

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

PARKİNSON HASTALIĞI'NDA
"HAFİF KOĞNİTİF BOZUKLUK" TANI
KRİTERLERİNİN DETAYLI NÖROPSİKOLOJİK
TESTLERLE VALİDASYONU

PINAR UYSAL CANTÜRK

DANIŞMAN
PROF.DR.HAŞMET HANAĞASI

SİNİR BİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER

İSTANBUL-2013

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı İleri Nörolojik Bilimler Doktora Programında Pınar UYSAL CANTÜRK tarafından hazırlanan Parkinson Hastalığında "Hafif Kognitif Bozukluk" Tanı Kriterlerinin Detaylı Nöropsikolojik Testlerle Validasyonu başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

27 / 08 / 2013

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı</u>	<u>Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI	İ. Ü. İstanbul Tıp Fak.	Nöroloji Anabilim Dalı
2.Prof. Dr. Hakan GÜRVİT	İ.Ü. İstanbul Tıp Fak.	Nöroloji Anabilim Dalı
3.Prof. Dr. Öget ÖKTEM TANÖR	İst. Bilim Üni. Sosyal Bilimler Enst. Psikoloji Bölümü	
4.Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak.	Fizyoloji Anabilim Dalı
5.Doç. Dr. Erdem TÜZÜN	İ.Ü. Deneysel Tıp Araş. Enst. Sinirbilim Anabilim Dalı	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla 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.

"Ad Soyadı" (İmza)

İTHAF

Hocam Prof.Dr.Öget ÖKTEM TANÖR'e ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tez projemin oluşmasında bana destek veren, tez süresince sürekli danıştığım ve sabırla bana destek olan değerli çalışma arkadaşım Uzm.Dr.Başar Bilgiç'e;

Tez danışmanım Prof.Dr.Haşmet Hanağası ve hocalarım Prof.Dr.Murat Emre ve Prof.Dr.Hakan Gürvit'e;

Dostluğunu Çapa'ya ilk geldiğim yıllardan beri esirgemeyen sekreterimiz Canan Barıkan'a ve Uzm.Dr.Nilgün Pulur'a;

Tez hastalarımı almamda bana yardımcı olan sevgili stajyer öğrencilerimden Melis, Ayşe, Sara, Melike ve Sinem'e;

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalarım ve yakınlarına;

Son olarak değerli eşim Ömür'e, aileme ve değerli hocam Prof.Dr.Öget Öktem Tanör'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PARKİNSON HASTALIĞI	3
2.1.1. TANIMI VE SIKLIĞI	3
2.1.2. PARKİNSON HASTALIĞI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.1.3. NÖROPATOLOJİ.....	6
2.1.4. PARKİNSON HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	6
2.1.4.1. PARKİNSON HASTALIĞININ MOTOR BELİRTİLERİ.....	7
2.1.4.2. PARKİNSON HASTALIĞI'NIN NON-MOTOR BELİRTİLERİ	9
2.1.4.3. PARKİNSON HASTALIĞINDA DAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLER ...	10
2.1.5. TANI.....	15
2.2. PARKİNSON HASTALIĞI'NDA KOGNİTİF BOZUKLUKLAR	16
2.2.1. PARKİNSON HASTALIĞI'NDA KOGNİTİF BOZUKLUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	18
2.3. PARKİNSON HASTALIĞI - HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK.....	21
2.4. PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSI (PHD)	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	33
3.2. NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	33
3.3. DEĞERLENDİRME YAPILAN KOGNİTİF ALANLAR VE UYGULANAN TESTLER	36

3.3.1. TARAMA TESTLERİ.....	36
3.3.2. BELLEK TESTLERİ.....	38
3.3.3. DİKKAT VE ÇALIŞMA BELLEĞİ	38
3.3.4. YÖNETİCİ İŞLEVLER.....	40
3.3.5. DİL İŞLEVLERİ.....	42
3.3.6. AFFEKT DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	43
3.3.7. UYKU VE DAVRANIŞSAL SEMPTOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	43
3.4. TESTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	45
3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	47
4.2. HASTALARIN I.AŞAMA TARAMA TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ	49
4.3. II.AŞAMA İÇİN NÖROPSİKOLOJİK TESTLERLE DEĞERLENDİRME	50
4.4. HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK ALT TİPLERİ	53
4.5. UYKU, DAVRANIŞSAL SEMPTOMLAR VE AFFEKT DEĞİŞİKLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	59
5. TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR	75
FORMLAR	95
ETİK KURUL KARARI	100
ÖZGEÇMİŞ	101

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: MDS'nin önermiş olduğu tarama ölçekleri.....	25
Tablo 2-2: MDS'nin kognitif alanları değerlendirmek için önermiş olduğu testler	25
Tablo 2-3: Parkinson Hastalığı demansının özellikleri (Emre ve ark., 2007)	31
Tablo 2-4: Muhtemel ve mümkün Parkinson Hastalığı Demansı tanı kriterleri (Emre ve ark., 2007b).....	32
Tablo 3-1: Çalışmada Kullanılan Tarama, Nöropsikolojik, Psikiyatrik ve Davranışsal Testler	34
Tablo 3-2: Nöropsikolojik Testler ve ilgili oldukları beyin alanları.....	35
Tablo 4-1: Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik özellikleri, detaylı nöropsikolojik değerlendirme sonucu aldıkları tanı ve oranları.....	47
Tablo 4-2: Dışlama kriterlerine göre kalan hastaların demografik özellikleri.....	48
Tablo 4-3: Gruplar arasında MOCA, MMSE ve ACE-R ortalamaları ve Mann-Whitney U analizi sonuçları	49
Tablo 4-4: MOCA, ACE-R ve MMSE puanları Spearman Korelasyon Analizi (n=68)	49
Tablo 4-5: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Dikkat ve Çalışma Belleği” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68).....	50
Tablo 4-6: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Yönetici İşlevler” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68).....	51
Tablo 4-7: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Görsel-Mekansal İşlevler” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68)	51
Tablo 4-8: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Dil İşlevleri” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68).....	52
Tablo 4-9: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Bellek” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68).....	52
Tablo 4-10: II.Aşama Kriterlere göre PH-HKB tanısı alan hastaların alt tipleri.....	53
Tablo 4-11: MDS'nin Belirlediği II.Aşama HKB Kriterlerine Göre Tarama Testlerinin Kesme Değerleri (n:68)	55
Tablo 4-12: MOCA farklı kesme noktalarında alınan yanlış tanı, sensitivite ve spesifisite yüzdesi	57

Tablo 4-13: MMSE farklı kesme noktalarında alınan yanlış tanı, sensitivite ve spesifisite yüzdesi	58
Tablo 4-14: ACE-R farklı kesme noktalarında alınan yanlış tanı, sensitivite ve spesifisite yüzdesi	59
Tablo 4-15: Psikiyatrik bulguların dağılımı.....	59
Tablo 4-16: Normal kognisyon tanısı almış hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları Spearman korelasyon analizi (n= 45).....	60
Tablo 4-17: PH-HKB tanısı almış hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları Spearman korelasyon analizi (n=34).....	61
Tablo 4-18: PHD tanısı almış hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları Spearman korelasyon analizi (n=7).....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tarama Testleri ROC Eğrisi	56
---	----



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

PH: Parkinson Hastalığı

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

MDS: Hareket Bozuklukları Cemiyeti

PHD: Parkinson Hastalığı Demansı

MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

ACE-R: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası

MMSE: Mini Mental Testi

DRT: Dopaminerjik Replasman Tedavisi

DDS: Dopamin Disregülasyon Sendromu

ÖZET

Uysal Cantürk P. Parkinson Hastalığı'nda "Hafif Kognitif Bozukluk" Tanı Kriterlerinin Detaylı Nöropsikolojik Testlerle Validasyonu. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri / Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İleri Nörolojik Bilimler. Doktora Tezi. İstanbul. 2013.

Amaç: Bu çalışmada MDS (Movement Disorders Society-Hareket Bozuklukları Cemiyeti)'nin Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk (PH-HKB) tanısı için yayınladığı I.Aşama ve II.Aşama Kriterlerinin hassasiyetinin karşılaştırılması ve PH-HKB alt kategorilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya İdyopatik Parkinson Hastalığı tanısı alan 86 hasta alındı. Depresyon, uykululuk ve anksiyete testleriyle kognitif bozuklukları başka sebeplerle açıklayabilecek etkenlerle birlikte demans tanısı alanlar dışlandı. Bu şekilde 68 hasta değerlendirmeye alındı. I.Aşama için MOCA, MMSE ve ACE-R tarama testleri uygulandı. II.Aşama için dikkat-çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, görsel-mekansal işlevler, bellekten oluşan beş kognitif alan, en az iki test ile değerlendirildi. Tarama testleri arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi yapıldı. ROC eğrisi hesaplanarak 3 test karşılaştırıldı ve sensitivite-spesifisite belirlendi. Apati, depresyon, anksiyete ve uykululuk probleminin kognitif işlevler üzerindeki etkisini araştırmak için Spearman korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Kalan 68 hastanın %57'sinde normal kognisyon, %43'ünde hafif kognitif bozukluk tespit edildi. I.Aşamada kullanılan 3 tarama testinin PH-HKB tanısı için yeterli sensitivite ve spesifisiteye sahip olmadığı ve performansları arasında da anlamlı fark olmadığı görüldü. II.Aşama kriterleriyle (bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması) PH-HKB hastalarının %10'u Tek Alan-HKB, %90'ı Çok Alan-HKB olarak sınıflandırıldı. Kriterler, en az bir kognitif alanda 2 testin birden bozuk olması şeklinde değiştirildiğinde PH-HKB oranı %43'den %18'e ve çok alan-HKB ise %90'dan %8'e düşmüştür. Tek Alan-HKB %10'dan %92'ye yükselmiştir. Yeni kriterlerin hastaların çoğunu Çok Alan-HKB olarak sınıflandırdığı görüldü.

Sonuç: MDS'nin belirlemiş olduğu I.Aşama kriterleri uygulandığı takdirde PH-HKB hastalarının tamamını yakalama şansı bulunmamaktadır. Bu nedenle II.Aşama kriterleri ile detaylı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler : Parkinson Hastalığı, Parkinsonizm, Nöropsikloji, Hafif Kognitif Bozukluk, Tanı Kriterleri

ABSTRACT

Uysal Cantürk, P. Neuropsychological Measuring of Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Advanced Neuroscience. PhD Thesis. İstanbul. 2013.

Objectives: The purpose of this study to compare Level I and Level II the new Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease published by the Movement Disorders Society (MDS) Task Force and also examine the subtypes of Parkinson disease with mild cognitive impairment (PD-MCI)

Method: We enrolled 86 patients who have a diagnosis of idiopathic PD, according to the United Kingdom PD Society Brain Bank criteria. Diagnosis of PD dementia and other PD-associated comorbid conditions (depression, excessive daytime sleepiness, or anxiety) were excluded. We recruited 68 patients from an initial screening of 86. For Level I (abbreviated assessment) we used MOCA, MMSE and ACE-R screening tests. For Level II (comprehensive assessment) Neuropsychological testing that includes at least two tests within each of the five cognitive domains (i.e., attention and working memory, executive, language, memory, and visuospatial. Spearman correlation analysis was performed for the relationship between screening tests. The area under the receiver-operator characteristics curve (AUC) was calculated and compared across the 3 tests. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of the MoCA, MMSE, and ACE-R were calculated across all possible cutoff scores. Spearman correlation analysis was performed for Apathy, depression, anxiety and excessive daytime sleepiness to investigate the effect on cognitive functions.

Results: According to our primary MDS Task Force Level 2 criteria, 29 individuals (43%) were classified as having PD-MCI and 39 individuals (57%) no PD-MCI. Among the 3 screening tests examined, none of the instruments provided good combined sensitivity and specificity for PD-MCI and we did not find meaningful differences in performances. According to Level II criteria (Impairment on at least two neuropsychological tests, represented by either two impaired tests in one cognitive domain or one impaired test in two different cognitive domains) the vast majority of patients were classified with multi-domain (90%) and 10% of patients were classified with single-domain. When we modified the MDS Task Force criteria to require 2 abnormal tests per domain, the subtype distribution shifted such that the majority of patients were classified with single-domain MCI.

Discussion: When applied to the Level I there is no chance to capture all of PD-MCI patients. Therefore need to be evaluate with comprehensive assessment.

Key Words: Parkinson's Disease, Parkinsonism, Neuropsychology, Mild Cognitive Impairment, Diagnostic Criteria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan birisidir. Klinik olarak rijidite, tremor, bradikinezi ve postural refleks bozukluğu ile karakterizedir. Bu motor özelliklere ek olarak, motor olmayan kognitif, psikiyatrik, otonom ve uyku bozuklukları sıklıkla hastalığın seyrini kötüleştirebilir. Bu gibi problemler hastayla birlikte, hastanın bakımından sorumlu olan kişilere de oldukça büyük sıkıntılar yaratmaktadır. Kognitif bozukluk PH'de oldukça yaygındır, bu bozulma hafif kognitif bozukluktan demans derecesine kadar değişmektedir. Tipik klinik özellikler ön planda bir yönetici işlev bozukluğuyla birlikte dikkatte ve görsel-mekansal işlevlerde erken dönemlerden itibaren bozulma, genelde tanınmanın korunduğu daha hafif bir epizodik bellek bozukluğu, kelime akıcılığı ve kelime bulma zorluğu dışında görece korunmuş temel dil işlevlerini içerir (Emre ve ark., 2007).

"Hafif Kognitif Bozukluk" (HKB) terimi, yaygın olarak demans ve normal kognitif fonksiyon arasındaki bir evre olarak kullanılmaktadır (Petersen ve ark., 2001). Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olmayan, demans tanısı almamış buna karşılık detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığında bir veya daha fazla kognitif alanda bozulma tespit edilen hastalar HKB tanısı almaktadır (Petersen, 2004). Parkinson hastalarında, HKB'ye oldukça sık rastlanmaktadır (Litvan ve ark., 2011). Bu hastalarda uzun dönemde izlendiklerinde yaklaşık %80 oranında demans görüldüğü bildirilmiştir (Hely ve ark., 2008; Aarsland ve ark., 2003). Bu nedenle spesifik olarak PH-HKB kriterlerinin tanımlanması klinisyenler ve araştırmacılar için önem teşkil etmektedir. Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorder Society-MDS) ilk yaptığı gözden geçirmede PH-HKB'nin klinik profilinin heterojen olduğunu bunların arasında en yaygın alt tipinin nonamnestik- tek alan bozukluk (bellek dışında tek bir kognitif alanın bozulması) olduğunu belirtmektedir (Litvan ve ark., 2011). Çalışmalarda, nöropsikolojik profil olarak posterior kortikal bozulmaların görüldüğü hastaların demansa dönüşme riskinin daha fazla olduğu, buna karşılık frontostriatal kaynaklı kognitif bozulma görülen hastaların demansa dönüşme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (Williams-Gray ve ark., 2009).

Nöroloji polikliniklerinde Parkinson hastalarının detaylı olarak kognitif muayenelerinin yapılabilmesi için yeterli zaman olanaklı olmayabilir ve bu durum

hastaların tanısının belirlenmesini güçleştirebilmektedir. Diğer yandan hastanın takibi ve yönetimi açısından HKB tanısı alıp almayacağı, HKB alt tipinin belirlenmesi önemlidir. Alt tipin belirlenmesi, farklı kognitif alanlarda görülen yetersizliğin farklı nörobiyolojik altyapısı ve seyri olup olmadığını anlamak için yapılan araştırmalarda da önem taşır. Bu nedenle MDS, PH-HKB kriterlerini yayınlamıştır ve 2 aşama belirlemiştir. I.aşama; global olarak kabul görmüş bir tarama ölçeği ile veya sınırlı bir nöropsikolojik değerlendirme ile kısa tarama sonrasında PH-HKB tanısı konulmasını önermektedir. II.aşama; 5 kognitif alanın en az 2 test ile değerlendirildiği detaylı bir nöropsikolojik değerlendirme sonrasında PH-HKB tanısı konulmasını önermektedir (Litvan ve ark., 2012). Bu çalışmada Montreal Cognitive Assessment Scale – Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA), Mini Mental Testi (MMSE) ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R) birinci aşama için kullanılacaktır. İkinci aşamada; Dikkat-Çalışma Belleği, Yönetici İşlevler, Dil, Bellek ve Görsel-Mekansal işlevlerden oluşan 5 kognitif alan en az 2 test ile detaylı olarak değerlendirilecektir. Bu şekilde I.aşama kriterleri kullanılarak konulan PH-HKB tanısıyla, II.aşama Kriterleri kullanılarak konulan teşhisin hassasiyetinin karşılaştırılması yapılacaktır. Ayrıca bu çalışmada MDS'nin önerdiği PH-HKB alt sınıflandırmaları oluşturulacaktır. Son olarak Parkinson hastalarında sık karşılaşılan non-motor belirtilerin kognitif işlevlere olan etkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞI

2.1.1. TANIMI VE SIKLIĞI

Parkinson Hastalığı, adını İngiliz hekim James Parkinson'dan almıştır. Parkinson'un ilk dikkatini çeken hasta sol elinde titreme baş gösteren bir bahçıvan olmuştur. Bahçıvanın, başlangıçta bu titremeleri çok fazla çalışmaya bağladığı belirtilmiştir. Parkinson daha sonra bir kaç hasta izleyerek hastalık üzerine çalışmalarına devam etmiştir. Hastalığı ilk olarak ‘ An Essay on the Shaking Palsy ’ adlı makalede (1817) titrek felç adı altında tanımlanmıştır (Forno, 1996). Bu makalede titremeli felci, “duyular ve idrak kabiliyeti hasar görmediği halde, kas gücünün azalmasıyla birlikte vücudun hareket halinde olmayan kısımlarında, destek aldığı zaman dahi meydana gelen istem dışı, gergin ve titremeli devinim; gövdenin önde doğru bükülmesi ve yürüme temposundan koşma temposuna geçme eğilimi” diye tanımlamıştır (Morris, 1991).

Hastalığın klinik özelliklerinde tipik olarak; bradikinezi, tremor, rijidite ve postüral reflekslerin kaybı izlenmektedir. Hastalığın en başlangıcından itibaren bu belirtilerin hepsi bir arada görülmeyebilir. Motor bulguların dışında kognitif, davranışsal, uyku ve otonomik bozukluklar eşlik edebilmektedir (McKeith ve ark.,1996; Trojanavski, 2003).

Hastalığın görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı metodolojiler kullanılmaktadır. Genel olarak araştırmalara bakıldığında tüm yaş grupları için insidans rakamı 100.000’de 1,5 ile 22 arasında değişmektedir (Baldereschi ve ark., 2000; MacDonald ve ark.,2000; Hristova ve ark., 2010). Daha yaşlı popülasyon (55 veya 65 yaş üzeri) arasında yapılan çalışmalarda ise insidans rakamının 100.000’de 410 ile 529 arasında olduğu bildirilmektedir (Benito-Leon ve ark., 2004; de Lau ve ark., 2004). Hastalığın görülme sıklığını belirleyen en önemli faktörlerden birisinin yaş olduğu belirtilmektedir (Rosati ve ark., 1980). Hastalığın görülme sıklığının 60 yaşından sonra hızla arttığı bildirilmiştir (Wirdefeldt ve ark., 2011). Buna karşılık, ileri yaş gruplarında hastalığın görülme sıklığının düştüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Marttila ve Rinne, 1976; Bower ve ark, 1999; Chen ve ark., 2001; Driver ve ark., 2009; Granieri ve ark., 1991; Morens ve ark., 1996; Morioka ve ark., 2002; Taylor ve ark., 2006; Wang

ve ark., 1991; Taba ve Asser, 2003). Fakat bu düşüşlerin gerçek bir düşüş mü olduğu veya tanılar nedeniyle mi olduğu tartışılmaktadır. Hastalık erkeklerde daha sıklıkla görülmektedir (E/K:3/2) (Waters, 2000). Hastaların %5'inde hastalık erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bunlar erken başlangıçlı olgular olarak tanımlanmaktadır. Hastalık 20 yaşından erken başladığında ise Juvenil Parkinson hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Juvenil Parkinson hastalığı genellikle kalıtsaldır (Fahn, 1995).

Parkinsonizme neden olan hastalıklar altta yatan etyolojiye göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer olanlar sporadik veya ailesel olabilir, nörodejeneratif hastalıkları içerir ve bunlardan en sık olarak da İdyopatik PH görülür. Bunun dışında görülenler PH'nın kardinal bulgularına ilave semptomların da görüldüğü Parkinson-plus sendromlarıdır. Bunlar sporadik başlangıçlı Progresif supranükleer palsi (PSP), Kortikobazal dejenerasyon (KBD), Lewy cisimcikli demans (LCD), Multisistem atrofi (MSA) ile ailesel nörodejeneratif hastalıklardan oluşur. Sekonder nedenler arasında ilaçlar (örn. nöroleptikler), vasküler nedenler, normal basınçlı hidrosefali, neoplaziler, toksinler (MPTP), metabolik nedenler ve tekrarlayan kafa travmaları yer alır (Litvan, 2004).

İdyopatik PH tüm parkinsonizm vakalarının %80'nini oluşturur ve asimetrik başlangıç, L-dopa cevabının iyi ve kalıcı olması ile diğer parkinsonizm nedenlerinden ayırt edilebilir (Fahn ve Przedborski., 2000).

2.1.2. PARKİNSON HASTALIĞI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Parkinson hastalığı'nın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Ayrıca erkeklerde görülme sıklığının daha fazla olduğu düşünüldüğünde hastalık açısından cinsiyette risk faktörü olarak sayılabilir. Tarihsel gelişim sürecinde hastalıkla ilgili bazen genetik bazen de çevresel faktörlerin etkili olduğu ile ilgili görüşler hakim olmuştur. Parkinson hastalığı'nda genetik ve çevresel risk faktörleri bildirilmekle birlikte gen-çevre etkileşimi hakkındaki bilginin oldukça sınırlı olduğu düşünülmektedir (Wirdefeldt ve ark., 2011)

Çevresel faktörlerin nasıl etkili olduğu henüz net olarak anlaşılmamakla birlikte, kırsal yaşam, kuyu suyu kullanımı, herbisit ve pestisidlerin hastalık için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Koller ve ark., 1990).

1982 yılında Kaliforniya’da genç narkotik bağımlılarında, MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda ekzojen ajanlara maruz kalmanın, PH’na yol açabileceğini düşündürmüştür. MPTP’ye bağlı parkinsonizmin çarpıcı özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, PH’nın anatomik ve klinik özelliklerini taklit etmesi şeklindedir (Przedborski ve Jackson, 1998).

Boksörlerde tekrarlayan kafa travmasından yıllar sonra parkinsonizm gelişmesiyle kafa travmasının PH için risk faktörü olduğu düşünülmüştür (Semchuk ve ark., 1993). Bazı çalışmalarda kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki gösterilmekle beraber bazı araştırmacılar tarafından da belirgin bir artış olmadığı belirtilmiştir (Stern ve ark., 1990; Michele ve ark., 1996).

Çevresel risk faktörleri çeşitli şekillerde araştırılmaktadır, bugün hastalığın motor belirtiler başlamadan çok önce başladığı bilinmektedir, bu açıdan bakıldığında hastalar çevresel risk faktörlerine hastalıkları başlamadan çok uzun yıllar önce maruz kalmış olabilirler.

Genetik faktörler de diğer bir risk faktörüdür. Parkinson hastalarının % 85’i sporadik olmakla birlikte, %10-15’i ailesellik göstermektedir ve bunun da % 5’lik kısmı Mendel tipi kalıtım göstermektedir (Cordato ve Chan, 2004). Pozitif aile öyküsü olan bireylerde hastalık öyküsü daha sık bildirilmektedir. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmalarında, PH olanların monozigot ikizlerinde PH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (Alan ve ark., 2003).

Geleneksel olarak hastalığın tanısı klinik olarak konulmakla birlikte hastaların çoğunda Lewy Cisimciği patolojisi bulunmaktadır (Hughes ve ark., 1993). Fakat hastalığın genetik formlarındaki patolojiler çeşitlilik göstermektedir. Otozomal dominant genler olarak alfa-sinüklein mutasyonları-SNCA (PARK 1 ve PARK 4), Lösin-zengin tekrarlayan kinaz 2-LRRK2 (PARK 8), MAPT (FTDP-17), Ataksin3 (SCA3), Ataksin2 (SCA2), VPS35 (PARK 17) ve EIF4G1 (PARK 18) tanımlanmıştır. Otozomal resesif genler olarak Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATP13A2 (PARK9), PLA2G6 (PARK14), FBXO7 (PARK 15) ve Spatacsin (SPG11) tanımlanmıştır (Healy ve ark., 2008; Hardy, 2010; Lubbe ve Morris, 2013).

2.1.3. NÖROPATOLOJİ

İdyopatik Parkinson hastalığı'nın patolojisi, dopaminerjik nigrostriatal yolağın nörodejenerasyonu sonucu, bazal ganglionların fonksiyonlarındaki bozulma ile karakterizedir (Janvin ve ark., 2005). Klinik bulgular substantia nigra pars compacta'daki nöronların yaklaşık %60-70'inin dejenere olmasından sonra ortaya çıkmaktadır (Poewe ve ark., 1998).

Hastalığıdaki patolojik değişiklikler substantia nigranın pars compacta'sındaki melanin içeren dopamin hücrelerinin kaybı ve diğer hücrelerin içinde de alfa-sinüklein başta olmak üzere pek çok proteini içeren Lewy cisimciklerinin saptanması şeklindedir. (Davie, 2008).

PH patolojisinde substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimciklerinin varlığı hastalığın tanımlanmasındaki en önemli kriterlerdendir ve patolojik evreleme de bu cisimciklerin dağılımına göre yapılmaktadır (Greffard, 2010). Patolojik bulgular sadece substantia nigra ile sınırlı değildir ve başka beyin bölgelerini de etkiler (Braak ve ark., 2003). Lewy cisimciği oluşumunun ve dejenerasyonun gerçekleştiği bölgeler arasında locus ceruleus, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus, meynert'in bazal çekirdeği, neokorteks ve sempatik ganglion yer almaktadır (Jellinger, 1987).

2.1.4. PARKİNSON HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Parkinson hastalığı genel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmakla birlikte günümüzde hastalarda sadece motor bulguların değil non-motor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) bulguların da olduğu bilinmektedir (Chaudhuri ve ark., 2006; Adler, 2005).

PH'nin dört kardinal motor özelliği bulunmaktadır. Bunlar; istirahat sırasındaki tremor, akinezi veya bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite şeklindedir (Jankovic, 2007). Hastalığın başlangıç evresinde bu bulgular asimetrik olarak görülmektedir ve bu belirtilerin hepsinin aynı anda olması gerekmez. Genellikle ilk belirtiler bir ekstremitede istirahat tremoru, bir eldeki işlev kaybı veya yavaşlama, yürümede yavaşlama ve vücudun öne doğru eğilmesi şeklindedir. Parkinson hastalığı genellikle sinsi başlar ve belirtileri yavaş yavaş ilerleme gösterir (Dewey, 2000).

2.1.4.1. PARKİNSON HASTALIĞININ MOTOR BELİRTİLERİ

Bradikinezi; hareketlerde yavaşlama anlamına gelmektedir. Bazal ganglia hastalıkları içerisinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Sıralı ve eş zamanlı görevleri yapmakta zorluk, hareketin başlatılmasında, planlanmasında ve yürütülmesinde güçlük şeklinde görülmektedir (Berardelli ve ark., 2001).

Göz kırpma sıklığının azalması, yüz ifadesini sağlayan mimiklerin azalması (bradimimi), yutma işlevinin azalmasına bağlı siyalore, çiğneme ve yutma zorluğu, yazının küçülmesi (mikrografi), monoton ve hipofonik dizartri, sandalyeden kalkmakta ve yatakta dönmeye zorluk, ayağı sürüyerek yürüme ve yürürken eşlik eden hareketlerin azalması veya kaybı bradikinezi bulguları olarak değerlendirilir (Ross ve ark., 2004).

Tremor; hastaların genellikle ilk şikayetleri bu şekilde başlar ve bu nedenle hastaneye gelirler. Hastaların yaklaşık %80'inde istirahat tremoru görülmektedir (Hughes ve ark., 1992, 1993). Bu tremorun özelliklerine bakıldığında en sık ellerde görülmektedir ve 4-7 hz frekansı civarındadır. Eller dışında kol, ayak, bacak, çene, dudak ve dilde de tremor olabilir. Klasik PH'de baş tremoru görülmemektedir fakat baş tremorunun görüldüğü hasta bildirimleri bulunmaktadır (Roze ve ark., 2006).

Rijidite; kaslarda direncin artması ile karakterizedir, tüm çizgili kasları etkileyebilir ve başlangıçta genellikle asimetrik yerleşimlidir (Jankovic, 2007; Emre ve ark., 2010). Genellikle el ve ayak bileklerinde, omuz ve kalçalarda fleksiyon-ekstansiyon yaptırılarak, omuz ve sırt kaslarında hastayı sağa ve sola döndürmekle ortaya çıkartılır. Hafif olgular için karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler yaptırılarak rijidite ortaya çıkarılabilir (Shaded ve Jankovic, 2007). Bu durum Froment manevrası olarak bilinir ve özellikle hafif vakaların saptanmasında yararlanılmaktadır (Broussolle ve ark., 2007).

Denge ve duruş bozuklukları ileri evrede (Hoehn-Yahr evrelemesine göre 3. evre) ortaya çıkmaktadır (Hoehn ve Yahr, 1967). Postural instabilite PH'nda düşmelerin en sık nedenidir ve dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgu olduğu belirtilmektedir (Çakmur, 2003; Apaydın, 1999).

Hastalar zamanla gövde öne eğik, çene göğse değmek üzere, diz ve dirsekler yarı fleksiyonda bir postür alır. Postural instabilitesi olan hastalar gövde fleksiyon

postürü aldığı ileriye doğru giderek hızlanan bir yürüyüş (festinasyon) sergilerler (Çakmur, 2003). Hastaların sürekli olarak öne eğik durmalarına bağlı skolyoz, anterokollis, striatal el veya ayak, kamptokormi gelişebilir. Striatal el, elde unlar deviasyon, metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon, distal interfalangeal eklemlerde ekstansiyonun geliştiği bir deformitedir. Striatal ayakta başparmak ekstansiyonu veya fleksiyonu gelişir. Kamptokormi ise ileri derecede öne eğik gövde postürüdür.

Parkinson hastaları yürüyüşü başlatmada, dönüş yapmada ve durmada zorlanabilirler. Adımı attıktan sonra küçük adımlarla ve ayaklarını yere sürüyerek yürürler. Dönüş yaparken baş gövde ve ayaklar bir bütün halinde döner. Kollarda eşlik eden hareketlerde asimetrik azalma izlenir.

Hastalığın ileri dönemlerinde akinezi nedeniyle donmalar gelişir. Hasta düzgün bir şekilde yürürken ayakları aniden yere yapışmış gibi kalır. Donmalar, yürümeyi başlatırken, dar yerlerden geçerken, dönüş yaparken ve kapı eşiklerinde meydana gelir. Hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar ve düşmelere neden olabilir (Macht ve ark., 2007).

Göğüs kaslarındaki yavaşlama ve rijidite nedeniyle konuşma bozuklukları meydana gelir ve ilk olarak ses tonunda yumuşama ortaya çıkar. Daha sonra ses tonunda monotonlaşma ve hızlı konuşma nedeniyle zamanla hastaların konuştukları anlaşılabilir hale gelebilir (Jankovic, 2008).

Parkinson hastalarının çoğunda uygulanan tedavilerin bir komplikasyonu olarak günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel kısıtlılığa neden olan motor dalgalanmalar ve diskineziler meydana gelir. Hastalarda levodopa dozu etki süresinin kısılması ile doz sonu kötüleşmeleri oluşur ve hastalar motor hareketlerin iyice azaldığı, yardımsız hareket edemez hale geldikleri kapanma dönemlerine girerler. Tedavinin başlangıcında uzun saatler süren levodopa etkisi zamanla kısalır ve hastalar daha sık levodopa almaya gereksinim duymaya başlarlar. Daha ileriki evrelerde ilacın zamanlamasından bağımsız olarak ortaya çıkan motor dalgalanmalar gelişir ve bu durum ilacın alınmasını takiben etkinin başlamasının gecikmesine neden olur. Bazen de hastalar yürüme esnasında aniden ortaya çıkan ve tamamen hareketsiz kaldıkları donma adı verilen dönemler yaşarlar (Shaded ve Jankovic, 2007).

Bir başka tedavi komplikasyonu olarak görülen diskineziler levodopa dozunun kanda en yüksek düzeye ulaştığı veya kandaki düzeyinin yükselme ve düşme

dönemlerinde meydana gelir (Kurth ve ark., 1993). Yapılan araştırmalar hastalık başlangıç yaşı erken olanlarda diskinezi gelişme oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Örneğin toplum temelli bir araştırmada 70 yaşında başlayan PH'nda 5 yıllık izlem sonunda diskinezi gelişme oranı %16 iken, 40-59 yaşları arasında başlayanlarda %50 olarak bulunmuştur (Kumar ve ark., 2005).

2.1.4.2. PARKİNSON HASTALIĞI'NIN NON-MOTOR BELİRTİLERİ

PH'de non-motor belirtilere oldukça sık rastlanmaktadır (Zesiewicz ve ark., 2006). En temel olarak bu non-motor belirtiler; kognitif, psikiyatrik, otonom, duysal ve nöropsikiyatrik belirtiler olarak sınıflandırılabilir.

Otonom belirtiler; nörodejeneratif sürecin otonom sinir sistemini etkilemeye başladığında görülmektedir. Bu belirtiler arasında; ortostatik hipotansiyon, aşırı terleme (Pursiainen ve ark., 2007), üriner inkontinans, noktüri, cinsel işlev bozuklukları yer almaktadır (Senard ve ark., 1997; Swinn ve ark., 2003). Bununla birlikte Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da ortostatik hipotansiyona yol açabilmektedir. Toplum temelli yapılan bir araştırmada Parkinson hastalarının % 47'sinin ortostatik hipotansiyon açısından tanı ölçütlerini karşıladığı bulunmuştur (Allcock ve ark., 2004).

Duysal belirtiler; Olfaktör disfonksiyon, ağrı, parestezi, akatizi, oral ağrı ve genital ağrı gibi duysal belirtiler sıktır (Stamey ve Jankovic 2007; Stern ve ark., 1994; Tinazzi ve ark., 2006). Ağrı, yanma, acıma, üşüme, sızlama şeklinde nevraljiform karakterde veya yaygın veya lokalize kramp tarzında olabilir. Oldukça sık olan bu semptom hastaların yaklaşık dörtte üçünde görülür. Uzun ağrısı olarak genellikle ilk ve daha ağır etkilenen motor bulguları olan tarafta belirgindir (Chaudhuri ve ark., 2006; Ford , 1998).

Uyku Bozuklukları; Parkinson hastalığı tanı kriterlerinde uyku bozukluklarından bahsedilmemesine rağmen motor dışı bulgular içerisinde oldukça sık görülen bozukluklar arasındadır. Çalışmalarda uyku bozukluğunun görülme oranı ortalama %74-98 olduğu belirtilmektedir ve bu bozukluğun görülme sıklığının hastalığın ilerlemesiyle birlikte arttığı bildirilmektedir (Partinen, 1997).

Hastalar anksiyeteleri nedeniyle uykuya dalma şikayeti yaşadıklarını ama asıl sorunun daha çok gündüz uykuluk durumlarının arttığı belirtilmektedir. Gündüz

şekerleme şeklindeki uykululuk durumlarına çok sık düştüklerini bildirilmiştir (Menza ve Rozen, 1995). Artmış gündüz uykululuk sıklığı bir çalışmada %15,5 olarak bulunmuştur (Tandberg ve ark., 1998).

220 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların 215 tanesinde uyku bozukluğu ile ilgili şikayetlerinin olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların %65'inde yatakta dönme ile ilgili şikayet, %55'inde bacaklarda ağrı ve kramp, %48'inde canlı rüyalar, %34'ünde dudak ve yüz distonisi, %34'ünde sırt ağrıları ve % 16'ında görsel halüsinasyonlar olduğu belirtilmiştir. Bunlar arasında en çok şikayet edilen ise yatakta dönme problemi olarak bildirilmiştir (Lees, Blackburn ve Campbell, 1988).

REM uykusu davranış bozukluğu uykunun REM döneminde oluşması gereken kas atonisinin meydana gelmemesi ve bunun sonucunda REM uyku evresinde kabus görme, konuşma, bağırma, kabusların yanında, vurma, tekme atma gibi motor hareketlerin görülmesidir (Comella, 2007). REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) yapılan çalışmalar sonucunda Parkinson hastalarında %24-60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (Comella ve ark., 1998; Wetter ve ark., 2001; Fantini ve ark., 2005). Bu durum dorsolateral pons tegmentumu ve medulla oblongata etkilenmesine bağlı olarak gelişir. Uykunun REM dönemindeki atoniye sağlayan pons tegmentumu, özellikle lokus seroleus ve medial medullada bulunan magnoselluler retiküler nükleus ve aralarında iletişimi sağlayan lateral tegmental retiküler yol yapılarının dejenerasyonu RDB gelişimine neden olmaktadır (Boeve ve ark., 2007; Gagnon ve ark., 2006).

Uykunun düzenlenmesinde ve uyku bozukluklarında rol oynayan dopaminerjik sistemin yanı sıra hastalıkla birlikte serotonerjik, noradrenerjik ve kolinerjik sistemlerde etkilenmelerin olması bu hastalarda görülen uyku bozukluklarının bir kısmının patogenezi hakkında fikir vermektedir.

2.1.4.3. PARKİNSON HASTALIĞINDA DAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLER

Depresyon; Parkinson hastalarında depresyona oldukça sık rastlanmaktadır. Görülme sıklığına göre bir çok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalarda %5-75 arasında değiştiği belirtilmektedir (Weintraub ve Stern, 2007). Ortalama sıklığı yaklaşık olarak %40'tır.

Bu hastalara depresyon tanısı koymak çoğunlukla güç olmaktadır çünkü her iki hastalığın bazı belirtileri birbiriyle örtüşmektedir. Maske yüz, hareketlerdeki yavaşlama, uyku ve iştah bozuklukları, bitkinlik gibi belirtiler depresyonun somatik belirtileri ile karıştırılacağı gibi apati, dikkatin azalması, konsantrasyon güçlüğü ve bellek güçlüğü gibi durumlar da davranışsal-kognitif bulgular ile karıştırılabilmektedir. Hastalar motor semptomları nedeniyle duygu durum ölçeklerinde genellikle depresyon lehine cevap vermektedirler (Mayberg ve Solomon, 1995).

Hastaların tanılarını ilk aldıklarında geleceğe dair hastalığın engellilik yaratacağını bildikleri nedeniyle başlangıçta depresif belirtiler göstermelerinin yanı sıra hastalık ilerledikçe de engellilikleri nedeniyle depresif durumlar gösterdikleri düşünülmektedir. Fakat başka bir monoaminerjik aktivitenin bozulmadığı kronik hastalık ile yapılan karşılaştırmada, engellilik durumunun tek başına depresyonu açıklamak için yeterli olamayacağı belirtilmektedir (Ehmann ve ark., 1990). Yapılan çalışmalarda hastalığın süresi ve şiddetiyle depresyon arasındaki korelasyon arasında güçlü bir ilişki olmadığı bildirilmektedir (Lieberman, 2006).

Bazı çalışmalarda depresyonun motor bulguların başlangıcından önce dahi görülebileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada depresif Parkinson hastalarının %43'ü ilk depresif episodlarını motor belirtilerin öncesinde yaşamış oldukları bildirilmiştir (Mayeux ve ark., 1981).

Anksiyete; Parkinson hastalarında anksiyete depresyonla birlikte görülebileceği gibi tek başına olarakta görülebilmektedir. Normal hastalar ve diğer kronik hastalar ile kıyaslandığında anksiyetenin PH'de daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Stein ve ark., 1990; Menza ve ark., 1993). Bu durum hastalığın kendisine sekonder olabileceği gibi hastalığın nöropatolojisinden de kaynaklanabilir.

PH seyri sırasında, anksiyete bozuklukları başlığı altında sınıflandırılan jeneralize anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, sosyal fobi, panik atak gibi durumlara %40 oranında rastlanmaktadır (Richard ve ark., 1996).

Bazı araştırmalar depresyonla birlikte anksiyete belirtilerinin hastalık başlamadan 5 yıl önce var olduğunu göstermektedir (Shiba ve ark., 2000). Araştırmada geçmişteki anksiyete öyküsü 20 yıl kadar geriye gitmiştir ve depresyona göre PH riski için daha yüksek derecede ilişkili oldukları bildirilmiştir.

Parkinson hastaları günlük hayatlarında bazı engellilikleri nedeniyle daha fazla strese maruz kalmaktadırlar. Anksiyete bu fiziksel zorluklar sonucunda ortaya çıkan bir

durum olabilir. Bununla birlikte PH'de bozulduğu bilinen norepinefrin, serotonin, dopamin, gama aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin anksiyete patogenezinde de rol oynadığı bilinmektedir (Henninger ve Charney, 1988).

Apati; Genel PH popülasyonunda apati oldukça yaygın olarak görülmektedir ve hastalığıdaki nigrostriatal yolağın bozulması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Pedersen ve ark., 2009). Apati hastanın motivasyonunun ve spontanlığının azalması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu nedenle apati belirtileri, anhedoni ve depresyon ile yakın ilişkilidir ve klinikte ayırmak oldukça güçtür.

PH'de %17-70 şeklinde değişen oranda apati görülmektedir. Günlük yaşam aktivitelerindeki azalma ve kognitif işlevlerdeki bozulma ile ilişkilendirilmektedir (Aarsland ve ark., 1999; Pluck ve Brown 2002). 59 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada %13.8'inde ağır ve %40.7'sinde hafif olmak üzere apati bulunduğu görülmüştür (Kenangil ve ark., 2009).

Apati motivasyon bozukluğudur ve kendi kendine bir sendrom olabileceği gibi nöropsikiyatrik bir bozukluğun örneğin depresyon ve demansın bir parçası olarak da görülebilir (Albert ve ark., 2008). 232 PH ile yapılan çalışmada %38 hastada apati olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların %11'inde apati, depresyon ve demansla birlikte bulunmaktadır. Apati yüksek depresyon skoru ile ilişkilendirilmiştir (Pedersen ve ark., 2009). Bununla birlikte bazı çalışmalar depresyon olmadığı zaman apatinin daha sık görüldüğünü vurgulamaktadır (Kirsch-Darrow ve ark., 2006; Isella ve ark., 2002).

Psikotik Belirtiler; İllüzyonlar, hallüsinasyonlar, hezeyanlar ve ajitasyon gibi çeşitli klinik spektrumu olan psikotik semptomlar PH'de karşılaşılan psikotik belirtiler arasındadır. Hastaların yaklaşık %30'u bu belirtilerden etkilenmektedir (Marsh, 2005).

Genel olarak antiparkinson ilaçlarının yan etkisi olarak hastalığın ilerleyen aşamalarında psikotik belirtiler görülmektedir. Bununla birlikte demansın varlığı, yaşın ilerlemiş olması, depresyon varlığı, uyku bozuklukları, daha önceden var olan psikoz öyküsü, dopaminerjik ilaçların gece alınması da psikotik belirtiler için risk faktörleri arasındadır (Sanches-Ramos ve ark., 1996; Fenelon ve ark., 2000; Giladi ve ark., 2000). Demanslı hastalarda psikozun görülme sıklığı daha fazladır (Aarsland ve ark., 1999).

Görsel hallüsinasyonlar daha sık olarak görülmektedir. Kesitsel olarak %15-40, yaşam boyu %50 oranında görüldüğü belirtilmektedir (Fenelon ve ark., 2000). İçgörünün korunmuş olduğu görsel hallüsinasyonlarda hastalar korkutucu olmayan insan yüzleri, hayvanlar, çocuklar ve ölmüş akrabalarını gördüklerini söylerler. Görsel

hallüsinasyonlar sıklıkla loş ışıkta görülebileceği gibi evin içinde veya dışarıda günün herhangi bir zamanında da görülebilmektedir. Genellikle bunlar nadiren davranışsal bozukluklara neden olurlar fakat özellikle araba kullanırken ve gece yürürken tehlikeli olabilirler.

İşitsel hallüsinasyonlar görsel olanlara kıyasla daha az görülür. Taktıl, olfaktor ve somatik olanlar nadiren görülür ve bunlar genellikle görsel hallüsinasyonlarla birlikte olmaktadır (Marsh ve ark., 2004; Fenelon ve ark., 2002). En yaygın görülen hali korkutucu olmayan hallüsinasyonlar ve illüzyonlardır (Fenelon ve ark., 2000).

PH'de hezeyanların paranoid bir doğası bulunmaktadır. Hezeyanlar daha az siktir ve genellikle hallüsinasyonlarla birlikte görülür. Sıklığı %3-30 arasında değişmektedir (Marsh ve ark., 2004; Cummings, 1992). Demansı ilerlemiş hastalarda paranoid düşünceler nonspesifik olabilir. Fakat genellikle bu hezeyanlı düşünceler iyi bir şekilde organize edilmiş sistematik hale getirilmiştir. En sık rastlanılan eşlerin sadakatsizliği hezeyanıdır (Chou ve ark., 2005; Aarsland ve ark., 1999).

PH'deki psikozun patolojisi net olarak bilinmemektedir. Dopaminin rolü uzun süredir araştırılmaktadır. Kokain ve amfetamin gibi dopaminerjik agonistlerinin psikotik semptomlara yol açabildiği bilinmektedir (Glenthøj ve Hemmingsen, 1997). Dopamin tedavisi sonucu mezolimbik ve mezokortikal bölgelerdeki dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılma sonucunda hipersensitif hale gelmesine bağlı olarak psikozun geliştiği düşünülmektedir (Graham, 1997). Günümüzde yapılan araştırmaların çoğu dopaminerjik ilaçların tek başına psikotik belirtileri açıklamakta yeterli olmayacağını desteklemektedir (Zahodne ve Fernandez, 2008). Levodopa tedavisinden önce de hallüsinasyonların görüldüğü ama levodopa tedavisinden sonra hallüsinasyonların sıklığına bildirilen çalışmalar vardır. Genellikle hallüsinasyonların demans, depresyon ve konfüzyonel durumlarda ortaya çıktığı bildirilmektedir (Fenelon ve ark., 2006; Rondot ve ark., 1984). Günümüzde psikotik belirtilerin amantadin, antikolinerjikler ve monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri gibi dopaminerjik olmayan ajanlarla da ilişkili olduğu gösterilmektedir (Klein ve ark., 2007). Çalışmalar ilaç dozu ve Parkinson hastalarında psikozun ortaya çıkması veya şiddeti arasında açık bir ilişki bulmak için başarısız olmuştur (Holroyd ve ark., 2001; Merims ve ark., 2004). Tek bir neden yerine ekstrensek ve intrensek hastalıkla ilgili karmaşık nedenlerin etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir (Zahodne ve Fernandez, 2008). Sadece kullanılan ilaçlar değil, görsel

işleme bozukluklar, nörokimyasal ve yapısal bozukluklar ve genetik yatkınlık sıralanmaktadır (Emre ve ark., 2010).

Dürtü Kontrol Bozukluğu; genellikle aşırı miktarda dopaminerjik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen ve %5-10 oranda hastalarda görülen nöropsikiyatrik bozukluklardır (Van den Heuvel ve ark., 2011). Hastalar ilaçlarının yetmediğini düşünerek daha fazla dopaminerjik ilaç alırlar. Hastaların motor belirtilerinin düzeltilmesi için dopaminerjik replasman tedavisi (DRT) yapılır. Fakat DRT'nin aşırı kullanımında dopamin disregülasyon sendromu (DDS) olabilir. Bu sendromda hastada bir takım dürtü kontrol güçlükleri görülmektedir (Örneğin; hiperseksüalite, kompulsif alışveriş, kompulsif yemek, istifleme, düzenleme, biriktirme, ilaç kullanımı ve patolojik kumar oynama gibi) (Voon ve Fox, 2007).

Aşırı dopaminerjik ilaç kullanımı genellikle erkek hastalarda ve genç başlangıçlı hastalarda görülmektedir (Bonci ve Singh, 2006; Evans ve Less, 2004). Geçmişte yoğun alkol ve madde kullanımı olmasının DDS'nin gelişmesinde risk faktörü olduğu düşünülmektedir (O'Sullivan ve ark., 2009).

Dürtü kontrol bozukluklarından birisi olan patolojik kumar oynama isteği, hastanın kumar oynama isteğine karşı koyamaması şeklindedir. Bu durumun levodopa ve dopamin agonistleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Dopaminerjik ilaçların alınması ödül sistemleri ile yakından ilişkili olan ventral striatumun (Franken ve ark., 2005) aşırı uyarılmasına neden olmakta ve sonuç olarak bu davranış biçimine yol açtığı düşünülmektedir. Diğer bir düşünce obsesif kompulsif spektrum bozukluklar içinde yer alan patolojik kumar oynamanın Parkinson hastalarında gözlemlenen abartılmış tekrarlayıcı davranışlardan birisi olduğudur. Başka bir görüş PH'de görülen dopaminerjik sistemin bozulmasıyla da ilişkili olabileceği şeklindedir. Son olarak bu durumun, PH'de görülen kognitif bozulmalar ile ilişkili olabileceğidir (Evans ve Lees, 2004; Pezzella ve ark., 2005). Yapılan araştırmada PH hastaları arasında görülme oranının %4,4 olduğu fakat sadece agonist kullananlarda bu oranın %8 olduğu bulunmuştur (Grosset ve ark., 2006).

Hiperseksüalite, PH hastalarında görülen ve agonist ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen durumlardan birisidir. Bu hastalarda uygunsuz seksüel davranışlar, inhibisyonuz mastürbasyon, aşırıya kaçan şekilde eşe karşı cinsel istekte bulunulması gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte cinsel içerikli internet sitelerinin, yayınların ve dükkanların aşırı kullanımı gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir (Evans

ve Lees, 2004). Bu durum D2 reseptör stimülasyonu sonucunda ortaya çıkan penil ereksiyon ve libido artışı şeklinde açıklanmaktadır (Pezzella ve ark., 2005; Voon, 2004).

Başlangıçta kronik amfetamin kullanıcılarında görülen kompleks, uzun süreli amaçsız davranışları tanımlamak için kullanılmış olan punding (kompulsif olarak aynı eylemi tekrar tekrar gerçekleştirme), ilk kez Rylander (Rylander, 1972) ve Schiorring (Schiorring, 1981) tarafından tanımlanmıştır. Bu durum PH hastalarında da gözlenmektedir ve dopamin agonisti tedavisi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Evans ve ark., 2004; Fernandez ve Friedman, 1999; Friedman, 1994; Miyasaki ve ark., 2007). Hastalar amaçsız bir şekilde aynı aleti söküp söküp tekrar birleştirmekte, sürekli aynı şeyleri bozup bozup düzeltme, istifleme gibi davranışlarda bulunmaktadır. Hastaların kendi mesleklerine ve ilgili alanlarına göre istifledikleri, düzenledikleri materyaller değişebilmektedir.

Bazı hastalarda kompulsif alışveriş davranışı gelişmektedir. Bu durumdaki hastalar bilinçsiz şekilde maddi olarak güç karşılanacak ölçüde alışveriş yapabilirler (Voon ve ark., 2007). Bu durum aileler açısından oldukça büyük sıkıntılar yaratmaktadır. Bununla birlikte bazı hastalarda ise kompulsif yeme davranışı gelişmektedir. Hasta normal şartlar altında bir insanın yiyebileceğinin çok üzerinde yemek yeme eğilimi göstermektedir (Nirenberg ve Waters, 2006).

2.1.5. TANI

PH'de tanı koymak için muayene bulguları ve anamneze ihtiyaç vardır. Bunlar doğrultusunda hastaya klinik olarak tanı konulmaktadır (Jankovic, 2008). Günümüzde tanı kriterleri için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik tanı kriterleri kullanılmaktadır (Gibb ve Lees, 1988). Diğer Parkinsonizme neden olan hastalıklar sıklıkla PH ile karıştırılabileceği için dahil edilme kriterleri ve destekleyici kriterler kullanılmaktadır. Hastalarda tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azalması, istemli hareketlere başlamada yavaşlık şeklinde bradikinezi varlığı ile birlikte kas rijiditesi, 4-6 Hz istirahat tremoru ve postural instabiliteden oluşan 3 bulgudan en az birisinin eşlik etmesi PH'de dahil olma kriteridir. Bununla birlikte hastalığın asimmetrik başlaması, istirahat tremorunun varlığı, progresif seyir, L-Dopa'ya olumlu yanıt vermesi destekleyici bulgulardandır.

2.2. PARKİNSON HASTALIĞI'NDA KOGNİTİF BOZUKLUKLAR

Parkinson hastalığı uzun yıllar boyunca temel olarak motor bozukluk olarak düşünülmüştür ve kognitif bozukluklar çok dikkate alınmamıştır. İlerleyen zamanlarda bu bakış açısı değişmiş ve Parkinson hastalığı'ndaki kognitif bozulma ile ilgili bir çok araştırma yapılmaya başlanmıştır. Parkinson hastalığı'ndaki kognitif bozulmaların doğası birçok çalışmada tanımlanmıştır fakat bu bozulmalara neden olan patolojik özellikler halen araştırılmaktadır (Emre, 2003).

Parkinson hastalığı'nda kognitif bozukluklar oldukça sık rastlanmaktadır. Kognitif bozuklukların demansı olmayan hastalarda nasıl tanımlanacağı ile ilgili genel kabul görmüş bir tanımlama bulunmamaktadır. Mini Mental Durum Muaynesi tarama ölçeği ile yapılan değerlendirmeye göre hastaların %2,4'ü iki yıldan sonra, %5,8'i ise beş yıldan sonra kognitif bozukluk geliştirmektedirler (Uc ve ark., 2009). Bozukluğun derecesi hafif düzeyden demansa kadar değişik derecelerde olabilmektedir (Litvan ve ark., 2012). 1346 kişi ile yapılan metaanaliz çalışmasında yaklaşık %26 oranında hasta HKB olarak sınıflandırılmıştır (Aarsland ve ark., 2010). Parkinson hastalarının 4 yıl izlem sonrası %30 ila %40 oranı arasında demansa dönüştükleri bildirilmektedir (Aarsland ve ark., 2001).

Demansı olmayan parkinson hastaları arasında da kognitif bozukluk oldukça yaygındır (Janvin ve ark., 2003; Foltynie ve ark., 2004). Bazı çalışmalarda demansı olmayan Parkinson hastalarının hastalık süreleri ve detaylı nöropsikolojik değerlendirmedeki performansları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Green ve ark., 2002). Parkinson hastalarındaki kognitif bozulmanın hayat kalitesini etkilediği (Schrag ve ark., 2000), hastanın bakımından sorumlu kişilerde sıkıntılar yarattığı ve bakım evlerine yerleştirme oranına etki ettiği belirtilmektedir (Aarsland ve ark., 1999; 2000).

Parkinson hastalığı'ndaki kognitif bozulmanın etyolojisi ve risk faktörleri tam olarak bilinmemekle birlikte, ilerleyen yaş ve parkinsonizm şiddetinin demans için öngörücü olabileceği düşünülmektedir (Aarsland ve ark., 2001; Hughes ve ark., 2000). Bazı kesitsel çalışmalar yaş, cinsiyetin erkek olması, daha ağır motor belirtilerin olması ve depresyon varlığının kognitif bozulma ile ilişkisini vurgulamaktadır (Aarsland ve ark., 2004; Nazem ve ark., 2009)

Parkinson hastalığı temel olarak nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöronların kaybı ile ortaya çıkmaktadır, bunun sonucunda bazal ganglionların giriş kapısı olan

striatumda dopamin seviyesi azalmaktadır. Dopaminin azalması davranışın motor, kognitif ve motivasyonel yönlerinden sorumlu olan frontostriatal bağlantıları etkilemektedir (Cools, 2006). Dorsolateral prefrontal, lateral orbitofrontal ve anterior singulat döngüler Parkinson hastalığı'ndaki kognitif tutulum ile ilişkilendirilmektedir.

Substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybı PH'deki motor belirtilerin patofizyolojisi açıklayabilmekle birlikte, kognitif işlevlerdeki kayıpların patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Prefrontal kortekside içeren bazal ganglia ve korteks döngülerindeki bozulmaların PH'deki kognitif bozulmalar ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Carbon ve ark., 2004).

Parkinson hastalarını en erken evreden itibaren etkileyen diseksekütif sendrom olarak tanımlanan prefrontal işlev bozuklukları (karmaşık dikkat ve yönetici işlevler) direk olarak prefrontal korteksin nöropatolojisinden değil, striatal düzeydeki uyarılmanın azalmasına bağlı olarak frontostriatal döngülerin normal fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanmaktadır (Poletti ve ark., 2011).

Özellikle kaudat ve prefrontal korteksi içeren nöral döngülerin bozulması (nigrostriatal dopaminerjik projeksiyonlar kaybına sekonder) bununla birlikte beyin sapı ventral tegmental bölgeden kortekse yönelik olan dopaminerjik profeksiyonlardaki kayıp, yönetici işlevler ve dikkat bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (Carbon ve Marie, 2003).

Anatomik ve nöropatolojik araştırmalar, Parkinson hastalığı'ndaki yönetici işlev bozulmalarını, striatumdaki dopamin azalmasının spasyotemporal olarak ilerlemesiyle ve onun kortikal afferentlerle olan bağlantılarıyla ilişkilendirmektedir (Cools, 2006). Parkinson hastalığı'nın en erken evresinde en fazla dopamin azalması "dorsolateral" frontostriatal döngüde yer alan, kaudat başının dorsolateral bölümüdür. Bu döngü ile ilişkili olan yönetici işlevler (set değiştirme, çalışma belleği, planlama), erken evreden itibaren bozulmaktadır. Lateral orbito frontal döngü ile ilişkili olan yönetici işlevler (risk yönetimi, ödül-davranış kontrolü gibi) erken evrelerde korunmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle bu döngüler ile ilişkili işlevler de bozulmaya başlamaktadır (Poletti ve ark., 2010).

Bununla birlikte bazı çalışmalar dopaminerjik olmayan sistemlerin de kognitif bozukluklarda etkili olabileceğini vurgulamaktadır. Yeni tanı almış ve henüz tedavi başlanmamış hastalarda motor ve kognitif bozukluk arasında zayıf bir korelasyon

bulunmuştur, bunun sonucu olarakta motor bozukluğa sebep olan frontostriatal dopamin eksikliğinin kognitif bozukluklardan bağımsız olduğunu önerilmektedir (Cooper ve ark., 1991). Sonuç olarak kolinerjik, noradrenarjik sistemlerdeki bozulmaların da PH'de kognitif bozulmalardan sorumlu olduğu ile ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır (De Leonibus ve ark., 2009; Meyer ve ark., 2009).

Demansı olmayan hastalara uygulanan nöropsikolojik testlerde görülen kognitif bozulmalar kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte demans gelişmesinde öngörücü olabileceği belirtilmektedir (Aarsland ve ark., 2001; Levy ve ark., 2002; Hobson ve Meara, 2004). Bazı bildiriler yönetici işlevler ve bellek işlevlerindeki bozulmaların, bazı raporlar ise görsel-mekansal işlevlerdeki bozulmaların demans için öngörücü olabileceğini belirtmektedir (Levy ve ark., 2002; Janvin ve ark., 2003; Hobson ve Meara, 2004).

Hangi hastanın demans geliştireceğini öngörebilmek, hem hastanın tedavisinin hem de hastanın gelecekteki durumunun planlamasını yapabilmek açısından önem teşkil etmektedir.

2.2.1. PARKİNSON HASTALIĞI'NDA KOGNİTİF BOZUKLUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Yönetici işlevler, bellek ve mekansal işlevlerdeki bozulmalar PH'de en erken evrede sıklıkla karşılaşılan nörokognitif bozulmalar arasındadır. Bu bozulmaların tamamı frontal lobu işaret etmektedir ki bu da nigrostriatal dopamin eksikliği ile ilişkilidir (Dubois ve Pillon, 1997).

Parkinson hastalarındaki kognitif bozukluklar, hastanın günlük hayatını çok etkilememesine ve klinik olarak tespit edilememesine rağmen oldukça yagın olarak görülmektedir. Kognitif bozulmalar genellikle yaygın bir bozulma şeklinde değildir, spesifik olarak belli bir kognitif alanı etkilemiş olabilir. Kognitif alanlardaki bozulmalar ağır ve yaygın olduğunda ve kişinin günlük hayatını etkilediğinde DSM-IV 'ün demans tanı kriterlerini doldurmaktadır (Emre, 2003).

Yönetici işlevler, görsel-mekansal işlevler ve bellek dahil olmak üzere hastalığın erken evresinden itibaren çeşitli kognitif tutulumlar görüldüğü bilinmektedir (Canavan ve ark., 1989; Owen ve ark., 1995) Hastalarda algı, hafıza, öğrenme, düşünme, dikkat,

dil, görsel-mekansal beceriler gibi kognitif işlevlerde hafiften ağır dereceye kadar bozulmalar görülmektedir (Emre, 2003). Kapsamlı nöropsikolojik değerlendirmeler ile erken başlangıçlı PH vakalarının çoğunda hafif düzeyde kognitif bozukluk tespit edilmektedir (Lees ve Smith, 1983). Geç başlangıçlı Parkinson hastalarında demans ve çeşitli kognitif bozulmaların erken başlangıçlı hastalara oranla daha sık karşılaştığı ve bu bozulmaların daha hızlı bir ilerleme gösterdiği bildirilmiştir (Celesia ve Wanamaker, 1972; Marras ve ark., 2002).

Yapılan bazı prospektif çalışmalarda yönetici işlevlerdeki bozulmaların, daha sonraki kognitif bozulmaları öngörmekte daha önemli olduğu belirtilmektedir (Janvin ve ark., 2005; Mahieux ve ark., 1998). Fakat, başlangıçtaki kognitif tutulum ve daha sonraki demansa dönüşme arasındaki ilişki tam olarak netleşmiş değildir.

Dikkat; reaksiyon zamanı ve vijilans PHD’de bozulmaktadır (Litvan ve ark., 1991), bununla birlikte dikkatte dalgalanma da görülmektedir (Ballard ve ark., 2002). Bu bozukluklar Lewy Cisimcikli Demans hastalarında da benzer şekilde görülmektedir. PH’de bu bozulmaların nedeni olarak; hastalığın nörodejenerasyonunun alt beyin sapından başlayıp genel uyanıklık, vijilans ve global dikkatimizden sorumlu olan retiküler formasyon yapılarını da etkileyerek ilerlemesi gösterilmektedir. Bu yapılar arasında özellikle serotonerjik dorsal raphe, noradrenarjik lokus coeruleus ve kolinerjik pedinkulopontin çekirdekleri haraplanmaktadır (Braak ve ark., 2003).

Hastalığın erken evresinde dikkat bozulmaları dışarıdan farkedilecek düzeyde değildir. Ancak detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığında tespit edilebilir. Hastalık ilerledikçe dikkat dalgalanmaları klinik bulgular arasına girecek şekilde bozulmaktadır.

Yönetici İşlevler; demansı olan ve olmayan tüm Parkinson hastalarında yönetici işlev bozuklukları genel olarak görülmektedir. Bunlar; planlama, organizasyon güçlüğü ve hedefe yönelik davranışları yönetmede güçlük şeklinde olabilir (Pillon ve ark., 1986; Litvan ve ark., 1991; Pillon ve ark., 1993). Demansı olmayan Parkinson hastalarında kavram oluşturma, problem çözme, kuralları bulma, set değiştirme, kurulumu sürdürme, değişen kurallara uyum gösterme ödevlerini içeren testler sırasında bu bozuklukları gözlemlenmek daha mümkün olmaktadır (Pillon ve ark., 2001). Hastalar genellikle ipuçlarından yararlanabilmektedir, perseveratif hatalar daha azdır, hataların çoğu dikkatin dağılması şeklindedir (Owen ve ark., 1993). Bu işlev bozuklukları prefrontal

sistemin işlevinin bozulması ile ilişkilendirilmektedir. PH'de frontal korteks ve bazal ganglionları içeren devrelerin bozulması bunun nedeni olarak gösterilmektedir. Planlama, soyutlama ve zihinsel esneklik bozuklukları daha fazla dorsalateral prefrontal sistemle ilişkilendirilirken, enterferansa dirençsizlik daha fazla orbitofrontal sistemle ilişkilendirilmektedir (Emre ve ark., 2010). Bu hastalarda erken evreden başlayarak nöropsikolojik değerlendirmede yönetici işlevlerle ilgili bozulmalara rastlanmaktadır. Başlangıçta genellikle yönetici işlevlerin dışında tüm kognitif işlevler normal sınırlarda olmaktadır.

Bellek; Alzheimer hastalığındakinden farklı olmakla birlikte PHD'de yeni bilgiyi öğrenme gücü görülebilmektedir (Pillon ve ark., 1991; Helkala ve ark., 1989; Stern ve ark., 1993). PHD ve Alzheimer Demansı her ikiside serbest geri getirmede güçlük çekmektedir fakat PHD olan hastalar, tanıma sürecinde semantik veya fonemik ipuçlarından faydalanabilmektedir. Bu da hastanın yeni bilgiyi depolamakta sorun çekmediğini, bilgiyi geri getirmekte güçlük çektiğini göstermektedir (Helkala ve ark., 1988).

Benzer şekilde demansı olmayan hastalarda da öğrenme ve sıralama gücü görülmektedir ve bu durumun yönetici işlev bozukluğuna sekonder olduğu düşünülmektedir (Saint-Cyr ve ark., 1988). Bu bulgular bellekteki bozulmanın limbik türde değilde daha çok frontostriatal tutulum nedeniyle öğrenme sırasında kullanılması gereken planlama, organizasyon ve kaydedilmiş bilgiyi geri getirme stratejilerinde bozulma olduğunu göstermektedir.

Görsel-Mekansal İşlevler; PH'de özel olarak geliştirilmiş bir görsel-mekansal işlev bozukluğu türü olmadığı, değişik hastalarda farklı şekillerde görülebileceği bildirilmektedir (Brown ve Marsden, 1985). Daha çok sağ hemisferde heteromodal alanlarda temsil edilen yüz tanıma, geometrik şekilleri, açıları algılama, parçaları birleştirme, zihinsel rotasyon yapma, küplerle desen oluşturma, şekilleri kopyalama gibi becerileri içermektedir. Belli açılardaki çizgilerin yönlerini belirlemeyi ve sayfada belirtilen insan yüzünü diğer sayfadaki bir çok resmin içinden seçilmesini gerektiren ve manipülasyon gerektirmeyen testler algısal testler olarak değerlendirilir ve sağ hemisfer posterior yapılarının bütünlüğünü gerektirmektedir. Buna karşılık, verilen şeklin kopyalanması ve verilen küplerle gösterilen desenin yapılabilmesi gibi görevlerde sadece algı değil planlama ve organizasyon becerisi de gerekmektedir. Bu

nedenle bu görevler sadece posterior bölgelerin katılımıyla değil frontal yapıların da katılımıyla gerçekleşmektedir. Bunlar yapılandırma becerisi olarak değerlendirilmektedir.

Hastalığın evresinin bu bozuklarda önemli olduğu belirtilmektedir. Hastalık ilerledikçe ve demans varlığının olup olmamasına göre görsel-mekansal işlevleri değerlendiren testlerin bozuk olanlarının sayısının arttığı ve türünün de değiştiği bildirilmektedir (Levin ve ark., 1991).

Dil İşlevleri; en belirgin olarak görülen bozukluk sözel akıcılığın azalmasıdır. Bununla birlikte adlandırma güçlüğü, spontan konuşmada içeriğin bozulması, kompleks cümleleri anlamakta güçlük Alzheimer hastalarından daha az sıklıkta görülmekle birlikte demansı olmayan Parkinson hastalarında da görülebilmektedir (Cummings ve ark., 1988; Grossman ve ark., 1991).

Tarif edilen çoğu dil bozukluğu gerçek anlamda dil işlevinin bozulmasından daha çok yönetici işlev bozukluğu ile ilişkili olabilmektedir. Hastaların kendi kendilerine kelime üretme stratejilerinde bozulma olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Grossman ve ark., 1991; Pillon ve ark., 2001).

Dil işlevlerindeki bozulma, hastalık ilerledikçe şiddetlenen dizartriye bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu nedenle buradaki bozulmanın dilin ana bileşenlerinin bozulmasından daha çok hastalığın yapısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve gerçek bir linguistik bozukluk olmadığına inanılır. Bununla ilişkili olarak hasta en fazla cümleye başlamada tereddüt ve kelime dilimin ucunda ama söyleyemiyorum gibi durumlar yaşamaktadır (Gürvit ve Emre, 2010).

2.3. PARKİNSON HASTALIĞI - HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) kavramı ilk kez Petersen ve arkadaşları tarafından normal yaşlanma sürecindeki kognitif bozulma ve Alzheimer demansı arasındaki geçişi tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (Petersen ve ark., 1999). HKB kavramının en önemli özelliği, demans öncesi kliniğe dikkat çekiyor olmasıdır.

PH'de hafif kognitif bozukluk oldukça sık olarak görülmektedir. Parkinson hastalarının %27'si herhangi bir zamanda PH-HKB kriterlerini karşılayacak duruma gelmektedirler (Litvan ve ark., 2011). Yakın zamanlarda 196 kişi ile yapılan

epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında HKB'nin iki kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada bellek, görsel-mekansal işlevler, dikkat-yönetici işlev alanlarından en az bir tanesinde hasta eğitim ve yaşa göre hesaplanmış ortalamalardan 1,5 standart sapma altında performans göstermiş ise HKB olarak tanımlanmıştır. %18,9 hastanın HKB kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Bunların hem amnestik hem de amnestik olmayan tipte oldukları bildirilmiştir (Aarsland ve ark., 2009).

MDS yaptığı çalışmada HKB'nin hastalığın süresi, hastanın yaşı ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (Litvan ve ark., 2011). Bununla birlikte PH-HKB'nin demans gelişimini tahmin edebileceği, çünkü bu hastalar uzun dönemde izlendiklerinde %80'e kadar yakın bir bölümünde demans geliştiği bildirilmektedir (Hely ve ark., 2008; Aarsland ve ark., 2003).

Klinik pratikte PH-HKB tanısı koymak oldukça güçlük yaratmaktadır. Çünkü kısa tarama testleri hastaların kognitif durumlarını tam olarak değerlendirememektedir. Ayrıca detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığında da hangi kriterlere göre bu tanının belirleneceği tartışma konusu olmaktadır.

Literatürde PH-HKB tanı kriterleri ile ilgili değişik çalışmalar vardır. Oysa ki tek bir tanı kriterinin olması; en erken aşamadaki PH'nin kognitif bozukluk profilinin belirlenmesinde, demansa dönüşümü en çok etkileyen faktörlerin belirlenmesinde, HKB'nin hastalardaki hayat kalitesine olan etkilerinin araştırılmasında, düzgün bir şekilde tanımlanmış hasta popülasyonunun oluşturulmasında ve hasta bakımı araştırmalarının geliştirilmesinde fayda sağlayacaktır.

MDS 2012 yılında yeni tanı kriterleri yayınlamıştır (Litvan ve ark., 2012). PH-HKB; klinik, kognitif ve fonksiyonel kriterlerle tanımlanan bir sendromdur. MDS'nin önermiş olduğu kriterler daha önce belirlenmiş olan HKB kriterlerine bağlıdır ama PH'ye özgü durumları ifade etmesi için düzenlenmiştir. Kriterler aynı zamanda MDS'nin sunduğu PHD kriterleriyle uyumlu olacak şekilde düzenlenmiştir ve bu sayede normal kognisyon, HKB ve demans kategorileri arasında geçiş de izin vermektedir (Emre ve ark., 2007; Dubois ve ark., 2007). Nöropsikolojik testlerin kapsayıcılığına bağlı olarak iki aşama önermektedir. I.aşama ve II.aşama her ikisi de PH-HKB'yi temsil eder, ama değerlendirme metodu, koyulan tanının kesinliği ve klinik nitelendirmenin kapsamı bakımından farklılık gösterir.

Bu kriterler, farklı etnik kökenden gelen ve farklı eğitim düzeylerine sahip geniş bir popülasyona da uygulanabilir olacak şekilde düzenlenmiştir (Dubois ve ark., 2007) .

Dahil Edilme Kriterleri

Öncelikle, PH tanısının klinik ortamda konulmuş olması gerekmektedir (Gibb ve Lees, 1988). PH-HKB, altta yatan hastalık sürecinden kaynaklanan ve sinsi bir şekilde ilerleyen kognitif becerilerdeki düşüşle karakterizedir. Kognitif yıkım hastanın kendisi, bir yakını ya da gözlem yapan klinisyen tarafından dile getirilebilir ki bu da kognitif becerilerdeki düşüşü belirlerken daha hassas olunmasına da yardımcı olur. Kognitif bozulmalar hastanın test performansında da görülmelidir. Son olarak; kognitif işlevlerdeki bozulma hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını etkilememelidir. Özetle dahil edilme kriterlerini şu şekilde maddeleyebiliriz: 1) Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak, 2) PH tanısı almış kişinin kognitif becerilerinde hastanın kendisi, yakını ya da gözlem yapan klinisyen tarafından rapor edilen sürekli bir düşüşün varlığının olması, 3) Kognitif bozulmanın nöropsikolojik testlerde ya da bir tarama ölçeğiyle tespit edilmesi, 4) Karmaşık görevlerde zorlanma görülse de kognitif bozulmaların kişinin günlük hayatındaki bağımsızlığını etkilemiyor olması gerekmektedir.

Dahil Edilmeme Kriterleri

İdiyopatik Parkinson dışında parkinsonizm belirtileri olanlar ve MDS'nin Parkinson Demansı kriterlerine göre demans tanısı alanlar HKB olarak sınıflandırılmayacaktır. Bununla birlikte kognitif bozuklukları başka sebeplerle açıklayabilecek durumların var olması ve bilişsel hasarı açıklayan diğer açıklamaların var olduğu durumlar, klinisyenin kognitif testlerdeki performansı etkileyebileceğini düşündüğü PH ile alakalı diğer komorbid durumlar dışındaki başka sebeplerin var olması yine HKB tanısını dışlayacaktır. Özetle dahil edilmeme kriterlerini şu şekilde sıralayabiliriz: 1) MDS'nin yayınladığı kriterler göre PH demansı tanısının varlığı, 2) Kognitif bozulmanın başka sebeplerle açıklanabilir olması (ör; deliryum, felç, major depresyon, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkisi, kafa travması vb), 3) Klinisyenin görüşüne göre kognitif test performansını etkileyebilecek PH ile ilişkili diğer komorbid durumların var olması (ör; motor bozukluk, şiddetli anksiyete, depresyon, gün içi uykululuk hali, psikoz).

MDS ayrıca I.Aşama ve II.Aşama için çeşitli yönergeler belirlemiştir. Bu yönergelerde her iki aşamada kullanılacak olan testlerin nasıl değerlendirileceği belirtilmiştir. Kısaltılmış klinik değerlendirme olan I.Aşamada PH için kullanılan bir tarama ölçeğinden yeterli puan alamamak ya da sınırlı bir nöropsikolojik batarya uygulanmışsa, bu bataryanın en az iki testinde yeterli olamama (ör; beş kognitif alanın her birinin ikiden az testle ölçüldüğü ya da beş kognitif alandan daha azını değerlendiren bataryada) durumunda PH-HKB tanısı konulabilmektedir. Detaylı değerlendirme için II.Aşamada beş kognitif alanın her birinin iki testle ölçüldüğü nöropsikolojik değerlendirme (ör; dikkat, çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, bellek, görsel-mekansal işlevler) bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması durumunda PH-HKB tanı konulabilmektedir.

Nöropsikolojik testlerdeki uygun normun yaklaşık 1 ya da 2 standart sapma altında olan performans ya da arka arkaya verilen bilişsel testlerde düzenli bir düşüşün görülmesi, tahmini hastalık öncesi seviye ile testten elde edilen puan arasındaki belirgin bir performans farkının olması başarısızlık olarak değerlendirilmelidir.

Amacın araştırma olduğu durumlarda PH-HKB için alt sınıflama yapılması önerilir. Bunun için beş bilişsel alanın her birinde en az iki testin olması gerekir. PH-HKB tek alan olarak sınıflandırma yapılabilmesi için tek bir bilişsel alanı değerlendiren iki testte birden bozulma görülmesi gerekir ve hangi alanın bozuk olduğu belirtilmelidir. Diğer alanlarda ise sorun yoktur. PH-HKB çok alan olarak sınıflandırma yapılabilmesi için iki ya da ikiden fazla kognitif alana ait testlerde en az bir teste bozulma görülmelidir (bu alanların hangileri olduğunu belirtilir).

MDS'nin yeni tanı kriterleri için önerdiği tarama ölçeklerine dair örnekler Tablo 2-1'de ve kognitif alanları değerlendirmek amaçlı önermiş olduğu örnek testler Tablo 2-2'de gösterilmiştir (Litvan ve ark., 2012).

Tablo 2-1: MDS'nin önermiş olduğu tarama ölçekleri

Değerlendirme	Nöropsikolojik Test*	Tahmini Test Süresi, minimum
Genel Bilişsel Yetenekler	MoCA	10
	PD-CRS	15
	SCOPA-COG	15
	MDRS	20 – 30
Tahmini Premorbid Zeka	NART	5
	WTAR	5

* Kısaltmalar: MoCA, Montreal Cognitive Assessment; PD-CRS, Parkinson's Disease-Cognitive Rating scale; SCOPA-COG, Scales for Outcomes of Parkinson's disease-Cognition; MDRS, Mattis Dementia Rating Scale. Wechsler Test of Adult Reading (WTAR). The National Adult Reading Test (NART)

Tablo 2-2: MDS'nin kognitif alanları değerlendirmek için önermiş olduğu testler

Bilişsel Alan	Nöropsikolojik Testler	Tahmini Test Süresi, minimum
Dikkat ve Çalışma Belleği	WAIS-IV (ya da daha erken versiyonu) Harf Sayı Sıralama	5
	WAIS-IV Kodlama (ya da daha erken versiyonu) veya diğer alternatif görevler, Yazılı ya da sözlü olarak	5
	İz Sürme Testi A	5 - 10
	İleri-Geri Sayı Menzili	5
	Stroop Testi	5 - 10
Yönetici İşlevler	Wisconsin Kart Eşleme Testi (CST), veya düzenlenmiş CST (Nelson'nin düzenlemesi)	15
	Londra Kulesi Testi–Drexel versiyonu, ya da Stockings of Cambridge (CANTAB)	10 - 15
	Sözel Akıcılık Testi, kelime akıcılığı (COWAT ya da benzeri), Kategori akıcılığı (hayvan, süpermarket ya da benzeri) ya da Alternatif görevler (eğer standardize edilmiş versiyonu kullanılırsa); birden fazla sözel akıcılık testinde görülen anormallik -testler arasında güçlü bir ilişki görüleceğinden- iki anormal testin varlığını gerektiren HKB kriterini karşılamakta kullanılmamalıdır	5
	10 puanlık Saat Çizme Testi	5
Dil	WAIS-IV (ya da daha erken versiyonu) Benzerlikler	10 - 15
	Adlandırma Testi, Boston Adlandırma Testi gibi (ya da PH için geçerli olan kısa formu) veya Kademeli Adlandırma Testi (GNT)	5 - 15
Bellek	Gecikmeli hatırlama ve tanımanın olduğu kelime listesi öğrenme testi, Örneğin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, California Sözel Öğrenme Testi, Hopkins Sözel Öğrenme Testi, ve Seçici Hatırlatmalar Testi	10-20
	Wechsler Bellek Ölçeği-IV Mantıksal Bellek Alt Testi (ya da daha erken versiyonu) ya da	10-15
	Rivermead Davranışsal Bellek Testi Paragraf geri çağırma alt testi	10-15
	Kısa Görsel-mekansal Bellek Testi-R (BVMt-R)	10-15
Görsel-mekansal İşlevler	Benton Çizgi Yönü Testi	5-10
	Hooper Görsel Algı Testi	10
	Saat Kopyalama	5

2.4. PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSI (PHD)

Demans, başlangıçta düşünüldüğünden çok daha sık şekilde Parkinson hastalarında görülen ve artık hastalığın non-motor bulgularından birisi olarak kabul edilen bir durumdur (Stacky, 1999; Mayeux ve ark., 1990).

Epidemiyolojisi: Araştırmalar Parkinson hastalığı'ndaki demans görülme oranıyla ilişkili değişik bilgiler içermektedir. Yapılan bir araştırmaya göre her yıl 1000 hastadan 100 tanesinde demans geliştiği gösterilmiştir (Aarsland ve ark., 2001). 8 ila 15 yıl arasında takip edilen hastaların demans geliştirme riski %48-78 oranları arasındadır. Cummings, 4.336 hastadan oluşan 27 tane çalışmayı değerlendirmiş ve demans sıklığını % 40 olarak hesaplamıştır (Cummings, 1988). Prospektif olarak yapılan bir çalışmada yeni tanı almış hastalar izlenmiştir. Hastaların 3-5 yıl sonra %26-28 oranında bir kısmının demansa dönüştüğü gözlenmiştir (Reid ve ark., 1996). 15 yıl sonrasında bu oran % 48'e yükselmiştir. Geri kalan % 36 HKB, %15 ise kognitif bozukluğu olmayan şekilde değerlendirilmiştir (Hely ve ark., 2005). Prevelans çalışmaları özetlendiğinde %30 oranında demans görüldüğü, 8-15 yıllık takipler yapıldığında bu oranın kümülatif olarak %48-78 arasında değiştiği görülmektedir. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında PH'de demans görülme insidansının 4-6 kat daha fazla olduğu görülmüştür (Emre ve ark., 2007).

Risk Faktörleri: Özellikle ileri yaş, şiddetli parkinsonizm, rijidite, postüral instabilite, yürüme bozukluğu ve başlangıçtaki hafif kognitif bozukluk demans için risk faktörleri arasında sıralanmaktadır (Emre ve ark., 2007). Beş yıllık boylamsal çalışmada, genetik faktörler (tau haplotip durumu), non tremor motor belirtilerin şiddeti, ilerleyen yaş hem daha hızlı kognitif bozulma hem de demans ile ilişkilendirilmektedir (Williams-Gray ve ark., 2009). Bir çalışmada 70 yaşından sonra Parkinson belirtileri gösteren hastaların demans geliştirme oranının gençlere oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (Reid, 1992).

Görsel hallüsinasyonu olan hastaların özellikle yüzlerle ilişkili görsel belleklerinin ve görsel-mekansal algılarının etkilendiği, bu hastalar hallüsinasyonu olmayan hastalar ile kıyaslandığında daha hızlı oranda kognitif bozulma görüldüğü bulunmuştur (Ramirez-Ruiz ve ark., 2007); bu hastaların %45'inde bir yıldan sonra demans gelişmiştir ve %70'inde birçok kognitif alanda bozulma görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada yine hallüsinasyonu olan hastalar otuz aylık bir sürede izlenmiştir

ve bunların %75'inde demans geliştiği, hallüsinasyon olmayan hastaların ise demans kriterleri doldurmadığı görülmüştür (Ibarretxe-Bilbao ve ark., 2010).

Kognitif bozukluklarla ilişkili yapılan bir çalışmada tek bir kognitif alanı bozulmuş olan amnestik-tek alan HKB hastalarının %40'nın demansa dönüştüğü, birden fazla kognitif alanın bozulduğu ve nonamnestik-tek alan HKB hastalarının %60'ının demansa dönüştüğü bildirilmiştir (Janvin ve ark., 2006).

Nörokimyasal Bozukluklar: PH'de nörokimyasal bozulmanın sebeplerinden birisi olarak dopaminerjik kayıplar gösterilmektedir. Hastalığın motor semptomlarından birisi olan akinezi, dopaminin azalması ve entellektüel bozulma ile güçlü derecede korelasyon göstermektedir. Bu nedenle motor semptomlara neden olan subkortikal yapılardaki lezyonların kognitif bozulmaların da nedenini oluşturabileceği (nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki lezyonlar) önerilmektedir (Mortimer ve ark., 1982).

Substantia nigranın medyal bölümünün, demanslı hastalarda daha fazla hücre kaybına uğradığını gösteren çalışmalar vardır (Rinne, 1989). Yapılan başka çalışmalarda ise substantia nigradaki nöral kayıplarda demansı olan ve olmayan hastalarda fark olmadığı ve striatal dopamin konsantrasyonunun her iki grupta da benzer şekilde düştüğünü göstermektedir (Gaspar ve Gray, 1984; Ruberg ve Agid, 1988). Neokortikal bölgelerde, demansı olan hastalarda dopamin konsantrasyonu daha fazla azalmaktadır bu da bize mezokortikal dopaminerjik sistem dejenerasyonunun demans gelişmesinde etkili olabileceğini göstermektedir (Scatton ve ark., 1983).

Noradrenerjik ve serotonerjik yolların da hastalıkta kognitif bozulmalar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Parkinson hastalarında locus coeruleus ciddi şekilde hasarlanmıştır ve norepinefrin azalması ve nöral kayıplar demans hastalarında daha fazladır (Mann ve ark., 1983; Cash ve ark., 1987). Buna karşılık bazı çalışmalar; serebral neokorteks ve hippokampusta norepinefrinin azaldığını, Raphe çekirdeği, hippokampus ve frontal kortekste de serotonin konsantrasyonunun azaldığını fakat her ikisinde de demanslı hasta ve demansı olmayan hastalar arasında fark görülmediğini belirtmektedir (Scatton ve ark., 1983).

Kolinerjik yollardaki kayıpların PH'de demans ve kognitif bozulma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Parkinson hastalarında Meynert'in bazal çekirdekindeki hücre kayıpları ve serebral kortekste kolinerjik kayıplar tarif edilmektedir (Candy ve ark., 1983; Perry ve ark., 1993). Bu kayıplar kognitif bozulma

ve demansın varlığı ile korelasyon göstermektedir (Dubois ve ark., 1983; Jellinger, 1987).

Kolinerjik, dopaminerjik ve noradrenarjik kayıpların demans ve kognitif bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Dopaminerjik kayıplar daha çok diseksekutif semptomlarla, kolinerjik kayıplar bellek, dikkat ve frontal fonksiyonlarla, noradrenerjik kayıplar dikkat bozukluğuyla ve serotonerjik kayıplar da depresif semptomlarla ilişkilendirilmektedir (Dubois ve ark., 1990; Pillon ve ark., 2001).

Patoloji: Parkinson hastalığı'nda demansın gelişmesinden sorumlu olarak üç patolojiden bahsedilmektedir. Bunlar: Subkortikal çekirdeklerin dejenerasyonu, Alzheimer hastalığı tipindeki patoloji ve Lewy cisimciği tipi dejenerasyondur. PH'de en temel patoloji nigral dopaminerjik nöronlarda olduğu için bunun aynı zamanda kognitif bozulma ile de ilişkili olacağı düşünülmektedir. Limbik döngüdeki talamik hasarlanma kognitif, otonomik ve emosyonel belirtilerle ilişkilendirilmektedir (Rub ve ark., 2002). Son yıllarda alfa-sinüklein immunohistokimyası kullanılarak yapılan çalışmalarda ana patolojinin kortikal ve limbik alanlarda hücre kaybı ve LC olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte LC'lerin varlığı her zaman demans varlığı anlamına gelmemelidir. Demansı olmayan Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında limbik ve kortikal LC görülmektedir (Emre, 2007).

Yapılan manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında demanslı hastaların hippocampal volümlerinde azalma olduğu belirtilmektedir (Junque ve ark., 2005; Camicioli ve ark., 2003).

Kognitif Özellikler: Bellek, görsel-mekansal işlevler, yönetici işlevler gibi birçok kognitif alanda bozulma olduğu görülür. Bazı çalışmalar tek tip amnestik bozulmanın olduğunu, bazıları ise birden fazla kognitif alanın bozulduğu karma profillerin olduğunu gösterir (Lewis ve ark., 2005). Fakat genel olarak nöropsikolojik değerlendirmelere bakıldığında hastalarda öncelikli olarak yönetici işlevler bozulmaktadır.

Dikkat, vijilans, motor hız ve çalışma belleği genel olarak Parkinson hastalarında bozulan kognitif alanlardır. Yapılan bir çalışma Parkinson ve Alzheimer hastalarını karşılaştırmış ve PH'lerde dikkatte daha fazla bozulma ve dalgalanma olduğu bulunmuştur (Ballard ve ark., 2002).

Parkinson hastalığı demansı olan hastaların %67'sinde bellek ile ilgili şikayetlerin olduğu bildirilmektedir (Noe ve ark., 2004). Fakat bu bozulma limbik kayıt problemi şeklinde değildir. Hastalar daha çok öğrenme ve uzun süreli serbest geri getirmede güçlük çekmektedir, ipuçları verildiğinde tanıma yapabilmektedirler.

Parkinson demansı olan hastalar hem demanslı olmayan PH'ler ile hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında “DRS (Demans Derecelendirme Ölçeği) Kavramsallaştırma alt ölçeği, WAIS Benzerlikler alt testi, Raven Progresif Matriksler Testi ve Wisconsin Kart Eşleme Testi” gibi yönetici işlevlerle ilgili yapılan diğer testlerde bozuk performans göstermişlerdir (Aarsland ve ark., 2003; Noe ve ark., 2004; Starkstein ve ark., 1996; Paolo ve ark., 1996).

Parkinson hastalarında şekil kopyalama ile ölçülen yapılandırma ve praksi işlevlerinde de bozulma görülür. Demanslı hastaların saat çizme testi performansları daha çok bozuktur. Alzheimer hastaları ile kıyaslandığında PHD ve LCD daha çok planlama ile ilgili bozulma göstermektedirler (Cahn-Weiner ve ark., 2003). Yapılandırma ve çizim görevleri motor kontrol ve kognitif fonksiyonları da içermektedir, PHD'de motor disfonksiyonun bu görevlere olan katkısı nadiren görülmektedir. Daha çok kognitif fonksiyonlarla ilişkilidir (Emre ve ark., 2007).

Görsel-mekansal bozulmaların spesifik bir paterni bulunmamaktadır. Bozulma daha kompleks görevlerde görülmektedir. Örneğin; planlama, strateji oluşturma gibi yönetici işlevlerin de katkısının olduğu görevlerdir (Stern ve ark., 1983). Erken dönemde karşılaşılan bozuklukların yönetici işlev bozukluklarına sekonder şekilde olabileceği düşünülmektedir. Erken evrede yüz tanıma becerisi bozukluğu görülmektedir hastalık ilerledikçe bozulan test sayısı ve niteliği artmaktadır (Levin ve ark., 1991). Görsel-algısal ve mekansal beceriyi ölçen Raven Progresif Matriksler testinde demanslı Parkinson hastaları, Alzheimer hastaları ile kıyaslandığında daha kötü performans göstermektedir (Starkstein ve ark., 1996).

Parkinson hastalarında dil işlevi bozuklukları daha az görülmektedir. Bu bozukluklar genellikle dizartriye bağlıdır, dil işlevlerinin ana bileşenleri bozulmamaktadır. Adlandırma güçlüğü, spontan konuşmada bilgi içeriğinin azalması, karmaşık cümleleri anlamada güçlük Alzheimer hastalarından daha az oranda olmakla birlikte Parkinson hastalarında da görülebilmektedir (Cummings ve ark., 1988; Grossman ve ark., 1991).

Tanı: Parkinson hastalığı demansı sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyicidir. Tanı koyarken ilk aşamada demansı taklit edebilecek durumların elenmesi gerekmektedir. Klinik özelliği itibariyle PHD, ön planda yönetici işlev bozukluğu ile seyretmektedir. Bununla birlikte dikkatte ve görsel-mekansal işlevlerde erken dönemden itibaren bozulma ve dikkat bozukluğuna sekonder tipte görülen tanımanın korunduğu bellek bozukluğu görülmektedir. Dil işlevleri göreceli olarak korunmaktadır. Kognitif işlevlerdeki bu tip bozulmaların yanı sıra hastalarda apati, hallüsinasyon ve hezeyanlar gibi davranışsal bozukluklarda görülmektedir (Emre, 2003; Emre ve ark., 2007). Tipik bir nörogörüntüleme bulgusu yoktur, yapısal görüntülemelerde ön planda posterior atrofiler dikkat çekicidir.

Hareket Bozuklukları Derneği 2007 yılında, Parkinson Hastalığı Demansı'nın klinik tanı kriterlerini yayımlanmıştır. PHD tanısı alan hastalarda, Birleşik Beyin Bankası kriterlerine göre birden fazla kognitif alanda bozulma, bu alanlarda premorbid duruma göre düşüş, bu kognitif bozuklukların günlük yaşam aktivitelerini motor ve otonom bozukluklardan bağımsız olarak etkilemesi ve kliniğin sinsi başlayıp yavaş ilerliyor olması gerekmektedir. Bununla birlikte apati, anksiyete, depresyon, halüsinasyon ve hezeyanlar, aşırı gündüz uyuklamaları gibi davranışsal özellikler de eşlik edebilir (Emre ve ark., 2007).

Şekil 2-3'de Parkinson Hastalığı Demansı'nın özellikleri, Şekil 2-4'de Muhtemel ve Mümkün Parkinson Hastalığı tanı kriterleri yer almaktadır.

Tablo 2-3: Parkinson Hastalığı demansının özellikleri (Emre ve ark., 2007)

I. Temel Özellikler
1. Tanısı ‘Birleşik Beyin Bankası’ kriterlerine göre konulmuş Parkinson Hastalığı’nın varlığı 2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tanısı, öykü, klinik ve mental muayene bulguları ile konan, aşağıdaki şekilde tanımlanmış demans sendromunun varlığı: - Birden fazla kognitif alanda bozulma - Bu alanlarda premorbid düzeye göre bir düşüş - Kognitif bozuklukların günlük hayatı (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) etkileyecek ağırlıkta olması (motor veya otonomik bozukluğa atfedilen bozukluktan bağımsız olarak)
II. Eşlik eden klinik özellikler
1. Kognitif özellikler - Dikkat: Bozulmuş. Spontan ve odaklanmış dikkatte bozulma, dikkat testlerinde kötü performans; performans gün içinde veya günden güne dalgalanabilir - Yönetici işlevler: Bozulmuş. Bozukluk başlama, planlama, kavramlaştırma, kural bulma, kural değiştirme veya koruma testlerinde saptanabilir; yavaşlamış mental hız (bradifreni) - Görsel-mekansal işlevler: Bozulmuş. Bozulma görsel-mekansal işlevler, görsel-mekansal oryantasyon, görsel algı veya yapılandırma testlerinde görülebilir - Bellek: Bozulmuş. Bozulma yakın geçmişteki olayların serbest hatırlanması veya yeni bilgileri öğrenme testlerinde görülebilir; hatırlama genellikle ipucuyla düzelir, tanıma genellikle serbest hatırlamadan daha iyidir - Dil: Ana fonksiyonlar büyük oranda korunmuş. Kelime bulma güçlükleri ve kompleks cümleleri anlamada bozulma olabilir. 2. Davranışsal özellikler - Apati: Spontanitenin azalması; motivasyonun, ilginin ve iradi davranışların azalması - Kişilikte ve duygudurumda, depresif özellikler ve anksiyeteyi içeren değişiklikler - Halüsinasyonlar; çoğunlukla görsel, genellikle kompleks, kişi, hayvan veya objelerin iyi şekillenmiş görüntüleri - Hezeyanlar; genellikle paranoid özellikte, aldatılma veya başka birinin varlığı (evde istenmeyen misafirlerin varlığı) gibi hezeyanlar - Aşırı gündüz uyuklamaları
I. Parkinson hastalığı demansını dışlattırmayan, ancak tanıyı kuşkuda bıraktıran özellikler
- Demansın sebebi oldukları düşünülmeden, ancak kognitif bozukluğa neden olabilecek diğer anormalliklerin varlığı, örn. görüntüleme anormallikler, vasküler hastalık varlığı - Motor ve kognitif semptomların gelişimi arasındaki zaman ilişkisinin bilinmemesi
II. Mental bozukluğun nedeni olabilecek diğer hastalıkların veya bozuklukların mevcudiyeti, bunların varlığında Parkinson Hastalığı Demansı tanısını koymak mümkün olmaz
- Kognitif veya davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması: - a- Akut konfüzyon . Sistemik hastalıklar veya anormallikler . İlaç intoksikasyonu - b- DSM IV’e göre majör depresyon - NINDS-ARIEN kriterlerine göre ‘‘Muhtemel Vasküler Demans’’ ile uyumlu özellikler

Tablo 2-4: Muhtemel ve mümkün Parkinson Hastalığı Demansı tanı kriterleri (Emre ve ark., 2007b)

Muhtemel Parkinson Hastalığı Demansı	
A-	Temel Özellik: Tablo 1’de belirtilen her iki temel özellik de bulunmalı
B-	Eşlik eden klinik özellikler - Dört kognitif alanın en az ikisinde, tipik profil gösteren bozulma (dikkatte dalgalanan bozulma, yönetici işlevlerde bozulma, görsel-mekansal işlevlerde bozulma ve serbest hatırlama belleğinde bozulma-genellikle ipucu ile düzelme) - Davranışsal semptomlardan (apati, depresif ve anksiyöz duygudurum, halüsinasyonlar, hezeyanlar, aşırı gündüz uyuklaması) en az birinin varlığı muhtemel Parkinson Hastalığı Demansı tanısını destekler, ancak davranışsal semptomların olmaması tanıyı dışlatmaz
C-	Grup III’de yer alan özelliklerin olmaması
D-	Grup IV’de yer alan özelliklerin olmaması
Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı	
A.	Temel Özellik: Tablo 1’de belirtilen her iki temel özellik de olmalı
B.	Eşlik eden klinik özellikler: - Birden fazla alanda var olan kognitif bozukluğun atipik profili; örn. dikkat korunmuş iken saf depo-hasarı biçiminde amnezi (bellek ipucuyla veya tanıma görevleri ile düzelmiyor) veya reseptif tipte (akıcı) afazi - Davranışsal semptomlar olabilir veya olmayabilir
VEYA	
C.	Grup III’de yer alan özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı
D.	Grup IV’de yer alan özelliklerin olmaması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde Birleşik Krallıklar Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre İdyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış 86 hasta alınmıştır. Çalışmaya Hoehn-Yahr evrelemesine göre 1-3 arasında olanlar alınmıştır. Bununla birlikte en az ilkokul eğitimi almış olmak, ciddi sistemik ve psikiyatrik hastalığın bulunmaması, hasta veya yakını tarafından bildirilen unutkanlık şikayetinin olması şeklinde diğer kriterler belirlenmiştir. Ayrıca kognisyonu bozabilecek ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır (Ör; antikolinerjikler gibi). Tüm hastalar değerlendirmeye bir yakını ile birlikte çağrıldı. Hastalara yapılan değerlendirme sonrası yakınları ile de birebir görüşülmüştür.

3.2. NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

Poliklinikten hastanın kendisi veya yakını tarafından unutkanlık şikayeti olduğu için yönlendirilen 86 adet İdyopatik Parkinson hastamıza öncelikle üç adet tarama testi; Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA), Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) ve Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R) uygulanmıştır. Aynı gün beş kognitif alan; dikkat-çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, bellek ve görsel-mekansal işlevler en az iki test ile ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

MOCA, MMSE ve ACE-R testleri klinik pratikte detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapılamayacağı durumlarda en sık kullanılan tarama testlerindendir. Hastanın kognitif işlevleri ile ilgili genel bilgi vermektedir. Detaylı değerlendirmede ise en az iki tane test kullanılmıştır. Nöropsikolojik testlerdeki uygun normun 1,5 standart sapma altında olması o test performansının bozuk olması şeklinde değerlendirilmiştir. Kullanılan testlerde o kognitif alana yönelik farklı işlevleri ölçen testler olmasına dikkat edilmiştir. Örneğin; sözel akıcılık testlerinde 1 dakikada hayvan sayma testi ve 1 dakikada KAS harflerinden kelime sayma testi ikisi birden bozuk ise o alan bozuk şeklinde değerlendirilmemiştir.

Tablo 3-1'de uygulanan testler, Tablo 3-2'de ise uygulanan bu testlerin ilgili oldukları beyin alanları ve fonksiyonlar gösterilmiştir.

Tablo 3-1: Çalışmada Kullanılan Tarama, Nöropsikolojik, Psikiyatrik ve Davranışsal Testler

Tarama Testleri

- Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)
- Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE)
- Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R)

Bellek Testleri

- Wechsler Bellek Ölçeği (WMS) Mantıksal Bellek Alt Testi
- Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi

Dikkat ve Çalışma Belleği

- Sayı Menzili Testi
- İz Sürme Testi

Görsel Mekânsal İşlev Testleri

- Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi
- Benton Yüz Tanıma Testi

Yönetici İşlevler

- Sözel Akıcılık Testi
- Stroop Testi
- Saat Çizme Testi

Dil İşlevleri

- Boston Adlandırma Testi
- Cevap Olarak Adlandırma

Affekt Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

- Geriyatrik Depresyon Ölçeği

Uyku ve Davranışsal Semptomların Değerlendirilmesi

- Epworth Uykuluk Ölçeği
- Beck Anksiyete Ölçeği
- Apati Değerlendirme Ölçeği
- Nöropsikiyatrik Envanter

Tablo 3-2: Nöropsikolojik Testler ve ilgili oldukları beyin alanları

Test Adı	İlgili Beyin Alanı	İlgili Olduğu Fonksiyon
• Sözel Bellek Süreçleri Testi • Wechsler Bellek Ölçeği (WMS) • Mantıksal Bellek Alt Testi	• Temporal Lob	• Sözel Hafıza • Anlık Hatırlama • Kısa/Uzun süreli serbest hatırlama • Kısa/uzun süreli ipucuyla hatırlama • Tanıma
• Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi • Benton Yüz Tanıma Testi	• Sağ Hemisfer • Sağ Pariyetal Lob • Oksipital Lob	• Görsel-Mekânsal Algılama • Oryantasyon • Görsel-Mekânsal Algılama • Oryantasyon
• İz Sürme Testi	• Frontal Lob	• Dikkat Hızı • Motor Hız • Mental Esneklik • Enterferansa Direnç • Dikkati Sürdürebilme
• Saat Çizme Testi	• Frontal Lob • Pariyetal Lob	• Planlama • Görsel-mekansal beceriler • Sayısal bilgi • Soyut düşünme
• Stroop Testi	• Frontal Lob	• Odaklanmış Dikkat • Tepki İnhibisyonu • Bozucu Etkiye Direnç • Bilgi İşleme Hızı
• Boston Adlandırma Testi • Cevap Olarak Adlandırma	• Temporopariyetal Lob • Temporopariyetal Lob	• Görerek adlandırma • Tarif edilen nesneyi adlandırma
• Sözel Akıcılık Testi	• Sol Frontal Lob	• Yönetici İşlevler • Dikkati Sürdürme • Karmaşık Dikkat İşlevleri
• Sayı Menzili Testi	• Frontal Lob • Limbik Sistem • Temporal Lob	• Öğrenme • Kısa Süreli Bellek

3.3. DEĞERLENDİRME YAPILAN KOGNİTİF ALANLAR VE UYGULANAN TESTLER

Nöropsikolojik testler seçilirken MDS'nin kriterleri doğrultusunda beş kognitif alan için en az iki test seçilmiştir. Testler seçilirken hem MDS'nin önerileri dikkate alınmıştır hem de ülkemizde norm çalışmasının yapılmış olmasına dikkat edilmiştir. Değerlendirmesi yapılan kognitif alanlar ve uygulanan testler hakkında bilgiler aşağıda belirtilmiştir.

3.3.1. TARAMA TESTLERİ

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA): 2005 yılında Nasreddine ve arkadaşları tarafından sağlıklı kişiler ve hafif kognitif bozukluğu olan kişileri ayırmak amacıyla geliştirilmiştir (Nasreddine ve ark., 2005). Görsel-mekansal yönetici işlevler, adlandırma, bellek, dikkat, lisan, soyut düşünme, gecikmeli hatırlama yönelimden oluşan farklı kognitif alanları değerlendirmektedir. Dünyada birçok dile çevrilmiştir. Ülkemizde de çevirisi yapılmış ve tarama ölçeği olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Selekler ve ark., 2010). Özellikle hafif bozukluğa duyarlı olduğu daha ileri kognitif bozukluklarda Mini Mental Değerlendirme Testi kullanılması tavsiye edilmektedir. Testin dikkat bölümünde 100'den geriye 7 çıkararak sayması istenmektedir. Bu nedenle testi uygulayacağınız kişinin eğitim almış olması gerekmektedir. Testin uygulaması 10-15 dakika sürmektedir. Testten maksimum 30 puan alınabilmektedir.

Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE): Kliniklerde en yaygın olarak kognitif işlevleri ölçmek amacıyla kullanılan bir tarama testidir. Folstein tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. Testin orjinal çalışması 206 kişi ile yapılmıştır. Uygulama sonucunda demans, depresyon ve kognitif yetersizliği hastaları birbirinden ayırt edebildiği görülmüştür (Folstein, 1975). Testin organik kökenli hastalıklarla fonksiyonel organik hastalıkları ayırt etmek için oluşturulduğu, kognitif işlev kayıplarını takip etmekte kullanılabileceği fakat kesin tanı testi olmadığı belirtilmiştir (Burns ve ark., 1998). Tanı koyma aşamasında ve tedavi sürecinin izlenmesinde hastaların kognitif yıkım derecelerinin ölçülmesinde yardımcı test olarak kullanılır.

Yönelim, dikkat, bellek, dil ve kopyalama işlevlerinin değerlendirildiği bu testte tam puan 30'dur. Oryantasyondan 10 puan, kayıt hafızası ve hatırlamadan 6 puan, dikkat ve hesap yapmadan 5 puan, adlandırmadan 2 puan, tekrarlamadan 1 puan, komutlardan 3 puan, okumadan 1 puan, yazı yazmadan 1 puan, yapılandırma becerisinden 1 puan alınabilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi tarafından yapılmıştır (Güngen ve ark., 2002). Ülkemizde bir çok farklı hastaneden birçok farklı ekip tarafından eğitimli ve eğitimsizler için olmak üzere çeşitli versiyonları geliştirilmektedir.

Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R): MMSE tarama testleri arasında en yaygın olarak kullanılan bir testtir. Fakat bu testin amnezinin ön planda olmadığı demans türlerini ayırt etmekte yeterli olmadığı görülmüştür. Bu nedenle özellikle frontal yönetici işlevler ve görsel-mekansal becerileri içeren ACE'nin ilk versiyonunu 2000 yılında geliştirilmiştir (Mioshi ve ark., 2006). Bu test özellikle Alzheimer hastalığı ve frontal demansı ayırmak konusunda MMSE ölçeğinden daha yeterli bulunmuştur (Mathuranath ve ark., 2000).

Yapılan araştırmalar sonrasında test yeniden gözden geçirilmiş ve ACE-R oluşturulmuştur. MMSE testine göre daha detaylı olmasına rağmen testi uygulama süresi 15-20 dakika sürmektedir. Test 5 bölüm ve 26 madde içermektedir. Oryantasyon, kayıt, dikkat ve konsantrasyon, bellek, sözel akıcılık, dil işlevlerinden yazma, okuma, anlama, tekrarlama, adlandırma ve görsel mekansal işlevler'den oluşan alt maddeler vardır. Testten maksimum 100 puan alınabilmektedir.

ACE-R testinin toplam ve alt bölümleri için yaş ve eğitime bağlı normlar araştırmacılar tarafından yayınlanmıştır. Demansı tespit etmek için kullanılan yüksek hassiyet (%94) düşük spesifikliği olan kesme noktası 88'dir. Demansı olmayan normal bireyleri %100 oranında ayırt ettiği belirtilen ancak bazı demans vakalarını atlayabilecek olan (%84 hassasiyet) kesme noktası 82'dir (Mioshi ve ark., 2006). Ülkemiz için normatif verileri bir yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır (Yıldız, 2010).

3.3.2. BELLEK TESTLERİ

WMS Mantıksal Bellek Alt Testi: Wechsler Bellek Ölçeği'nin bir alt testidir. İki hikaye bulunmaktadır ve birer paragraftan oluşmaktadır. Hastaya öncelikle hikaye okunur kendiliğinden serbest olarak hatırlaması istenir. Hatırlayamadığı maddeler ile ilgili hastaya ipucu verecek sorular sorulur. Daha sonra araya 30 dakika konulduktan sonra hastanın hikayeyi yeniden hatırlaması istenir. Hatırlayamadığı maddelerle ilgili yeniden ipucu verilir. Değerlendirme hikayenin içerdiği unsurlardan hastanın kendiliğinden söyledikleri ve sorularla hatırladıkları üzerinden yapılır. Bu hikayelerin Türkçe uyarlaması İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarında Prof.Dr.Öget Öktem Tanör tarafından gerçekleştirilmiştir.

Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi: 1992 yılında Öktem tarafından geliştirilmiştir (Öktem, 1992). Test 15 tane birbirinden bağımsız kelimededen oluşmaktadır. Rey AVLT'nin kelime listeleri kullanılmıştır, fakat uygulaması oldukça farklıdır (Öktem, 2011). Bu kelimeler hastaya 15'ini de öğreninceye kadar veya maksimum 10 kez okunmaktadır. Hastanın kelimeleri söyleyiş sırası yazılır böylece hasta nasıl bir strateji kullanıyor onu görebiliriz. Bunu not etmek önemlidir, çünkü Alzheimer hastaları en son kelimeleri ilk söyleme eğiliminde olurlar, dikkat bozukluğu yaşayan hastalar ise vur-kaç yöntemiyle karışık şekilde kelimeleri söylerler. 10 denemenin ardından 15 kelimenin tamamını söyleyemediği durumda hastaya ipuçları verilerek hatırlaması sağlanır. 30-45 dakika sonra uzun süreli sebest hatırlama için hastanın öğrenmiş olduğu bu kelimeleri yeniden hatırlaması istenir. Hastanın hatırlayamadığı kelimeler için de fonemik ve semantik çeldiricilerden oluşan çoktan seçmeli kelime listesi hastaya okunur ve hedef kelimenin bulunması istenir. Bu şekilde hastanın bellek profili ile ilgili gerçekten bir temporo-limbik kayıt problemi mi var yoksa dikkate sekonder bir bozulma mı var bunu ayırdedebilir.

3.3.3. DİKKAT VE ÇALIŞMA BELLEĞİ

Sayı Menzili Testi: Bu testin basit dikkat, kısa süreli bellek ve çalışma belleğinin kapasitesini ölçtüğü belirtilmektedir (Wechsler, 1997; Matarazzo, 1972).

Çalışma belleğinin bir formu olarak düşünebileceğimiz, basit dikkat (anlık dikkat), dikkat işleyişinin ayrılmaz bir bileşenidir. Basit dikkat, bir kerede ne kadar bilgiyi işleyebildiğimizi ölçmektedir ve birçok beyin hasarı artı yaşlanmaya karşı göreceli olarak dirençli olduğu düşünülmektedir (Howieson ve Lezak, 1994). Buna karşılık testin eğitim ve yaştan etkilendiği belirtilmektedir (Wechsler, 1955).

WAIS-R Sayı menzili alt testi ülkemizde basit dikkati değerlendirmek için en yaygın şekilde kullanılan testtir. Test iki bölümden oluşmaktadır. İleri doğru sayı menzili ve geri doğru sayı menzili şeklindedir.

Her iki bölümde de sekiz basamak vardır ve her basamak iki maddeden oluşur. İleri doğru sayı menzili üç basamaklı iki maddeden oluşan sayılar ile başlar, dokuz basamaklı iki maddeden oluşan alıştırmaya ile biter. Geri doğru sayı menzili bölümü ise iki basamaklı sayı ile başlayan iki maddeden oluşan sayılar ile başlar, sekiz basamaklı iki maddeden oluşan alıştırmaya ile biter. Hastanın her iki denemeden başarısız olduğu basamakta teste son verilir. Her maddeden doğru olarak sayabildiklerine 1 puan verilir, bu şekilde hasta her bir bölümden maksimum 14 puan alabilmektedir. Tüm alt test puanı ise maksimum 28 olabilmektedir (Wechsler, 1981). WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi normatif verileri bir yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır (Özdeniz, 2001).

İz Sürme Testi: 1944 yılında İkinci Dünya savaşı sırasında, Birleşik Devletler psikologları tarafından genel zekayı değerlendirmek için “Army Individual Test of General Ability”nin bir parçası olarak geliştirilmiştir (Tombaugh, 2004). İzleyen yıllarda diğer araştırmacılar tarafından da kullanılmaya başlanmıştır.

İz sürme testi, çalışma belleği, görsel-motor hız, görev değiştirebilme, enteferans duyarlılığı ve cevap eğilimini bastırma becerisini ölçmektedir (Sánchez-Cubillo ve ark., 2009). A formunda hastadan 1’den 25’e kadar beyaz bir sayfa içinde dağınık şekilde daire içine alınmış olarak yerleştirilmiş olan sayıları çizgiler çizerek birleştirmesi istenmektedir. Görsel tarama, sayısal sıralama ve görsel-motor hız ile ilişkilidir. B formunda ise hem harf hem de rakamlar vardır. Hastadan önce bir harf sonra bir rakam şeklinde hem harfleri hem de rakamları doğru sıra ile birleştirmesi istenir. Hata yaptığı zaman hasta uyarılır ve en son doğru yaptığı yere yönlendirilip buradan devam etmesi istenir. Her iki form için de süre ve düzeltme sayıları tutulur. B formunun toplam süresinden A formunun toplam süresi çıkarılır ve hastanın enterferans süresi tespit edilir.

(Cangöz ve ark., 2007). Araştırmanın amacına göre A veya B formu kullanılabilir.

3.3.4. YÖNETİCİ İŞLEVLER

Sözel Akıcılık Testi: Kontrollü kelime çağrışım testi (COWAT), bir diğer adıyla sözel akıcılık testi, hastaların bir dakika içerisinde sayabildikleri kadar spesifik bir harften kelime saymasına dayanmaktadır. (Ogden, 2005) Sözel akıcılık testinin yanısıra bir diğer alternatif akıcılık testi ise semantik ve kategorik maddelerin (ör., hayvan, yiyecek) sıralandığı kategori adlandırma testidir (D'amato ve Hartlage, 2008). Bu testte deneklerden bir dakika içinde olabildiğince çok meyve, sebze veya hayvan sayması istenmekte ve kavramsal kategorilerden kelime üretimi amaçlanmaktadır (Golden ve ark., 2000). Testin amacı belirli bir zamanda seçilmiş belirli bir harf veya semantik kategori üzerinden spontan kelime üretimi yaratmaktır. Formun yabancı versiyonunda genellikle FAS, CFL, PRW gibi harfler kullanılmaktadır. (Golden ve ark., 2000).

Sözel akıcılık testlerini değerlendirdiğimizde yüksek eğitilmiş normal bireylerin üç harfin toplam puanı olarak 36-40 kelime sayabilmeleri, semantik akıcılık testinde ise bireylerin bir dakika içerisinde ortalama 18 kelime üretmesi beklenmektedir. Bu sayı yaş ve eğitime göre +5 puan alabilmektedir. (Mesulam, 2004).

Her düşük puan bir frontal lob hasarına işaret etmese de sol frontal lezyonlu hastaların fonemik akıcılık testlerinde beyin farklı bir bölümü hasar alan diğer hastalara göre daha eksik bir performans gösterdikleri belirtilmektedir. (Ogden, 2005). Akıcılık testlerinde çıktı sayısının az olması, kelime tekrarları ve taska uygun olmayan kelimelerin tercih edilmesi çıktıyı sürdürme, konsantrasyon ve geri getirmede zorlanmalar yaşandığının bir göstergesi olabilmektedir. Davranışsal çıktıyı sürdürme zorluğu yaşayan bireylerde gözle görülür bir yavaşlama ve gecikme görülebilmektedir. (Mesulam, 2004). Sözel akıcılık testi özellikle 40 yaş sonrasında yaş farklılıklarına karşı duyarlı hale gelmekte, 60 yaşla birlikte ise cinsiyetin performans üzerinde etkili olduğu görülmektedir (Rodríguez-Aranda ve Martinussen, 2006).

Ülkemizde sözel akıcılık testlerinde K,A,S harfleri; semantik akıcılık testi olarak ise hayvan sayma tercih edilmektedir.

Stroop Testi: 1935 yılında JR Stroop tarafından geliştirilmiştir. Bu testte hastaların enterferansa direnç gösterebilme ve alışılmış cevabı bastırıp hedef cevabı verebilme becerileri ölçülmektedir. Günümüzde bu testin birçok versiyonu bulunmaktadır. Hastadan öncelikle sarı, mavi ve yeşil renklerinden oluşan küçük diktörgeçenlerin renklerini söylemesi istenir. Bu şekilde hastada renk söyleme eğilimi oluşturulur. Daha sonra hastadan farklı mürekkep renkle yazılmış, yine sarı, mavi, yeşil kelimelerini okuması istenir (Ör; mavi mürekkeple yazılmış “kırmızı” kelimesi gibi). Bu şekilde de hastada okuma eğilimi oluşturulur. En son olarak kelimeleri okumayıp mürekkebin rengini söylemesi gerekir. Burada hastada oluşturulan okuma ve eğilimini bastırıp renkleri söylemesi beklenir. Kelimelerin renklerini söylediği süreden bir önceki kelimeleri okuduğu süre çıkartılarak hastanın enterferansa direnci hesaplanır. Bu süre ne kadar yüksek ise ve hasta son işlemde yani kelimelerin rengini söylerken ne kadar çok hata ve spontan düzeltme yapmış ise hastanın dikkatinde bozulma olduğu, çeldirici uyaranlar ile baş etmekte güçlük çektiği düşünülmektedir (Öktem, 2006).

Stroop Testinin ülkemizde kullanılan şekli, orijinal Stroop Testi ile Stroop Test’inin Victoria formunun bileşimiyle hazırlanmıştır. BİLNOT Bataryası kapsamında güvenilirlik ve geçerlilik analizleri yapılarak normatif verileri toplanmıştır. Bu forma Stroop Testi TBAG Formu adı verilmiştir (Karakaş, 2006). Çeşitli merkezlerde bu testin farklı versiyonları kullanılmaktadır. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöropsikoloji laboratuvarında kullanılan şeklinin normları bir yüksek lisans tezinde toplanmıştır (Tümaç, 1997).

Saat Çizme Testi: İlk olarak kortikal lezyonlu hastalarda mekansal agnoziyi göstermek amacıyla Battersby ve arkadaşları tarafından 1956 yılında geliştirilmiştir (Battersby ve ark., 1956). Daha sonraki yıllarda parietal lob bataryasının bir parçası olarak da kullanılmıştır ve özellikle yetişkin insanlarda demansın değerlendirilmesi için fayda sağlamıştır (Borod ve ark., 1980; Lezak, 1995). Ayrıca 1983 yılında Boston Afazi Bataryası’nın bir parçası olarak kullanılmıştır (Goodglass ve Kaplan, 1983). Testin yetişkin kişilerde görsel-mekansal algı, sözel akıl yürütme, motor beceri ve yönetici işlevlerini değerlendirmede kullanılabileceği gibi çocuklarda frontal lob gelişmesine de duyarlı olduğu belirtilmektedir (Kibby ve ark., 2002). Farklı demans alt tiplerini, farklı ilerlemeleri yansıtmak için yarım yüzyıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Demans

hastaları dışında depresyon ve kaygı bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Borson ve ark., 2000; Heink ve ark., 2004) Ayrıca saat çizme testi, Amerikan Ulusal Nöroloji Akademisi'nin Hafif Kognitif Bozukluğun belirlenmesinde önerdiği tarama araçları arasındadır (Petersen ve ark., 2001).

3.3.5. DİL İŞLEVLERİ

Boston Adlandırma Testi: 85 maddeden oluşan bir form halinde 1978 yılında Kaplan ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır; daha sonra 1983 yılında kısaltılarak 60 maddeye indirilmiştir. Testte hastadan gösterilen resimlerdeki nesneleri adlandırması istenmektedir (Spreen ve Strauss, 1991). Gösterilen resimler zorluk derecesine göre sıralanmıştır. Başlangıçta daha kolay nesnelerin adlandırılması istenirken sonlara doğru daha zor nesnelerin adlandırılması istenmektedir. Test, hastanın nesneleri tanıma ve görerek adlandırma becerisini ölçer. Bununla birlikte, anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme yeteneğini de yansıttığı kabul edilmektedir ve klinikte yaygın olarak kullanılır (Kafadar ve ark., 2002).

Hasta testi yaparken değişik şekillerde hatalar yapabilir. Kelimeyi hiç adlandıramayabilir, fonemik veya semantik parafazi yapabilir. Bu bozulmaların bazen seçici olabileceği örneğin; lateral anterior temporal bölge lezyonları olan hastaların özellikle alet ve hayvanları adlandırmada güçlük çektiği bildirilmiştir (Tranel ve ark., 1997). Bu çalışmada 30 resimlik kısaltılmış form kullanılmıştır. Hastanın kendiliğinden adlandırıdığı, hiç adlandırmadığı, semantik ve fonemik ipucu ile adlandırıdığı kelimeler ayrı ayrı puanlanmıştır.

Cevap olarak adlandırma Testi: Hastanın tarif edilen birşeyi görmeden sadece bizim tarifimizle adlandırması istenmektedir. Boston adlandırma testinde olduğu gibi hastanın kelime bulma becerisini ölçmektedir. Gülhane Afazi Testi (GAT-2) ve Boston Afazi Değerlendirme Testlerinin alt ölçekleri olarak da kullanılmaktadır (Maviş ve ark., 2007; Goodglass ve Kaplan, 1983). Ülkemizdeki uyarlaması Prof.Öget Öktem Tanör tarafından 30 yılı aşkın bir süredir kendi uygulamaları sırasında kullandığı 10 kelime üzerinden yapılmıştır. Hastanın doğru olarak söylediği her kelimeye bir puan verilmiştir. Hastanın tümüne doğru cevap vermesi beklenmektedir. Maksimum 10 puan

alınabilmektedir (Ör; Hastaya “Kadınlar dudaklarına süs için ne sürerler?” diye sorulur. Hastadan “boya” veya “ruj” cevabının gelmesi beklenmektedir).

3.3.6. AFFEKT DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Geriatrik Depresyon Ölçeği: 1983 yılında özellikle yaşlı popülasyonu için Yesavage ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Yesavage ve ark., 1983). 30 maddeden oluşmaktadır. Maddeler; azalmış duygulanım, benlik algısında zayıflama, motivasyon zayıflığı, gelecek yerine geçmişe yönelim, bilişsel sorunlar, obsesif nitelikler ve ajitasyonu içermektedir. Testi uygularken özellikle son bir haftalarının değerlendirilmesi istenmektedir. Sorulara “evet” veya “hayır” şeklinde cevaplar verilmelidir. Depresyon lehine verilen “evet” cevapları 1 puan olarak değerlendirilir ve hastanın alacağı puan belirlenir. Ölçeğin kesme noktası 13/14 olarak kabul edilmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenirliği 1997 yılında Ertan ve ark. tarafından yapılmıştır (Ertan ve ark., 1997). Çalışmamızda kesme noktası olarak 14 puan üzeri kullanılmıştır.

3.3.7. UYKU VE DAVRANIŞSAL SEMPTOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Epworth Uykuluk Ölçeği: Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, gündüz uykululuk durumunun değerlendirilmesi için 1991 yılında geliştirilmiş bir ölçektir (Johns, 1991). 8 sorudan oluşan basit bir testtir. Hastaların günlük yaşamlarında sıklıkla karşılaştıkları durumlar içinde uyuklama eğilimlerinin ne ölçüde olduğu sorgulanır. Hastaya okurken, televizyon seyrederken, yolculuk esnasında, dinlenmek için uzandığında, birisiyle konuşurken, yemek sonrası sakince otururken ve arabada trafik birkaç dakikalığına durmuşken uyuklama olasılıkları sorulur. Hastanın sorulara “0-Hiçbir zaman uyuklamam”, “1-Nadiren uyuklarım”, “2-Sıklıkla uyuklarım”, “3-Her zaman uyuklarım” seçeneklerinden birisini seçerek cevap vermesi gerekmektedir. Ölçekten alınan toplam puanın normal kişilerle, obstrüktif uyku apne sendromu, narkolepsi ve idiopatik hipersomni gibi çeşitli tanı gruplarında hastaları ayırt edebildiği bildirilmektedir (Johns, 1991). Ölçekten en fazla 24 puan alınabilmektedir, 10 puan

üzeri normal aralığın üzerinde olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda 12 puan üzeri alan hastalarda şiddetli gündüz uyukluk problemi var şeklinde değerlendirilmiştir.

Beck Anksiyete Ölçeği: 1988 yılında Beck ve arkadaşları tarafından özellikle psikiyatrik popülasyonda anksiyete şiddetini ölçmek için geliştirmiştir (Beck ve ark., 1988). Toplam 21 sorudan oluşmaktadır. Hastadan endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtileri "bugün dahil son bir hafta" içinde değerlendirmesi istenir. Yaşadıkları belirtilerle ilgili soruları 0-hiç yok, 1-hafif düzeyde, 2-orta düzeyde, 3-ciddi düzeyde var şeklinde değerlendirmesi istenir. Maksimum 63 puan alınabilmektedir. Ölçeğin Türkçe çeviri çalışması Bilkent Üniversitesi'nden Doç. Dr. Nesrin Şahin tarafından yürütülmüştür. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesine Dr. Mustafa Ulusoy tarafından yapılmıştır (Ulusoy, 1993). Çalışmamızda 16 puan üzeri alanlar anksiyete belirtisi gösteriyor şeklinde değerlendirilmiştir.

Apati Değerlendirme Ölçeği: Çalışmada Marin ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Apati Değerlendirme Ölçeği-Hasta Formu kullanımıştır (Marin, 1991). Hasta yakınlarına, önce hastanın ilgileri, aktiviteleri ve günlük rutini ile ilgili ifadeler sonra yeni bir şeyler öğrenmeye olan ilgisi, plan ve amaçları, motivasyonu, günlük aktiviteleri için enerjisi ile ilgili ifadeler yöneltilir. Toplam 18 madde vardır ve her ifade için, hasta yakınından geçen 4 hafta içinde hastanın düşüncelerini, duygularını ve uğraşlarını en iyi biçimde tanımlayan yanıtı belirtmesi istenir. Cevaplar; 0-Hiç karakteristik değil, 1-Çok az karakteristik, 2-Biraz karakteristik ve 3-Çok karakteristik şeklinde değerlendirilir. Yüksek puan alınması apati şiddeti ile koreledir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri bölümünden Dr.Şeref Gülseren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gülseren ve ark., 2001). Çalışmamızda 24 puan üzeri alanlar apatisi var olarak değerlendirilmiştir.

Nöropsikiyatrik Envanter (Neuropsychiatric Inventory-NPI): Hasta yakınlarına veya hastanın bakımından sorumlu olan kişilere uygulanan bir

değerlendirmedir. Cummings ve arkadaşları tarafından Alzheimer Hastalığı ve diğer demanslarda gözlenen psikopatolojinin varlığına ilişkin bilgi alabilmek amacıyla geliştirilmiştir, davranışsal semptomları değerlendirmek için uygulanmaktadır (Cummings ve ark., 1994). On tane davranışsal ve 2 tane nörovejetatif alan değerlendirilmektedir. Bu alanlar şunlardır: hezeyanlar, halüsinasyonlar, depresyon/disfori, anksiyete, ajitasyon/saldırganlık, elasyon/öfori, disinhibisyon, irritabilite/labilite, apati/kaygısızlık, anormal motor davranış, uyku/gece davranışları, iştah ve yeme alışkanlıkları. Sorulara hasta yakınları “evet” ya da “hayır” cevabı verirler. Evet yanıtı alınan sorular için semptomun sıklığı ve şiddeti ile ilgili sorular yöneltilir. Hayır cevabı alınınca diğer maddeye geçilir. NPI’nın Türkçe uyarlaması Akça Kalem ve ark. (2005) tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.4. TESTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MDS’nin belirtmiş olduğu I.Aşama kriterlere göre hastalara önce MOCA, MMSE ve ACE-R uygulanmıştır. Daha sonra II.Aşama kriterleri için detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır. Yapılan detaylı değerlendirmeye göre hastalar sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada; Parkinson Hastalığı demansı tanısı için MDS tanı kriterleri kullanıldı, demans tanısı alan hastaların kognitif işlevlerindeki bozulmalar günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek duruma gelmişti. PHD kriterlerini doldurmayan, fakat hasta veya hasta yakını tarafından ifade edilen ve objektif olarak saptanan kognitif bozukluğu (en az bir kognitif alana ait nöropsikolojik testte normatif değerlerin 1.5 standart sapma altında performans) olan hastalar HKB, bu iki duruma da uymayan geri kalan hastalar ise normal kognisyon olarak belirtildi. 86 hastadan MDS’nin kriterleri doğrultusunda Beck Anksiyete Ölçeğinden 16 puan üzerinde, Epworth Uykululuk Ölçeğinden 12 puan üstünde, Geriatrik Depresyon Ölçeğinden 14 puan üzerinde alanlar ve MDS’nin Parkinson Demansı kriterlerine göre demans tanısı alanlar elendi.

Parkinson hastaları arasında demans, HKB ve normal kognisyon görülme oranları tespit edildi.

MDS'nin belirlemiş olduğu kriterlere göre PH-HKB alt tipleri için değerlendirme yapıldı. Tek alan ve çok alan PH-HKB belirlendi. Ayrıca çok alan PH-HKB için hangi alanların daha çok etkilendiği tespit edildi.

Ülkemizde sık olarak kullanılan tarama testlerinin birbirleri arasındaki korelasyonuna ve üstünlüğü olup olmadığına bakıldı. Ayrıca tarama testleri için spesifitesi ve sensitivitesi belirlendi.

Parkinson hastalarının non-motor semptomlarının kognitif işlevler üzerindeki etkisi ayrıca araştırıldı.

3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM

Parkinson hastaları için kullanılan tarama testlerinin birbirleri ile olan ilişkisini değerlendirmek ve non-motor semptomlarının kognitif işlevler üzerindeki etkisini araştırmak için Spearman korelasyon analizi yapıldı. P-değerinin $p < .05$ 'in ve $p < .001$ 'in altında olduğu durumlar istatiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Gruplar arası analizlerde ilgili değişkene göre belirlenmiş olan iki grubun aldığı puanlar nonparametrik Mann Whitney U Testi ile kar ıla tırıldı. P-değerinin $p < .05$ 'in altında olduğu durumlar istatiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Tarama testlerinin Hafif Kognitif Bozulmayı öngörmede tanısalsal karar verdirici  zellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi.

Tüm analizler SPSS 21 istatistik paket programı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya Birleşik Krallıklar Beyin Bankası kriterlerine göre İdyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış, belirli yaş kriteri olmaksızın 49'u erkek, 37'si kadın olmak üzere 86 hasta alınmıştır. Hastaların 82 tanesi sağ elini, 2 tanesi sol elini, 2 tanesi her iki elini de kullanıyordu. Hastaların yaş ortalaması 62.06 ± 10.27 , eğitim ortalamaları 8.50 ± 4.03 yıl ve hastalık süreleri 7.24 ± 4.74 yıl olarak bulunmuştur. Hastalar en az ilkokul eğitimi almış seviyede idiler. Değerlendirmeye alınan 86 hasta arasından PH-Normal ve PHD grubu yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve hastalık süresi açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucuna göre PH-Normal ve PHD grupları arasında yaş değişkeni açısından sınırlı derecede anlamlı fark olduğu ($p=0.053$, $p<0.10$), eğitim değişkeni ($p<0.05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu görülmüştür. Yaş ortalamalarına bakıldığında normal kognisyon kategorisindeki hastaların PHD kategorisindeki hastalardan anlamlı derecede düşük olduğu, eğitim ortalamalarına bakıldığında PHD kategorisindeki hastaların ortalamalarının anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmaya alınan 86 hastanın demografik özellikleri, uyguladığımız detaylı nöropsikolojik değerlendirme sonucunda aldıkları tanılar ve oranları tablo 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik özellikleri, detaylı nöropsikolojik değerlendirme sonucu aldıkları tanılar ve oranları

	<u>(Ort±Ss)</u>				
	Toplam	PH-Normal	PH-HKB	PHD	p*
Toplam	86	45 (%52)	34 (%40)	7 (%8)	-
Yaş	$62,06 \pm 10,27$	$60,16 \pm 10,07$	$63,03 \pm 9,73$	$69,57 \pm 11,47$	0,053
Cinsiyet %Erkek	%57	%67	%47	%43	0,400
Eğitim	$8,50 \pm 4,03$	$8,47 \pm 3,77$	$9,15 \pm 4,34$	$5,57 \pm 3,05$	0,046
Hastalık Süre	$7,24 \pm 4,74$	$6,96 \pm 4,94$	$7,47 \pm 4,63$	$8,00 \pm 4,47$	0,434

*PH-Normal ve PHD karşılaştırmasıdır. Tüm p değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır. Sadece cinsiyet için Ki-kare testi kullanılmıştır.

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk; PH:Parkinson Hastalığı; PHD: Parkinson Hastalığı Demansı

86 hasta arasından, MDS'nin önermiş olduğu dahil edilmeme kriterleriyle şiddetli anksiyete, şiddetli gündüz uykululuk ve majör depresyon nedeniyle bazı hastalar kognitif bozuklukları başka sebeplerle açıklayabilecek etkenleri dışlamak amacıyla yapılan analizlerin dışında bırakılmıştır. Bu doğrultuda Beck Anksiyete ölçeğine göre 2 kişi, şiddetli gündüz uykululuk nedeniyle Epworth uykuluk ölçeğine göre 4 kişi, majör depresyon nedeniyle Geriyatrik Depresyon ölçeğine göre 4 kişi ve Parkinson hastalığı demansı tanısı alan 6 kişi analizlerin dışında bırakılmıştır. Buna ek olarak 1 kişi hem Parkinson hastalığı demansı tanısı almış olması hem de şiddetli anksiyete ve şiddetli gündüz uykululuk nedeniyle, 1 kişi de hem şiddetli gündüz uykululuk hem de majör depresyon nedeniyle analizlerin dışında bırakılmıştır. Böylece 68 hasta tanı kriterleri açısından değerlendirilmiştir. 68 hastanın 39'u erkek, 29'u kadındır. Katılımcıların 65'i sağ elini kullanırken 2'si sol elini diğer 1'i ise her iki elini kullanabilmekteydi.

Değerlendirmeye alınan 68 hasta yaş, hastalık süresi, cinsiyet ve eğitim değişkenleri açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucuna göre PH-Normal ve PH-HKB grupları arasında yaş değişkeni ($p<0.05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu görülmüştür. Yaş ortalamalarına bakıldığında PH-Normal kategorisindeki hastaların PH-HKB kategorisindeki hastalardan anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir.

Yaş, hastalık süresi, cinsiyet ve eğitim değişkenlerine ait tanımsal istatistik değerleri Tablo 4-2'de görülmektedir.

Tablo 4-2: Dışlama kriterlerine göre kalan hastaların demografik özellikleri

	(Ort±Ss)			
	Toplam	PH-Normal	PH-HKB	p*
Toplam	68	39 (%57)	29 (%43)	-
Yaş	60,97 ± 9,86	58,97 ± 9,91	63,66 ± 9,30	0,04
Cinsiyet %Erkek	%57	%66,7	%33,3	0,07
Eğitim	8,57 ± 4,01	8,44 ± 3,81	8,76 ± 4,33	0,86
Hastalık Süre	6,87 ± 4,73	6,82 ± 4,74	6,93 ± 4,81	0,96

*Tüm p değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır. Sadece cinsiyet için Ki-kare testi kullanılmıştır. HKB: Hafif Kognitif Bozukluk; PH:Parkinson Hastalığı

4.2. HASTALARIN I.AŞAMA TARAMA TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

MDS'nin önerisi doğrultusunda I.aşama için MOCA, MMSE ve ACE-R tarama testleri kullanılmıştır. Tablo 4-3'te Hafif Kognitif Bozukluk ve normal kognisyon tanısı alan hastaların MOCA, MMSE ve ACE-R toplam puan ortalamaları bununla birlikte normal kognisyon ve HKB grupları puanlarının karşılaştırıldığı Mann-Whitney U analizi sonuçları görülmektedir. Yapılan değerlendirme sonucuna göre, normal kognisyon ve HKB grupları arasında MOCA, MMSE ve ACE-R testleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür ($p<.001$). Üç değişkende de normal grup HKB grubundan daha yüksek puan almıştır.

Tablo 4-3: Gruplar arasında MOCA, MMSE ve ACE-R ortalamaları ve Mann-Whitney U analizi sonuçları

	N	MOCA		MMSE		ACE-R	
		X	Ss	X	Ss	X	Ss
Toplam	68	23,26	3,63	28,07	1,92	84,26	9,90
Normal	39	24,58	3,06	28,74	1,45	87,87	7,12
HKB	29	21,67	3,44	27,26	2,01	80,07	9,92
U		284,00		280,50		282,50	
P		0,000*		0,000*		0,000*	

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk * $p<.001$

Hastalara uygulanan MOCA, MMSE ve ACE-R değerlendirmeleri sonucu elde edilen puanlar arasındaki ilişkiye incelemek için Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır. Analiz sonuçlarına göre MOCA, MMSE ve ACE-R puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişkinin olduğu bulunmuştur. Ölçek puanları arasındaki korelasyona ilişkin veriler Tablo 4-4'te verilmiştir.

Tablo 4-4: MOCA, ACE-R ve MMSE puanları Spearman Korelasyon Analizi (n=68)

	R	p
ACE-R – MOCA	0,744*	.000
ACE-R – MMSE	0,678*	.000
MOCA – MMSE	0,589*	.000

* $p<.001$

4.3. II.AŞAMA İÇİN NÖROPSİKOLOJİK TESTLERLE DEĞERLENDİRME

II.Aşama tanı kategorilerini nöropsikolojik değerlendirme testleri bakımından incelemek için tanı kategorileri arasındaki nöropsikolojik değerlendirme alt test puanları karşılaştırılmıştır. Non-parametrik bir test olan Mann Whitney U analizi yapılmıştır.

Analiz sonucuna göre Dikkat ve Çalışma Belleği alanını değerlendiren testlerden tanı kategorileri arasında İleri Sayı Menzili ve İz Sürme Süresi ortalamaları bakımından anlamlı derecede farklılık olduğu bulgulanmıştır ($p<.05$). İleri Sayı Menzili ortalamalarına bakıldığında normal kognisyon kategorisindeki hastaların hafif kognitif bozukluk kategorisindeki hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu, İz Sürme Sürelerine bakıldığında hafif kognitif bozukluk kategorisindeki hastaların ortalamalarının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Analize ait veriler Tablo 4-5’te verilmiştir.

Tablo 4-5: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Dikkat ve Çalışma Belleği” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68)

	İleri Sayı Menzili		Geri Sayı Menzili		İleri+Geri Sayı Menzili Testi Puanı		İz Sürme Testi Süre		İz Sürme Testi Hata Sayısı	
	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss
Normal	5,50	1,94	4,58	1,48	10,08	3,02	76,24	31,25	0,21	0,53
HKB	4,56	1,45	4,44	1,37	9,00	2,47	104,30	50,25	0,41	0,89
U	397,50		503,00		435,50		304,00		508,00	
P	0,034*		0,424		0,104		0,001*		0,298	

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

Analiz sonucuna göre yönetici işlevler alanını değerlendiren testlerden tanı kategorileri arasında Saat çizme testi, Hayvan Sayma Testi ve KAS Testi ortalamaları bakımından anlamlı derecede farklılık olduğu bulunmuştur ($p<.05$). Üç testin sonuçlarına bakıldığında hafif kognitif bozukluk kategorisindeki hastaların ortalamalarının anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Analize ait veriler Tablo 4-6’da verilmiştir.

Tablo 4-6: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Yönetici İşlevler” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68)

	Saat Çizme Testi		Hayvan Sayma		Hayvan Pers		KAS		KAS Pers		Stroop Yanlış Sayısı		Stroop Düzeltme Sayısı		Stroop Süre Farkı	
	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss
Normal	9,32	0,96	19,08	5,33	0,50	0,80	32,42	14,47	0,84	1,26	1,00	1,63	2,71	3,04	53,89	19,48
HKB	7,56	2,38	15,52	4,03	0,52	0,75	22,93	7,72	0,52	1,09	2,52	4,11	3,56	2,91	66,56	37,00
U	318,50		370,50		552,50		317,00		447,50		403,50		397,00		408,50	
P	0,001*		0,015*		0,849		0,004*		0,150		0,112		0,118		0,164	

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

Analiz sonucuna göre görsel-mekansal işlevler alanını değerlendiren testlerden tanı kategorileri arasında Çizgi yönü Testi ortalamaları bakımından anlamlı derecede farklılık olduğu bulunmuştur ($p<.05$). Testin sonuçlarına bakıldığında hafif kognitif bozukluk kategorisindeki hastaların ortalamalarının anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Analize ait veriler Tablo 4-7’de verilmiştir.

Tablo 4-7: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Görsel-Mekansal İşlevler” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68)

	Yüz Tanıma		Çizgi Yönü	
	X	Ss	X	Ss
Normal	45,21	2,61	20,16	3,91
HKB	42,89	4,31	16,48	5,69
U	415,00		333,00	
P	0,061		0,004*	

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

Analiz sonucuna göre dil işlevleri alanını değerlendiren testlerden tanı kategorileri arasında Cevap Olarak Adlandırma Testi ve BNT-Kendiliğinden Adlandırma ortalamaları bakımından anlamlı derecede farklılık olduğu bulunmuştur ($p<.05$). Testlerin sonuçlarına bakıldığında hafif kognitif bozukluk kategorisindeki hastaların ortalamalarının anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Analize ait veriler Tablo 4-8’de verilmiştir.

Tablo 4-8: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Dil İşlevleri” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68)

	Cevap Olarak Adlandırma		BNT-Kendiliğinden Adlandırma		BNT-Kendiliğinden ve Semantik		BNT-Kendiliğinden-Semantik-Fonemik	
	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss
Normal	9,95	0,23	27,16	2,63	28,21	1,83	29,24	1,28
HKB	9,74	0,66	25,56	3,36	27,19	2,47	28,67	1,57
U	475,50		377,00		418,50		430,50	
P	0,046*		0,018*		0,061		0,077	

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk; BNT: Boston Adlandırma Testi

Analiz sonucuna göre bellek alanını değerlendiren testlerden tanı kategorileri arasında Öktem-SBST testinin Anlık hatırlama ve Hikaye testinin; gecikmeli spontan hatırlama, gecikmeli toplam puanı ortalamaları bakımından anlamlı derecede farklılık olduğu bulunmuştur ($p<.05$). Testlerin sonuçlarına bakıldığında hafif kognitif bozukluk kategorisindeki hastaların ortalamalarının anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Analize ait veriler Tablo 4-9’da verilmiştir.

Tablo 4-9: Nöropsikolojik değerlendirme ile belirlenen tanıya göre “Bellek” alanı testleri ortalamaları ve Mann Whitney U Analizi (n=68)

	Öktem-SBST Anlık Hatırlama		Öktem-SBST Öğrenme Puanı		Öktem-SBST Krite Ulaşma Puanı		Öktem-SBST En Yüksek Öğrenme		Öktem-SBST Öğrenme Yanlış Puanı		Öktem-SBST US Serbest Hatırlama		Öktem-SBST Uzun Süreli Tanıma	
	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss
Normal	4,95	1,75	111,63	17,35	5,00	3,91	14,21	1,30	1,76	2,05	12,24	2,03	2,61	1,84
HKB	3,37	1,62	104,56	20,03	3,30	3,73	13,81	1,42	1,93	2,20	11,48	3,41	3,07	2,85
U	360,50		460,50		429,50		485,50		553,00		525,50		536,50	
P	0,001*		0,193		0,078		0,269		0,873		0,615		0,715	

	Öktem-SBST Toplam Hatırlama		Hikaye Anlık Spontan Hatırlama		Hikaye Anlık İpucuyla Hatırlama		Hikaye Anlık Toplam		Hikaye Gecikmeli Spontan Hatırlama		Hikaye Gecikmeli İpucuyla Hatırlama		Hikaye Gecikmeli Toplam	
	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss	X	Ss
Normal	14,84	0,37	11,74	4,86	5,18	2,66	16,92	4,46	16,21	3,72	4,55	2,45	20,76	2,83
HKB	14,93	0,27	10,63	4,21	5,19	2,56	15,81	4,00	13,52	5,27	5,11	3,18	18,63	4,42
U	517,50		488,50		562,50		476,50		397,50		510,00		402,00	
P	0,286		0,338		0,970		0,268		0,037*		0,489		0,041*	

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk; Öktem-SBST: Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi

4.4. HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK ALT TIPLERİ

Dışlama kriterlerinden sonra kalan 68 hastanın MDS'nin belirlemiş olduğu II.Aşama kriterlerine göre yani “Beş kognitif alanın her birinin iki testle ölçüldüğü nöropsikolojik değerlendirmede (dikkat-çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, bellek, görsel-mekansal işlevler) bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması; uygun normun yaklaşık 1,5 standart sapma altında olması kriterine göre 29 (%43) hasta PH-HKB tanısı almıştır. Bunların alt tiplerine bakıldığında 3 (%10) hasta Tek Alan-HKB, 26 (%90) hasta ise Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılmıştır. Tek Alan-HKB olan hastaların hepsi sadece yönetici işlevler alanında bozulma göstermiştir. Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılmış 26 hastanın 23 tanesi (%88) yönetici işlevler testlerinde, 26 hastanın 19 tanesi (%73) görsel-mekansal işlevler testlerinde, 26 hastanın 14 tanesi (%54) dikkat-çalışma belleği testlerinde, 26 hastanın 6 tanesi (%23) bellek testlerinde, 26 hastanın 4 tanesi (%15) dil testlerinde bozulma göstermiştir. Çok alan PH-HKB oranı çok yüksek olduğu için II.Aşama kriterlerini farklı şekilde, en az bir alanda 2 testin birden 1,5 standart sapma altında olması kriterine göre değerlendirdik. Bu şekilde bakıldığında PH-HKB sayısı 29 (%43)'dan 12 (%18)'ye düşmüştür. Tek Alan-HKB oranı %10'dan %92'ye yükselmiştir, çok alan-HKB ise %90'dan %8'e düşmüştür. Tek Alan-HKB olarak sınıflandırılan 11 hastanın 10 tanesi sadece yönetici işlevler alanında, 1 tanesi ise sadece görsel-mekansal işlevlerde bozulma göstermiştir. Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılan 1 hasta ise dikkat-çalışma belleği ve görsel-mekansal işlevler alanında bozulma göstermiştir. Analize ait veriler Tablo 4-10'da verilmiştir.

Tablo 4-10: II.Aşama Kriterlere göre PH-HKB tanısı alan hastaların alt tipleri

	PH-HKB Adet-%	Tek Alan PH-HKB Adet-%	Çok Alan PH-HKB Adet-%
1. MDS II.Aşama Kriterleri Normatif verilere göre bozulma	29 (%43)	3 (%10)	26 (%90)
2. MDS II.Aşama Kriterler Normatif verilere göre bir alanda iki testin birden bozulması	12 (%18)	11(%92)	1 (%8)

II.Aşama Kriterlerine Göre MOCA, MMSE ve ACE-R Performansı

Tablo 4-11’de 3 testin MDS’nin belirlemiş olduğu II.Aşama kriterleri doğrultusunda konulan HKB tanısına göre kesme değerleri görülmektedir. Üç teste ait ROC eğrisi Şekil 1’de verilmiştir. MOCA için ROC eğrisi altında kalan alan değer 0,749 (%95 güven aralığı 0,629 - 0,846), MMSE için 0,752 (%95 güven aralığı 0,632 - 0,849) ve ACE-R için 0,750 (güven aralığı 0,630 - 0,847) bulunmuştur.

Tarama kesme değerlerine bakıldığında %80 sensitivite sağlayan en düşük kesme değeri MOCA için 24 (sensitivite 83- spesifisite 64), MMSE için 29 (sensitivite 93- spesifisite 39), ve ACE-R için 87 (sensitivite 83- spesifisite 54) olarak bulunmuştur. Yani bu değerlerde ve altında puan alanlar HKB tanısı almaktadır. Bu değerlerde tanı doğruluğu %62-%72 aralığındadır.

Tanı kesme skorlarına bakıldığında en az %80 spesifisite sağlayan en düşük kesme değeri MOCA için 22 (spesifisite 80- sensitivite 59), MMSE için 27 (spesifisite 90- sensitivite 48) ve ACE-R için 83 (spesifisite 80- sensitivite 52) olarak bulunmuştur. Yani bu değerlerde ve altında puan alanlar HKB olarak sınıflandırılmıştır. Bu değerlerde tanı doğruluğu ise %70-%72 aralığında değişmektedir.

Tablo 4-11: MDS'nin Belirlediği II.Aşama HKB Kriterlerine Göre Tarama Testlerinin Kesme Değerleri (n:68)

MOCA Kesme Değeri	<12	≤12	≤14	≤16	≤17	≤18	≤19	≤20	≤21	≤22 ***	≤23 *	≤24 **	≤25	≤26	≤27	≤28	≤29
Sensitivite	-	3	7	10	14	17	24	31	38	59	76	83	83	93	97	100	100
Spesifisite	100	100	100	100	92	92	92	90	87	80	69	64	46	26	13	3	-
PPV		100	100	100	57	63	70	69	69	68	65	63	53	48	45	43	43
NPV	57	58	59	60	59	60	62	64	65	72	79	83	78	83	83	100	
% Doğru Tanı	57	59	60	62	59	60	63	65	66	71	72	72	62	54	48	40	40
AUC	0,749 (0,629 - 0,846)																

MMSE Kesme Değeri								<22	≤22	≤23	≤24	≤25	≤26	≤27 ***	≤28 *	≤29 **	≤30
Sensitivite								-	3	10	14	14	35	48	69	93	100
Spesifisite								100	100	100	100	92	90	90	67	39	-
PPV									100	100	100	57	71	78	61	53	43
NPV								57	58	60	61	59	65	70	74	88	
% Doğru Tanı								57	59	62	63	59	66	72	68	62	43
AUC	0,752 (0,632 - 0,849)																

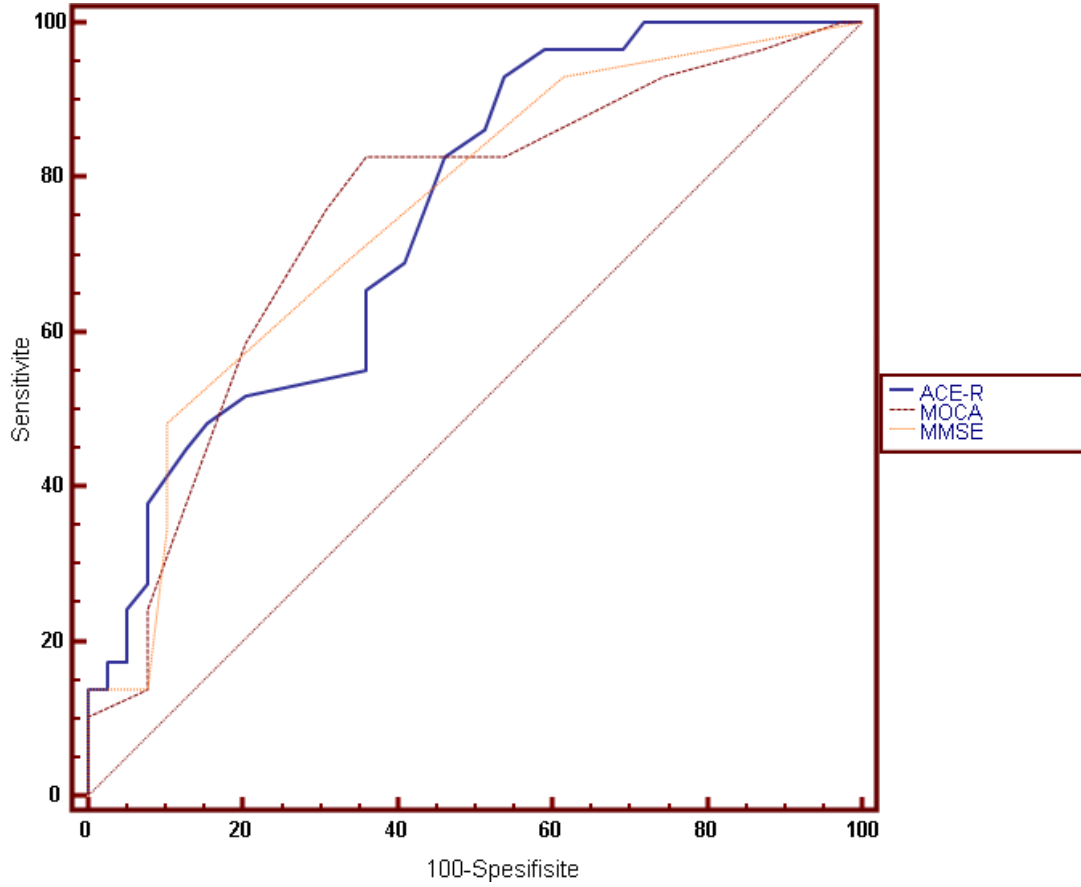
ACE-R Kesme Değeri	≤81	≤83 ***	≤84	≤85 *	≤86	≤87 **	≤88	≤89	≤90	≤91	≤92	≤93	≤94	≤95	≤96	≤98	≤99
Sensitivite	48	52	55	66	69	83	86	93	97	97	97	100	100	100	100	100	100
Spesifisite	85	80	64	64	59	54	49	46	41	39	31	28	23	13	5	3	-
PPV	70	65	53	58	56	57	56	56	55	54	51	51	49	46	44	43	43
NPV	69	69	66	71	72	81	83	90	94	94	92	100	100	100	100	100	
% Doğru Tanı	69	70	60	60	60	70	60	70	60	60	60	60	60	50	50	40	40
AUC	0,750 (0,630 - 0,847)																

*Maksimum sensitivite ve spesifisite kesişme Noktası;

**En az %80 sensitivite noktası;

***En az %80 spesifisite noktası

Şekil 1: Tarama Testleri ROC Eğrisi



Tarama testleri ve detaylı nöropsikolojik değerlendirme sonucunda alınan tanının doğruluğu, tarama testleri için kullanılan değişik kesme noktalarına göre değişmektedir. Çalışmamızda farklı kesme skorları alınması durumunda yanlış tanı oranının nasıl değiştiği araştırılmıştır. Bu amaçla; Maksimum sensitivite ve spesifisitenin kesişmesi durumunda kesme noktası, en az %80 sensitivite durumunda kesme noktası, en az %80 spesifisite durumunda kesme noktası, MOCA testi için yayınlanmış normal örneklemelerin ortalamasının kesme noktası ve yapmış olduğumuz çalışmada PH-Normal tanısı alan hastaların MOCA testi skorlarının 1, 1.5, 2 ss altında kesme skorları kullanılması durumunda sonuçların nasıl değiştiği hesaplanmıştır. Değerlendirme sonuçlarına göre MOCA için değişik kesme skorlarında yanlış tanı %21-%42 arasında değiştiği görülmüştür.

Yapılan değerlendirme sonucunda MOCA testinde değişik kesme noktalarında PH-Normal tanısı alan hastalara detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığı

durumda aldıkları yanlış tanı yüzdesi, kesme noktasındaki sensitivite ve spesifisite yüzdesi tablo 4-12’de verilmiştir.

Tablo 4-12: MOCA farklı kesme noktalarında alınan yanlış tanı, sensitivite ve spesifisite yüzdesi

	Kesme Noktası	MOCA Normal (n) ¹	Sensitivite %	Spesifisite %	NPT Normal (n) ²	Yanlış Tanı % ³
-En az %80 sensitivite kesme noktası	24	34	83	64	27	21
-Maks sensitivite ve spesifisite kesişme kesme noktası	23	38	76	69	29	24
-En az %80 spesifisite kesme noktası	22	48	59	80	34	29
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 1 ss	21	60	38	87	38	37
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 1,5 ss	20	65	31	90	41	37
-Yayınlanmış kontrol gruplarının kesme noktası	18	72	17	92	42	42
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 2 ss						

1: MOCA testinde belirtilen kesme skorunun üzerinde puan alan kişi sayısı

2: MOCA testinde belirtilen kesme skoru üzerinde puan alan kişilerden NPT sonucuna göre PH-Normal tanısı alanlar

3: NPT yapılmaması durumunda MOCA testi sonucuna göre yanlış PH-Normal tanısı alma yüzdesi

Maksimum sensitivite ve spesifisitenin kesişmesi durumunda kesme noktası, en az %80 sensitivite durumunda kesme noktası, en az %80 spesifisite durumunda kesme noktası, MMSE testi için yayınlanmış normal örneklemelerin ortalamasının kesme noktası ve yapmış olduğumuz çalışmada PH-Normal tanısı alan hastaların MMSE testi skorlarının 1, 1.5, 2 ss altında kesme skorları kullanılması durumunda sonuçların nasıl değiştiği hesaplanmıştır. Değerlendirme sonuçlarına göre MMSE için değişik kesme skorlarında yanlış tanı %11-%36 arasında değiştiği görülmüştür.

Yapılan değerlendirme sonucunda MMSE testinde değişik kesme noktalarında PH-Normal tanısı alan hastalara detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığı

durumda aldıkları yanlış tanı yüzdesi, kesme noktasındaki sensitivite ve spesifisite yüzdesi tablo 4-13'te verilmiştir.

Tablo 4-13: MMSE farklı kesme noktalarında alınan yanlış tanı, sensitivite ve spesifisite yüzdesi

	Kesme Noktası	MMSE Normal (n) ¹	Sensitivite %	Spesifisite %	NPT Normal (n) ²	Yanlış Tanı % ³
-En az %80 sensitivite kesme noktası	29	18	93	39	16	11
-Maks sensitivite ve spesifisite kesişme kesme noktası	28	38	69	67	29	24
-En az %80 spesifisite kesme noktası						
-Yayınlanmış kontrol gruplarının kesme noktası,						
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 1 ss,	27	56	48	90	40	29
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 1,5 ss						
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 2 ss	26	64	35	90	41	36

1: MMSE testinde belirtilen kesme skorunun üzerinde puan alan kişi sayısı

2: MMSE testinde belirtilen kesme skoru üzerinde puan alan kişilerden NPT sonucuna göre PH-Normal tanısı alanlar

3: NPT yapılmaması durumunda MMSE testi sonucuna göre yanlış PH-Normal tanısı alma yüzdesi

Maksimum sensitivite ve spesifisitenin kesişmesi durumunda kesme noktası, en az %80 sensitivite durumunda kesme noktası, en az %80 spesifisite durumunda kesme noktası, ACE-R testi için yayınlanmış normal örneklemelerin ortalamasının kesme noktası ve yapmış olduğumuz çalışmada PH-Normal tanısı alan hastaların ACE-R testi skorlarının 1, 1.5, 2 ss altında kesme skorları kullanılması durumunda sonuçların nasıl değiştiği hesaplanmıştır. Değerlendirme sonuçlarına göre ACE-R için değişik kesme skorlarında yanlış tanı %18-%40 arasında değiştiği görülmüştür.

Yapılan değerlendirme sonucunda ACE-R testinde değişik kesme noktalarında PH-Normal tanısı alan hastalara detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığı durumda aldıkları yanlış tanı yüzdesi, kesme noktasındaki sensitivite ve spesifisite yüzdesi tablo 4-14'te verilmiştir.

Tablo 4-14: ACE-R farklı kesme noktalarında alınan yanlış tanı, sensitivite ve spesifisite yüzdesi

	Kesme Noktası	ACE-R Normal (n) ¹	Sensitivite %	Spesifisite %	NPT Normal (n) ²	Yanlış Tanı % ³
-En az %80 sensitivite kesme noktası	87	28	83	54	23	18
-Maks sensitivite ve spesifisite kesişme kesme noktası	85	38	66	64	27	29
-En az %80 spesifisite kesme noktası	83	49	52	80	34	31
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 1 ss	81	55	48	85	37	33
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 1,5 ss	77	65	31	92	41	37
-Çalışmamızdaki PH-Normal için kesme noktası 2 ss	74	69	24	95	43	38
-Yayınlanmış kontrol gruplarının kesme noktası	72	72	17	95	43	40

1: ACE-R testinde belirtilen kesme skorunun üzerinde puan alan kişi sayısı

2: ACE-R testinde belirtilen kesme skoru üzerinde puan alan kişilerden NPT sonucuna göre PH-Normal tanısı alanlar

3: NPT yapılmaması durumunda ACE-R testi sonucuna göre yanlış PH-Normal tanısı alma yüzdesi

4.5. UYKU, DAVRANIŞSAL SEMPTOMLAR VE AFFEKT DEĞİŞİKLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

86 hasta için uygulamış olduğumuz ölçeklere göre %3 hastada şiddetli anksiyete, %6 hastada majör depresyon, %7 hastada şiddetli gündüz uykululuk ve %24 hastada apati olduğu görülmüştür. Dağılıma ilişkin veriler tablo 4-15’te verilmiştir.

Tablo 4-15: Psikiyatrik bulguların dağılımı

	Olgu Sayısı	%
Beck Anksiyete Ölçeği	3	3%
Apati Ölçeği	21	24%
Epworth Uykululuk Ölçeği	6	7%
Geriatrik Depresyon Ölçeği	5	6%

Uyku, davranışsal semptomlar ve affekt değişikliğinin kognitif işlevlere olan etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla detaylı nöropsikolojik değerlendirme sonucu normal kognisyon tanısı alan hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları karşılaştırılmıştır. Spearman Korelasyon Analizi sonuçlarına göre normal kognisyon tanısı almış hastaların MOCA, MMSE ve ACE-R puanları ile anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur. Ölçek puanları arasındaki korelasyona ilişkin veriler Tablo 4-16'da verilmiştir.

Tablo 4-16: Normal kognisyon tanısı almış hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları Spearman korelasyon analizi (n= 45)

	<u>MOCA</u>		<u>MMSE</u>		<u>ACE-R</u>	
	R	p	R	p	R	p
Anksiyete	-0,079	.607	0,184	.227	-0,116	.448
Apati	0,003	.982	-0,057	.709	-0,067	.660
Uykululuk	-0,236	.119	-0,184	.227	-0,162	.286
Depresyon	-0,106	.490	0,139	.362	0,060	.697

Uyku, davranışsal semptomlar ve affekt değişikliğinin kognitif işlevlere olan etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla detaylı nöropsikolojik değerlendirme sonucu PH-HKB tanısı alan hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları karşılaştırılmıştır. Spearman Korelasyon Analizi sonuçlarına göre PH-HKB tanısı almış hastaların MOCA, MMSE ve ACE-R puanları ile anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur. Ölçek puanları arasındaki korelasyona ilişkin veriler Tablo 4-17'de verilmiştir.

Tablo 4-17: PHD tanısı almış hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları Spearman korelasyon analizi (n=34)

	<u>MOCA</u>		<u>MMSE</u>		<u>ACE-R</u>	
	R	p	R	p	R	p
Anksiyete	0,074	.676	0,072	.685	0,056	.752
Apati	0,067	.706	-0,047	.793	-0,062	.728
Uykululuk	0,039	.826	0,054	.762	0,091	.607
Depresyon	-0,096	.589	-0,093	.601	-0,217	.218

Uyku, davranışsal semptomlar ve affect değişikliğinin kognitif işlevlere olan etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla detaylı nöropsikolojik değerlendirme sonucu PHD tanısı alan hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları karşılaştırılmıştır.

Spearman Korelasyon Analizi sonuçlarına göre PHD tanısı almış hastaların apati ölçeğinden almış olduğu puan ile MOCA, MMSE ve ACE-R puanları arasında negatif yönde korelasyon vardır. Fakat MOCA için korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p<.05$).

PHD tanısı almış hastaların depresyon ölçeğinden almış olduğu puan ile ACE-R puanları arasında negatif yönde korelasyon vardır. Fakat korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p<.05$).

PHD tanısı almış hastaların anksiyete ölçeğinden almış olduğu puan ile ACE-R puanları arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon vardır.

Ölçek puanları arasındaki korelasyona ilişkin veriler Tablo 4-18’de verilmiştir.

Tablo 4-18: PHD tanısı almış hastaların MOCA, MMSE, ACE-R puanları ve anksiyete, apati, uykululuk, depresyon ölçekleri puanları Spearman korelasyon analizi (n=7)

	<u>MOCA</u>		<u>MMSE</u>		<u>ACE-R</u>	
	R	p	R	p	R	p
Anksiyete	-0,414	.355	-0,432	.333	-0,857*	.014*
Apati	-0,524*	.228	-0,748*	.053*	-0,927*	.003*
Uykululuk	0,138	.769	-0,046	.922	0,236	.610
Depresyon	0,027	.954	-0,373	.410	-0,595*	.159

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın asıl amacı Hareket Bozuklukları Cemiyeti tarafından yayınlanmış olan PH-HKB kriterlerinin geçerliliğinin araştırılmasıydı. Buna yönelik olarak İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hareket Bozuklukları Polikliniğine gelen ve Birleşik Krallıklar Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre İdyopatik Parkinson Hastalığı tanısı alan hastalar arasından klinik değerlendirme sonrasında unutkanlık şikayeti olan hastalar detaylı olarak incelendi.

Bu kriterlerin ilk aşamasında PH-HKB tanısı koymak için global olarak kabul görmüş ve uygulanan ülkede normatif değerleri belirlenmiş tarama testleri önerilmekteydi. Bu amaca yönelik olarak MOCA, MMSE, ACE-R testleri kullanıldı. Kriterlerin ikinci aşamasında detaylı olarak nöropsikolojik değerlendirme; 5 kognitif alan en az 2 test ile değerlendirilmeli ve en az 2 test bir alanda veya ayrı ayrı alanlarda 1,5 standart sapma normatif değerlerin altında ise bozuk olarak bulunmalı ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemiyor ise PH-HKB olarak sınıflandırılması önerilmektedir. Tüm değerlendirmeleri yaparak I.Aşama ve II.Aşama'da PH-HKB tanısı alan hastalar değerlendirildi ve her iki aşamadaki kriterlerin tanı için birbirleri ile ne kadar korele oldukları araştırıldı. Ayrıca PH-HKB tanısının görülme sıklığına bakıldı, bu şekilde diğer araştırmalardaki oranlar ile karşılaştırıldı. Yeni kriterlerin PH-HKB oranını değiştirip değiştirmediğine bakıldı.

PH-HKB tanısı alan hastaların MDS'nin önerisi doğrultusunda alt tipleri belirlendi ve alt tiplerde karşılaşılan kognitif bozulmaların neler olduğu tespit edildi.

Ayrıca dışlama kriterleri arasında bulunan depresyon, uyku bozukluğu, anksiyete ve Parkinson hastalarında sıklıkla karşımıza çıkan apati bozuklukları için yaygın olarak kullanılan ölçekler uygulanmış ve semptomları olanların kognitif işlevleri ne ölçüde etkilendiği araştırılmıştır.

Parkinson hastaları arasında demans görülme sıklığı erken başlangıçlı hastalarda %2'den başlayıp değişik şekilde yapılan sınıflandırmalara göre bu oran %81'e kadar çıkmaktadır (Hietanen ve Teravainen, 1988; Martin ve ark., 1973). Cummings (1988), 4.336 hastadan oluşan toplan 27 çalışmayı gözden geçirmiş ve demans sıklığının %40 olduğunu belirtmiştir. Prospektif olarak yapılan bir çalışmada yeni tanı almış hastalar

izlenmiştir. Hastaların 3-5 yıl sonra %26-28 oranında bir kısmının demansa dönüştüğü gözlenmiştir (Reid ve ark., 1996). 15 yıl sonrasında bu oran % 48'e yükselmiştir. Geri kalan % 36 HKB, %15 ise kognitif bozukluğu olmayan şekilde değerlendirilmiştir (Hely ve ark., 2005). Pedersen ve arkadaşları 182 hastayla 3 yıllık prospektif bir çalışma yapmışlardır. Başlangıçta 182 hastanın %20,3'ünde PH-HKB olduğu görülmüştür. PH-HKB tanısı alanların PH-Normal kognisyon grubuna göre daha düşük eğitilmiş, daha yaşlı, hastalık sürelerinin daha uzun olduğu, daha şiddetli parkinsonizm belirtileri olduğu ve daha düşük MMSE skorları olduğu tespit edilmiştir. PH-HKB tanısı almış hastaların %27'sinin 3 yıllık izlem sonrasında demansa dönüştükleri görülmüştür (Pedersen ve ark., 2013)

Yeni tanı almış hastaların kognitif işlevlerinde bozulma görülme oranı %25 olarak bildirilmiştir (Foltnie ve ark., 2004; Muslimovic ve ark., 2005; Aarsland ve ark., 2011). Bozulma olan kişilerin bir kısmı zaman içinde demansa dönüşmekte bir kısmı ise hafif kognitif bozukluk seviyesinde kalmaktadır. Parkinson hastalarında hafif kognitif bozukluk, yapılan çalışmalarla %18-36 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Aarsland ve arkadaşlarının 196 Parkinson hastasıyla yaptıkları bir çalışmada HKB oranı %18.9 bulunmuştur (Aarsland ve ark., 2009). Foltnie ve arkadaşları 84'ü yeni tanı almış toplam 159 hastayla yaptıkları bir çalışmada hastaların %31.4'ünde hafif kognitif bozukluk tespit etmişlerdir (Foltnie ve ark., 2004). Dujardin ve arkadaşları 44 Parkinson hastanın %36'sında, Muslimovic ve arkadaşları ise 115 Parkinson hastasının %24'ünde hafif kognitif bozukluk saptamışlar ve bu hastaların hepsinde birden fazla kognitif alanda bozulma bildirilmişlerdir (Dujardin ve ark., 2004; Muslimovic ve ark., 2005). Başka bir çalışmada Elgh ve arkadaşları 30 kişilik Parkinson hastası grubunda hafif kognitif bozukluğu %30 oranında bulmuşlardır (Elgh ve ark., 2009). Kandiah ve arkadaşları ise 106 kişilik Parkinson hastası grubunda %31 oranında HKB bulmuşlardır. Bu oranların hastalık ilerledikçe %40-50'lere kadar çıktığı görülmüştür (Poletti ve ark., 2011). Hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarının PHD gelişiminde yüksek riske sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar demansı olmayan ancak kognitif bozukluk tespit edilmiş Parkinson hastalarının 2-5 yıllık izlem sonucunda %20-60 arasında değişen oranlarda demans geliştirdiğini göstermiştir (Litvan ve ark., 2011). Janvin ve arkadaşları PH-HKB hastalarının %62'sinin, normal kognisyonu olan hastaların ise %20'sinin 4 yıl sonunda demans geliştirdiğini göstermişlerdir (Janvin ve ark., 2006). Demans ve HKB için farklı çalışmalarda farklı oranların bulunmasının

muhtemel sebebi olarak; kognitif değerlendirme için farklı metodların kullanılması, demansın nasıl tanımlandığı, veri toplama yöntemleri ve çalışmaya seçilen hastalardaki farklılıklar gösterilebilir. Monastero ve arkadaşları 582 kontrol grubu ve 290 Parkinson hastası ile çalışma yapmıştır. HKB kriterlerini karşılayan hasta oranını Parkinson hastaları için %53, kontrol grubu için %45 olarak bulmuşlardır (Monastero ve ark., 2012). Marras ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olan çalışmada son yayınlanan kriterler kullanılarak PH-HKB oranı %33 bulunmuştur (Marras ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda başlangıçta alınan 86 hasta arasında demans oranı %8 olarak tespit edilmiştir. Bu oranın diğer çalışmalara göre düşük olmasının nedeni olarak çalışmaya alınan hastaların erken evrede olmaları düşünülebilir. Bununla birlikte II.Aşama kriterlerine göre yani “Beş kognitif alanın her birinin iki testle ölçüldüğü nöropsikolojik değerlendirmede (dikkat-çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, bellek, görsel-mekansal işlevler) bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması; uygun normun yaklaşık 1,5 standart sapma altında olması kriterine göre çalışmamızda 68 hastanın %43’ü PH-HKB tanısı almıştır. Dışlama kriterleri kullanılmadan önce çalışmaya aldığımız 86 hasta arasındaki PH-HKB oranı da %40 olarak bulunmuştur. Bu oranların önceki çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Parkinson hastaları arasında normal kognisyon gösteren hastaların oranlarına bakıldığında; 103 Parkinson hastası ile yapılan çalışmada 34 kişi (%33), 159 kişilik başka bir çalışmada 98 kişi (%62), 86 kişilik çalışmada 53 kişi (%62) ve 139 kişilik çalışmada 93 kişi (%67) ve 182 kişilik çalışmada 145 kişi (%80) kognitif olarak normal sınıflandırılmıştır (Janvin ve ark., 2003; Foltynie ve ark., 2004; Caviness ve ark., 2007; Marras ve ark., 2013; Pedersen ve ark., 2013). Çalışmalarda Parkinson hastaları arasında kognisyonu normal kişilerin %33-%80 arasında değiştiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da 68 kişiden 39 kişi (%57) kognitif olarak normal şeklinde sınıflanmıştır.

Parkinson Hastalığı’nda I.Aşama Tarama Ölçekleri ile Kognitif Bozulmanın Değerlendirilmesi

Üç testten alınan puan arasındaki korelasyona bakıldığında üç testin de birbiri ile korele olduğu fakat en yüksek korelasyonun MOCA ve ACE-R testi arasında olduğu görülmüştür.

Parkinson hastaları arasında demansı tespit etmek için en sık kullanılan tarama ölçeklerinden bir tanesi MMSE'dir (Masur ve ark., 1994). Genel popülasyonda HKB ve hafif Alzheimer Hastalığını taramak için ise MOCA testinin MMSE'den daha duyarlı olduğu belirtilmektedir ve kognitif bozulma tanısı için ≤ 25 puan altı önerilmektedir (Nasreddine ve ark., 2005). Başka çalışmalarda MDS'nin önerdiği tarama ölçekleri kullanılmıştır ve bu ölçekler içerisinde en iyi tanımlayıcı olanın MOCA olduğu bildirilmiştir (Dalrymple-Alford ve ark., 2011; Hoops ve ark., 2009). Bu çalışmalarda MOCA kesme noktası %80 sensitivite sağlamış (25 veya altı; 26 veya altı) ve spesifisite %52-%75 arasında değişmiştir. MOCA'nın sensitivitesi MMSE ve SCOPA-Cog testinden daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte Marras ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da MOCA, MMSE ve SCOPA-Cog kullanılmıştır, ve testlerin hiçbirisi tam olarak üstünlük sağlayamamıştır (Marras ev ark., 2013). Özdilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MMSE ve MOCA testlerinin ayırtedici geçerlikleri benzer bulunmuştur. MOCA için AUC=0,71 ve MMSE için AUC=0,71 olarak hesaplanmıştır (Özdilek ve ark., 2013). Çalışmamızda üç testin ROC eğrisi altında kalan değerlerine bakıldığında MOCA (AUC=0,749), MMSE (AUC=0,752) ve ACE-R (AUC= 0,750) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara bakıldığında testlerin birbirlerinden üstün olmadığı sonucu çıkmaktadır.

Marras ve arkadaşları 139 kişi ile yapmış olduğu çalışmada MMSE testinde %80 sensitivite sağlayan bir tarama kesme noktası bulamamıştır. MOCA testi için %80 sensitivite ve %44 spesifisite sağlayan kesme noktası bulmuştur (26 ve altında puan) (Marras ev ark., 2013). Hoops ve arkadaşları ise ancak 29/30 kesme noktasında bu sensitiviteye ulaşmıştır. Bir başka çalışmada; MOCA için tarama kesme skoru 26/27 (sensitivite 0.83, spesifisitesi 0.53), MMSE için 29/30 (sensitivite 0.91, spesifisitesi 0.38) olarak bulunmuştur (Hoops ve ark., 2009). ACE-R ile yapılan bir çalışmada <89 kesme noktasında spesifisite %91, sensitivite %65 buna karşılık <94 kesme noktasında sensitivite %92 and spesifisite %64 olarak bulunmuştur (McColgan ve ark., 2012). MOCA testi Türkçe normalarında kesme değeri 21 puan olarak bulunmuştur. Bu kesme noktasında %81,08 sensitivite ve %77,78 spesifisite belirlenmiştir (Selekler ve ark., 2010). Özdilek ve arkadaşları MOCA kesme puanını 24 puan olarak belirlemişler bu kesme noktasında %62 sensitivite, %40 spesifisite belirlenmiştir (Özdilek ve ark., 2013).

Bizim çalışmamızda tarama kesme skorlarına bakıldığında en az %80 sensitivite sağlayan en düşük puan MOCA için 24 (yani 24 ve altı değerler PH-HKB olarak sınıflandırılıyor) spesifisite ise %64'tür. MMSE için 29, spesifisitesi %39'dur. ACE-R için 87, spesifisitesi %54'tür. Bu değerlerde doğru tanı %62-%72 arasında değişmektedir. Yapılan bir çalışmada tarama testlerinin doğru tanı yüzdesi %50-%57 aralığında bulunmuştur (Marras ve ark., 2013). Bizim çalışmamızın sonucunda doğru tanı oranının biraz daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca Hoops ve arkadaşları gibi MMSE testi için %80 sensitiviteye ancak 29 kesme noktasında ulaşabildik. Fakat bu kesme noktası oldukça yüksek bir puandır ve neredeyse testin tamamını doğru yapmayan PH-HKB olarak tanımlayacakmışız gibi durmaktadır. Dolayısıyla bu testin pratik kullanımda PH-HKB tanısını koymakta yeterli olmadığını göstermektedir.

Marras ve arkadaşları MMSE ve MOCA testlerinde en az %80 spesifisite sağlayan durumda doğru tanı yüzdesini %68-%72 arasında olarak belirlemiştir (Marras ve ark., 2013). Çalışmamızın tanı kesme skorlarına bakıldığında en az %80 spesifisite sağlayan değerler MOCA için 22 sensitivite %59, MMSE için 27 sensitivite %48 ve ACE-R için 83 sensitivite %52 olarak belirlenmiştir. Doğru tanı yüzdesi %70-%72 arasında değişmektedir.

MDS'nin tanımladığı II.Aşama kriterlerine göre 3 testin hiçbirisi istenilen seviyede sensitivite ve spesifisite sağlamamıştır. Bu nedenle MDS'nin önermiş olduğu diğer tarama testleri ile de çalışma yapılması önerilebilir.

Çalışmamızda MOCA için farklı kesme skorlarında yanlış tanı %21-%42 arasında, MMSE için %11-%36 arasında ve ACE-R için %18-%40 arasında değiştiği görülmüştür. Araştırmanın amacına yönelik olarak farklı kesme skorları kullanılması önerilebilir.

PH-HKB tanısı koymak genellikle araştırmalar için önem teşkil etmektedir. Bu durumda testin yüksek spesifisitesinin olması çalışılacak grubu ayırt etmeyi garanti etmektedir. Fakat kesme puanları düşük tutularak yüksek spesifisiteye ulaşılabilir ama sensitivitenin düşük olması soru işareti yaratmaktadır.

Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk II.Aşama ve HKB-Alt Tiplerinin Değerlendirilmesi

MDS özellikle amacın araştırma olduğunda, beş bilişsel alanın her biri için iki testin kullanıldığı durumlarda PH-HKB alt tiplerinin belirlenmesini önermektedir. Son yayınlanan kriterlere göre; “Tek alan-PH-HKB” tek bir bilişsel alanı değerlendiren iki testte birden bozulma görülmesi, diğer alanlarda ise sorun olmamasıdır. “Çok Alan-PH-HKB” iki ya da ikiden fazla kognitif alana ait testlerde en az bir testte bozulma görülmesi durumudur. Nöropsikolojik testlerde görülen kognitif bozulmalar kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte demans gelişmesinde öngörücü olabilmektedir. PH-HKB demans öncesi durumu tanımlamak için kullanılmasından dolayı PH-HKB’nin alt tiplerinin tanımlanması önem teşkil etmektedir. Bazı raporlar yönetici işlevler ve bellek işlevlerindeki bozulmaların, bazı raporlar ise görsel-mekansal işlevlerdeki bozulmaların demans için öngörücü olabileceğini belirtmektedir (Levy ve ark.,2002; Janvin ve ark., 2003; Hobson ve Meara, 2004).

196 kişi ile yapılan bir çalışmada, %19 kişi PH-HKB olarak sınıflandırılmış. Bu kişilerin de üçte biri amnestik HKB, üçte ikisi ise amnestik olmayan tip olarak sınıflandırılmıştır (Aarsland ve ark., 2009). 72 hasta ile yapılan başka bir prospektif çalışmada, %53 kişi PH-HKB olarak tanımlanmıştır (%16 amnestik, %45 tek-bellek dışı alan, %39 çok alan). 4 yıllık izlem sonrasında, PH-HKB olan hastaların %62’si ve kognitif olarak bozulmamış hastaların %20’sinde demans gelişmiştir. Amnestik olan ile karşılaştırıldığında, tek-bellek dışı alan ve çok alan PH-HKB hastaların demans geliştirme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Janvin ve ark., 2006). Bu şekilde farklı tanımlamalar kullanılarak yapılan daha önceki çalışmalarda çok alan PH-HKB %14-%61 arasında bulunmuştur (Dalrymple-Alford ve ark., 2011; Poletti ve ark., 2012). Bununla birlikte Marras ve arkadaşları 139 kişi ile yeni yayınlanan kriterlere göre yaptığı çalışmada çok alan PH-HKB’yi %93 olarak belirlemiştir. Pedersen ve arkadaşları farklı standart sapma oranları kullanarak (1, 1.5, 2 ss) bir alanda tek bir testin bozuk olması kriterlerine göre PH-HKB oranının %34-%92 aralığında değiştiğini hesaplamıştır. Bu şekilde farklı standart sapmalar kullanıldığında hastalar %26-%82 aralığında Tek Alan-HKB, %18-%74 aralığında Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılmıştır (Pedersen ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da %43 (29 hasta) PH-HKB tanısı almış hastalardan %10’u Tek Alan-HKB, %90’ı ise Çok Alan-HKB olarak

sınıflandırılmıştır. Çünkü yeni tanımlanan kriterlerde çok alan için her alanda bir testin bozuk olması yeterliyken, tek alan da ise 2 testin birden o alanda bozulmuş olması gerekmektedir. Bu nedenle Çok Alan-HKB oranı çok yüksek olarak bulunmaktadır. Diğer çalışmalarda tek alan ve çok alan tanımlanması için her alanda aynı sayıda bozulmuş test performansı gerekmektedir (Aarsland ve ark., 2009; Janvin ve ark., 2006; Goldman ve ark., 2012; Sollinger ve ark., 2010).

Çalışmamızda II.Aşama kriterleri farklı şekilde modifiye edildiğinde (en az bir alanda 2 testin birden 1,5 standart sapma altında olması kriterine göre) PH-HKB sayısı 29'dan (%43), 12'ye (%18) düşmüştür. Tek Alan-HKB oranı %92'ye yükselmiştir, çok alan-HKB ise %8'e düşmüştür. Bu şekilde kriterlerin farklı şekilde modifiye edilmesi durumunda Pedersen ve arkadaşlarının çalışmasında da PH-HKB oranı %34-%92 aralığından %10-%56 aralığına gerilemiştir. Ayrıca Tek Alan-HKB oranı %26-%82 aralığından %49-%100 aralığına yükselmiştir, Çok Alan-HKB oranı %18-%74 aralığından %26-%51 aralığına gerilemiştir (Pedersen ve ark., 2013).

Çalışmamızda PH-HKB tanısı almış hastalar birinci durumda %10'u Tek Alan-HKB, %90'ı ise Çok Alan-HKB olarak tanımlandığında: Tek Alan-HKB olan 3 hastanın hepsi sadece yönetici işlevler alanında bozulma göstermiştir. Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılmış 26 hastanın 23 tanesi (%88) yönetici işlevler testlerinde, 26 hastanın 19 tanesi (%73) görsel-mekansal işlevler testlerinde, 26 hastanın 14 tanesi (%54) dikkat-çalışma belleği testlerinde, 26 hastanın 6 tanesi (%23) bellek testlerinde, 26 hastanın 4 tanesi (%15) dil testlerinde bozulma göstermiştir.

PH-HKB tanısı almış hastalar ikinci durumda %92'si Tek Alan-HKB, %8'i ise çok alan-HKB olarak tanımlandığında: Tek Alan-HKB olarak sınıflandırılan 11 hastanın 10 tanesi sadece yönetici işlevler alanında, 1 tanesi ise sadece görsel-mekansal işlevlerde bozulma göstermiştir. Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılan 1 hasta ise dikkat-çalışma belleği ve görsel-mekansal işlevler alanında bozulma göstermiştir. Her iki durumda da özellikle yönetici işlevlerdeki bozulmaların çok olması Parkinson Hastalığı için işaret edilen beyin bölgeleri ile uyum göstermektedir. Dorsolateral prefrontal, lateral orbitofrontal ve anterior singulat döngüler Parkinson hastalığı'ndaki kognitif tutulum ile ilişkilendirilmektedir. (Cools, 2006). Demansı olmayan Parkinson hastalarında bile kognitif bozukluklar oldukça sık görülmektedir. Foltynie ve arkadaşlarının çalışmasında yeni tanı almış Parkinson hastalarının %11'inde

frontostriatal tip bozukluk, %8'inde temporal tip bozukluk, %18'inde de her iki alanda bozukluk olduğu gösterilmiştir (Foltynie ve ark., 2004). Parkinson hastalarında bellek, görsel-mekansal işlevler ve yönetici işlevlerden oluşan değişik çeşitlerde bozukluklar görülür. Yönetici işlevler, amaca yönelik davranışların beklenti, planlama, başlatma ve monitorizasyonuna yönelik yetenekleri içeren heterojen bir grup kognitif işlevdir. Yönetici işlevlerde bozukluk Parkinson hastalarının günlük aktivitelerinde önemli sorunlara yol açmakta ve kognitif bozulmanın en erken belirtilerinden biri olabilmektedir (Levin ve ark., 1991).

Parkinson hastalarında yapılan birçok çalışmada; görsel-mekansal fonksiyonlarda bozulmanın diğer demanslara göre daha sık görüldüğü ve erken dönemde olduğu gösterilmiştir (Levin ve ark., 1991; Stern ve ark., 1993). Bizim çalışmamızda da hastalar sınıflandırıldıklarında yönetici işlevlerden sonra ikinci sık bozulan kognitif işlevin görsel-mekansal işlevler olduğu bulunmuştur.

Non-motor Semptomların Değerlendirilmesi

Kesitsel çalışmalarda psikiyatrik semptomların varlığı demansı olmayan Parkinson hastalarında dahi kognitif işlevlerde bozulma ile ilişkilendirilmiş ve yapılan çalışmada psikiyatrik bulgusu olan %41 hastada yönetici işlev bozukluğu olduğu görülmüştür (Kulisevsky ve ark, 2008).

Parkinson hastaları arasında depresyon görülme sıklığı %16-70 gibi yüksek bir aralıkta bildirilmektedir (Habermann-Ltte 1991; Hantz 1994). Parkinson hastalarında DSM-IV 4 tanı kriterlerine göre tanı almış major depresyon tanısı ise bildirilen çalışmalara göre %7-32 arasında değişmektedir (Veazey ve ark., 2005). Çalışmamızda Geriyatrik Depresyon ölçeği ile yaptığımız değerlendirmede hastalarımızdan %6'sında depresyon varlığı olabileceği görülmüştür. Bu oranın düşük çıkmasının nedeni olarak hastalarımızın çoğunluğunun kognitif olarak normal olması ve erken evrede olması ayrıca kullandıkları ilaçların antidepresan etkisinin olması düşünülmektedir.

Parkinson hastalarında depresyon varlığının kognitif işlevlerde bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir (Adler, 2009). Çalışmaların bir kısmı Parkinson hastalığı'ndaki kognitif bozulmayı ilerleyen yaş, cinsiyetin erkek olması, ağır motor semptomlar ve depresyon ile ilişkilendirmektedir (Aarsland ve ark.,2004; Nazem ve ark., 2009). Yaş,

hastalık süresi, akinetik-rijid sendrom (Hietanen ve Teravainen, 1988; Mayeux ve ark., 1992; Aarsland ve ark., 1996; Mayeux ve ark., 1988), depresyon ve atipik nörolojik özellikler demansla ilişkilendirilmektedir (Aarsland ve ark., 1996). Görsel halüsünasyonlar, apati ve depresyon demans ve hızlı kognitif bozulma için risk faktörü olarak görülmüştür (Aarsland ve ark., 2007; Dujardin ve ark., 2009; Starkstein ve ark., 1992). Yapılan bir çok çalışmada depresyon demans gelişiminde risk faktörü olarak görülmüştür (Marder ve ark., 1995; Stern ve ark., 1993; Starkstein ve ark., 1992).

Yapılan çoğu çalışmada depresyonun kognitif işlevlerle olan ilişkisi net şekilde ortaya konulmuş olmasına rağmen bazı çalışmalarda aralarında ilişki olmadığı görülmüştür (Beatty ve ark., 1989; Mayeux ve ark., 1984). Taylor ve arkadaşları depresif ve depresif olmayan Parkinson hastalarının kısa süreli bellek performanslarının birbirlerinden farklı olmadığını bulmuştur (Taylor ve ark., 1986). Bieliauskas ve Glantz, tüm bellek testleri ve yönetici işlevleri ölçen testlerde Parkinson hastaları arasında demans ve depresyon arasında ilişki bulamamışlardır (Bieliauskas ve Glantz, 1989). Ryder da yapmış olduğu çalışmada depresyon ve kognitif işlevler arasında kesin bir ilişki bulamamıştır (Ryder, 2002). Troster ve arkadaşları, çalışmalardaki farklı sonuçların depresyonun farklı şekilde tanımlanması, duygu durum bozukluklarının tanımlanmasında kullanılan sınırlar, değerlendirme stratejileri, örneklemin küçüklüğü, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın şiddeti, hastalığın süresi gibi durumlardan kaynaklanabileceğini belirtmiştir (Troster ve ark., 1995). Bizim çalışmamızda da PH-Normal, PH-HKB ve PHD gruplarındaki hastaların depresyon ölçeğinden almış olduğu puan ile tarama ölçeklerinden almış olduğu puanlar arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Parkinson hastalarında depresyon, apati ve anhedoniye birbirinden ayırmak oldukça güçtür bunlar sıklıkla birbirlerine karıştırılmaktadır. Apati motivasyon eksikliği olarak tanımlanmaktadır ve kognitif bozulmayla birlikte günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Albert ve ark., 2008). Apati de sıklıkla depresyon ile karıştırıldığından daha az araştırılmaktadır fakat Parkinson hastalarında apati görülme oranının da %17-70 aralığında olduğu bildirilmektedir (Aarsland ve ark., 1999; Pluck ve ark., 2002). Benzer şekilde, çalışmaya aldığımız Parkinson hastalarının %24'ünün apatisi olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalar depresyon olmadığı durumda apatinin daha sık görüleceğini bildirmektedir (Kirsch-Darrow ve., 2006; Isella ve ark.,

2002). Bizim çalışmamızda da depresyon sayısı oldukça düşük çıkmış buna karşılık apati sayısı daha yüksek bulunmuştur.

Apati Parkinson hastalığı ve diğer frontostriatal bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Parkinson hastalığı'nda özellikle yönetici işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Pluck ve Brown, 2002; Aarsland ve ark., 1999; Dujardin, 2007). Literatür incelendiğinde daha önce yapılmış olan birçok çalışmada yönetici işlev bozuklukları ile apati arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Isella ve ark., 2002; Pluck ve ark., 2002; Starkstein ve ark., 1992). Demansı olmayan 22 Parkinson hastası ve 22 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada hastaların apati dereceleriyle yönetici işlevler, görsel-mekansal işlevler ve dikkat testlerinin yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Bogdanova ve Cronin-Golomb, 2012). Çalışmamızda 2000 yılında özellikle görsel-mekansal işlevler ve yönetici işlevlerle ilgili maddelerin eklenerek geliştirildiği ACE-R testi puanları ve apati skorları arasında PHD tanısı almış hastalarda yüksek düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Bununla birlikte MMSE testi puanları ve apati skorları arasında iyi düzeyde ve anlamlı korelasyon olduğu da görülmüştür.

Yapılan araştırmalarda Parkinson hastalarında hastalığın yaratmış olduğu kısıtlamalara bağlı olarak anksiyetenin de depresyona eşlik ettiği bildirilmektedir (Walsh ve Bennett, 2001). Anksiyetenin görülme sıklığının %5,3-40 aralığında olduğu bildirilmektedir (Lauterbach ve Duvoisin, 1991; Starkstein ve ark., 1993). Çalışmamızda Beck anksiyete ölçeği ile yaptığımız değerlendirmede hastalarımızın %3'ünde anksiyete olabileceği tespit edilmiştir, şiddetli anksiyete ile birlikte majör depresyonun görüldüğü hasta olmamıştır.

Parkinson hastaları arasında anksiyetenin kognitif işlevler üzerindeki etkisi daha az incelenmiş olmasına rağmen birçok çalışmada anksiyetenin kognitif işlevler üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (Rafferty ve ark.,1997; Vasterling ve ark.,1998; Shiba ve ark., 2000). Yapılan bir çalışmada anksiyetenin kognitif işlevler ile negatif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Ryder ve ark., 2002). Episodik bellek, dikkat ve yönetici işlevlerin değerlendirildiği başka bir çalışmada anksiyete tespit edilen Parkinson hastalarının daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (Hanna, 2006). Bizim çalışmamızda da PHD tanısı alan hastalarda frontal yönetici işlevlere duyarlı

olduğu bilinen ACE-R testi puanları ile anksiyete skorlarının negatif yönde yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Yapılan prevalans çalışmaları sonucuna göre PH'nda uyku bozuklukları %22-98 arasında değişen oranlarda görülmektedir (Ferreira ve ark., 2000). Artmış gündüz uykululuğu ise çeşitli çalışmaların verilerine göre %11-87.5 arasında değişmektedir (Brodsky ve ark., 2003). Çalışmamızda uykululuğu ölçen Epworth Uykululuk Ölçeği ile %7 hastada gündüz artmış uykululuk olduğu görülmüştür. Çalışmamızda oran biraz düşük çıkmıştır.

Ghode ve arkadaşları 93 Parkinson hastası ile yapmış olduğu çalışmada demansı olan hastaların Epworth Uykululuk Ölçeğinden aldığı puanlar ile MMSE skorları arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır (Ghode ve ark., 2012). Başka bir çalışmada ise yaş, eğitim, MMSE skoru, mantıksal bellek, Stroop enteferans süresi, Londra kulesi toplam skoru ile gündüz uykululuk arasında korelasyon bulunamamıştır (Wegelin ve ark., 2005). Çalışmamızda benzer şekilde gündüz uykululuk skorları ve tarama testlerinden alınan puanlar arasında ilişki olmadığı bulunmuştur.

SONUÇ

1. 86 Parkinson hastası taranmıştır. Başlangıçta 86 hastanın %52'sinde normal kognisyon, %40'ında hafif kognitif bozukluk ve %8'inde Parkinson hastalığı demansı saptanmıştır.
2. MDS'nin yayınlamış olduğu PH-HKB eleme kriterlerinden sonra 86 hasta 68'e düşmüştür. II.Aşama kriterlerine göre, 68 hastanın %57'sinde normal kognisyon, %43'ünde hafif kognitif bozukluk saptadık.
3. 68 hastada I.Aşama kriterleri için uygulanan tarama testlerinin ROC eğrisi altında kalan değerlerine bakıldığında MOCA (AUC=0,749), MMSE (AUC=0,752) ve ACE-R (AUC= 0,750), testlerin birbirlerinden üstün olmadığını göstermektedir.
4. Yüksek sensitivite değerlerinde spesifisitenin çok düştüğü, yüksek spesifisite değerlerinde de sensitivitenin çok düştüğü görülmüştür. Bu nedenle tarama testlerin hiçbirisinin tek başına yeterli olmadığı, uygulanması durumunda tanı konulabilmesi için testin yanında daha yüksek spesifisiteye sahip testlerin de uygulanması gerektiği düşünülmüştür.
5. II.Aşama kriterlere göre bir kognitif alanın iki testinde ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması; durumunda PH-HKB tanısı alan %43 hasta olduğu görülmüştür. MDS kriterlerine göre alt tipleri belirlenmiştir. Alt tiplerine bakıldığında %10'u Tek Alan-HKB, %90'ı ise Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılmıştır. Tek Alan-HKB olan hastaların hepsi sadece yönetici işlevler alanında bozulma göstermiştir. Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılmış 26 hastanın 23 tanesi (%88) yönetici işlevler testlerinde, 26 hastanın 19 tanesi (%73) görsel-mekansal işlevler testlerinde, 26 hastanın 14 tanesi (%54) dikkat-çalışma belleği testlerinde, 26 hastanın 6 tanesi (%23) bellek testlerinde, 26 hastanın 4 tanesi (%15) dil testlerinde bozulma göstermiştir. Yeni kriterlerin çoğu hastayı Çok Alan-HKB olarak sınıflandırmaya neden olduğu görülmektedir.
6. Kriterler en az bir alanda 2 testin birden bozuk olması şeklinde değiştirildiğinde PH alt tipleri ve oranı ciddi şekilde değişmektedir. Bu kriterlere göre değerlendirildiğinde PH-HKB oranı %43'ten (29 kişi), %18'e (12 kişi)

düşmüştür. Tek Alan-HKB oranı %10'dan %92'ye yükselmiştir, çok alan-HKB oranı ise %90'dan %8'e düşmüştür. Tek Alan-HKB olarak sınıflandırılan 11 hastanın 10 tanesi sadece yönetici işlevler alanında, 1 tanesi ise sadece görsel-mekansal işlevlerde bozulma göstermiştir. Çok Alan-HKB olarak sınıflandırılan 1 hasta ise dikkat-çalışma belleği ve görsel-mekansal işlevler alanında bozulma göstermiştir.

7. 86 hastada Beck Anksiyete Ölçeği ile hastaların %3'ünde anksiyete, Apati Ölçeği ile hastaların %24'ünde apati, Epworth Uyku Yorgunluk Ölçeği ile hastaların %7'sinde gündüz uyku yorgunluğu ve Geriatrik Depresyon Ölçeği ile hastaların %6'sında depresyon tespit edilmiştir. Bu oranların düşük çıkmasının nedeni olarak hastaların çoğunluğunun normal kognisyon ve erken evre Parkinson hastası olması ayrıca kullandıkları ilaçların antidepresan etkisinin olması düşünülmüştür.
8. PH-Normal ve PH-HKB tanısı alan hastaların MOCA, MMSE, ACE-R testi skorları ile anksiyete, apati, uyku yorgunluk ve depresyon ölçeklerinden aldıkları puanlar arasında ilişki görülmemiştir.
9. PHD tanısı alan hastaların anksiyete ölçeğinden almış olduğu puanlar ve ACE-R tarama testinden almış olduğu puanlar arasında yüksek derecede anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.
10. PHD tanısı alan hastaların apati ölçeğinden almış olduğu puanlar ve ACE-R, MMSE testlerinden almış olduğu puanlar arasında yüksek derecede anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 538–42.
2. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson Disease. A communitybased study. *Arch Neurol*. 1999;56:595-601.
3. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:492–496
4. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:866-874.
5. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a populationbased, prospective study. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:938-942.
6. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;56:730-736.
7. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387–392.
8. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1215-1220.
9. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61: 1906–1911.
10. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:36–42.
11. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72:1121–1126.
12. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; 75:1062–1069
13. Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11: 371– 378.
14. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(Suppl 11): S23-9.
15. Adler CH. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 15S3 (2009) S81–S82 Contents lists
16. Akça Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the neuropsychiatric inventory (NPI). 21st international

- conference of alzheimer's disease international, Sept. 28-Oct. 1, 2005 İstanbul, Turkey. Abstract Book Poster 47, pp.58.
17. Alan E, Guttmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England J of Med* 2003; 348: 1356-1364.
 18. Albert F.G ve ark. Apathy and Anhedonia Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Movement Disorders*. Vol. 23, No. 14, 2008, pp. 2004–2014
 19. Allcock LM, Ulyart K, Kenny RA, et al. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1470–1.
 20. Apaydın H. Alfa sinuklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları dergisi*. 1999; 2(1): 23-30.
 21. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al. Parkinson's disease and Parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*. 2000;55:1358–63.
 22. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59:1714-1720.
 23. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, Gray A, Cormack F, Burn D, et al. Attention and fluctuating attention in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2002;58(Suppl. 3):A379.
 24. Battersby W, Bender M, Pollack M, Kahn R. Unilateral "spatial agnosia" ("inattention") in patients with cortical lesions. *Brain* 1956; 79: 68-93.
 25. Beatty WW, Staton RD, Weir WS, Monson N & Whitaker, H.A. Cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 1989; 2: 22-33.
 26. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 893-897.
 27. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez JM, Porta- Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004;62:734–41.
 28. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124: 2131–46.
 29. Bieliauskas LA ve Glantz RH. Depression type in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1989; 11(5): 597-604.
 30. Boeve BF, Silber M, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Bennarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Trecidi K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130(11): 2770-2788.
 31. Bogdanova Y ve Cronin-Golomb A. Neurocognitive Correlates of Apathy and Anxiety in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*. 2012; doi:10.1155

32. Bonci A ve Singh. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease patients: from reward to penalty. *Annals Neurology* 2006; 59 (5): 733-734
33. Borod JC, Goodglass H & Kaplan E. Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology* 1980; 2; 209-216
34. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multilingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 : 1021-1027.
35. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Neurology*. 1999;52:1214–20.
36. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of the brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211
37. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord*, 2003;18: 668-672.
38. Broussolle E, Krack P, Thobois S, et al. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord* 2007; 22: 909–14
39. Brown RG ve Marsden CD. Visuospatial Function In Parkinson's Disease. *Oxford Journals Medicine Brain* 1985; 109; 5Pp. 987-1002.
40. Burns A, Brayne C, Folstein M. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Int Journal of Psychiatry in Geriatric Practice* 1998: 134; 285-294
41. Cahn-Weiner DA, Grace J, Ott BR, Fernandez HH, Friedman JH. Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002;15:79-87.
42. Cahn-Weiner DA, Williams K, Grace J, Tremont G, Westervelt H, Stern RA. Discrimination of dementia with lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:85-92
43. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. 2003; 18: 784–790.
44. Canavan AGM, Passingham RE, Marsden CD, Quinn N, Wyke M, Polkey CE. The performance on learning tasks of patients in the early stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1989; 27:141-156.
45. Candy JM, Perry RH, Perry EK, et al. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 1983; 59: 277–89.
46. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. (baskıda): İz Sürme Testi'nin Türk yetişkin ve yaşlı örneklemleri üzerindeki standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi*, 2007.
47. Carbon M, Marie RM. Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:475–480.

48. Carbon M, Ma Y, Barnes A, et al. Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage*. 2004;21:1497–1507.
49. Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology* 1987; 37: 42–46.
50. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1272–1277
51. Celesia GG, Wanamaker WM. Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1972; 33: 577-83.
52. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet neurol* 2006; 5:235-245.
53. Chen RC, Chang SF, Su CL, Chen TH, Yen MF, Wu HM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology*. 2001;57:1679–86.
54. Chou KL, Messing S, Oakes D, Feldman PD, Breier A, Friedman JH. Drug-induced psychosis in Parkinson's disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 215-9.
55. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 526-529.
56. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 17: 367-373.
57. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for LDOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1-23.
58. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*. 1991;114: 2095–2122.
59. Cordato DJ, Chan DKY. Genetics and Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 2004; 11(2): 119-123.
60. Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology* 1988;38:680–684.
61. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1: 24-36.
62. Cummings JL. Neuropsychiatric complications of drug treatment in Parkinson's disease. In: Huber SJ, Cummings JL, eds. *Parkinson's Disease: Neurobehavioral Aspects*. New York: Oxford University Press, 1992:314-327

63. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi, DA, Gronbein J: The neuropsychiatric inventory: comprehensive assesment of psychopathology in dementia. *Neurol* 1994; 44: 2308-2314.
64. Çakmur R. Parkinson Hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji dergisi* 2003: 15-17.
65. D'amato RC & Hartlage LC. *Essentials of Neuropsychological Assessment: Treatment Planning for Rehabilitation*. New York: Springer Publishing Company. 2008
66. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2011;75:1717–1725.
67. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 2008; 86:109-27.
68. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2004;63: 1240–4.
69. De Leonibus E, Manago F, Giordani F, et al. Metabotropic glutamate receptors 5 blockade reverses spatial memory deficits in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:729–738.
70. Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. In: Adler CH, AhlskogJE, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.: Diagnosis and treatment Guidelines for the practicing Physician*. Totowa, NJ: HumanaPress. 2000; 71-84.
71. Driver JA, Logrosino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*. 2009;72:432–8.
72. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 288: 213–18.
73. Dubois B, Pilon B, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 117–21.
74. Dubois B & Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease . *Journal of Neurology* 1997; 244 : 2 – 8 .
75. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22:2314–2324
76. Dujardin K, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Rogelet P, Steinling M, et al. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol* 2004;251: 1383-92.
77. Dujardin K, Sockeel P, Devos D et al., Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007; vol. 22, no. 6: 778–784
78. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destee A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:2391–2397.
79. Ehmann TS, Beninger RJ ve ark. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psyciatry Neurol* 1990; 3 (1): 3-9.

80. Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: A population-based study. *Eur J Neurol*. 2009;16: 1278-1284.
81. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 229-37.
82. Emre M. What Causes Mental Dysfunction in Parkinson's Disease?. *Movement Disorders*. 2003; Vol. 18, Suppl. 6: 63-71.
83. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for Dementia associated with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707.
84. Emre M ve ark. Parkinson Hastalığı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2010
85. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1997;34(1):62-71.
86. Evans AH ve Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17: 393-398
87. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Fluctuating in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement Disorders* 2004 (4); 19: 397-405
88. Fahn S. Parkinsonism. In: Rowland LP, eds Merrit's Textbook of Neurology. 9th ed., Md. Lippincott Williams Wilkins. Baltimore. 1995; 713-730.
89. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In. Rowland LP, ed. Merrit's Textbook of Neurology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000; 679-693
90. Fantini ML, Ferini-Strambi L, Monplaisir J. Idiopathic REM sleep behavior disorder: Toward a better nosologic definition. *Neurology* 64: 780-786 2005.
91. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-45.
92. Fenelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E, et al. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* (2002). 249(12):1699-703.
93. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006;66:93-8.
94. Fernandez HH, Friedman JH. Fluctuating on L-dopa. *Movement Disorders* 1999; 14: 836-838
95. Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's treatment. *Lancet*, 2000;355:1333-1334.
96. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* Volume 12, Issue 3, November 1975, Pages 189-198
97. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127:550-560.
98. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 63-72.
99. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 259-272.

100. Franken IH, Booij J et al. The role of dopamine in human addiction: from reward to motivated attention. *Eur J Pharmacol* 2005; 526 (1-3): 199-206.
101. Friedman JH. Punding on Levodopa. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 350-351
102. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, MontblaisirJ. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 424-432.
103. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 64: 43-52.
104. Ghode R, Ouyang B, Bernard B, Stebbins G & Goldman J. Excessive Daytime Sleepiness, Sleep Quality, and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neurology* April 26, 2012; 78(Meeting Abstracts 1): P06.053
105. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51: 745-752.
106. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, et al. Risk factors for dementia, depression, and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000;107:59-71.
107. Glenthøj BY, Hemmingsen R. Dopaminergic sensitization: implications for the pathogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:23-46.
108. Golden CJ, Espe-Pfeifer P & Wachsler-Felder J. *Neuropsychological Interpretations of Objective Psychological Tests.* 2000
109. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1129-1136.
110. Goodglass H, Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders.* Lea and Febiger, Philadelphia 1983.
111. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:434-440.
112. Granieri E, Carreras M, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Paolino E, et al. Parkinson's disease in Ferrara, Italy, 1967 through 1987. *Arch Neurol.* 1991;48:854-7.
113. Green J, McDonald WM, Vitek JL, et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology.* 2002;59: 1320-1324.
114. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Seilhean D, Hauw JJ, Duyckaerts C. A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. *Neurobiol Aging* 2010; 31:99-103.
115. Grosset KA, Macphee G., et al. Problematic gambling on dopamine agonist: Not such a rarity. *Mov Disord* 2006; 21 (12): 2206-8.
116. Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Vernon G, Hurtig HI. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41:1620-1626.
117. Gülseren ve ark. Apati Değerlendirme Ölçeği türkçe Formunun Geçerlilik ve güvenirliliği. *Nöropsikiyatri Arsivi* 2001; 38(3): 142-150

118. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar, Rengin F: Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Tür Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-281.
119. Habermann-Ltte B. An analysis of the prevalence and etiology of depression in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs* 1991; 23: 165-9.
120. Hanna K. Anxiety, cognition and quality of life in Parkinson's disease, Doctoral Dissertations, Boston University, 2006.
121. Hantz P, Coradoc-Davies T, weatherall M, Dixon G. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1010-4.
122. Hardy J. Genetic Analysis of Pathways to Parkinson Disease. *Neuron* 2010; 68:201-6.
123. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurology* 2008; 70:583-90.
124. Heink J, Solomesh I, Berkman P. Correlation between the CAMCOG, the MMSE, and three clock drawing tests in a specialized outpatient psychogeriatric service. *Arc Gerontol Geriatrics* 2004;38: 77-84.
125. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ. Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 1988;24:214-217.
126. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ. Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychologia* 1989;27:1241-1248.
127. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-199.
128. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23:837-844.
129. Henninger GR, Charney DS. Monoamine receptor systems and anxiety disorders. *Psychiatry Clin North Am.* 1988; 11: 309-326.
130. Hietanen M, Teravainen H. The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 244-49.
131. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;19:1043-1049.
132. Hoehn MM, Yahr M. Parkinsonism: Onset progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
133. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:734-8.
134. Hoops S ve ark., Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* November 24, 2009 vol. 73 no. 21 1738-1745

135. Howieson DB ve Lezak MD. Separating memory from other cognitive problems. In A. Baddeley & BA Wilson (Eds.), *Handbook of memory disorders*. Chichester, Sussex, England: John Wiley & Sons. 1994
136. Hristova D, Zachariev Z, Mateva N, Grozdev I. Incidence of Parkinson's disease in Bulgaria. *Neuroepidemiology*. 2010;34: 76–82.
137. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al. Sdney Multicenter Study of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140-148.
138. Hughes AJ, Daniel SE, Kliford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184
139. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Blankson, S., and Lees, A.J. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1993: 50, 140–148.
140. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;54:1596-1602.
141. Ibarretxe-Bilbao N, Ramirez-Ruiz B, Junque C, et al. Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 650–657.
142. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:366–371.
143. Jankovic J. Pathophysiology and assessment of parkinsonian symptoms and signs. In: Pahwa R, Lyons K, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's disease*. New York: Taylor and Francis Group, LLC, 2007;79–104.
144. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79: 368-376.
145. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15:126-131.
146. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:149-154.
147. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*. 2006;21:1343–1349.
148. Jellinger KA. The pathology of parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 2: neurology*. London: Butterworths, 1987: 124–65.
149. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
150. Junque C, Ramirez-Ruiz B, Tolosa E, et al. Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2005; 20: 540–544.
151. Kafadar H, Bayram S, Kara B, Kırklar Y, Piri S, Yalçın K, Kurt M. Boston Adlandırma Testi ile İlgili Standardizasyon İşlemleri: Türk Toplumuna Uyarlama ve

- Güvenirlilik, Poster Sunumu, XII Ulusal Psikoloji Kongresi, Eylül 2002, ODTÜ Psikoloji Bölümü, Türk Psikologlar Derneği.
152. Karakaş S (Ed.) Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Eryılmaz Ofset Matbaacılık, Ankara, 2006.
 153. Kenangil G, Necioglu Örken D, Ur E, Aydın Ş, Forta H. Parkinson Hastalarında Depresyon, Yorgunluk ve Apati Gibi Motor Olmayan Semptomlar. Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(3):101-5
 154. Kibby MY, Cohen MJ, Hynd GW. Clock face drawing in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Clin Neuropsychol. 2002 Aug;17(6):531-46.
 155. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. Neurology 2006;67:33–38.
 156. Klein C, Kompf D, Pulkowski U, Moser A, Vieregge P. A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. J Neurol 2007 Jun;244(6):371–7.
 157. Koller WC ve ark., Environmental risk factors in Parkinson's disease. Neurology 1990; 40 no 8; 1218
 158. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Garcia-Sanchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. Mov Disord. 2008;23:1889–1896.
 159. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. Mov Disord 2005;20(3):342-344.
 160. Kurth MC, Tetud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, Langston JW. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with on—off fluctuations. Neurology 1993;43(9):1698-1703.
 161. Lauterbach EC, Duvoisin RC. Anxiety disorders in familial parkinsonism [letter]. Am J Psychiatry 1991;148:274.
 162. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in early stages of Parkinson's disease. Brain: 1983; 2: 257-70
 163. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. Clin.Neuropharmacol. 1988; 11: 512–519
 164. Levin BE, Llabre MM, Reisman S et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Neurology 1991; 41:365.
 165. Levy G, Jacobs DM, Tang M-X, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 2002;17:1221-1226.
 166. Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 343-348.
 167. Lezak MD. Neuropsychological assessment. Second Ed. New York: Oxford University Press. 1995

168. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease-a review. *Acta Neurol Scand* 2006;113:1-8.
169. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:25-29.
170. Litvan I. Atypical Parkinsonian Disorders. In *Continuum Movement Disorders* Lippincott Williams & Wilkins. 2004; 42-66.
171. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Tröster AI, and Weintraub D. MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Critical Review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011 August 15; 26(10): 1814-1824.
172. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012 Mar; 27(3): 349-56.
173. Lubbe S ve Morris HR. Recent advances in Parkinson's disease genetics. *J Neurol*. 2013. doi 10.1007/s00415 013-7003-2
174. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community based study in the UK. *Brain* 2000; 123 (pt4): 665-676
175. Macht M, Kaussner Y, moller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov disord* 2007;22: 953-956.
176. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:178-183.
177. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:226-231.
178. Mann DM, Yates PO, Hawkes J. The pathology of the human locus ceruleus. *Clin Neuropathol* 1983; 2: 1-7.
179. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 695-701.
180. Marin RS, Biczdrzycki Re, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; 38: 143-62.
181. Marras C, Rochon P, lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson's disease: a systematic review. *Arch Neurol* 2002; 59: 1724-8.
182. Marras C ve ark., Measuring Mild Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease. *Movement disorders* 2013
183. Marsh L, Williams JR, Rocco M, et al. Psychiatric comorbidities associated with psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;63(2):293-300.

184. Marsh L. Psychosis in Parkinson's Disease. *Primary Psychiatry*. 2005; 12(7): 56-62
185. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973; 23: 783-90.
186. Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol Scand*. 1976;53:81-102.
187. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB et al. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994; 44:1427-32.
188. Matarazzo, J. Wechsler's Measurement and Appraisal of Adult Intelligence, 5th Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1972
189. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE ve ark. A Brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and fronto-temporal dementia. *Neurology* 2000; 55:1613-1620
190. Maviş İ, Colay K, Topbaş S, Tanrıdağ O. Gülhane afazi testi-2 (GAT-2)'nin standardizasyon ve geçerlik güvenirlik çalışması. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2007;13, 2: 89-98.
191. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease. A biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 1995; 65: 49-60.
192. Mayeux R, Stern Y ve ark. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology*. 1981; 31 (6): 645-50
193. Mayeux R, Stern Y, Cote L & Williams JB. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1984; 34: 642-646.
194. Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R, et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 260-62.
195. Mayeux R, Chen J, Mirabello E et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1513-1517.
196. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-97.
197. McColgan P ve ark., The utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:e1 doi:10.1136/jnnp-2011-301993.3
198. McKeith JG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24
199. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS, Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*. 1993; 34: 465-470
200. Menza MA ve Rosen. Sleep in Parkinson's disease. The role of depression and anxiety. *Psychosomatics*. 1995; 36: 262-266
201. Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C, Weizman N, Giladi N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004;111:1447-53.

202. Mesulam M M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık. 2004
203. Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, et al. Reduced alpha4- beta2*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. Arch Gen Psychiatry. 2009;66:866–877.
204. Michele GD, Filla A, Volpe G ve ark. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. Mov Disord 1996; 11(1): 17-23.
205. Mioshi ve ark. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21: 1078–1085.
206. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. Movement Disorders 2007; 22 (8): 1179-1181
207. Monastero R, Di Fiore P, Ventimiglia GD, Ventimiglia CC, Battaglini I, Camarda R, Camarda C. Prevalence and profile of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):187-90.
208. Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. Neurology. 1996;46:1044–50.
209. Morioka S, Sakata K, Yoshida S, Nakai E, Shiba M, Yoshimura N, et al. Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. J Epidemiol. 2002;12:403–7.
210. Moris AD. Book review-James Parkinson: his life and times. Journal of Neurology June 1991; 238: 129-130.
211. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. Neurology 1982; 32: 133–37.
212. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology. 2005; 65:1239–1245.
213. Nasreddine ZS, Phillips NA, Be'dirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53: 695–699.
214. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. J Am Geriatr Soc. 2009; 57: 304–308.
215. Nirenberg MJ ve Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. Mov Disord 2006; 21 (4): 524-9.
216. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. Mov Disord 2004; 19:60-67.
217. Ogden J.A. Fractured Minds: A Case-Study Approach to Clinical Neuropsychology. North Carolina: Oxford University Press. 2005

218. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2009;23(2):157-70
219. Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 1993;116(Pt 5):1159-1175.
220. Owen AM, Sahakian BJ, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1995; 9:126-140.
221. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)-Bir Önçalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992: Cilt 29, Sayı4, ss.196-206
222. Öktem Ö. Klinik nöropsikoloji bakış açısıyla. Karakaş S (Ed.) *Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları*. Eryılmaz Ofset Matbaacılık, Ankara, 2006.
223. Öktem Ö. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖKTEM-SBST) El Kitabı. *Türk Psikologlar Derneği Yayınları*, 2011
224. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. *İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış yüksek lisans Tezi*, 2001.
225. Özdilek B, Kenangil G, Türk E. Parkinson Hastalığında Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOBİD) Testinin kullanımı: Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. 10.Ulusal Parkinson ve Hareket Bozuklukları Kongresi. 2013
226. Pai MC, Chan SH. Education and cognitive decline in Parkinson's disease: a study of 102patients. *Acta Neurol Scand*. 2001;103:243-247.
227. Paolo AM, Axelrod BN, Troster AI, Blackwell KT, Koller WC. Utility of a Wisconsin card sorting test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:892-897.
228. Partinen M. Sleep disorders related to Parkinson's disease. *J Neurol*.1997; 244: 3-6
229. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 May; 15(4): 295-9.
230. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2013; 70(5):580-586
231. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993; 7: 69-79.
232. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Vnuk RJ, Tantalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-308
233. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12): 1985-92.

234. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos E, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56: 1133-1142.
235. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–194.
236. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Meco G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in parkinson's disease. *Movement Disorders* 2005; 20: 77-81.
237. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;36:1179–1185.
238. Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991;41:634–643.
239. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:374-379.
240. Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa S, editors. *Handbook of neuropsychology*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2001. p 311–371.
241. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:636–642
242. Poewe WH, Wenning GK. Natural history of Parkinson's disease. *AnnNeurol* 1998; 44(Suppl 1): 1-9
243. Poletti M, Frosini D, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Decision making in de novo Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1432-6.
244. Poletti M, Emre M, Bonuccelli U. Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011; 17: 579-586
245. Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurg Psychiatry* 2012;83:601–606.
246. Przedborski S, Jackson V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord.* 1998; 13(1): 35-38.
247. Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, et al. Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord* 2007;22:828–32.
248. Rafferty BD, Smith RE & Ptacek J T. Facilitating and debilitating trait anxiety, situational anxiety and coping with an anticipated stressor: A process analysis. *Journal of Personality and Social Psychology.* 1997; 72: 982-906.

249. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23:281–288.
250. Reid W GJ. Evolution of dementia in idiopathic Parkinsons disease: neuropsychological and clinical evidence in support of subtypes. *International Psychogeriatrics* 1992; Vol 4, Suppl. 2 : 147-160.
251. Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL, et al. A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 1996; 3: 327-333.
252. Richard IH, Schiffer RB, et al. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8(4): 383-92.
253. Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989; 26: 47–50.
254. Rodríguez-Aranda C ve Martinussen M. Age-related differences in performance of phonemic verbal fluency: A meta-analytic study. *Developmental Neuropsychology* 2006; 30 (2); 697-717.
255. Rondot P, de Recondo J, Coignet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-DOPA. *Adv Neurol* 1984;40:259–69.
256. Rosati G, Granieri E, Pinna L ve ark. The risk of Parkinson's disease in Mediterranean people. *Neurology* 1980; 30: 250-255).
257. Ross GW, Petrovitch H, Abbott, Rd, at al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* 2004; 56: 532-539.
258. Roze E, Coelho-Braga MC, Gayraud D, et al. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1245-8
259. Rub U, Del Tredici K, Schultz C, et al. Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 245–54
260. Ruberg M, Agid Y. Dementia in Parkinson's disease. In: Iversen L, Iversen S, Snyder S, eds. *Handbook of psychopharmacology*. New York: Plenum Press, 1988: 157–206.
261. Ryder KA, Gontkovsky ST, McSwan KL, Scott JG, Bharucha KJ & Beatty WW. Cognitive Function in Parkinson's Disease: Association with Anxiety but Not Depression, Aging, Neuropsychology, and Cognition: *A Journal on Normal and Dysfunctional Development*. 2002; 9:2, 77-84
262. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1972; 75: 203-212
263. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 1988;111(Pt 4):941–959.
264. Sanches-Ramos JR, Ortoll R, et al. Visuel hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53(12):1265-8.

265. Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M, Tirapu J, Barceló F. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009 May;15(3):438-50.
266. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 275: 321–28.
267. Schierring E. Psychopathology induced by “speed drugs”. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 14: 109-122
268. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:308-312.
269. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin (MOCA) Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalarını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi, *Türk Geriatri Dergisi*, Cilt 13, Sayı 3, Sayfa(lar) 166-171, 2010
270. Semchuk KM, Lowe EJ ve Lee RG. Parkinson's disease: A test of the multifactorial etiologic hypotehesis. *Neurology* 1993; 43: 1173
271. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:584–9.
272. Shaded J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinson's disease. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, series eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 83, third series. Koller WC, Melamed E, eds. *Parkinson's disease and related disorders part 1*. Edinghburg: Elsevier; 2007:329-342.
273. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson PJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case control study. *Mov Disord.* 2000;15:669-677.
274. Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:177–180.
275. Spreen O& Straus EA. *Compendium of neuropsychological tests-administration, norms and commentary*. Oxford University Pres, New York, 1991
276. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America.* 1999; 83(2): 469-480.
277. Stamey WP, Jankovic J. Shoulder pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:S247–8.
278. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 377–382.
279. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatr.* 1992;4: 134-139.
280. Starkstein SE, Robinson RG, Leiguardia R, et al. Anxiety and depression in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology* 1993;6:151–4

281. Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, et al. Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:381-387.
282. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1990;147:217-220.
283. Stern M, Dulaney E, Gruber S ve ark. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. *Ann Neurol* 1990; 28: 294-295
284. Stern MB, Doty RL, Dotti M, et al. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994;44:266-8.
285. Stern Y, Mayeux R, Rosen J, Ilson J. Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:145-151.
286. Stern Y, Tetrad JW, Martin WR, Kutner SJ, Langston JW. Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology* 1990; 40: 261-64.
287. Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1690-92.
288. Stern Y, Richards M, Sano M, Mayeux R. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:1040-1045.
289. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1459-63.
290. Taba P, Asser T. Incidence of Parkinson's disease in estonia. *Neuroepidemiology*. 2003;22:41-5.
291. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Diord*. 1998; 13: 895-899
292. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE & Kenny FT. Parkinson's disease and depression. A critical re-evaluation. *Brain*. 1986; 109(2): 279-292.
293. Taylor KS, Counsell CE, Harris CE, Gordon JC, Smith WC. Pilot study of the incidence and prognosis of degenerative Parkinsonian disorders in Aberdeen, United Kingdom: methods and preliminary results. *Mov Disord*. 2006;21:976-82.
294. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:822-5.
295. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004 Mar; 19(2): 203-14.
296. Tranel D, Benton A ve Olson K. A 10 years longitudinal study of cognitive changes in elderly persons. *Developmental Neuropsychology* 1997; 13: 87-96
297. Trojanowski JQ. In Dickson DW, ed. *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel: ISN Pres, 2003: 11-13.
298. Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA & Koller WC. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Archives of Neurology*. 1995; 52(12): 1164-1169.

299. Tumaç A. Normal deneklerde, frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış yüksek lisans Tezi, 1997.
300. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*. 2009;73:1469–1477.
301. Ulusoy M. Beck Anksiyete Envanteri: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul. 1993
302. Van den Heuvel OA, Van der Werf YD, Groenewegen HJ, Foncke EM, Berendse HW. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Tijdschr Psychiatr*. 2011;53(4):211-22.
303. Vasterling J J, Brailey K, Constans JI, & Sutker PB. Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*. 1998; 12: 125-133.
304. Veazey C, Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalance and treatment of depression in Parkinson's disease. *J neuropsychiatryClin Neurosci* 2005; 17: 310-23.
305. Voon V. Repetition, repetition, and repetition: Compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2004 (4); 19: 367-370
306. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviours in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007;64(8):1089-96.
307. Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. Review. *Postgrad Med J* 2001;77:89-93 doi:10.1136/pmj.77.904.89
308. Wang YS, Shi YM, Wu ZY, He YX, Zhang BZ. Parkinson's disease in China. Coordinational Group of Neuroepidemiology, PLA. *Chin Med J (Engl)*. 1991;104:960–4.
309. Waters CH. Parkinson Hastalığı'nın Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000.
310. Wechsler, D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. The Psychological Corporation. New York, 1955
311. Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, New york. 1981; 65-66
312. Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. The Psychological Corporation. San Antonio, Texas, 1997
313. Wegelina J, McNamarab P, Dursob R, Brownb A, McLaren D. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2005; 11: 441–448
314. Weintraub D ve Stern MB. Disorders of modd and affect in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*. 2007; 83 C: 421-433
315. Wetter TC, Trenkwalder C, Gershanik O.Högl B.POLY-somnographic measures in Parkinson's disease: a comparison patients with and without REM sleep disturbances.*Wien Klin Wochenschr* 2001;113:249-253.

316. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130; 1787–1798
317. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132:2958–2969.
318. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* (2011) 26:S1–S58
319. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983;17;(1):37-49.
320. Yıldız D ve ark., Parkinson Hastalarında Kognitif Fonksiyonların Noropsikometrik Testlerle Değerlendirilmesi ve Parkinson Hastalığı Kliniği ile Korelasyonu *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010; 47: 47-52
321. Yıldız S. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın Türk Popülasyonu için adaptasyonu. İstanbul Üniversitesi. Sağlık Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış yüksek lisans Tezi, 2010
322. Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drug Aging* 2008; 25(8): 665-82
323. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Exp Rev Neurother* 2006;6:1811–22.

FORMLAR

T.C.
İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
DAVRANIŞ NÖROLOJİSİ VE HAREKET BOZUKLUKLARI BİRİMİ
NÖROPSİKOLOJİ LABORATUVARI

Hastanın Adı, Soyadı:

Doğum Tarihi/Yaş:

Eğitim Durumu:

Meslek:

Cinsiyet:

El Dominansı:

Protokol No:

Tarih:

Kaçıncı Muayene:

Gönderen Doktor ve Birimi:

WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA (24 item)

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

WMS MANTIKSAL BELLEK – UZUN SÜRELİ HATIRLAMA (24 item)

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

WMS R SAYI MENZİLİ

Düz Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
3	582	694
4	6439	7286
5	42731	75836
6	619473	392487
7	5917428	4179386
8	58192647	38295174
9	275862584	713942568

Ters Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	24	58
3	629	415
4	3279	4968
5	15286	61843
6	539418	724856
7	8129365	4739128
8	94376258	72819653

İleri Sayı Menzili



Geri Sayı Menzili



İleri + Geri Toplam =



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

Confrontation Adlandırma (DİL)

	Kendiliğinden	Semantik İpucuyla	Fonemik İpucuyla	Hiç Adlandıramadı
1. Makas				
2. Kalem				
3. Tarak				
4. Diş Fırçası				
5. Ev / Bina / Okul				
6. Deve				
7. Çiçek				
8. Testere / Hızır				
9. Ağaç				
10. Karyola / Yatak				
11. Süpürge				
12. Aski; Asacak				
13. Döğük				
14. Huni				
15. Helikopter				
16. Kayık; Sandal; Kano; Bot				
17. Dünya / Küre				
18. Pergel				
19. Mantar				
20. Akordeon				
21. Mızıka				
22. Salyangoz / Sümüksüdücek				
23. Yanardağ / Volkan				
24. Raket				
25. Maske				
26. Palet				
27. Maşa				
28. Kaktüs				
29. Bank / Sıra				
30. Hamak / Salıncak				
Toplam İtem:	Fonemik:			
Kendiliğinden:	Hiç Adlandıramadı:			
Semantik:				

Cevap Olarak Adlandırma (DİL)	Puan
1. Bir şey satın aldığımızda, satıcıya ne öderiz ?	
2. Mektup atarken zarfa ne yapıştırılır ?	
3. Afrika'da yada Hindistan'da yaşayan,kocaman, gri,bir de hortumu olan hayvan hangisidir ?	
4. Kadınlar süs için kulaklarına ne takarlar ?	
5. Paramızı bankaya yatırdığımızda banka paramıza % belli bir miktar ne verir ?	
6. Eşğin yavrusuna ne denir ?	
7. Kadınlar dudaklarına süs için ne sürerler ?	
8. Erkekler sakal bırakabilir; başka ne bırakabilir ?	
9. Top gibi kocaman, yuvarlak, dışı yeşil, kesilince içi kıpkırmızı çıkan meyve nedir ?	
10. Zeytin yediğimizde içinden sert bir şey çıkar, biz de ağzımızdan atarız; ona ne nedir ?	
Toplam Puan	



ETİK KURUL KARARI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17/03/2012		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	☐				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:06	Tarih: 23/03/2012				
	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde görevli Doç. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI'nın sorumluluğunda ve Pınar UYSAL'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. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Pınar SAİP	Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
L. Muhtar ÇOKAR	Deontolog	İstanbul İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araş. Hast. İç Hast. 1. Dahiliye Kliniği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet O. ARAMAN	Eczacılık	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Demir TIRYAKI	Biyofizik	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyostatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurul onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	PINAR	Soyadı	UYSAL CANTÜRK
Doğ.Yeri		Doğ.Tar.	
Uyruğu		TC Kim No	
Email		Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ	
Yük.Lis.	İSTANBUL TİCARET ÜNİVERSİTESİ	2008
Lisans	ORTA DOĞU TEKNİK ÜNİVERSİTESİ	1999
Lise	İZMİT TİCARET LİSESİ	1992

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	ÖĞRETİM GÖREVLİSİ	İSTANBUL TİCARET ÜNV.	2012-DEVAM
2.	KLİNİK ARAŞTIRMALAR	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ	2008-DEVAM
3.	EĞİTİM YÖNETİCİSİ	DENİZBANK	2004-2007

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı		64	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MİCROSOFT OFFİCE	İYİ
SPSS	İYİ

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):