

ANİ KİÇİK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2018

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

DOKTORA TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞINDA GÖRÜLEN KOĞNİTİF
BOZULMANIN NÖROBİYOLOJİK
MEKANİZMALARININ GENETİK VE
NÖROGÖRÜNTÜLEME YAKLAŞIMLARIYLA
İNCELENMESİ**

ANİ KİÇİK

**DANIŞMAN
PROF. DR. ERDEM TÜZÜN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER PROGRAMI**

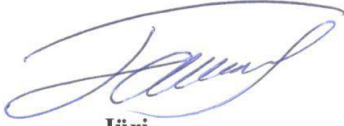
İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Doktora Programında Doktora öğrencisi Ani KIÇIK tarafından Prof. Dr. Erdem TÜZÜN'ün danışmanlığında hazırlanan “ Parkinson Hastalığında Görülen Kognitif Bozulmanın Nörobiyolojik Mekanizmalarının Genetik ve Nörogörüntüleme Yaklaşımlarıyla İncelenmesi ” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 30/05/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri-Danışman**

Prof. Dr. Erdem TÜZÜN
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Aziz Sancar DETAE
Sinirbilim Anabilim Dalı

**Jüri**

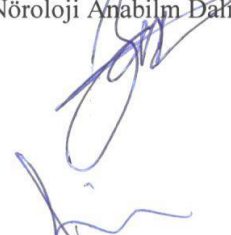
Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı

Jüri

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

**Jüri**

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

**Jüri**

Dr. Öğr. Üyesi Esin ÖZTÜRK IŞIK
Boğaziçi Üniversitesi
Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü

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.

Ani Kıçık



İTHAF

Anneme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez süreci boyunca bilimsel katkıları ve desteği için danışman hocam Prof. Dr. Erdem Tüzün'e, doktora sürecim boyunca sonsuz bilgi paylaşımı ve her konudaki desteği için beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Klinik değerlendirmelerdeki katkılarından ötürü değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan Gürvit, Doç. Dr. Başar Bilgiç, Prof. Dr. Haşmet Hanağası ve Uzm. Dr. Zeynep Tüfekçioğlu'na,

Tüm çalışma sürecindeki bilimsel katkılarından ve desteğinden ötürü değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Esin Öztürk Işık'a,

Analiz aşamasındaki değerli katkılarından ve desteğinden ötürü Yrd. Doç. Dr. Ali Bayram'a,

Veri toplama aşamasındaki yardımlarından ötürü Dilek Betül Arslan, Sevim Cengiz ve Seda Büker'e,

Doktora sürecim boyunca her konudaki sonsuz destekleri, yardımları ve bana kattıkları tüm bilgi birikimi için Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Laboratuvarı'nda ailem gibi hissettiğim çalışma arkadaşlarım Elif Kurt, Çiğdem Ulaşoğlu Yıldız, Kardelen Eryürek ve Emel Erdoğan'a,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve üzerimde sonsuz emekleri olan canım ailem Sarkis Kıçık, Masis Kıçık, Armine Kıçık ve bana bıraktıklarıyla gücünü her zaman içimde hissettiğim canım annem Suzan Kıçık'e,

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde en büyük role sahip olan tüm katılımcılara ve doktora sürecim boyunca yanımda olan ve varlıklarıyla beni her zaman şanslı hissettiren tüm sevdiklerime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi, Proje No: 21336 ve TÜBİTAK, Proje No: 115S219 tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığı	3
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Klinik Özellikleri	4
2.1.3. Nörobiyolojisi	6
2.2. Parkinson Hastalığında Kognitif Bozukluklar	7
2.2.1. Parkinson Hastalığında "Hafif Kognitif Bozukluk" (PH-HKB)	8
2.2.2. PH-HKB’de Nöropatolojik Mekanizmalar	10
2.2.3. PH-HKB ve “İkili Sendrom Hipotezi”	11
2.2.4. COMT (katekol-O-metiltransferaz) Geni	12
2.2.5. MAPT (mikrotübül-asosiye protein tau) Geni ve H1 Haplotipi	13
2.3. Çalışmada Kullanılan Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemleri.....	15
2.3.1. PH-HKB ile İlişkili Fonksiyonel ve Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Katılımcılar	19
3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	19
3.1.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	19
3.2. Veri Toplama	20
3.2.1. Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme	20

3.2.2. PH-HKB Grubunun ve Alt Grupların Sınıflandırılması	20
3.2.3. Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Testler ve Klinik Ölçekler.....	21
3.2.4. Demografik, Nöropsikolojik ve Klinik Verilerin İstatistiksel Analizi.....	24
3.2.5. Genetik Analizler	24
3.2.6. MRG Verilerinin Toplanması	25
3.2.7. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi.....	26
3.2.7.1. Verilerin Ön Analizi.....	26
3.2.7.2. Bağımsız Bileşen Analizi.....	27
3.2.8. Difüzyon Tensör Görüntüleme Verilerinin Analizi	28
3.2.9. Nörogörüntüleme Verilerinin Nöropsikolojik ve Klinik Veriler ile Korelasyonu	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	31
4.2. Genetik Bulgular	34
4.3. Nöropsikolojik Bulgular	34
4.4. Dinlenme Durumu Fonksiyonel MR Görüntüleme Bulguları.....	40
4.4.1. Lojistik Regresyon Yöntemi ile Elde Edilen Fonksiyonel MR Görüntüleme Bulguları.....	41
4.4.2. Voxel Temelli Analiz ile Elde Edilen Fonksiyonel MR Görüntüleme Bulguları	43
4.5. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları	44
4.6. Dinlenme Durum Ağlarının ve Ak Madde Değişimlerinin Nöropsikolojik ve Klinik Veriler ile Korelasyonu.....	48
4.7. Genetik Faktörler ile İlişkili Nörogörüntüleme Bulguları	51
4.8. Görsel-Mekansal İşlev Bozukluğuna Göre Ayrılan PH-HKB Alt Gruplarının Nörogörüntüleme Bulguları	52
5. TARTIŞMA	54
5.1. Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirmeler	54
5.2. Dinlenme Durumu Fonksiyonel MR Bulgularının PH-HKB ile İlişkisi	54
5.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulgularının PH-HKB ile İlişkisi	58
5.4. Genetik Faktörlerin Nörogörüntüleme Parametrelerine Etkileri	60

5.5. Görsel-Mekansal İşlev Bozukluğuna Göre Ayrılan PH-HKB Alt Gruplarının Nörogörüntüleme Parametreleri.....	62
KAYNAKLAR	65
ETİK KURUL KARARI	80
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	83
ÖZGEÇMİŞ	84



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait demografik ve klinik veriler	31
Tablo 4-2: Tüm PH grubundaki H1/H1 genotipine sahip bireyler ve H2 taşıyıcılarının demografik ve klinik verileri	32
Tablo 4-3: Tüm PH grubundaki Val/Val ve Met/Met genotipine sahip bireylerin demografik ve klinik verileri	33
Tablo 4-4: PH-HKB grubunun VS-B ve VS-N alt gruplarına ait demografik ve klinik veriler	33
Tablo 4-5: PH-KN ve PH-HKB gruplarındaki genotip dağılımı	34
Tablo 4-6: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait nöropsikolojik veriler	36
Tablo 4-7: MAPT geni için tüm PH grubundaki H1/H1 genotipine sahip bireylerin ve H2 taşıyıcılarının nöropsikolojik verileri.....	37
Tablo 4-8: COMT geni için tüm PH grubundaki Val/Val ve Met/Met genotiplerine sahip bireylerin nöropsikolojik verileri.....	38
Tablo 4-9: VS-N ve VS-B gruplarına ait nöropsikolojik veriler	39
Tablo 4-10: Lojistik regresyon analizinde anlamlı fark saptanan bileşenler için üç gruba ait ortalama ekspresyon skorları	43
Tablo 4-11: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait ortalama FA değerleri ve grup farklılıkları	45
Tablo 4-12: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait ortalama MD değerleri ve grup farklılıkları	46
Tablo 4-13: Çoklu karşılaştırma testlerinde FA ve MD değerleri için grup farklılıkları	46
Tablo 4-14: Ekspresyon skorlarının nöropsikolojik veriler ile korelasyonları	49
Tablo 4-15: Tüm katılımcılara ait FA değerleri ile nöropsikolojik verilerin korelasyonları.....	50
Tablo 4-16: Tüm PH grubundaki hastalara ait FA değerleri ile nöropsikolojik verilerin korelasyonları.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Dinlenme durum ağları (PHN, VN1, SMN, DAN, L-FPN ve R-FPN)	40
Şekil 4-2: Dinlenme durum ağları (DMN, VN2, DMN-PCC, VN3 ve SN)	41
Şekil 4-3: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarında ekspresyon skorları açısından anlamlı fark gösteren bileşenler	42
Şekil 4-4: Voksel temelli analizde gruplar arasında anlamlı fark gösteren kümeler	44
Şekil 4-5: PH-HKB grubunun SK grubuna kıyasla FA değerlerinde azalma olan sağ ve sol superior longitudinal fasikül (SLF) bölgelerini içeren kümeler.....	47
Şekil 4-6: PH-HKB grubunun SK grubuna kıyasla FA değerlerinde azalma olan sol IFOF, sol ILF ve sol SLF bölgelerini içeren kümeler.....	48
Şekil 4-7: PH-HKB grubunun PH-KN grubuna kıyasla FA değerlerinde azalma olan sol IFOF, sol ILF ve FM bölgelerini içeren kümeler	48
Şekil 4-8: Met/Met ve Val/Val genotipine sahip bireyler arasında anlamlı fark gösteren küme.....	52
Şekil 4-9: VS-B ve VS-N alt gruplarında ekspresyon skorları açısından anlamlı fark gösteren bileşenler	53

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACE-R	Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised)
AH	Alzheimer hastalığı
ANOVA	Varyans analizi (Analysis of Variance)
BBA	Bağımsız bileşen analizi
COMT	Katekol-O-metiltransferaz (Catechol-O-methyltransferase)
ÇYBT	Çizgi Yönünü Belirleme Testi (Judgement of Line Orientation Test)
DAN	Dorsal dikkat ağı (Dorsal Attention Network)
DAT	Dopamin taşıyıcı enzim (Dopamin transporter)
DDA	Dinlenim durum ağı
dd-fMRG	Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
DMN	Olağan durum ağı (Default Mode Network)
DMN-PCC	Olağan durum ağı - posterior singulat bileşeni
DTG	Difüzyon Tensor Görüntüleme
FA	Fraksiyonel anizotropi (Fractional Anisotropy)
FM	Forseps major
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FPN	Frontoparietal ağ (Frontoparietal Network)
FWHM	Yarı yükseklikteki tam genişlik (Full Width at Half Maximum)
GDÖ	Geriatrik Depresyon Ölçeği
GIFT	Group ICA fMRI Toolbox
GPe	Globus pallidus externa
GPi	Globus pallidus internal
HKB	Hafif kognitif bozukluk (Mild cognitive impairment)
IFOF	Inferior fronto-okspital fasikül
ILF	Inferior longitudinal fasikül
LBD	Lewy cisimcikli demans (Lewy Body Dementia)
LC	Lewy cisimciği

MAPT	Mikrotübül-asosiye protein tau (Microtubule-associated protein tau)
MD	Ortalama difüzivite (Mean Diffusivity)
MDS	Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorder Society)
MMSE	Mini-Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental State Examination)
MNI	Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute)
NFT	Nörofibriler yumak (Neurofibrillary tangle)
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PH	Parkinson hastalığı (Parkinson's disease)
PHD	Parkinson hastalığı demansı (Parkinson's disease dementia)
PH-HKB	Parkinson hastalığı – hafif kognitif bozukluk
PH-KN	Parkinson hastalığı – kognitif normal
PHN	Parahipokampal ağ (Parahippocampal Network)
REM	Hızlı göz hareketi (rapid eye movement)
ROI	İlgi bölgesi (Region of Interest)
SK	Sağlıklı kontrol
SLF	Superior longitudinal fasikül
SMN	Sensorimotor ağ (Sensorimotor Network)
SN	Dikkat çekerlik ağı (Salience Network)
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSMT	Sembol Sayı Modaliteleri Testi (Symbol Digit Modalities Test)
UF	Unsinat fasikül
UKPDSBB	Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank)
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
VBM	Voxel based morphometry

VN1	Görsel ağ - medyal (Visual network - medial)
VN2	Görsel ağ - lateral (Visual network - lateral)
VN3	Görsel ağ - oksipital kutup (Visual network - occipital pole)
VS-B	Görsel-mekansal işlev bozukluğu olan hasta
VS-N	Görsel-mekansal işlev bozukluğu olmayan hasta
WKET	Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test)



ÖZET

Kıçık, A. (2018). Parkinson hastalığında görülen kognitif bozulmanın nörobiyolojik mekanizmalarının genetik ve nörogörüntüleme yaklaşımlarıyla incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Parkinson hastalığı - hafif kognitif bozukluğu (PH-HKB), normal kognisyon ile Parkinson hastalığı demansı (PHD) arasındaki bir evre olarak değerlendirilir ve PHD'nin gelişimi için büyük bir risk faktörüdür. Nöropsikolojik değerlendirmelere göre tanısı konulan PH-HKB için henüz güvenilir bir biyobelirteç geliştirilememiştir. Bu çalışmada, genetik ve nörogörüntüleme yaklaşımları ile PH-HKB karakterizasyonunu sağlayacak nörobiyolojik parametrelerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, 33 PH-HKB, 27 PH – kognitif normal (PH-KN) ve 17 sağlıklı kontrolün (SK) katılımı ile dinlenim durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (dd-fMRG) ve difüzyon tensor görüntüleme (DTG) ölçümleri gerçekleştirilmiş ve katekol-O-metiltransferaz (COMT: Val158Met) ve mikrotübül-asosiyasyon protein tau (MAPT: H1 haplotipi) genetik faktörlerinin nörogörüntüleme parametrelerine etkileri incelenmiştir. Dinlenim durumu fMRG verileri ile gerçekleştirilen lojistik regresyon analizi ile PH-HKB hastalarında PH-KN hastalarına kıyasla olağan durum ağı – posterior singulat bileşeninde bağlantısallığın azaldığı bulunmuştur. Görsel-mekansal işlev bozukluğu olan PH-HKB alt grubunda dikkat çekerlik ağı (SN) bağlantısallığın azaldığı buna karşın dorsal dikkat ağı (DAN) bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir. DTG verilerinin analizi ile PH-HKB hastalarında superior longitudinal fasikülde fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinin azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda, PH'de kognitif gerilemeyi işaret eden bulgular elde edilmiş ve PH-HKB için ayırt edici fonksiyonel ve yapısal kognitif bozulma paternleri belirlenmiştir. Ayrıca, çalışmamız ile PH-HKB hastalarında görsel-mekansal işlev bozukluklarının fonksiyonel bağlantısallık üzerindeki etkisi incelenmiş ve görsel-mekansal bozulmalara karşılık DAN bileşeninde kompanseuar bir mekanizmanın geliştiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, hafif kognitif bozukluk, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon tensör görüntüleme, genetik

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi, Proje No: 21336 ve TÜBİTAK, Proje No: 115S219 tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Kıçık, A. (2018). Investigation of neurobiological mechanisms of cognitive impairment in Parkinson's disease with genetic and neuroimaging approaches. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. İstanbul.

Parkinson's disease - mild cognitive impairment (PD-MCI) is considered as a prodromal stage of PD dementia (PDD) and a major risk factor for developing PDD. A biomarker for PD-MCI has not been developed yet and it is currently being diagnosed by neuropsychological evaluation. In this study, in order to develop neurobiological parameters providing characterization of PD-MCI, resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI) were performed with 33 PD-MCI patients, 27 PD – cognitively normal (PD-CN) patients and 17 healthy controls (HC). We also investigated influences of genetic factors [(catechol-O-methyltransferase (COMT: Val158Met) and microtubule-associated protein tau (MAPT: H1 haplotype)] on neuroimaging parameters. According to the results of logistic regression analysis, used for rs-fMRI data, decreased functional connectivity were observed in default mode network – posterior cingulate component in PD-MCI patients compared to PD-CN patients. Increased functional connectivity in salience network (SN) and decreased functional connectivity in dorsal attention network (DAN) were found in the subgroup of PD-MCI patients with visuospatial deficits when compared to subgroup with normal visuospatial function. PD-MCI patients showed decreased fractional anisotropy (FA) in superior longitudinal fasciculus when compared to HCs. Consequently, we found functional and structural patterns associated with cognitive impairments which may help to identify PD-MCI. Additionally, in this study, functional alterations were found in DAN and SN associated with visuospatial deficits in PD-MCI. Moreover, decreased functional connectivity was found in DAN which may be a compensatory mechanism to overcome visuospatial impairments in PD-MCI.

Key Words: Parkinson's disease, mild cognitive impairment, functional magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging, genetics

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University, Project No. 21336 and TUBITAK, Project No. 115S219.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hafif kognitif bozukluk (HKB), PH'de en sık görülen motor olmayan bulgulardan biridir. HKB terimi, günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyecek düzeyde, yaş ve eğitime göre normal olmayan kognitif bozuklukların olduğu bir durumu tanımlamaktadır ve PH-HKB hastalarının PHD geliştirme riskleri oldukça yüksektir.

Klinik pratikte PH-HKB tanısı, nöropsikolojik testlerdeki hasta performanslarının uygun normlara göre değerlendirilmesi ile koyulmaktadır. Ancak, PH'de görülen motor ve davranışsal sorunların hasta performanslarını etkilemesi ve nöropsikolojik testlerin arbitrer olarak seçilmesi PH-HKB tanısı için subjektif bir değerlendirmeye sebep olmaktadır. Bu nedenle, PH-HKB tanısı için biyobelirteç niteliğinde objektif karakterizasyon sağlayacak laboratuvar parametrelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Karakterizasyon sağlayacak biyolojik parametrelerin belirlenmesi, PHD'nin öngörülmesi ve hastalığın progresyonun daha iyi anlaşılması için oldukça önemlidir.

Nörogörüntüleme yöntemleri, PH'deki kognitif bozuklukların nörobiyolojik mekanizmalarının araştırılması ve PH-HKB tanı ve takibinde kullanılabilecek biyobelirteçlerin geliştirilmesi için non-invazif bir araştırma olanağı sunmaktadır. Yapısal MRG temelli biyobelirteçler, AH'nin tanı ve takibinde ve AH için risk taşıyan HKB hastalarının belirlenmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır. AH'de olduğu gibi, PH'de da kognitif bozukluğun takip edilmesine ve PHD için risk taşıyan PH-HKB hastalarının belirlenmesine olanak sağlayacak MRG temelli biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, PH-HKB tanısını ve PHD öngörüsünü sağlayabilecek güvenilir bir biyobelirteç henüz geliştirilememiştir.

PH-HKB hastalarındaki posterior kortikal temelli görsel-mekansal işlev bozuklukları fronto-striatal temelli yürütücü işlev bozukluklarına göre daha habis ve demansa doğru giden bir kognitif gerileme süreci ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, PH'de görülen frontal temelli kognitif bozukluklar COMT Val158Met polimorfizmi ile posterior kortikal temelli kognitif bozulmalar ise MAPT H1 haplotipi ile ilişkilendirilmektedir. Bugüne kadar Parkinson hastaları ile yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, Val158Met polimorfizmi ve H1 haplotipi sadece görev tabanlı fMRG ile

ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu genlerin dinlenme durum ağları ve ak madde yollarındaki etkilerini incelemiş bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, PH'de görülen kognitif bozulmaların nörobiyolojik mekanizmalarının genetik ve nörogörüntüleme yaklaşımlarıyla araştırılması ve bu bağlamda, PH-HKB hastalarını PH-KN hastalarından ayırt eden nörogörüntüleme parametrelerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, PH-HKB, PH-KN ve sağlıklı kontrol gruplarında, fonksiyonel bağlantısallık ağları dd-fMRG ve ak madde değişimleri DTG yöntemleri ile araştırılmıştır. Ayrıca tüm PH grubunda kognitif bozulmalarla ilişkili COMT ve MAPT genetik faktörlerinin nörogörüntüleme parametrelerine etkileri incelenmiştir. Çalışmanın ikincil hedefi olarak, PH'nin demansa evrilmesiyle ilişkilendirilen görsel-mekansal işlev bozukluğunun araştırılması için, görsel-mekansal işlev bozukluğuna sahip olan ve olmayan PH-HKB alt tipleri arasındaki fonksiyonel ve yapısal farklılıklar incelenmiştir. Çalışmamızda, genetik, nöropsikolojik ve farklı nörogörüntüleme modalitelerine ait verilerin bir arada kullanılması ile PH-HKB karakterizasyonunu sağlayabilecek kognitif bozulma paternlerinin ortaya çıkartılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Parkinson hastalığı (PH) , ilk kez 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson'un "An Essay on the Shaking Palsy" makalesinde tarif edilmiş ve "titrek felç" olarak tanımlanmıştır. Bu yayından yaklaşık altmış yıl sonra Fransız nörolog Jean-Martin Charcot, James Parkinson'un tarifini geliştirerek bu hastalığa "Parkinson hastalığı" ismini vermiştir.

Klinik olarak motor bulgular ile karakterize olan PH, AH'den sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. PH'nin epidemiyolojisini çeşitli ülkelerde araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardaki metodolojik farklılıklar değişik sonuçlara sebep olsa da genel olarak kabul edilen PH prevalansı genel popülasyonda 1000'de 1-2'dir (von Campenhausen ve ark. 2005). PH'nin 60 yaş üzerindeki insanların %1'ini, 80 ve üzeri yaşlardaki insanların %3'ünü etkilediği bildirilmiştir (Nussbaum ve Ellis 2003). PH'nin yıllık insidansının ise genel olarak 8-18/100.000 arasında olduğu rapor edilmiştir (de Lau ve Breteler 2006). Erkeklerde PH'nin görülme sıklığı kadınlara göre 1,5-2 kat daha fazladır ve hastalık kadınlarda (53,4 yaş) erkeklere (51,3 yaş) göre 2,1 yıl daha geç başlangıçlıdır (Haaxma ve ark. 2007). PH, 50 yaşından önce nadir görülmektedir ve insidansı 60 yaş üzerindeki bireylerde şiddetli bir artış göstermektedir (Bower ve ark. 2000). PH erken yaşta da başlangıç gösterebilir ancak başlangıç yaşı 40 yaşın altında olan hastalar tüm hastaların yalnızca %5'ini oluşturmaktadır (Tysnes ve Storstein 2017).

Parkinson hastalığının etiyolojisi tam olarak anlaşılmış değildir. Genetik araştırmalara göre, PH olan birinci dereceden bir aile üyesine sahip olmak genel popülasyona göre PH riskini 2-3 kat arttırmaktadır (Savica ve ark. 2016). 1997'den beri yapılan genetik araştırmalarda, monogenik formda kalıtımın gözlendiği birçok aile belirlenmiştir. Monogenik formdaki Parkinson hastalarının çoğu erken başlangıçlıdır ve klinik açıdan bazı farklılıklar gösterebilir (de Lau ve Breteler 2006). Monogenik formda olan Parkinson hastalarında tek bir gendeki mutasyon hastalık fenotipinin ortaya çıkması için yeterlidir. Ancak, tüm PH vakalarının yalnızca %10'u monogenik formdadır (de Lau ve Breteler 2006). PH vakalarının çoğunluğu oluşturan sporadik

formdaki PH'nin çevresel ve genetik faktörlerin bir etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir ve sporadik PH için ileri yaş önemli bir risk faktörüdür.

2.1.2. Klinik Özellikleri

Klinik açıdan PH, hipokinetik hastalıklar grubuna giren nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinsonizm (Parkinson sendromu) etiyolojik olarak değerlendirildiğinde dejeneratif (primer) ve semptomatik (sekonder) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Dejeneratif Parkinsonizm, idyopatik PH, Lewy cisimcikli demans gibi Parkinson artı (plus) sendromlar ve Huntington hastalığı gibi Parkinsonizmin eşlik edebileceği diğer dejeneratif hastalıklar olarak üçe ayrılmaktadır (Emre 2012 pp.187). Primer ve sekonder tüm parkinsonizm vakalarının %80'inini idyopatik PH oluşturmaktadır (Dauer ve Przedborski 2003).

PH için tanı kriterleri ilk olarak 1967'de Hoehn ve Yahr tarafından önerilmiş ve zaman içerisinde modifiye edilmiştir. Günümüzde, PH tanısı için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (UK PDSBB; UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır. PH'nin dört kardinal motor bulgusu bulunmaktadır. Bunlar bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postural instabilitedir. UK PDSBB kriterlerine göre bir hastanın PH tanısı alması için bradikinezi bulgusuna ek olarak rijidite, istirahat tremoru (4-6 Hz) veya postural instabilite (primer görsel, vestibular, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmayan) ana bulgularından en az bir tanesine sahip olması gerekmektedir (Hughes ve ark. 1992). PH tanısı için ayrıca bu kardinal motor bulguların yanında en az 3 tane de destekleyici bulgunun olması gerekmektedir. Bu destekleyici bulguların en önemlileri arasında %70-100 oranında L-dopa cevabının olması, motor bulgularda asimetrisinin gözlenmesi ve hastalığın unilateral başlangıçlı olması sayılabilir (Hughes ve ark. 1992). Bütün bu kriterlere rağmen, PH'nin kesin tanısı otopsi ile konmaktadır ve otopsi sonuçlarına göre bu kriterlerin doğruluk oranı %75-90 aralığındadır (Dickson ve Braak 2009).

PH'nin başlıca bulgusu olan bradikinezi istemli motor hareketlerde yavaşlık ve hareketi başlatmada güçlük olarak tanımlanır. Hastalarda ilk rapor edilen bulgu hareketlerde genel bir yavaşlık ve yazıların küçülmesinden (mikrografi) dolayı ortaya çıkan yazı yazma güçlüğü olabilir (Cooper ve ark. 1994). Bradikinezi, mikrografi dışında ses kısılması olarak tanımlanan hipofoni, monoton konuşma, maske yüz ve azalmış göz kırpma şeklinde de ortaya çıkabilir (Rottach ve ark. 1996). Rijidite,

ekstremitelerin pasif hareketi sırasında kas tonusundaki artışa bağlı olarak ortaya çıkan bir direnç artışı olarak tanımlanır (Hallet 2003). PH'nin erken evrelerinde rijidite asimetrik gelişir ve çoğunlukla üst ekstremitelerde gözlenir (Lehosit ve Cloud 2015). İstirahat tremoru, PH'nin en yaygın ve kolayca tanınan bulgularından biridir ve hastaların yaklaşık %70'inde gözlenir (Rajput ve ark. 1991). Tremor, uykuda ve tutulan ekstremitenin hareketi esnasında kaybolur ve 4-6 Hz aralığında bir frekansa sahiptir (Jancovic 2008). Sıklıkla tek elde başlayan istirahat tremoru, başparmak ile işaret parmağının ritmik hareketini ifade eden "hap-yapma" tremoru olarak da tanımlanır (Lehosit ve Cloud 2015). Postural instabilite, postural reflekslerin kaybıyla ortaya çıkar ve genellikle geç başlangıç gösterir (Jancovic 2008). Postural instabilite gösteren hastalar geriye doğru hafif bir şekilde çekildikleri zaman düşme eğilimi gösterirler ve desteksiz bir şekilde ayağa kalkarken zorluk yaşarlar (Emre 2012 pp.187).

PH tanısı, motor bulgulara dayanıyor olsa da erken evrelerde bile birçok motor olmayan bulgu ortaya çıkabilmektedir. Motor olmayan bulgular arasında hızlı göz hareketi (REM; rapid eye movement) uyku bozukluğu gibi uyku bozuklukları, otonomik bozukluklar, anozmi gibi duyu anomalileri, depresyon ve apati gibi psikiyatrik rahatsızlıklar, hafif kognitif bozukluk ve demans bulunmaktadır (Jancovic 2008). Geçtiğimiz yıllarda Hareket Bozuklukları Cemiyeti (MDS; Movement Disorder Society) tarafından önerilen kriterlere göre, erken PH'de 3 evre bulunmaktadır: 1) Preklinik evre (nörodejenerasyon sürecinin başladığı ancak hiçbir belirtinin gözlenmediği evre), 2) Prodromal (premotor) evre (belirtilerin mevcut olduğu ancak tanı için yetersiz olduğu evre) 3) Klinik evre (motor) (klasik motor bulgulara göre tanı konulan evre) (Berg ve ark. 2014). Koku kaybı, REM uyku bozukluğu, bazı otonomik bozukluklar ve depresyon premotor evrede en çok görülen motor olmayan bulgular olarak kabul edilmektedir. Parkinson hastalarının %90'ından fazlasında koku almayla ilgili bozuklukların görüldüğü rapor edilmiştir (Doty 2012). Ayrıca, REM uyku bozukluğu olan hastaların takip edildiği birçok boylamsal çalışmaya göre uzun dönemde bu hastaların %40'ında PH'nin motor bulgularının geliştiği gözlenmiştir (Iranzo ve ark. 2006). Premotor evrede görülen bu motor olmayan bulgular dışında, PH'de görülen demans genelde PH'nin ileri evre belirtileri olarak kabul edilmektedir (Schapira ve ark. 2017). Ancak PH'de görülen hafif kognitif bozukluklar hastalığın erken evrelerinde bile görülebilmektedir (Litvan ve ark. 2011).

2.1.3. Nörobiyolojisi

PH nörobiyolojisi, nigrostriatal dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve Lewy cisimcikleri ile karakterizedir (Dickson ve ark. 2009). Striatuma (putamen ve kaudat nukleus) projekte olan nigrostriatal dopaminerjik nöronların hücre gövdeleri substantia nigra pars kompaktada (SNc) bulunmaktadır. Normal beyinde bu nöronlar belirgin bir miktarda nöro-melanin içermektedir. SNc bölgesindeki depigmentasyon, bu bölgenin nörodejenerasyonuna işaret eden önemli bir patolojik bulgudur (Lanciego ve ark. 2012). PH için önemli diğer bir patolojik bulgu da dejenerasyona uğrayan bu nöronlarda bulunan alfa-sinüklein proteinlerinin birikimiyle oluşan Lewy cisimcikleridir. Lewy cisimcikleri, presinaptik bir protein olan ve normalde nörotransmisyon ve sinaptik homeostasiste rol aldığı düşünülen alfa-sinüklein proteinlerinin anormal fosforilasyon ve oksidatif modifikasyonlar ile proteaza dirençli, çözünemeyen bir forma geçmesi sonucu birikimleriyle meydana gelmektedir (Clayton ve ark. 1999; Neumann ve ark. 2004; Goedert ve ark. 2015). PH beynindeki bu anormal formdaki alfa-sinüklein proteinlerinin sadece dopaminerjik SNc nöronlarında değil ayrıca dopaminerjik olmayan beyin çekirdekleri ve hatta periferde bile nöronal dejenerasyona yol açtıkları bilinmektedir (Spillantini ve ark. 1997; Shults 2006). Braak ve arkadaşlarının (2003) yaptığı otopsi çalışmalarına göre, bu patoloji SNc'den önce medulla oblongata, otonom sinir sisteminin merkezi ve perifer kısımlarında ve olfaktör yapılarda meydana gelir ve bu evre PH'nin preklinik evresi olarak düşünülür. PH'nin motor bulgular verdiği erken klinik evrede, inklüzyonlar SNc'de ve orta beyinde görülmeye başlamıştır. Daha sonra bu inklüzyonlar hızlıca bazal önbeyin, bazal ganglia ve mezokortekste görülmeye başlar. PH'nin son evrelerinde ise inklüzyonlar tüm neokorteksi kaplamış haldedir (Hirsch ve ark. 2013). Alfa-sinüklein patolojisinin ilk olarak SNc dışında yapılarda başlangıç göstermesi, PH'de görülen motor olmayan bulguların motor bulgulardan önce görülebiliyor olmasının sebebini açıklamaktadır. Örneğin, otonom belirtilerin ortaya çıkması otonom sinir sistemindeki spesifik anatomik yapılardaki, koku kaybı belirtisi, olfaktör soğan ve ilgili anatomik yapılardaki, serotonin ve norepinefrin eksiklikleri ile ilişkili depresyon ve anksiyete belirtileri lokus seruleus ve raphe çekirdeklerindeki alfa-sinüklein patolojileri ile açıklanmaktadır (Wakabayashi ve ark. 1988; Jellinger ve ark. 1991; Braak ve ark. 2006; Fujishiro ve ark. 2008; Orimo ve ark. 2008) .

Parkinson hastalığının kardinal motor bulgularından sorumlu olan SN, basal ganglianın ilişkili çekirdeklerinden biridir. Basal ganglia, telensefalon (striatum: kaudat,

putamen ve globus pallidus), diensefalon (subtalamik çekirdek) ve mezensefalonda (substantia nigra) lokalize olan subkortikal çekirdeklerden oluşmaktadır (Lanciego ve ark. 2012). Bazal ganglia çekirdekleri, talamus ve serebral alanlar (motor, asosiyatif, okülomotor ve limbik alanlar) ile bağlantılar kurarak birbirine paralel bir takım fronto-striatal devreler oluştururlar (Alexander ve ark. 1986). PH gibi hareket bozukluklarının patofizyolojisi, bu devrelerden biri olan motor devre ile açıklanmaktadır (Albin ve ark. 1989; Obeso ve ark. 1997). Motor devre ile ilgili klasik basal ganglia modeline göre; motor korteks alanları glutamaterjik bir yolla, SNc ise dopaminerjik bir yolla dorsal striatumdaki kaudat ve putamene projekte olur. Dorsal striatumdaki kaudat ve putamen ise, direkt ve indirekt yollar kullanarak globus pallidus internal (GPi) ve substantia nigranın retiküler kısmına (SNr) projekte olur. GPi ve SNr yapılarının talamusa ve son olarak talamusun da motor korteks alanlarına projekte olmasıyla bu kortiko-basal ganglia-talamo-kortikal devre tamamlanmış olur (Obeso ve ark. 2000). Striatumda, D1R ve D2R olmak üzere iki ayrı tipte dopamin reseptörü taşıyan nöronlar bulunmaktadır. SNc'den striatuma gelen dopaminerjik yol, direkt yoldan sorumlu D1R taşıyan nöronları aktive ederken, indirekt yoldan sorumlu D2R taşıyan nöronları inhibe eder (Gerfen ve ark. 1990). PH'de, SNc'deki nöronal dejenerasyon sebebiyle ortaya çıkan dopamin yetersizliği indirekt yoldaki D2R taşıyan nöronların daha az inhibe olmasına sebep olurken, direkt yoldaki D1R taşıyan nöronların daha az aktif olmasına sebep olur (Penney ve ark. 1986). İndirekt yoldaki azalmış inhibisyon, globus pallidus externanın (GPe) daha fazla inhibe olmasına, subtalamik çekirdeğin daha az inhibe olmasına ve GPi/SNr'nin daha fazla aktif olmasına yol açarken, direkt yoldaki azalmış aktivasyon, GPi/SNr'nin daha az inhibe olmasına yol açar. Sonuç olarak, PH'de GPi/SNr'nin daha fazla aktif olması, korteksin daha az uyarılmasına yol açarak, motor sistemin inhibe olmasına neden olur (Obeso ve ark. 2000).

2.2. Parkinson Hastalığında Kognitif Bozukluklar

Kognitif bozukluk, PH'nin en yaygın ve en tahrip edici motor olmayan bulgularından biridir. PH'de hafif kognitif bozukluk ve demans oldukça sık görülmektedir ve kognitif bozukluğun görülme riski uzun dönemde gittikçe artmaktadır. Parkinson hastalarının 10 yıl izlendiği bir çalışmaya göre, tahmin edilen yıllık demans insidansı 1000 kişide 54,7'dir (Williams-Gray ve ark. 2013). Yeni tanı almış Parkinson hastalarının 15 ve 20 yıl izlendiği boylamsal Sydney kohort çalışmasına göre, demansın

kümülatif insidansı 15 yılda %48 iken 20 yılda %83'dür (Hely ve ark. 2005; 2008). PH'de hafif kognitif bozukluğun izlendiği yakın zamanda yapılmış 5 yıllık popülasyon-temelli boylamsal bir çalışmaya göre ise, PH-KN grubunda PH-HKB'nun kümülatif insidansı 1 yılda %9,9, 3 yılda %23,2 ve 5 yılda %28,9'dur (Pedersen ve ark, 2017).

2.2.1. Parkinson Hastalığında "Hafif Kognitif Bozukluk" (PH-HKB)

Parkinson hastalığında "hafif kognitif bozukluk" terimi, günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyecek düzeyde, yaşa ve eğitime göre normal olmayan kognitif bozuklukların olduğu bir durumu tanımlamak için kullanılmaktadır (Litvan ve ark., 2012). Günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde kognitif gerilemenin olduğu duruma PHD denilmektedir (Emre ve ark. 2007). PH-HKB, normal kognisyon ile PHD arasındaki bir evre olarak değerlendirilmektedir (Litvan ve ark. 2012). PH-HKB hastalarının uzun dönem izlendiği boylamsal çalışmalara göre, PH-HKB hastalarının PHD geliştirme riskleri oldukça yüksektir (Janvin ve ark. 2006). Pedersen ve arkadaşlarının (2017), 5 yıllık boylamsal çalışmasında PH-HKB hastalarının %39,1'i, 5 yıllık süreçte PHD geliştirmiştir. Aynı çalışmada ayrıca başlangıçtan itibaren ilk 1 yıllık takip sonunda PH-HKB olarak kalan hastalar ile PH-KN olarak kalan hastalar kıyaslandığında, PH-KN olarak kalan hastaların %7,2'sinin, PH-HKB olarak kalan hastaların ise %59,1'inin PHD geliştirdiği gözlenmiştir.

Nöropsikolojik test sonuçlarına göre HKB, 4 alt tipe göre sınıflandırılabilir: 1) amnestik-tek alan HKB, 2) amnestik-multi alan HKB, 3) amnestik olmayan-tek alan HKB, 4) amnestik olmayan-multi alan HKB (Petersen ve ark. 2014). Episodik belleğin zayıfladığı HKB tipi amnestik HKB olarak adlandırılırken episodik bellekten ziyade başka bir kognitif alanın zayıfladığı (yürütücü işlevler, görsel-mekansal işlevler veya dil) HKB tipi amnestik olmayan HKB olarak adlandırılmaktadır. PH-HKB, bu alt tiplerin her birinin görülebildiği ve farklı tipte kognitif alanların etkilenebildiği heterojen bir kognitif profile sahiptir. Ancak bu heterojen kognitif profile rağmen PH-HKB'de en yaygın olarak tek alan-amnestik olmayan alt tip görülmektedir (Litvan ve ark. 2011). PH-HKB'de en çok etkilenen kognitif alanlar dikkat-yürütücü işlevler ve görsel-mekansal işlevlerdir ancak PH-HKB'de bellek ve dil bozuklukları da görülebilmektedir (Levy ve ark. 2002; Kehagia ve ark. 2010). PH-HKB farklı alt tipleri veya PH-HKB'de etkilenmiş spesifik farklı kognitif alanlar birçok çalışmada PHD ile ilişkilendirilmiştir. Tek alan-amnestik olmayan HKB, amnestik HKB ve multi-alan

HKB’de PHD geliştirme risklerini araştıran bir çalışmaya göre, tek alan-amnestik olmayan HKB hastalarının PHD geliştirme riski (%69) multi-alan HKB (%63) ve amnestik HKB hastalarından (%40) daha yüksektir (Janvin ve ark. 2006).

PH-HKB’nin PHD için önemli bir risk faktörü olması nedeniyle, PH-HKB’nin klinisyenler ve araştırmacılar için doğru tanımlanması oldukça önemlidir. Geçtiğimiz yıllarda, PH-HKB için tanı kriterleri MDS tarafından önerilmiştir (Litvan ve ark. 2012). Bu kriterler, tek tip PH-HKB tanımı oluşturmaya çalışarak gelecek araştırmalarda PH-HKB’nin daha iyi bir şekilde karakterize edilmesine ve böylece araştırmaların birbirleriyle daha doğru bir şekilde karşılaştırılmasına olanak sağlamıştır. Bu kriterlere göre, PH-HKB tanısı için 2 aşama belirlenmiştir. I. aşama, klinik pratikte kapsamlı test yapmak her zaman mümkün olmayacağı için global kognisyonu test eden bir tarama ölçeği ile veya sınırlı bir nöropsikolojik test bataryası (her kognitif alan için birer testin olduğu veya 5’den daha az kognitif alanın değerlendirildiği) ile tanının konulmasını önermektedir. I. aşamaya göre, PH-HKB tanısı konulabilmesi için sınırlı bir test bataryası kullanılmış ise, en az 2 farklı testte kognitif bozukluğun saptanması gerekmektedir. II. aşama, 5 kognitif alanın (dikkat-çalışma belleği, yürütücü işlevler, görsel-mekansal işlevler, dil, bellek) her birini değerlendirmek için en az 2 testin bulunduğu kapsamlı bir nöropsikolojik test bataryasını önermektedir. II. aşamaya göre, PH-HKB tanısı konulabilmesi için tek bir kognitif alanı veya farklı kognitif alanları değerlendiren en az 2 farklı testte kognitif bozukluğun saptanması gerekmektedir. MDS ayrıca, PH-HKB alt tiplerinin belirlenmesinde amnestik ve amnestik olmayan HKB alt tipleri terminolojisi yerine etkilenen kognitif alana spesifik olarak PH-HKB tek kognitif alan veya PH-HKB çoklu kognitif alan terimlerinin kullanılmasını önermiştir.

Klinik pratikte PH-HKB tanısı, arbitrer olarak seçilmiş kapsamlı nöropsikolojik testlerde hasta performansının uygun normlara göre 1-2 standart sapma altında kalmasına göre belirlenmektedir. Ancak, PH-HKB’nin klinik pratikte doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve takip edilmesi her zaman pek mümkün olmamaktadır. PH’de görülen motor ve davranışsal sorunlar (apati, depresyon, psikoz vb.), nöropsikolojik test performansını etkileyebilmektedir. Bu sorunlar ile kognitif sorunlar arasında çoğu zaman doğru bir ayırımın yapılamaması ve değerlendirmelerin subjektif olması, klinik pratikte karşılaşılan en önemli zorluklardan biridir. Bu nedenle, PH-HKB tanısı için biyobelirteç niteliğinde daha objektif laboratuvar parametrelerine ihtiyaç

duyulmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda birçok potansiyel biyobelirteç PH'deki kognitif bozulmalar ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalarda PH'deki kognitif bozulmanın patogenezi anlamaya yönelik birçok bulguya erişilmiş olsa da PH-HKB'nin objektif karakterizasyonunu sağlayacak bir biyobelirteç henüz geliştirilememiştir.

2.2.2. PH-HKB'de Nöropatolojik Mekanizmalar

PH'deki kognitif bozuklukların nöropatolojisi heterojendir ve mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok post-mortem çalışmada, demans olmayan Parkinson hastalarına kıyasla PHD'de daha yüksek seviyede kortikal ve limbik Lewy cisimciği (LC) patolojisinin olduğu gözlenmiştir. Parkinson hastalarının uzun dönem takip edildiği bir çalışmada, kortikal LC skorunun kognitif bozulma hızıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (Aarsland ve ark, 2005). PHD verilerine karşın PH-HKB nöropatolojisiyle ilgili daha az sayıda veri bulunmaktadır. Aarsland ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında, demansı olmayan ama kognitif bozukluğu olan 4 PH'nin 3'ünde neokortikal LC gözlenmiştir. Adler ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında ise, 8 PH-HKB hastasının (4 amnestik, 4 amnestik olmayan PH-HKB) en az 5'inde limbik, 2'sinde neokortikal LC patolojisi gözlenmiştir. Bu bulgular, PH'de kognitif bozulma sürecinde kortikal ve limbik LC patolojisinin büyük bir etkiye sahip olduğunu düşündürmekle birlikte Braak ve arkadaşlarının (2003) önerdiği 6 evreli LC patolojisi hipotezini de desteklemektedir. Bu hipoteze göre PH'de LC patolojisi, önce beyin sapından ön beyin ve limbik sisteme (evre 3-4) daha sonra da neokortekse (evre 5-6) doğru ilerlemekte ve bu son evrelerde kognitif bozulmalar gözükmektedir.

Lewy cisimciği patolojisine ek olarak AH patolojisinde var olan amiloid β ($A\beta$) plaklar ve nörofibriler yumaklar (NFT) hem PH-HKB'deki hem de PHD'deki kognitif bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir. Adler ve arkadaşlarının (2010) ve Jellinger'ın (2010) PH-HKB hastaları ile yaptıkları çalışmalarda, PH-HKB beyinlerinde LC patolojisine ek olarak AD patolojisinin de var olduğu gözlenmiştir. Ancak bu çalışmalarda sınırlı sayıda PH-HKB verisi olmasından dolayı hangi tip LC ve AH patolojisinin PH-HKB gelişiminde etkili olduğu anlaşılamamıştır. Diğer yandan, PHD ile yapılan post-mortem çalışmalarda, PHD hastalarında demansı olmayan Parkinson hastalarına göre daha fazla kortikal $A\beta$ plak ve NFT olduğu bulunmuştur (Kempster ve ark. 2010; Irwin ve ark. 2012). Ayrıca bu çalışmalarda, kortikal AH patolojisinin şiddeti ile LC patolojisinin

yoğunluğu arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. BOS örneğinin araştırıldığı birçok çalışmada, sağlıklı kontrollere ve demansı olmayan Parkinson hastalarına kıyasla PHD’de daha düşük A β seviyesinin olduğu gözlenmiştir (Mollenhauer ve ark. 2006; Parnetti ve ark. 2008; Buongiorno ve ark. 2011). Öte yandan, Compta ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında, tek tip bir patolojiden ziyade bu 3 tip patolojinin kombinasyonunun PH demansını daha iyi öngördüğü düşünülmüştür. Buna ek olarak, alfa-sinüklein ve tau arasında sinerjetik bir etkileşimin olduğunu gösteren in vitro çalışmalar ve alfa-sinüklein proteindeki artışın A β üretimini arttırdığı gösteren hayvan çalışmaları da bu 3 tip patolojinin demans sürecinde etkileşim içinde olduğunu düşündürmüştür (Masliah ve ark. 2001; Lee ve ark. 2004; Giasson ve ark. 2003; Clinton 2010). Ancak tüm bu bulgulara rağmen, bu 3 patoloji tipinin PH-HKB’den demansa doğru giden süreçteki kognitif yıkım mekanizmalarındaki rolleri ve etki dereceleri henüz anlaşılmış değildir.

2.2.3. PH-HKB ve “İkili Sendrom Hipotezi”

PH’deki kognitif profilin heterojenliği, yukarıda bahsedilen heterojen nöropatolojik mekanizmalar ve bu nöropatolojinin etkisi altındaki çeşitli nörokimyasal değişikliklerden kaynaklanmaktadır. PH’de dopaminerjik sistemdeki bozulmaların yanında noradrenerjik, serotenerjik ve kolinerjik sistemlerde de bozulmalar meydana gelmektedir (Jellinger ve ark. 1991). Bu bozulmalar noradrenerjik lokus seruleus, serotenerjik dorsal raphe çekirdekleri ve kolinerjik beyin sapı çekirdeklerindeki (özellikle Meynert bazal çekirdeği) dejenerasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada özellikle kolinerjik sistemdeki bozulmalar PH’deki kognitif bozukluklar ve demans ile ilişkilendirilmiştir. Fonksiyonel bir pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında, PHD’deki kortikal asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin demansı olmayan Parkinson hastaları ve Alzheimer hastalarına kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir (Bohnen ve ark. 2003). Demans olmayan Parkinson hastaları ile yapılan bir PET çalışmasında ise düşük kortikal AChE aktivitesinin düşük kognitif performans ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Bohnen ve ark. 2006). Kolinerjik sistemin demans süreciyle olan bu ilişkisinin aksine dopaminerjik sistemin demans süreci ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Williams-Gray ve arkadaşlarının (2009) Parkinson hastaları ile yaptıkları boylamsal çalışmada, erken hiperdopaminerjik evreyle ilişkili olarak fronto-striatal yürütücü işlevlerdeki bozulmaların demans süreci ile ilişkili

olmadığı ancak posterior kortikal temelli testlerdeki (pentagon kopyalama, semantik akıcılık vb.) başarısızlığın PHD gelişimi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca posterior kortikal temelli kognitif bozulmaların dopaminerjik olmayan bir yoldan dolayı ortaya çıktığı ve bu bozulmaların kolinerjik sistemle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

PH'de kognitif bozukluklarla ilişkili bulguları değerlendiren Kehagia ve arkadaşlarının (2013) önerdiği ikili sendrom hipotezine göre PH'de kognitif açıdan 2 sendrom gözlenir: 1) Fronto-striatal dopaminerjik işlevsizliğe bağlı olarak planlama, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde erken dönemde bozulmalar meydana gelir ancak bu bozulmalar PHD gelişimi ile ilişkili değildir 2) Posterior kortikal ve temporal lob işlevsizliğine bağlı olarak özellikle akinetik gruptaki hastalarda görsel-mekansal işlevlerde ve semantik akıcılıkta bozulmalar meydana gelir ve bu hastalar hızlı bir şekilde demansa doğru giden kognitif bir gerileme gösterir. Bu iki sendrom COMT ve MAPT genleri ile ilişkilendirilmektedir. COMT genindeki Val158Met polimorfizmi, PH'de erken evrelerde görülen frontal temelli kognitif bozukluklar ile ilişkilendirilirken; MAPT H1 haplotipi posterior temelli kognitif bozukluklar ve demansın evrilme süreci ile ilişkilendirilmektedir (Williams-Gray ve ark. 2009). İkili sendrom hipotezine göre, bu 2 kognitif sendrom hipotetik olarak birbirinden bağımsız ancak belli bir ölçüde birbirleriyle örtüşmektedir. Bu bakımdan, PH-HKB'de frontal ve posterior bozuklukların hangi oranda örtüştüğü ve buna bağlı olarak PH-HKB hastalarının ne kadarının demans geliştireceği belirli değildir.

2.2.4. COMT (katekol-O-metiltransferaz) Geni

COMT geni, sinaptik dopamin seviyesinin düzenlenmesi için önemli olan katabolik bir enzim kodlar. COMT geninin 158. kodonunda yaygın olarak görülen Val158Met polimorfizmi, valin amino asidinin metionin aminoasidine dönüşmesine yol açarak enzim aktivitenin 4 kat düşmesine sebep olmaktadır (Chen ve ark. 2004). COMT enzimidaki bu fonksiyonel değişim özellikle dopamin taşıyıcı enzimlerin daha az bulunduğu yürütücü işlevlerle ilişkili olan prefrontal korteks alanları için daha kritiktir (Lewis ve ark. 2001; Tunbridge ve ark. 2004).

COMT genotipinin yürütücü işlevlerle ilişkili kognitif test performansları üzerindeki etkisi sağlıklı bireylerde ve şizofreni hastalarında araştırılmıştır (Egan ve ark. 2001; Malhotra ve ark. 2002). Bu çalışmalarda Met aleli daha yüksek test performansı

ile ilişkilendirilmiştir. Nöropsikolojik testler ile yapılan bu çalışmalar, fMRG çalışmaları ile de desteklemiştir. fMRG çalışmalarında, COMT genotipine bağlı olarak yürütücü işlevlerle ilişkili test koşullarında prefrontal aktivasyonun değiştiği gözlenmiştir. PH ile yapılan çalışmalarda ise genotipin performans üzerindeki etkisinin daha farklı olduğu bulunmuştur. Parkinson hastalarında, yürütücü işlevlerle ilişkili kule test performansını COMT genotipi ile ilişkilendiren bir çalışmada, Met allelinin artmasıyla test performansının da kötüleştiği ve bu durumun dopaminerjik tedavi seviyesine göre değiştiği gözlenmiştir (Foltynie ve ark. 2004). Kognitif testler ile yapılan görev tabanlı fMRG çalışmalarında, Val/Val homozigotu olan Parkinson hastalarının, Met/Met homozigotu olan Parkinson hastalarına göre daha fazla frontal aktivasyona sahip oldukları gözlenmiştir (Williams-Gray ve ark. 2007; Fallon ve ark. 2012). Öte yandan, Parkinson hastaları ile yapılan başka bir görev tabanlı fMRG çalışmasında, hastaların dopaminerjik tedavi seviyelerine bağlı olarak, Val/Val genotipine sahip ve düşük dopaminerjik tedavi gören Parkinson hastaları ile Met/Met ve yüksek dopaminerjik tedavi gören Parkinson hastalarında dorsolateral prefrontal, frontopolar ve kaudat çekirdeklerinde aktivasyonun düştüğü gözlenmiştir (Nombela ve ark. 2014). Bütün bu bulgular Goldman-Rakic ve arkadaşlarının (2000) U-biçimli hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu hipoteze göre, prefrontal kortekste dopamin seviyesi ile yürütücü işlev performansları arasında U-biçimli bir ilişki bulunmaktadır. Çok düşük veya çok yüksek dopaminerjik aktivite, test performanslarını olumsuz yönde etkilemektedir. Williams-Gray ve arkadaşlarının (2009) Parkinson hastaları ile yaptığı 5 yıllık boylamsal çalışmaya göre frontal temelli yürütücü işlevlerdeki bozulmalar PH'nin erken evrelerinde COMT genotipi ve dopaminerjik tedavinin etkili olduğu hiperdopaminerjik bir evrede ortaya çıkmaktadır. Diğer bir deyişle COMT genotipi PH'de gözlenen frontal temelli kognitif bozukluklar ile ilişkilendirilmekte ancak demans riski taşıyan posterior kortikal kognitif bozukluklar ile ilişkilendirilmemektedir.

2.2.5. MAPT (mikrotübül-asosiye protein tau) Geni ve H1 Haplotipi

MAPT geni, hücre iskeletinin organizasyonun ve bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir role sahip olan tau proteinini kodlar. Taupati olarak tanımlanan Tau inklüzyon cisimcikleri AH, ilerleyici supranükleer palsy, kortikobazal dejenerasyon ve frontotemporal demans gibi birçok nörodejeneratif hastalığın nöropatolojisinde bulunmaktadır. Öte yandan, Parkinson, multi sistem atrofi ve Lewy cisimcikli demans

(LBD) hastalıklarının nöropatolojisinin temelinde alfa-sinüklein proteininin birikmesi sonucu oluşan sinükleopatiler bulunmaktadır. PH beyinlerinde tau ve alfa-sinüklein proteinlerinin Lewy cisimcikleri içerisinde kolokelize halde oldukları bilinmektedir (Ishizawa ve ark. 2003). Ayrıca, tau ve alfa-sinüklein proteinleri arasında sinerjetik bir etkileşimin olduğu in vitro olarak gösterilmiştir (Giasson ve ark. 2003). Bu bulgular, sinükleopati ve taupati patofizyolojileri arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğunu göstermektedir.

MAPT geninin H1 ve H2 haplotipleri yaklaşık 3 milyon yıl önce 17q21 kromozomu üzerindeki 900kb'lık bir bölgenin inversiyonu sonucu oluşmuştur (Stefansson ve ark. 2005). H1 ve H2 haplotiplerinin işaretlenmesi için MAPT genindeki tek nükleotid polimorfizmi (SNP: rs9468) ile genotipleme analizi yapan bir çalışmada, PH'de H1/H1 genotipinin kontrollere göre daha yüksek oranda temsil edildiği bulunmuştur (Goris ve ark. 2007). Ayrıca, birçok çalışmada H1 haplotipi PH'de görülen kognitif bozulma ve demans ile ilişkilendirilmiştir (Goris ve ark. 2007; Williams-Gray ve ark. 2009; Seto-Salvia ve ark. 2011). Williams-Gray ve arkadaşlarının (2009) yaptığı 5 yıllık boylamsal çalışmada, H1 homozigotu olan Parkinson hastalarının H2 taşıyıcılarına kıyasla daha yüksek oranda demans geliştirdikleri gözlenmiştir (odds oranı (odds ratio, OR): 12,1). Bu çalışmada, H1 haplotipinin dopaminerjik olmayan bir yoldan posterior kortikal alanları etkilediği ve bu şekilde demansın evrilme sürecine katkı sağladığı düşünülmüştür. Üç ve dört tekrarlı tau izoformlarının ekspresyon oranlarının değişmesi nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde önemli bir yere sahiptir. H1 haplotipi ile PH demansı arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da LBD ve PH hastalarıyla yapılan post-mortem bir çalışmada, H1 homozigotu olan hasta beyinlerinde 4 tekrarlı tau izoformlarının artmış olduğunun gösterilmesi, H1 haplotipi ile PHD arasındaki ilişkinin tau transkripsiyonundaki değişimler ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür (Williams-Gray ve ark. 2009). Fonksiyonel MRG yöntemleri ile PH'de, MAPT H1 haplotipinin kognitif etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Görsel-mekansal işlevler ile ilişkili bir testin kullanıldığı görev tabanlı bir fMRG çalışmasında, H1 homozigotu olan Parkinson hastalarının sol parietal bölgede ve kaudat çekirdeğinde H2 taşıyıcılarına kıyasla daha düşük bir aktivasyona sahip oldukları bulunmuştur (Nombela ve ark. 2014). PH'de görsel bellek testiyle yapılan görev tabanlı bir fMRG çalışmasında ise, medyal temporal bölgelerde H1 homozigotu olan hastalarda H2 taşıyıcı hastalara göre daha düşük bir

aktivasyonun olduğu saptanmıştır (Winder-Rhodes ve ark. 2014). Ayrıca bu çalışmada, H1 homozigotu olan Parkinson hastalarında yaş ile aktivasyon arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Goris ve arkadaşlarının yaptıkları (2007) boylamsal bir çalışmada da H1 homozigotu olan Parkinson hastalarında kognitif bozulma ve yaş arasında güçlü bir korelasyon gözlenmişken, H2 taşıyıcılarında yaş ile kognitif bozulma arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Bu bulgular, H1 haplotipinin PH demansı üzerindeki etkisinin yanında normal yaşlanma süreçlerindeki beyin fonksiyonları üzerinde de bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

2.3. Çalışmada Kullanılan Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemleri

Çalışmada kullandığımız fMRG, nöronal aktivasyona bağlı olarak lokal kan oksijenasyonunda meydana gelen artışı esas alan bir görüntüleme tekniğidir. Kandaki oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin manyetik özellikleri birbirinden farklıdır: oksihemoglobin zayıf diamanyetik bir molekülken; deoksihemoglobin güçlü paramanyetik bir moleküldür. Nöronal aktivasyon sebebiyle oksihemoglobin konsantrasyonunda meydana gelen artış bir manyetik alan değişimine yol açarak fMRG'deki T2*-ağırlıklı sekanslar ile ölçülebilen kan oksijen seviyesine bağlı (BOLD; blood oxygen level dependent) sinyalin oluşmasına neden olur. fMRG ile beyindeki aktivasyon değişimleri kişi bir görevi yerine getirirken (görev tabanlı fMRG) ölçülebileceği gibi kişi dinlenme durumundayken (dd-fMRG) da ölçülebilir. Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık yöntemi, beynin farklı bölgeleri arasındaki spontan BOLD sinyalindeki dalgalanmaların (0,01-0,1 Hz) temporal korelasyonlarını incelemektedir (Cordes ve ark. 2000; Fox ve ark. 2007). Dinlenme durumu fMRG yöntemi, beyindeki büyük ölçekli fonksiyonel ağların bağlantısallıklarının incelenmesinde bir görev koşuluna ihtiyaç duyulmadan ölçüm sağladığı için klinik pratikte kullanılabilirlik açısından görev tabanlı fMRG'ye göre daha avantajlıdır (Ceresa ve ark. 2016).

Çalışmada kullandığımız DTG, çeşitli nörolojik hastalıklarda beynin ak madde yolaklarındaki mikroyapısal farklılıkların in vivo değerlendirilmesi için kullanılan bir yöntemdir (Dineen ve ark. 2009; Hattori ve ark. 2012). DTG yöntemi ile beyin dokusundaki su moleküllerinin difüzyon özelliklerine dayanan parametreler elde edilmekte ve böylece ak madde yolaklarının haritalandırılması sağlanabilmektedir. Ortalama difüzivite (MD; mean diffusivity), beyin dokusundaki su moleküllerinin

hareket büyüklüğünü (magnitude) ifade etmek için kullanılan bir parametreyken; fraksiyonel anizotropi (FA) akson duvarları, miyelin kılıfları ve mikrotübüller nedeniyle kısıtlanmış bir alanda su moleküllerinin hareket yönlülüğünü (directionality) ifade etmek için kullanılan bir parametredir. Nörodejeneratif hastalıklarda yapılan birçok DTG çalışmasında, ak madde yollarındaki hasarlanmaya bağlı olarak MD değerinin yükseldiği ve FA değerinin düştüğü gözlenmiştir (Schocke ve ark, 2002; Blain ve ark. 2006).

2.3.1. PH-HKB ile İlişkili Fonksiyonel ve Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Parkinson hastalığındaki kognitif bozukluklar ile ilişkili fonksiyonel ve yapısal farklılıklar çeşitli nörogörüntüleme yöntemleri ile incelenmiştir. PH'deki kognitif bozuklukların araştırıldığı dd-fMRG çalışmalarında yaygın olarak bağımsız bileşen analizi (BBA, ICA; independent component analysis) ve tohum temelli analiz (seed-based) kullanılmıştır. Bağımsız bileşen analizi ile ortaya çıkartılan dinlenim durum ağlarındaki bağlantısallık değişiklikleri hastalıkların patofizyolojisi hakkında bilgi verebilmektedir (Pievani ve ark. 2011). Dinlenim durum ağları (DDA) arasındaki olağan durum ağı (DMN; default mode network), frontoparietal ağ (FPN; frontoparietal network) ve dorsal dikkat ağının (DAN; dorsal attention network) kognitif süreçlerde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Spreng ve ark. 2010; Sala-Llonch ve ark. 2012). Tessitore ve arkadaşlarının (2012) Parkinson hastaları ile yaptığı bir ddfMRG çalışmasında, PH'de sağlıklı kontrollere kıyasla DMN'de sağ medyal temporal lob ve bilateral inferior parietal korteksteki bağlantısallığın daha düşük olduğu ve hastaların kognitif performansının bağlantısallıktaki bu azalma ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Parkinson hastalarının 3 yıl boyunca izlendiği boylamsal bir ddfMRG çalışmasında, PH'de sağlıklı kontrollere göre birçok beyin bölgesinde özellikle posterior parietal bölgelerde, bağlantısallığın azaldığı ve bu bağlantısallık değişiminin kognitif performans ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Dubbelink ve ark. 2014). Baggio ve arkadaşlarının (2015) PH-HKB hastaları ile yaptığı bir dd-fMRG çalışmasında, PH-HKB'de DAN ağında frontoinsular bölgelerde bağlantısallığın azaldığı, DMN ağında ise oksipito-parietal bölgelerde bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca tohum temelli analiz yapılmış ve bu analiz sonucunda PH-HKB hastalarında DAN, DMN ve FPN ağları içinde düşük bağlantısallık ve DAN ile DMN ağları arasında yüksek bağlantısallık gözlenmiştir. Amboni ve arkadaşlarının

(2015) PH-HKB ve PH-KN hastaları ile yaptıkları BBA temelli çalışmada, PH-KN ve PH-HKB hastalarında DMN ağında ve PH-KN hastalarından farklı olarak sadece PH-HKB’de sağlıklı kontrollere kıyasla FPN ağında bilateral prefrontal bölgelerde bağlantısallığın azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca voksel temelli morfometri (VBM; voxel based morphometry) analizi yapılarak yapısal farklılıkların fonksiyonel bağlantısallık üzerindeki etkisi incelenmiş ve analizin sonucunda Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller arasında yapısal bir fark gözlenmemiştir.

Çeşitli yapısal MRG çalışmasında gözlenen PH’deki kognitif bozulmayla ilişkili yapısal farklılıklar nöropatolojik bulguları destekleyici niteliktedir. Birçok çalışmada, PHD hastalarında gri maddede hacim azalması olduğu gösterilmiştir (Burton ve ark. 2004; Ramírez-Ruiz ve ark. 2005; Song ve ark. 2011; Melzer ve ark. 2012) ancak PH-HKB hastalarında gri madde hacmiyle ilişkin bulgular tutarsızlık göstermektedir. PH-HKB hastalarının PH-KN hastaları ile kıyaslandığı bazı VBM çalışmalarında PH-HKB hastalarında frontal, parietal ve temporal atrofinin olduğu gözlenmiştir (Song ve ark. 2011; Melzer ve ark. 2012). Bazı çalışmalarda PH’deki kognitif bozukluğa ilişkin nöroanatomik bölgedeki atrofi kognitif performans ile ilişkilendirilmiştir (Brück ve ark. 2004; Ibaratxe-Bilbao ve ark. 2009; Melzer ve ark. 2012). Örneğin, Brück ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada, Parkinson hastalarında gözledikleri prefrontal atrofi dikkatteki bozulmayla; hipokampal atrofi verbal bellekteki bozulmayla ilişkilendirilmiştir. Bu bulguların aksine PH-HKB’de gri maddede hacim kaybının gözlenmediği veya hacim azalması ile kognitif performanslar arasında anlamlı bir korelasyonun bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur (Dalaker ve ark. 2011; Hattori ve ark. 2012). Gri maddedeki patolojiye ilişkin farklılıkların ortaya çıkartılması için, VBM’den daha duyarlı bir yöntem olarak görülen kortikal kalınlığın analiz edildiği bazı çalışmalarda PH-HKB’de PH-KN’ye kıyasla parietal ve temporal bölgelerde kortikal incelme olduğu gözlenmiştir (Pareira ve ark. 2014, Segura ve ark. 2014). Kortikal kalınlığın ve subkortikal hacmin analiz edildiği bazı boylamsal çalışmalarda ise PH-HKB’de frontal, temporal, parietal ve oksipital kortekste kortikal incelmenin ve hipokampus gibi subkortikal yapılarıdaki hacim kaybının PH-KN’ye göre daha hızlı ilerleme gösterdiği bulunmuştur (Hunganu ve ark. 2014; Mak ve ark. 2015).

Difüzyon tensör görüntüleme yöntemi ile PH-HKB’de ak maddeye ilişkin farklılıkların araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Hattori ve arkadaşlarının (2012)

Parkinson hastaları ile yaptığı bir DTG çalışmasında, PH-HKB ve PHD hastalarında korpus kallosum, singulum, superior longitudinal fasikül, fronto-okspital fasikül, inferior longitudinal fasikül ve unisat fasiküllerde FA değerlerinin düştüğü gözlenmiştir. Duncan ve arkadaşlarının (2016) DTG verilerini kognitif performans ile ilişkilendirdikleri bir çalışmada, erken evre PH'de singulum, inferior longitudinal fasikül, superior longitudinal fasikül ve inferior fronto-okspital fasiküllerde artmış MD değerlerinin düşük semantik akıcılık ve yürütücü işlev performansları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Chen ve arkadaşlarının (2015) PHD ve PH-KN hastaları ile yaptıkları benzer bir çalışmada, PHD hastalarında inferior fronto-okspital fasiküller, inferior longitudinal fasikül, superior longitudinal fasikül ve bilateral unisat fasiküllerde MD değerlerinin PH-KN hastalarına kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, Parkinson hastalarında hipokampus ve bilateral superior longitudinal fasiküllerdeki FA değerleri ile kognitif test skorunun pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Yukarıda bahsedilen tüm yapısal ve fonksiyonel MRG çalışmasında, PH'deki kognitif bozulmalar ile ilişkili birçok bulgu elde edilmiştir. Ancak PH'deki kognitif bozulmaların altında yatan karmaşık nörobiyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış ve PHD öngörüsünü ve PH-HKB karakterizasyonunu sağlayacak nörogörüntüleme temelli bir biyobelirteç henüz geliştirilememiştir. Bu tez projesinde, farklı nörogörüntüleme yaklaşımları ile bu mekanizmaların araştırılması ve PH-HKB'ye özgü nörogörüntüleme paternlerinin ortaya çıkartılması hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

60'ı idyopatik Parkinson hastası (27 PH-KN, 33 PH-HKB) ve 17'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 77 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrol grupları, yaş, eğitim, cinsiyet ve el tercihi açısından eşleştirilmiştir (Tablo 4-1).

3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubunun araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- I. Birleşik Krallık Beyin Bankası Tanı Kriterlerine göre idyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış olmak,
- II. 45-85 yaş aralığında olmak,
- III. En az ilkokul mezunu olmak,
- IV. Hoehn-Yahr evresinin ≤ 3 olması.

Sağlıklı kontrol grubunun araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- I. 45-85 yaş aralığında olmak,
- II. En az ilkokul mezunu olmak,
- III. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'ndan (ACE-R) 83'ün üzerinde bir puan almış olmak.

3.1.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Hasta grubunun araştırmadan dışlanma kriterleri:

- I. PH dışında başka bir nörolojik hastalığın bulunması,
- II. Demans tanısı almış olmak,
- III. Antikolinerjik ilaç kullanıyor olmak.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu için araştırmadan dışlanma kriterleri:

- I. Psikiyatrik ve beyin fonksiyonlarını etkileyebilecek sistemik bir hastalığın bulunması,
- II. Geriatrik Depresyon Ölçeği'nde, 14 ve üzerinde bir puan almış olmak,

- III. Araştırmayı engelleyecek düzeyde işitme ve/veya görme bozukluğunun bulunması,
- IV. En az 5 yıllık (ilkokul) eğitimi tamamlamamış olmak,
- V. Vücudunda MR çekimleri için risk oluşturabilecek herhangi bir metal parçanın bulunması.

3.2. Veri Toplama

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13/11/2015 tarihli ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur. Tüm katılımcılardan, çalışma öncesinde bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.2.1. Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme

İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde, Birleşik Krallık Beyin Bankası Tanı Kriterlerine göre idyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, çalışmaya dahil edilen tüm hastalara klinik değerlendirme için Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) uygulanmıştır. Çalışmadaki tüm katılımcıların psikolojik durumunu değerlendirmek için GDÖ uygulanmış ve bu ölçek için 14 ve üzerinde puan alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2.2. PH-HKB Grubunun ve Alt Grupların Sınıflandırılması

PH-HKB hastalarının sınıflandırılması için I. aşama MDS tanı kriterleri kullanılmıştır (Litvan ve ark. 2012). I. aşama tanı kriterleri doğrultusunda global kognisyonu değerlendirmek için tüm katılımcılara ACE-R tarama testi uygulanmıştır. Kesme noktası olarak, Uysal-Cantürk (2013) ve arkadaşlarının ACE-R testine göre Türk popülasyonundaki PH-HKB hastaları için belirlediği ≤ 83 puan (spesifisite 80, sensitivite 52) kullanılmıştır. Yürütücü ve görsel-mekansal işlevlerle ilişkili kognitif durumu daha detaylı değerlendirmek için tüm katılımcılara ACE-R'a ek olarak Stroop, Benton çizgi yönü belirleme (ÇYBT), Wisconsin kart eşleme (WKET) ve sembol sayı modaliteleri (SSMT) testlerini kapsayan sınırlı bir test bataryası uygulanmıştır. PH-HKB hastalarında görsel-mekansal alanda bozukluğu olan hastaların ayırt edilmesi için ÇYBT skoru ile ACE-R testindeki görsel-mekansal alan skoru kullanılmıştır. Bu testler için tüm katılımcılara ait veriler kontrol grubunun ortalaması ve standart sapmasına dayanarak Z skorlarına dönüştürülmüştür. Her 2 test için hesaplanan Z skorlarının

ortalaması alınarak görsel-mekansal alana ait kompozit bir skor elde edilmiştir. Her bir katılımcı ve test için yaş, eğitim ve cinsiyete göre düzeltilmiş beklenen Z skorunu hesaplamak için bağımlı değişken olarak kontrol grubuna ait hesaplanan kompozit Z skorlar, bağımsız değişken olarak yaş, eğitim ve cinsiyet verileri kullanılarak kontrol grup performansına göre çoklu (multiple) regresyon analizi yapılmıştır (Aarsland ve ark. 2010). Analiz sonucunda elde edilen regresyon ağırlıkları ve intercept değeri her bir katılımcının beklenen kompozit skorunu hesaplamak için kullanılmıştır. Gerçek kompozit skor ile beklenen skor arasındaki farkı 2'nin (2 standart sapma) altında olanlar görsel-mekansal alanda bozukluğu olan hastalar olarak belirlenmiştir. Bu durumda, PH-HKB grubu içerisinde görsel-mekansal alanda bozukluk saptanan (VS-B: görsel-mekansal işlev bozukluğu olan hasta) hasta sayısı 15, bu alanla ilgili bir bozukluk saptanmayan hasta sayısı (VS-N: görsel-mekansal işlev bozukluğu olmayan hasta) 18 olarak bulunmuştur.

3.2.3. Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Testler ve Klinik Ölçekler

Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası: Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE; Mini-Mental State Examination), global kognisyonu değerlendirmek için klinikte en yaygın olarak kullanılan tarama testidir. Ancak MMSE, özellikle PH'de gözlenen erken kognitif değişikliklerin (yürütücü işlevlerdeki bozulmalar vb.) değerlendirilmesi için yeterince duyarlı bir test değildir. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R; Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised) dikkat-oryantasyon, yürütücü işlevler, bellek, dil ve görsel-mekansal işlevler olmak üzere toplam 5 kognitif alanı inceleyen 26 maddelik bir tarama testidir (Mioshi ve ark. 2006). ACE-R, MMSE testini kapsamakta ve özellikle yürütücü işlevler ve görsel-mekansal işlevler için MMSE'e göre daha detaylı bir değerlendirme sağlamaktadır. Parkinson hastalarının kognitif açıdan değerlendirilmesi için valide edilmiş bir ölçek olan ACE-R testinin PH'de kognitif bozuklukların değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan SCOPA-COG (Scales for Outcomes of Parkinson's Disease - Cognition) tarama testiyle iyi korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Reyes ve ark. 2009). ACE-R testi için maksimum puan 100'dür.

Bu çalışmada, PH'deki kognitif bozulmaları daha detaylı değerlendirmek için gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalarda ACE-R testinin toplam skorunun yanında, ACE-R testinin 5 kognitif alana ait alt skorları, ACE-R testi içerisindeki 60 sn'lik

sürelerde değerlendirilen fonemik akıcılık ve semantik akıcılık testlerindeki toplam kelime sayısı ve pentagon kopyalama test skorları da kullanılmıştır.

Stroop Testi: Originali 1935'te Stroop tarafından geliştirilen Stroop testi dikkat ve kognitif esnekliği ölçmek için kullanılan nöropsikolojik bir testtir (Stroop 1935). Frontal lob lezyonu olan hastalarda Stroop performansının daha kötü olduğu gözlenmiştir (Perret ve ark. 1974). Klinikte Stroop testi prefrontal işlevi hızlıca değerlendirmek için sıkça kullanılmaktadır. Stroop testi 3 bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde kişiden renkli kutucukların renklerini söylemesi istenir. Bu bölüm renk körlüğü veya kişinin renkleri isimlendirememesi becerisinden etkilenebilir. İkinci bölümde kişiden renkli yazılmış kelimeleri okuması istenir. Bu bölüm kişinin bazal okuma hızını ölçer ve konuşmaya bağlı motor bir problem veya öğrenmeye bağlı bir eksiklikten etkilenebilir (Golden ve ark. 2000). Son bölümde kişiden kelimenin ifade ettiği renkten farklı bir renkteki mürekkeple yazılmış renk isimlerini söylemesi istenir (Ör. yeşil mürekkeple yazılmış kırmızı kelimesi). Stroop etkisi bu bölümde elde edilmektedir. Kelimeleri okumak mürekkep rengini söylemekten daha otomatik bir süreçtir. Mürekkep rengini söylemek kelimelerin ifade ettiği renkleri okumaktan daha fazla zaman aldığı için bu bölümde güçlü bir enterferans etkisi ortaya çıkmaktadır. Reaksiyon süreleri arasındaki fark Stroop etkisine karşılık gelmektedir.

Stroop testi dikkat ölçümü için altın standart olarak kabul edilmektedir (Macleod 1991). Stroop testinin, Türk popülasyonunda BİLNOT Bataryası kapsamında güvenilirlik ve geçerlilik araştırmaları yapılmış ve norm değerleri belirlenmiştir (Karakaş 1997). Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi, Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılan ve 3 bölümden (kutucuk rengi söyleme, renkli yazılmış kelimeleri okuma ve renkli yazılmış kelimelerin rengini söyleme) oluşan Stroop testi kullanılmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi: 1948'de Berg tarafından geliştirilmiş olan Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET, WCST; Wisconsin Card Sorting Test) 1981'de Heaton ile son halini almıştır. WKET, kognitif esneklik, problem çözme, karar verme, kurulum oluşturma, planlama, soyutlama gibi frontal yürütü işlevlerin değerlendirilmesi için kullanılan nöropsikolojik bir testtir (Heaton 1981).

Bu çalışmada WKET'in 128 tepki kart içeren 6 kategorili bilgisayar versiyonu kullanılmıştır. WKET'de katılımcıya bir set halinde 4 referans kart sunulur ve her bir

kart renk (kırmızı, yeşil, mavi, sarı), şekil (daire, üçgen, kare, artı işareti) ve miktar (1, 2, 3, 4) bakımından farklılık gösterir. Katılımcıdan renk, şekil veya miktar özelliğine göre tepki kart ile bu referans kartlardan bir tanesini eşleştirmesi istenir. Bigisayar yanlış veya doğru eşleştirme yapıldığını katılımcıya bildirir ve 128 kartın tümü kullanıldığında veya 6 kategori tamamlandığında test sona erer. Testin sonunda katılımcının performansını değerlendirmek için 13 farklı puan hesaplanır. Bunlar, toplam doğru ve yanlış sayısı, perseveratif tepki, perseveratif olmayan hata, perseveratif hata, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif hata yüzdesi, 1 kategori tamamlamak için kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenmeyi öğrenme puanıdır. WKET'in norm değerleri BİLNOT Bataryası kapsamında belirlenmiştir (Karakaş 2004).

Sembol Sayı Modaliteleri Testi: Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SSMT, SDMT; Symbol Digit Modalities Test) dikkat, görsel tarama ve motor hız gibi temel kognitif fonksiyonları değerlendiren bir testtir (Smith 1968). Bu test, katılımcının 1'den 9'a kadar numaralandırılmış farklı sembolleri referans olarak sıralanmış sembollerin olduğu kutucuklara ilgili numaraları 90 sn içerisinde doldurması ile gerçekleştirilir. Bu çalışmada, katılımcıların doğru olarak doldurdıkları toplam kutucuk sayısı SSMT skoru olarak kullanılmıştır.

Çizgi Yönünü Belirleme Testi: Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT, JLO; Judgement of Line Orientation Test) görsel-mekansal algılamayı ölçmek için kullanılan nöropsikolojik bir testtir (Benton ve ark. 1983). ÇYBT, diğer görsel-mekansal testlerin aksine minimal motor beceriye ihtiyaç duyan bir testtir. ÇYBT'deki düşük performans sağ hemisfer ve özellikle sağ posterior bölge (parietal, parietal-okspital veya parietal-temporal alanlar) hasarları ile ilişkilendirilmiştir (Tranel ve ark. 2009). ÇYBT'nin norm değerleri BİLNOT Bataryası kapsamında belirlenmiştir (Karakaş 2004). Bu çalışmada, 30 maddelik ÇYBT formu kullanılmıştır.

Geriatrik Depresyon Ölçeği: Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), Yesavage ve arkadaşları (1982) tarafından depresyonun yaşlı yetişkinlerde değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Ölçek 30 maddeden oluşmaktadır ve evet/hayır şeklinde cevaplanır. Katılımcıdan son 1 haftasını değerlendirerek cevap vermesi istenir. Depresyon lehine her cevap 1 puan değerindedir. Türk popülasyonunda GDÖ için güvenilirlik ve

geçerlilik araştırmaları yapılmıştır (Ertan ve ark. 1997). Bu çalışmada depresyon varlığı için kesme noktası ≥ 14 kabul edilmiştir.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme leği: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme leği (UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale) PH'ye ilişkin klinik bulguların değerlendirilmesi için geliştirilmiş bir ölçektir (Goetz ve ark. 2008). UPDRS 4 bölümden oluşmaktadır: I) Mental durum, davranış ve ruhsal durum (13 madde), II) Günlük yaşam aktiviteleri (13 madde), III) Motor muayene (18 madde), IV) Tedavi komplikasyonları (6 madde). Her madde 0-4 aralığında bir puan ile değerlendirilir. Sıfır puan normal, 1 puan çok hafif, 2 puan hafif, 3 puan orta ve 4 puan şiddetli olarak kabul edilir. Hastaya UPDRS uygulanırken hastanın Hoehn & Yahr evresi de belirlenmektedir. Hoehn & Yahr evrelemesi, PH'nin şiddetini belirlemek için kullanılan bir sistemdir. Evre I, tek taraflı tutulumun olduğunu; Evre II, iki taraflı tutulumun olduğunu; Evre III, hastanın tüm aktivitelerini bağımsız yapabildiği ancak denge bozukluklarının eklendiği hali; Evre IV, hastanın tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağlı olduğu hali ifade eder.

3.2.4. Demografik, Nöropsikolojik ve Klinik Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (21.0. Armonk, NY: IBM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait demografik ve nöropsikolojik veriler tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler (cinsiyet, genetik veriler vb.) Pearson ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Cinsiyet değişkeninin Val/Val ile Met/Met genotiplerine sahip bireyler arasında ve VS-N ile VS-B grupları arasında karşılaştırılması için Fisher ki-kare testi (Fisher's exact test) uygulanmıştır. İkilili grup karşılaştırmaları için bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır.

3.2.5. Genetik Analizler

COMT geni için rs4680 ve MAPT geni için H1-H2 haplotip ayırımını yapan işaretleyici rs9468 tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP; Single Nucleotide Polymorphism) saptanması amacıyla tüm PH grubundaki katılımcılardan 10 cc kan rneği alınmıştır. Alınan kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu için Jena Bioscience solyon bazlı genomik DNA izolasyon kiti kullanılmıştır. Genomik DNA konsantrasyonları NanoDrop spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. SNP genotiplemesi, rs4680 ve rs9468 için tasarlanan proplar ve uygun primer çiftleri ile

Agilent Technologies Stratagene Mx3005p Real-Time PCR cihazı kullanılarak yapılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR; polymerase chain reaction) işlemindeki amplifikasyonlar, 20 µl toplam reaksiyon hacmi içerisinde, 10 µl qPCR ProbesMaster with UNG/lowROX karışımı, 0,6 µl ileri (forward) ve geri (reverse) primerler (10 µM), 0,4 µl dual-labeled probler (10 µM), 3 µl DNA ve 5,4 µl PCR-grade su kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PCR işlemi şu koşullar ile gerçekleştirilmiştir: 95°C'de 2 dakika AmpliTaq Gold, UP Enzim aktivasyonu ardından 40 döngü olacak şekilde 95°C'de 15 saniye denatürasyon ve 60°C'de 1 dakika uzatma (elongation). Genotipleme için Real-Time PCR cihazında bulunan erime eğrisi (melting curve) analiz programı kullanılmıştır. Erime eğrisi analizi şu koşullar ile gerçekleştirilmiştir: 94°C'de 1 dakika (20°C/sn), 40°C'de 1 dakika (20°C/sn), 65°C'de 1 dakika (20°C/sn), 65°C'den 85°C'e (0,05 °C/sn).

COMT geni için tüm MRG verileri daha önceki çalışmalarda olduğu gibi Val/Val ve Met/Met genotiplerine sahip bireyler arasında karşılaştırılmıştır (Williams - Gray ve ark. 2007; Fallon ve ark. 2013; Nombela ve ark. 2014).

3.2.6. MRG Verilerinin Toplanması

MRG verilerinin toplanması, İ.Ü. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörobilim Birimi'ndeki 3 Tesla MR cihazı (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) ile kafa bölgesine özel 32 kanallı SENSE bobini kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılardan T1 ve T2 ağırlıklı anatomik görüntüleme, T2 ağırlıklı FLAIR görüntüleme, DTG ve dd-fMRG verileri toplanmıştır. Parkinson hastalarının MRG verileri, hastalar "AÇIK" haldeyken ve anti-parkinson ilaç tedavilerine devam ederken toplanmıştır.

Yapısal MRG olarak, yüksek çözünürlüklü 3D T1 ağırlıklı anatomik imgeler TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile [TR (time of repetition) = 8,4 ms, TE (time of echo) = 3,9 ms, voksel boyutu = 1 mm³, kesit sayısı = 180, FOV = 250 x 250 mm, kesit kalınlığı = 1 mm (boşluksuz), yatırma açısı (flip angle) = 8°, toplam kayıt süresi = 5:55 dakika], T2 ağırlıklı imgeler TSE (Turbo Spin Echo) sekansı ile [TR = 21284 ms, TE = 80 ms, voksel boyutu = 2 mm³, kesit sayısı = 90, FOV = 240 x 240 mm, kesit kalınlığı = 2 mm (boşluksuz), toplam kayıt süresi = 3:32 dakika] aksiyal planda kaydedilmiştir. Difüzyon ağırlıklı imgeler single-shot EPI sekansı ile [TR = 10538 ms, TE = 86 ms, voksel boyutu = 2 mm³, kesit sayısı = 90, FOV = 240 x 240 mm, kesit kalınlığı = 2 mm

(boşluksuz), yatırma açısı = 90° , $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, toplam kayıt süresi = 7:15 dakika] 32 gradyan yönü kullanılarak düz planda (straight axial) kaydedilmiştir. T2 ağırlıklı FLAIR sekansı için TR = 4800 ms, TI (inversion time) = 1650 ms, TE = 259 ms, FOV = 250 x 250 mm, kesit sayısı = 60, voksel boyutu = 1,11 x 1,11 x 3 ve toplam kayıt süresi = 53 saniye'dir.

Fonksiyonel imgeler, T2* ağırlıklı eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging, EPI) sekansı ile [TR = 2000 ms, TE = 30 ms, voksel boyutu = 2 x 2 x 4 mm³, kesit sayısı = 36, FOV = 224 x 240 mm, kesit kalınlığı = 1 mm (boşluksuz), yatırma açısı = 77° , toplam kayıt süresi = 7:32 dakika] kaydedilmiştir. Dinlenim durumu fMRG kayıtları gözler kapalı olarak yapılmıştır.

3.2.7. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

3.2.7.1. Verilerin Ön Analizi

Dinlenim durumu fMRG verilerinin ön analizleri MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında çalıştırılan SPM8 (Statistical Parametric Mapping) (Friston ve ark. 1994) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Ön işleme analizine geçmeden önce, standart DICOM formatında kaydedilmiş olan fMRG verileri “NIfTI” formatına dönüştürülmüştür. Her katılımcının dd-fMRG verisine ayrı ayrı uygulanmış olan ön işleme analiz basamakları aşağıda sırasıyla açıklanmıştır.

- 1) Yeniden Hizalama (Realignment): Bu aşama, fMRG verilerindeki hareket artefaktlarını düzeltmek amacıyla uygulanır. Bu aşamada, 6 parametre uzaysal transformasyon (rigid-body transformation) gerçekleştirilmekte ve fMRG verisindeki ilk imge referans alınarak diğer tüm imgeler ilk imgeye göre hizalanmaktadır. Bu çalışmada, bu aşamanın sonucunda ortaya çıkan translasyon ve rotasyon grafikleri kontrol edilmiş ve $\pm 3 \text{ mm}$ 'den fazla translasyon ve/veya rotasyon hareketinin gözlemlendiği veriler çalışmadan dışlanmıştır.
- 2) İşlevsel-Yapısal Bağdaştırma (Coregistration): Bu aşamada, yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı anatomik imgeler düşük uzaysal çözünürlüklü fMRG verileriyle bağdaştırılır. Bu aşama ile fonksiyonel bilgi anatomik uzaya haritalanmaktadır ve böylece fMRG verilerinin normalizasyon aşamasına hazırlanması sağlanmaktadır.

- 3) Bölütme (Segmentation): Bu aşamada, T1 ağırlıklı anatomik imgeler gri madde, beyaz madde ve beyin-omurilik sıvısı olarak segmentlere ayrılır. Segmentasyon işleminde, anatomik veriyi standart uzaya taşıyacak bir transformasyon matrisi hesaplanır ve elde edilen bu transformasyon matrisi daha sonra fMRG verilerinin normalizasyonu için kullanılır.
- 4) Normalizasyon (Normalization): Bu aşamada, erişkin beyninin morfolojik ve yapısal farklılıklarından ötürü beyin görüntülerini birbirleriyle karşılaştırılabilir bir hale getirmek için her bireye ait fMRG verileri standart bir uzaya taşınarak normalize edilir. Bu çalışmada normalizasyon işlemi için Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün sağlıklı 152 katılımcıya ait yapısal MRG verilerinin ortalamasını alarak oluşturdukları MNI152 şablonu kullanılmıştır.
- 5) Yumuşatma (Smoothing): Bu aşamada, fMRG verilerinde sinyal gürültü oranını arttırmak amacıyla uzaysal filtreleme uygulanır. Bu çalışmada yumuşatma işlemi, yarı yükseklikteki tam genişliği (FWHM; Full Width at Half Maximum) 8 mm olan Gaussian filtre çekirdek ile yapılmıştır.

3.2.7.2. Bağımsız Bileşen Analizi

Fonksiyonel MRG verilerinin ön işleme basamakları tamamlandıktan sonra MATLAB ortamında çalışan Group ICA fMRI Toolbox (GIFT) yazılımı kullanılarak grup bağımsız bileşen analizi (BBA) yapılmıştır (Calhoun ve ark. 2001). BBA, GIFT yazılımındaki Infomax algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bireyin uzaysal haritaları ve temporal dinamikleri uzaysal-temporal/ikili regresyon yöntemi (spatio-temporal/dual regression) kullanılarak elde edilmiştir. BBA ile fMRG verisi 30 bileşene ayrıştırılmıştır. Elde edilen bileşenlerin bir kısmı artefakt olarak değerlendirilip dışlandıktan sonra 11 dinlenim durum ağı (DDA) gözle inceleme ile literatüre uygun olarak tanımlanmıştır (Smith ve ark. 2009; Raichle ve ark. 2011).

Dinlenim durum ağlarının gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması için 2 farklı yöntem kullanılmıştır: 1) Lojistik regresyon analizi, 2) Voksel temelli analiz. Bu yöntemler aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır.

1) Lojistik Regresyon Analizi: Tüm gruptan elde edilen dinlenim durum ağlarının bireysel olarak ne ölçüde ifade edildiğini saptamak amacıyla grup küme (aggregate) bileşenler ile her bireye ait uzaysal haritalar iç çarpım (dot-product)

yöntemiyle çarpılmış ve her bir DDA'nın bireysel seviyedeki ifadesi ekspresyon skoru olarak tanımlanan skaler değerler haline getirilmiştir. Hesaplanan ekspresyon skorları SPSS yazılımında (21.0. Armonk, NY: IBM) ileri yönlü koşullu (forward conditional) ikili (binary) lojistik regresyon modeline koyularak grupları birbirinden ayıracak dinlenim durumu ağı kombinasyonları elde edilmiştir.

2) Voksel Temelli Analiz: DDA'ların gruplar arasında voksel temelli istatistiksel karşılaştırmaları için öncelikle 77 katılımcının DDA'larına tek örneklem t-testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda, $t > 3$ olan voksellere 1, diğerlerine 0 değerinin atandığı ikili sistemde (binary) maskeler elde edilmiştir. Daha sonra SPM8 ortamında bu maskeler kullanılarak gruplar arası karşılaştırmalar için iki örneklem t-test uygulanmıştır. PH-HKB, PH-KN ve SK grup kıyaslamaları için, küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme seviyesinde FWE (family-wise error) düzeltilmiş $p < 0,05$ sonuçlar, COMT geni Val/Val ve Met/Met alt gruplarının kıyaslamaları için küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ sonuçlar ve tüm analizlerde küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel olan sonuçlar rapor edilmiştir. Anlamlı fark bulunan kümelerin anatomik karşıklarının tespit edilmesi için MATLAB ortamında çalışan xjView aracı kullanılmıştır.

3.2.8. Difüzyon Tensör Görüntüleme Verilerinin Analizi

Difüzyon tensör görüntüleme verilerinin analizine geçmeden önce standart DICOM formatında kaydedilmiş olan DTG verileri “4D NIfTI” formatına dönüştürülmüştür.

DTG verilerinin analizi için FSL 5.0.10 (FMRIB Software Library) yazılımı kullanılmıştır. İlk aşamada her katılımcının B0 imgesinden kafatası gibi beyin dışı dokular çıkartılmış (brain extraction) ve bu imgelerden ikili sistemde beyin maskeleri oluşturulmuştur. Daha sonra, FSL yazılımının FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) paketi kullanılarak B0 imgeleri T2 ağırlıklı imgeler ile lineer olarak bağdaştırılmıştır. Bu aşamada, B0 imgelerinden elde edilen beyin maskeleri beyin dışı dokuların çıkartıldığı B0 ile bağdaştırılmış T2 ağırlıklı imgeleri elde etmek için kullanılmıştır. İndüklenmiş distorsiyonları düzeltmek amacıyla T2 ağırlıklı imgeler ile birlikte B0 imgeleri için FSL yazılımının Topup paketi kullanılmıştır. Daha sonra FSL yazılımının Eddy paketi kullanılarak difüzyon verilerindeki eddy akımı indüklenmiş

distorsiyonların ve kafa hareketlerinin düzeltilmesi sağlanmıştır. Eddy düzeltme aşamasından sonra DTIfit paketi ile difüzyon verilerindeki her bir voksele difüzyon tensör modeli oturtularak fraksiyonel anizotropi (FA) haritaları elde edilmiştir. FA haritalarının normalizasyonu için Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) protokolünün içindeki lineer olmayan bağdaştırma yöntemi kullanılmış ve böylece FA haritaları 1x1x1 MNI152 uzayına taşınmıştır (Smith ve ark. 2006).

DTG verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması için ilgi bölgesi (ROI; region of interest) ve vokselle temelli analiz yöntemleri kullanılmıştır. Vokselle temelli analiz, normalize FA haritaları üzerinden SPM 8 ortamında iki örneklem t-test uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Grup karşılaştırmalarından önce tüm katılımcıların FA haritalarının ortalaması hesaplanmış ve bu ortalama FA haritasından eşik değeri 0,25 olan ikili sistemde (binary) bir maske oluşturulmuştur. Bu maskenin kullanılması ile 0,25'den düşük FA değerine sahip olan gri maddedeki ve beyin omurilik sıvısındaki vokseller grup analizinden dışlanmıştır. Vokselle temelli analizde, küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ ve küme büyüklüğü eşik değeri > 100 vokselle olan sonuçlar rapor edilmiştir. 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 atlasına göre tespit edilmiştir. ROI temelli analiz için JHU Ak Madde Traktografi Atlasında tanımlanmış olan 20 ak madde ROI'si (anterior talamik radyasyon sağ-sol, kortikospinal yolak sağ-sol, singulum singulat girus sağ-sol, singulum hipokampus sağ-sol, forseps major, forseps minor, inferior fronto oksipital fasikül sağ-sol, inferior longitudinal fasikül sağ-sol, superior longitudinal fasikül sağ-sol, unsinat fasikül sağ-sol, superior longitudinal fasikül sağ-sol ve superior longitudinal fasikül temporal bölüm sağ-sol) kullanılmıştır. Bu analiz için ortalama FA haritasından çıkartılmış eşik değeri 0,25 olan ikili sistemde bir maske kullanılmıştır. ROI'ler bu maske ile maskelendikten sonra FSLstats paketi ile her ROI için her katılımcıya ait ortalama FA değerleri ve standart sapmalar hesaplanmıştır. Hesaplanan ortalama FA değerleri gruplar arasında tek yönlü ANOVA uygulanarak karşılaştırılmıştır ve çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi (alfa düzeyi $p < 0,05$) uygulanmıştır. ROI analizinde ortalama MD değerlerinin hesaplanması için aynı basamaklar uygulanmıştır. Alt gruplar (genetik gruplar ve VS-N ile VS-B grupları) arasındaki karşılaştırmalar, bağımsız örneklem t-

testi ile FA değerleri açısından u grup arasında anlamlı fark bulunan ROI'ler için gerçekleştirilmiştir.

3.2.9. Nörogörüntüleme Verilerinin Nöropskilojik ve Klinik Veriler ile Korelasyonu

Lojistik regresyon analizinde SK, PH-KN ve PH-HKB grupları arasında anlamlı fark gösteren dinlenim durum ağlarına ait ekspresyon skorlarının ve DTG verileriyle gerçekleştirilen ROI temelli analizde u grup arasında fark gösteren ROI'lere ait ortalama FA değerlerinin nöropsikolojik ve klinik veriler ile korelasyonlarını incelemek için iki değişkenli (bivariate) ift-kuyruklu Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon analizleri hem sağlıklı kontrol grubu dahil tüm katılımcıların verileri ile hem de sadece PH grubunun verileri ile gerçekleştirilmiştir. Korelasyon analizlerinde $p < 0,01$ anlamlılık düzeyindeki sonuçlar rapor edilmiştir. Analizde, nöropsikolojik açıdan GDÖ, MMSE, ACE-R, ACE-R testinin 5 kognitif alanına ait alt skorları, YBT, SSMT, Stroop enterferans süresi, WKET kategori sayısı ve ACE-R testinden elde edilen fonemik ve semantik akıcılık testlerindeki toplam kelime sayıları; klinik açıdan hastalık süresi, UPDRS, UPDRS-III ve Hoehn & Yahr evresi skorları kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Başlangıçta 82 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak bir hasta MR verilerindeki hareket artefaktı sebebiyle, 4 hasta ise yaş ve eğitim açısından grupları eşleştirmek amacıyla çalışmadan dışlanmıştır. Son durumda çalışmadaki toplam katılımcı sayısı 77'dir ve 3 grup (PH-KN, PH-HKB ve SK) arasında yaş ($F(2) = 1,496$, $p = 0,231$), eğitim ($F(2) = 2,611$, $p = 0,080$) ve cinsiyet ($X^2(2, n = 77) = 0,263$, $p = 0,877$) açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Üç grup, GDÖ skoru açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($F(2) = 2,302$, $p = 0,107$). PH-KN ve PH-HKB grupları hastalık süresi ($t(58) = -1,523$, $p = 0,133$), UPDRS ($t(58) = -1,817$, $p = 0,074$), UPDRS-III ($t(58) = -1,833$, $p = 0,072$) ve Hoehn & Yahr evresi ($t(58) = -1,239$, $p = 0,220$) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait demografik ve klinik veriler Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait demografik ve klinik veriler

	SK (n = 17) Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	PH-KN (n = 27) Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	PH-HKB (n = 33) Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	p
Yaş	59,4 $\pm$ 6,5 (51 - 72)	60,4 $\pm$ 8,8 (47 - 81)	60,2 $\pm$ 8,3 (45 - 79)	0,231 ^a
Eğitim	10,5 $\pm$ 3,8	10,1 $\pm$ 3,9	8,3 $\pm$ 3,6	0,080 ^a
Cinsiyet (kadın : erkek)	5 : 12	9 : 18	9 : 24	0,877 ^b
El tercihi (sağ : sol)	16 : 1	26 : 1	32 : 1	0,883 ^b
GDÖ ^d	3,80 $\pm$ 3,62	5,70 $\pm$ 3,87	6,30 $\pm$ 3,97	0,107 ^a
Hastalık süresi (yıl)		5,40 $\pm$ 3	6,80 $\pm$ 4	0,133 ^c
UPDRS		44,0 $\pm$ 16,81	53,2 $\pm$ 21,34	0,074 ^c
UPDRS-III		25,6 $\pm$ 10,6	31,3 $\pm$ 12,8	0,072 ^c
Hoehn & Yahr evresi		1,74 $\pm$ 0,52	1,91 $\pm$ 0,52	0,220 ^c

SS: standart sapma, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği
^a ANOVA: SK, PH-KN ve PH-HKB. ^b Pearson ki-kare testi: SK, PH-KN ve PH-HKB. ^c Bağımsız örneklem t-testi: PH-KN ve PH-HKB. ^d GDÖ için, SK: n = 17, PH-KN: n = 27, PH-HKB: n = 32.

Tüm PH grubundaki H1/H1 genotipine sahip bireyler ve H2 taşıyıcıları arasında yaş ($t(57) = -1,087, p = 0,281$), eğitim ($t(57) = 1,369, p = 0,176$), hastalık süresi ($t(57) = -0,361, p = 0,719$), UPDRS ($t(57) = 1,494, p = 0,141$), UPDRS-III ($t(57) = 1,456, p = 0,151$), Hoehn & Yahr evresi ($t(57) = 0,551, p = 0,584$) ve GDÖ ($t(56) = 0,407, p = 0,686$) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4-2). H1/H1 genotipine sahip erkeklerin sayısı kadınlara göre daha fazla bulunmuştur ($X^2(1, n = 59) = 3,952, p = 0,047$) (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Tüm PH grubundaki H1/H1 genotipine sahip bireyler ve H2 taşıyıcılarının demografik ve klinik verileri

	H1/H1 (n = 36)	H2 Taşıyıcıları (n = 23)	p
	Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	
Yaş	61,0 $\pm$ 9,85 (45 - 81)	63,6 $\pm$ 6,26 (52 - 76)	0,281
Eğitim	9,64 $\pm$ 3,84	8,20 $\pm$ 3,95	0,176
Cinsiyet (kadın : erkek)	7 : 29	10 : 13	0,047^a
Hastalık süresi (yıl)	6,08 $\pm$ 3,57	6,43 $\pm$ 3,75	0,719
UPDRS	52,7 $\pm$ 20,8	44,0 $\pm$ 16,7	0,141
UPDRS-III	30,8 $\pm$ 12,0	26,1 $\pm$ 10,1	0,151
Hoehn & Yahr evresi	1,86 $\pm$ 0,42	1,78 $\pm$ 0,67	0,584
GDÖ ^b	6,26 $\pm$ 3,90	5,83 $\pm$ 4,04	0,686

SS: standart sapma, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

^a Pearson ki-kare testi: H1/H1 ve H2 taşıyıcılar

^b GDÖ için, H1/H1: n = 35, H2 Taşıyıcıları: n = 23.

Tüm PH grubundaki Val/Val ve Met/Met genotiplerine sahip bireyler arasında yaş ($t(26) = -1,073, p = 0,293$), eğitim ($t(26) = -1,998, p = 0,056$), cinsiyet ($p = 1,000$, Fisher ki-kare testi), hastalık süresi ($t(26) = -0,391, p = 0,699$), UPDRS ($t(26) = -2,007, p = 0,055$), Hoehn & Yahr evresi ($t(26) = -1,479, p = 0,151$) ve GDÖ ($t(25) = -0,231, p = 0,820$) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4-3). UPDRS-III skoru, Met/Met genotipine sahip bireylerde Val/Val genotipine sahip bireylere göre daha yüksek bulunmuştur ($t(26) = -2,276, p = 0,031$) (Tablo 4-3). PH-HKB grubunun VS-B ve VS-N alt grupları arasında yaş ($t(31) = -0,973, p = 0,338$), eğitim ($t(31) = -0,274, p = 0,786$), cinsiyet ($p = 0,458$, Fisher ki-kare testi), hastalık süresi ($t(31) = -0,016, p =$

0,988), UPDRS ($t(31) = -1,245$, $p = 0,222$), UPDRS-III skoru ($t(31) = -1,150$, $p = 0,259$), Hoehn & Yahr evresi ($t(31) = -1,622$, $p = 0,115$) ve GDÖ ($t(31) = -0,271$, $p = 0,788$) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4-4).

Tablo 4-3: Tüm PH grubundaki Val/Val ve Met/Met genotipine sahip bireylerin demografik ve klinik verileri

	Val/Val (n = 17)	Met/Met (n = 11)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS (Aralık)	Ortalama ± SS (Aralık)	
Yaş	60,88 ± 9,77 (45 - 81)	64,64 ± 7,72 (51 - 76)	0,293
Eğitim	8,35 ± 4,28	11,45 ± 3,53	0,056
Cinsiyet (kadın : erkek)	6 : 11	3 : 8	1,000 ^a
Hastalık süresi (yıl)	5,00 ± 3,021	5,45 ± 2,979	0,699
UPDRS	40,12 ± 16,01	52,64 ± 16,28	0,055
UPDRS-III	22,82 ± 8,83	31,18 ± 10,45	0,031
Hoehn & Yahr evresi	1,65 ± 0,49	2,00 ± 0,77	0,151
GDÖ ^b	5,81 ± 3,79	6,18 ± 4,49	0,820

SS: standart sapma, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

^a Fisher ki-kare testi: Val/Val ve Met/Met genotiplerine sahip bireyler

^b GDÖ için Val/Val: n = 16, Met/Met: n = 11.

Tablo 4-4: PH-HKB grubunun VS-B ve VS-N alt gruplarına ait demografik ve klinik veriler

	VS-N (n = 18)	VS-B (n = 15)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS (Aralık)	Ortalama ± SS (Aralık)	
Yaş	61,89 ± 7,97 (45 - 79)	64,73 ± 8,81 (45 - 78)	0,338
Eğitim	8,11 ± 3,62	8,47 ± 3,81	0,786
Cinsiyet (kadın : erkek)	6 : 12	3 : 12	0,458 ^a
Hastalık süresi (yıl)	6,78 ± 4,66	6,80 ± 3,18	0,988
UPDRS	49,06 ± 19,05	58,27 ± 23,46	0,222
UPDRS-III	28,94 ± 12,73	34,07 ± 12,75	0,259
Hoehn & Yahr evresi	1,78 ± 0,54	2,07 ± 0,45	0,115
GDÖ ^b	6,11 ± 3,90	6,50 ± 4,18	0,788

SS: standart sapma, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

^a Fisher ki-kare testi: VS-N ve VS-B

^b GDÖ için VS-N: n = 18, VS-B: n = 14.

4.2. Genetik Bulgular

MAPT geni açısından, PH-KN ve PH-HKB gruplarındaki H1/H1 genotipine sahip bireyler ile H2 taşıyıcısı olan bireylerin sayıları bakımından ki-kare testine göre anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2 (1) = 0,668, p = 0,414$) (Tablo 4-5). COMT geni açısından, Val/Val, Val/Met ve Met/Met genotiplerine sahip bireylerin sayıları bakımından ki-kare testine göre anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2 (2) = 3,471, p = 0,176$) (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: PH-KN ve PH-HKB gruplarındaki genotip dağılımı

Genler	Genotipler	PH-KN (n = 27)	PH-HKB (n = 32)	p
MAPT	H1/H1: H2 Taşıyıcıları	18 : 9	18 : 14	0,414
COMT	Val/Val : Val/Met : Met/Met	11 : 12 : 4	6 : 19 : 7	0,176

4.3. Nöropsikolojik Bulgular

Tek yönlü ANOVA testine göre, üç grup arasında (SK, PH-KN ve PH-HKB) MMSE ($F(2) = 17,401, p < 0,001$), ACE-R ($F(2) = 83,789, p < 0,001$) ve ACE-R'in 5 kognitif alana ait alt skorları (dikkat ve oryantasyon ($F(2) = 5,263, p = 0,007$), akıcılık ($F(2) = 22,387, p < 0,001$), görsel-mekansal ($F(2) = 15,339, p < 0,001$), bellek ($F(2) = 21,176, p < 0,001$) ve dil ($F(2) = 26,288, p < 0,001$)) açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış çoklu karşılaştırma testlerine göre PH-HKB grubunun SK grubuna kıyasla MMSE ($p < 0,001$), ACE-R ($p < 0,001$) ve ACE-R'in alt skorlarının (dikkat ve oryantasyon ($p = 0,010$), akıcılık ($p < 0,001$), görsel-mekansal ($p < 0,001$), bellek ($p < 0,001$), dil ($p < 0,001$)) daha düşük olduğu saptanmıştır. PH-HKB grubu PH-KN grubuyla kıyaslandığında, MMSE ($p < 0,001$), ACE-R ($p < 0,001$) ve ACE-R'in alt skorlarının (akıcılık ($p < 0,001$), görsel-mekansal ($p < 0,001$), bellek ($p < 0,001$), dil ($p < 0,001$)) daha düşük olduğu bulunmuştur. PH-HKB ve PH-KN grupları arasında ACE-R'in dikkat ve oryantasyon alanına ait skorunda anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,083$). PH-KN ve SK grupları arasında MMSE ($p = 0,387$), ACE-R ($p = 0,126$) ve ACE-R'in alt skorları (dikkat ve oryantasyon ($p = 0,902$), akıcılık ($p = 0,087$), görsel-mekansal ($p = 1,00$), bellek ($p = 1,00$), dil ($p = 1,00$)) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Üç grup arasında, ÇYBT ($F(2) = 5,324$, $p = 0,007$), SSMT ($F(2) = 14,992$, $p < 0,001$), pentagon kopyalama ($F(2) = 4,870$, $p = 0,010$), fonemik akıcılık ($F(2) = 16,956$, $p < 0,001$) ve semantik akıcılık ($F(2) = 8,271$, $p = 0,001$) testleri açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış çoklu karşılaştırma testlerine göre PH-HKB grubunun SK grubuna kıyasla ÇYBT ($p = 0,018$), SSMT ($p = 0,031$), pentagon kopyalama ($p = 0,031$), fonemik akıcılık ($p < 0,001$), semantik akıcılık ($p = 0,001$) test skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. PH-HKB grubu PH-KN grubuyla kıyaslandığında ÇYBT ($p = 0,033$), SSMT ($p = 0,002$), pentagon kopyalama ($p = 0,037$), fonemik akıcılık ($p = 0,002$), semantik akıcılık ($p = 0,014$) test skorlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. PH-KN ve SK grupları arasında ise ÇYBT ($p = 1,00$), SSMT ($p = 0,153$), pentagon kopyalama ($p = 1,00$), fonemik akıcılık ($p = 0,055$), semantik akıcılık ($p = 0,737$) test skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Stroop testi verileri üç grup arasında kıyaslandığında, enterferans süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($F(2) = 5,022$ $p = 0,009$). Bonferroni düzeltmesi uygulanmış (alfa düzeyi $p < 0,017$) ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte PH-HKB ile SK ($p = 0,021$) ve PH-HKB ile PH-KN ($p = 0,045$) arasında anlamlılığa yakın farklar saptanmıştır. PH-KN ile SK ($p = 1,00$) arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Yanlış miktarı ($F(2) = 2,088$, $p = 0,131$) ve spontan düzeltme ($F(2) = 1,915$, $p = 0,155$) verileri açısından üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

WKET verileri üç grup arasında kıyaslandığında, tamamlanmış kategori sayısı ($F(2) = 9,309$, $p < 0,001$) ve perseveratif hata yüzdesi ($F(2) = 5,098$, $p = 0,008$) açısından gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Bonferroni düzeltmesi uygulanmış (alfa düzeyi $p < 0,025$) çoklu karşılaştırma testlerine göre PH-HKB grubunun SK grubuna ($p = 0,005$) ve PH-KN ($p = 0,001$) grubuna kıyasla daha az kategori tamamladığı bulunmuştur. Ayrıca, PH-HKB grubunun PH-KN grubuna kıyasla daha yüksek perseveratif hata yüzdesine sahip olduğu saptanmıştır ($p = 0,021$). PH-HKB ile SK grupları arasında perseveratif hata yüzdesi açısından anlamlılığa yakın bir fark bulunmuştur ($p = 0,039$). PH-KN ve SK grupları kıyaslandığında ise kategori sayısı ($p = 1,00$) ve perseveratif hata yüzdesi ($p = 1,00$) bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üç gruba ait nöropsikolojik veriler Tablo 4-6'da verilmiştir.

Tablo 4-6: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait nöropsikolojik veriler

<i>Ölçüm</i>	SK (n = 17)	PH-KN (n = 27)	PH-HKB (n = 33)	<i>p</i>
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
MMSE	29,88 $\pm$ 0,48	29,33 $\pm$ 0,83	28,03 $\pm$ 1,55	<0,001
ACE-R				
Toplam	93,00 $\pm$ 4,51	89,85 $\pm$ 3,68	76,61 $\pm$ 5,88	<0,001
Dikkat ve oryantasyon	18 $\pm$ 0,00	17,74 $\pm$ 0,59	17,27 $\pm$ 1,09	0,007
Akıcılık	11,88 $\pm$ 1,40	10,67 $\pm$ 1,77	8,58 $\pm$ 1,90	<0,001
Görsel - mekansal	15,65 $\pm$ 0,49	15,41 $\pm$ 0,79	14,12 $\pm$ 1,45	<0,001
Bellek	22,05 $\pm$ 3,69	21,04 $\pm$ 2,92	15,85 $\pm$ 4,34	<0,001
Dil	25,41 $\pm$ 0,93	25,00 $\pm$ 1,20	20,79 $\pm$ 3,78	<0,001
ÇYBT	24,76 $\pm$ 2,68	24,04 $\pm$ 3,78	21,03 $\pm$ 5,49	0,007
SSMT	37,94 $\pm$ 13,9	31,41 $\pm$ 10,02	21,42 $\pm$ 9,13	<0,001
Pentagon kopyalama	1,00 $\pm$ 0,0	1,00 $\pm$ 0,19	0,76 $\pm$ 0,43	0,010
Fonemik akıcılık	15,82 $\pm$ 4,36	12,96 $\pm$ 4,09	9,39 $\pm$ 3,28	<0,001
Semantik akıcılık	19,29 $\pm$ 4,38	17,63 $\pm$ 5,58	14,15 $\pm$ 3,72	0,001
Stroop				<i>p^a</i>
Enterferans süresi	47,65 $\pm$ 16,43	53,22 $\pm$ 18,56	73,15 $\pm$ 42,15	0,009
Yanlış	0,47 $\pm$ 0,71	0,52 $\pm$ 1,12	1,30 $\pm$ 2,33	0,131
Spontan düzeltme	1,82 $\pm$ 1,91	2,41 $\pm$ 2,76	3,42 $\pm$ 3,41	0,155
WKET	(n = 17)	(n = 27)	(n = 32)	<i>p^b</i>
Tamamlanmış kategori	4,59 $\pm$ 1,66	4,67 $\pm$ 1,77	2,88 $\pm$ 1,79	0,001
Perseveratif hata %	17,82 $\pm$ 7,74	18,16 $\pm$ 9,03	24,94 $\pm$ 10,24	0,008

SS: standart sapma, MMSE: Mini-Mental Durum Muayenesi, ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası, ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi, SSMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi. Tüm testler için koyu renkle işaretlenen *p* değerleri ANOVA testinde 3 grup arasında anlamlı fark saptanan sonuçları ($p < 0,05$) göstermektedir. Çoklu karşılaştırma testlerinde, MMSE, ACE-R, ACE-R'in akıcılık, görsel-mekansal, bellek ve dil alanları, ÇYBT, SSMT, pentagon kopyalama, fonemik akıcılık ve semantik akıcılık testleri için SK ile PH-HKB, PH-KN ile PH-HKB arasında anlamlı fark bulunmuştur. Dikkat ve oryantasyon alanı için sadece SK ve PH-HKB arasında anlamlı fark bulunmuştur. ^a Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0,017$. ^b Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0,025$.

Tüm PH grubundaki H1/H1 genotipine sahip bireyler ile H2 taşıyıcıları arasında nöropsikolojik test skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. H1/H1 genotipine sahip bireyler ve H2 taşıyıcılarının nöropsikolojik verileri Tablo 4-7'de verilmiştir.

Tablo 4-7: MAPT geni için tüm PH grubundaki H1/H1 genotipine sahip bireylerin ve H2 taşıyıcılarının nöropsikolojik verileri

Ölçüm	H1/H1 (n = 36) Ortalama ± SS	H2 Taşıyıcıları (n = 23) Ortalama ± SS	p
MMSE	28,9 ± 1,46	28,3 ± 1,40	0,217
ACE-R			
Toplam	83,4 ± 8,40	81,3 ± 8,31	0,342
Dikkat ve oryantasyon	17,5 ± 1,00	17,4 ± 0,84	0,589
Akıcılık	9,28 ± 2,24	9,83 ± 1,92	0,337
Görsel - mekansal	14,8 ± 1,46	14,5 ± 1,20	0,485
Bellek	18,7 ± 4,51	17,4 ± 4,70	0,271
Dil	23,1 ± 3,28	22,2 ± 4,03	0,332
ÇYBT	22,8 ± 5,20	21,6 ± 4,80	0,396
SSMT	27,1 ± 11,6	23,5 ± 8,85	0,202
Pentagon kopyalama	0,83 ± 0,37	0,87 ± 0,34	0,712
Fonemik akıcılık	11,22 ± 4,51	10,65 ± 3,37	0,606
Semantik akıcılık	15,03 ± 5,12	16,74 ± 4,63	0,200
Stroop			p ^a
Enterferans süresi	67,25 35,00	61,04 34,91	0,509
Yanlış	0,75 1,22	1,26 2,70	0,327
Spontan düzeltme	3,19 3,64	2,74 2,24	0,594
WKET	n = 35	n = 23	p ^b
Tamamlanmış kategori	4,03 ± 1,79	3,13 ± 2,20	0,094
Perseveratif hata %	20,47 ± 10,42	24,17 ± 9,84	0,181

SS: standart sapma, MMSE: Mini-Mental Durum Muayenesi, ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası, ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi, SSMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi. ^a Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi p < 0.017. ^b Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi p < 0.025.

Tüm PH grubundaki Val/Val ve Met/Met genotiplerine sahip bireyler arasında, nöropsikolojik test skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tüm PH grubundaki Val/Val ve Met/Met genotipine sahip bireylerin nöropsikolojik verileri Tablo 4-8’de verilmiştir.

Tablo 4-8: COMT geni için tüm PH grubundaki Val/Val ve Met/Met genotiplerine sahip bireylerin nöropsikolojik verileri

Ölçüm	Val/Val (n=17) Ortalama $\pm$ SS	Met/Met (n=11) Ortalama $\pm$ SS	<i>p</i>
MMSE	28,88 $\pm$ 1,36	28,18 $\pm$ 0,98	0,153
ACE-R			
Toplam	85,88 $\pm$ 8,58	80,73 $\pm$ 6,08	0,096
<i>Dikkat ve oryantasyon</i>	17,29 $\pm$ 1,10	17,18 $\pm$ 0,87	0,779
<i>Akıcılık</i>	10,18 $\pm$ 2,09	9,55 $\pm$ 1,36	0,387
<i>Görsel - mekansal</i>	14,71 $\pm$ 1,40	14,36 $\pm$ 1,28	0,521
<i>Bellek</i>	20,29 $\pm$ 4,22	18,36 $\pm$ 4,27	0,250
<i>Dil</i>	23,41 $\pm$ 3,60	21,27 $\pm$ 3,03	0,116
ÇYBT	23,94 $\pm$ 3,89	22,27 $\pm$ 5,31	0,346
SSMT	25,88 $\pm$ 9,17	28,27 $\pm$ 12,2	0,560
Pentagon kopyalama	0,88 $\pm$ 0,33	0,91 $\pm$ 0,30	0,831
Fonemik akıcılık	12,41 $\pm$ 4,58	10,27 $\pm$ 2,05	0,159
Semantik akıcılık	17,18 $\pm$ 5,62	16,00 $\pm$ 3,87	0,550
Stroop			<i>p^a</i>
Enterferans süresi	65,76 $\pm$ 38,12	63,91 $\pm$ 20,92	0,884
Yanlış	1,76 $\pm$ 3,27	0,82 $\pm$ 1,07	0,365
Spontan düzeltme	3,06 $\pm$ 3,89	2,91 $\pm$ 2,38	0,910
WKET	n = 16	n = 11	<i>p^b</i>
Tamamlanmış kategori	4,13 $\pm$ 1,82	2,73 $\pm$ 2,10	0,078
Perseveratif hata %	22,10 $\pm$ 11,68	23,09 $\pm$ 9,30	0,816

SS: standart sapma, MMSE: Mini-Mental Durum Muayenesi, ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası, ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi, SSMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi. ^a Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.017$. ^b Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.025$.

PH-HKB grubunda görsel-mekansal işlevlerle ilişkili kognitif skorlara göre oluşturduğumuz VS-N ve VS-B alt grupları arasında genel kognisyon ve diğer kognitif işlevler açısından fark olup olmadığını incelemek amacıyla tüm nöropsikolojik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması neticesinde, VS-B grubunda VS-N grubuna göre ACE-R testine ait dikkat ve oryantasyon alt skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0,002$). Stroop test verileri iki grup arasında karşılaştırıldığında VS-B grubunun VS-N grubuna göre daha fazla spontan düzeltme yaptığı saptanmıştır ($p = 0,013$). Ayrıca, beklenildiği üzere VS-B grubunda VN-N grubuna göre ACE-R testine ait

görsel-mekansal alt skoru ($p < 0,001$) ve ÇYBT ($p = 0,006$) skoru daha düşük olduğu saptanmıştır. VS-N ve VS-B gruplarının nöropsikolojik verileri Tablo 4-9'da verilmiştir.

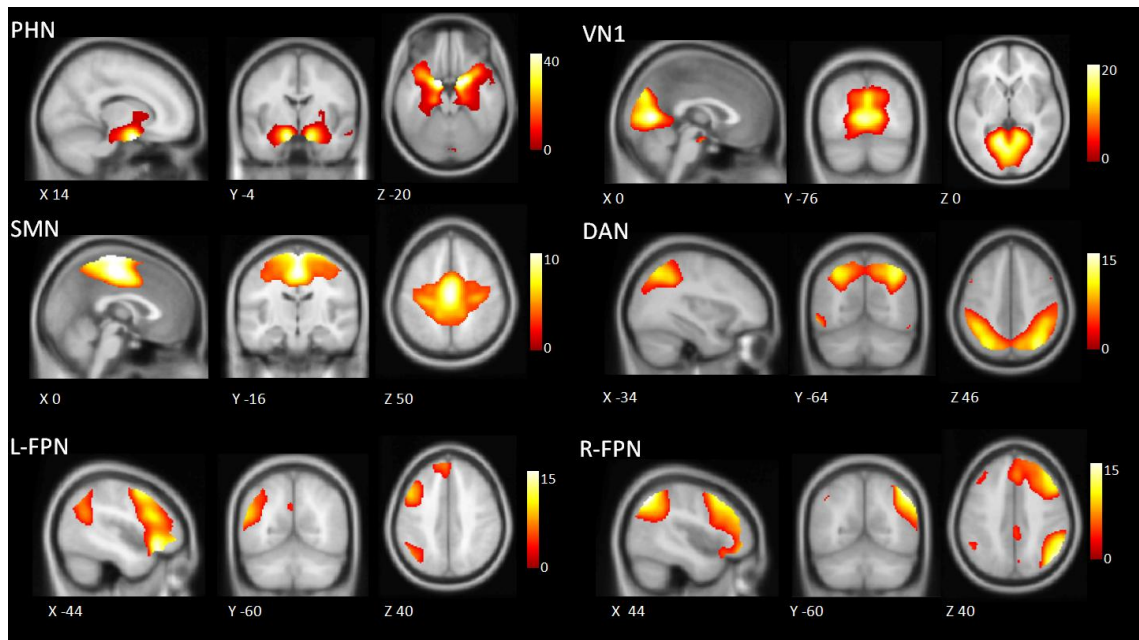
Tablo 4-9: VS-N ve VS-B gruplarına ait nöropsikolojik veriler

Ölçüm	VS-N (n=18) Ortalama $\pm$ SS	VS-B (n=15) Ortalama $\pm$ SS	p
MMSE	28,78 $\pm$ 1,26	27,13 $\pm$ 1,40	0,001
ACE-R			
Toplam	78,28 $\pm$ 5,73	74,60 $\pm$ 5,59	0,073
Dikkat ve oryantasyon	17,78 $\pm$ 0,42	16,67 $\pm$ 1,34	0,002
Akıcılık	8,33 $\pm$ 2,05	8,87 $\pm$ 1,72	0,432
Görsel - mekansal	15,06 $\pm$ 0,99	13,00 $\pm$ 1,06	<0,001
Bellek	16,28 $\pm$ 3,98	15,33 $\pm$ 4,83	0,543
Dil	20,83 $\pm$ 4,38	20,73 $\pm$ 3,05	0,941
ÇYBT	23,33 $\pm$ 3,86	18,27 $\pm$ 5,99	0,006
SSMT	22,94 $\pm$ 9,57	19,60 $\pm$ 8,53	0,302
Pentagon kopyalama	0,83 $\pm$ 0,38	0,67 $\pm$ 0,48	0,28
Fonemik akıcılık	9,28 $\pm$ 3,40	9,53 $\pm$ 3,24	0,828
Semantik akıcılık	13,28 $\pm$ 3,37	15,20 $\pm$ 3,96	0,143
Stroop			p^a
Enterferans süresi	71,61 $\pm$ 37,64	75,00 $\pm$ 48,31	0,822
Yanlış	1,67 $\pm$ 2,99	0,87 $\pm$ 1,12	0,336
Spontan düzeltme	2,11 $\pm$ 1,99	5 $\pm$ 4,12	0,013
WKET	n = 18	n = 14	p^b
Tamamlanmış kategori	2,72 $\pm$ 1,80	3,07 $\pm$ 1,81	0,593
Perseveratif hata %	26,17 $\pm$ 11,49	23,36 $\pm$ 8,52	0,451

SS: standart sapma, MMSE: Mini-Mental Durum Muayenesi, ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası, ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi, SSMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi. ^a Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.017$. ^b Bonferroni düzeltmesi uygulanmış alfa düzeyi $p < 0.025$.

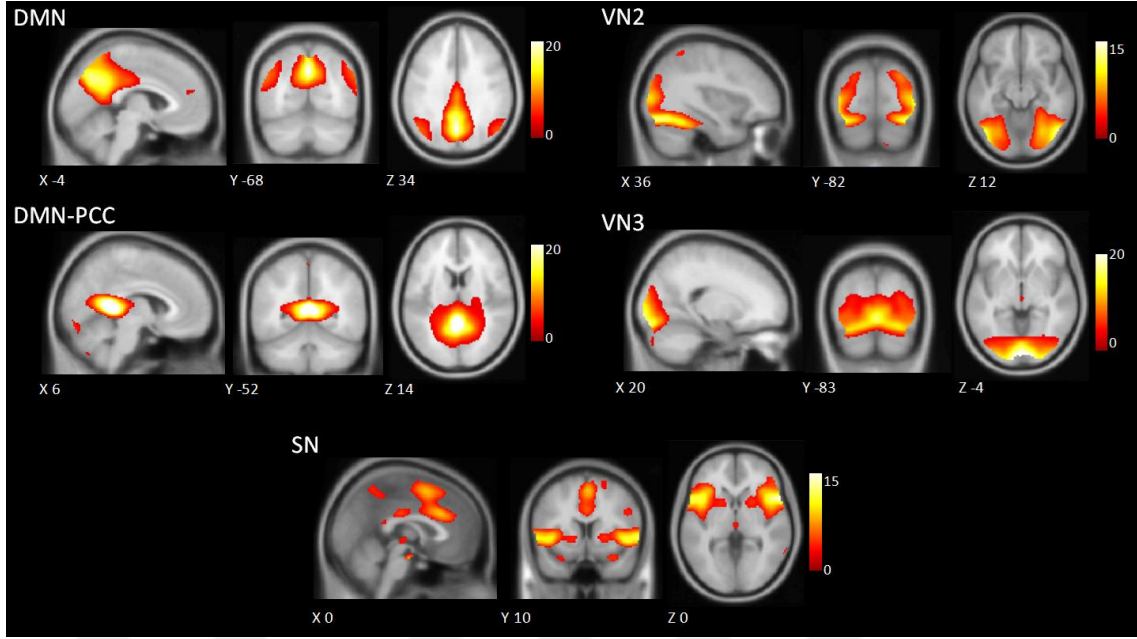
4.4. Dinlenme Durumu Fonksiyonel MR Görüntüleme Bulguları

Dinlenme durumu fMRG verisinden grup bağımsız bileşen analizi ile elde edilen 11 DDA literatüre uygun olarak tanımlanmıştır. Bu DDA'lar: görsel ağ - medyal (VN1), görsel ağ - lateral (VN2), görsel ağ - oksipital kutup (VN3), sensorimotor ağ (SMN), dorsal dikkat ağı (DAN), dikkat çekerlik ağı (SN), olağan durum ağı - posterior bileşeni (DMN), olağan durum ağı - posterior singulat bileşeni (DMN-PCC), sağ frontoparietal ağ (R-FPN), sol frontoparietal ağ (L-FPN) ve parahipokampal ağıdır (PHN). Tanımlanan 11 DDA, Şekil 4-1 ve Şekil 4-2'de gösterilmiştir.



Şekil 4-1: Dinlenme durum ağları (PHN, VN1, SMN, DAN, L-FPN ve R-FPN)

Bileşenler T1-ağırlıklı MNI 152 atlası üzerinde gösterilmektedir. PHN: parahipokampal ağ, VN1: görsel ağ - medyal, SMN: sensorimotor ağ, DAN: dorsal dikkat ağı, L/R-FPN: sol/sağ frontoparietal ağ.



Şekil 4-2: Dinlenme durum ağları (DMN, VN2, DMN-PCC, VN3 ve SN)

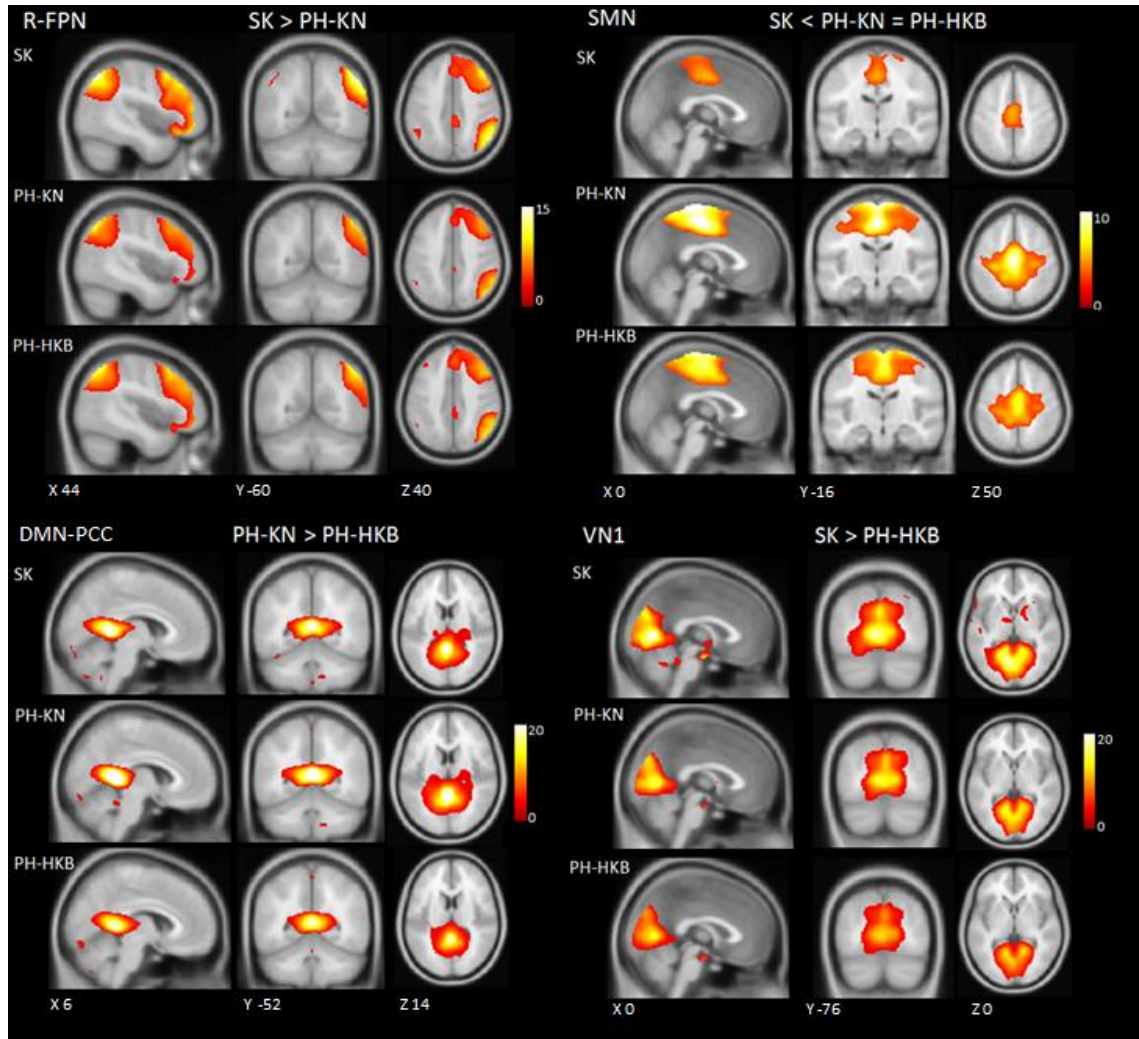
Bileşenler T1-ağırlıklı MNI 152 atlası üzerinde gösterilmektedir. DMN: olağan durum ağı - posterior bileşeni (DMN), VN2: görsel ağ - lateral, DMN-PCC: olağan durum ağı - posterior singulat bileşeni (DMN-PCC), VN3: görsel ağ - oksipital kutup, SN: dikkat çerelik ağı.

4.4.1. Lojistik Regresyon Yöntemi ile Elde Edilen Fonksiyonel MR Görüntüleme Bulguları

Lojistik regresyon analizine göre PD-KN ve SK gruplarının ekspresyon skorları kıyaslandığında, sensorimotor ağ ve sağ frontoparietal ağ iki grup arasında %72,7 doğruluk oranıyla maksimum ayrımı sağlamıştır ($\chi^2 = 13,546$, $df=2$, $p = 0,001$) (Şekil 4-3). Sensorimotor ağda, PH-KN grubunda SK grubuna kıyasla bağlantısallığın arttığı gözlenirken; sağ frontoparietal ağda, PH-KN grubunda SK grubuna kıyasla bağlantısallığın azaldığı gözlenmiştir. Bu bileşenler için odds oranları, sensorimotor ağ için 7,931 (1,507 – 41,741); sağ frontoparietal ağ için 0,114 (0,015 – 0,866) olarak hesaplanmıştır.

PH-HKB ve SK gruplarının ekspresyon skorları kıyaslandığında sensorimotor ağ ve medyal görsel ağ iki grup arasında %80 doğruluk oranıyla maksimum ayrımı sağlamıştır ($\chi^2 = 9,514$, $df=2$, $p = 0,009$) (Şekil 4-3). Sensorimotor ağda, PH-HKB grubunda SK grubuna kıyasla bağlantısallığın arttığı gözlenirken; medyal görsel ağda, PH-HKB grubunda SK grubuna kıyasla bağlantısallığın azaldığı gözlenmiştir. Bu bileşenler için odds oranları, sensorimotor ağ için 4,867 (0,956 – 24,779); medyal görsel ağ için 0,331 (0,125 – 0,879) olarak hesaplanmıştır.

PH-KN ve PH-HKB gruplarının ekspresyon skorları kıyaslandığında olağan durum ağı - posterior singulat bileşeni iki grup arasında %63,3 doğruluk oranıyla maksimum ayrımı sağlamıştır ($\chi^2 = 6.945$, $df=1$, $p = 0,008$) (Şekil 4-3). Bu bileşende, PH-HKB grubunda PH-KN grubuna kıyasla bağlantısallığın azaldığı gözlenmiştir. Bu bileşen için odds oranı 0,407 (0,199 – 0,832) olarak hesaplanmıştır. Anlamlı fark saptanan bileşenler için PH-KN, PH-HKB ve SK gruplarına ait ortalama ekspresyon skorları ve standart sapma değerleri Tablo 4-10’da verilmiştir.



Şekil 4-3: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarında ekspresyon skorları açısından anlamlı fark gösteren bileşenler

Bileşenler T1-ağırlıklı MNI 152 atlası üzerinde gösterilmektedir. R-FPN: sağ frontoparietal ağ (R), SMN: sensorimotor ağ, DMN-PCC: olağan durum ağı - posterior singulat bileşeni, VN1: görsel ağ - medyal.

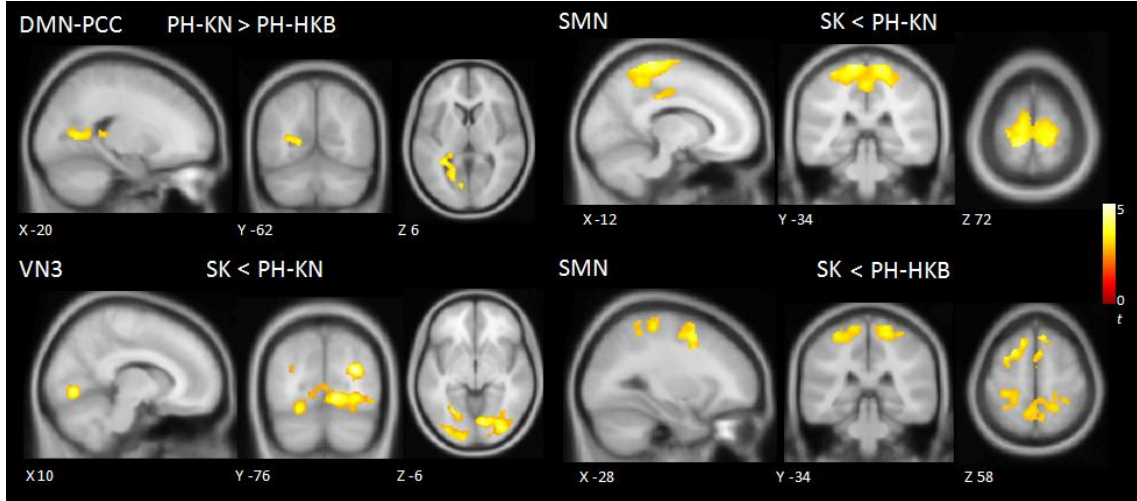
Tablo 4-10: Lojistik regresyon analizinde anlamlı fark saptanan bileşenler için üç gruba ait ortalama ekspresyon skorları

	SK (n = 17)	PH-KN (n = 27)	PH-HKB (n = 33)
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS
Sağ frontoparietal ağ (R-FPN)	1,16973 $\pm$ 0,70	0,80317 $\pm$ 0,42	0,90817 $\pm$ 0,51
Sensorimotor ağ (SMN)	0,51402 $\pm$ 0,42	1,00692 $\pm$ 0,67	0,80851 $\pm$ 0,57
Olağan durum ağı - posterior singulat bileşeni (DMN-PCC)	1,53558 $\pm$ 0,79	1,80187 $\pm$ 0,72	1,25694 $\pm$ 0,70
Görsel ağ - medyal (VN1)	1,72303 $\pm$ 0,79	1,54116 $\pm$ 0,72	1,23107 $\pm$ 0,70

SS: standart sapma

4.4.2. Voksel Temelli Analiz ile Elde Edilen Fonksiyonel MR Görüntüleme Bulguları

Bağımsız bileşen analizinden elde edilen DDA'ların, gruplar arasında voxel temelli iki örneklem t-test ile kıyaslanması neticesinde, olağan durum ağı - posterior singulat bileşeninde posterior singulatı içeren bir kümede PH-HKB grubunda PH-KN grubuna kıyasla bağlantısallıkta anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p = 0,022$). PH-KN grubunda SK grubuna kıyasla görsel ağda lingual girus bölgesini içeren bir kümede bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir ($p < 0,001$). PH-KN grubunda SK grubuna kıyasla sensorimotor ağda primer motor kortex bölgesini içeren bir kümede bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir ($p < 0,001$). Benzer olarak, PH-HKB ve SK grubu kıyaslandığında yine sensorimotor ağda primer motor kortex bölgesini içeren kümelerde PH-HKB grubunda SK grubuna kıyasla bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir ($p < 0,05$). Gruplar arasında anlamlı fark gösteren bu kümeler Şekil 4-4'te gösterilmiştir.



Şekil 4-4: Voksel temelli analizde gruplar arasında anlamlı fark gösteren kümeler

Anlamlı fark gösteren kümeler (küme oluşturma yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel) T1-ağırlıklı MNI 152 atlası üzerinde gösterilmektedir. DMN-PCC: olağan durum ağı - posterior singulat bileşeni, SMN: sensorimotor ağı, VN3: görsel ağı - oksipital kutup.

4.5. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları

ROI temelli analiz yönteminde, 20 ROI için hesaplanan ortalama FA değerleri tek yönlü ANOVA ile gruplar arasında karşılaştırıldığında, forseps major ($F(2) = 3,96$, $p = 0,023$), sol inferior fronto-okspital fasikül (IFOF) ($F(2) = 3,77$, $p = 0,027$), sağ IFOF ($F(2) = 3,22$, $p = 0,045$), sol inferior longitudinal fasikül (ILF) ($F(2) = 3,66$, $p = 0,030$), sol superior longitudinal fasikül (SLF) ($F(2) = 3,31$, $p = 0,042$), sağ SLF ($F(2) = 3,77$, $p = 0,028$), sağ SLF-temporal bölüm ($F(2) = 3,81$, $p = 0,026$) ve sol unsinat fasikülde ($F(2) = 3,33$, $p = 0,041$) üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4-11). Bonferroni düzeltmesi uygulanmış (alfa düzeyi $p < 0,05$) çoklu karşılaştırmalarda sağ SLF ($p = 0,048$) ve sağ SLF-temporal bölümde ($p = 0,041$) PH-HKB grubunda SK grubuna göre FA değerlerinin azaldığı saptanmıştır (Tablo 4-13). Bu analiz ile PH-HKB ile PH-KN ve PH-KN ile SK grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4-11: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait ortalama FA değerleri ve grup farklılıkları

	SK (n = 17) Ortalama $\pm$ SS	PH-KN (n = 27) Ortalama $\pm$ SS	PH-HKB (n = 33) Ortalama $\pm$ SS	<i>p</i>
L-IFOF	0,424 $\pm$ 0,021	0,422 $\pm$ 0,017	0,410 $\pm$ 0,020	0,027
R-IFOF	0,430 $\pm$ 0,022	0,428 $\pm$ 0,019	0,417 $\pm$ 0,020	0,045
FM	0,484 $\pm$ 0,023	0,482 $\pm$ 0,019	0,471 $\pm$ 0,016	0,023
L-ILF	0,423 $\pm$ 0,021	0,423 $\pm$ 0,017	0,411 $\pm$ 0,018	0,030
L-SLF	0,416 $\pm$ 0,021	0,413 $\pm$ 0,016	0,403 $\pm$ 0,019	0,042
R-SLF	0,409 $\pm$ 0,018	0,405 $\pm$ 0,015	0,395 $\pm$ 0,020	0,028
L-UF	0,394 $\pm$ 0,018	0,391 $\pm$ 0,019	0,381 $\pm$ 0,019	0,041
R-SLF-temp.	0,426 $\pm$ 0,021	0,423 $\pm$ 0,017	0,414 $\pm$ 0,019	0,026

SS: standart sapma, R/L-IFOF: sağ/sol inferior fronto-okspital fasikül, FM: forseps major, L-ILF: sol inferior longitudinal fasikül, R/L-SLF: sağ/sol superior longitudinal fasikül, L-UF: sol unsinat fasikül, R-SLF-temp.: sağ superior longitudinal fasikül-temporal bölüm.

FA değerleri açısından üç grup arasında anlamlı fark gösteren ROI'ler için hesaplanan ortalama MD değerlerinin gruplar arasında tek yönlü ANOVA ile karşılaştırılması neticesinde tüm ROI'lerde anlamlı fark saptanmıştır (sol IFOF: $F(2) = 5,024$, $p = 0,009$; sağ IFOF: $F(2) = 5,969$, $p = 0,004$; forseps major: $F(2) = 4,217$, $p = 0,018$; sol ILF: $F(2) = 4,767$, $p = 0,011$; sol SLF: $F(2) = 4,974$, $p = 0,009$; sağ SLF: $F(2) = 3,993$, $p = 0,023$; sol unsinat fasikül: $F(2) = 5,861$, $p = 0,004$; sağ SLF-temporal bölüm: $F(2) = 3,902$, $p = 0,024$) (Tablo 4-12). MD değerleri için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış (alfa düzeyi $p < 0,05$) çoklu karşılaştırmalarda PH-HKB grubunda SK grubuna göre sol-sağ IFOF ($p = 0,023$, $p = 0,013$), sol ILF ($p = 0,023$), sol SLF ($p = 0,019$), sol unsinat fasikül ($p = 0,009$) ve sağ SLF-temporal bölümde ($p = 0,032$) MD değerlerinin arttığı saptanmıştır (Tablo 4-13). PH-HKB grubunda PH-KN grubuna göre sol IFOF ($p = 0,040$), sağ IFOF ($p = 0,018$), forseps major ($p = 0,025$) ve sol unsinat fasikülde ($p = 0,033$) MD değerlerinin arttığı saptanmıştır (Tablo 4-13). MD değerleri açısından SK ile PH-KN grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4-12: SK, PH-KN ve PH-HKB gruplarına ait ortalama MD değerleri ve grup farklılıkları

	SK (n = 17)	PH-KN (n = 27)	PH-HKB (n = 33)	<i>p</i>
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
L-IFOF	0,000855 ± 0,0000461	0,000864 ± 0,0000544	0,000903 ± 0,0000682	0,009
R-IFOF	0,000856 ± 0,0000512	0,000865 ± 0,0000537	0,000911 ± 0,0000732	0,004
FM	0,000972 ± 0,0001007	0,000961 ± 0,0001117	0,001041 ± 0,0001226	0,018
L-ILF	0,000860 ± 0,0000486	0,000872 ± 0,0000518	0,000910 ± 0,0000727	0,011
L-SLF	0,000840 ± 0,0000372	0,000850 ± 0,0000434	0,000878 ± 0,0000511	0,009
R-SLF	0,000836 ± 0,0000451	0,000843 ± 0,0000417	0,000872 ± 0,0000559	0,023
L-UF	0,000835 ± 0,0000314	0,000844 ± 0,0000376	0,000871 ± 0,0000451	0,004
R-SLF-temp.	0,000807 ± 0,0000405	0,000820 ± 0,0000371	0,000842 ± 0,0000493	0,024

SS: standart sapma, R/L-IFOF: sağ/sol inferior fronto-okspital fasikül, FM: forseps major, L-ILF: sol inferior longitudinal fasikül, R/L-SLF: sağ/sol superior longitudinal fasikül, L-UF: sol unsinat fasikül, R-SLF-temp.: sağ superior longitudinal fasikül-temporal bölüm.

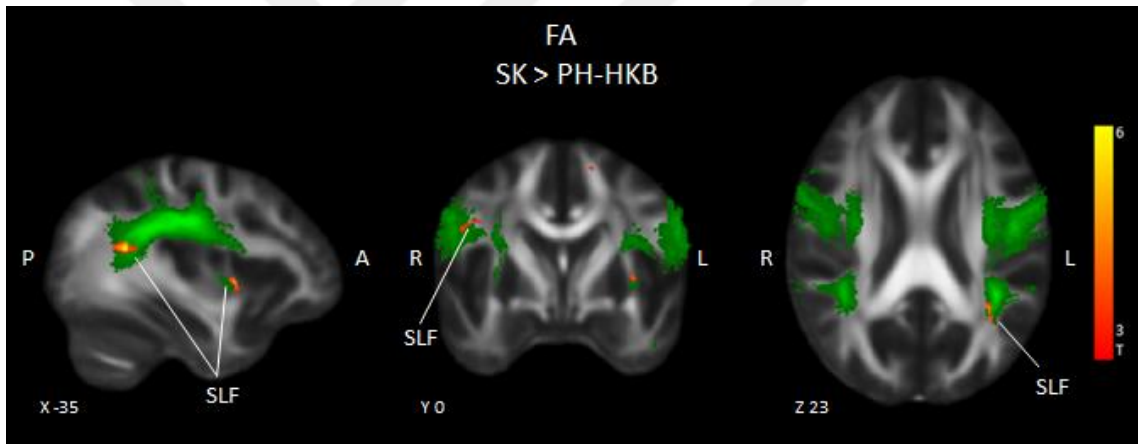
Tablo 4-13: Çoklu karşılaştırma testlerinde FA ve MD değerleri için grup farklılıkları

	FA		MD	
	SK > PH-HKB	PH-KN > PH-HKB	SK < PH-HKB	PH-KN < PH-HKB
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
L-IFOF	0,066	0,084	0,023	0,040
R-IFOF	0,104	0,121	0,013	0,018
FM	0,068	0,061	0,137	0,025
L-ILF	0,102	0,065	0,023	0,058
L-SLF	0,085	0,133	0,019	0,054
R-SLF	0,048	0,122	0,053	0,077
L-UF	0,072	0,156	0,009	0,033
R-SLF-temp.	0,041	0,140	0,032	0,179

R/L-IFOF: sağ/sol inferior fronto-okspital fasikül, FM: forseps major, L-ILF: sol inferior longitudinal fasikül, R/L-SLF: sağ/sol superior longitudinal fasikül, L-UF: sol unsinat fasikül, R-SLF-temp.: sağ superior longitudinal fasikül-temporal bölüm.

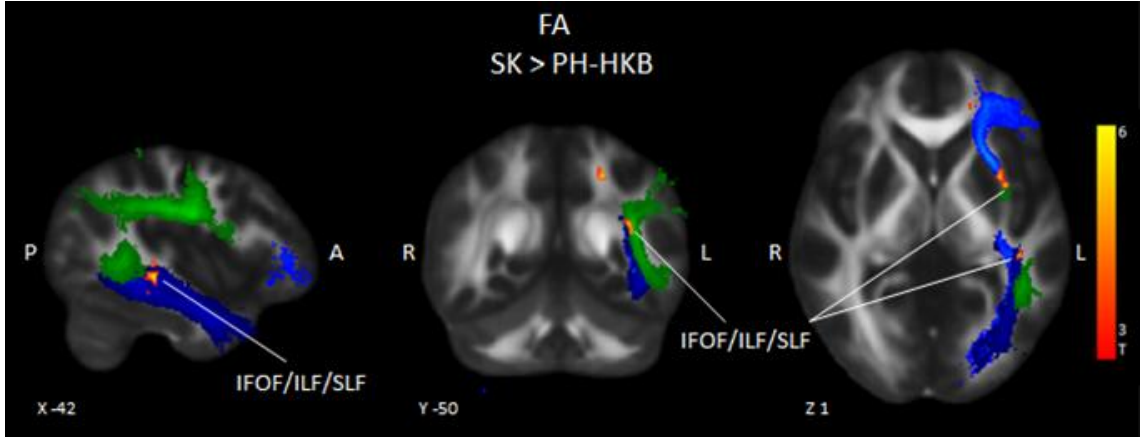
FA haritalarının, voxel temelli iki örneklem t-test ile karşılaştırılması neticesinde, PH-HKB grubunda SK grubuna kıyasla sağ-sol IFOF, sol ILF, sağ-sol SLF, SLF temporal bölüm, sol unsinat fasikül, sağ-sol kortikospinal yolak ve forseps minor bölgelerini içeren kümelerde FA değerlerinde azalma bulunmuştur (küme oluşturma

yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$). PH-HKB grubunda SK grubuna kıyasla FA değerlerinde artış gösteren bir bölge bulunmamıştır. Voksel temelli analiz ile PH-HKB grubu ile PH-KN grupları karşılaştırıldığında, PH-HKB grubunda PH-KN grubuna kıyasla sol ILF, sol IFOF, forseps major ve sol kortikospinal yolak bölgelerini içeren kümelerde FA değerlerinde azalma bulunmuştur (küme oluşturma yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,005$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$). PH-HKB grubunda PH-KN grubuna kıyasla FA değerlerinde artış gösteren bir bölge bulunmamıştır. PH-KN ile SK grupları kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Voksel temelli analizde FA değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gösteren kümeler Şekil 4-5, Şekil 4-6 ve Şekil 4-7'de gösterilmiştir.



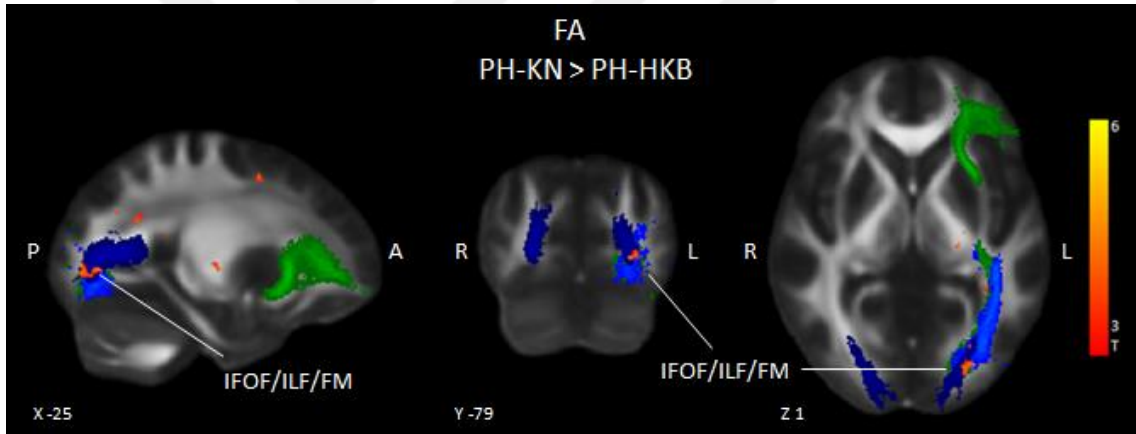
Şekil 4-5: PH-HKB grubunun SK grubuna kıyasla FA değerlerinde azalma olan sağ ve sol superior longitudinal fasikül (SLF) bölgelerini içeren kümeler

Kümeler (küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel) JHU ak madde traktografi atlasındaki sağ/sol SLF yapıları ve FMRIB58_FA_1mm şablonu üzerinde gösterilmektedir. FA: fraksiyonel anizotropi, A: anterior, P: posterior, R: sağ, L: sol.



Şekil 4-6: PH-HKB grubunun SK grubuna kıyasla FA değerlerinde azalma olan sol IFOF, sol ILF ve sol SLF bölgelerini içeren kümeler

Kümeler (küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel) JHU ak madde traktografi atlasındaki IFOF, ILF, SLF yapıları ve FMRIB58_FA_1mm şablonu üzerinde gösterilmektedir. FA: fraksiyonel anizotropi, A: anterior, P: posterior, R: sağ, L: sol, IFOF: inferior fronto-okspital fasikül, ILF: inferior longitudinal fasikül, SLF: superior longitudinal fasikül.



Şekil 4-7: PH-HKB grubunun PH-KN grubuna kıyasla FA değerlerinde azalma olan sol IFOF, sol ILF ve FM bölgelerini içeren kümeler

Kümeler (küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 voksel) JHU ak madde traktografi atlasındaki IFOF, ILF, FM yapıları ve FMRIB58_FA_1mm şablonu üzerinde gösterilmektedir. FA: fraksiyonel anizotropi, A: anterior, P: posterior, R: sağ, L: sol, IFOF: inferior fronto-okspital fasikül, ILF: inferior longitudinal fasikül, FM: forseps major.

4.6. Dinlenme Durum Ağlarının ve Ak Madde Değişimlerinin Nöropsikolojik ve Klinik Veriler ile Korelasyonu

Lojistik regresyon analizinde SK, PH-KN ve PH-HKB grupları arasında anlamlı fark gösteren DDA'lar için üç gruba ait ekspresyon skorlarının nöropsikolojik test skorları ile korelasyonları incelendiğinde, VN1 bileşenine ait ekspresyon skorlarının MMSE skoru ($r = 0,371$, $p = 0,001$) ve ACE-R testinin dikkat ve oryantasyon alt bölümüne ait skorlar ($r = 0,363$, $p = 0,001$) ile ve DMN-PCC bileşenine ait ekspresyon

skorlarının ACE-R toplam test skoru ile ($r = 0,315$, $p = 0,005$) pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4-14).

Tüm PH grubuna ait ekspresyon skorlarının nöropsikolojik ve klinik veriler ile korelasyonları incelendiğinde, VN1 bileşenine ait ekspresyon skorlarının yine MMSE skoru ($r = 0,346$, $p = 0,007$) ve ACE-R testinin dikkat ve oryantasyon alt bölümüne ait skorlar ($r = 0,381$, $p = 0,003$) ile ve DMN-PCC bileşenine ait ekspresyon skorlarının ACE-R toplam test skoru ($r = 0,406$, $p = 0,001$) ve fonemik akıcılık skoru ($r = 0,336$, $p = 0,009$) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4-14). Tüm katılımcılar ve tüm PH grubunun verileri ile gerçekleştirilen bu korelasyon analizlerinde, VN1 ve DMN-PCC dışındaki diğer ağlara ait ekspresyon skorları ile nöropsikolojik veriler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4-14: Ekspresyon skorlarının nöropsikolojik veriler ile korelasyonları

	n = 77		n = 60	
	VN1	DMN-PCC	VN1	DMN-PCC
MMSE	$r = 0,371$ $p = 0,001$	AD	$r = 0,346$ $p = 0,007$	AD
ACE-R	AD	$r = 0,315$ $p = 0,005$	AD	$r = 0,406$ $p = 0,001$
ACE-R (Dikkat ve Oryantasyon)	$r = 0,363$ $p = 0,001$	AD	$r = 0,381$ $p = 0,003$	AD
Fonemik Akıcılık	AD	AD	AD	$r = 0,336$ $p = 0,009$

AD: anlamlı değil, r = Pearson korelasyon (çift-kuyruklu), VN1: görsel ağ – medyal, DMN-PCC: olağan durum ağı - posterior singulat bileşeni, MMSE: Mini-Mental Durum Muayenesi, ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası. n = 77: tüm katılımcıların verileri; n = 60: tüm PH grubunun verileri.

ROI temelli analizde, üç grup arasında anlamlı fark saptanan ROI'ler için tüm katılımcılara ait ortalama FA değerleri ile nöropsikolojik ve klinik veriler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, sağ SLF ($r = 0,317$, $p = 0,005$), sağ SLF-temporal bölüm

($r = 0,323$, $p = 0,004$) ve sol IFOF'un ($r = 0,301$, $p = 0,008$) semantik akıcılık skoru ile; sağ-sol SLF ($r = 0,338$, $p = 0,003$ - $r = 0,311$, $p = 0,006$), sağ SLF-temporal bölüm ($r = 0,331$, $p = 0,003$), sağ-sol IFOF ($r = 0,309$, $p = 0,006$ - $r = 0,304$, $p = 0,007$), sol ILF ($r = 0,294$, $p = 0,009$) ve sol unsinat fasikülün ($r = 0,298$, $p = 0,008$) SSMT skoru ile; sağ-sol SLF ($r = 0,310$, $p = 0,007$ - $r = 0,303$, $p = 0,008$), sol ILF ($r = 0,298$, $p = 0,009$) ve sağ SLF-temporal bölümün ($r = 0,298$, $p = 0,009$) WKET testindeki kategori sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4-15).

Tablo 4-15: Tüm katılımcılara ait FA değerleri ile nöropsikolojik verilerin korelasyonları

	L-SLF	R-SLF	R-SLF-temp.	L-IFOF	R-IFOF	L-ILF	L-UF
WKET (n = 76)	$r = 0,303$ $p = 0,008$	$r = 0,310$ $p = 0,007$	$r = 0,298$ $p = 0,009$	AD	AD	$r = 0,298$ $p = 0,009$	AD
SSMT (n = 77)	$r = 0,311$ $p = 0,006$	$r = 0,338$ $p = 0,003$	$r = 0,331$ $p = 0,003$	$r = 0,304$ $p = 0,007$	$r = 0,309$ $p = 0,006$	$r = 0,294$ $p = 0,009$	$r = 0,298$ $p = 0,008$
Semantik Akıcılık (n = 77)	AD	$r = 0,317$ $p = 0,005$	$r = 0,323$ $p = 0,004$	$r = 0,301$ $p = 0,008$	AD	AD	AD

AD: anlamlı değil, r = Pearson korelasyon (çift-kuyruklu), R/L-SLF: sağ/sol superior longitudinal fasikül, R-SLF-temp.: sağ superior longitudinal fasikül-temporal bölüm, R/L-IFOF: sağ/sol inferior fronto-oksipital fasikül, L-ILF: sol inferior longitudinal fasikül, L-UF: sol unsinat fasikül, SSMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi.

Anlamlı bulunan ROI'ler için tüm PH grubundaki hastalara ait ortalama FA değerlerinin nöropsikolojik ve klinik veriler ile korelasyonları incelendiğinde, sağ SLF ($r = 0,335$, $p = 0,009$), sol ILF ($r = 0,338$, $p = 0,008$) ve sağ SLF-temporal bölümün ($r = 0,337$, $p = 0,008$) semantik akıcılık skoru ile; sağ-sol SLF ($r = 0,348$, $p = 0,007$ - $r = 0,344$, $p = 0,008$), sol IFOF ($r = 0,349$, $p = 0,007$), forseps major ($r = 0,367$, $p = 0,004$), sol ILF ($r = 0,371$, $p = 0,004$) ve sağ SLF-temporal bölümün ($r = 0,336$, $p = 0,009$) WKET testindeki kategori sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4-16).

Tablo 4-16: Tüm PH grubundaki hastalara ait FA değerleri ile nöropsikolojik verilerin korelasyonları

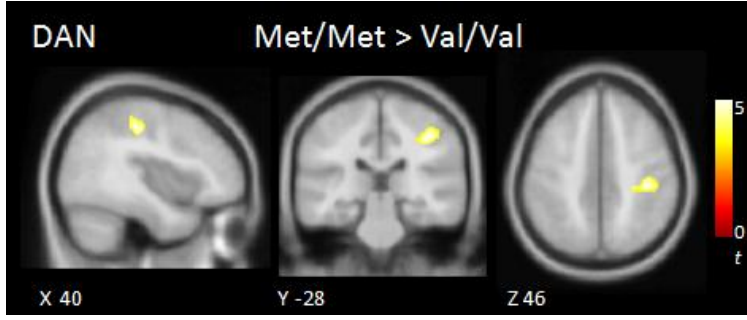
	L-SLF	R-SLF	R-SLF-temp.	L-IFOF	R-IFOF	L-ILF	FM
WKET (n = 59)	$r = 0,344$ $p = 0,008$	$r = 0,348$ $p = 0,007$	$r = 0,336$ $p = 0,009$	$r = 0,349$ $p = 0,007$	AD	$r = 0,371$ $p = 0,004$	$r = 0,367$ $p = 0,004$
Semantik Akıcılık (n = 60)	AD	$r = 0,335$ $p = 0,009$	$r = 0,337$ $p = 0,008$	AD	AD	$r = 0,338$ $p = 0,008$	AD

AD: anlamlı değil, r = Pearson korelasyon (çift-kuyruklu), R/L-SLF: sağ/sol superior longitudinal fasikül, R-SLF-temp.: sağ superior longitudinal fasikül-temporal bölüm, R/L-IFOF: sağ/sol inferior fronto-okspital fasikül, L-ILF: sol inferior longitudinal fasikül, FM: forseps major, SSMT: sembol sayı modaliteleri testi, WKET: Wisconsin kart eşleme testi.

4.7. Genetik Faktörler ile İlişkili Nörogörüntüleme Bulguları

Lojistik regresyon analizine göre, MAPT geni için H1/H1 genotipine sahip bireyler ile H2 taşıyıcılarının ve COMT geni için Val/Val genotipine sahip bireyler ile Val/Met genotipine sahip bireylerin ekspresyon skorları kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Voksel temelli analiz yönteminde, COMT geni için Met/Met genotipine sahip bireylerde Val/Val genotipine sahip bireylere kıyasla dorsal dikkat ağında postsentral girusu içeren bir kümede (küme oluşturma yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,001$) bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir ($p = 0,033$) (Şekil 4-8). Voksel temelli analizde, MAPT geni için H1/H1 genotipine sahip bireyler ile H2 taşıyıcıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

ROI temelli analizde üç grup arasında anlamlı gözükten ROI'ler için FA ve MD değerleri, Val/Val ve Met/Met genotiplerine sahip bireyler arasında ve H1/H1 genotipine sahip bireyler ile H2 taşıyıcıları arasında bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.



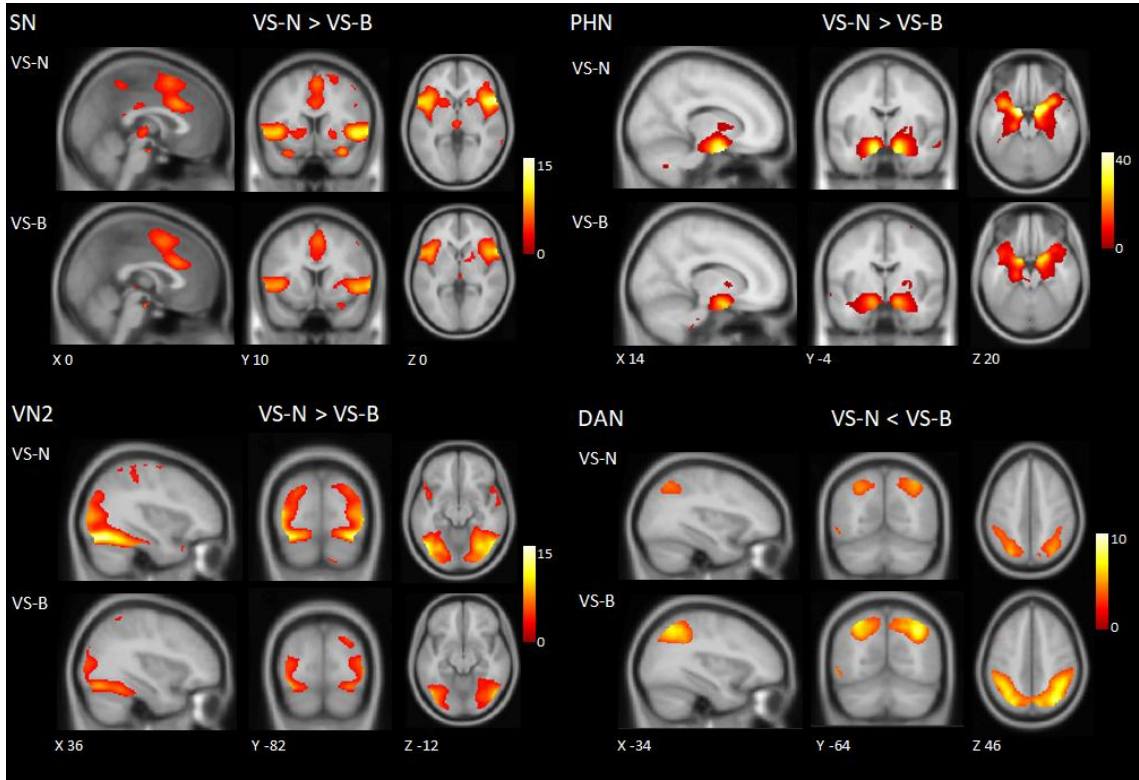
Şekil 4-8: Met/Met ve Val/Val genotipine sahip bireyler arasında anlamlı fark gösteren küme

Küme (küme oluşturma yükseklik eşiği FWE düzeltilmemiş $p < 0,001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$, küme büyüklüğü eşik değeri > 100 vokselle) T1-ağırlıklı MNI 152 atlası üzerinde gösterilmektedir. DAN: dorsal dikkat ağı.

4.8. Görsel-Mekansal İşlev Bozukluğuna Göre Ayrılan PH-HKB Alt Gruplarının Nörogörüntüleme Bulguları

Lojistik regresyon analizine göre PH-HKB grubundaki VS-B ve VS-N alt gruplarının ekspresyon skorları kıyaslandığında, dorsal dikkat ağı, parahipokampal ağ, lateral görsel ağ ve dikkat çekerlik ağı iki grup arasında %75,8 doğruluk oranıyla maksimum ayrımı sağlamıştır ($\chi^2 = 21,830$, $df=4$, $p < 0,001$). Dorsal dikkat ağındaki VS-B grubunda VS-N grubuna kıyasla bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir, parahipokampal ağ, lateral görsel ağ ve dikkat çekerlik ağındaki VS-B grubunda VS-N grubuna kıyasla bağlantısallığın azaldığı gözlenmiştir. Bu bileşenler için odds oranları, dorsal dikkat ağı için 27,206 (0,964 - 767,641), parahipokampal ağ için 0,062 (0,006 - 0,647), lateral görsel ağ için 0,096 (0,008 - 1,172), dikkat çekerlik ağı için 0,017 (0,001 - 0,655) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-9). Voksel temelli analizde, VS-B ve VS-N grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

ROI temelli analizde üç grup arasında anlamlı gözüken ROI'ler için VS-B ve VS-N grupları arasında FA ve MD değerleri bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Şekil 4-9: VS-B ve VS-N alt gruplarında ekspresyon skorları açısından anlamlı fark gösteren bileşenler

Bileşenler T1-ağırlıklı MNI 152 atlası üzerinde gösterilmektedir. SN: dikkat çerelik ağı, PHN: parahipokampal ağ, VN2: görsel ağ - lateral, DAN: dorsal dikkat ağı.

5. TARTIŞMA

5.1. Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirmeler

Parkinson hastalarının klinik değerlendirmesi için çalışmamızda UPDRS ölçeği kullanılmış ve Hoehn & Yahr evrelemesi gerçekleştirilmiştir. UPDRS total, UPDRS-III motor bölüm, Hoehn & Yahr evresi ve hastalık süresi açısından PH-HKB ve PH-KN grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda, PH-HKB grubunun belirlenmesi için ACE-R tarama testi kullanılmış, yürütücü ve görsel-mekansal işlevlerle ilişkili detaylı kognitif değerlendirme için Stroop, SSMT, WKET ve ÇYBT testleri uygulanmıştır. Genel kognisyonu değerlendiren tarama testlerinin PH-HKB tanısı için duyarlılıkları düşük olsa da, çalışmamızda diğer kognitif testler ve ACE-R testine ait alt skorlar açısından grup karşılaştırmaları yapıldığında beklenildiği gibi PH-HKB grubunun bütün kognitif testlerdeki performansının PH-KN ve SK gruplarından daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, PH-KN ve SK grupları arasında kognitif testler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda, arbitrer olarak belirlenmiş nöropsikolojik testlerdeki hasta performanslarının ve nöropsikolojik testlerdeki subjektif değerlendirmelerin ötesinde farklı nörogörüntüleme modaliteleri ile PH-HKB karakterizasyonunu sağlayacak daha objektif biyobelirteçlere ulaşılmaya çalışılmıştır. Bu hedef doğrultusunda, detaylı değerlendirme sağlayan diğer testler için PH-HKB grubunun kognitif açıdan PH-KN ve SK gruplarına göre daha geride olduğunun görülmesi ile klinik açıdan PH-KN ve PH-HKB grupları arasında fark olmaması ve bu şekilde grup ayrımlarının olabildiğince net olması nörogörüntüleme bulgularımızı daha güvenilir bir hale getirmiştir.

5.2. Dinlenim Durumu Fonksiyonel MR Bulgularının PH-HKB ile İlişkisi

Bu çalışmada dd-fMRG verilerinin analizi, bağımsız bileşen analizi yaklaşımı ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel olarak grupların karşılaştırılması için hem voksel temelli analiz hem de DDA'lar için hesaplanan ekspresyon skorları ile lojistik regresyonu analizi yapılmıştır.

Lojistik regresyon analizi sonuçlarına bakıldığında, DMN - posterior singulat bileşeninde PH-HKB grubunda PH-KN grubuna göre ekspresyon skorlarının azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca bu bulgu voksel temelli analiz ile desteklenmiş ve DMN-PCC bileşeninde aynı yönde bağlantısallığın azaldığı saptanmıştır. DMN, başta prekuneus ve

posterior singulat olmak üzere medyal prefrontal, inferior parietal, medyal ve lateral temporal korteks bölgelerini kapsayan bir ağıdır (Spreng ve ark. 2013). Nörodejeneratif hastalıklarda ve normal yaşlanmada DMN'nin kognitif süreçlerde önemli bir rolü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Sambataro ve ark. 2010; Agosta ve ark. 2011). AH'de, DMN'de bağlantısallığın düştüğü saptanmış ve bu patern AH için bir belirteç olmuştur (Greicius ve ark. 2004). Farklı hasta popülasyonları ile yapılan çalışmalarda, DMN'nin hastalık patolojileri için öngörü sağlayabilecek bir ağ olduğu düşünülmüştür (Sandrone 2012). Parkinson hastalığında da DMN'nin etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda DMN ile ilişkili tutarsız bulgular olsa da genel olarak Parkinson hastalığında kognitif bozulmayla birlikte DMN ağında bağlantısallığın düştüğü gözlenmiştir. Baggio ve arkadaşlarının (2015) Parkinson hastaları ile yaptığı bir dd-fMRG çalışmasında, PH-HKB grubunda DMN ağı içinde bağlantısallığın azaldığı saptanmıştır. PHD hastalarıyla yapılan tohum temelli bir çalışmada, DMN ağı içinde PCC ve precuneus bölgeleri arasında bağlantısallığın azaldığı bulunmuştur (Rektorova ve ark. 2012). Parkinson hastaları ile yapılan başka bir dd-fMRG çalışmasında, PH'de DMN bağlantısallığının azaldığı gözlenmiş ve bağlantısallıktaki azalmanın kötüye giden kognitif test performansları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tessitore ve ark. 2012). Çalışmamızda, DMN-PCC bileşenine ait ekspresyon skorlarının nöropsikolojik veriler ile korelasyonları incelendiğinde bu bileşenin ACE-R skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bakımdan bulgularımız daha önceki çalışmalar ile örtüşmektedir. Williams-Gray ve arkadaşlarının (2009) boylamsal çalışmasında, fronto-striatal dopaminerjik temelli bozulmalardan ziyade posterior kortikal temelli bozulmaların Parkinson demansı için büyük bir risk oluşturduğu düşünülmüştür. Bu bağlamda düşünüldüğünde, PH-HKB grubunda posterior singulat kortekste düşük bağlantısallık demans süreci ile ilişkili kognitif bozulmayı işaret eden bir bulgu olabilir.

Lojistik regresyon sonuçlarına göre, PH-HKB grubunda SK grubuna kıyasla primer görsel ağda bağlantısallığın azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, VS-B grubunda VS-N grubuna göre ekstraparietal lateral görsel ağda bağlantısallıkta azalma gözlenmiştir. Parkinson hastalığının motor olmayan bulguları arasında görsel sistemle ilgili semptomların olduğu bilinmektedir. Görsel semptomlar arasında görme keskinliği ve renk ayrımı gibi basit görsel süreçlerle ilişkili bozulmaların yanı sıra görsel algının bozulması, görsel-mekansal bozukluklar ve görsel halüsinasyonlar gibi daha kompleks

bozukluklar da bulunmaktadır. Cardoso ve arkadaşlarının (2010) Parkinson hastaları ile yaptığı bir fMRG çalışmasında, ışık uyararı verildiğinde Parkinson hastalarında primer görsel kortekste sağlıklı kontrollere göre aktivasyonun azaldığı ve yüz algısı paradigması sırasında fusiform girusta aktivasyonun arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada, Parkinson hastalarında klinik açıdan görsel semptomlar ortaya çıkmadan görsel sistemde değişikliklerin gözlenebileceği düşünülmüştür. Rektorova ve arkadaşlarının (2012) PHD hastaları ile yaptığı bir fMRG çalışmasında inferior oksipital girus ve kaudat nukleus arasındaki bağlantısallığın sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Demans olmayan Parkinson hastalarında serebral kan akışının ölçüldüğü bir çalışmada PH'de oksipital kortekse hipoperfüzyon olduğu bulunmuş ve bu bulgu görsel algı bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Abe ve ark. 2003). Göttlich ve arkadaşlarının (2013) Parkinson hastaları ile yaptıkları bir dd-fMRG çalışmasında ise, PH'de sağlıklı kontrollere kıyasla görsel ağ içerisinde oksipital bölgelerde bağlantısallığın azaldığı saptanmıştır. Tüm bu bulgular, Parkinson hastalığında görsel sistemde fonksiyonel bir bozulmayı işaret etmektedir. Çalışmamızda lojistik regresyon analizine göre primer görsel ağ için istatistiksel olarak anlamlılık sadece SK ve PH-HKB grupları arasında gözlenmiştir. Ancak bu ağ için gruplara ait ortalama ekspresyon skorlarına bakıldığında gruplar arasında $SK > PH-KN > PH-HKB$ şeklinde bir trend gözükmemektedir. Ayrıca korelasyon analizinde bu ağa ait ekspresyon skorlarının MMSE skorları ve ACE-R testine ait dikkat-oryantasyon alt bölümüne ait skorlar ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bakımdan değerlendirildiğinde, ekspresyon skorlarının PH-HKB'ye doğru bir düşüş göstermesi bu ağda görsel sistemdeki düşük bağlantısallığın kognisyon ile ilişkili bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Primer görsel ağın yanı sıra VS-B grubunda VS-N grubuna göre lateral görsel ağda bağlantısallığın daha düşük bulunması ise bu ağın görsel-mekansal bozulmayla bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Lojistik regresyon analiz sonuçlarının yanı sıra voksel temelli analizde, görsel ağ-okcipital kutup bileşeninde PH-KN grubunda SK grubuna göre lingual girus bölgesini içeren bir kümede bağlantısallığın arttığı gözlenmiş ve bu bileşen için PH-HKB ve SK grupları arasında bir fark gözlenmemiştir. Bu bakımdan, bu ağdaki fonksiyonel değişikliğin kognitif gerilemeyle ilişkili olmadan henüz semptomların belirginleşmediği görsel sistem bozukluklarından kaynaklı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda, lojistik regresyon ve voksel temelli yöntemlerin her ikisine göre de sensorimotor ağda PH-KN ve PH-HKB gruplarında SK grubuna göre bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir. Parkinson hastaları ile yapılan görev temelli birçok fMRG çalışmasında primer motor korteksteki aktivasyonun sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Sabatini ve ark. 2000; Haslinger ve ark. 2001). Wu ve arkadaşlarının (2011) Parkinson hastaları ile yaptığı bir dd-fMRG çalışmasında, suplemer motor alan (SMA) ile primer motor korteks arasındaki bağlantısallığın sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptanmış ve bu çalışmada SMA ile primer motor korteks arasındaki yüksek bağlantısallığın PH'deki patofizyolojik değişikliklerle ilişkili kompensatuar bir mekanizmayı yansıtır olabileceği düşünülmüştür. Göttlich ve arkadaşlarının (2013) çizge kuramı (graph-theory) analiz yöntemi ile gerçekleştirdiği bir dd-fMRG çalışmasında da, PH'de sensorimotor ağ içinde bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda, voksel temelli analiz yönteminde primer motor korteks bölgesini içeren kümelerde PH gruplarının her ikisinde de SK grubuna kıyasla bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir. Bu bakımdan çalışmamızda sensorimotor ağda yüksek bağlantısallığın bulunması önceki çalışmalardaki bulguları desteklemektedir. Birçok fMRG çalışmasında L-dopanın fonksiyonel bağlantısallık üzerindeki etkisi araştırılmış ve bazı çalışmalarda L-dopa kullanımının Parkinson hastalarındaki motor bölgelerdeki bağlantısallık değişimlerini normalize ettiği düşünülmüştür (Buhmann ve ark. 2003; Wu ve ark. 2009; Kelly ve ark. 2009). Buhmann ve arkadaşlarının (2003) hiç ilaç kullanmamış hastalar ile yaptığı görev temelli bir fMRG çalışmasında, primer motor korteksin hipoaktivite gösterdiği ve L-dopa kullanımı ile aktivasyonun arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada dopamin kullanımıyla birlikte Parkinson hastalarında motor kortekste bir reorganizasyonun gerçekleştiği düşünülmüştür. Kelly ve arkadaşları (2009) L-dopanın etkisini sağlıklı katılımcılar üzerinde çalışmış ve L-dopa alımı ile birlikte striatum ile cerebellum ve beyin sapı arasındaki bağlantısallığın arttığı saptanmıştır. Buna karşın, Hacker ve arkadaşlarının (2012) tedavi altındaki Parkinson hastaları ile yaptığı bir dd-fMRG çalışmasında ise striatum ile beyin sapı arasındaki bağlantısallığın sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu bulunmuş ve L-dopanın Parkinson hastalarındaki fonksiyonel bağlantısallığı tamamen normalize edemediği düşünülmüştür. Ayrıca, Haslinger ve arkadaşlarının (2001) Parkinson hastalarının açık ve kapalı (on/off state) dönemlerinde kayıt aldıkları bir fMRG çalışmasında, PH'de motor korteks aktivasyonun her iki koşulda da sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda Parkinson hastalarındaki tremorun hareket artefaktlarına sebep olacağı düşünülerek tüm MRG kayıtları anti-parkinson ilaç tedavileri devam ederken gerçekleştirilmiştir. Önceki çalışmalar göz önüne alındığında, çalışmamızda elde ettiğimiz sensorimotor kortekste ki bağlantısallık artışı bulgusu Parkinson hastalığında striato-kortikal motor devredeki bozulmaya karşılık kompensatuar bir mekanizmanın geliştiğini işaret ediyor olabilir.

Lojistik regresyon analizinde, sağ frontoparietal ağda PH-KN grubunda SK grubuna göre bağlantısallığın azaldığı gözlenmiştir. Çalışmamızda, FPN ağı için PH-HKB ve SK grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamış olsa da bu ağ için gruplardaki ortalama ekspresyon skorlarına bakıldığında PH-HKB grubuna ait ortalama ekspresyon skorlarının SK grubuna göre daha düşük olduğu görülmektedir. Amboni ve arkadaşlarının (2015) Parkinson hastaları ile yaptığı bir dd-fMRG çalışmasında, FPN ağında PH-HKB grubunda bağlantısallığın azaldığı gözlenmiş, PH-KN ile SK grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşın Peraza ve arkadaşlarının (2017) ddfMRG çalışmasında, FPN ağı için PH-KN ve SK grupları arasında fark bulunmuş ve FPN ağında PH-KN grubunda SK grubuna göre bağlantısallığın daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda bizim çalışmamızda, FPN ağında PH-KN grubunda SK grubuna göre daha düşük bağlantısallığın gözlenmesi önceki bu çalışmayı desteklemektedir.

5.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulgularının PH-HKB ile İlişkisi

Çalışmamızda DTG verilerinin analizi için ROI temelli analiz ve voksel temelli analiz yöntemleri kullanılmıştır. ROI temelli analizde, JHU atlasında tanımlanan 20 ROI için hesaplanan ortalama FA değerleri gruplar arasında tek yönlü ANOVA ile karşılaştırıldığında, PH-HKB grubunda SK grubuna göre sol SLF ve sol SLF-temporal bölümde FA değerlerinin düştüğü saptanmıştır. Çalışmamızda voksel temelli analiz yöntemi, ROI temelli analizde elde edilen bulguları desteklemek ve grup farklarını daha detaylı analiz etmek için uygulanmıştır. Her iki analizde belirgin olarak SK ve PH-HKB grupları arasında SLF’de FA değerlerinin düştüğü ve ayrıca ROI temelli analiz ile bu bölgede MD değerlerinin arttığı gözlenmiştir. SLF, parietal, oksipital, temporal ve frontal lobları birbirine bağlayan asosiyasyon liflerinden oluşan geniş bir ak madde yolağıdır (Schmahmann ve ark. 2008). Yapısal heterojenitesinden dolayı SLF’nin dikkat, dil, bellek, motor ve görsel-mekansal işlevler gibi birçok nöral süreçle ilişkili

olduğu bilinmektedir (Mesulam 1998; Makris ve ark. 2005). Agosta ve arkadaşlarının (2014) Parkinson hastaları ile yaptıkları bir DTG çalışmasında, PH-HKB grubunda SK grubuna göre SLF'de FA değerlerinin düştüğünü saptanmıştır. Hattori ve arkadaşlarının (2012) DTG çalışmasında ise hem PH-HKB hem de PHD hastalarında SK grubuna göre SLF'de FA değerlerinin düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi SK ile PH-KN grupları arasında FA değerleri açısından bir fark bulunamamıştır. Bu bakımdan çalışmamızdaki bulgular daha önceki bu çalışmalardaki bulguları desteklemektedir. Gerçekleştirdiğimiz korelasyon analizlerinde SLF ve SLF-temporal bölüme ait FA değerlerinin semantik akıcılık ve WKET ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Matsui ve arkadaşlarının (2007) Parkinson hastaları ile yaptıkları bir DTG çalışmasında WKET'de başarısız olan PH grubunda parietal ak maddede FA değerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Williams-Gray ve arkadaşlarının (2009) Parkinson hastaları ile yaptığı boylamsal çalışmada, semantik akıcılıktaki azalmanın PHD için öngörücü bir faktör olduğu saptanmış ve bu çalışmada semantik akıcılıktaki azalma gibi parietal ve temporal bölgelerle ilişkili kognitif bozulmaların PHD için ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda PH-HKB grubunda, SLF'de düşük FA değerlerinin ve artmış MD değerlerinin saptanması bu bölgede belirgin bir yapısal değişimin olduğunu göstermektedir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, SLF'deki yapısal değişikliklerin PH-HKB için ayırt edici bir patern ve PHD için öngörücü bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda voksel temelli analizde, PH-HKB ile SK ve PH-HKB ile PH-KN grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Literatürde bulgularımıza benzer olarak PH-HKB ve PHD gruplarında, ILF, IFOF ve unsinat fasikülde FA değerlerinin azaldığını saptayan çalışmalar mevcuttur (Hattori ve ark. 2012; Agosta ve ark. 2014). Çalışmamızda ayrıca ROI temelli analizden elde edilen MD değerlerinin PH-HKB grubunda hem SK hem de PH-KN gruplarına kıyasla IFOF, ILF, SLF, unsinat fasikül ve forseps majorde arttığı saptanmıştır. FA ve MD değerleri açısından grup farklılıklarının olduğu ROI'ler voksel temelli analiz sonucundaki bölgeler ile örtüşmektedir. ROI temelli analizde çoklu karşılaştırmalarda yalnızca PH-HKB ile SK grupları arasında SLF'de anlamlı fark gözlenmiş, MD farklılıkları ise daha fazla ROI'de belirgin hale gelmiştir. Duncan ve arkadaşlarının (2016) Parkinson hastaları ile yaptıkları bir DTG çalışmasında FA değerlerinde farklılık gözlenmezken MD değerlerinde belirgin farkların olduğu saptanmış ve hastalık boyunca FA değerlerindeki değişimin MD

değerlerindeki değişimden daha geç ortaya çıktığı düşünülmüştür. Bu bağlamda, bizim çalışmamızdaki ROI temelli analiz sonuçları bu çalışmadaki hipotezi doğrulamaktadır.

5.4. Genetik Faktörlerin Nörogörüntüleme Parametrelerine Etkileri

Parkinson hastalığında, COMT Val158Met polimorfizminin ve MAPT genine ait H1 haplotipinin nörogörüntüleme parametrelerine etkilerini incelemek amacıyla çalışmamızdaki tüm PH grubu Val/Val - Met/Met ve H1 homozigot - H2 taşıyıcıları olarak alt gruplara ayrılmıştır. COMT ve MAPT genlerinin nöropsikolojik veriler üzerindeki etkileri incelendiğinde, Val/Val - Met/Met genotipine sahip bireyler arasında ve H1 homozigot - H2 taşıyıcıları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

COMT Val158Met polimorfizmi ile enzimatik aktivitenin 4 kat düştüğü ve dopamin taşıyıcı enzimlerin (DAT; dopamin transporter) prefrontal alanlarda daha az bulunması sebebiyle bu bölgelerde COMT enziminin daha kritik bir rolü olduğu bilinmektedir. Dopaminin parçalanmasından sorumlu olan COMT enziminin prefrontal bölgelerdeki bu kritik rolü sebebiyle birçok çalışmada hem sağlıklı bireylerde hem de Parkinson hastalarında Val158Met polimorfizminin frontal alanlarla ilişkili planlama, çalışma belleği vb. yürütücü işlevler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sağlıklı bireylerde Met alleliyle birlikte yürütücü işlevlerle ilişkili test performansının geliştiği saptanmış ve bu durum düşük enzimatik aktiviteden kaynaklanan prefrontal alandaki yüksek dopamin seviyesi ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, Parkinson hastalarında Met alleliyle birlikte test performansının düştüğü saptanmış ve bu durum erken Parkinson hastalığında frontal alanlardaki hiperdopaminerjik evre ile ilişkilendirilmiştir. F-dopa PET görüntüleme çalışmalarında, erken evre Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere göre striatumda F-dopa tutulumunun düştüğü, prefrontal alanlarda ve anterior singulatta ise tutulumun arttığı saptanmıştır (Rakshi ve ark. 1999; Kaasinen ve ark. 2001). Bu bakımdan değerlendirildiğinde, Parkinson hastalığında Met alleli ile birlikte frontal alanlarda dopamin seviyesinin daha fazla artmış olabileceği ve çok fazla dopaminin kognitif performansı düşürdüğü düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda yürütücü işlevlerle ilişkili Stroop ve WKET test performansları açısından COMT genotipleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Williams-Gray ve arkadaşlarının (2009) Parkinson hastaları ile yaptığı 5 yıllık boylamsal çalışmada ise Parkinson hastalığının erken evrelerinde (<1,6 yıl) Londra Kule testinde Met allelinin artmasıyla birlikte test performansının düştüğü, hastalığın ilerlemesiyle birlikte (>1,6 yıl) Met alleleline sahip

bireylerde test performansının yükseldiği saptanmıştır. COMT genotiplerine ait klinik veriler karşılaştırıldığında Met/Met genotipine sahip bireylerde UPDRS-III motor skorunun daha düşük olduğu saptanmıştır. Literatürde COMT Val158Met polimorfizminin PH'deki motor bulgular ile ilişkisini inceleyen çalışma pek bulunmamaktadır. Sampaio ve arkadaşlarının (2018) Parkinson hastaları ile yaptıkları bir çalışmada Met/Met genotipine sahip Parkinson hastalarında L-dopa ile indüklenen diskinezinin daha fazla görüldüğünü saptanmıştır. Voksel temelli fMRG analizinde, Met/Met genotipine sahip bireylerde Val/Val genotipine sahip bireylere göre dorsal dikkat ağında bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir. Literatürde, Parkinson hastalığında COMT genotiplerinin etkisini inceleyen fMRG çalışmalarının hepsi görev tabanlıdır. Williams-Gray ve arkadaşlarının (2007) Londra kulesi testiyle gerçekleştirdikleri görev tabanlı bir fMRG çalışmasında Parkinson hastalarında Met/Met genotipine sahip bireylerde dorsolateral prefrontal kortekste aktivasyonun azaldığı saptanmıştır. Buna karşın, Stokes ve arkadaşlarının (2011) sağlıklı bireyler ile Londra kulesi testini kullanarak yaptığı görev tabanlı bir fMRG çalışmasında COMT genotipleri arasında frontal aktivasyon açısından bir fark bulunmamıştır. Nombela ve arkadaşlarının (2014) yine Londra kulesi testiyle yaptıkları daha yeni bir fMRG çalışmasında ise dopamin tedavisinin etkisi incelenmiş ve Met/Met genotipine sahip - düşük doz ilaç kullanan bireylerin Met/Met genotipine sahip - yüksek doz ilaç kullanan bireylere göre frontoparietal aktivasyonlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ilaç dozu ile genotipe bağlı sinaptik dopamin seviyesinin dengelendiği durumlarda aktivasyonun arttığı gözlenmiştir. Literatürde, COMT genotiplerinin dinlenme durum ağları üzerindeki etkisini inceleyen bir dd-fMRG çalışması bulunmamaktadır. Parkinson hastalığının ilk evrelerinde striatal dopamin seviyesinin düştüğü ve frontal dopamin seviyesinin çok yükseldiği ve hastalık ilerlediğinde striatal dopamin seviyesi ile birlikte frontal dopamin seviyesinin de düşme gösterdiği bilinmektedir (Kaasinen ve ark. 2001; Brück ve ark. 2006; Brooks ve Piccini 2006). Nombela ve arkadaşlarının (2014) ve Williams-Gray ve arkadaşlarının (2009) çalışmalarındaki hasta grupları yeni tanı koyulmuş erken evre Parkinson hastalarıdır. Bu bakımdan düşünüldüğünde, erken evrede olmayan hastalarımızda Met/Met genotipine sahip bireylerde bağlantısallığın daha yüksek olması, Nombela ve arkadaşlarının vurguladığı gibi dengeye gelen dopamin seviyesinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamız ile Parkinson hastalığında COMT genotiplerinin dinlenme durum ağlarına etkisi ilk kez incelenmiştir. Öte yandan

tedavide kullanılan ilaç dozlarının etkilerinin incelenmemiş olması genotipe dair elde ettiğimiz sonuçlar için kısıtlayıcı bir faktördür ve bu nedenle sonuçlarımız, ilaç dozlarının etkisinin incelendiği ileriki çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

MAPT geni için H1 homozigotu olan bireyler ile H2 taşıyıcıları nöropsikolojik ve klinik veriler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Goris ve arkadaşlarının (2007) MAPT geninin PHD ile ilişkisini araştırdıkları boylamsal bir çalışmada bazal seviyede genotipler arasında klinik ve nöropsikolojik açıdan anlamlı bir fark bulunmamış, ancak 3,5 yıl boyunca hastaların durumu izlendiğinde H1 homozigotu olan bireylerin H2 taşıyıcılarına göre daha hızlı kognitif gerileme gösterdikleri saptanmıştır. Bu bakımdan değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki gruplar arasında bazal seviyede nöropsikolojik ve klinik açıdan fark bulunamaması Goris ve arkadaşlarının (2007) bulgularını desteklemektedir. Çalışmamızda H1 homozigotu ve H2 taşıyıcılarının dd-fMRG verilerine etkileri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde MAPT H1 haplotipinin Parkinson hastalığındaki kognitif süreçlerde etkisini inceleyen çok az fMRG çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda görev tabanlı fMRG uygulanmış ve MAPT H1 homozigotu olan bireylerde frontoparietal alanlarda ve medyal temporal lob bölgelerinde aktivasyonun daha düşük olduğu gözlenmiştir (Nombela ve ark. 2014; Whinder-Rhodes ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda ise MAPT haplotipleri ile ilişkili fonksiyonel ve yapısal bir farklılık gözlenmemiştir. Williams-Gray ve arkadaşlarının (2009) boylamsal çalışmasında, COMT geninin Parkinson demansı için bir risk oluşturmadığı ancak MAPT H1 homozigotu olan bireylerde demans geliştirme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda H1 homozigotu olan bireyler ile H2 taşıyıcıları arasında bazal seviyede kognitif bir fark gözlenmemiştir. Ancak, ileriki bir çalışma ile hasta gruplarımız takip edilirse H1 haplotipinin kognitif veriler üzerindeki etkileri daha belirgin bir hale gelebilir ve gözlenebilecek bu kognitif gerileme ile dinlenme durumu ağları arasında bir ilişki kurulabilir.

5.5. Görsel-Mekansal İşlev Bozukluğuna Göre Ayrılan PH-HKB Alt Gruplarının Nörogörüntüleme Parametreleri

VS-B grubunda VS-N grubuna göre ekstrasatriat lateral görsel ağda azalan bağlantısallık görsel-mekansal bozuklukların nöral kaynağını açıklayabilir. Görsel-mekansal algıyla ilgili performansları düşük olan PH-HKB alt grubunda diğer PH-HKB

olgularına kıyasla elde edilen bu bulgu, literatürde, Parkinson hastalarında gözlenen inferior oksipital girus ve kaudat nukleus arasında azalmış bağlantısallık (Rektorova ve ark. 2012), oksipital kortekse hipoperfüzyon (Abe ve ark. 2003), ve oksipital bölgelerde azalmış bağlantısallıkla (Göttlich ve ark. 2013) ilgili bulguları genişleterek görsel-mekansal bozuklukta ekstrasriat lateral görsel ağın rolünü ortaya koymaktadır.

Öte yandan Cardoso ve arkadaşlarının (2010) Parkinson hastalarında yüz algısı paradigması sırasında fusiform girusta gösterdikleri artmış aktivasyona benzer şekilde, VS-B grubunda dorsal dikkat ağında VS-N grubuna kıyasla, görsel-mekansal bozukluğu kompanse etmeye yönelik olduğunu düşündüğümüz bir bağlantısallık artışı saptanmıştır. Daha ilginç DAN’da gözlenen bu bağlantısallık artışına paralel olarak VS-B grubunda VS-N grubuna göre dikkat çekerlik ağında azalmış bir bağlantısallık bulunmasıdır. DAN’ın hedefe yönelik iradi yukarıdan-aşağıya (top-down) dikkat kapılaması işlevi ile dikkat çekerlik ağının dikkatin beklenmedik ancak ödevle ilintili dış uyaranlara karşı aşağıdan-yukarıya (bottom-up) kaydırılması işlevi arasında karşılıklı denge dikkatin düzenlenmesinde önemlidir (Sidlauskaite ve ark. 2016). Bu çerçevede, birbirini tamamlayıcı ancak görece zıt yönde çalışan SN ve DAN arasında (Vossel ve ark. 2014) görsel-mekansal algıda ikincil görme alanlarının işlev bozukluğunu kompanse etmek için DAN lehine kayan dengenin, dikkat çekerlik ağında bir zayıflamaya yol açması elde ettiğimiz bulguları oldukça iyi açıklamaktadır.

Son olarak VS-B grubunda parahipokampal ağın intrinsek bağlantısallığındaki azalma ise VS-B grubunun aynı zamanda genel kognisyon açısından VS-N grubuna göre daha fazla etkilenmiş olmasıyla ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Sınıflama için sadece görsel test skorları esas alınmasına karşın bu çalışmada elde edilen VS-B grubunun diğer kognitif alanlardaki nöropsikolojik test skorları VS-N grubu ile karşılaştırıldığında MMSE, ACE-R dikkat ve oryantasyon alt skoru ve Stroop test performanslarının VS-B grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda, VS-B grubunda diğer PH-HKB olgularına göre görsel-mekansal algı dışındaki kognitif alanlarda da gözlenen bu farklar parahipokampal ağın fonksiyonundaki bozulmaya bağlı olabilir.

Çalışmamızda, Parkinson hastalığındaki kognitif bozulmaların nörobiyolojik mekanizmalarını incelemek amacıyla genetik faktörler, nöropsikolojik bulgular ve farklı nörogörüntüleme modaliteleri ile kapsamlı bir araştırma yapılmıştır. Literatürdeki PH-

HKB'ler ile ilgili dd-fMRG çalışmalarındaki analizler genellikle standart voksel temelli veya tohum temelli yaklaşımlarla gerçekleştirilmiştir. Bizim çalışmamızda, lojistik regresyon yöntemi ile önceki çalışmalardan farklı olarak PH-HKB'na ve alt tiplerine özgü hastalık haritalarına ulaşılmaya çalışılmıştır. Belirlenen ağ kombinasyonları incelendiğinde, DMN-PCC ağı ve görsel ağların PH'de kognitif gerilemeyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ayrıca literatürden farklı olarak görsel-mekansal bozulmalarla ilgili PH-HKB alt grupları oluşturulmuş ve görsel-mekansal bozulmalara ilişkin SN ve DAN ağları arasında belirgin bir zıt yönlü ilişkinin olduğu gözlenerek, görsel-mekansal bozulmalara karşılık DAN ağında kompensatuar bir mekanizmanın geliştiği düşünülmüştür. Çalışmamızda ilk kez, Parkinson hastalığında MAPT ve COMT genetik faktörlerinin dinlenme durum ağları ve ak madde yollarındaki etkileri incelenmiş ve Met/Met genotipine sahip Parkinson hastalarında DAN ağında fonksiyonel bağlantısallığın değiştiği gözlenmiştir. Fonksiyonel bulguların yanı sıra DTG verilerinin analizi ile SLF'de PH-HKB grubunda belirgin bir ak madde değişiminin olduğu gözlenmiş ve bu bulgunun PHD için öngörücü bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak, çalışmamızda PH-HKB karakterizasyonunu sağlayabilecek fonksiyonel ve yapısal kognitif bozulma paternleri elde edilmiş ve farklı modalitelerle elde ettiğimiz tüm bu bulgular Parkinson hastalığındaki kognitif bozulmaların nörobiyolojik mekanizmalarına ışık tutmuştur.

KAYNAKLAR

Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J. ve ark. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. *Neurology*, **75**, 1062-1069.

Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., Larsen, J. P. ve Ballard, C. (2005). Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Annals of neurology*, **58**, 773-776.

Abe, Y., Kachi, T., Kato, T., Arahata, Y., Yamada, T., Washimi, Y. ve ark. (2003). Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **74**, 419-422.

Adler, C. H., Caviness, J. N., Sabbagh, M. N., Shill, H. A., Connor, D. J. ve Sue, L. (2010). Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta neuropathologica*, **120**, 827-828.

Agosta, F., Canu, E., Stefanova, E., Sarro, L., Tomić, A., Špica, V. ve ark. (2014). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Human brain mapping*, **35**, 1921-1929.

Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G. B. ve Filippi, M. (2012). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiology of aging*, **33**, 1564-1578.

Albin, R. L., Young, A. B. ve Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, **12**, 366-375.

Alexander, G. E., DeLong, M. R. ve Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, **9**, 357-381.

Amboni, M., Tessitore, A., Esposito, F., Santangelo, G., Picillo, M., Vitale, C. ve ark. (2015). Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, **262**, 425-434.

Baggio, H. C., Segura, B., Sala-Llloch, R., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y. ve ark. (2015). Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, **36**, 199-212.

Bedard, P., Larochelle, L., Parent, A. ve Poirier, L. J. (1969). The nigrostriatal pathway: A correlative study based on neuroanatomical and neurochemical criteria in the cat and the monkey. *Experimental neurology*, **25**, 365-377.

Benton, A. L., Hamsher, K. D., Varney, N. R. ve Spreen, O. (1983). *Judgment of line orientation*. New York: Oxford University Press.

Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T. ve ark. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **29**, 454-462.

Blain, C. R. V., Barker, G. J., Jarosz, J. M., Coyle, N. A., Landau, S., Brown, R. G. ve ark. (2006). Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology*, **67**, 2199-2205.

Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanco, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M. ve ark. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of neurology*, **253**, 242-247.

Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Ivanco, L. S., Lopresti, B., Koeppe, R. A., Davis, J. G. ve ark. (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Archives of neurology*, **60**, 1745-1748.

Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K. ve Rocca, W. A. (2000). Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex- specific incidence of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **15**, 819-825.

Braak, H., de Vos, R. A., Bohl, J. ve Del Tredici, K. (2006). Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience letters*, **396**, 67-72.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J. ve Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, **24**, 197-211.

Brooks, D. J. ve Piccini, P. (2006). Imaging in Parkinson's disease: the role of monoamines in behavior. *Biological psychiatry*, **59**, 908-918.

Brück, A., Aalto, S., Nurmi, E., Vahlberg, T., Bergman, J. ve Rinne, J. O. (2006). Striatal subregional 6-[18F] fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease: A two-year follow-up study. *Movement Disorders*, **21**, 958-963.

Brück, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, T. ve Rinne, J. O. (2004). Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **75**, 1467-1469.

Buhmann, C., Glauche, V., Stürenburg, H. J., Oechsner, M., Weiller, C. ve Büchel, C. (2003). Pharmacologically modulated fMRI---cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients. *Brain*, **126**, 451-461.

Buongiorno, M., Compta, Y. ve Martí, M. J. (2011). Amyloid- β and τ biomarkers in Parkinson's disease-dementia. *Journal of the neurological sciences*, **310**, 25-30.

Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D. ve O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, **127**, 791-800.

Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D. ve Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human brain mapping*, **14**, 140-151.

Cardoso, E. F., Fregni, F., Maia, F. M., Melo, L. M., Sato, J. R., Cruz, A. C. ve ark. (2010). Abnormal visual activation in Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, **25**, 1590-1596.

Cerasa, A., Novellino, F. ve Quattrone, A. (2016). Connectivity Changes in Parkinson's Disease. *Current neurology and neuroscience reports*, **16**, 91.

Chen, B., Fan, G. G., Liu, H. ve Wang, S. (2015). Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *European journal of radiology*, **84**, 1318-1324.

Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S. ve ark. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *The American Journal of Human Genetics*, **75**, 807-821.

Clayton, D. F. ve George, J. M. (1999). Synucleins in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Journal of neuroscience research*, **58**, 120-129.

Clinton, L. K., Blurton-Jones, M., Myczek, K., Trojanowski, J. Q. ve LaFerla, F. M. (2010). Synergistic interactions between A β , tau, and α -synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline. *Journal of Neuroscience*, **30**, 7281-7289.

Compta, Y., Parkkinen, L., O'sullivan, S. S., Vandrovcova, J., Holton, J. L., Collins, C. ve ark. (2011). Lewy-and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important?. *Brain*, **134**, 1493-1505.

Cooper, J. A., Sagar, H. J., Tidswell, P. ve Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain*, **117**, 517-529.

Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, **21**, 1636-1644.

Dalaker, T. O., Zivadinov, R., Ramasamy, D. P., Beyer, M. K., Alves, G., Bronnick, K. S. ve ark. (2011). Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **26**, 297-301.

Dauer, W. ve Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, **39**, 889-909.

De Lau, L. M. ve Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, **5**, 525-535.

Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M. ve ark. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*, **8**, 1150-1157.

Dineen, R. A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C. M., Morgan, P. S., Constantinescu, C. S. ve ark. (2009). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*, **132**, 239-249.

Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of disease*, **46**, 527-552.

Dubbelink, K. T. O., Schoonheim, M. M., Deijen, J. B., Twisk, J. W., Barkhof, F. ve Berendse, H. W. (2014). Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology*, **83**, 2046-2053.

Duncan, G. W., Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Brooks, D. J., Barker, R. A. ve ark. (2016). Gray and white matter imaging: a biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?. *Movement Disorders*, **31**, 103-110.

Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 6917-6922.

Emre M. (2012). *Nöroloji Temel Kitabı*. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C. ve Mizuno, Y. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders*, **22**, 1689-1707.

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

Fallon, S. J., Williams-Gray, C. H., Barker, R. A., Owen, A. M. ve Hampshire, A. (2012). Prefrontal dopamine levels determine the balance between cognitive stability and flexibility. *Cerebral Cortex*, **23**, 361-369.

Foltynie, T., Goldberg, T. E., Lewis, S. G., Blackwell, A. D., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R. ve ark. (2004). Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val158met polymorphism. *Movement Disorders*, **19**, 885-891.

Fox, M. D. ve Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews neuroscience*, **8**, 700.

Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D. ve Frackowiak, R. S. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human brain mapping*, **2**, 189-210.

Fujishiro, H., Frigerio, R., Burnett, M., Klos, K. J., Josephs, K. A., DelleDonne, A. ve ark. (2008). Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **23**(8), 1085-1092.

Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z. V. I., Chase, T. N., Monsma, F. J. ve ark. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, **250**, 1429-1432.

Giasson, B. I., Forman, M. S., Higuchi, M., Golbe, L. I., Graves, C. L., Kotzbauer, P. T. ve ark. (2003). Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein. *Science*, **300**, 636-640.

Goedert, M. (2015). Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science*, **349**, 1255555.

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P. ve ark. (2008). Movement Disorder Society- sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders*, **23**, 2129-2170.

Goldman-Rakic, P. S., Muly III, E. C. ve Williams, G. V. (2000). D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research Reviews*, **31**, 295-301.

Goris, A., Williams-Gray, C. H., Clark, G. R., Foltynie, T., Lewis, S. J., Brown, J. ve ark. (2007). Tau and α -synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Annals of neurology*, **62**, 145-153.

Göttlich, M., Münte, T. F., Heldmann, M., Kasten, M., Hagenah, J. ve Krämer, U. M. (2013). Altered resting state brain networks in Parkinson's disease. *PloS one*, **8**, e77336.

Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L. ve Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 4637-4642.

Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J., Leenders, K. L., Eshuis, S. ve ark. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **78**, 819-824.

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.

Hallett, M. (2003). Parkinson revisited: pathophysiology of motor signs. *Advances in neurology*, **91**, 19-28.

Hanganu, A., Bedetti, C., Degroot, C., Mejia-Constain, B., Lafontaine, A. L., Soland, V. ve ark. (2014). Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain*, **137**, 1120-1129.

Haslinger, B., Erhard, P., Kämpfe, N., Boecker, H., Rummeny, E., Schwaiger, M. ve ark. (2001). Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, **124**, 558-570.

Hattori, T., Orimo, S., Aoki, S., Ito, K., Abe, O., Amano, A. ve ark. (2012). Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, **33**, 727-739.

Heaton, R. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.

Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G. ve Trafficante, R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*, **20**, 190-199.

Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M. ve Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders*, **23**, 837-844.

Hirsch, E. C., Jenner, P. ve Przedborski, S. (2013). Pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **28**, 24-30.

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. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **55**, 181-184.

Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Tolosa, E., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Bargallo, N. ve Zarei, M. (2009). Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, **30**, 1162-1171.

Iranzo, A., Molinuevo, J.L., Santamaria, J., Serradell, M., Marti, M.J., Valldeoriola, F. ve ark. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurology*, **5**, 572-7.

Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., Van Deerlin, V. ve ark. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of neurology*, **72**, 587-598.

Ishizawa, T., Mattila, P., Davies, P., Wang, D. ve Dickson, D. W. (2003). Colocalization of tau and alpha-synuclein epitopes in Lewy bodies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **62**, 389-397.

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **79**, 368-376.

Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D. ve Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders*, **21**, 1343-1349.

Jellinger, K. A. (1991). Pathology of Parkinson's disease. *Molecular and Chemical Neuropathology*, **14**, 153-197.

Jellinger, K. A. (2010). Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta neuropathologica*, **120**, 829-830.

Kaasinen, V., Nurmi, E., Brück, A., Eskola, O., Bergman, J., Solin, O. ve ark. (2001). Increased frontal [18F] fluorodopa uptake in early Parkinson's disease: sex differences in the prefrontal cortex. *Brain*, **124**, 1125-1130.

Karakaş, S. (2004). *BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*. Ankara: Dizayn Ofset.

Karakaş, S., Eski, R. ve Başer, E. (1997). Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu. Bilnot bataryası. 32. ulusal nöroloji kongresi kitabı, Türk nöroloji dergisi. İstanbul.

Kehagia, A. A., Barker, R. A. ve Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, **9**, 1200-1213.

Kehagia, A. A., Barker, R. A. ve Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative diseases*, **11**, 79-92.

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. *Journal of Neuroscience*, **29**, 7364-7378.

Kempster, P. A., O'Sullivan, S. S., Holton, J. L., Revesz, T. ve Lees, A. J. (2010). Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, **133**, 1755-1762.

Lanciego, J. L., Luquin, N. ve Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, **2**, a009621.

Lee, V. M., Giasson, B. I. ve Trojanowski, J. Q. (2004). More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and α -synuclein in neurodegenerative diseases. *Trends in neurosciences*, **27**, 129-134.

Lehosit, J. B. ve Cloud, L. J. (2015). Early Parkinsonism: Distinguishing Idiopathic Parkinson's Disease from Other Syndromes. *JCOM*, **22**(6).

Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B. ve ark. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*, **17**, 1221-1226.

Lewis, D. A., Melchitzky, D. S., Sesack, S. R., Whitehead, R. E., Auh, S. ve Sampson, A. (2001). Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: regional, laminar, and ultrastructural localization. *Journal of Comparative Neurology*, **432**, 119-136.

Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B. ve ark. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement disorders*, **26**, 1814-1824.

Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I. ve Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, **27**, 349-356.

MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological bulletin*, **109**, 163.

Mak, E., Su, L., Williams, G. B., Firbank, M. J., Lawson, R. A., Yarnall, A. J. ve ark. (2015). Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, **138**, 2974-2986.

Makris, N., Kennedy, D. N., McInerney, S., Sorensen, A. G., Wang, R., Caviness Jr, V. S. ve ark. (2004). Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cerebral cortex*, **15**, 854-869.

Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T. ve Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry*, **159**, 652-654.

Maslah, E., Rockenstein, E., Veinbergs, I., Sagara, Y., Mallory, M., Hashimoto, M. ve ark. (2001). β -Amyloid peptides enhance α -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 12245-12250.

Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Komatsu, K., Kubori, T. ve ark. (2007). Wisconsin Card Sorting Test in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta Neurologica Scandinavica*, **116**, 108-112.

Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J. ve ark. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **83**, 188-194.

Mesulam, M.M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, **121**, 1013-1052.

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**, 1078-1085.

Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., von Ahsen, N., Bibl, M., Steinacker, P., Brechlin, P. ve ark. (2006). Beta-amlyoid 1–42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, **22**, 200-208.

Neumann, M., Müller, V., Kretschmar, H. A., Haass, C. ve Kahle, P. J. (2004). Regional distribution of proteinase K-resistant α -synuclein correlates with Lewy body disease stage. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **63**, 1225-1235.

Nombela, C., Rowe, J. B., Winder-Rhodes, S. E., Hampshire, A., Owen, A. M., Breen, D. P. ve ark. (2014). Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, **137**, 2743-2758.

Nussbaum, R. L. ve Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, **348**, 1356-1364.

Obeso, J. A., Guridi, J., Obeso, J. A. ve DeLong, M. (1997). Surgery for Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **62**, 2.

Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N. ve ark. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, **23**, S8-S19.

Orimo, S., Uchihara, T., Nakamura, A., Mori, F., Kakita, A. ve Wakabayashi, K. (2007). Axonal α -synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*, **131**, 642-650.

Parnetti, L., Tiraboschi, P., Lanari, A., Peducci, M., Padiglioni, C., D'Amore, C. ve ark. (2008). Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biological psychiatry*, **64**, 850-855.

Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B. ve Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease A 5-year population-based study. *Neurology*, **88**, 767-774.

Penney, J. B. ve Young, A. B. (1986). Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. *Movement Disorders*, **1**, 3-15.

Peraza, L. R., Nesbitt, D., Lawson, R. A., Duncan, G. W., Yarnall, A. J., Khoo, T. K. ve ark. (2017). Intra-and inter-network functional alterations in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Human brain mapping*, **38**, 1702-1715.

Pereira, J. B., Svenningsson, P., Weintraub, D., Brønnick, K., Lebedev, A., Westman, E. ve ark. (2014). Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*, **82**, 2017-2025.

Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*, **12**, 323-330.

Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V. ve Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, **275**, 214-228.

Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W. W. ve Frisoni, G. B. (2011). Functional network disruption in the degenerative dementias. *The Lancet Neurology*, **10**, 829-843.

Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain connectivity*, **1**, 3-12.

Rajput, A. H., Rozdilsky, B. ve Ang, L. (1991). Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. *Neurology*, **41**, 1298-1298.

Rakshi, J. S., Uema, T., Ito, K., Bailey, D. L., Morrish, P. K., Ashburner, J. ve ark. (1999). Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease A 3D [18F] dopa-PET study. *Brain*, **122**, 1637-1650.

Ramírez-Ruiz, B., Martí, M. J., Tolosa, E., Bartrés-Faz, D., Summerfield, C., Salgado-Pineda, P. ve ark. (2005). Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of neurology*, **252**, 1345-1352.

Rektorova, I., Krajcovicova, L., Marecek, R. ve Mikl, M. (2012). Default mode network and extrastriate visual resting state network in patients with Parkinson's disease dementia. *Neurodegenerative Diseases*, **10**, 232-237.

Reyes, M. A., Lloret, S. P., Gerscovich, E. R., Martin, M. E., Leiguarda, R. ve Merello, M. (2009). Addenbrooke's Cognitive Examination validation in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, **16**, 142-147.

Rottach, K. G., Riley, D. E., DiScenna, A. O., Zivotofsky, A. Z. ve Leigh, R. J. (1996). Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Annals of neurology*, **39**, 368-377.

Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C. ve ark. (2000). Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*, **123**, 394-403.

Sala-Llonch, R., Arenaza-Urquijo, E. M., Valls-Pedret, C., Vidal-Piñeiro, D., Bargalló, N., Junqué, C. ve ark. (2012). Dynamic functional reorganizations and relationship with working memory performance in healthy aging. *Frontiers in human neuroscience*, **6**, 152.

Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H. Y., Das, S., Weinberger, D. R. ve ark. (2010). Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiology of aging*, **31**, 839-852.

Sampaio, T. F., dos Santos, E. U. D., de Lima, G. D. C., dos Anjos, R. S. G., da Silva, R. C., Asano, A. G. C. ve ark. (2018). MAO-B and COMT Genetic Variations Associated With Levodopa Treatment Response in Patients With Parkinson's Disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1-7.

Sandrone, S. (2012). The brain as a crystal ball: the predictive potential of default mode network. *Frontiers in human neuroscience*, **6**, 261.

Savica, R., Cannon-Albright, L. A. ve Pulst, S. (2016). Familial aggregation of Parkinson disease in Utah A population-based analysis using death certificates. *Neurology Genetics*, **2**, e65.

Schapira, A. H., Chaudhuri, K. R. ve Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **18**, 435.

Schmahmann, J. D., Smith, E. E., Eichler, F. S. ve Filley, C. M. (2008). Cerebral white matter. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1142**, 266-309.

Schocke, M. F. H., Seppi, K., Esterhammer, R., Kremser, C., Jaschke, W., Poewe, W. ve ark. (2002). Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*, **58**, 575-580.

Segura, B., Baggio, H. C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Garcia-Diaz, A. I. ve ark. (2014). Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **29**, 1495-1503.

Setó-Salvia, N., Clarimón, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., Combarros, O. ve ark. (2011). Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. *Archives of neurology*, **68**, 359-364.

Shults, C. W. (2006). Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 1661-1668.

Sidlauskaite, J., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H. ve Wiersema, J. R. (2016). Altered intrinsic organisation of brain networks implicated in attentional processes in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state study of attention, default mode and salience network connectivity. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, **266**, 349-357.

Smith, A. (1968) *The Symbol-Digit Modalities Test: A Neuropsychologic Test of Learning and Other Cerebral Disorders*. Seattle: Learning Disorders.

Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E. ve ark. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106**, 13040-13045.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E. ve ark. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, **31**, 1487-1505.

Song, S. K., Lee, J. E., Park, H. J., Sohn, Y. H., Lee, J. D. ve Lee, P. H. (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement Disorders*, **26**, 289-296.

Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R. ve Goedert, M. (1997). α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, **388**, 839.

Spreng, R. N., Sepulcre, J., Turner, G. R., Stevens, W. D. ve Schacter, D. L. (2013). Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain. *Journal of cognitive neuroscience*, **25**, 74-86.

Spreng, R. N., Stevens, W. D., Chamberlain, J. P., Gilmore, A. W. ve Schacter, D. L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *Neuroimage*, **53**, 303-317.

Stefansson, H., Helgason, A., Thorleifsson, G., Steinthorsdottir, V., Masson, G., Barnard, J. ve ark. (2005). A common inversion under selection in Europeans. *Nature genetics*, **37**, 129.

Stokes, P. R., Rhodes, R. A., Grasby, P. M. ve Mehta, M. A. (2011). The effects of the COMT val 108/158 met polymorphism on BOLD activation during working memory, planning, and response inhibition: a role for the posterior cingulate cortex?. *Neuropsychopharmacology*, **36**, 763.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, **18**, 643.

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

Tranel, D., Vianna, E., Manzel, K., Damasio, H. ve Grabowski, T. (2009). Neuroanatomical correlates of the Benton facial recognition test and judgment of line orientation test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, **31**, 219-233.

Tunbridge, E., Burnet, P. W., Sodhi, M. S. ve Harrison, P. J. (2004). Catechol- o- methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Synapse*, **51**, 112-118.

Tysnes, O. B. ve Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, **124**, 901-905.

Uysal Cantürk, P., Hanağası, H. A., Bilgiç, B., Gürvit, H. ve Emre, M. (2018). An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, **25**, 148-153.

von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W. ve ark. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, **15**, 473-490.

Vossel, S., Geng, J. J. ve Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist*, **20**, 150-159.

Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E., & Ikuta, F. (1988). Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta neuropathologica*, **76**, 217-221.

Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W. ve ark. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, **132**, 2958-2969.

Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Robbins, T. W., Owen, A. M. ve Barker, R. A. (2007). Catechol O-methyltransferase Val158Met genotype influences frontoparietal activity during planning in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, **27**, 4832-4838.

Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W. ve ark. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **84**, 1258-1264.

Winder-Rhodes, S. E., Hampshire, A., Rowe, J. B., Peelle, J. E., Robbins, T. W., Owen, A. M. ve ark. (2015). Association between MAPT haplotype and memory function in patients with Parkinson's disease and healthy aging individuals. *Neurobiology of aging*, **36**, 1519-1528.

Wu, T., Long, X., Wang, L., Hallett, M., Zang, Y., Li, K. ve Chan, P. (2011). Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, **32**, 1443-1457.

Wu, T., Wang, L., Chen, Y., Zhao, C., Li, K. ve Chan, P. (2009). Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, **460**, 6-10.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. ve ark. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, **17**, 37-49.

ETİK KURUL KARARI

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



Sayı : 1882

Tarih : 16.11.2015

Konu : Sayın Prof. Dr. Erdem TÜZÜN

**Sayın Prof. Dr. Erdem TÜZÜN
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü**

İlgi : Deneysel Tıp Araştırma Sinir Bilim Ana Bilim Dalının 27.10.2015 tarihli 236 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Uzm. Biyolog Ani KIÇIK in yürüteceği 2015/1853 dosya numaralı "Parkinson Hastalığında Görülen Kognitif Bozulmanın Nörobiyolojik Mekanizmalarının Nörogörüntüleme ve Genetik Yaklaşımlarla İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 13/11/2015 tarih ve 19 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 Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

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	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Parkinson Hastalığında Görülen Kognitif Bozulmanın Nörobiyolojik Mekanizmalarının Nörogörüntüleme ve Genetik Yaklaşımlarla İncelenmesi"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Erdem TÜZÜN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim 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 □

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Parkinson Hastalığında Görülen Kognitif Bozulmanın Nörobiyolojik Mekanizmalarının Nörogörüntüleme ve Genetik Yaklaşımlarla İncelenmesi"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.11.2015		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	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, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:19	Tarih: 13/11/2015		
	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Erdem TÜZÜN 'ün sorumluluğunda ve Uzm. Biyolog Ani KİÇİK 'ın 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. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI

* :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.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PARKİNSON HASTALIĞINDA GÖRÜLEN KOGNİTİF BOZULMANIN NÖROBİYOLOJİK MEKANİZMALARININ GENETİK VE NÖROGÖRÜNTÜLEME YAKLAŞIMLARIYLA İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

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

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
2	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.necdetozcakar.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	library.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
7	TUTAR, Esen, KÖKSALAN, Elif and AKYOL, İsmail. "Gıdalarda Bulunan Mikrobiyal Patojenlerin Karakterizasyonunda ",	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ani	Soyadı	Kıçık
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	27.06.1988
Uyruğu	TC	TC Kim No	39067437956
Email	anikicik@gmail.com	Tel	05554426721

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi	2018
Yük.Lis.	İstanbul Teknik Üniversitesi	2012
Lisans	Haliç Üniversitesi	2009
Lise	Özel Getronagan Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Saha Koordinatörü	ADDIA Klinik Projesi	2017 -
2.	Proje Uzman Yardımcısı	İSTKA Projesi - İstanbul Şehir Üniversitesi	2013 - 2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	75		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	iyi
MR analiz programları	iyi

Yayınları/Tebligleri

- Erdogdu E., **Kıçık A.**, Buker S., Tufekcioglu Z., Arslan D.B., Cengiz S., Ozturk-Isik E., Bilgic B., Hanagasi H., Ulug A.M., Eroğlu C.B., Demiralp T., Gurvit H. Functional connectivity changes at different stages of cognitive decline in Parkinson's disease. Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2017, Vancouver, Kanada.
- Arslan D.B., Cengiz S., **Kıçık A.**, Erdogdu E., Buker S., Tufekcioglu Z., Ulug A.M., Bilgic B., Hanagasi H., Gurvit H., Demiralp T., Ozturk-Isik Esin. Association of Arterial Spin Labeling MRI with Neurophysiological Test Scores in Parkinson's Disease. Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2017, Vancouver, Kanada.
- Cengiz S., Arslan D.B., **Kıçık A.**, Erdogdu E., Buker S., Tufekcioglu Z., Ulug A.M., Bilgic B., Hanagasi H., Gurvit H., Demiralp T., Ozturk-Isik Esin. Correlation of MRSI based biomarkers and neuropsychological test scores in Parkinson's disease at 3T. Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2017, Vancouver, Kanada.
- Cengiz S., Arslan D.B., **Kıçık A.**, Erdogdu E., Buker S., Tufekcioglu Z., Ulug A.M., Bilgic B., Hanagasi H., Gurvit H., Demiralp T., Ozturk-Isik Esin. Correlation of cerebral perfusion and metabolic biomarkers in Parkinson's disease with mild cognitive impairment using ASL-MRI and 1H-MRSI at 3T. Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2017, Vancouver, Kanada.
- **Kıçık A.**, Erdogdu E., Tufekcioglu Z., Arslan D.B., Cengiz S., Buker S., Bilgic B., Hanagasi H., Ulug A.M., Eroğlu C.B., Tüzün E., Demiralp T., Gurvit H., Ozturk-Isik E. Parkinson hastalığında kognitif bozulma ve beynin fonksiyonel bağlantısallık ağları, 15. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 2017, Sakarya.
- Ozturk-Isik E., Cengiz S., Arslan D.B., **Kıçık A.**, Erdogdu E., Tufekcioglu Z., Bilgic B., Hanagasi H., Ulug A.M., Demiralp T., Gurvit H. Machine Learning for Classification of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Based on Multiparametric MRI at 3T. Organization for European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB), 2017, Barselona, İspanya.
- Arslan D.B., **Kıçık A.**, Erdogdu E., Cengiz S., Erdogdu E., Buker S., Tufekcioglu Z., Ulug A.M., Bilgic B., Hanagasi H., Gurvit H., Demiralp T., Tüzün E., Hanagasi H., Ozturk-Isik E. Cerebral Perfusion Correlates of MAPT and COMT Genotypes for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease at 3T. International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 25th Annual Conference, 2017, Honolulu, HI.
- Cengiz S., **Kıçık A.**, Erdogdu E., Arslan D.B., Buker S., Tufekcioglu Z., Ulug A.M., Bilgic B., Gurvit H., Demiralp T., Tüzün E., Hanagasi H., Ozturk-Isik E. Comparison of MR spectroscopic imaging findings between different MAPT and COMT genotypes

of cognitively normal or mild cognitively impaired Parkinson's disease patients at 3T. International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 25th Annual Conference, 2017, Honolulu, HI.

- Ulug A.M., Ozturk-Isik E., **Kıçık A.**, Erdogdu E., Cengiz S., Arslan D.B., Bayram A., Ulaşoğlu-Yıldız C., Kurt E., Tufekcioglu Z., Bilgic B., Hanagasi H., Gurvit H., Demiralp T., Gurvit H. Diffusion discriminant for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 25th Annual Conference, 2017, Honolulu, HI.
- Sirin İnan N.G., Kurt E., Ulaşoğlu Yıldız C., **Kıçık A.**, Karaaslan Z., Bayram A., Demiralp T., Gürses C. A functional connectivity analysis of patients with temporal lobe epilepsy with different propagation patterns. 16th European Congress of Clinical Neurophysiology (ECCN), 2017, vol.128, pp.228-229, Budapeşte, Macaristan.
- Şirin-İnan N.G., Kurt E., **Kıçık A.**, Karaaslan Z., Ulaşoğlu-Yıldız Ç., Güngör İ., Demiralp T., Gürses C. Electrophysiological ictal patterns and fMRI resting state networks in patients with temporal lobe epilepsy. 14. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 2016, Ankara.
- **Kıçık A.**, Ergül C., Kurt E., Ulaşoğlu Yıldız Ç., Koyuncu A., Demiralp T., Tükel R. Investigation of resting-state functional connectivity in social anxiety disorder. Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2016, Cenevre, İsviçre.
- Kurt E., Şirin N.G., Ulaşoğlu Yıldız Ç., Karaaslan Z., **Kıçık A.**, İpek Güngör., Öztürk-İşık E., Gürses C. Functional Connectivity Networks in Patients with Unilateral and Bilateral Temporal Lobe Epilepsy. Organization for Human Brain Mapping (OHBM) 2016, Cenevre, İsviçre.
- Arslan D.B., Cengiz S., **Kıçık A.**, Erdogdu E., Hatay G.H., Tufekcioglu Z., Bilgic B., Hanagasi H., Ulug A.M., Gurvit H., Demiralp T., Gurvit H., Ozturk-Isik E. Comparison of cerebral blood volume and arterial blood volume between Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition using arterial spin labeling MR at 3T. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) Annual Conference, 2016, Viyana, Avusturya.
- Cengiz S., Arslan D.B., Erdogdu E., **Kıçık A.**, Hatay G.H., Tufekcioglu Z., Bilgic B., Hanagasi H., Ulug A.M., Gurvit H., Demiralp T., Gurvit H., Ozturk-Isik E. Proton MR spectroscopic imaging of Parkinson's disease with mild cognitive impairment or normal cognition registered to MNI152 brain atlas. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) Annual Conference, 2016, Viyana, Avusturya.

- **Kıçık A.**, B ker S., Erdoğdu E., T fek ioğlu Z., Öztürk-Işık E., Bilgiç B., Hanağası H., Uluğ A., Gürvit H. Parkinson hastalığında hafif kognitif bozuklukla ilişkili dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları. 14. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 2016, Ankara.
- Kurt E., Ulaşoğlu-Yıldız  ., **Kıçık A.**, Bakay H., Bilgiç B., T kel R., Demiralp T. Kolaysa olağan mıdır? 14. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 2016, Ankara.
- Ergül C., Koyuncu A., Kurt E., Ulaşoğlu Yıldız  ., **Kıçık A.**, Demiralp T., T kel R. Sosyal anksiyete bozukluğu olan hastalarda işlevsel manyetik rezonans görüntüleme bulgularının incelenmesi.  d le Aday Araştırma Bildirisi. 52. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 2016, Antalya.
- Bülbül  ., Kurt E., Ulaşoğlu Yıldız  ., **Kıçık A.**, Demiralp T., Noyan H.,  ağlar N., Ergül C., Kaya H., Yokuşoğlu  .,  ıkırı lı U.,   ok A. Psikoz için yüksek risk grubundaki bireylerde dinlenim durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme bulgularının sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması.  d le Aday Araştırma Bildirisi. 52. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 2016, Antalya.
- şirin N.G., Karaaslan Z., Güngör  ., Kurt E., Ulaşoğlu Yıldız  ., **Kıçık A.**, Demiralp T., Gürses C. Temporal lob epilepsili hastalarda elektrofizyolojik iktal paternler ve fMRG'de dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2015, Antalya.
- şirin N.G., Kurt E., **Kıçık A.**, Karaaslan Z., Ulaşoğlu Yıldız  ., Güngör  ., Demiralp T., Gürses C. Unilateral ve bilateral temporal lob epilepsili hastalarda fonksiyonel bağlantısallık ağlarının araştırılması. 19. Biyomedikal M hendisliği Ulusal Toplantısı, 2015, İstanbul.
- Kurt E., Erdoğan B., Bayram A., **Kıçık A.**, Demiralp T. Effects of the steady-state visual stimuli on the on-going alpha rhythm. Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2014, Hamburg, Almanya.
- Dinler-Doganay G., Günsel U., **Kıçık A.**, Avcılar  ., Balta B., Isiltan I. A Putative Network of Interactions Controls the Opening and Closing Dynamics of the ATPase Domain of E. Coli Hsp70, DNak, 57th Annual Meeting of the Biophysical Society, 2013, ABD. Biophysical Journal, vol. 104 p571a.
- Dinler-Doganay G., Günsel U., Balta B., Avcılar  ., **Kıçık A.** Investigations of the ATPase Mechanism of HSP70 Molecular Chaperones upon Substrate Binding using Protein Engineering and Computational Techniques. 56th Annual Meeting of the Biophysical Society, 2012, ABD. Biophysical Journal, vol.102, p444a.
- **Kıçık A.**, Gun G., Avcılar  ., Günsel U., Dinler-Doganay G. Investigating linker binding effects to the ATPase domain of Hsp70s through mutational analysis. European

Biotechnology Congress 2011. İstanbul. Current Opinion in Biotechnology, vol. 22, pS87.

- Avcılar İ., Günsel U., **Kıcık A.**, Gun G., Dinler-Doganay G. Investigating allosteric sites that are critical for ATPase activation in Hsp70 molecular chaperone, DnaK, when stimulated by a substrate. 36th FEBS Congress, Biochemistry for Tomorrow's Medicine, 2011, Torino, İtalya. FEBS Journal, vol. 278, p93.
- Avcılar İ., Günsel U., **Kıcık A.**, Gun G., Dinler-Doganay G. Identification of Allosteric Residues in the Atpase Domain of Hsp70 Molecular Chaperones upon Substrate Binding, IV. International Congress of Molecular Medicine, 2011, İstanbul.

Ödülleri

- Sözel bildiri dalında birincilik ödülü: Kurt E., Ulaşoğlu-Yıldız Ç., **Kıçık A.**, Bakay H., Bilgiç B., Tükel R., Demiralp T. Kolaysa olağan mıdır? 14. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 26-29 Mayıs 2016, Ankara
- Poster bildiri dalında ikincilik ödülü: Şirin N.G., Karaaslan Z., Güngör İ., Kurt E., Ulaşoğlu Yıldız Ç., **Kıçık A.**, Demiralp T., Gürses C. Temporal lob epilepsili hastalarda elektrofizyolojik iktal paternler ve fMRG'de dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, 27 Kasım-3 Aralık 2015, Antalya.
- Haliç Üniversitesi Başarı Bursu (2006-2009)