $F(2,39) = 4,78$ $p < 0,01$, $F(2,39) = 8,47$ $p < 0,01$). Yapılan Bonferroni post-hoc analizi sonucunda, Parkin Pozitif PH grubu Stroop testi saniye farkı skorunun Parkin Negatif PH grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$). Parkin Pozitif PH grubu ile kontrol grubu arasında ve Parkin Negatif PH grubu ile kontrol grubu arasında Stroop testi saniye farkı değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (her ikisi için, $p > 0,05$). Bonferroni post hoc analizleri sonucunda, Stroop testi yanlış sayı skoru için ise, Parkin Pozitif PH grubunun hem Parkin Negatif PH hem de sağlıklı kontrol gruplarından anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür (ikisi için de $p < 0,05$). Öte yandan Parkin Negatif PH ile sağlıklı kontrol grupları arasında yanlış skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Stroop testi spontan düzeltme skorunun da Parkin Pozitif PH grubunun hem Parkin Negatif PH hem de sağlıklı kontrol gruplarından anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür (ikisi için de $p < 0,05$). Öte yandan Parkin Negatif PH ile sağlıklı kontrol grupları arasında spontan düzeltme skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Grupların Stroop testi performansına ilişkin veriler Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Grupların eğitim yılı değişkeni açısından birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılaştıkları tespit edildiğinden Stroop testi skorları eğitim yılı değişkeni kovaryant

alınarak çok yönlü ANCOVA testiyle tekrar karşılaştırılmıştır. Eğitim yılı analize dahil edildikten sonra gerçekleştirilen Bonferroni post hoc analizinde, Parkin Pozitif PH grubunda Parkin Negatif PH grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunan Stroop enterferans süresi ile Parkin Negatif PH ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunan Stroop testi yanlış skorunun anlamlılıklarını yitirdiği (hepsi için $p > 0,05$) tespit edilmiştir. Öte yandan, Parkin Pozitif PH ile Parkin Negatif PH ve sağlıklı kontroller arasında tespit edilen spontan düzeltme farkının anlamlılığını koruduğu görülmüştür (ikisi için de $p < 0,01$).

Tablo 4-7: Grupların Stroop Testi değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri

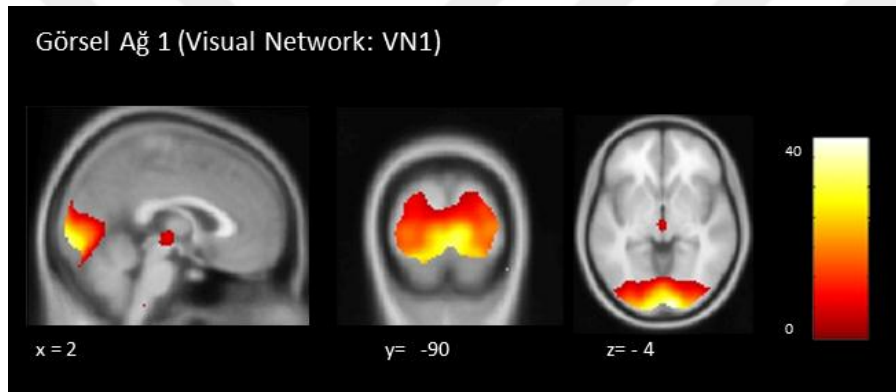
<i>Değişken</i>	Parkin Pozitif PH (n = 12) Ortalama ± SS	Parkin Negatif PH (n = 14) Ortalama ± SS	Sağlıklı Kontrol (n = 16) Ortalama ± SS	<i>p</i>
<i>Stroop</i>				
Enterferans süresi	63,83 ± 16,281	47,21 ± 15,348	49,19 ± 18,501	<0,05
Yanlış	1,50 ± 1,83	0,35 ± 0,63	0,31 ± 0,60	<0,01
Spontan düzeltme	5,08 ± 3,08	2,28 ± 1,68	1,66 ± 1,87	<0,01

Grupların WKET performansları; toplam yanlış doğru sayısı, tamamlanmış kategori sayısı, perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenmeyi öğrenme puanı değişkenleri analize sokularak tek yönlü ANOVA testiyle karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda WKET performansına ait hiçbir değişken için grupların birbirinden anlamlı olarak farklılaşmadığı tespit edilmiştir (tüm değişkenler için, $p > 0,05$).

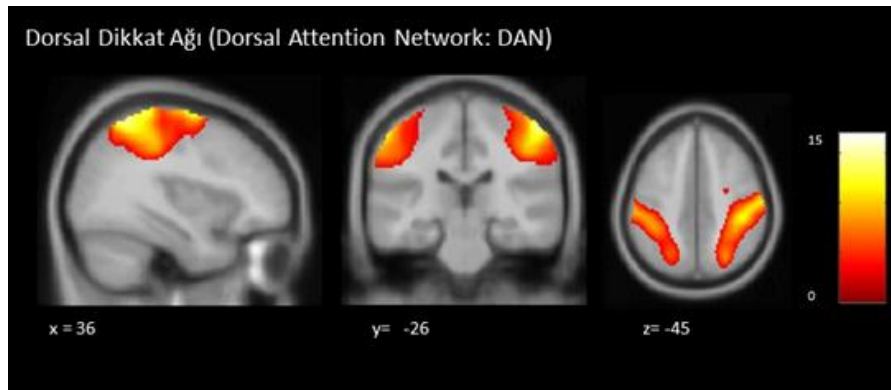
4.3. Dinlenim Durumu MRG Bulguları

4.3.1. Dinlenim durumu fMRG Verilerinin Bağımsız Bileşen Analizi Bulguları

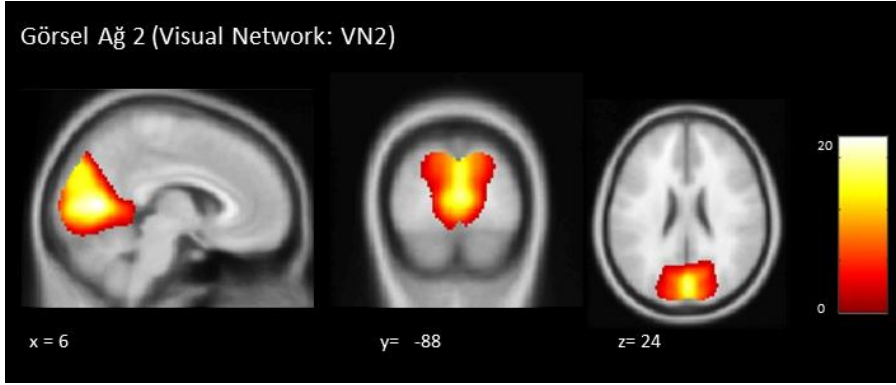
Bu çalışmada 42 katılımcının oluşturduğu fonksiyonel veri kümesine tek adımda uygulanan Bağımsız Bileşen Analizi (BBA) ile fonksiyonel imajlar 30 bileşene ayrıştırılmıştır. Kayıt sırasındaki kafa hareketleri vb. nedenlerle oluşan artefaktlar haricindeki bileşenlerin anatomik paternlerinin literatürde belirtilen koordinatlara uygunlukları değerlendirilerek tanımlanmış dinlenim durumu ağlarına ait toplam 17 DDA bileşeni tespit edilmiştir. Tanımlanan DDA'lar aşağıdaki şekillerde (Şekil 4.1 – 4.17) gösterilmiştir:



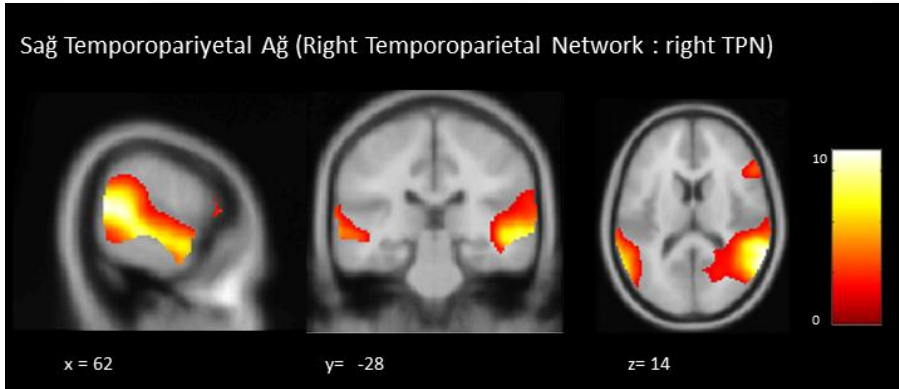
Şekil 4-1: Görsel ağ (VN1 bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



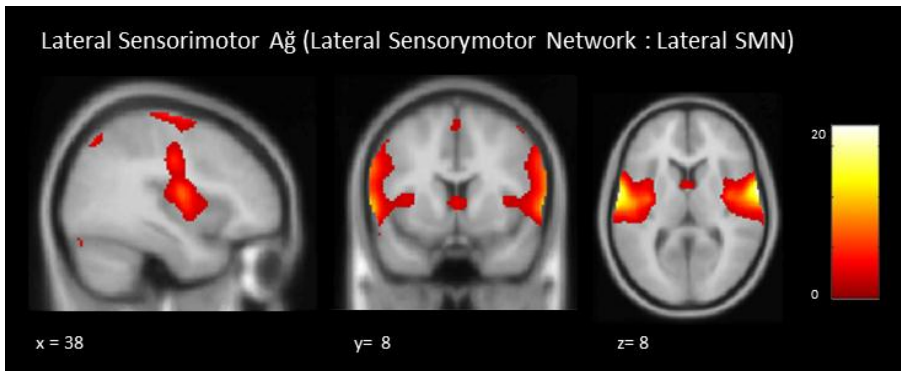
Şekil 4-2: Dorsal dikkat ağı (DAN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



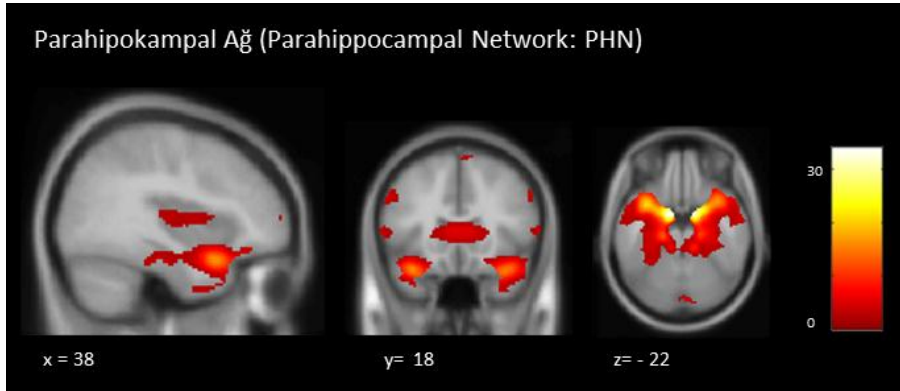
Şekil 4-3: Görsel ağ 2 (VN2 bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



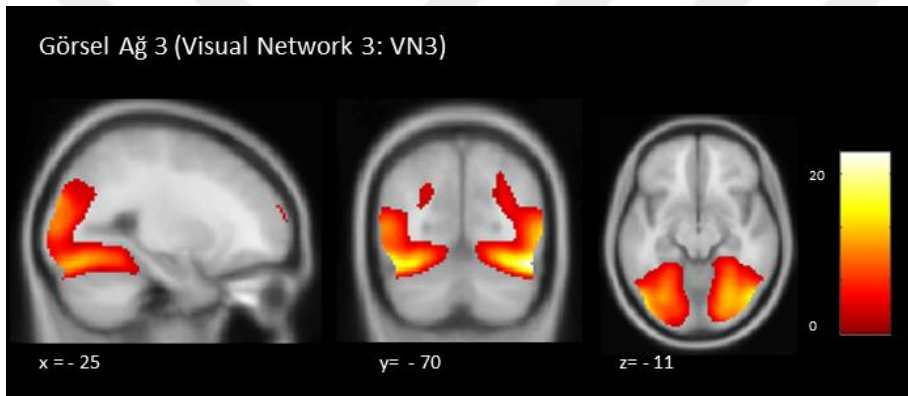
Şekil 4-4: Sağ temporopariyetal ağ (Right TPN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



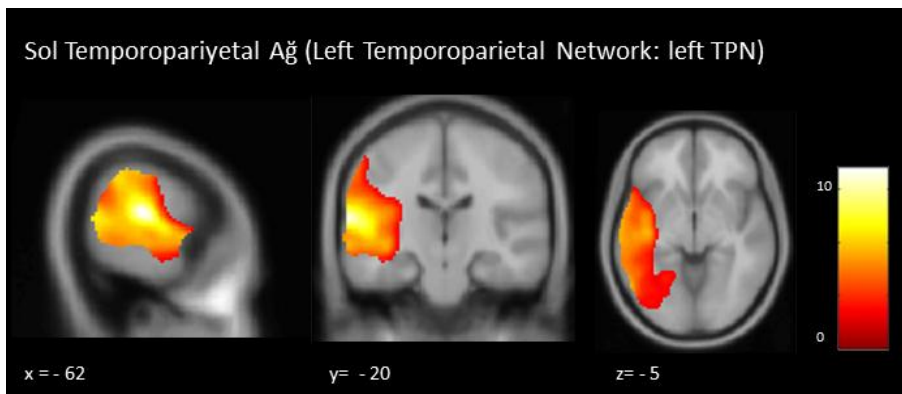
Şekil 4-5: Lateral sensorimotor ağ (Lateral SMN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



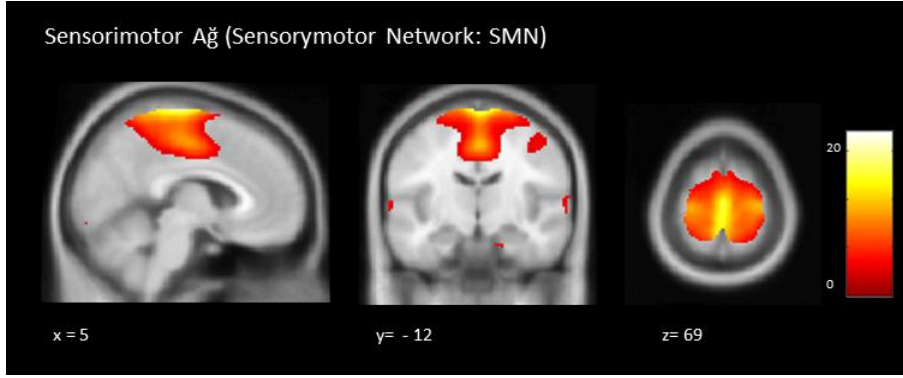
Şekil 4-6: Parahipokampal ağ (PHN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



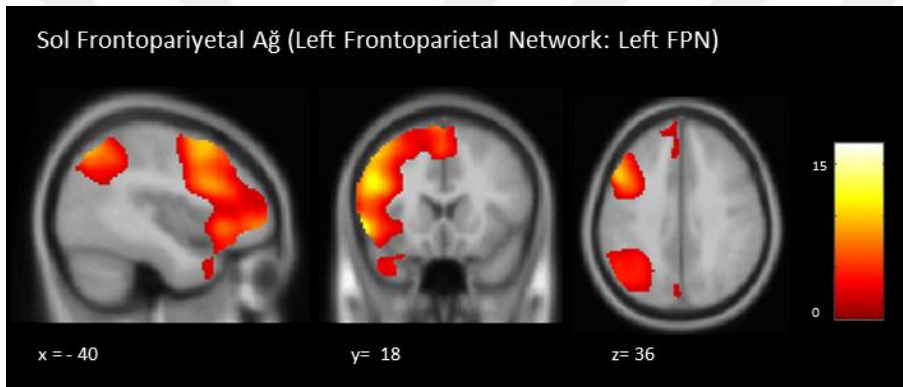
Şekil 4-7: Görsel ağ 3 (VN3 bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



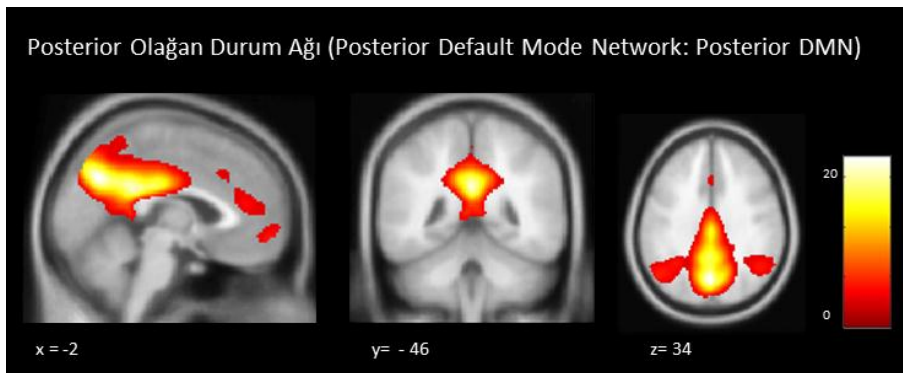
Şekil 4-8: Sol temporopariyetal ağ (Left TPN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



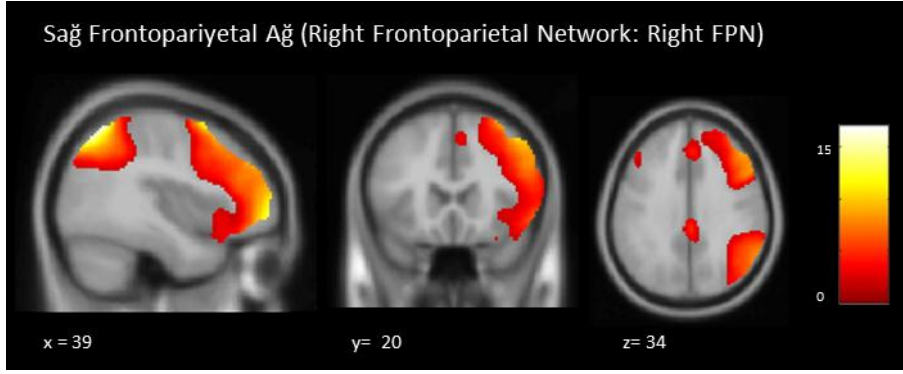
Şekil 4-9: Sensorimotor ağ (SMN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



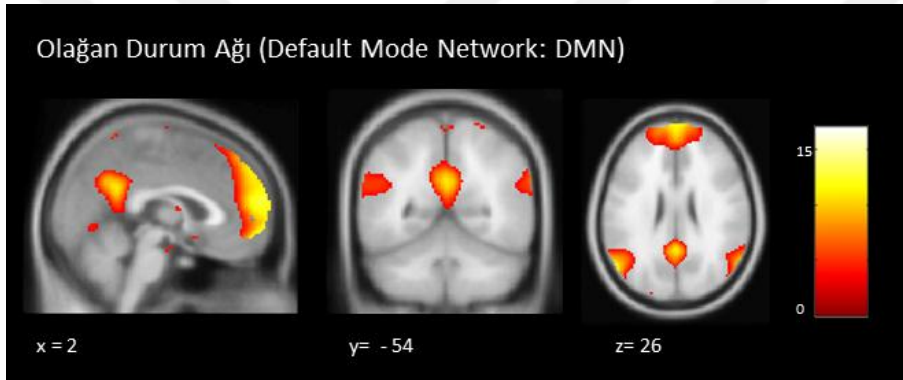
Şekil 4-10: Sol frontopariyetal ağ (Left FPN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



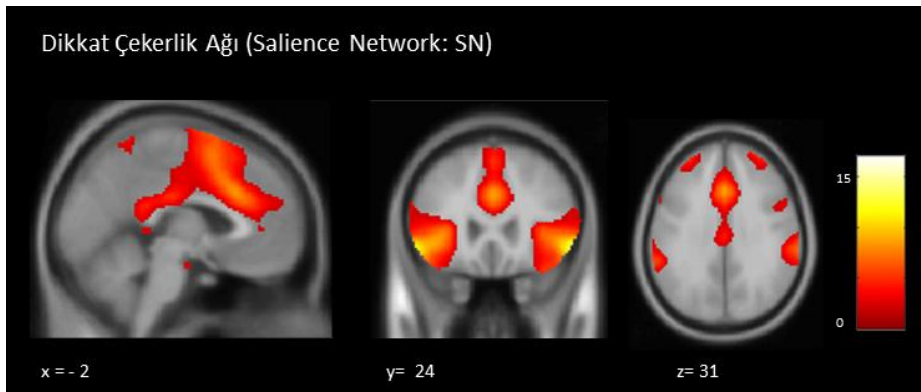
Şekil 4-11: Posterior olağan durum ağı (Posterior DMN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



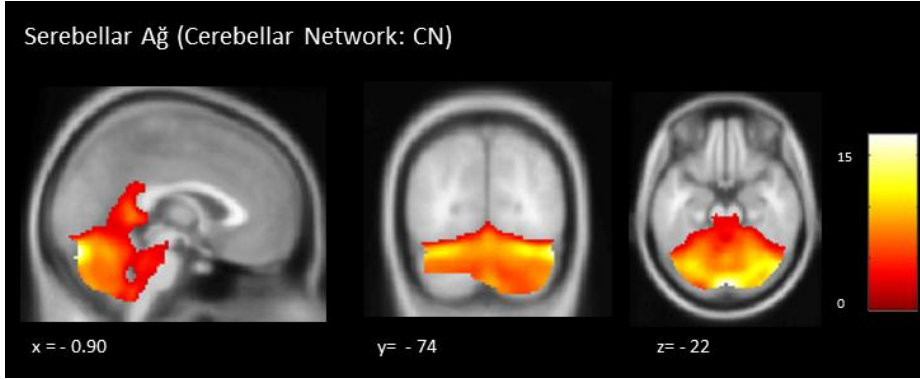
Şekil 4-12: Sağ frontopariyetal ağ (Right FPN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



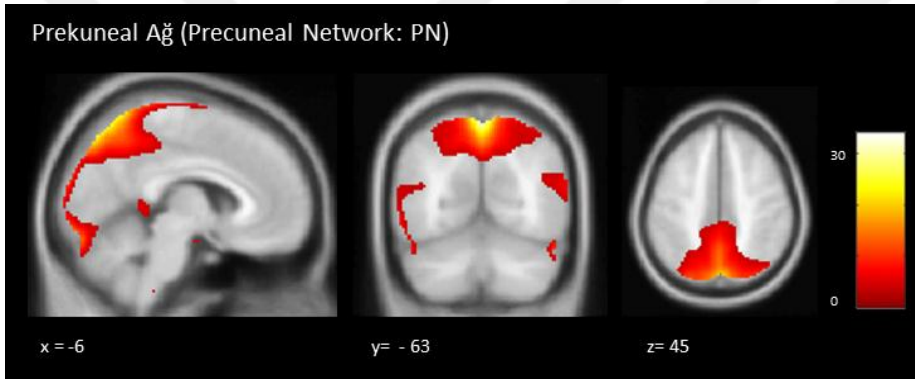
Şekil 4-13: Olağan durum ağı (DMN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



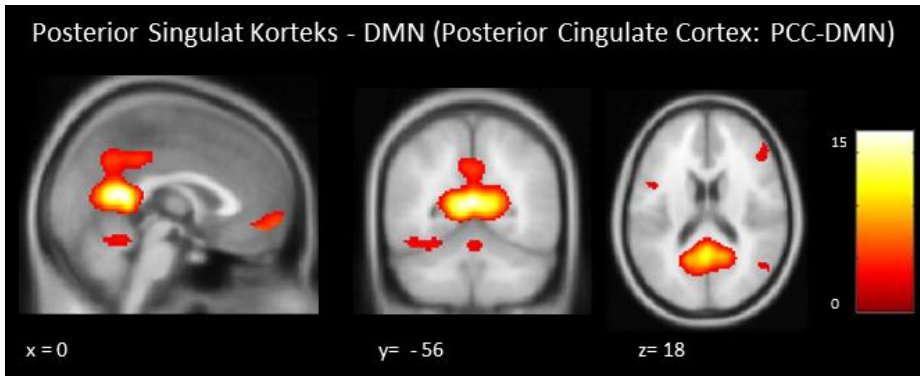
Şekil 4-14: Dikkat çekerlik ağı (SN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



Şekil 4-15: Serebellar ağ (CN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



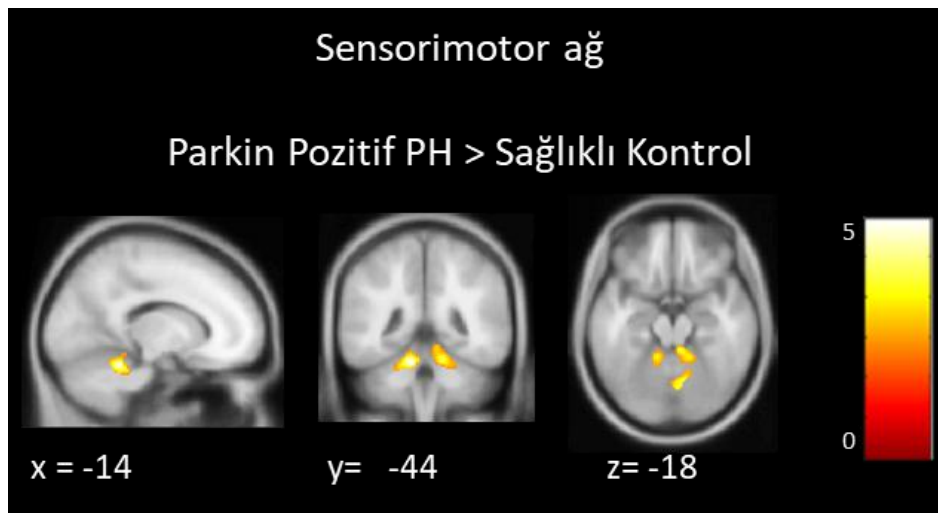
Şekil 4-16: Prekuneal ağ (PN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)



Şekil 4-17: Posterior singulat korteks - Olağan durum ağı (PCC-DMN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)

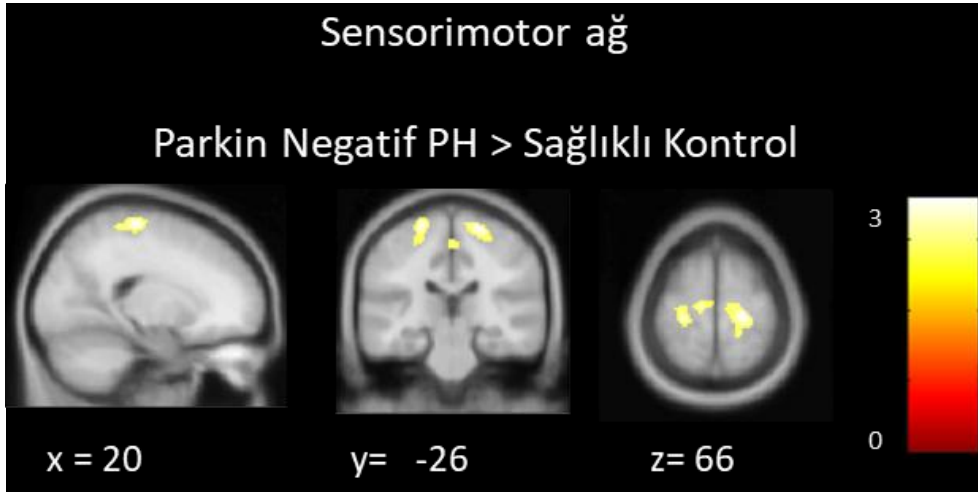
4.3.2. Dinlenme Durumu Ağlarının Gruplar Arası Karşılaştırma Bulguları

Parkin Pozitif PH grubu ile Sağlıklı Kontrol grubu arasında DDA bileşenlerine ilişkin voksel tabanlı karşılaştırmalar yapılmıştır. İki örneklem t-testi sonucuna göre Parkin Pozitif PH grubunda kontrol grubuna göre sensorimotor bileşeninde MNI tepe koordinatı -10 -44 -24 olan 1064 voksellik serebellar bölgeyi içeren bir kümede fonksiyonel bağlantısallıkta anlamlı bir artış saptanmıştır (küme oluşturma yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p = 0,030$) (Şekil 4.18). Diğer ağ bileşenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



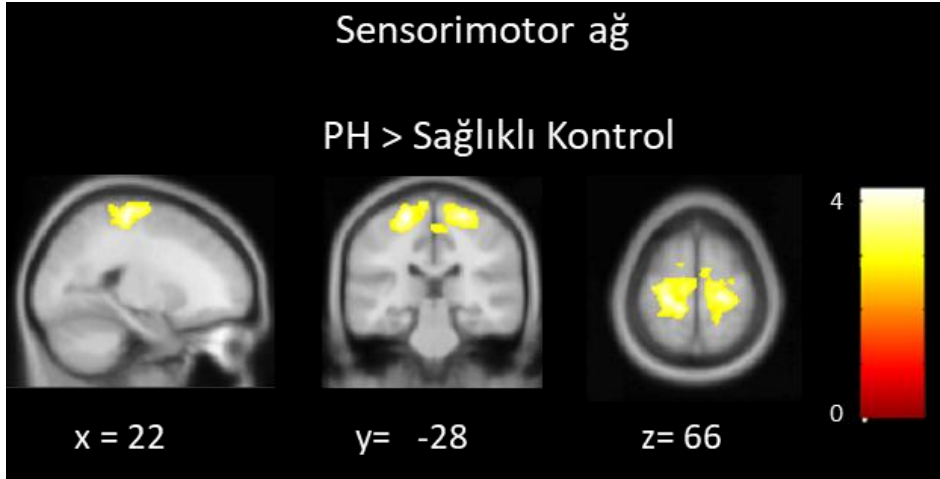
Şekil 4-18: Parkin Pozitif PH ile sağlıklı kontrol grupları karşılaştırmasında sensorimotor ağ (Anlamlı fark gösteren kümelerin MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)

Parkin Negatif PH grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında DDA bileşenlerine ilişkin voksel tabanlı karşılaştırmalar yapılmıştır. İki örneklem t-testi sonucuna göre Parkin Negatif PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sensorimotor ağda MNI tepe koordinatı 20 -26 66 olan 958 voksellik presantral girusu içeren bir kümede fonksiyonel bağlantısallıkta anlamlı artış saptanmıştır (küme oluşturma yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p = 0,030$) (Şekil 4.19). Diğer ağ bileşenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 4-19: Parkin Negatif PH ile sağlıklı kontrol grupları karşılaştırmasında sensorimotor ađ (Anlamalı fark gösteren kümelerin MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)

Parkin Pozitif PH, Parkin Negatif PH ve sağlıklı kontrol gruplarını vksel temelli analiz ile karşılaştırdıktan sonra, Parkin Pozitif PH ve Parkin Negatif PH grupları birleştirilerek tek bir PH grubu oluşturulmuş ve her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunan sensorimotor ađ bileşeni; PH ile sağlıklı kontrol grubu arasında iki örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır. Bu analiz sonucunda, PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sensorimotor ađ bileşeninde MNI tepe koordinatı -22 -28 66 olan 3760 voksellik postsantral bölgeyi içeren bir kümede fonksiyonel bağlantısallıkta anlamlı artış saptanmıştır (küme oluşturma yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p = 0,030$) (Şekil 4.20).



Şekil 4-20: Parkinson hastalığı grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasında sensorimotor ağ (Anlamli fark gösteren kümelerin MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri)

4.3.3. Dinlenim Durumu Ağlarının Lojistik Regresyon Analiz Bulguları

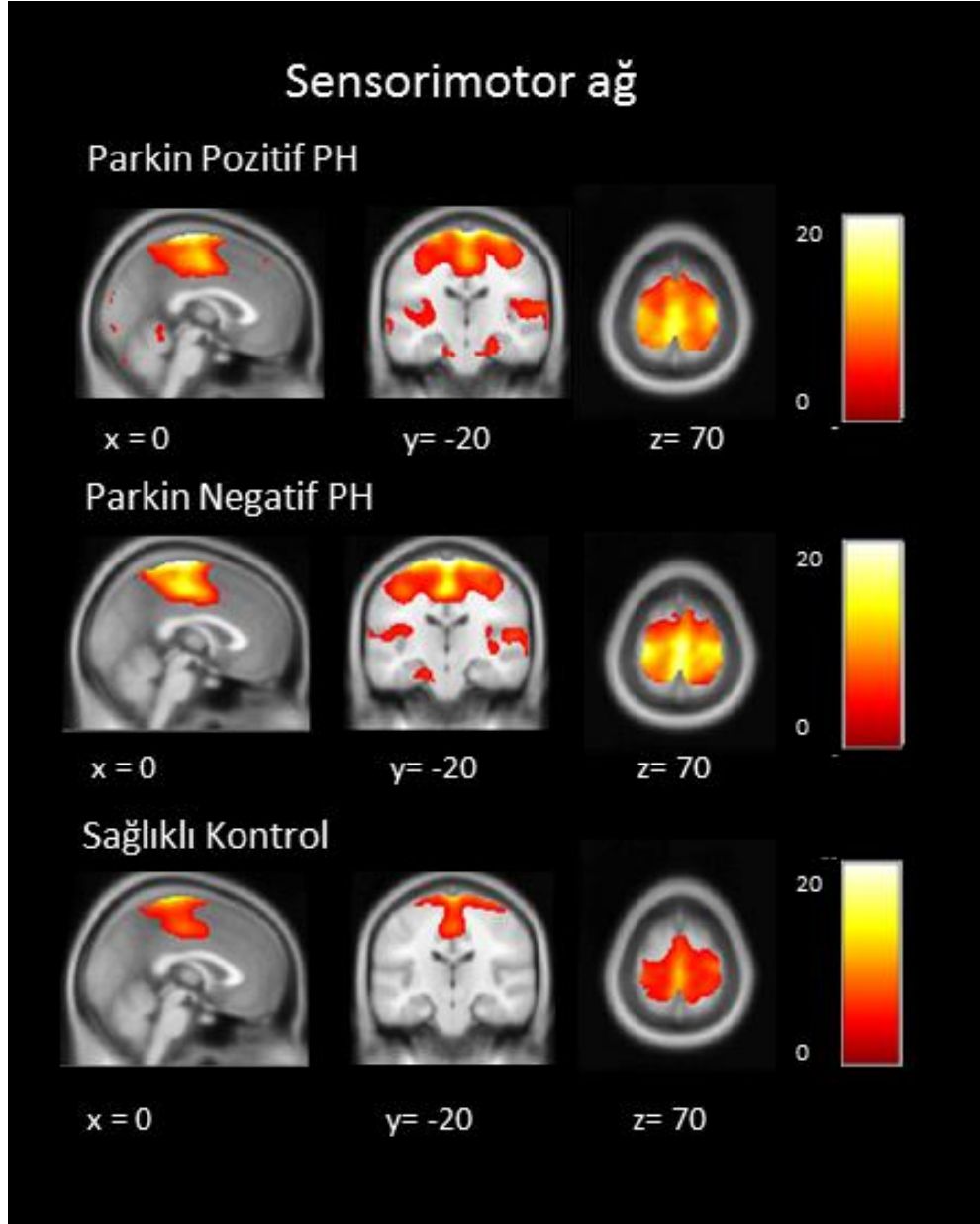
17 DDA bileşeni için hesaplanan ekspresyon skorları lojistik regresyon analizine sokulmuş ve Parkin Pozitif PH- Parkin Negatif PH, Parkin Pozitif-Sağlıklı Kontrol ile Parkin Negatif- Sağlıklı Kontrol grup karşılaştırmaları yapılmıştır. Lojistik regresyon modelinde anlamlı ayırıcı etkisi bulunan her bir bileşen için, bu ağların grup ortalamaları MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablon üzerinde görselleştirilmiştir.

Lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre, Parkin Pozitif PH ve sağlıklı kontrol gruplarının sınıflandırılması % 78,6 doğruluk oranıyla sensorimotor ağ ve posterior DMN bileşenleri kombinasyonunda anlamlı olarak sağlanmıştır ($\chi^2 = 8.57$, $df=1$, $R^2 = 0.354$, $p < 0,05$). Buna göre, sensorimotor ağ için ekspresyon skorları Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunurken, posterior DMN bileşeni için ekspresyon skorları Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur.

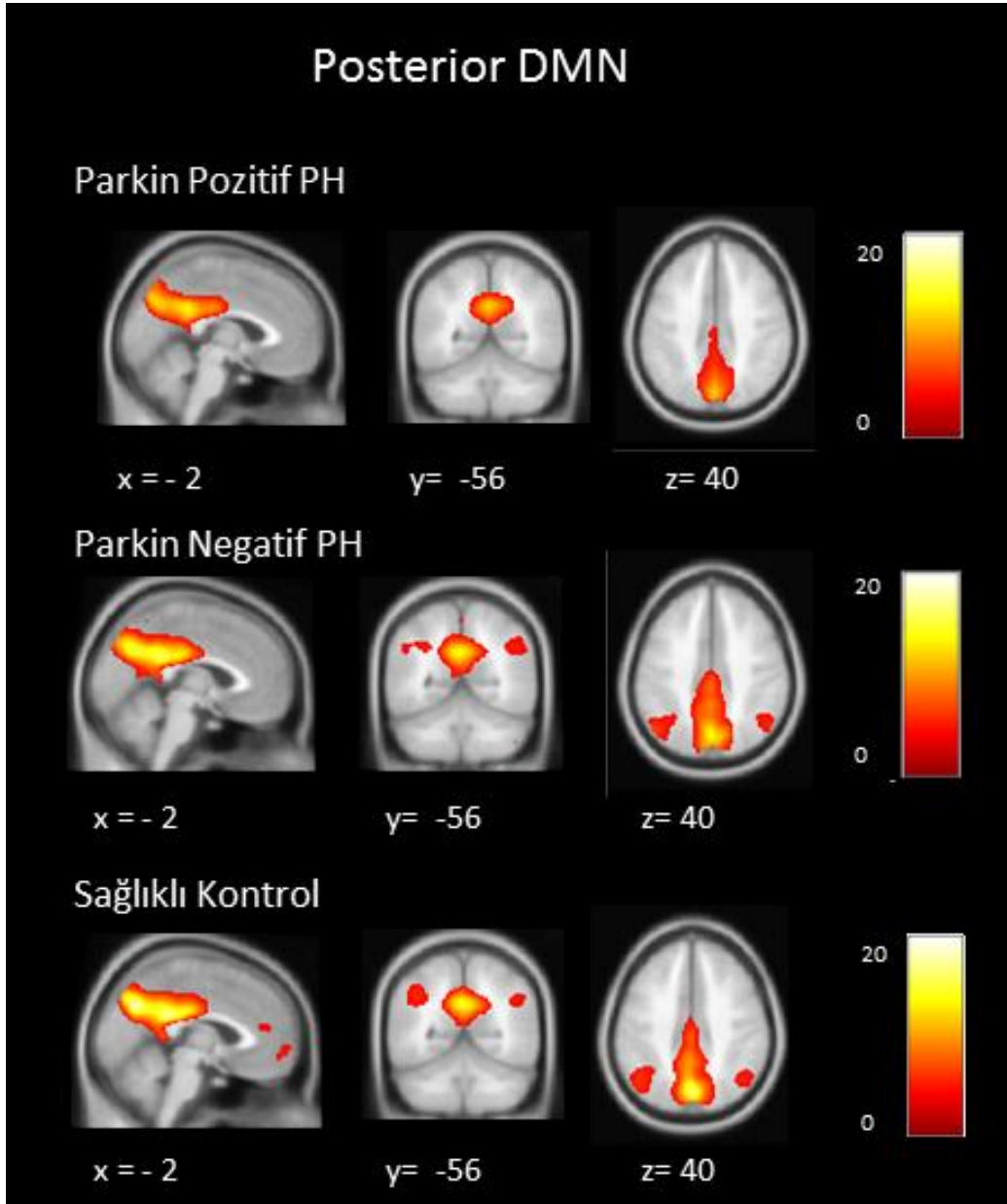
Parkin Negatif PH grubu ile sağlıklı kontrol gruplarının sınıflandırılması % 63,3 doğruluk oranıyla sensorimotor ağ bileşeninde anlamlı olarak sağlanmıştır ($\chi^2 = 6.29$, $df=1$, $R^2 = 0.253$, $p < 0,05$). Buna göre, sensorimotor ağ için ekspresyon skorları Parkin Negatif PH grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.

Sensorimotor ağ için her 3 gruba ait grup bileşen ortalamaları Şekil 4.21’de posterior DMN için her 3 gruba ait grup bileşen ortalamaları Şekil 4.22’de sunulmuştur.

Son olarak; Parkin Pozitif PH ve Parkin Negatif PH gruplarının sınıflandırılması % 69,2 doğrusallık oranıyla prekuneal ağ bileşeninde anlamlı olarak sağlanmıştır ($\chi^2 = 8.69$, $df=1$, $R^2 = 0.380$, $p < 0,05$). Buna göre, prekuneal ağın ekspresyon skorları Parkin Pozitif PH grubunda, Parkin Negatif PH grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Prekuneal ağ için her 3 gruba ait grup bileşen ortalamaları Şekil 4.23'te sunulmuştur.

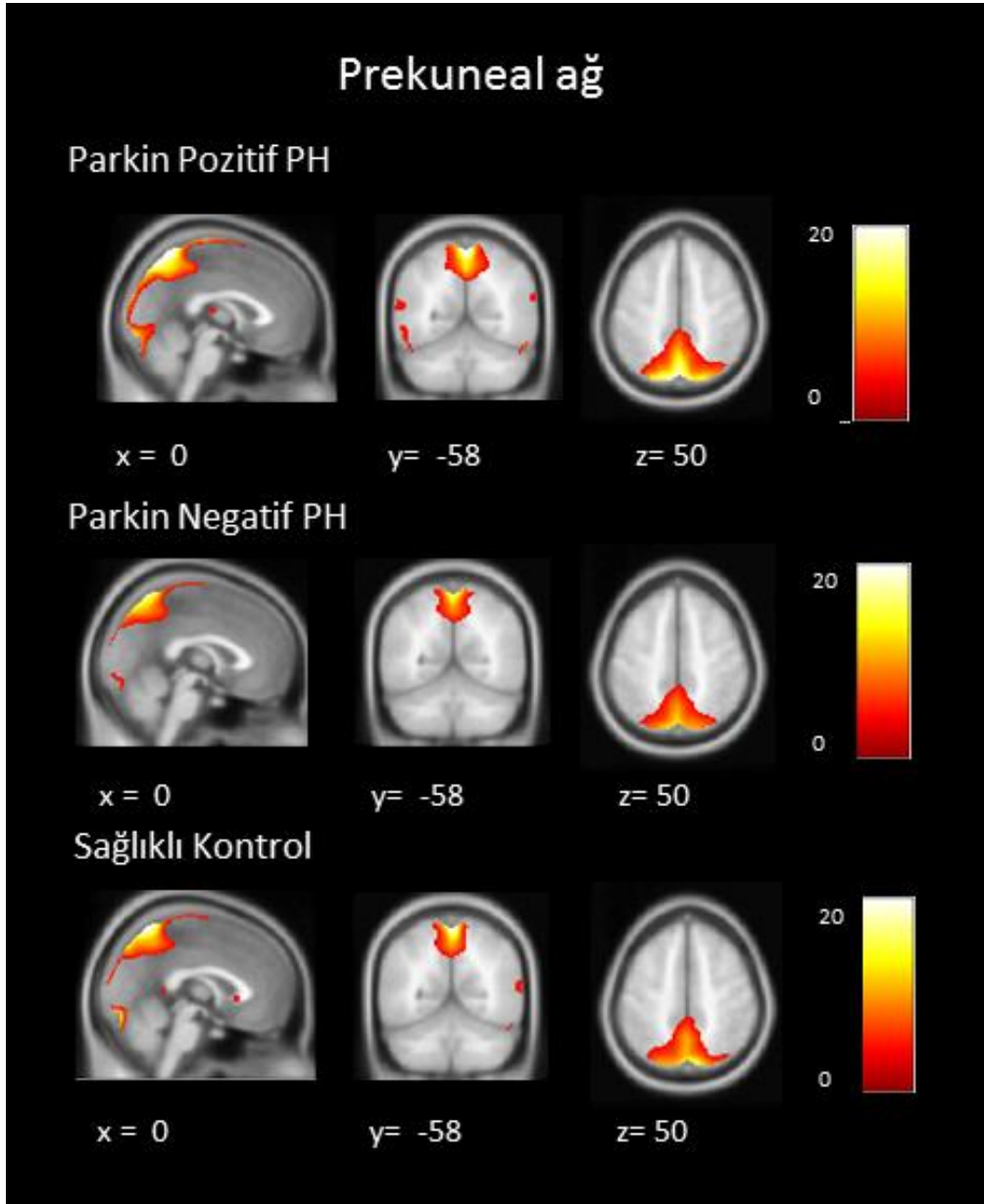


Şekil 4-21: Sensorimotor ağ bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri.



Şekil 4-22: Posterior DMN bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri.

Posterior DMN: Posterior Olağan Durum Ağı



Şekil 4-23: Prekuneal ağ bileşeni için grup ortalamalarının MNI-152 T1 ağırlıklı standart şablonda gösterimi ve ilgili MNI koordinat bilgileri.

Parkinson hastalığında ortaya çıkan bilişsel ve motor semptomları fonksiyonel bağlantısallıkla ilişkilendirebilmek amacıyla, lojistik regresyon analizi sonucunda gruplar arası anlamlı ayırım yapabildiği tespit edilen dinlenme durumu ağlarının ekspresyon skorları ile tüm katılımcılardan elde edilmiş demografik, klinik ve nöropsikolojik veriler çift kuyruklu Pearson korelasyon analiziyle incelenmiştir. Korelasyon analizine katılımcıların yaş, eğitim, GDÖ skoru, MDS-UPDRS toplam

skoru, MDS-UPDRS 3. Kısım skoru, MDS-UPDRS kognitif skoru, Hoehn&Yahr evresi, ACE-R toplam skoru, MMSE toplam skoru, Stroop testi saniye farkı skoru, Stroop testi spontan düzeltme skoru, ÇYBT toplam skoru ve SSMT toplam doğru skoru dahil edilmiştir. Buna göre, sensorimotor ağ ekspresyon skorları ile klinik ve nöropsikolojik skorlar arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunamamıştır (hepsi için $p > 0,05$). Posterior DMN ekspresyon skoru ile ÇYBT toplam skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($p < 0,05$, $r = .305$). Posterior DMN ekspresyon skoru ile Stroop testi spontan düzeltme skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p < 0,05$, $r = .0370$). Prekuneal ağ ekspresyonunun ise, eğitim seviyesiyle negatif korelasyonu bulunurken ($p < 0,05$, $r = -.346$) ; MDS-UPDRS toplam skoru ile pozitif korelasyonu bulunmuştur ($p < 0,05$, $r = .478$). Yapılan korelasyon analizine ilişkin veriler Tablo 4.8’de sunulmuştur.

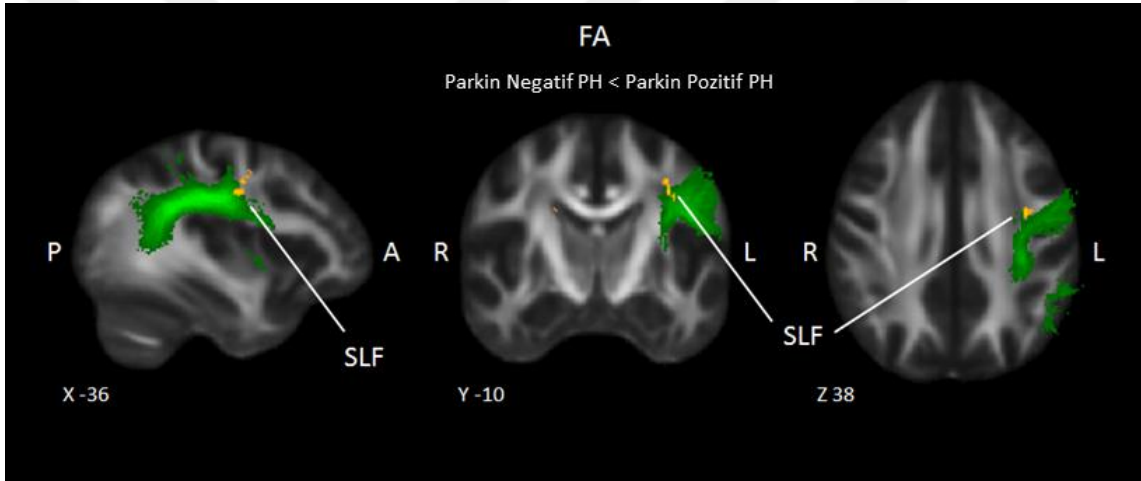
Tablo 4-8: Dinlenme durumu ağlarının ekspresyon skorları ile klinik ve nöropsikolojik değişkenlerin korelasyon analizi sonuçları

Ölçüm	DDA ekspresyon skor ortalamaları					
	Sensorimotor ağ		Posterior DMN		Prekuneal ağ	
	Korelasyon Katsayısı	p	Korelasyon Katsayısı	p	Korelasyon Katsayısı	p
Yaş	-,082	,604	,215	,171	-,244	,119
Eğitim	-,110	,488	,013	,936	-,346*	,025
GDÖ	,221	,160	-,019	,906	-,103	,518
MDS-UPDRS toplam	-,178	,386	,352	,078	,478*	,014
MDS-UPDRS 3. kısım	-,350	,080	,295	,143	,156	,447
H&Y	-,305	,130	,373	,061	,072	,726
ACE-R	,133	,400	,263	,092	-,041	,797
MMSE	-,072	,651	,136	,389	-,270	,084
Stroop saniye	,002	,989	-,120	,450	,168	,289
Stroop spontan	-0,73	,617	-,370	,017	,133	,438
ÇYBT	,010	,949	,305*	,049	-,112	,479
SSMT	-,175	,268	,221	,159	-,239	,127

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, MDS-UPDRS: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, H&Y: Hoehn&Yahr, ACE-R: Addenbrook Kognitif Muayenesi - Gözden geçirilmiş, MMSE: Mini Mental Durum Muayenesi, ÇYBT: Çizgi Yönü Belirleme Testi, SSMT: Sembol Sayı Modalitesi Testi, DDA: Dinlenme Durumu Ağı, posterior DMN: posterior Olağan Durum Ağı

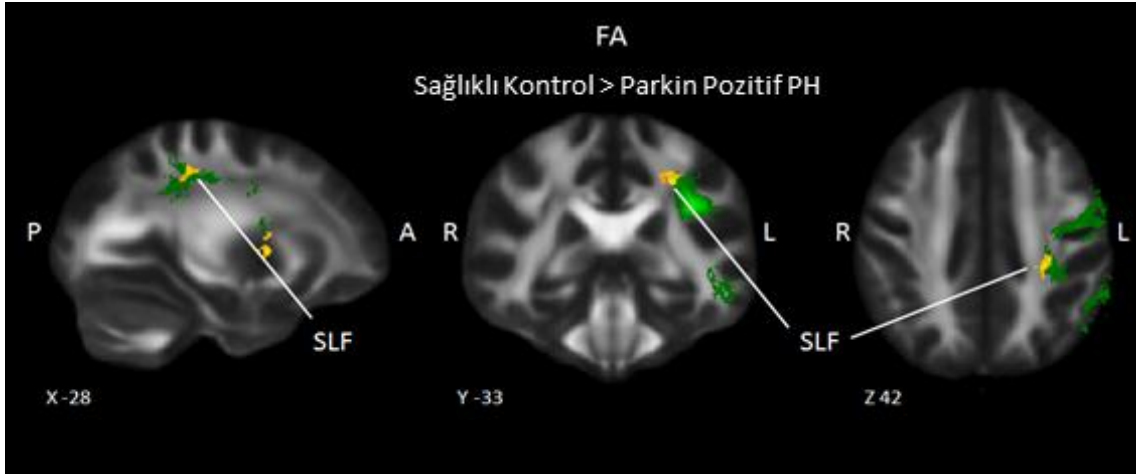
4.4. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları

Gruplar arası voksel temelli karşılaştırma analizleri SPM 8 ortamında iki örneklem t test uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Parkin Negatif PH grubunun superior longitudinal fasikülü (SLF) içeren kümede Parkin Pozitif PH grubuna göre azalmış FA değeri tespit edilmiştir (FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel) (Şekil 4-24). Parkin Pozitif PH grubunun superior longitudinal fasikül ile kortikospinal yolağı (KSY) içeren kümelerde sağlıklı kontrollere göre azalmış FA değeri tespit edilmiştir (FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel) (Şekil 4-25 ve Şekil 4-26).



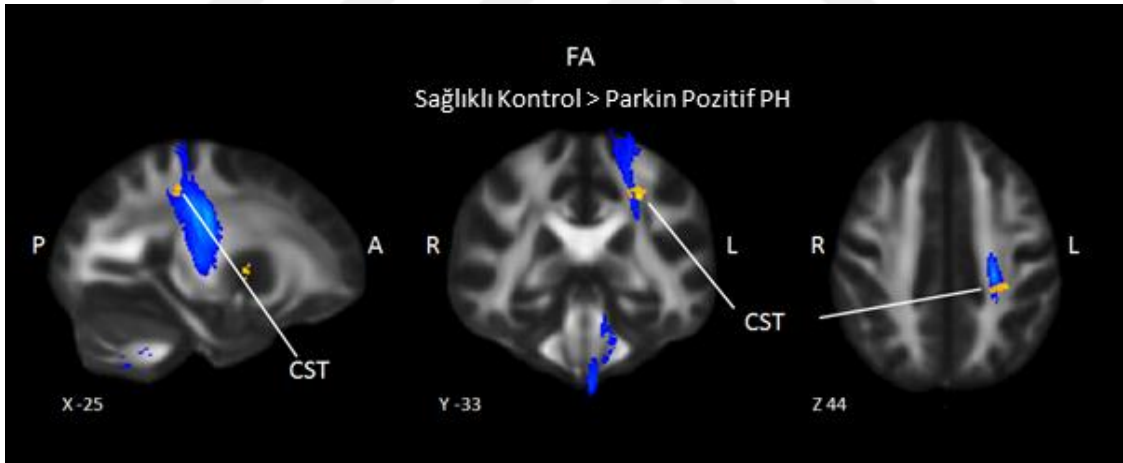
Şekil 4-24: Parkin Negatif PH grubunda Parkin Pozitif PH grubuna göre Superior Longitudinal Fasikülde Azalmış Fraksiyonel Anizotropi (FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel, MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu üzerinde, soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi)

SLF: Superior Longitudinal Fasikül ,A: anterior, FA: fraksiyonel anizotropi, L: sol, P: posterior, R: sağ



Şekil 4-25: Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna oranla Superior Longitudinal Fasikülde Azalmış Fraksiyonel Anizotropi (FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel, MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu üzerinde, soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi)

SLF: Superior Longitudinal Fasikül, A: anterior, FA: fraksiyonel anizotropi, L: sol, P: posterior, R: sağ



Şekil 4-26: Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna Kortikospinal Yolakta Azalmış Fraksiyonel Anizotropi (FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel, MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu üzerinde, soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi)

CST: Corticospinal Tract (Kortikospinal Yolak), A: anterior, FA: fraksiyonel anizotropi, L: sol, P: posterior, R: sağ

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması ile Parkin gen mutasyon taşıyıcısı olan 12 Parkinson hastasının dinlenme durumu fonksiyonel ve yapısal beyin bağlantısallıklarının Parkin gen mutasyonu taşımayan 14 Parkinson hastası ve yaşları denkleştirilmiş 16 sağlıklı kontrollerden farklılaşıp farklılaşmadığını araştırılması amaçlanmıştır. Nörogörüntüleme ölçümlerinin yanısıra, tüm katılımcılara özellikle vizyospasyal ve yürütücü işlevlere yönelik bir nöropsikolojik batarya da uygulanarak Parkin gen mutasyonu taşıyıcısı olmanın Parkinson hastalığındaki kognitif işlevlere etkisi incelenmiş ve dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık verilerinin bilişsel işlevlerle korelasyonu ölçülmüştür. Parkin gen mutasyonunun PH'de yapısal ve fonksiyonel beyin bağlantısallığı üzerine etkisini ölçmesiyle, bu çalışma literatürde bir ilk olmuştur.

5.1. Klinik ve Nöropsikolojik Karşılaştırma Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında Parkin gen mutasyonu olan Parkinson hastaları ile Parkin gen mutasyonu olmayan Parkinson hastalarının klinik ve nöropsikolojik verileri ilk olarak karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Daha önce de belirtildiği üzere, PH motor semptomların yanı sıra motor olmayan semptomların da görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır. Demans tanısı almamış olsalar dahi bilişsel işlev bozuklukları PH'nin ilk evresinden itibaren görülmeye başlar (Rodríguez-Ferreiro ve ark. 2010). Bir çalışmada tanısı yeni konmuş Parkinson hastalarının nöropsikolojik profilleri incelenmiş ve daha ilk evrede hastaların % 36'sının bilişsel işlevlerinde bozulma saptanmıştır (Foltynie ve ark. 2004). Parkinson hastalığında ilk olarak bozulduğu saptanan bilişsel işlevler genel olarak yürütücü işlevler, vizyospasyal işlevler ve dikkat olarak sıralabilir. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre, her iki PH grubunun da sağlıklı kontrollere göre düşük bir nöropsikolojik profil çizdiği görülmektedir. Özellikle dikkat ve vizyospasyal becerileri ölçen testlerde hem Parkin Pozitif PH hem Parkin Negatif PH grubun sağlıklı kontrollere göre düşük performans göstermiş olması, PH'de görülen bilişsel bozukluklarla ilgili literatürü desteklemektedir.

Literatüre bakıldığında; Parkin gen mutasyonu olan Parkinson hastalarının kognitif işlevleriyle ilgili çalışmaların ise bir hayli az olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların çoğu Parkin mutasyonu olan Parkinson hastalarının nöropsikolojik test

skorlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Kitada ve ark. 2000; Lohmann ve ark. 2003). Öte yandan, bir çalışmada Parkin gen mutasyonu olan ve Parkin gen mutasyonu olmayan Parkinson hastaları nöropsikolojik açıdan karşılaştırılmış ve Parkin gen mutasyonu bulunan hastaların bilişsel işlevlerinde diğer gruba kıyasla bozulma saptanmıştır (Benbunan ve ark. 2004). Bu tez çalışmasında elde edilen bulgulara göre, Parkin Pozitif PH grubunun nöropsikolojik test performansının Parkin Negatif PH grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ancak eğitim yılı dikkate alınarak analiz yapıldığında iki grup arasındaki farkların bazı nöropsikolojik testlerde anlamlılığını yitirdiği gösterilmiştir. Öte yandan, eğitim yılı etkisi elemine edildikten sonra dahi, Parkin Pozitif PH grubunun ACE-R ve MMSE toplam skorları ile karmaşık vizyospasyal işlevleri ölçen ÇYBT ve SSMT skorları vsağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Benzeri bir sonuç, daha önce Parkin gen mutasyonu olan erken evre PH hastalarının nöropsikolojik profillerini araştırmış bir çalışmada da elde edilmiş ve Parkin gen mutasyonlu hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla karmaşık görsel algının bozulduğu gösterilmiştir (Demirci 2010). Ayrıca, yine eğitim yılı etkisi göz önüne alındıktan sonra yapılan ek analizlerde, Parkin Pozitif PH grubunun Stroop testinde hem Parkin Negatif PH hem de sağlıklı kontrollere göre daha yüksek spontan düzeltme yaptığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, Parkin mutasyonu taşıyan hastaların PH’de sıklıkla görülen dikkat ve vizyospasyal becerilerde bozukluk semptomlarını daha ileri düzeyde yaşadıkları öngörülmektedir.

Vizyospasyal işlevler ve karmaşık dikkat becerilerini ölçen testlere gruplar arası anlamlı farklar bulunmuş olsa da, bazı nöropsikolojik test skorlarının gruplar arasında farklılaşmadığı da gösterilmiştir. Ek olarak, tespit edilen gruplararası farklılıkları bazılarının da, eğitim faktörü analize dahil edildikten sonra anlamlılıklarını yitirdiği görülmüştür. Örneğin, Parkin Pozitif PH grubunda diğer gruplara oranla anlamlı düzeyde düşük bulunan ACE-R toplam skoru, dikkat ve oryantasyon alt skoru ile bellek alt skorunun; eğitim yılı faktörü analize sokulduktan sonra anlamlılığı yitirdiği gösterilmiştir. Ayrıca ACE-R akıcılık alt skoru ve Wisconsin Kart Eşleme Testi skorları için, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna göre, çalışmamıza dahil edilen PH gruplarının sözel akıcılık ve yürütücü işlevler açısından sağlıklı kontrollerden farklılaşmadıkları söylenebilir. Bu tez çalışmasındaki grupların nöropsikolojik test skorları ve grup karşılaştırma sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde; Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarının özellikle vizyospasyal

işlevler ve karmaşık dikkat algısının öncelikli olarak bozulduğu, öte yandan yürütücü işlevlerinin ise korunduğu görülmektedir.

Bu tez çalışmasına dahil edilen gruplar, nöropsikolojik değerlendirmenin yanı sıra depresif duygudurumu açısından da değerlendirilmiş ve Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) skorları karşılaştırılmıştır. Öncelikle, tüm grupların GDÖ skor ortalamalarının normal sınırlarda bulunduğu tespit edilmiş ve ikinci olarak da grupların GDÖ skoru açısından birbirlerinden farklılaşmadıkları gösterilmiştir. Benzer bir sonuç Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarının klinik ve nöropsikolojik profilini araştıran bir diğer çalışmada da gösterilmiştir. Buna göre, Parkin gen mutasyonu olan vakalar ile sağlıklı kontrollerin Beck Depresyon Envanteri skorları arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Demirci, 2010).

Çalışmamızdaki PH gruplarının klinik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında, Parkin Pozitif PH grubun hastalık süresi Parkin Negatif PH grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği skorlarına bakıldığında, Parkin Pozitif PH grubunda Parkin Negatif PH grubuna göre daha fazla diskinezi varlığı tespit edilmiştir. Özellikle Parkin Pozitif PH grubunda tespit ettiğimiz artmış diskinezinin erken hastalık başlangıcı sebebiyle uzun süreli kullanılan levodopa tedavisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği toplam ve 3. Kısım alt skorlarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunmadığı halde rakamsal olarak Parkin Pozitif PH grubu MDS-UPDRS skorlarının Parkin Negatif PH grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Öte yandan iki grubun MDS-UPDRS 1. kısım ve MDS-UPDRS 2. kısım skorları açısından farklılaşmadığı görülmüştür.

5.2. Dinlenim Durumu fMRG Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında gerçekleştirilen dinlenim durumu fMRG karşılaştırmaları sonucunda Parkin Pozitif PH grubunun sensorimotor ağ bileşeninde sağlıklı kontrollere göre artmış bağlantısallık saptanmış ve bu artışın serebellar bölgeyi içeren bir kümede olduğu gösterilmiştir. Sensorimotor ağda artmış fonksiyonel bağlantısallık, Parkin Negatif PH grubuyla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasında da tespit edilmiş ve bu artışın presantral girusu içeren bir kümede olduğu bulunmuştur. Parkinson hastalığının sensorimotor ağdaki fonksiyonel bağlantısallığa etkisi ise iki hasta grubu birleştirip

sağlıklı kontrollerle kıyaslayarak ölçülmüş ve beklenildiği üzere PH grubu sensorimotor ağda kontrollere göre artmış fonksiyonel bağlantısallık tespit edilmiştir. Bu artışın da, sensorimotor ağ bileşenlerinden postsantral girusu içeren bir kümede olduğu saptanmıştır. Lojistik regresyon analizlerinde de paralel bir sonuç elde edilmiş ve Parkin Pozitif PH grubu sensorimotor ağ ekspresyon skorlarının sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek ve Parkin Negatif PH grubu sensorimotor ağ ekspresyon skorlarının sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sensorimotor ağ; postsantral girus, presantral girus ve suplemer motor alanları içeren ve vücudun motor kontrolünden sorumlu olan geniş bir ağ olarak tanımlanabilir. Dinlenme durumu fMRG çalışmalarının çoğu, PH'de sensorimotor ağ bağlantısallığını incelemiş ve kortikostriatal döngülerde bozulmuş fonksiyonel bağlantısallık olduğunu göstermiştir (Ceresa ve ark. 2016; Xu ve ark. 2016). Uzun süreli levodopa tedavisi, levodopayla indüklenmiş diskinezi olarak bilinen istemsiz hareketlerin gelişmesine sebep olmaktadır. Diskinezinin altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmaları aydınlatmaya gayret eden pek çok güncel araştırma mevcuttur (Jenner 2008; Calabresi ve ark. 2010). Diskinezi ilişkili nörogörüntüleme çalışmaları ise, hareket artefaktları görüntünün kalitesini bozduğundan oldukça azdır. Levodopayla indüklenmiş diskinezisi olan ve olmayan PH vakalarının karşılaştırıldığı görev temelli bir fMRG çalışmasında, sadece diskinezisi olan PH grubunda suplemer motor alanda hiperaktivite ve sağ inferior prefrontal girusta hipoaktivite görülmüştür (Ceresa ve ark. 2012). Fakat, levodopa alımının diskinezili hastalarda nöral aktiviteyi nasıl değiştirdiği halen net olarak bilinmemektedir. Daha güncel bir çalışmada, Herz ve arkadaşları (2014) diskinetik olan ve diskinetik olmayan PH vakalarını Go/No-Go görevi esnasında levodopa alımı ile motor komplikasyon başlangıcının zaman aralığında karşılaştırmıştır. Diskinezi geliştirecek olan PH grubu No-Go denemeleri sırasında levodopa alımından sonraki ilk 20 dakikada presuplemer motor alan ve bilateral putamende anormal artmış aktivite göstermiştir. Hareketi baskılama esnasında (No-Go) ve diskinezi öncesi periyotta putamen ve presuplemer motor alanda hızlıca kendini gösteren bu hipersensivite, striatal dopamin reseptörleri vasıtasıyla oluşan bozulmuş motor inhibisyon devrelerinin birbiriyle bağlantılı kortikal alanların anormal aktivitesine yol açıyor olabileceğini düşündürmektedir (Cenci ve Lundblad 2006). Parkin Pozitif PH grubunda Parkin Negatif PH grubuna göre anlamlı düzeyde fazla diskinezi varlığının tespit edildiği hatırlanacak olursa, Parkin Pozitif PH grubunun sensorimotor ağ bileşeni

serebellar kümede gösterilen artmış fonksiyonel bağlantısallık ile diskinezi artışı arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir.

Güncel çalışmalar, serebro-serebellar bağlantıların da sensorimotor kontrolde etkin rol aldığını açıkça göstermektedir (Hua ve Houk 1997). Hem hayvan hem de post mortem insanlarla yapılan anatomik incelemeler sonucunda, serebello-talamo-kortikal ve kortiko-ponto-serebellar yolların varlığı kanıtlanmıştır (Ramnani 2006). Buna göre, kortikal beyin bölgeleri ponstan inen yollarla kontralateral serebellar kortekse projeksiyon yaparlar (Ramnani 2006). Bu bölgelerin fonksiyonel ve yapısal bağlantısallıklarının motor fonksiyonları etkilediği bilinmektedir. Çalışmalar, serebellumun, özellikle de 6. ve 7. lobüllerinin hem kompleks motor hareketler hem de bilişsel görevlerde aktif rol aldığını göstermektedir (Stoodley ve ark. 2012). Buna göre, serebellar aktivite sensorimotor kontrol ve motor öğrenmenin bir çok aşamasında yer almaktadır (Manto ve ark. 2012; Penhune ve ark. 2012). Wu ve Hallett'in (2005) yaptığı bir çalışmada PH'de suplemer motor alan ve putamende azalmış fonksiyonel bağlantısallık, serebellumda ise artmış fonksiyonel bağlantısallık olduğunu gösterilmiştir. Buna ek olarak, aynı çalışmada suplemer motor alan ve putamen bağlantısallığı ile MDS-UPDRS skoru arasında negatif korelasyon ilişkisi bulunurken, serebellar bağlantısallık ile MDS-UPDRS skoru arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak; PH seyri boyunca suplemer motor alan ve bazal gangliadaki dinlenim durumu aktivitesi bozulurken serebellumun kompanse edici etkisinin arttığı düşünülmektedir. Sağlıklı yetişkinlerde putamen, primer motor korteks ve serebellumun dinlenim durumunda bağlantılı olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur (Di Martino ve ark. 2008; Kelly ve ark. 2009; Bernard ve ark. 2013). Bu tez çalışmasında tespit edilen dinlenim durumu fMRG bulguları; Parkin gen mutasyonu taşıyıcılığının PH'de sensorimotor ağın serebellar bileşenindeki fonksiyonel bağlantısallığı artırıyor olabileceğini göstermektedir. Ayrıca Parkin Pozitif PH grubunun MDS-UPDRS skor ortalamaları ve H&Y skorunun, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte, rakamsal olarak Parkin Negatif PH grubundan yüksek olduğu görülmektedir. Bu iki bulgu bir arada ele alındığında, sonuçlarımız Wu ve Hallett'in (2005) çalışmasında elde edilen serebellar bağlantısallık ile MDS-UPDRS skoru arasındaki pozitif korelasyon bulgusunu destekler niteliktedir. Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, kortiko-striatal devrelerin yanı sıra serebro-serebellar

etkileşimlerin de PH fizyopatolojisinde rol aldığı ve Parkin gen mutasyonlarında ayırıcı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Dinlenme durumu fMRG verileriyle elde edilmiş bir diğer önemli bulgu da lojistik regresyon analizi sonucu prekuneal ağın Parkin Pozitif PH ve Parkin Negatif PH gruplarını % 69,2 doğruluk oranıyla anlamlı olarak sınıflandırabilmiş olmasıdır. Buna göre, prekuneal ağın ekspresyon skorlarının Parkin Pozitif PH grubunda, Parkin Negatif PH grubuna oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak gerçekleştirilen korelasyon analizlerinde, prekuneal ağ ekspresyon skorlarının MDS-UPDRS toplam skoruyla pozitif, eğitim seviyesiyle ise negatif korelasyonu olduğu tespit edilmiştir. Prekuneus; serebral hemisferlerin mediyal yüzünde uzanan ve bir çok yüksek bilişsel işlevde rolü olduğu kanıtlanmış superior pariyetal korteksin bir parçası olarak tanımlanabilir (Goldman-Rakic 1987). Sağlıklı yetişkinlerle gerçekleştirilen fMRG çalışmaları; epizodik belleği geri çağırma, görsel-mekansal imgeleme, özbenlik süreçleri ve bilinçlilik durumu gibi entegre işlevlerde bir çok assosiasyon bölgesine yaptığı bağlantılarla prekuneusun temel bir rolü olduğunu göstermiştir (Zhang ve Li 2012). Alzheimer hastalığı, depresyon ve benzeri bir çok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta da prekuneusta yapısal ve fonksiyonel değişimler saptanmıştır (Frings ve ark. 2010; Zhu ve ark. 2012). Prekuneusun, suplementer motor alan ve lateral pariyetal alanlarla yaptığı bağlantılarla göz-el koordinasyonu ve amaca yönelik el hareketlerinin görsel kontrolünde önemli rol aldığı düşünülmektedir (Ferraina ve ark. 1997; Caminiti ve ark. 1999). Bu tez çalışmasında Parkin Pozitif PH grubunun Parkin Negatif PH grubundan yüksek MDS-UPDRS skorlarına sahip olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak prekuneal ağ ekspresyon skorlarının Parkin Pozitif PH grubunda Parkin Negatif PH grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunması ve prekuneal ağ ekspresyon skorları ile MDS-UPDRS toplam skoru arasında gösterilen pozitif korelasyon ilişkisi, yukarıda bahsedilen prekuneusun motor işlevlerdeki rolüyle ilgili çalışma bulgularını destekler niteliktedir (Wenderoth ve ark. 2005).

Güncel fMRG çalışmalarında prekuneusun dinlenme durumunda DMN nodlarıyla olan yüksek bağlantısalılığı ortaya konmuş ve prekuneusun DMN'nin ana nodlarından birisi olduğu tespit edilmiştir (Fransson ve Marrelec 2008; Utevsky ve ark. 2014). Öyle ki, literatürde prekuneus ile posterior singulat korteks birlikte posterior DMN olarak kabul edilmektedir (Vogt ve ark. 2006). Yapılan PET (Positron Emission

tomography) çalışmaları, dinlenim durumunda posterior DMN metabolik aktivitesinin diğer tüm beyin bölgelerinden daha yüksek olduğunu göstermiştir (Gusnard ve Raichle 2001). Özellikle prekuneus ve posterior singulat kortekste dinlenim durumunda görülen fonksiyonel bozuklukların hafif bilişsel bozukluğu sağlıklı yaşlanmadan ayırmada güçlü bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Bai ve ark. 2008). Bu tez çalışmasında gerçekleştirilen lojistik regresyon analizleri sonucunda posterior DMN ekspresyon skorlarının Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bir diğer önemli ilişki de posterior DMN'nin ÇYBT performansı ve Stroop testi spontan düzeltme performansı arasında olmuştur. Buna göre, katılımcıların ÇYBT skorunun posterior DMN ekspresyon skorları ile pozitif olarak, Stroop testi spontan düzeltme skoruyla ise negatif olarak korele bulunmuştur. Bu aşamada, Parkin Pozitif PH grubunun hem ÇYBT skoru, hem SSMT skorlarının Parkin Negatif PH ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük bulunduğuna; Stroop testi spontan düzeltme skorunun ise diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğuna tekrar dikkat çekilmelidir. Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna oranla gösterilen azalmış posterior DMN ekspresyon skoru, Parkin Pozitif PH grubunda diğer gruplara göre düşük karmaşık dikkat ve vizyospasyal test performansı ile karmaşık vizyospasyal beceriyi ölçen bir nöropsikolojik test olan ÇYBT performansının posterior DMN aktivitesiyle pozitif yönde ve Stroop tesinde yapılan spontan düzeltme sayısının posterior DMN aktivitesiyle negatif yönde bulunan korelasyonu; birbiriyle tutarlı sonuçlar olup posterior DMN'nin bilişsel işlevlerdeki rolünü açıkça destekler niteliktedir.

5.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışması, Parkinson hastalarında Parkin gen mutasyonunun yapısal beyin bağlantısallık üzerine etkisini ölçen ilk çalışma olmuştur. Yapılan analizler sonucunda, superior longitudinal fasikül fraksiyonel anizotropisi Parkin Pozitif PH grubunda Parkin Negatif PH grubuna göre daha yüksek, sağlıklı kontrol grubuna göre ise daha düşük bulunmuştur. Yani SLF'nin yapısal bağlantısallığının Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu tespit edilmişken, Parkin Negatif PH grubuyla kıyaslandığında ise görece korunduğu söylenebilir. Superior longitudinal fasikül, temel olarak 3 alt yolağtan (SLF I, II, III) oluşmaktadır. Dorsal kısmında yer alan SLF I'nin, suplemer motor alan ve premotor alanı superior pariyetal ve medyal pariyetal kortekse

bağlayarak motor aktivitenin başlatılmasında rol aldığı düşünülmektedir (Schmahmann ve ark. 2008). Lateral kısımda yer alan SLF II'nin ise kaudal parietal korteks ve parietookspital alanları dorsolateral prefrontal korteks ile bağladığından, dorsal görsel yolağa katkıda bulunduğu ve buna paralel olarak görsel farkındalık ile uzaysal dikkat becerilerinde rolü olduğu öngörülmektedir (Schmahmann ve ark. 2008). Son olarak operkulum ventralinde yer alan SLF III'ün operkulum, premotor alan ve parietal loblar arasında somatoduyusal bilgi aktarımı sağlayarak dil becerilerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Schmahmann ve ark. 2008). Literatürde SLF yapısındaki bozulma, hareket entegrasyonu ve erken yürüme gücülüğüyle ilişkilendirilmiştir (Schmahmann ve ark. 2007; Scherder ve ark. 2012). Aynı zamanda bilişsel bozukluklarla da ilişkilendirilen SLF'nin Alzheimer hastalığında bilateral olarak küçüldüğü gösterilmiştir (Parente ve ark. 2008). Parkinson hastalığında ak madde yolaklarındaki değişimi ölçen tek bir çalışmada SLF'de azalmış FA tespit edilmiş ve bu bulgu PH'de bozulduğu görülen premotor, motor, vizyospasyal ve işitsel fonksiyonlarla açıklanmıştır. Bu çalışmada Parkin Pozitif PH grubunun SLF fraksiyonel anizotropisinin Parkin Negatif PH grubuna göre yüksek bulunmuş olması, Parkin gen mutasyonu olan Parkinson hastalarında SLF yapısının nispeten korunuyor olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan Parkin Pozitif PH grubunda sağlıklı kontrollerden düşük çıkan SLF fraksiyonel anizotropi değeri, bu ak madde yolağının Parkinson hastalığı patolojisinde önemli rol aldığını da açıkça göstermektedir.

Difüzyon tensör görüntüleme analizleri sonucu elde edilmiş bir diğer önemli bulgu da kortikospinal yolakta görülen anlamlı FA farkı olmuştur. Buna göre, Parkin Pozitif PH grubunun kortikospinal yolak (KSY) fraksiyonel anizotropisi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Başka bir deyişle, Parkin gen mutasyonu olan Parkinson hastalarında kortikospinal yolağın bağlantısallığında azalma tespit edilmiştir. Kortikospinal yolak, motor korteksten başlayıp singulum, beyin sapı ve omuriliğe inen demetleriyle hareket kontrolünde kardinal rolü olan büyük bir ak madde yolağıdır. Aynı zamanda prefrontal, parietal ve ventral temporal alanların arasında bağlantı kurmasıyla, dikkat, motivasyon ve somatik duyularda da rol aldığı düşünülmektedir (Schmahmann ve ark. 2008). Parkinson hastalığı her ne kadar ekstrapiramidal sistem hastalığı olarak kabul edilse de, primer motor korteks ve buna bağlı olarak KSY'nin Parkinson hastalığında görülen tremorun patogenezinde rolü olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (Helmich ve ark. 2012). Parkinson

hastalığındaki dopamin eksikliği, primer motor korteksteki bölgesel metabolizmayı etkilediği kadar, motor haritaların fonksiyonel reorganizasyonuna da yol açmaktadır (Lindenbach ve Bishop 2013). Dört Parkin mutasyonu olan Parkinson hastasıyla gerçekleştirilen bir TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) çalışmasında, 2 hastada hem üst hem alt ekstremitelerde, 1 hastada sadece kolda ve 1 hastada sadece bacakta uzamış santral motor iletim olduğu gösterilmiştir (De Rosa ve ark. 2006). Aynı çalışmada, hastaların birinde kol için ikisinde ise bacak için motor yanıt eşiğinin arttığı tespit edilmiştir. Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarını inceleyen bir çok çalışmada refleks artışı (hiperrefleksi); erken başlangıç yaşı, distoni varlığı ve yavaş hastalık seyrine ek olarak Parkin gen mutasyonunun karakteristik özelliklerinden biri olarak bildirilmiştir (Hattori ve ark. 1998; Kitada ve ark. 1998). Örneğin, Lücking ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan bir çalışmada Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarının Parkin gen mutasyonu olmayan erken başlangıçlı PH vakalarına göre hastalığın başı veya ilerleyen süreçlerinde hiperrefleksi sergilemeye daha yatkın oldukları bildirilmiştir. Hiperrefleksi, KSY'nin spinal refleks arkına baskısının azalması sonucu olduğu düşünülen tipik üst motor nöron işaretlerinden birisidir ve Hughlings Jackson tarafından pozitif işaret olarak tanımlanmıştır (Jackson ve ark. 1931). Tüm bu bulgular, Parkin mutasyonundaki piramidal yani kortikospinal disfonksiyonun varlığını desteklemektedir. Çalışmamızda sağlıklı kişilere göre Parkin gen mutasyonu olan PH vakalarında KSY'de yapısal bağlantısallığının bozulmuş olduğu gösterilmiş ve Parkin gen mutasyonu olmayan PH vakaları ile sağlıklı kontroller arasında benzer bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlarla birlikte, Parkin gen mutasyonu taşıyan PH vakalarında hiperrefleksi semptomunun daha yaygın görüldüğü de hatırlandığında, KSY'nin Parkin mutasyonu patofizyolojisinde rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir.

5.4. Sınırlılıklar

Bu çalışma, Parkin gen mutasyonu olan Parkinson hastalarıyla Parkin gen mutasyonu olmayan Parkinson hastalarının yapısal ve fonksiyonel beyin bağlantısallığı ile nöropsikolojik performanslarını bir arada karşılaştıran ilk çalışma olmuştur ancak bazı sınırlılıkları mevcuttur. İlk olarak, nörogörüntüleme çalışmalarının çoğunda bu çalışmadaki örneklem sayısına benzer sayılar görülse de, sonuçların Parkin mutasyonu patogenezeine genellenebilmesi için daha fazla sayıda katılımcıya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın en önemli ikinci sınırlılığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

çıkan eğitim yılı farklılığıdır. Grupların yaş, eğitim yılı ve cinsiyet dağılımlarının eşitlenmesi için maksimum çaba gösterilmiş olsa da; eğitim yılı açısından Parkin Pozitif PH grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark giderilememiştir. Ayrıca bu çalışmaya sadece homozigot Parkin gen mutasyonu olan PH vakaları dahil edilmiştir. Oysa ki, heterozigot Parkin mutasyonu taşıyıcılarının da yapısal ve fonksiyonel beyin bağlantısallıklarının ölçülerek, diğer gruplarla farklılıklarının ortaya konması, Parkin gen mutasyonu patogenezinin aydınlatılması açısından katkı sağlayacak bir yöntem gibi gözükmemektedir. Son olarak, hasta gruplarıyla yapılan bir çok çalışmada olduğu gibi, bu çalışmada da ilaç etkisinin tümüyle elemine edilmesi mümkün olmamıştır. Nitekim, hem etik sebepler hem de nörogörüntüleme verilerinin toplanması sırasında hareket artefaktlerinin minimuma indirilmesi için Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçların kesilmemesi uygun bulunmuştur. Her iki hasta grubunun da dopaminerjik replasman tedavisi görüyor olması ve veri toplama işleminin hastaların dopaminerjik tedavi altındaki dönemde gerçekleştirilmiş olması, gruplar arası ilaç etkisini eşitlemiş gözükmemektedir.

5.5. Sonuç

Sonuç olarak, bu tez çalışmasıyla Parkin mutasyonunun yapısal ve fonksiyonel beyin bağlantıları üzerinde idiyopatik Parkinson hastalığından ayrılan etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle dinlenim durumunda sensorimotor ağda gösterilen fonksiyonel bağlantısallık artışı ve SLF’de korunduğu KSY’de ise bozulduğu tespit edilen yapısal bağlantısallık bulguları, Parkin mutasyonunun özellikle motor ağlara spesifik bir patogenezi olabileceğini düşündürmektedir. Nöropsikolojik bulgular da, karmaşık görsel algı ve karmaşık dikkatte bozukluğun Parkin mutasyonu için ayırıcı özellikler olabileceğini işaret etmektedir. Gelecek çalışmalarda, daha geniş katılımcılarla gerçekleştirilen ve heterozigot Parkin gen mutasyonu taşıyıcılarının da dahil edildiği karşılaştırmaların yapılması Parkin mutasyonu fizyopatolojisinin aydınlatılması açısından oldukça faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Adler, C.H. ve Le Witt, P.A. (2000). Parkinson's disease. İçinde J.E. Ahlskog, (Ed.), *Etiologic Considerations In Parkinson's disease and movement disorder*. New Jersey: Humana Press; 91-100.
- Aertsen, H. ve Preissl, H. (1991). Dynamics of Activity and Connectivity in Physiological Neuronal Networks. *Nonlinear Dynamics and Neuronal Networks* **2**, 281-301.
- Akbostancı, M.C. (2008). Parkinson hastalığının değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler ve yeni UPDRS. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* **1(4)**, 115-117.
- Albin, R.L., Young, A.B. ve Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends neurosc* **12**, 366-375.
- Bai, F., Zhang, Z., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y. Zhu, W. ve ark. (2008). Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study, *Neurosci. Lett.* **438**, 111-115.
- Behrens, T. E., Woolrich, M.W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R.G., Clare, S. ve ark. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic resonance in medicine* **50(5)**, 1077-1088.
- Benbunan, R., Korczyn, A.D. ve Giladi, N. (2004). Parkin mutation associated parkinsonism and cognitive decline, comparison to early onset Parkinson's disease. *J Neural Transm* **111**, 47-57.
- Benton, A.L., Varney, N.R. ve Hamsher, K. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of Neurology* **35(6)**, 364-367.
- Berardelli, A., Rothwell, J.C., Thompson, P.D. ve Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia Parkinson's disease. *Brain* **124**, 2131-2146.
- Bernard, J.A., Peltier, S.J., Wiggins, J.L., Jaeggi, S.M., Buschkuehl, M., Fling, B.W. ve ark. (2013). Disrupted cortico-cerebellar connectivity in older adults. *NeuroImage* **83**, 103-119.

Bernard, J.A., Peltier, S.J., Wiggins, J.L., Jaeggi, S.M., Buschkuhl, M., Fling, B.W. ve ark. (2013). Disrupted cortico-cerebellar connectivity in older adults. *NeuroImage* **83**, 103-119.

Bilgic, B., Bayram, A., Arslan, A.B., Hanagasi, H., Dursun, B., Gurvit, H. ve ark. (2012). Differentiating symptomatic Parkin mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson's disease: Contribution of automated segmentation neuroimaging method. *Parkinsonism & related disorders* **18(5)**, 562-566.

Binkofski, F., Reetz, K., Gaser, C., Hilker, R., Hagenah, J., Hedrich, K. ve ark. (2007). Morphometric fingerprint of asymptomatic Parkin and PINK1 mutation carriers in the basal ganglia. *Neurology* **69**, 842-50.

Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V.M. ve Hyde, J.S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic resonance in medicine* **34(4)**, 537-541.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A.I, Jansen Steur, E.N.H. ve Braak E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiol Aging* **24**, 197-11.

Braak, H., Rüb, U., Gai, W.P. ve Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* **110(5)**, 517-536.

Calabresi, P., Di Filippo, M., Ghiglieri, V. ,Tambasco, N. ve Picconi, B. (2010). Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol* **9**, 1106-1117.

Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D. ve Pekar, J.J. (2001). Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. *Human brain mapping* **13(1)**, 43-53.

Caminiti, R., Genovesio, A., Marconi, B., Mayer, A.B., Onorati, P., Ferraina, S. ve ark. (1999). Early coding of reaching: frontal and parietal association connections of parieto-occipital cortex. *Eur J Neurosci* **11**, 3339-45.

- Campbell, W.W. ve DeJong, R.N. (2005). *Dejong's The Neurological Examination*. Philadelphia: Lippincott Williams
- Cenci, M.A. ve Lundblad, M. (2006). Post-versus presynaptic plasticity in LDOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem* **99**, 381-392.
- Cerasa, A., Novellino, F. ve Quattrone, A. (2016). Connectivity Changes in Parkinson's Disease. *Current neurology and neuroscience reports* **16(10)**, 91.
- Cerasa, A., Pugliese, P., Messina, D., Morelli, M., Gioia, M.C., Salsone, M. ve ark. (2012). Prefrontal alterations in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia during fMRI motor task. *Mov Disord* **27**, 364-371.
- Charcot, J.M. ve Vulpian A. (1862). De la Paralyse agitante. *Gaz Hebdom Med Chirurg* **8**, 765-767.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D. ve Schapira, A.H.V. (2006a). The non-motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurol* **5**, 235-245.
- Chenevert, T.L., Brunberg, J.A. ve Pipe, J.G. (1990). Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* **177**, 401-405.
- Cochrane, C.J. ve Ebmeier, K.P. (2013). Diffusion tensor imaging in parkinsoniansyndromes: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* **80**, 857-864.
- Cordato, D.J. ve Chan, D.K.Y. (2004). Genetics and Parkinson's disease. *Clin Neurosci* **11(2)**, 119-123.
- Cummings, J.L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* **149**, 443-454.
- Davie, C.A. (2008). A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* **86**, 109-27.
- De Rosa, A., Volpe, G., Marcantonio, L., Santoro, L., Brice, A., Filla, A. ve ark. (2006). Neurophysiological evidence of corticospinal tract abnormality in patients with Parkin mutations. *Journal of neurology* **253(3)**, 275-279.
- Deleus, F. ve van Hulle, M.M. (2011). Functional connectivity analysis of fMRI data based on regularized multiset canonical correlation analysis, *Journal of Neuroscience Methods* **197(1)**, 143-157.

Demirci, H. (2010). Parkin mutasyonu bulunan hastaların kognitif süreçlerin olaya ilişkin potansiyel kayıtlamaları ve nöropsikolojik testlerle incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmış Doktora Tezi, İstanbul.

Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D.S., Kelly, A.M.C., Uddin, L.Q., Shehzad, Z. ve ark. (2008). Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cereb. Cortex* **18**, 2735-2747.

Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D.S., Kelly, A.M.C., Uddin, L.Q., Shehzad, Z., ve ark. (2008). Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cereb. Cortex* **18**, 2735-2747.

Disbrow, E.A., Carmichael, O., He, J., Lanni, K.E., Dressler, E.M., Zhang, L. ve ark. (2014). Resting state functional connectivity is associated with cognitive dysfunction in non-demented people with Parkinson's disease. *J Parkinson's Dis* **4**, 453-65.

Dubois, B. ve Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* **244**, 2-8.

Duvason, R.C. (1937). History of Parkinsonizm. *Pharmacology and Therapeutics* **32**, 1-17.

Einstein, A. (1956). *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*. Courier Corporation.

Erer, S., Egeli, U., Zarifoğlu, M., Tezcan, G., Cecener, G., Tunca, B. ve ark. (2016). Mutation analysis of the Parkin, Pink1, DJ1, and SNCA genes in turkish early-onset Parkinson's patients and genotype-phenotype correlations. *Clinical Neurology and Neurosurgery* **148**, 147-153.

Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri. *İ. Ünv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Sempozyum Dizisi* 2005; 42: 249-254

Ertan, T., Eker, E. ve Şar, V. (1997). Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* **34**, 62-71.

Fahn, S. ve Jankovic, J. (2007). *Principles and Practice of Movement Disorders*. Churchill Livingstone/Elsevier

Farrer, M., Chan, P., Chen, R., Loius Tan M.D., Sarah Lincoln, B.S., Dena, Hernandez, B.S. ve ark. (2001). Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* **50**, 293-300.

Ferraina, S., Johnson, P.B., Garasto, M.R., Battaglia-Mayer, A., Ercolani, L., Bianchi, L. ve ark. (1997). Combination of hand and gaze signals during reaching: activity in parietal area 7m of the monkey. *J Neurophysiol* **77**, 1034-8.

Festini, S.B., Bernard, J.A., Kwak, Y., Peltier, S., Bohnen, N.I., Müller, M.L.T.M. ve ark. (2015). Altered cerebellar connectivity in Parkinson's patients ON and OFF L-DOPA medication. *Front. Hum. Neurosci.* **9**, 214.

Foltynie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W. ve Barker, R.A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* **127(3)**, 550-560.

Ford, B. (1998). Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* **5**, 63-72.

Fox, M.D. ve Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience* **8(9)**, 700-711.

Fransson, P. ve Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* **42(3)**, 1178-84.

Frings, L., Dressel, K., Abel, S., Saur, D., Kummerer, D., Mader, I. ve ark. (2010). Reduced precuneus deactivation during object naming in patients with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* **30(4)**, 334-43.

Friston, K. ve Buchel, C. (2007). Functional Connectivity: Eigenimages And Multivariate Analyses. İçinde: Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols T., ve Penny, W. (Eds.) *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images* Amsterdam: Elsevier, 492-501.

Glendinning, D.S. ve Enoka, R.M. (1994). Motor unit behavior in parkinson's disease. *Physical Therapy* **74(1)**, 61-70.

- Goebel, R. (2007). Localization of brain activity using functional magnetic resonance imaging. In *Clinical functional MRI* Berlin, Heidelberg: Springer, 9-51.
- Goldman-Rakici P.S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Dev* **58**, 601-22.
- Gray, L. ve MacFall, J. (1998). Overview of Diffusion Imaging. *MRI Clin North Am* **6**, 125-138.
- Gusnardi D.A. ve Raichlei M.E. (2001). Searching for a baseline: functional neuroimaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci* **3**, 685-694.
- Hacker, C.D., Perlmuter, J.S., Criswell, S.R., Ances, B.M. ve Snyder, A.Z. (2012). Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain* **135**, 3699–3711.
- Hanagasi, H. A., Gurvit, H., Unsalan, P., Horozoglu, H., Tuncer, N., Feyzioglu, A. ve ark. (2011). The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Movement Disorders* **26(10)**, 1851-1858.
- Hanagasi, H. A., Tufekcioglu, Z. ve Emre, M. (2017). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* **374**, 26-31.
- Hanagasi, H.A., Akat, S., Gurvit, H., Yazici, J. ve Emre, M. (2011). Pain is common in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery* **113(1)**, 11-13.
- Hattori, N., Kitada, T., Matsumine, H., Asakawa, S., Yamamura, Y., Yoshino, H. ve ark. (1998). Molecular genetic analysis of a novel Parkin gene in Japanese families with autosomal recessive juvenile parkinsonism: evidence for variable homozygous deletions in the Parkin gene in affected individuals. *Annals of neurology* **44(6)**, 935-941.
- Heaton RK: Wisconsin card sorting test manual. Odessa (F.L): Psychological Assessment Resources, 1981.
- Hedrich, K.C., Eskelson, B., Wilmot, K., Marder, J., Harris, J., Garrels, H. ve ark. (2004b). Distribution, Type and Origin of Parkin Mutations: Review and Case Studies. *Movement Disorders* **19**, 1146-1157.

- Helenius, J., Soinne, L., Perkio, J., Salonen, O., Kangasmäki, A., Kaste, M. ve ark. (2002). Diffusion weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *Am J Neuroradiology* **23**, 194-199.
- Helmich, R.C., Derikx, L.C., Bakker, M., Scheeringa, R., Bloem, B.R. ve Toni, I. (2010). Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb. Cortex* **20**, 1175-1186.
- Helmich, R.C., Hallett, M., Deuschl, G., Toni, I. ve Bloem, B.R. (2012). Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain* **135(11)**, 3206-26.
- Herz, D.M., Haagensen, B.N., Christensen, M.S., Madsen, K.H., Rowe, J.B., Løkkegaard, A. ve ark. (2014). The acute brain response to levodopa heralds dyskinesias in Parkinson disease. *Ann Neurol* **75**, 829-836.
- Hoehn, M.M. ve Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* **17**, 427-442.
- Holtbernd, F. ve Eidelberg, D. (2012). Functional brain networks in movement disorders: recent advances. *Current opinion in neurology* **25(4)**, 392-401.
- Hua, S.E. ve Houk, J.C. (1997). Cerebellar guidance of premotor network development and sensorimotor learning. *Learning & Memory* **4(1)**, 63-76.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. ve Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55**, 181-4.
- Imai, Y., Soda, M. ve Takahashi, R. (2000). Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin-protein ligase activity. *J. Biol. Chem.* **275**, 35661-35664.
- Jackson J.H., Taylor J., Holmes G., Walshe F. (1931). *Selected Writings of John Hughlings Jackson*. London: Hodder and Stoughton
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**, 368-376.

- Jankovich J. (2003). Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. İçinde: Pahta, R., Lyons, K.E., Koller, W.C., (Eds.); *Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition*, New York: Marcel Dekker Inc, 71-107.
- Jellinger, K.A. (1987). The pathology of Parkinsonism. İçinde Marsden, C.D. ve Fahn, S. (Eds.); *Movement disorders 2: neurology*. London: Butterworths, 124-65.
- Jenkinson, M., Pechaud, M. ve Smith, S. (2005). BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. *In Eleventh annual meeting of the organization for human brain mapping 17*, 167.
- Jenkinson, M., ve Smith, S. (2001). A global optimization method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis 5(2)*, 143-156.
- Jenner, P. (2008). Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci 9*, 665-677.
- Kahan, J., Urner, M., Moran, R., Flandin, G., Marreiros, A., Mancini, L. ve ark. (2014). Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of deep brain stimulation on effective connectivity. *Brain 137*, 1130-44.
- Karakas, S., Eski, R. ve Oktem-Tanor, O. (2004). Sayı dizisi öğrenme testi, çizgi yönünü belirleme testi, işaretleme testi, Raven standart progresif matrisler testi uygulama ve puanlama yönergesi. İçinde: *Bilnot bataryasi el kitabı: Noropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmalarları*. Ankara: Dizayn Ofset, 257-302.
- Kelly, C., de Zubicaray, G., Di Martino, A., Copland, D.A., Reiss, P.T., Klein, D.F. ve ark. (2009). L-Dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study. *J. Neurosci. 29*, 7364-7378.
- Khan, N.L., Graham, E., Critchley, P., Schrag, A.E., Wood, N.W., Lees, A.J. ve ark. (2003). Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain 126*, 1279-92.
- Kim, H.J., Kim, S.J., Kim, H.S., Choi, C.G., Kim, N., Han, S. ve ark. (2013b). Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett. 550*, 64-68.

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S. ve ark. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* **392**, 605–608.

Klein, C. ve Schlossmacher, M.G. (2007). Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology* **69**, 2093-104.

Le Bihan, D. ve van Zijl, P. (2002). From the Diffusion Coefficient to the Diffusion Tensor. *NMR Biomed* **15**, 431-434.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press, 2004.

Li, R., Wu, X., Chen, K., Fleisher, A.S., Reiman, E.M. ve Yao, L. (2013). Alterations of directional connectivity among resting-state networks in Alzheimer disease. *American journal of neuroradiology* **34(2)**, 340-5.

Lill, C.M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Mol. Cell. Probes* **30**, 386-396.

Lindenbach, D. ve Bishop, C. (2013). Critical involvement of the motor cortex in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* **37(10)**, 2737-50.

Lisanby, S.H., McDonald, W.M., Massey, E.W., Doraiswamy, P.M., Rozear, M., Boyko, O.B. ve ark. (1993). Diminished subcortical nuclei volumes in Parkinson's disease by MR imaging. *J Neural Transm* **40**, 13-21.

Lohmann, E., Dursun, B., Lesage, S., Hanağası, H.A., Sevinç, G. Honore, A. ve ark. (2013). Genetic bases and phenotypes of autosomal recessive Parkinson disease in a Turkish population. *Eur J Neurol* **19(2)**, 769-775.

Lohmann, E., Periquet, M., Bonifati, V., Wood, N.W., De Michele, G., Bonnet, A.M. (2003). How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotyp? *Ann Neurol* **54**, 176-185.

Lucking, C.B., Durr, A., Bonifati, V., Vaughan, J., De Michele, G., Gasser, T. ve ark. (2000). Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* **342**, 1560–1567

- MacLeod, C.M. (1992). The Stroop task: The “gold standard” of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology: General* **121(1)**, 12-14.
- Manto, M., Bower, J.M., Conforto, A.B., Delgado-García, J.M., Da Guarda, S.N., Gerwig, M. ve ark. (2012). Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control—the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum* **11**, 457-487.
- Martin, W.E., Loewenson, R.B. ve Resch, J.A. (1983). Parkinson’s disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* **23**, 783-90.
- Mihci, E., Gurvit, H., Bilgic, B., Alpaslan, H., Tumac, A., Yildiz, S. ve ark. (2011). Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's cognitive examination in Turkey Alzheimer's & Dementia. *The Journal of the Alzheimer's Association* **7(4)** , 162.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. ve Hodges, J.R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International journal of geriatric psychiatry* **21(11)**, 1078-1085.
- Mori, H., Kondo, T., Yokochi, M., Matsumine, H., Nakagawa-Hattori, Y., Miyake, T. ve ark. (1998). Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q *Neurology* **51**, 890-892.
- Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T. ve Ushiro, H. (2000). Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol* **247(5)**, 1-15.
- Nutt, J.G. ve Wooten, G.F. (2005). Diagnosis and initial management of Parkinson’s disease. *N England J Med* **335**, 1021-1027.
- Nutt, J.G., Bloem, B.R. ve Giladi, N. (2011). Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* **10(8)**, 734-44.
- Oyar, O., ve Gülsoy, U. K. (Eds.). (2003). *Tıbbi görüntüleme fiziği*. SDÜ Tıp Fakültesi.
- Ozansoy, M. ve Başak, N. (2004). Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.* **7(2)**, 109-120.

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.

Örün, M. O. (2015). Genç Başlangıçlı Parkinsonizmli hastalarda gen değişimi saptanan ve saptanmayan olguların 3T kranyal MR görüntülemelerinde demir birikiminin ve kortikal ve subkortikal volümetrik ölçümlerin incelenmesi. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Yayınlanmış Uzmanlık Tezi, Bursa.

Parent, A. ve Cicchetti, F. (1998). The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* **13**(2), 199-202.

Parente, D.B., Gasparetto, E.L., da Cruz, L.C., Domingues, R.C., Baptista, A.C. Domingues, R. C. ve ark. (2008). Potential role of diffusion tensor MRI in the differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *AJR Am J Roentgenol* **190**, 1369-1374.

Parkinson J: *An Essay on the Shaking Palsy*. London, Sherwood: Neely & Jones, 1817.

Penhune, V.B. ve Steele, C.J. (2012). Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behav Brain Res* **226**, 579-591.

Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P.J., Barnett, A. ve Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* **201**(3), 637-48.

Pirkevi, S. (2009). Parkinson's Disease in Turkish patients: Molecular defects in familial and isolated cases. Boğaziçi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmış Doktora Tezi, İstanbul.

Poewe, W.H. ve Wenning, G.K. (1998). Natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* **44**(1), 1-9.

Poldrack, R.A., Mumford, J.A., ve Nichols, T. E. (2011). *Handbook of functional MRI data analysis*. Cambridge University Press.

Putchu, D., Ross, R.S., Cronin-Golomb, A., Janes, A.C. ve Stern, C.E. (2015). Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson's disease. *Neuroimage: Clin.* **7**, 449-455.

- Rajput, A.H. (1984). Epidemiology of parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* **11(1)**, 156-159.
- Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci* **7**, 511-522.
- Reetz, K., Gaser, C., Klein, C., Hagenah, J., Büchel, C., Gottschalk, S. ve ark. (2009). Structural findings in the basal ganglia in genetically determined and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* **24**, 99-103.
- Rodríguez-Ferreiro, J., Cuertos, F., Herrera, E. ve Menéndez, M. (2010). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* **25(13)**, 2136-2141.
- Rosazza, C. ve Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological sciences* **32(5)**, 773-85.
- Ross, R.A.C., Jongen, J.C.F. ve van der Velde E.A. (1996). Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* **11(3)**, 236-246.
- Sampaio, C., Goetz, C.G., ve Schrag, A. (Eds.). (2012). *Rating scales in Parkinson's disease: clinical practice and research*. Oxford University Press.
- Scherder, E., Eggermont, L., Visscher, C., Scheltens, P. ve Swaab, D. (2011). Understanding higher level gait disturbances in mild dementia in order to improve rehabilitation: 'last in-first out'. *Neurosci Biobehav Rev* **35**, 699-714.
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H.E. Wedeen, V.J. ve ark. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* **130**, 630-653.
- Schwarz, S.T., Abaei, M., Gontu, V., Morgan, P.S., Baiai, N. ve Auer, D.P. (2013). Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease: a region-of-interest and voxel-based study at 3T and systematic review with meta-analysis. *Neuroimage: Clin.* **3**, 481-488.
- Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S.I., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., ve ark. (2000). Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat. Genet.* **25**, 302-305.

Singleton, A.B., Farrer, M.J., & Bonifati, V. (2013). The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Movement Disorders* **28(1)**, 14-23.

Skidmore, F.M., Yang, M., Baxter, L., Deneen von, K.M., Collingwood, J., He, G., ve ark. (2013). Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease. *Neuroimage* **75**, 249-261.

Smith, A. (2002). Symbol Digit Modalities Test: Manual. University Of Michigan. Western Psychological Services.

Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H. ve ark. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* **23(1)**, 208-19.

Smith, S.M., Miller, K.L., Moeller, S., Xu, J., Auerbach, E.J., Woolrich, M.W. ve ark. (2012). Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **109(8)**, 3131-3136.

Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M.Y., Trojanowski, J.Q., Jakes, R. ve Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy Bodies. *Nature* **388**, 839-840.

Stippich, C. (2005). Magnetic resonance imaging: basics and clinical application. *Radiologie up2date*, 5(4), 317-334.

Stoodley, C.J., Valera, E.M. ve Schmahmann, J.D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study, *Neuroimage* **59**

Stroop, John Ridley (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* **18**, 643-662.

Tandberg, E., Larsen, J.P. ve Karlsen, K. (1998). Acommunity-based study of sleep disorders in patient s with Parkinson's disease. *Mov Disord* **13**, 895-899.

Taylor, W.D., Hsu, E., Krishnan, K.R.R. ve MacFall, J.R. (2004). Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry* **55(3)**, 201-7.

Tessitore, A., Esposito, F., Vitale, C., Santangelo, C., Amboni, M., Russo, A. ve ark. (2012b). Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson's disease. *Neurology* **79**, 2226-2232.

- Utevsky, A.V., Smith, D.V. ve Huettel, S.A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci* **34(3)**, 932-40.
- Van de Warrenburg, B.P.C., Lammens, M., Lücking, C.B., Deneffe, P., Wesseling, P., Booij, J. ve ark. (2001). Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. *Neurology*, *56(4)*, 555-557.
- van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B. ve Strafella, A.P. (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of Neurology* **66(7)**, 877-883.
- Venkataraman, A., Whitford, T.J., Westin, C.F., Golland, P. ve Kubicki, M. (2012). Whole brain resting state functional connectivity abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia research* **139(1-3)**, 7-12.
- Vogt, B.A., Vogt, L. ve Laureys, S. (2006). Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage* **29**, 452-466.
- Wang, J., Chao, T., Wai, Y. ve Hsu, Y. (2006). Novel Diffusion Anisotropy Indices: An Evaluation. *J Magn Reson Imaging* **24**, 211-217.
- Watts, R.L. ve Koller, W.C. (2004). *Movement disorders: Neurological Principles & Practice*, Second Edition, McGraw-Hill, Medical Publishing.
- Weingarten, C.P., Sundman, M.H., Hickey, P. ve Chen, N.K. (2015). Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. *Neurosci Biobehav Rev.* **59**, 16-52.
- Weintraub, D., Comella, C.L. ve Horn, S. (2008). Parkinson's disease-Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care*, **14(2)**, 40-8.
- Wenderoth, N., Debaere, F., Sunaert, S. ve Swinnen, S.P. (2005). The role of anterior cingulate cortex and precuneus in the coordination of motor behaviour. *European Journal of Neuroscience* **22(1)**, 235-246.
- Werring, D.j., Toosy, A.T., Clark, C.A., Parker, G.J., Barker, G.J., Miller, D.H. ve ark. (2000). Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **69**, 269-72.

Wirdefeldt, K., Adami, H.O., Cole, P., Trichopoulos, D. ve Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* **26(1)**, 1-58.

Wu, T. ve Hallett, M.(2005). A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* **128(10)**, 2250-2259.

Xu, J., Zhang, J., Wang, J., Li, G., Hu, Q. ve Zhang, Y. (2016). Abnormal fronto-striatal functional connectivity in Parkinson's disease. *Neuroscience letters* **613**, 66-71.

Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. ve ark. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* **17(1)**, 37-49.

Yu, H., Sternad, D., Corcos, D.M. ve Vaillancourt, D.E. (2007). Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. *NeuroImage* **35(1)**, 222-233.

Zhang, S. ve Li, C.S.R. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *Neuroimage* **59(4)**, 354-62.

Zheng, Z., Shemmassian, S., Wijekoon, C., Kim, W., Bookheimer, S.Y. ve Pourtian, N. (2014). DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 1325-1333.

Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W. ve ark. (2012). Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naïve major depression patients. *Biol Psychiatry* **71(7)**, 611-7.

FORMLAR

Form 1: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı ve soyadı	Protokol No	Değerlendirme tarihi	Araştırmacının adı
------------------------	-------------	----------------------	--------------------

MDS UPDRS Skor Tablosu

1.A	Bilgi kaynağı	☐ Hasta ☐ Bakıcı ☐ Hasta + Bakıcı	3.3b	Rijidite- Sağ üst ekstremité	
			3.3c	Rijidite- Sol üst ekstremité	
Kısım I			3.3d	Rijidite- Sağ alt ekstremité	
1.1	Kognitif bozukluk		3.3e	Rijidite- Sol alt ekstremité	
1.2	Hallüsinasyonlar ve psikoz		3.4a	Parmak vurma – sağ el	
1.3	Depresif duygudurum		3.4b	Parmak vurma – sol el	
1.4	Anksiyöz duygudurum		3.5a	El hareketleri – sağ el	
1.5	Apati		3.5b	El hareketleri – sol el	
1.6	DDS özellikleri		3.6a	Pronasyon – supinasyon hareketleri – sağ el	
1.6a	Anketi kim dolduruyor?	☐ Hasta ☐ Bakıcı ☐ Hasta + Bakıcı	3.6b	Pronasyon – supinasyon hareketleri – sol el	
1.7	Uyku problemleri		3.7a	Topuk vurma – sağ ayak	
1.8	Gündüz uyukluluğu		3.7b	Topuk vurma – sol ayak	
1.9	Ağrı ve diğer tür hissiyat		3.8a	Bacak çevikliği – sağ bacak	
1.10	İdrar sorunları		3.8b	Bacak çevikliği - sol bacak	
1.11	Kabızlık sorunları		3.9	Sandalyeden kalkma	
1.12	Ayaktayken baş dönmesi		3.10	Yürüyüş	
1.13	Bitkinlik		3.11	Yürüyüşte donma	
Kısım II			3.12	Postural denge	
2.1	Konuşma		3.13	Postür	
2.2	Tükrük ve salya akması		3.14	Hareketlerin global spontanitesi	
2.3	Çiğneme ve yutma		3.15a	Postural tremor- Sağ el	
2.4	Yemek yeme işlevleri		3.15b	Postural tremor- Sol el	
2.5	Giyinme		3.16a	Kinetik tremor- Sağ el	
2.6	Hijyen		3.16b	Kinetik tremor- Sol el	
2.7	El yazısı		3.17a	İstirahat tremoru amplitüdü- Sağ üst ekstremité	
2.8	Hobiler ve diğer aktiviteler		3.17b	İstirahat tremoru amplitüdü- Sol üst ekstremité	
2.9	Yatakta dönme		3.17c	İstirahat tremoru amplitüdü- Sağ üst ekstremité	
2.10	Titreme		3.17d	İstirahat tremoru amplitüdü- Sol üst ekstremité	
2.11	Yataktan kalkma		3.17e	İstirahat tremoru amplitüdü- Dudak/Çene	
2.12	Yürüme ve denge		3.18	İstirahat tremorunun sürekliliği	
2.13	Donma			Diskineziler var mıydı?	☐ H ☐ E
3a	Hasta tıbbi tedavi altında mı ?	☐ H ☐ E		Bu hareketler puanlamayı engelledi mi?	☐ H ☐ E
3b	Hastanın klinik evresi	☐ Kapalı ☐ Açık		Hoehn-Yahr Evresi	
3c	Hasta levodopa tedavisi altında mı?	☐ H ☐ E	Kısım IV		
3.C1	Evet se son L-dopa'dan geçen süre		4.1	Diskinezilerle geçen süre	
Kısım III			4.2	Diskinezilerin fonksiyonel etkisi	
3.1	Konuşma		4.3	KAPALI dönemde geçirilen süre	
3.2	Yüz ifadesi		4.4	Motor dalgalanmaların fonksiyonel etkisi	
3.3a	Rijidite-Boyun		4.5	Motor dalgalanmaların kompleksliği	
			4.6	Ağnı "KAPALI" dönem distonisi	

Form 2: Geriyatrik Depresyon Ölçeği

GDÖ

Adı Soyadı:
Hasta Yakını:

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

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

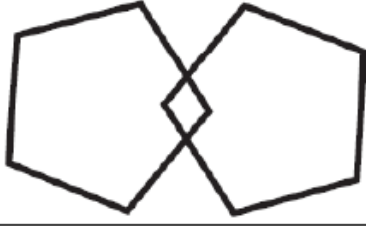
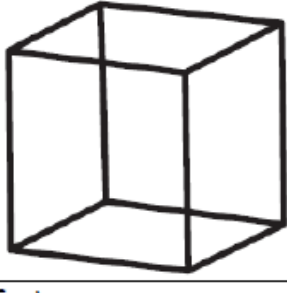
PUAN:

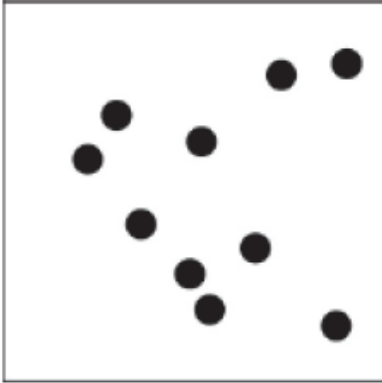
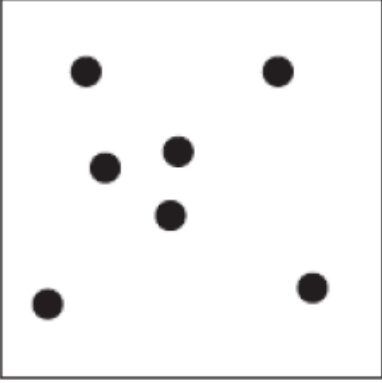
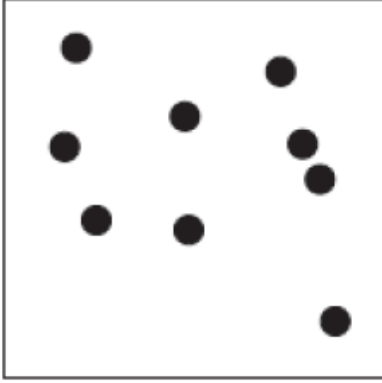
		EVET	HAYIR
1	Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	0	1
2	Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	1	0
3	Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	1	0
4	Sıkılıyor musunuz?	1	0
5	Gelecekte umutlu musunuz?	0	1
6	Kafanızdan uzaklaştıramadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	1	0
7	Ruh haliniz genelde iyi mi?	0	1
8	Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	1	0
9	Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	0	1
10	Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	1	0
11	Kendinizi sık sık yerinde duramaz ve huzursuz hissediyor musunuz?	1	0
12	Dışarıya çıkıp yeni bir şey yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyorsunuz?	1	0
13	Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	1	0
14	Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	1	0
15	Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	0	1
16	Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?	1	0
17	Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?	1	0
18	Geçmiş üzerine çok mu kaygılanıyorsunuz?	1	0
19	Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?	0	1
20	Yeni tasarımlara başlamak sizin için güç müdür?	1	0
21	Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	0	1
22	Durumunuzu ümitsiz görüyor musunuz?	1	0
23	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?	1	0
24	Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?	1	0
25	Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?	1	0
26	Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?	1	0
27	Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?	0	1
28	İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?	1	0
29	Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?	1	0
30	Zihniniz eski berraklığında mı?	0	1

Form 3: Addenbrook Kognitif Muayenesi - Gözden geçirilmiş

ADDENBROOK KOGNİTİF MUAYENESİ - ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A (2005)					
İsim: _____			Tarih: _____		
Doğum Yılı: _____			Muayene eden: _____		
El Tercihi: _____			Eğitim (yıl): _____		
			Meslek: _____		
ORYANTASYON					
Gün	Tarih	Ay	Yıl	Mevsim	[Skor 0-5]
_____	_____	_____	_____	_____	
Ülke	Kent	Hastane	Bölüm	Kat	[Skor 0-5]
_____	_____	_____	_____	_____	
KAYIT					
Mavi ☐	Şahin ☐	Lale ☐	Deneme sayısı _____		[Skor 0-3]
DİKKAT ve KONSANTRASYON					
93	86	79	72	65	[Skor 0-5]
_____	_____	_____	_____	_____	
A	Y	N	Ü	D	
_____	_____	_____	_____	_____	
BELLEK - Hatırlama					
Mavi ☐	Şahin ☐	Lale ☐			[Skor 0-3]
BELLEK - Anterograd Bellek					
	1. Deneme	2. Deneme	3. Deneme	[Skor 0-7]	
Mahir Çelik	_____	_____	_____		
Arpaçay mah.	_____	_____	_____		
Hisar Yokuşu sok, no:73	_____	_____	_____		
Ereğli	_____	_____	_____		
BELLEK - Retrograd Bellek					
Başbakanın adı _____				[Skor 0-4]	
Türkiye'nin eski kadın başbakanının adı _____					
Cumhurbaşkanının adı _____					
Türkiye'nin 1960'larda idam edilen başbakanının adı _____					

SÖZEL AKICILIK - "K" harfi ve hayvanlar						
K harfi					[Skor 0-7]	
				>17 14-17 11-13 8-10 6-7 4-5 2-2 <2 Toplam	7 6 5 4 3 2 1 0 Doğru	
Hayvanlar					[Skor 0-7]	
				>21 17-21 14-16 11-13 9-10 7-8 5-6 <5 Toplam	7 6 5 4 3 2 1 0 Doğru	
DİL - Anlama						
Okuma					[Skor 0-1]	
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN						
3 basamaklı emir					[Skor 0-3]	
"Kağıdı sağ elinize alın. □ Ortadan ikiye katlayın. □ Ayağınızın dibine bırakın. □"						
DİL - Yazma						
					[Skor 0-1]	

DİL - Okuma			DİL
Vahşet ☐	Tedavi ☐	Serdengeçti ☐	
Sabahın köründe gitmiş. ☐ Geldiğini görmemişim. ☐			
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER			
			[Skor 0-1]
			GÖRSEL-MEKANSAL İŞLEVLER
			
			Saat

ALGİSAL YETENEKLER		[Skor 0-4]
		GÖRSEL-WEKANSAL YETENEKLER
		

ALGISAL YETENEKLER					
			[Skor 0-4]		
			GÖRSEL - MEKANSAL YETENEKLER		
HATIRLAMA					
Mahir Çelik Hisar Yokuşu sok., no:73 Arpaçay mah. Ereğli		_____ _____ _____ _____	[Skor 0-7]		
TANIMA					
Tahir Çelik	Mahir Çelik	Mahir Çetin	hatırladı	[Skor 0-5]	BELLEK
Eskihisar sok.	Kale Yokuşu sok.	Hisar Yokuşu sok.	hatırladı		
No: 37	No: 73	No: 76	hatırladı		
Bostanlık mah.	Arpaçay mah.	Narlıçeşme mah.	hatırladı		
Ereğli	Eğridir	Salihli	hatırladı		
GENEL SKORLAR					
MMSE		/30		SKOR	
ACE-R		/100			
ALTSKORLAR					
Dikkat ve Oryantasyon		/18			
Bellek		/26			
Akıcılık		/14			
Dil		/26			
Görsel-Mekansal		/16			

Form 4: Çizgi Yönü Belirleme Testi

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

ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ

Adı Soyadı : Cinsiyeti : K ☐ E ☐
Doğum Tarihi : Yaşı :
Eğitim Durumu :
El Tercihi : Sol Sağ Her ikisi
Devamlı Gözlük Kullanıyor mu ? Evet Hayır
Kullanıyorsa : Bozukluğun Türü :
Derecesi :
Uygulayıcının Adı Soyadı :
Uygulama Tarihi :
Uygulama Yeri :

DİKKAT : Verilen her cevabı kaydedin ve hatalı cevapları yuvarlak içine alın.
Gözlük kullanan deneklerin gözlüklerini takmalarını sağlayın

ALİŞTİRMA MADDELERİ

A 1-6 B 4-8 C 4-10 D 7-8 E 2-4
A* 1 6 B* 4 8 C* 4 10 D* 7 8 E* 2 4

TEST MADDELERİ

Puan		Puan	
1 5 - 10 DD	16 10 - 11 OD		
2 5 - 6 İİ	17 2 - 5 Dİ		
3 6 - 7 İD	18 1 - 4 OO		
4 1 - 2 İİ	19 1 - 9 İİ		
5 2 - 11 OO	20 2 - 9 İİ		
6 1 - 7 DD	21 9 - 11 DD		
7 1 - 10 DD	22 6 - 10 İİ		
8 1 - 7 OO	23 3 - 11 İİ		
9 7 - 9 OO	24 8 - 9 İİ		
10 1 - 3 OO	25 3 - 8 DD		
11 5 - 11 OO	26 7 - 10 İİ		
12 4 - 5 DD	27 3 - 4 İO		
13 7 - 8 OO	28 3 - 10 Dİ		
14 2 - 6 DD	29 5 - 8 DD		
15 3 - 5 DD	30 8 - 11 DD		

Toplam Puan :

Tanı ya da lezyon (Hastalar için) :

Test uygulayıcının, bu uygulama ile ilgili olarak belirtilmesinde yarar gördüğü hususlar :

Form 6: Stroop Testi

T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Laboratuvarı

STROOP TESTİ

SİYAH / BEYAZ OKUMA

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

Süre :

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

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

Süre :

RENKLİ KELİMELERİ OKUMA

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

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

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

Süre :

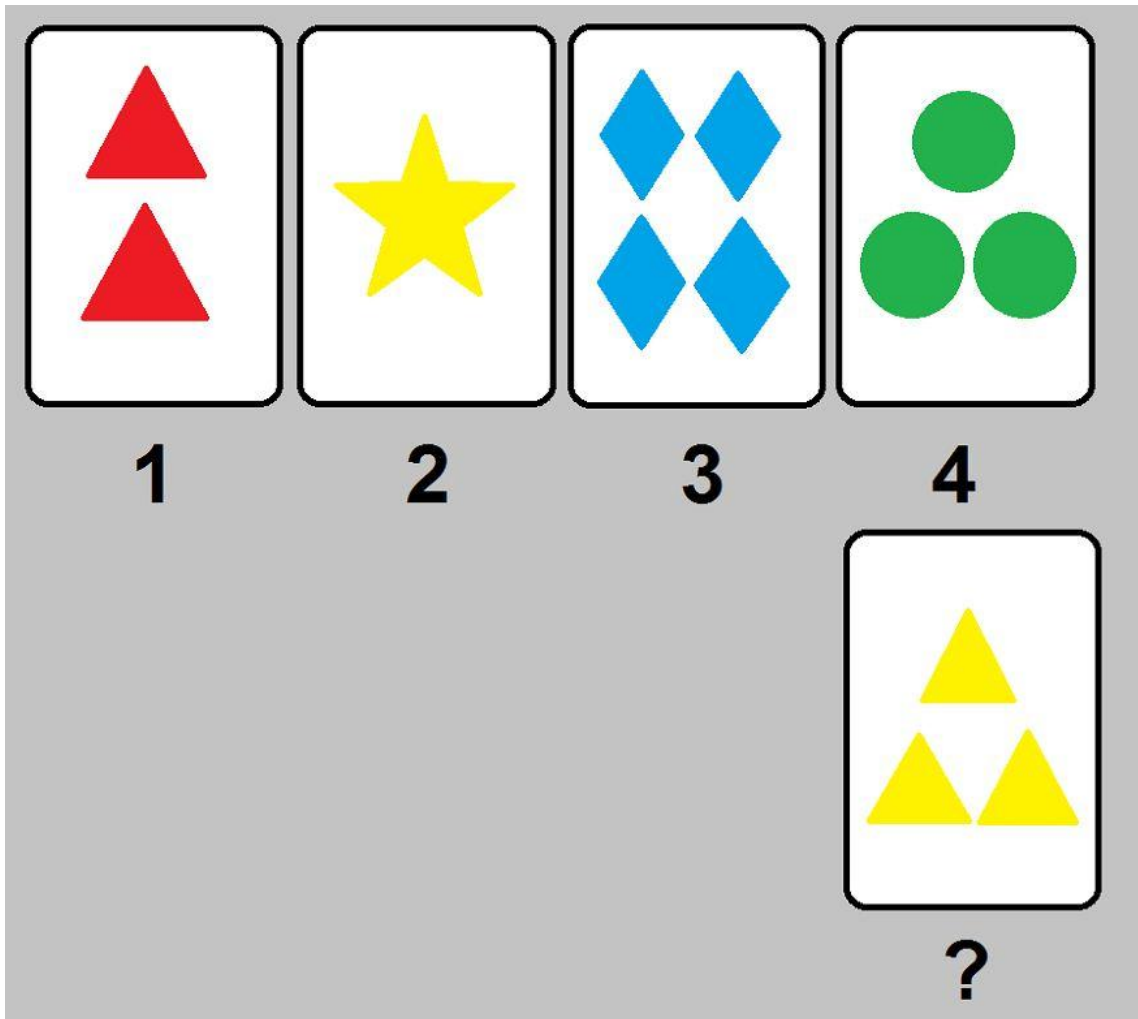
Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

Açıklama

Form 7: Wisconsin Kart Eşleme Testi tepki ve eşleme kartları için örnek



ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 405

Tarih : 17.03.2016

Konu : Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI

Sayın Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi :Nöroloji Anabilim Dalının 02/03/2016 gün ve 82373 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Merve ÇEBİ' nin yürüteceği 2016/349 dosya numaralı "İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Parkin Gen Mutasyonu Taşıyan Hastalarda Yapısal ve Fonksiyonel Nörogörüntülemenin Karşılaştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 11/03/2016 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI **"İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Parkin Gen Mutasyonu Taşıyan Hastalarda Yapısal ve Fonksiyonel Nörogörüntülemenin Karşılaştırılması"**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03/03/2016	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05	Tarih: 11/03/2016		
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı görevli Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI' nin sorumluluğunda ve Merve ÇEBİ' nin yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itifetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Parkin Gen Mutasyonu Taşıyan Hastalarda Yapısal ve Fonksiyonel Nörogörüntülemenin Karşılaştırılması"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİN GEN MUTASYONU TAŞIYAN HASTALARDA YAPISAL VE FONKSİYONEL NÖROGÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% 2	% 2	% 1	% 0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
2	noroloji.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	etd.lsu.edu İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	KÄ°TÄ°Åž, Å–mer, EKER, M. ÅŧaÅŸdaÅŸ,	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Merve	Soyadı	Çebi
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	22.03.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	66271192172
Email	cebi_merve@hotmail.com	Tel	05357685257

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi	2012
Lisans	Boğaziçi Üniversitesi	2009
Lise	Üsküdar Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Araştırma Görevlisi	Üsküdar Üniversitesi	2012 -
.		-
.		-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi		
Fransızca	Orta	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft (word, excel, powerpoint)	Çok iyi
SPSS	İyi
Matlab	Orta

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Metin, S., Metin, B., Salcini, C., Erguzel, T.T., **Çebi, M.**, Kocarslan, B., Ertan, G., Tanrıdag, O., Tarhan N. (2017) The Use of Quantitative EEG for Differentiating Frontotemporal Dementia from Late Onset Bipolar Disorder. *Clinical EEG and Neuroscience* 1:1550059417750914. doi: 10.1177/1550059417750914
2. Salcini, C., Hızlı Sayar, G., Tanrıdag, O., **Çebi, M.**, Kağan, G., Tarhan, N. (2017). The impact of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on executive functioning of drug-free patients with treatment-resistant depression. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology (in press)*
3. Metin, B., Tas, Z., **Çebi, M.**, Büyükaslan, A., Soysal, A., Hatıloğlu, D., Tarhan, N. (2017). Reward Processing Deficits During a Spatial Attention Task in Patients With ADHD: An fMRI Study. *Journal of Attention Disorders*, doi 10.1177/1087054717703188.
5. Yu Chen, & Babak Kateb. (2017). EEG Biomarkers in Depression. *In Neurophotonics and Brain Mapping* (pp 513-524), CRC Press.
6. Isiten, H. N., **Çebi, M.**, Kaya, B. S., Metin, B., & Tarhan, N. (2016). Medication Effects on EEG Biomarkers in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical EEG and Neuroscience*, 48, 246-250.
7. **Çebi, M.**, Metin, B., & Özkara, Ç. (2015). Functional MRI as a preoperative predictor for memory performance following temporal lobectomy: A systematic review. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 2(1), 29-31.

8. Erguzel, T. T., Tas, C., & **Cebi, M.** (2015). A wrapper-based approach for feature selection and classification of major depressive disorder–bipolar disorders. *Computers in biology and medicine*, 64, 127-137.
9. **Çebi, M.**, Taş, C., Tarhan, N. (2014). New Treatment Approaches in Tinnitus: The Place of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation, *Turkish Archives of Otolaryngology*.
10. Tas, C., **Cebi, M.**, Tan, O., Hızlı-Sayar, G., Tarhan, N., & Brown, E. C. (2015). EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 172, 184-190.
11. Küçükali, C. İ., Kürtüncü, M., Çoban, A., **Çebi, M.** Tüzün, E. (2013). Epigenetics of Multiple Sclerosis: An update Review, *Molecular Neurobiology*, DOI 10.1007/s12017-014-8298-6
12. Babacan-Yildiz, G., Isik, A.T., Ur, E., Aydemir, E., Ertas, C., **Cebi, M.**, Soysal, P., Gursoy, E., Kolukisa, M., Kocaman, G., & Celebi, A. (2012). COST: Cognitive State Test, a brief screening battery for Alzheimer disease in illiterate and literate patients, *International Psychogeriatrics*, 1-10.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):