

PINAR İŞÇEN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2022



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

GLUKOSEREBROSİDAZ (GBA) GEN MUTASYONU OLAN
KİŞİLERİN NÖROPSİKOLOİK TESTLER VE
NÖROGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

PINAR İŞÇEN

DANIŞMAN
PROF. DR. HAŞMET AYHAN HANAĞASI

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER PROGRAMI

İSTANBUL-2022

BEYAN

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



Pınar İşçen

İTHAF

Bu çalışmayı, Gaucher hastalarına ve glukoserebrosidaz gen mutasyonu taşıyıcılarına ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Hareket Bozuklukları ve Davranış Nörolojisi Bilim Dalı'nın değerli hocaları; Prof. Dr. Murat Emre'ye, Prof. Dr. Hakan Gürvit'e, tez danışmanım Prof. Dr. Haşmet Hanağası'na, ve Prof. Dr. Başar Bilgiç'e ayrı ayrı teşekkür ederim. Her biri bilgi, tecrübe ve önerileriyle yoluma ışık tuttular.

Çalışmanın nörogörüntüleme kısmıyla ilgili verilerinin toplanması ve analizi için Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Laboratuvarı'nda çalışmama olanak sağlayan hocam, değerli bilim insanı Prof. Dr. Tamer Demiralp'e teşekkür ederim. Nörogörüntüleme ile ilgili bilgi ve tecrübesi benim için çok kıymetli bir destek oldu.

GBA mutasyon grubuna ulaşmamızı sağlayan İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nın değerli üyelerine ve tıpta uzmanlık tezinin GBA grubuyla ilgili nörogörüntüleme verilerini benimle paylaşan ve çalışmanın BPHDÖ-III uygulamalarını yapan Uzm. Dr.Mine Sezgin'e teşekkür ederim. GBA mutasyon grubuyla yaptıkları çalışmalar bu tezin ortaya çıkmasında birer öncü çalışma oldu.

Doktora öğrenimim süresince kendilerinden nöropsikoloji ile ilgili çok şey öğrendiğim ve bu konuda başım her sıkıştığında danışabildiğim için kendimi şanslı hissettiren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Öget Öktem'e ve Prof. Dr. Hakan Gürvit'e, ve Şükriye Akça Kalem ile Ayfer Tumaç'a ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Genetik analizlerle ilgili emekleri ve bu konuda ayırdıkları zaman için arkadaşlarım Fatih Tepgeç'e ve Zübeyde Yalnız Kayım'a teşekkür ederim. Genetik çalışmalarla ilgili bilgi ve tecrübelerini aktararak bilimsel bakış açımı genişlettikleri için ayrıca teşekkürler.

Nörogörüntüleme verilerinin toplanmasıyla ilgili desteği için Kardelen Eryürek'e, nörogörüntüleme verilerinin analizleriyle ilgili emekleri için Elif Kurt, Anı Kıçık, Ulaş Ay ve Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Laboratuvarı'nın diğer çalışanlarına ayrı ayrı teşekkür ederim.

Periferik kan örneklerinin toplanmasıyla ilgili katkılarından dolayı Gülnur Evmek'e ve adlarını hatırlayamadığım hemşire hanımlara da teşekkürler.

Bütün tez süreci boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim değerli aileme ve kıymetli arkadaşlarıma; ve elbette, çalışmaya gönüllü olarak katılan herkese içten birer teşekkür sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Glukoserebrosidaz (GBA) Geni ve Glukoserebrosidaz Geni Mutasyonu	3
2.2. GBA Geni Mutasyonlarıyla İlişkili Fenotipler	4
2.2.1. Gaucher Hastalığı.....	4
2.2.2. Parkinson Hastalığı	6
2.2.3. Lewy Cisimcikli Demans.....	12
2.2.4. REM Uykusu Davranış Bozukluğu (REM UDB).....	15
2.3. GBA Mutasyonu, Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans	15
2.4. Parkinson Hastalığı ve Kognisyon.....	18
2.5. Lewy Cisimcikli Demans ve Kognisyon	23
2.6. GBA Mutasyonu ve Kognisyon.....	24
2.7. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Fonksiyonel Bağlantısallık	27
2.8. Parkinson Hastalığı ve Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Çalışmaları	28
2.9. Lewy Cisimcikli Demans ve Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Çalışmaları	30
2.10. GBA Mutasyonu ve Nörogörüntüleme Çalışmaları	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Katılımcılar	34
3.2. Verilerin Toplanması	35

3.2.1. Katılımcı Bilgi Formu.....	36
3.2.2. Tarama Testleri ve Ölçekleri.....	36
3.2.2.1. Addenbrooke Kognitif Muayenesi- Revize Edilmiş Formu (AKM-R)	36
3.2.2.2. Beck Depresyon Envanteri (BDE)	37
3.2.2.3. Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ)	37
3.2.2.4. Beck Anksiyete Envanteri (BAE)	38
3.2.3. Nöropsikolojik Testler	38
3.2.3.1. Sayı Dizisi Testi	39
3.2.3.2. İz Sürme Testi (İST).....	40
3.2.3.3. Stroop Test	41
3.2.3.4. Sözel Akıcılık Testleri.....	42
3.2.3.5. Londra Kulesi Testi (LKT)	43
3.2.3.6. Boston Adlandırma Testi (BAT).....	44
3.2.3.7. Cevap Olarak Adlandırma Testi.....	44
3.2.3.8. Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT)	45
3.2.3.9. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (BÇYBT).....	45
3.2.3.10. Rey Karmaşık Figür Testi (RKFT)	46
3.2.3.11. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi	47
3.2.3.12. Mantıksal Bellek Testi	48
3.2.4. Beş Kognitif Alana Ait Kompozit Puanların Hesaplanması.....	49
3.2.5. Tarama Testleri ve Nöropsikolojik Testlerden Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi.....	50
3.2.6. Nörolojik Değerlendirme	51
3.2.7. Genetik Materyalin Toplanması ve Analizi	51
3.2.7.1. Periferik Kan Örneklerinin Toplanması ve DNA İzolasyonu.....	51
3.2.7.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	52
3.2.7.3. Dizi Polimeraz Zincir Reaksiyonu	53
3.2.7.4. Kapiller Elektforez.....	54
3.2.7.5. Kapiller Elektforez Sonuçları ve Değerlendirmeleri	55
3.2.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması	55
3.2.9. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi.....	56
3.2.9.1. Ön İşleme	56

3.2.9.2. Nöropsikolojik Test Verileri ile Fonksiyonel Bağlantısallık Arasında Tohum Temelli Regresyon Analizi	58
4. BULGULAR.....	60
4.1. Demografik Değişkenlere İlişkin Bulgular	60
4.2. Tarama Testleri ve Ölçekleriyle İlgili Bulgular	61
4.3. Nöropsikolojik Testlerle İlgili Bulgular.....	62
4.3.1. Dikkat Testleriyle İlgili Bulgular	62
4.3.2. Yürütücü İşlev Testleriyle İlgili Bulgular	63
4.3.3. Dil Testleriyle İlgili Bulgular.....	66
4.3.4. Görsel-Mekansal İşlev Testleriyle İlgili Bulgular	66
4.3.5. Sözel ve Görsel Bellek Testleriyle İlgili Bulgular	67
4.3.6. Beş Kognitif Alanla İlgili Kompozit Puanlara İlişkin Bulgular	69
4.4. Genetik Analiz Sonuçları	71
4.5. Nörolojik Değerlendirme Bulguları	71
4.6. Glukoserebrosidaz Mutasyon Grubunun Nöropsikolojik Test Verileri ile Fonksiyonel Bağlantısallık Arasında Tohum Temelli Regresyon Analizi Bulguları ..	71
5. TARTIŞMA	74
5.1. Tarama Testleri ve Ölçeklerle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi	74
5.2. Nöropsikolojik Testlerin Sonuçlarıyla İlgili Bulguların Değerlendirilmesi	77
5.2.1. Yürütücü İşlevlerle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi	78
5.2.2. Bellek Performansı İle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi.....	86
5.2.3. Mutasyon Türüne ve Hafif Kognitif Bozukluk Kriterlerine Göre Kognisyon Değerlendirmesi	89
5.3. Glukoserebrosidaz Mutasyon Grubunun Nörogörüntüleme Verileri ile Nöropsikolojik Test Verileri Arasındaki Korelasyonlarla İlgili Tartışma	90
5.4. Çalışmanın Sınırlılıkları.....	93
5.5. Sonuç.....	94
KAYNAKLAR	96
FORMLAR	123
ETİK KURUL KARARI	125
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	126
ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Parkinson hastalığındaki nöropatolojinin evreleri (Braak ve ark. (2003 p. 201)’dan değiştirilerek).....	8
Tablo 3-1: Heterozigot GBA mutasyonu grubundakilerin genetik analiz sonucunda elde edilen mutasyon bilgileri (Sezgin 2017 p.32’den izin alınarak ve değiştirilerek).	35
Tablo 3-2: Beş farklı kognitif alanı değerlendirmede kullanılan nöropsikolojik testler.	39
Tablo 3-3: Polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan GBA geni primerleri	53
Tablo 4-1: Glukoserebrosidaz mutasyon grubu ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet değişkenine göre dağılımı.....	60
Tablo 4-2: Glukoserebrosidaz mutasyon grubu ve sağlıklı kontrol grubunun eğitim sürelerine göre karşılaştırılması	61
Tablo 4-3: Tarama testleri ve ölçekleriyle ilgili ölçümlerin Mann-Whitney <i>U</i> testi ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	61
Tablo 4-4: Dikkat testlerine ait ölçümlerin t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	62
Tablo 4-5: Dikkat testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney <i>U</i> test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	63
Tablo 4-6: Yürütücü işlev testlerine ait ölçümlerin t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	64
Tablo 4-7: Yürütücü işlev testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney <i>U</i> test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	65
Tablo 4-8: Dil testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney <i>U</i> test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	66
Tablo 4-9: Görsel-mekansal işlev testlerine ait ölçümlerin t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	67
Tablo 4-10: Görsel-mekansal işlev testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney <i>U</i> test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	67
Tablo 4-11: Bellek testlerindeki ölçümlerin t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	68
Tablo 4-12: Bellek testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney <i>U</i> test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	69

Tablo 4-13: Kognitif alanlara göre kompozit Z puanlarının t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	70
Tablo 4-14: Kognitif alanlara göre kompozit Z puanlarının Mann-Whitney U test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları	70
Tablo 4-15: Glukoserebrosidaz mutasyon grubunda sol posterior putamenin nöropsikolojik testlere ait kompozit puanlar ile ilişkili bağlantısallık değişimi gösterdiği bölgeler	72



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Glukoserebrosidaz geninin sitogenetik lokasyonu yapısı (Sheth ve ark. (2018 p.6)'dan değiştirilerek).....	3
Şekil 2-2: Glukoserebrosidaz geninde en sık karşılaşılan patojenik mutasyonlara göre fenotipler. (Riboldi ve Fonzo (2019 p. 3)'dan değiştirilerek).....	5
Şekil 2-3: Alexander ve arkadaşları (1986) tarafından tanımlanan ve prefrontal korteks ile bazal ganliadan oluşan fonksiyonel döngüler (Provost ve ark. (2015 p.3)'dan değiştirilerek).	9
Şekil 3-1: Tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi için belirlenen tohum bölgelerinin aksiyal kesitte gösterimi (Sezgin ve ark. (2021 p.562)'den değiştirilerek).58	
Şekil 4-1: Glukoserebrosidaz mutasyon grubunda sol posterior putamenin A) bellek, B) yürütücü işlevler, C) akıcılık kompozit skorları ile ilişkili bağlantısallık değişimi gösterdiği bölgeler. Renk kodlaması t değerlerini temsil etmektedir.	73

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADÖ: Apati Değerlendirme Ölçeği

AH: Alzheimer Hastalığı

AKM-R: Addenbrooke Kognitif Muayenesi – Revize Edilmiş Formu (ACE-R)

BAE: Beck Anksiyete Envanteri

BAT: Boston Adlandırma Testi

BÇYBT: Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi

BDE: Beck Depresyon Envanteri

BOLD sinyali: Blood Oxygen Level Dependent Signal - Kandaki Oksijen Seviyesine Bağlı Sinyal

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (UPDRS)

BYTT: Benton Yüz Tanıma Testi

dd-fMRG: dinlenim durumu fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme

fMRG: fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FB: Fonksiyonel Bağlantısallık

GBA: Glukoserebrosidaz

GBA-PH: Glukoserebrosidaz mutasyonunun olduğu Parkinson Hastalığı

GH: Gaucher Hastalığı

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

İST: İz Sürme Testi

LCD: Lewy Cisimcikli Demans

LKT: Londra Kulesi Testi

MBDÖ: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MDS: The International Parkinson and Movement Disorder Society (Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu)

MMDD: Mini Mental Durum Değerlendirmesi /Mini Mental State Examination (MMSE)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Öktem SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

PH: Parkinson Hastalığı

PHD: Parkinson Hastalığı Demansı

PH-HKB: Parkinson Hastalığı- Hafif Kognitif Bozukluk

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

REM UDB: REM (Rapid Eye Movement) Uykusu Davranış Bozukluğu

RKFT: Rey Karmaşık Figür Testi

WBÖ-R MBT: Wechsler Bellek Ölçeği- Revize Edilmiş Formu Mantıksal Bellek Alt Testi (Wechsler Memory Scale- Revised Logical Memory Subscale)

WYZÖ-R: Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi- Revize Edilmiş Formu (Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised)



ÖZET

İşçen P. (2022). Glukoserebrosidaz (GBA) gen mutasyonu olan kişilerin nöropsikolojik testler ve nörogörüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmanın amacı, asemptomatik olan ama Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans açısından risk taşıyan heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcılarının sağlıklı kontrol grubundan kognitif olarak farklılaşıp farklılaşmadıklarını araştırmaktır. On altı kişilik GBA mutasyon grubu; cinsiyet, yaş ve eğitim durumu açısından eşleştirildikleri 18 kişilik bir sağlıklı kontrol grubu ile nöropsikolojik test performansları açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca, GBA mutasyon grubu özelinde, kognitif alanlara göre gruplanan nöropsikolojik test performanslarının dinlenme durumu fonksiyonel magnetik rezonans nörogörüntüleme ölçümleri ile ilişki gösterip göstermediğine de bakılmıştır.

Çalışmada yer alan nöropsikolojik testler; dikkat, yürütücü işlevler, bellek, görsel-mekansal işlevler ve dil olmak üzere beş farklı kognitif alanı değerlendirecek şekilde belirlenmiştir. Kognitif alanlarla ilgili test puanlarına tek tek bakıldığında, GBA mutasyon grubunun, yürütücü işlevlerle ilgili bazı test performanslarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. Dikkat ve bellekle ilgili birer testte de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olan alt test puanları vardır. İki grup kognitif alanlarla ilgili kompozit puanları açısından karşılaştırıldığında ise, GBA grubunun yine yürütücü işlevlerle ilgili performanslarının anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmanın nörogörüntüleme ölçümleri için tohum bölgesi olarak bilateral kaudat çekirdek, anterior ve posterior putamen seçilmiştir. Glukoserebrosidaz mutasyon grubunda, sol posterior putamenin bazı kortikal alanlar ile olan fonksiyonel bağlantısallığının yürütücü işlevler kompozit puanı ile negatif, sözel akıcılık kompozit puanı ve bellek kompozit puanı ile ise pozitif yönde ilişki gösterdiği görülmüştür.

Çalışmadan elde edilen veriler Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans ile ilgili literatür bağlamında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: heterozigot GBA mutasyonu, nöropsikoloji, nörogörüntüleme, Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans

ABSTRACT

İşçen, P. (2022). Evaluation of individuals with glucosylceramidase (GBA) gene mutation with neuropsychological tests and neuroimaging methods. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. İstanbul.

The aim of this study is to investigate whether asymptomatic heterozygous GBA mutation carriers who have a risk of Parkinson's Disease and Lewy Body Dementia are cognitively differentiated from a healthy control group. A 16-person GBA mutation group was matched with an 18-person healthy control group in terms of gender, age and education. Their neuropsychological test performances were compared. It was also examined whether neuropsychological test performances in the GBA mutation group showed a correlation with functional magnetic resonance neuroimaging measurements.

The neuropsychological tests were determined to evaluate five different cognitive areas: attention, executive functions, memory, visuospatial functions and language. When the test scores were examined individually, it was found that some test performances of the GBA mutation group in executive functions were significantly lower than those of the healthy control group. One of their scores on tests related to attention and memory, respectively, were also lower than those of the control group. When two groups were compared in terms of composite scores, it was found that the performance of the GBA group related to executive functions was significantly lower again.

The bilateral caudate nucleus, anterior and posterior putamen were selected as the seed region for neuroimaging measurements. In GBA mutation group, the functional connectivity of the left posterior putamen with some cortical areas was correlated negatively with composite score of executive functions, but positively with composite scores of verbal fluency and memory.

The results are discussed in the context of the literature on Parkinson's disease and Lewy body dementia.

Key Words: heterozygous GBA mutation, neuropsychology, neuroimaging, Parkinson's disease, Lewy body dementia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glukoserebrosidaz geni, beta glukoserebrosidaz enziminin kodlanmasından sorumlu gendir ve bu gendeki biallelik mutasyonların Gaucher Hastalığı'na (GH) yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca, GBA mutasyonlarının Parkinson Hastalığı (PH) ve Lewy Cisimcikli Demans (LCD) için birer risk faktörü olduğu da bildirilmektedir (Neumann ve ark. 2009; Sidransky ve ark. 2009). Bu mutasyonlarla ilişkili PH vakalarında motor semptomların daha hızlı ilerlediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Winder-Rhodes ve ark. 2013; Davis ve ark. 2016). Yine, GBA mutasyonu ile ilişkili PH'de, kognisyondaki bozulmanın da daha hızlı bir şekilde gerçekleştiği bildirilmektedir (Winder-Rhodes ve ark. 2013). Bu genin heterozigot mutasyonlarının PH'de demans riskini arttırdığı (Alcalay ve ark. 2012; Oeda ve ark. 2015) ve frontal kognitif işlevleri daha fazla etkilediği (Mata ve ark. 2016) gösterilmiştir.

Parkinson hastalığı nöropsikolojisiyle (Svenningsson ve ark. 2012; Williams-Gray 2013; Erro ve ark. 2014; Pigott ve ark. 2015) ve LCD nöropsikolojisiyle ilgili yayınlar (Kaufer ve Tröster 2008; Johns ve ark 2009; Donaghy ve ark 2018) olmasına rağmen, GBA mutasyonu olan ve PH ve LCD açısından asemptomatik evrede olan bireylerde kognitif profilin araştırıldığı çalışma sayısı azdır ve mevcut çalışmaların hemen hepsinde kognisyonu değerlendirmek üzere tarama tipi ölçekler ya da testler (Mini Mental Durum Değerlendirmesi ya da Montreal Kognitif Değerlendirme Testi gibi) kullanılmıştır. Yapılan literatür taramasında, bu grupta dikkatin, yürütücü işlevlerin, görsel-mekansal işlevlerin, dil işlevlerinin, ve belleğin bir arada ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Parkinson hastalığı ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarına bakıldığında, dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantısallık (FB) açısından PH'lilerin sağlıklı kontrollerden farklılaştığı bildirilmektedir (Tessitore ve ark. 2012; Olde Dubbelinkk ve ark. 2014; Hou ve ark. 2016). Lewy cisimcikli demanstaki dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallığında farklılıklar olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Kenny ve ark. 2012; Franciotti ve ark. 2013; Lowther ve ark. 2014). Ancak, literature bakıldığında PH ve LCD açısından risk taşıyan asemptomatik heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcılarıyla yürütülen ve dinlenme durumu FB'sinin araştırıldığı nörogörüntüleme çalışmalarının oldukça az sayıda olduğu görülmüştür. Ayrıca, yine bu

grupla ilgili olarak, fonksiyonel bağlantısallığın ve ayrıntılı nöropsikolojik test sonuçlarının korelasyonlarını inceleyen bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasının amaçları şöyle sıralanabilir;

- Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans açısından asemptomatik durumda olup bu hastalıkların gelişimi açısından risk taşıyan heterozigot GBA gen mutasyonu taşıyıcıları ile bu mutasyonu taşımayan ve GBA grubu ile cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin kognitif işlevlerinin nöropsikolojik testler ile karşılaştırılması.

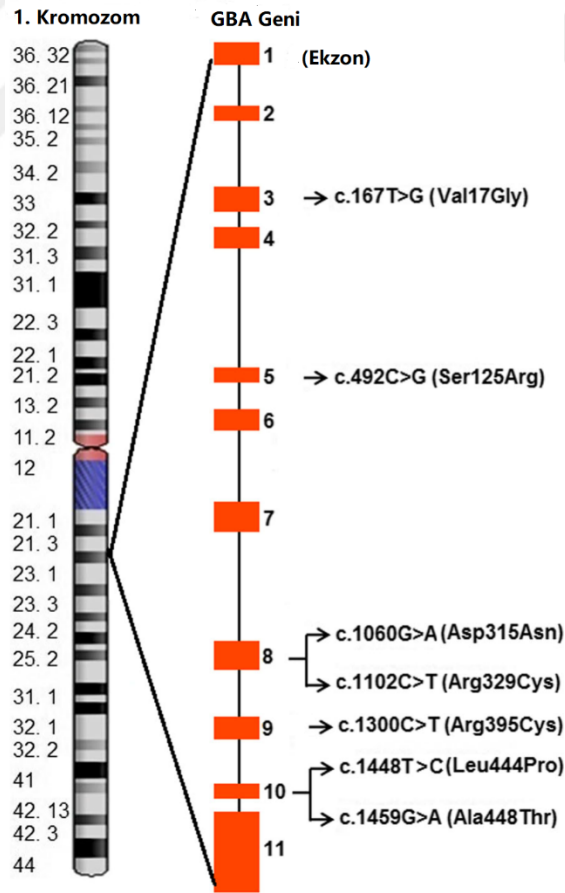
- Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans açısından asemptomatik durumda olup bu hastalıkların gelişimi açısından risk taşıyan heterozigot GBA gen mutasyonu taşıyıcılarının kognitif işlevleriyle dinlenim durumu fonksiyonel beyin bağlantısallıkları arasındaki ilişkinin araştırılması.

Glukoserebrosidaz mutasyonlarının asemptomatik evresinde, ayrıntılı kognitif durum değerlendirmesiyle ilgili bir çalışmanın olmadığı göz önüne alındığında, bu çalışmanın literatüre bir katkı sağlayacağı ve çalışmadan elde edilen verilerin daha sonra yapılabilecek izlem çalışmaları açısından da önemli olacağı düşünülmektedir. Çalışmada, nöropsikolojik değerlendirme verileriyle nörogörüntüleme verileri arasındaki ilişkinin araştırılmış olması da ayrıca önemli görülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glukoserebrosidaz (GBA) Geni ve Glukoserebrosidaz Geni Mutasyonu

İnsan glukoserebrosidaz geni (GBA geni) 1. kromozomun uzun kolunun 1q21 bölgesinde yer almaktadır, ve 7,6 kb'lık sekansın içinde 11 ekzon ve 10 intron içermektedir (Şekil 2-1). Bu gen, glukoserebrosid (glukosilseramid) metabolizmasıyla ilişkili lizozomal bir enzim olan glukoserebrosidazı (glukosilseramidaz ya da asit β -glukosidaz olarak da bilinmektedir) kodlamaktadır. Glukoserebrosidaz, bir membran bileşeni olan glukoserebrosid molekülünün glukoza ve seramide (basit bir yağ molekülü) hidrolizini katalize eder. Glukoserebrosidaz geniyle kodlama bölgeleri % 96 oranında aynı olan homolog bir pseudo gen (GBAP) de bulunmaktadır (Horowitz ve ark. 1989; Hruska ve ark. 2008).



Şekil 2-1: Glukoserebrosidaz geninin sitogenetik lokasyonu yapısı (Sheth ve ark. (2018 p.6)'dan değiştirilerek).

2.2. GBA Geni Mutasyonlarıyla İlişkili Fenotipler

Glukoserebrosidaz geniyle ilgili şimdiye kadar yaklaşık 300 patojenik mutasyon tanımlanmıştır. Bunların içinde, nokta (point) mutasyonları, insersiyon mutasyonları, delesyon mutasyonları, çerçeve kayması (frameshift) mutasyonları gibi mutasyon türleri bulunmaktadır (Hruska ve ark. 2008). Glukoserebrosidaz genindeki mutasyonlar; Gaucher hastalığı (GH), Parkinson Hastalığı (PH), Lewy cisimcikli demans (LCD), REM uykusu davranış bozukluğu gibi farklı fenotiplerde bulunabilirler (Riboldi ve Fonzo 2019) (Şekil 2-2).

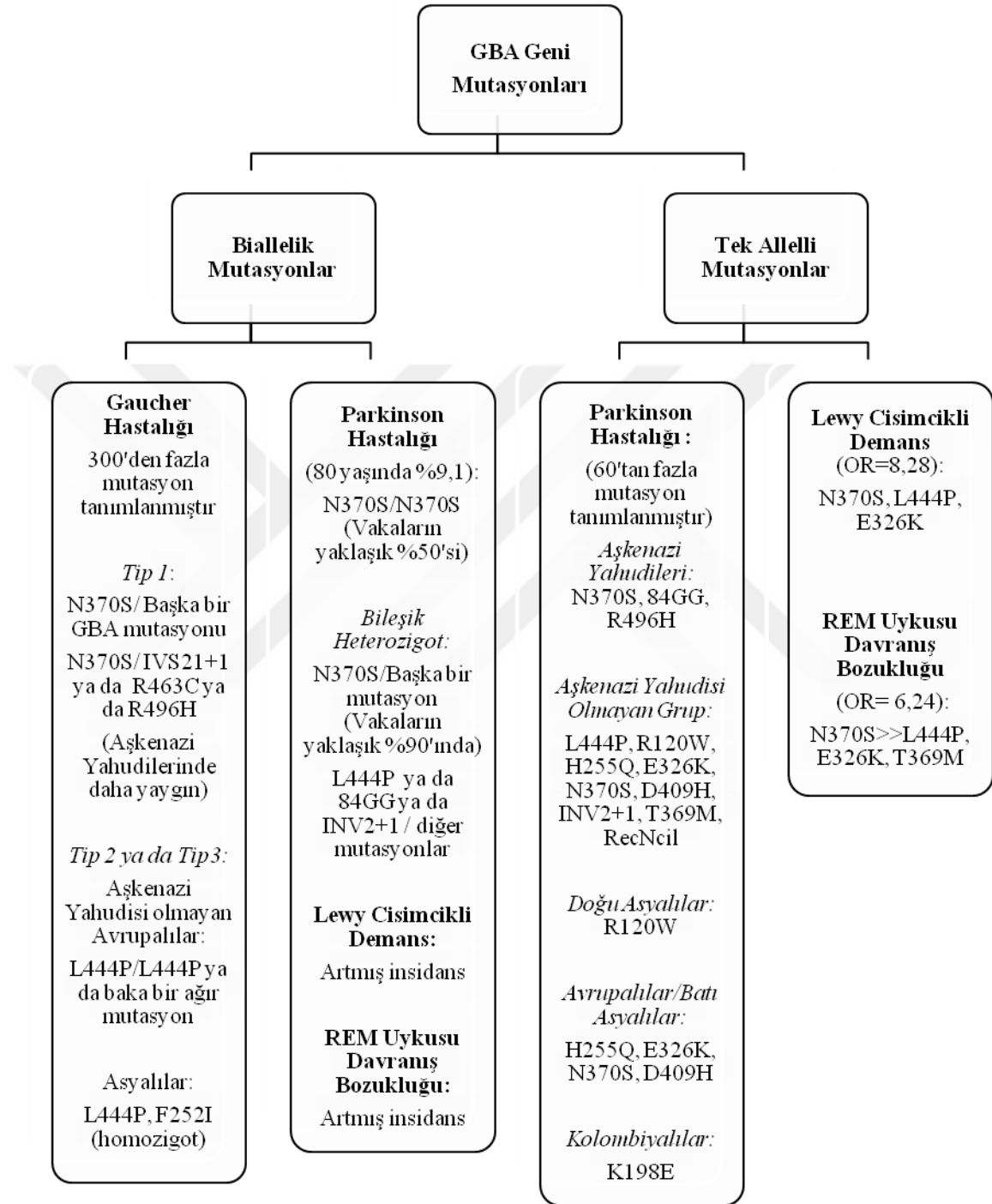
Çalışmanın bu bölümünde, bu fenotiplere yönelik genel bilgiler verilecektir. Bundan sonraki bölümlerde ise, çalışmanın amacı ile uyumlu olarak heterozigot GBA mutasyonu ve bununla ilişkili PH ve LCD konusu kognisyon ve nörogörüntüleme çalışmaları bağlamında ele alınacaktır.

2.2.1. Gaucher Hastalığı

Adını, 1882 yılında dalağı ve karaciğeri büyümüş olan bir hastayı tarif eden Fransız Dr. Philippe Gaucher'den alan Gaucher hastalığı (GH)'nın lizozomal bir enzim (glukoserebrosidaz) defektine bağlı olarak ortaya çıktığının bildirilmesi 1965'i bulmuştur (Kaynak: Do ve ark. 2019 p.1). Hastalığın genel popülasyondaki insidansı yaklaşık olarak 40,000 ila 50,000 doğumda birdir. Bu oran, Aşkenazi Yahudileri'nde 1/800'e kadar çıkmaktadır (Grabowski 2008). Nadir görülmekle birlikte, lizozomal depo hastalıkları arasında en sık rastlanılan GH'dir. Lizozomal depo hastalıkları kalıtsal hastalıklardır ve birtakım mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadırlar. Bu mutasyonlar ya bazı makro molekülün degradasyonu için gerekli lizozomal enzimlerin ya da degrade edilen molekülleri lizozomdan uzaklaştıran spesifik taşıyıcıların fonksiyonlarını kodlayan genleri etkilemektedir (Ginzburg ve ark. 2004).

Gaucher hastalığı, GBA genindeki homozigot mutasyonların sebep olduğu bilinmektedir ve hastalık, otozomal resesif bir kalıtım göstermektedir. Gaucher hastalığı ile ilgili mutasyonlar, glukoserebrosidaz aktivitesinin azalmasına ve makrofajlarda aşırı glukoserebrosid birikimine neden olmaktadır. Bunun sonucunda, hepatomegali, splenomegali, anemi, trombositopeni, kemik ve kemik iliği ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. Gaucher hastalığı, Tip 1, 2 ve 3 olmak üzere temelde üç klinik formu tanımlanmıştır. Visseral belirtiler hastalığın tüm formlarında görülebilmektedir. En yaygın form olan Tip 1, nörolojik bulguların eşlik etmediği sistemik bir hastalıkken; Tip

2 ve Tip 3, nörolojik bulguların da eklendiği nöronopatik formlardır (Grabowski 2008; Sidransky 2012).



Şekil 2-2: Glukoserebrosidaz geninde en sık karşılaşılan patojenik mutasyonlara göre fenotipler. (Riboldi ve Fonzo (2019 p. 3)'dan değiştirilerek).

Fenotipler, homozigot (biallelik) ve heterozigot (tek allelli) mutasyonlara göre gruplanmıştır.

2.2.2. Parkinson Hastalığı

Tanımı, Klinik Özellikleri ve Epidemiyolojisi

İlerleyici nörodejeneratif hastalıklar arasında olan Parkinson Hastalığı (PH), sıklık açısından bakıldığında bu gruptaki hastalıklar arasında ikinci sıradadır ve hem motor semptomları hem de motor semptomlar dışında kalan semptomları (non-motor semptomlar) bulunmaktadır (Lee ve Gilbert 2016; Tysnes ve Storstein 2017).

Parkinson hastalarında; bradikinezi, tremor, rijidite ve postüral instabilite gibi kardinal motor semptomların yanı sıra, yürümede güçlük, el yazısında bozulma, konuşma bozuklukları gibi ek bazı motor bozukluklar da görülebilmektedir (Moustafa ve ark. 2016). Parkinson hastalığında görülen motor semptomlar dışındaki semptomları ise dört ana başlık altında toplamak mümkündür; otonomik disfonksiyon, uyku-uyanıklıkla ilgili bozukluklar, kognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklar, duysal sorunlar. Otonom sinir sistemi ile ilgili; kabızlık, ortostatik hipotansiyon, üriner sistem problemleri, terlemede artış gibi sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Uyku-uyanıklıkla ilgili; insomnia, gündüz uykusunda aşırılık, uykunun bölünmesi, huzursuz bacak sendromu, REM uykusu davranış bozukluğu (REM UDB) gibi sorunlar görülebilmektedir. Kognitif ve nöropsikiyatrik sorunlar arasında; apati, depresyon, anksiyete, bellek sorunları, demans yer almaktadır. Duysal sistemlerle ilgili olarak ise ağrı, tat ve koku almada azalma gibi sorunlar olabilmektedir (Sveinbjornsdottir 2016; Takamatsu ve ark. 2018). Naidu ve Chaudhuri (2008), Parkinson hastalığının erken evrelerinde kabızlık, koku alamama, depresyon, REM UDB gibi motor olmayan semptomların görülebileceğini ve hatta bu semptomların motor semptomlar ortaya çıkmadan yıllarca öncesinde bile var olabileceğini bildirmektedirler.

Parkinson hastalığının epidemiyolojisiyle ilgili bir derlemede (Ascherio ve Schwarzschild 2016); yaş ile beraber pestisitlere maruz kalma, süt ürünleri tüketimi, melanom öyküsü, travmatik beyin hasarı gibi faktörler, artmış PH riski ile ilişkilendirilirken; sigara içmek, kafein tüketimi, serum urat konsantrasyonunun yüksek olması, fiziksel aktivite PH riskini azaltan faktörler olarak bildirilmiştir.

Hastalığın prevalansı ve insidansı, metodolojik farklılıklar nedeniyle çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermektedir. De Lau ve Breteler (2006) tarafından yayınlanan bir derleme çalışmasında, PH'nin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı, hastalığın

ortalama başlangıç yaşı 60 civarında kabul edildiğinde, yılda yaklaşık 20 /100.000 olarak bildirilmektedir. Prevalans ise, yaşı 60 ve üstü olan kişilerde yaklaşık olarak % 1 iken, 80 üstü olan kişilerde % 1-3'e çıkmaktadır. 1990-2005 yılları arasındaki yayınların taranarak oluşturulduğu bir başka derleme çalışmasında; medyan yaş standardize edildiğinde, ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde PH'nin toplam nüfustaki insidansının 14/100.000, 65 ve üstü yaştakiler için ise 160/100.000 olduğu bildirilmektedir. Yine bu çalışmada, 55-79 yaş grubunda hastalığın insidansının belirgin bir şekilde arttığı ve yaşın ciddi bir risk faktörü olduğu da belirtilmektedir (Hirtz ve ark. 2007). Hastalığın başlangıç yaşı düştükçe genetik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkma ihtimali artmaktadır (Tysnes ve Storstein 2017). Türkiye’de PH’nin yaygınlığıyla ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, Durmus ve ark. (2015) tarafından yapılan geniş popülasyonlu ilk çalışmada 202/100.000 olarak bildirilmektedir.

Nöropatolojisi ve Nörofizyolojisi

Hastalığın patofizyolojisinde, substantia nigra pars kompaktada dopaminerjik nöronların selektif bir şekilde kaybı ve alfa-sinüklein agregatlarından oluşan Lewy cisimciklerinin beynin belli bölgelerinde birikmesi olmak üzere iki temel süreç rol oynamaktadır. Bu süreçlerden hangisinin daha önce ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir (Rizek ve ark. 2016).

Hastalığı klinik olarak tanımlayan ilerleyici motor semptomların, nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki dejenerasyona bağlı olarak ortaya çıktığı (Dickson ve ark. 2009) ve bu semptomlar ortaya çıktığında substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların yaklaşık % 60-70'inin dejenerasyona uğradığı bildirilmektedir (Postuma ve ark. 2009).

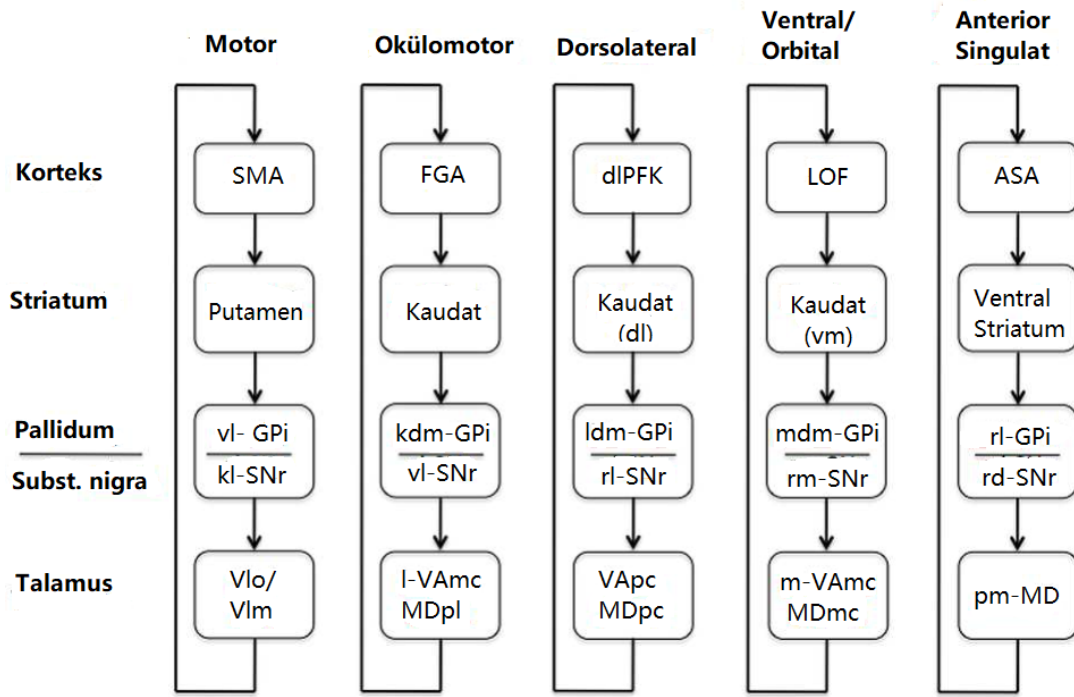
Braak ve ark. (2003), sporadik PH'deki nöropatolojinin nigral ve ekstranigral alanlarda eşzamanlı olarak mı yoksa belirli bir sıra izleyerek mi ortaya çıktığını belirlemek için yaptıkları çalışmalarında; hastalığın ilk, orta ve son evresinde beynin farklı alanlarında nöropatolojik değişiklikler ortaya çıktığını belirterek bununla ilgili bir evrelendirme sistemi önermişlerdir. Tablo 2-1’de gösterilen bu evrelendirme sistemine göre, alfa-sinüklein patolojisi beyin sapından limbik sisteme ve oradan da neokortekse olacak şekilde kaudarostral bir örüntü ile ilerlemektedir. Ancak, bu evreleme sisteminin hastaların tümünü yansıtmadığını bildiren yayınlar vardır (Rietdijk ve ark. 2017;

Jellinger 2019). Jellinger (2019), Braak evlemesinin erken başlangıçlı ve semptomları uzun süredir devam eden hastalar için geçerli olduğunu ama geç başlangıçlı ve hızlı seyirli PH'liler için geçerli olmadığını bildirmektedir.

Tablo 2-1: Parkinson hastalığındaki nöropatolojinin evreleri (Braak ve ark. (2003 p. 201)'dan değiştirilerek).

Evre	Beyin Bölgeleri	Lezyon Yerleri
1. Evre	Medulla oblangata	Dorsal IX./X. motor nükleuslar ve/veya intermediate retiküler bölge
2. Evre	Medulla oblangata ve pontine tegmentum	1. Evredeki patolojiye ek olarak kaudal raphe nükleuslar, gigantoseleüler retiküler nükleus ve coeruleus-subcoeruleus kompleksi
3. Evre	Orta beyin	2. Evredeki patolojiye ek olarak, orta beyin bölgeleri ve özellikle substantia nigra pars kompakta
4. Evre	Bazal proensefalon ve mezokorteks	3. Evredeki patolojiye ek olarak, proensefalik lezyonlar. Korteksteki etkilenme temporal mezokorteks (transentorinal bölge) ve allokorteks (CA2-pleksus) ile sınırlıdır ve neokorteks etkilenmemiştir.
5. Evre	Neokorteks	4. Evredeki patolojiye ek olarak, neokorteksteki ikincil (higher order) duysal assosiasyon alanları ve prefrontal neokorteks
6. Evre	Neokorteks	5. Evredeki patolojiye ek olarak, neokorteksteki birincil duysal assosiasyon alanları ve premotor alanlar, nadiren de olsa primer duysal alanlar ve primer motor alanlarda hafif değişiklikler

Braak ve ark. (2003)'nın evreleme sistemine göre; motor olmayan semptomlarla ilişkilendirilen anterior olfaktör nükleustaki, medulladaki, pontine tegmentumdaki patoloji hastalığın erken evrelerinde görülürken, motor semptomlarla ilişkilendirilen substantia nigra patolojisi orta evrelerde ortaya çıkmaktadır. Geç evrelerde ise, Lewy cisimcikleri kortikal alanlarda da görülmektedir ve bu evrede birçok hastada kognitif sorunların da ortaya çıkması beklenmektedir (Emre ve ark. 2007). Geç evrelerdeki patolojinin beyindeki yerleşimi, diffüz LCD'dekine benzer bir özellik göstermektedir (McKeith ve ark. 2004).



Şekil 2-3: Alexander ve arkadaşları (1986) tarafından tanımlanan ve prefrontal korteks ile bazal gangliadan oluşan fonksiyonel döngüler (Provost ve ark. (2015 p.3)'dan değiştirilerek).

SMA: suplamenter motor alan; vl-GPi: ventrolateral globus pallidus interna; kl-SNr, kaudolateral substantia nigra pars retikülata; Vlo: talamus pars oralisin ventrolateral nükleusu; Vlm: talamus pars medyalisin ventrolateral çekirdeği; FGA: frontal göz alanları; kdm-GPi: kaudodorsomedial globuspallidus interna; vl-SNr: ventrolateral substantia nigra pars retikülata; I-VAmc: talamus pars magnoselülarisin lateral ventral anterior nükleusu; MDpl: talamusun medyodorsal nükleusunun parvoselüler subnükleusu; ldm-GPi: lateral dorsomedial globus interna; rl-SNr: rostralateral substantia nigra pars retikülata; VApC: ventral anterior talamik nükleusun parvoselüler parçası; MDpc: medyodorsal talamik nükleusun parvoselüler parçası; LOF: lateral orbitofrontal korteks; Kaudate (vm): ventromedyal kaudat nükleus; mdm-GPi: medyal dorsomedyal globus pallidus interna; rm-SNr: rostromedyal substantia nigra pars retikülata; m-VAmc: talamus magnoselülarisin medial ventral anterior nükleusu; MDmc: talamusun medyodorsal nükleusunun magnoselüler subnükleusu; ASA: anterior singulat alan; rl-GPi: rostralateral globus pallidus interna; rd-SNr: rostradorsal substantia nigra pars retikülata; pm-MD: talamusun posteromedial mediodorsal nükleusu.

Şekil 2-3'te Alexander ve ark. (1986, Kaynak: Provost ve ark. 2015 p.3) tarafından tanımlanan beş striato-talamo-kortikal döngü yer almaktadır. Bunlardan ikisi motor döngülerdir (motor ve okulomotor döngüler), biri yürütücü işlevlerle ilgili bir döngüdür (dorsolateral döngü), biri kişilik ve davranışsal inhibisyon ile ilgili bir döngüdür (orbitofrontal döngü), biri de limbik süreçlerle ilgili bir döngüdür (anterior singulat döngü). Her bir döngüde frontal korteksteki spesifik bazı alanlar, bazal gangliadaki ve talamustaki spesifik bazı alanlarla etkileşim halindedir. Her bir döngü

frontal korteksten orijin alır ve önce striatumdaki ilgili alanlara (kaudat, putamen ya da ventral striatum), sonra da sırasıyla globus pallidus internaya, substantia nigraya ve ilgili talamik çekirdeğe projeksiyon yapar. Buradan da frontal loblara geri döner (Lichter 2001). Döngülerdeki striatal yapılara bakıldığında; motor döngüde putamenin olduğu; okülomotor, dorsolateral ve ventral/orbital döngülerin kaudat çekirdeğin farklı bölümleri ile ilişkili olduğu; anterior singulat döngünün ise ventral striatum ile ilişkili olduğu görülmektedir (Alexander ve ark. 1986).

Parkinson hastalığında görülen yürütücü işlev bozukluklarının, frontostriatal döngülerdeki işlevsel bütünlüğün sürdürülmesi için gerekli olan striatal ve kortikal dopaminin kaybı ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir (Salmon ve ark. 2001).

Tanı Kriterleri

Parkinson hastalığı tanısı ancak nöropatolojik inceleme sonrasında teyit edilebilmektedir. Tanıyı kolaylaştırmak ve geliştirmek amacıyla, bazı kriterler ve kılavuzlar hazırlanmıştır. Parkinson hastalığı için ilk resmi tanı kriterleri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank: UKPDSBB) tarafından bildirilmiştir. 1999'da Gelb ve arkadaşları, bir grup yeni tanı kriteri yayınlamışlardır (Kaynak: Marsili ve ark. 2018 p.2-3). Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu (HBT) (The International Parkinson and Movement Disorder Society: MDS) tarafından yayınlanan PH tanı kriterleri ise daha önceden yayınlanmış olan iki grup kriteri (UKPDSBB kriterleri ve Gelb kriterleri) de kapsamaktadır. Bu kriterlere göre, bradikinezi ve bununla birlikte istirahat tremoru (4-6 Hz) ve rijidite belirtilerinden en az biri PH'nin ana özellikleri olarak kabul edilmektedir.

Braak ve ark. (2003) tarafından önerilen PH evrelendirme sistemine dayanılarak PH'nin erken evresiyle ilgili üç dönem tanımlanmıştır; hastalığa ilişkin semptomların ya da işaretlerin görülmediği ama nörodejeneratif sürecin başladığı preklinik dönem, hastalığa ilişkin semptomların ya da işaretlerin varolduğu ama PH tanısının tam olarak karşılanmadığı prodromal dönem, klasik motor bulgulara dayanarak PH tanısının konulduğu klinik PH dönemi (Berg ve ark. 2014; Obeso ve ark 2017).

Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu tarafından ortaya konan, hastalığın klasik motor semptomlarıyla ilgili kriterlerinin tam olarak karşılanmadığı, belirgin olmayan motor semptomların ve motor semptomlar dışındaki semptomların PH patolojisinin yayılabiliyor olabileceğine işaret ettiği ve yıllar sürebilen bir dönemi ifade eden prodromal PH kavramı yalnızca araştırma amaçlı kullanılmaktadır (Postuma ve ark. 2015). Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu prodromal PH kriterleri (Berg ve ark. 2015) şunları içermektedir; hafif motor belirtiler (Örneğin; UPDRS'in 1987 versiyonunda aksiyon tremorunun dışlanarak hesaplandığı skorun 3 ve üstü olması ya da MDS-UPDRS'te postüral aksiyon tremorunun dışlanarak hesaplandığı skorunun 6'nın üstünde olması), motor olmayan semptomlar (Örneğin, REM uykusu davranış bozukluğu, olfaktör disfonksiyon, konstipasyon, gündüz saatlerinde görülen yoğun somnolans, semptomatik hipotansiyon, erektil/üriner disfonksiyon, depresyon), yardımcı tanı testleri (SPECT ya da PET gibi).

Genetiği

Parkinson hastalığının karmaşık bir etyolojisi vardır. Olguların yaklaşık % 85'i sporadik şekilde ortaya çıkmaktadır. Geriye kalan olguların % 10-15'lik bir kısmının ailesel özellik gösterdiği ve % 5-10'luk bir kısmının da monogenik olarak (Mendelyan kalıtımla) ortaya çıktığı bildirilmektedir (Cortado ve Chan 2004, Kaynak: Aslan 2010 p.12).

Parkinson hastalığı için genetik risk faktörlerine bakılacak olursa; SNCA, LRRK2, ve GBA genleriyle ilgili mutasyonlar karşımıza çıkmaktadır. SNCA ve LRRK2 mutasyonlarının monogenik PH'ye neden olmakla birlikte, sporadik PH için birer risk faktörü oldukları da bildirilmektedir (Hernandez ve ark. 2016). Monogenik PH, otozomal dominant ve otozomal resesif tipte görülebilmektedir. Otozomal dominant tip, geç başlangıçlı olarak kabul edilirken ve daha çok işlev kazanma mutasyonları (gain of function) ile ilgiliyken; otozomal resesif tip, erken başlangıçlı olarak kabul edilmektedir ve daha çok işlev kaybı mutasyonları (loss of function mutations) ile ilgilidir. SNCA, LRRK2, ve VPS35 otozomal dominant tipte ilgili mutasyonlarken; otozomal resesif tipin PARK2, PINK1, DJ-1, ATP13A2, FBXO7, PLA2G6 genlerindeki mutasyonlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Beavan ve Schapira

2013; Hernandez ve ark. 2016). Monogenik PH'nin alt tipleri için prodromal evre özelliklerinin sporadik PH'dekilere göre farklılaştığı bildirilmektedir (Heinzel ve ark. 2019).

GBA ve LRRK2 gibi mutasyonlarda PH riski yaşa bağlıdır. Altmış beş yaşındakiler için kümülatif PH riski, GBA mutasyonu taşıyıcılarında yaklaşık % 18 olarak bildirilirken, genel popülasyonda % 2 olarak bildirilmektedir (Heinzel ve ark. 2019). Bu çalışma, heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcılarıyla yürütüldüğü için, GBA genindeki mutasyonlar ile PH arasındaki ilişkiye ilerideki bir bölümde ayrıca yer verilmiştir.

2.2.3. Lewy Cisimcikli Demans

Patolojisi, Klinik Özellikleri ve Epidemiyolojisi

Lewy cisimcikli demans teriminin kullanılması da ilk kez 1995'te bu hastalıkla ilgili bir çalışmada önerilmiş ve 1996'da hastalığın tanı kriterleri yayınlanmıştır (McKeith ve ark. 1996). Lewy cisimciklerine; LCD'de, PH'de, Parkinson Hastalığı Demansı (PHD)'nda ve multi sistem atrofide rastlanmaktadır. Bu sitoplazmik inklüzyonların substantia nigra'da görülmesi PH'nin karakteristik özelliğidir. 1961'de Okazaki ve arkadaşları, demansla ilişkili olarak kortikal alanlarda da Lewy cisimciği görülebileceğini bildirmişlerdir (Kaynak: Gomperts 2016 p. 435). Daha sonra yapılan çalışmalarda, LCD'deki Lewy cisimciklerinin beyin sapında, limbik ve paralimbik bölgelerde ve neokortekste görülebildiği gösterilmiştir (McKeith ve ark. 1996; Cromarty ve ark. 2016; Toledo ve ark. 2016). Beyin sapındaki patoloji; substantia nigrayı, vagus ve glossofaringeal sinirlerin çekirdeklerini, lokus ceruleus, retiküler çekirdeği etkilemektedir. Limbik sistemdeki patoloji amigdalayı, transentorinal korteksi ve singulat korteksi içermektedir. Neokortikal patoloji ise frontal, temporal ve parietal korteks gibi kortikal alanlarda görülmektedir (Toledo ve ark. 2016). Simard ve arkadaşları (2000) da, LCD'de en fazla etkilenen beyin bölgelerinin anterior frontal ve temporal korteksler, singulat korteks, insula, substantia nigra, Meynert'in bazal çekirdeği, lokus ceruleus, dorsal raphe çekirdeği ve amigdala olduğunu bildirmektedirler.

Lewy cisimcikli demans ve PHD, klinik özellikler açısından birbirine benzeyen sendromlardır. Her iki sendromda da hallüsinasyonlar, kognitif işlevlerde dalgalanma, demans ve parkinsonizm görülebilmektedir. Bu sendromlardaki kognitif bozulmalar da;

dikkatte, yürütücü işlevlerde, görsel-mekansal işlevlerde ve bellekte bozulma olarak görülmekte ve büyük ölçüde birbiriyle örtüşmektedir (Lippa ve ark. 2007). Ancak, bu demans türleri tanı ve prognoz açısından farklılaşmaktadır. Lewy cisimcikli demans ve PHD'nin klinik olarak ayrımı kolay olmamakla birlikte, demansın ortaya çıkış zamanına göre yapılmaktadır. Parkinson hastalığı demansında, demans motor semptomların ortaya çıkışından en az bir yıl sonra görülürken (Emre ve ark. 2007), LCD'de kognitif bozulma, motor semptomlara göre daha erken ortaya çıkmaktadır (McKeith ve ark. 2005).

Yaşlı popülasyonda en sık görülen demans tipinin Alzheimer demansı (AD) olduğu ve ikinci sırada ise LCD'nin olduğu bildirilmektedir (Cromarty ve ark. 2016). Vann Jones ve O'Brien (2014), LCD'nin prevalansı ve insidansı ile ilgili gözden geçirme çalışmalarında; LCD başlangıç yaşının 59-78 arasında değiştiğini, yeni demans vakalarında LCD insidansının % 3,8 olduğunu ve LCD'nin bütün demansların % 4,2'sini oluşturduğunu bildirmektedirler.

Semptomları ve Tanı Kriterleri

Lewy Cisimcikli Demans Konsorsiyumu (The Dementia with Lewy Bodies Consortium), LCD klinik tanı kriterlerini son olarak 2017'de (McKeith ve ark.) güncellenmiştir. Bu kriterlere göre, LCD tanısı koyabilmek için; normal sosyal hayattaki ya da iş hayatındaki işlevselliği veya günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde ilerleyici bir kognitif bozulmanın varlığı gereklidir. Dikkatte, yürütücü işlevlerde ve görsel-algısal işlevlerde bozulma genelde daha erken dönemde görülürken, bellekle ilgili bozulmalar daha geç bir evrede görülür. Lewy cisimcikli demansın ana klinik bulguları; dikkatte ve uyanıklıkta belirgin değişiklikler ile karakterize kognitif dalgalanmalar, tekrarlayan ve belirli bir formda olan görsel halüsinasyonlar, REM uykusu davranış bozukluğu ve parkinsonizmdir (bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite bulgularından biri veya birden fazlası görülebilir). Lewy cisimcikli demans için destekleyici klinik özellikler ise; hipersomni, hiposmi, şiddetli otonom bozukluklar (konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, inkontinans gibi), görsel halüsinasyonlar dışındaki halüsinasyonlar, senkop ya da geçici tepkisizlik epizodları, postüral instabilite, antipsikotiklere karşı aşırı duyarlılık, hezeyanlar, apati, anksiyete ve depresyondur. Bunların yanı sıra LCD için; REM uykusunun atoni olmadan gerçekleştiğinin

polisomnografide gösterilmesi gibi gösterge niteliğinde olan biyobelirteçler ve bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik fonksiyonel görüntüleme (MRG) medyal temporal lob yapılarının görece olarak korunduğunun gösterilmesi gibi destekleyici biyobelirteçler de mevcuttur (McKeith ve ark. 2017).

Yine konsorsiyum tarafından belirlenen kriterlere göre (McKeith ve ark. 2017); gösterge niteliğinde olan biyobelirteçler eşlik etmese de iki ya da daha fazla ana klinik bulgu varsa ya da bir veya daha fazla gösterge niteliğindeki biyobelirtecin eşlik ettiği sadece bir ana klinik bulgu varsa muhtemel (probable) LCD tanısı konulabilir. Bu tanı sadece biyobelirteçlere bakarak konulmamalıdır. Herhangi bir gösterge niteliğindeki biyobelirteç olmadan sadece bir ana klinik bulgu varsa ya da herhangi bir ana klinik bulgu olmadan bir ya da daha fazla gösterge niteliğinde biyobelirteç varsa, bu durumda da mümkün (possible) LCD tanısı konur.

Prodromal LCD, LCD'nin ortaya çıkacağını gösteren işaretler ve belirtilerin olduğu demans öncesi bir dönemi ifade etmektedir. Bu dönemde, kognitif bozulmaların yanı sıra; motor belirtiler, uyku bozuklukları, otonom disfonksiyon ve nöropsikiyatrik bozulmalar gibi klinik özelliklerin ortaya çıkması da beklenmektedir (Ferman ve ark. 2013). Prodromal LCD'nin; hafif kognitif bozukluk, delirium başlangıçlı ve psikiyatrik başlangıçlı olmak üzere üç farklı tipi olabileceği bildirilmektedir (McKeith ve ark. 2016). Prodromal LCD için araştırma kriterleri de mevcuttur (McKeith ve ark. 2020).

Genetiği

Lewy cisimcikli demans büyük oranda sporadik olarak görülse de, ailesel formları ve ortaya çıkışında rol oynayan genetik faktörler olduğu da bildirilmektedir. Lewy cisimcikli demansla ilişkili olarak özellikle APOE, SNCA ve GBA genleri üzerinde durulmaktadır. APOE geni aynı zamanda AD için de bir risk faktörü olarak görülürken, SNCA ve GBA genlerindeki mutasyonlar PD için de birer risk faktörü olarak görülmektedir (Guerreiro ve ark. 2018; Orme ve ark. 2018). Lewy cisimcikli demans ile ilgili ilk genom çapında ilişkilendirme çalışmasında; hastalığın kalıtsal bileşeni % 36 olarak hesaplanmıştır (Guerreiro ve ark 2018).

2.2.4. REM Uykusu Davranış Bozukluğu (REM UDB)

REM uykusu davranış bozukluğu, REM uykusu sırasında atoninin ara ara ortadan kalkması ve bununla birlikte rüyalarla ilişkili motor davranışların ortaya çıkması ile karakterize bir parasomnidir. REM uykusu davranış bozukluğu olan kişilerde, uyku esnasında; konuşma, bağırma, gülme, kapma ya da yakalama, tekme atma, yataktan atlama, oturma gibi anormal davranışlar ortaya çıkabilmektedir (Frauscher ve ark. 2010; Barone ve Henchcliffe 2018).

REM uykusu esnasındaki atoninin kontrolü pontin tegmentum ve medial medulla tarafından sağlanmaktadır. Dorsal subcoeruleus çekirdeğindeki eksitatör glutamaterjik nöronlar, omurilikteki inhibitör ara nöronları aktive ederek REM uykusundaki atoniye başlatırlar. Vakalarla ilgili tanısal görüntüleme çalışmaları ve hayvan modelleri, REM UDB'nin patofizyolojisinin beyin sapındaki bu alanların aktivasyonunun kesintiye uğraması ya da disinhibisyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Boeve ve ark. 2007; McCarter ve ark. 2015).

Bu bozuklukla ilgili epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte, bozukluğun prevalansının genel nüfusta % 0,5-2 arasında olduğu ve yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir (Frauscher ve ark. 2010; Haba-Rubio ve ark. 2018). İspanya'da yapılan bir çalışmada, yaşlı nüfustaki REM UDB vakalarının yaklaşık % 60'nın idiyopatik olduğu yaklaşık % 40'ında da nörolojik bir hastalık ile birlikte görüldüğü tespit edilmiştir (Pujol ve ark. 2017).

REM UDB ile PH, LCD ve multi sistem atrofi gibi nörodejeneratif sinükleopatilerin gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu hastalıklarda, REM UDB belirtileri hastalık başlamadan yıllar önce ortaya çıkabilmektedir (Barone ve Henchcliffe 2018).

2.3. GBA Mutasyonu, Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans

Glukoserebrosidaz geniyle parkinsonizm arasındaki bağlantı 1990'ların sonlarına doğru keşfedilmiştir. Neudorfer ve arkadaşları, 1996'da Tip I Gaucher hastalığı olan ve aynı zamanda PH belirtileri gösteren tek tek vakalar bildirmeye başlamışlardır. 1990'ların sonu ve 2000'lerin başında, benzer vakalar bildiren başka araştırmacılar da olmuştur (Kaynak: Brockmann ve Berg 2014 p. 644).

Homozigot GBA mutasyonu taşıyıcılarının, yani Gaucher hastalarının, PH açısından genetik risk taşıdıkları bildirilmektedir (Goker-Alpan ve ark. 2004). Tayebi ve ark. (2003), hem Gaucher hastası olup hem de parkinsonizm bulguları olan 17 kişi ile yürüttükleri çalışmalarında, hastalardaki Parkinson belirtilerinin sporadik PH'dekilere benzemekle birlikte, 13 kişide daha erken yaşlarda (kırklı yaşlarda) başladığını bildirmişlerdir. Bu gruptaki 4 hastanın otopsilerini yaptıklarında, hepsinde substantia nigra da belirgin bir nöron kaybının olduğunu belirtmişlerdir. Bu otopsilerden elde edilen diğer önemli bulgular da, her birinde çok sayıda Lewy cisimciğinin bulunduğu ve otopsilerden ikisinde bu patolojinin beyindeki yerleşiminin beyin sapıyla sınırlı olmayıp hippokampusu da yayıldığıdır. Wong ve ark. (2004) ise, Gaucher hastalığının beyindeki patogenezi incelemek için hastalığın farklı tipleriyle tanılanmış 14 kişilik grubun otopsisini yaptıkları çalışmalarında, inceledikleri her bir vakada hippokampal CA2-4 bölgelerinde ve serebral korteksin 3. ve 5. tabakalarında patoloji gördüklerini bildirmişlerdir.

Glukoserebrosidaz ile ilişkili parkinsonizm, sporadik PH'dekine benzemekle birlikte bazı açılardan farklılaşmaktadır. Örneğin; GBA mutasyonu olan PH vakalarında PH başlangıç yaşı daha erken olabilmekte (Neumann ve ark. 2009; Chahine ve ark. 2013), kognitif yıkım daha sık görülebilmektedir (Goker-Alpan ve ark. 2008; Neumann ve ark. 2009; Chahine ve ark. 2013). Ayrıca yine bu vakalarda, olfaktör disfonksiyonun (Goker-Alpan ve ark. 2008) ve bradikinezinin (Gan-Or ve ark. 2009) daha sık görüldüğünü, rijiditenin ise daha nadir görüldüğünü (Clark ve ark. 2007) bildiren yayınlar bulunmaktadır.

Gaucher hastası bir akrabası olup, heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcısı olan kişilerde de tipik Parkinson belirtilerinin prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Goker-Alpan ve ark. (2004) Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir merkez olan National Institute of Health'te takip ettikleri yaklaşık 40 Gaucher hastasından dokuzunun, yani yaklaşık % 25'inin, birinci ya da ikinci derece akrabalarında parkinsonizm bulgularına rastladıklarını bildirmektedirler. Halperin ve ark. (2006)'nın, İsrail'de Gaucher hastası olan Aşkenazi Yahudileri ile yürüttükleri bir çalışmada, hastaların % 27,3'ü Parkinson hastası bir yakınları olduğunu bildirmişlerdir. Gaucher hastası olmayan, GBA mutasyonu taşımadığı varsayılan, hasta grubuyla cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilen Aşkenazi Yahudileri'nden oluşan kontrol grubunda ise bu oran % 12,3'e inmektedir. Bu

bağlamda, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sidransky ve ark. (2009) da, heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcılarında PH riskinin arttığını bildirmektedirler.

Parkinson hastalığı vakalarının yaklaşık % 5-10 kadarında GBA mutasyonu bulunduğu ve sayısal açıdan bakıldığında, GBA genindeki mutasyonların PH için yatkınlık oluşturan risk faktörleri arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (Mata ve ark. 2008; Sidransky ve ark. 2009). Nalls ve ark. (2013) da, GBA1 mutasyonlarının PH için ana risk faktörü olduğunu ve hatta bu mutasyonların LCD ile olan bağlantısının PH'yle olan bağlantısına göre daha güçlü olduğunu göstermişlerdir. Shiner ve ark. (2016) Aşkenazi Yahudisi olup mümkün ya da muhtemel LCD tanısı almış olan 35 kişilik bir grubun % 31'inde (11 kişi) GBA mutasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Shiner ve ark. (2021) tarafından yürütülen başka bir çalışmada ise Aşkenazi Yahudisi olan ve LCD tanısı almış yüz kişilik bir grubun % 32'sinde GBA mutasyona rastlandığı ve GBA mutasyonu taşıyıcılarında belirtilerin daha erken yaşta başladığı, kognisyonun daha bozuk olduğu ve daha şiddetli parkinsonizm belirtileri görüldüğü bildirilmektedirler. SCNA ve Parkin gibi PH ile ilişkili diğer genlerle karşılaştırıldığında, GBA mutasyonlarına parkinsonizmi olan kişilerde daha sık rastlanmaktadır (Lwin ve ark. 2004).

Anheim ve ark. (2012), heterozigot GBA mutasyon taşıyıcıları için, PH penetransını; 70 yaşındakiler için % 21,4; 80 yaşındakiler için % 29,7 olarak bildirmektedir. Rana ve ark. (2013) ise, yine bu taşıyıcı grupta PH penetransını; 65 yaşındakiler için % 2,2; 75 yaşındakiler için % 6,8; 85 yaşındakiler için ise % 10,9 olarak göstermişlerdir.

Neumann ve ark. (2009), heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcısı olan PH vakalarını izledikleri çalışmalarında, ölüm gerçekleşene kadar geçen sürede hastaların % 45'inde halüsinasyonlar, % 48'inde ise kognitif bozulma ve demans belirtileri görüldüğünü bildirmiştir. Seto-Salvia ve ark. (2012)'nin yaptıkları çalışmada da, heterozigot GBA mutasyonu taşıyan PH vakalarında demansın daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Winder-Rhodes ve ark. (2013)'nin PH vakalarıyla yaptıkları uzunlamasına bir izlem çalışmasında ise, bu vakalardan heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcısı olanlarda demans görülme riskinin anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Glukoserebrosidaz ile ilişkili PH'de kognitif bozulmaya daha sık rastlandığını bildiren çalışmalar vardır (Sidransky ve ark. 2009; Brockmann ve ark. 2011; Alcalay ve ark. 2012). Heterozigot GBA mutasyonu olan Parkinson hastalarında klasik PH patolojisinin yanı sıra kortikal alanlarda alfa-sinüklein inklüzyonlarına rastlandığı bildirilmektedir (Neumann ve ark. 2009) ki bu da Braak ve ark. (2003)'nın yaptıkları evrelemede 5.-6. evreye denk gelmektedir. Glukoserebrosidaz mutasyon taşıyıcılarındaki nöropatoloji daha yaygın olabilir. Ancak, daha sonra yapılan bir çalışmada (Parkkinen ve ark. 2011), GBA mutasyonları ile ilişkili PH'de Lewy cisimciği patolojisinin fazla olduğuna dair bir bulguya rastlanmamıştır.

Mutant glukoserebrosidaz proteininin, alfa-sinüklein agregatlarının fibriller yapısını arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca, heterozigot GBA mutasyonunun belirti vermeyen bir lizozomal disfonksiyona neden olarak fibriller materyali temizlemede yetersiz kalabileceği yönünde bir hipotez de mevcuttur. Glukoserebrosidaz aktivitesinde kritik düzeydeki bir azalmanın, spesifik beyin bölgelerinde fokal substrat birikimlerine yol açabileceğine dair alternatif bir görüş de vardır (Goker-Alpan ve ark. 2004).

2.4. Parkinson Hastalığı ve Kognisyon

Parkinson hastalığının kognitif özelliklerine bakıldığında bir çeşitlilik gösterdiği ve hastadan hastaya göre değiştiği söylenebilir. Hastalardaki kognitif durum bir spektrum içinde ele alınabilir; kişinin kognitif durumu normal düzeyde olabileceği gibi, hafif düzeyde bozulmuş olabilir ya da demans tanısını düşündürecek kadar ileri düzeyde bir bozulma da söz konusu olabilir. Parkinson hastalığındaki kognitif bozulma hastalığın ilk evrelerinden itibaren görülebilmekte ve bu kognitif bozulmanın şiddeti ve paterni heterojen olabilmektedir (Muslimovic ve ark. 2005; Emre ve ark. 2014).

Parkinson hastalığındaki kognitif fenotipleri ve hastalığın ilerleyişindeki farklılıkları açıklamak üzere önerilen bir hipotez vardır (Kehagia ve ark. 2013). “İkili Sendrom Hipotezi (Dual Syndrome Hypothesis)” olarak bilinen bu hipoteze göre; bazı hastalarda, dopamin tarafından modüle edilen fronto-striatal ağdaki bozulma daha belirgindir ve dikkatte, çalışma belleğinde, planlamada ve tepki inhibisyonunda bozulmaya yol açmaktadır. Bu bozulmalar, hastalığın erken evresinde görülebilir ya da bazen zaman içinde biraz artsa da temel özellik olarak kalmaktadır. Yine aynı hipoteze göre, bazı hastalarda kolinerjik kayıp ile ilişkilendirilen posterior kortikal dejenerasyon

daha belirgindir. Bu hastalarda ise bellek, dil ve görsel-mekansal işlevlerle ilgili bozulmalar daha ön plandadır ve demans gelişme riski daha fazla olabilir (Kehagia ve ark. 2013). Williams-Gray ve ark. (2009) da, PH'lilerde posterior kortikal alanlarla ilgili işlevlerdeki bozulmaların, frontal-subkortikal alanlarla ilgili işlevlerdeki bozulmaya göre demans açısından daha riskli olduğunu bildirmektedirler.

Parkinson Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozukluk

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB), herhangi bir kognitif alandaki performansın günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyecek düzeyde azalması anlamına gelmektedir. Parkinson hastalığında kognitif bozulmanın günlük yaşamı etkiler düzeye ulaştığı durumda HKB'den demansa geçildiği düşünülür. Hafif kognitif bozukluk, demans açısından bir risk oluşturmaktadır (Litvan ve ark. 2011). Hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarının uzun süreli olarak izlendiği bir çalışmada, bu vakalardan yaklaşık % 60'ında 4 yıl içinde demans görüldüğü belirlenmiştir (Janvin ve ark. 2006). Ancak, bütün HKB vakaları demans geliştirmemekte; bazıları stabil kalmakta ve bazılarının kognisyonu da normale dönebilmektedir (Pedersen ve ark. 2013).

Hareket Bozuklukları Topluluğu (MDS), PH-HKB'yi klinik, kognitif ve fonksiyonel kriterleri olan bir sendrom olarak tanımlamış ve 2012'de bu sendromun tanısıyla ilgili bazı kriterler yayınlamıştır (Litvan ve ark. 2012). Bu tanı kriterleri, hafif kognitif bozukluğu olan hastalar ile kognisyonu normal olanlar ve demansı olanların ayırt edilmesi için önemlidir. Ayrıca, demans geliştirme riski yüksek olan ve erken müdahalelerden yararlanabilecek hastaların belirlenmesi için de olanak tanımaktadır (Litvan ve ark 2012). Bu kriterlere aşağıda yer verilmiştir.

PH-HKB tanısı için gerekli işleme kriterleri şöyledir:

- Parkinson Hastalığı tanısı klinik olarak konulmalıdır.
- Hastanın kognitif becerilerinde, temelde altta yatan hastalık sürecinden kaynaklı, kendisi ya da bir yakını tarafından rapor edilen ya da klinisyen tarafından gözlenebilen ilerleyici bir düşüş olmalıdır.
- Kognitif bozulmanın varlığı, nöropsikolojik testler ya da tarama ölçekleri ile gösterilmelidir.
- Kognitif bozulma, kişinin günlük hayatındaki bağımsızlığını etkilemiyor olmalıdır.

PH-HKB tanısı için gerekli dışlama kriterleri ise şöyledir:

- Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu'nun yayınladığı kriterlere göre PH demansı tanısının olması,
- Kognitif bozulmanın deliryum, inme, major depresyon, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkisi, kafa travması gibi başka birincil sebeplerle açıklanabilir olması,
- Klinisyenin görüşüne göre, kognitif test performansını önemli düzeyde etkileyebilecek, PH ile ilişkili diğer komorbid durumların (motor bozukluk, şiddetli anksiyete, depresyon, gün içinde aşırı uyku hali, ya da psikoz gibi) varlığı.

Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu'nun önerdiği PH-HKB kriterlerinde (Litvan ve ark. 2012), PH-HKB tanısını belirleyen iki operasyonel düzey bulunmaktadır. Bu düzeyler nöropsikolojik testlerin kapsayıcılığına bağlı olarak I. Düzey ve II. Düzey olarak adlandırılır. Bu düzeyler; kullanılan yöntem, tanının kesinliğine, klinik tanımlamanın kapsamına göre farklılık göstermektedirler. I. Düzey'de, global tarama ölçeklerinden birinin veya sınırlı sayıda nöropsikolojik testin kullanıldığı (beş kognitif alandan her birinin ikiden az testle değerlendirilmesi veya beşten daha az sayıda kognitif alanın değerlendirilmesi şeklinde), tanı kesinliği II. Düzey'dekine göre daha az olan kısaltılmış bir değerlendirme yapılmaktadır. Bu düzey ile PH-HKB tanısı konulabilmesi için, kullanılan global tarama ölçeğinden yeterli puan alamamak ya da sınırlı sayıda nöropsikolojik test kullanılmışsa, bu testlerden en az ikisinde yeterli puan alamama şartı gereklidir. II. Düzey'de beş kognitif alan (dikkat ve çalışma belleği, yönetici işlevler, dil, görsel-mekansal işlevler, bellek) belirlenip bunlardan her biri için en az iki test kullanılan nöropsikolojik bir değerlendirme yapılır. Bu düzey ile PH-HKB tanısı koyabilmek için bir kognitif alanla ilgili iki testte ya da iki farklı kognitif alanın birer testinde bozulma olması şartı vardır. Bozulma, özellikle yaş ve eğitim düzeyine göre belirlenmiş olan normatif verilerin 1-2 standart sapma altında performans gösterilmiş olmasını ifade eder. II. Düzey, daha hassas bir değerlendirme yapılmasına ve PH-HKB alt tipinin belirlenmesine olanak sağlar.

Parkinson hastalığı-hafif kognitif bozukluk kategorizasyonu nöropsikolojik test sonuçlarına göre; tek alanlı hafif kognitif bozulma ve çok alanlı hafif kognitif bozulma şeklinde alt tiplere ayrılarak yapılmaktadır. II. Düzey ile bakıldığında, bir kognitif alanda (Örneğin, yürütücü işlevler) iki farklı testte birden performansın bozulması ve

diğer alanların etkilenmemiş olması tek-alanlı HKB olarak adlandırılır. İki veya daha fazla alanda (Örneğin, yürütücü işlevler ve bellek ya da görsel-mekansal işlevler) en az birer testte performans bozulmuşsa, bu da çok alanlı HKB olarak adlandırılır (Litvan ve ark. 2012).

Parkinson hastalığı vakalarından bazılarında erken evrelerden itibaren hafif kognitif bozukluk (HKB) ortaya çıkmakta ve demansa dönüşmeden uzunca bir süre bu şekilde seyretmektedir (Aarsland ve ark. 2001). Litvan ve ark. (2011)'nın bildirdiğine göre, PH tanısı olup demans geliştirmemiş hastalar arasında HKB prevalansı ortalama % 7'dir (ranj % 19-38). Parkinson hastalığı- hafif kognitif bozukluğunda heterojen bir klinik profili bulunmaktadır. En sık olarak, amnestik olmayan ve tek kognitif alanda (bellek dışındaki herhangi bir kognitif alan) bozulma içeren alt tip ile karşılaşmaktadır.

Parkinson Hastalığı Demansı

Parkinson hastalığında kognitif bozukluk ve demans görülme riski, yaşla birlikte artmaktadır. Ekstrapiramidal motor bulguların şiddeti ve hastalığın uzun süredir devam ediyor olması da kognitif bozulma ve demans açısından birer risk faktörü olarak görülmektedir (Aarsland ve ark. 2003; Locascio ve ark. 2003). Kognitif açıdan normal olan 141 kişilik PH'li bir grubun uzunlamasına izlendiği bir çalışmada (Pigott ve ark. 2015), hastaların % 47,7'inde 2-6 yıl içinde kognitif bozulmanın ortaya çıktığı ve bu grupta HKB gelişen hastaların tümünde 5 yıl içinde demansın görüldüğü bildirilmektedir. Parkinson hastalığında demans prevalansının % 78 gibi yüksek bir oranda olduğunu bildiren bir çalışma (Aarsland ve ark. 2003) da bulunmaktadır.

Parkinson hastalığı demansı ile ilgili kriterler Hareket Bozuklukları Topluluğu çalışma grubu (Emre ve ark. 2007) tarafından yayınlanmıştır ve bu kriterlere göre, Queen Square Beyin Bankası kriterleri göz önüne alınarak konulmuş bir PH tanısının yanı sıra bir demans sendromunun varlığı PHD tanısının çekirdek özelliklerini oluşturmaktadır. Bu demansın; sinsi başlangıçlı olması, yavaş ilerlemesi, PH bağlamı içinde ortaya çıkması, hastanın öyküsüyle ve klinik ve mental durum değerlendirmesiyle tanılanması, birden fazla kognitif alanda bozulmayı içermesi gerekmektedir. Ayrıca, bu sendromda görülen bozulmaların motor ya da otonomik semptomlara atfedilenden bağımsız olarak, günlük hayatı (sosyal, mesleki ya da kişisel bakım gibi) etkileyecek düzeyde ağır olması, hastanın kognitif ve işlevsel kapasitesinde

ilerleyici bir düşüşün olması beklenmektedir. Bu demansın eşlik eden özellikleri kognitif ve davranışsal olarak ikiye ayrılmaktadır. Kognitif özelliklere bakıldığında dikkatin, yürütücü işlevlerin, görsel-mekansal işlevlerin bozulduğu görülür. Yeni bilgilerin öğrenilmesinde ve yakın geçmişin serbest olarak hatırlanmasında bozulma şeklinde bellekle ilgili sorunlar da vardır ve ipucu verildiğinde hatırlama genellikle düzelir. Dille ilgili temel işlevler ise büyük oranda korunmuştur. Davranışsal özellikler arasında; apati, kişilikte değişiklikler, depresyon, anksiyete, halisünasyonlar, hezeyanlar, aşırı gündüz uyuklamaları vardır. Tanıyı koyarken, PHD'yi dışlattırmayan ama tanıyı kuşkuda bırakan şu özellikler de dikkate alınmalıdır; kendi başına kognitif bozulmaya sebep olabilecek ama demansın sebebi olduğu düşünülmeyen eşlikçi bir anomalinin varlığı, motor ve kognitif semptomların ortaya çıkması arasındaki zaman aralığının bilinmemesi. güvenilir bir şekilde PHD tanısını koymayı imkansız hale getiren ve mental bozukluğun nedeni olabilecek diğer durumlar veya bozukluklar ise dışlanmalıdır (Emre ve ark. 2007).

Petrova ve ark. (2012), PHD'deki kognitif profile ilgili olarak; dikkat ve görsel-mekansal işlevlerde erken evreden itibaren bozulma görüldüğünü ve ayrıca, planlamada, soyutta düşünmede, zihinsel esneklikte ve epizodik bellekte de bozulma olduğunu ve dille ilgili temel işlevlerinin görece olarak korunduğunu bildirmektedirler. Parkinson hastalığı demansı olan hastalarda çoğunlukla dikkatte bozulma ve dalgalanma, yürütücü işlevlerde ve görsel-mekansal işlevlerde bozulma görüldüğünü ve bu anlamda bu kognitif profilin LCD'deki kognitif profil ile büyük ölçüde örtüştüğüne dikkat çeken yayınlar (Emre ve ark. 2007; Lippa ve ark. 2007) vardır.

Parkinson Hastalığının Nöropsikolojisi

Parkinson hastalığındaki nigrostriatal patoloji, dorsal striatumda dopaminerjik aktivitenin azalması ile sonuçlanır. Dorsal striatum ile dorsolateral prefrontal alanlar arasındaki bağlantılar birçok yürütücü işlev açısından önemlidir. (O'Callaghan ve ark. 2014). Parkinson hastalığındaki kognitif profilde, daha çok yürütücü işlevlerde bozulma olduğu görülmekte ve bunun dopaminin aracılık ettiği frontostriatal sendroma bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Bu sendromda; planlama, çalışma belleği, set değiştirme gibi yürütücü işlevlerde bozulma görülebildiği gibi, inhibisyon da bozulabilir (Robbins ve Cools 2014). Parkinson hastalığında bellek sorunları da görülmekle

birlikte, bunlar AH'dekinden farklıdır. Alzheimer hastalığında bilginin depoda saklanması ile ilgili bir sorun varken, PH'de kodlama ve geri çağırma ile ilgili sorunlar mevcuttur ve bu sorunlar dikkat ve kognitif esneklikle ilgilidir (Weintraub ve ark. 2004).

Parkinson Hastalığının Prodromal Döneminde Kognisyon

Yeni tanı alan ve medikal tedavisine başlanmamış PH'lilerde kognitif semptomların görülebildiği göz önüne alındığında, hastalığın prodromal fazında da kognitif değişikliklerin ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (Muslimovic ve ark. 2005).

Prodromal PH'deki kognisyonla ilgili yürütülen çalışmalarda en sık karşılaşılan kognitif bulgu, yürütücü işlevlerle ilgili değişikliklerdir. İkinci sıklıkla bildirilen ise bellekle ilgili sorunlardır. Çok sayıda araştırmada global kognisyonda da bir bozulma olduğu; ancak, buna yürütücü işlevlerdeki ya da bellekteki bozulmaya göre daha az sıklıkla rastlandığı bildirilmektedir. Dikkat ve görsel-mekansal işlevlerin daha az etkilendiği bildirilmekle birlikte, bunlar daha az araştırılmış işlevlerdir. Dil işlevleriyle ilgili bir değişiklik ise bildirilmemiştir (Fengler ve ark. 2017).

2.5. Lewy Cisimcikli Demans ve Kognisyon

Hem frontal loblarda oluşan Lewy cisimciği patolojisi hem de frontal korteksi subkortikal yapılara bağlayan devrelerdeki bozulmalar, LCD'de yürütücü işlev bozukluğunun bulunmasını olası hale getirmektedir (Dubois ve ark. 2007 p. 472-504). Nitekim, LCD'de; çalışma belleği ve inhibitör kontrol ile ilgili görevlerde (Calderon ve ark. 2001), hem semantik hem de fonemik akıcılıkta, set değiştirmede ve kognitif esneklikte (Crowell ve ark. 2007; Ferman ve ark. 2006) bozulma olduğu bildirilmektedir.

Lewy cisimcikli demans hastalarının bir kısmında AH patolojisinin de görülebildiği (McKeith ve ark. 2003; McKeith ve ark. 2016) ve bu nedenle, literatürde LCD ve AH'deki nöropsikolojik performansın karşılaştırılmasına yönelik çalışmaların olduğu dikkat çekmektedir. LCD'de AH'ye kıyasla dikkatin, yürütücü işlevlerin ve görsel-uzamsal işlevlerin daha fazla etkilendiğini, belleğin ise daha az etkilendiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Collerton ve ark. 2003; Metzler-Baddeley 2007; Kaufer ve Tröster 2008). Hafif kognitif bozukluk evresinden itibaren, LCD'de dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-uzamsal işlevlerdeki bozulmanın AH'dekine göre daha

belirgin olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (Yoon ve ark. 2015; Kemp ve ark. 2017; Donaghy ve ark. 2018).

2.6. GBA Mutasyonu ve Kognisyon

Erken başlangıçlı PH'si olan Parkin, LRRK2, GBA (heterozigot ve homozigot) mutasyonu olan grupların Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMDD) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, en fazla puan kaybedilen alanların uzun süreli bellek itemleri, çalışma belleğiyle ilgili itemler ve vizyospasyal oryantasyon (iç içe geçen beşgenler) olduğu görülmüştür (Alcalay ve ark. 2010).

Erken başlangıçlı PH vakaları ile yürütülen bir başka çalışmada (Alcalay ve ark. 2012), 26 heterozigot GBA mutasyon taşıyıcısına ve mutasyon taşıyıcısı olmayıp GBA grubu ile yaş ve PH süresi olarak eşleştirilen 39 kişiye beş kognitif alanda (psikomotor hız, dikkat, bellek, görsel-mekansal işlevler ve yürütücü işlevler) nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Glukoserebrosidaz mutasyon taşıyıcılarının MMDD'de ve bütün kognitif alanlardaki nöropsikolojik testlerde daha düşük performans gösterdiği görülmüştür. İki grup arasındaki farkların bellek (hem sözel hem de sözel olmayan) ve görsel-mekansal işlevlerdeki skorlarda anlamlı düzeye ulaştığı bulunmuştur. Gruplar arasındaki en belirgin fark ise, sözel olmayan bellek alanındadır. Bu çalışmadaki PH'li katılımcılardan 11 GBA mutasyon taşıyıcısı ve mutasyon taşımayan 6 kişi demans tanısı almıştır. Bu demanslı grubun içinde GBA mutasyonu olanlarda farklı bir kognitif bozulma paterni tespit edilmemiştir. Bütün demans vakalarında hem bellek hem de yürütücü işlevlerde bozulma olduğu bulunmuştur.

Beavan ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada PH açısından asemptomatik olan 30 Gaucher hastasını ve 28 heterozigot GBA mutasyon taşıyıcısını, ve 26 kontrolü (mutasyonu ve nörolojik hastalığı olmayan kişiler) iki yıl arayla MMDD ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MBDÖ) ile kognisyon açısından değerlendirmişlerdir. İlk değerlendirmede, heterozigot GBA mutasyon taşıyıcılarının MBDÖ puanları kontrollerinkine göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken; MMDD puanları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İki yıllık takip sonunda ise, MMDD ve MBDÖ puanları açısından, GH vakaları ve heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcıları arasında anlamlı bir fark bulunmazken; hem GH vakaları hem de heterozigot GBA

mutasyonu taşıyıcılarına ait puanların kontrollerin puanlarına göre anlamlı düzeyde düşük çıktığı bulunmuştur.

Zokaei ve ark. (2014)'nın yürüttükleri bir başka çalışmada ise; PH'si olan 15 GBA mutasyon taşıyıcısı, asemptomatik olan 20 GBA mutasyonu taşıyıcısı, ve GBA mutasyonu olmayan 15 PH vakası deneysel bir kısa süreli görsel bellek görevi açısından 17 kişilik bir kontrol grubu ile karşılaştırılmışlardır. Çalışmadaki GBA mutasyon grupları, hem homozigot hem de heterozigot taşıyıcılardan oluşan heterojen gruplardır. Çalışmadaki üç grubun da kısa süreli görsel bellek görevinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bir performans gösterdiği görülmüştür. En düşük performansı GBA mutasyonu olan PH vakaları göstermiştir. Onların performansı, GBA mutasyonu taşımayan PH vakalarından ve asemptomatik GBA vakalarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışmada, PH açısından asemptomatik olan GBA mutasyonu taşıyıcılarının mutasyon taşımayan PH'lilerle karşılaştırıldıklarında kısa süreli görsel bellek açısından bozulmanın olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, PH ve GBA mutasyonlarındaki görsel bellekle ilgili bozulmalarda altta yatan hata kaynaklarının farklı olduğu da belirtilmektedir.

Chahine ve ark. (2018), PH açısından risk taşıyan kişilerin kognitif durumlarıyla ilgili bilginin sınırlı olmasından ve PH açısından risk taşıyan alt gruplardaki kognitif değişimlerin yeterince iyi tarif edilmediğinden yola çıkarak bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, yeni tanı almış ama tedavisine başlanmamış 423 PH vakası ve PH tanısı olmayan ama PH açısından risk taşıdığı düşünülen üç alt grup vardır. Bu alt gruplardan ilkinde 39 REM UDB vakası, ikincisinde 26 hiposmia vakası, sonuncusunda da asemptomatik olan 88 LRKK2 mutasyonu taşıyıcısı ve 38 GBA mutasyonu taşıyıcısı yer almıştır. Çalışmadaki nöropsikolojik test bataryasında; global kognisyonu değerlendirmek için MBDÖ, işleme hızını değerlendirmek üzere Sembol Rakam Modaliteleri Testi, yürütücü işlevler ve çalışma belleğini değerlendirmek üzere semantik akıcılık ve Harf-Sayı Sıralama Testi, sözel bellek için Hopkins Sözel Öğrenme Testi-Revize Edilmiş Formu (anlık ve gecikmeli serbest hatırlama ve tanıma), görsel-mekansal işlevler için 15 itemlik Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi kullanılmıştır. Ayrıca, depresyon değerlendirmesi için 15 itemlik Geriatrik Depresyon Ölçeği de uygulanmıştır. REM UDB grubunun Sembol Rakam Modaliteleri Testi'nde ve Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi'nde diğer tüm

gruplardakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük puan aldığı; ve ayrıca, MBDÖ'de hiposmia grubu ve PH grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük puan aldığı bildirilmiştir. PH grubunun da semantik akıcılık ve Sembol Rakam Modaliteleri Testi'ndeki performanslarının mutasyon grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. LRKK2 ve GBA mutasyon grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, LRKK2 mutasyon taşıyıcılarının MBDÖ ve sözel bellek testinin anlık serbest hatırlama bölümünde anlamlı düzeyde düşük puanlar aldığı bulunmuştur. Bütün sonuçlar değerlendirildiğinde, PH açısından risk taşıyan alt gruplar arasında kognitif fonksiyonları en çok etkilenenlerin REM UDB grubunda yer alanlar olduğu bildirilmiştir.

Moran ve ark. (2017), demans için risk faktörlerini belirlemek için uzunlamasına ve prospektif bir çalışma yapmışlardır ve bu çalışmaya, 28'inin asemptomatik heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcısı olduğu 70 yaş üstü 736 kişi katılmıştır. Çalışmada dikkati değerlendirmek için İz Sürme Testi-A Formu, yürütücü işlevleri değerlendirmek için İz Sürme Testi-B Formu, sözel belleği değerlendirmek için Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi, görsel-mekansal işlevlerden yapılandırmayı ve görsel belleği değerlendirmek için Neuropsikolojik Durum için Tekrarlanabilir Batarya (Repeatable Battery of Neuropsychological Status) içinde yer alan karmaşık bir şekil kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, ilk değerlendirmede olmasa da yaklaşık 6 yıl aradan sonra yapılan ikinci değerlendirmede asemptomatik heterozigot GBA mutasyon grubunun Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi'ndeki serbest hatırlama performansı kontrol grubununkinden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer testlerin sonuçları açısından ise ne ilk ne de ikinci değerlendirmede gruplar arasında anlamlı farka rastlanmamıştır.

Moran ve ark. (2021) tarafından yapılan, asemptomatik GBA mutasyon grubunun taşıyıcı olmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, ağırlıklı olarak yürütücü işlevler değerlendirilmiştir ve mutasyon grubunun Stroop Test'te çeldiricilerle başa çıkmakta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla zorlandıkları görülmüştür. Diğer yürütücü işlev testlerindeki performansları açısından ise gruplar arasında anlamlı farklar bulunmamıştır.

2.7. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Fonksiyonel Bağlantısallık

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hidrojen atomlarının manyetik özelliklerinden yararlanılarak organların üç boyutlu anatomik görüntülerinin elde edildiği bir yapısal görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemin; uzaysal çözünürlüğünün ve yumuşak doku kontrastının yüksek olması, girişimsel olmaması (non-invasive), iyonizan radyasyon içermemesi gibi avantajları bulunmaktadır (Radue ve ark. 2016).

Manyetik rezonans görüntüleme ile beynin yapısına dair görüntüler elde edilebilirken, beyin işleyişine dair bir ölçüm yapılabilmesi için daha farklı bir yöntem olan fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) kullanılmaktadır. Bu yöntem ile, ardışık çekimler yapılarak beynin aktivitesi yüksek spasyal çözünürlük ile lokalize edilebilmektedir. Beyinde bir bölgede nöronal aktivasyon gerçekleşmesine bağlı olarak o bölgeye olan kan akışının ve o bölgedeki kanda oksijen seviyesinin artması beklenmektedir. Fonksiyonel magnetik rezonans görüntülemeye bu artış esas alınarak kandaki oksijen seviyesine bağlı (BOLD; blood oxygen level dependent) bir sinyal elde edilmektedir (Glover 2011, Logothesis 2002). Nöral aktivite, fMRG ile direkt olarak değil de, dolaylı ve ikincil bir şekilde ölçülmektedir (Bijsterbosch ve ark. 2017 p.2).

Fonksiyonel bağlantısallık (FB), anatomik olarak ayrı olan beyin bölgelerindeki nöronal aktivasyon örüntülerinin temporal birlikteliği olarak tanımlanmaktadır (Aertsen ve ark. 1989, Friston ve ark. 1993). Beynimizde, spasyal olarak bakıldığında dağınık ama fonksiyonel olarak bakıldığında birbiriyle bağlantılı olan bölgeler bulunmaktadır. Fonksiyonel olarak bağlantılı olan bu bölgeler birbirleriyle sürekli bilgi alışverişinde bulunurlar ve beyindeki karmaşık ağları (network) oluştururlar. Fonksiyonel nöro görüntüleme yöntemleri, insan beynindeki fonksiyonel bağlantısallığın keşfedilmesinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır (Van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları temelde iki şekilde yapılır; kişi ya bir görevi yerine getirirken ya da belli bir görev ile uğraşmazken (resting state: dinlenme durumu) BOLD sinyalleri ölçülebilir (Glover 2011). Dinlenme durumu fMRG (dd-fMRG) çalışmalarında, beynin anatomik olarak birbirinden uzak bölgelerine ait, spontan ve düşük frekanslı (0,01-0,1 Hz) kandaki oksijen seviyesine bağlı sinyal salınımlarının olduğu ve bu salınımların birbiriyle benzer zamansal örüntüler içerdiği

belirtilmektedir. Bu bulgular, dinlenim durumunda, birbirinden farklı beyin bölgelerindeki kan akımının zamansal olarak benzer şekilde artıp azaldığına ve bu bölgelerin fonksiyonel bağlantısallığına işaret ediyor olabilir. Kandaki oksijen seviyesine bağlı sinyal salınımları temporal olarak korelasyon gösteren bölgeler nöral bir ağ oluşturabilirler (Fox ve Raichle 2007, Rogers ve ark. 2007).

Fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde kullanılan iki temel yaklaşım vardır; tohum temelli (seed-based) veya voksel temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi ve bağımsız bileşen analizi (ICA: Independent Component Analysis). Tohum temelli analizde, tohum (voksel) adı verilen bir anatomik ilgi alanı (ROI: region of interest) seçilir ve bu tohumun BOLD zaman serisi ile diğer tüm voksellerin (hacim birimleri) ya da seçilen diğer tohum alanlarının BOLD zaman serileri arasındaki korelasyonlar hesaplanır. Bağımsız bileşen analizinde ise, her bir vokselin BOLD sinyalleri ayrı ayrı değerlendirilmek yerine, tüm voksellerden gelen veri birlikte analiz edilir (Hari ve ark. 2020).

2.8. Parkinson Hastalığı ve Dinlenim Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Çalışmaları

Çalışmamızın bu kısmında, kognitif olarak normal ya da HKB'si olan PH'liler ile yürütülen bazı önemli dinlenim durumu FB çalışmalarına yer verilmiştir.

Parkinson hastalığındaki klinik özellikler beyinde yapısal değişikliklere yol açmakla kalmaz, aynı zamanda fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkarırlar. Parkinson hastalığı ile ilgili dinlenim durumu FB çalışmaları, hastalığın ilerleyişini takip etmek için geçerli bir ölçüt ve hastalıktaki fonksiyonel değişimleri izlemek için uygun bir biyoışaretleyici olarak düşünülmeye başlanmıştır. Bu çalışmalar ayrıca, hastalığın patofizyolojisini fonksiyonel açıdan değerlendirmek için önemli katkılar sunmuştur (Cerasa ve ark. 2016).

Striatal çekirdekler olan putamen ve kaudat çekirdek ile kortiko-striatal-talamik devreler arasındaki bağlantısallığın tohum temelli analizle ölçüldüğü bir çalışmada, idyopatik PH vakalarında bu tohumlar ve bazı subkortikal bölgeler (talamus, orta beyin, pons ve serebellum) arasındaki bağlantısallığın kontrollerinkine göre azaldığı bulunmuştur. Yazarlar, bu sonucun, PH'nin patofizyolojisinde beyin sapının önemine vurgu yaptığını belirtmişlerdir (Hacker ve ark. 2012).

Tessitore ve ark. (2012)'nın, bağımsız bileşen analizi kullanarak kognitif olarak normal olan 16 kişilik PH'li bir grup ve kontroller ile yürüttükleri bir çalışmada, kontrollerle PH'liler arasında yapısal açıdan önemli bir fark olmasa da, PH'de olağan durum ağı (default mode network) bağlantısallığında bozulma olduğu gösterilmiştir. Kontrollerle karşılaştırıldığında PH'lilerin olağan durum ağı içinde bulunan sağ medyal temporal lob ve bilateral inferior parietal kortekslerinde bağlantısallığın azaldığı bulunmuştur. Çalışmada, PH'deki olağan durum ağı ve kognitif performans arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Parkinson hastalığı vakalarında kognitif bozulma söz konusu olmasa da, olağan durum ağı içinde yer alan sağ medyal temporal lob bağlantısallığının bellek testlerindeki performans ile önemli ölçüde korele olduğu ve inferior parietal kortekste bağlantısallığın da görsel-mekansal testlerdeki performans ile korele olduğu görülmüştür. Ayrıca, olağan durum ağı bağlantısallığındaki disfonksiyonun PH'deki kognitif bozulmanın gelişiminde bir rolü olabileceği düşünülmüştür.

Demansı olmayan PH'li bir grup hastanın olağan durum ağını incelemek için yürütülen başka bir çalışmada (Lucas-Jimenez ve ark. 2016), PH'lilerde kontrollere göre posterior singulat korteks ve bilateral medyal temporal lob bölgeleri arasındaki bağlantısallıkta azalma bulunmuştur. Posterior singulat korteks ve sol medyal temporal lob arasındaki bağlantısallık, sözel ve görsel bellek performansları ile korele bulunurken; posterior singulat korteks ve sağ medyal temporal lob arasındaki bağlantısallık görsel kognisyondaki performans ile korele bulunmuştur.

Hou ve ark. (2016); erken evre, ilaç tedavisi başlanmamış, hafif kognitif bozukluğu olan veya kognitif açıdan normal olan PH'lileri kontrollerle karşılaştırarak, olağan durum ağı içindeki başlıca bölgelerdeki fonksiyonel bağlantısallığı araştırmışlardır. Bu çalışmada, olağan durum ağı içindeki bağlantısallığın PH-HKB grubunda azaldığı bulunmuştur. Ayrıca, anterior temporal lob ile orta temporal girus arasındaki bağlantısallık düzeyinin dikkat/çalışma belleği ile ilişkili olduğu, hippocampus ile inferior frontal girus arasındaki bağlantısallığın da bellek performansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Demansı olmayan 55 idyopatik PH'linin uzunlamasına değerlendirildiği bir çalışmada (Olde Dubbelink ve ark. 2014), PH'lilerin özellikle posterior beyin bölgeleri olmak üzere çok sayıda beyin bölgesi dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallıklarında üç yıl içinde kontrollere göre ilerleyici bir kayıp olduğu

görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca, posterior kortikal bağlantısallıktaki anomalilerin zaman içinde ortaya çıkan global kognitif bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Williams-Gray ve ark. (2009) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, PH-HKB grubunda oksipital ve posterior parietal kortikal bölgeler arasındaki bağlantısallığın arttığı ve ayrıca, bu artışın görsel-mekansal/görsel-algısal performanstaki azalma ile ve oksipito-parietal alanlardaki kortikal inceltme ile korele olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, PH'deki görsel-mekansal ya da görsel-algısal bozulmaların dopamin eksikliğinden ziyade primer posterior kortikal patolojiden kaynaklandığı ve bu patolojinin demans gelişimi ile ilgili yüksek bir risk faktörü olduğu yönündeki hipotezle uyumlu gözükmemektedir.

Baggio ve ark. (2014), HKB'si olan ve olmayan iki grup PH hastasını ve bir kontrol grubunu kognitif olarak ilişkili entrensek dört bağlantısallık ağı (olağan durum ağı, dorsal dikkat ağı, bileral frontoparietal ağlar) açısından değerlendirmek üzere bir çalışma yürütmüşlerdir. Bağımsız bileşen analizi kullanılarak yapılan analizde; PH-HKB grubunda dorsal dikkat ağı ve sağ frontoinsular bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta kontrollere göre azalma olduğu ve bu azalmanın da dikkat/yürütücü işlevlerdeki performansın bozulması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine PH-HKB grubunda olağan durum ağına bakıldığında ise, medyal ve lateral oksipito-parietal bölgeler arasında bağlantısallığın arttığı ve bunun da görsel-mekansal ve görsel-algısal performanstaki bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmada ayrıca, tohum temelli analiz de yapılmış ve PH-HKB grubunda dorsal dikkat ağının ve olağan durum ağının kendi içlerindeki bağlantısallıklarının ve dorsal dikkat ağı ile frontoparietal ağ arasındaki bağlantısallığın azaldığı; normal olan dorsal dikkat ağı olağan durum ağı arasındaki antikorelasyonun da ortadan kalktığı görülmüştür. Bu bulgular, değerlendirilen ağlardaki bağlantısallık değişikliklerinin farklı farklı olduğunu göstermektedir. Yazarlar, bu sonucun PH'deki kognitif bozulmanın farklı türlerinin patofizyolojik temelleriyle ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

2.9. Lewy Cisimcikli Demans ve Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Çalışmaları

Lewy cisimcikli demans ile ilgili dinlenme durumu çalışmalarına bakıldığında, bu hasta grubunun çoğunlukla AH'li gruplarla karşılaştırıldığı görülmektedir ve bu bölümde de ağırlıklı olarak bu çalışmalar ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

Galvin ve ark. (2011), LCD'deki olağan durum ağı aktivitesini araştırmak üzere prekuneusu tohum bölgesi olarak seçtikleri çalışmalarında LCD, AH ve demansı olmayan kontrol gruplarını karşılaştırmışlardır. Lewy cisimcikli demans grubunda, prekuneusun putamen ve inferior parietal korteksle (dorsal dikkat ağı bölgesi, BA7) olan bağlantısallığının arttığı ve medyal prefrontal korteks, frontoparietal operkulum (frontoparietal yürütücü kontrol ağları, BA10) ve primer görsel korteksle olan bağlantısallığının azaldığı görülmüştür.

Kenny ve ark. (2012) LCD, AH ve kontrol gruplarının FB'lerini karşılaştırdıkları fMRG çalışmalarında, tohum bölgelerini bazı hipotezlere dayanarak hippocampus, posterior singulat korteks, prekuneus ve primer görsel korteks olarak seçmişlerdir ve bu tohum bölgelerinin diğer kortikal bölgeler ve subkortikal bölgelerle olan FB'sini incelemişlerdir. Hippocampus ve kortikal projeksiyonları arasındaki bağlantısallığın AH'de etkileneceği ama LCD'de korunacağı; posterior singulat ve prekuneus bağlantısallığının hem LCD hem de AH grubunda bozulacağı; primer görsel korteks bağlantısallığının ise her iki grupta korunacağı varsayılarak bu tohum bölgeleri seçilmiştir. Bu çalışmada; kontrollerle karşılaştırıldığında, LCD'li grupta sağ posterior singulat korteks bağlantısallığının arttığı, AH'li grupta ise sol hippocampus bağlantısallığının arttığı bulunmuştur. Prekuneus ve primer görsel korteks bağlantısallığı ile ilgili olarak ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, ne LCD grubunda ne de AH'li grupta seçilen tohum bölgeleriyle ilgili bağlantısallığın kontrollere göre azaldığını gösteren bir bulgu olmamıştır.

Franciotti ve ark. (2013)'nın kognisyonlarında dalgalanma ve EEG aktivitelerinde anomali olan LCD grubunu AH'li bir grupla ve bir sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında; LCD'li grupta sağ hemisferde frontoparietal alanlar arasındaki FB'nin sağlıklı kontrollerinkine göre daha düşük olduğu ve bunun da kognisyonadaki dalgalanmaların şiddeti ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, LCD grubunda sağ ve sol hemisferdeki parietal alanlar arasındaki bağlantısallığın da kontrol grubununkine göre azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada, AH grubunda hem posterior singulat korteks aktivitesinin hem de bütün olarak olağan durum ağı aktivitesinin LCD'li gruba ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Alzhemimer hastalığındaki bu FB değişimleri ile MMDD puanları arasında korelasyon olduğu da bildirilmektedir.

Borroni ve ark. (2015), PH, PHD, LCD ve sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştırdıkları yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında; atrofi ve FB bozukluğu açısından bakıldığında PHD'de frontal alanların, LCD'de ise posterior alanların ön plana çıktığını bildirmektedirler. Yazarlar, PHD ve LCD'nin farklı nöral ağlar ve farklı patojenik yollarla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Sağlıklı kontroller ve AH gruplarıyla karşılaştırdıklarında LCD grubunda olağan durum ağı aktivitesinin görece olarak korunduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Peraza ve ark. 2014; Schumacher ve ark. 2018). Yine bu çalışmalarda, LCD grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre bazal çekirdekler ve motor kortikal alanları içeren motor ağlardaki aktivitenin bozulduğu bildirilmektedir (Peraza ve ark. 2014; Schumacher ve ark. 2018). Lewy cisimcikli demansta putamen ve frontal, temporal ve parietal bölgeler arasındaki bağlantısallığın AH'ye göre arttığını gösteren bir çalışmada (Greicius ve ark. 2004), bunun LCD'deki önemli parkinsonien özellikler ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

Schumacher ve ark. (2021), hafif kognitif bozukluğu olan LCD grubunu, hafif kognitif bozukluğu olan AH grubu ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, FB açısından bu gruplar arasında fark bulmamışlardır. Yazarlar, hafif kognitif bozukluğu olan LCD grubundaki fonksiyonellikteki bozulmanın EEG ölçümlerine yansırken, fMRG analizlerine yansımamasını, fMRG'nin bu gruptaki fonksiyonel bozulmayı tespit etmek için yeterince duyarlı bir ölçüm olmadığı şeklinde yorumlamışlardır.

2.10. GBA Mutasyonu ve Nörogörüntüleme Çalışmaları

Literatüre bakıldığında, GBA mutasyonu taşıyan asemptomatik gruplar ya da PH vakalarıyla yapılmış ve MRG, fMRG, PET gibi yöntemlerin kullanıldığı sınırlı sayıda nörogörüntüleme çalışmasının mevcut olduğu görülmektedir. Bu bölümde, bu çalışmalardan bazılarıyla ilgili bilgilere yer verilmiştir.

Agosta ve ark. (2013) difüzyon tensör MRG kullanarak yaptıkları bir çalışmada, 15 kişilik GBA mutasyonu olan PH'li bir grubu (GBA-PH), PH'li olup mutasyon taşımayan bir gruba (n=14) ve bir kontrol grubu (n=15) ile atrofi ve mikroyapısal beyaz madde açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmaya katılan herkese aynı zamanda nöropsikolojik/davranışsal bir değerlendirme de yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda

GBA-PH grubunun interhemisferik, frontal-kortikokortikal ve parahippokampal yolakları içerecek şekilde beyaz maddede dağınık bir paternde anomalileri olduğu gösterilmiştir. Bu grupta; olfaktör yolaklarda, korpus kallosumda, bilateral olarak internal kapsülün anterior kısmında, sağ anterior eksternal kapsülde, sol singulumda, sol parahippokampal yolak, sol süperior longitudinal fasikülün parietal bölümünde ve oksipital beyaz maddede fraksiyonel anizotropinin azaldığı görülmüştür. Mutasyon taşımayan PH'lilerde ise beyaz madde anomalilerine rastlanmamıştır. Bu çalışmada bildirilen diğer önemli bulgular; GBA-PH grubunun % 60'ında demans ya da kognitif bozulma tespit edildiği ve voksel temelli morfometri ile incelendiğinde bu grubun gri madde açısından diğer gruplardan farklı olmadığıdır.

Kombine proton ^1H - and ^{31}P -magnetik rezonans spektroskopik görüntülemenin kullanıldığı bir çalışmada (Brockmann ve ark. 2012), mezostratial bölgelerdeki metanolit konsantrasyonunu araştırmak üzere, 13 GBA-PH vakası 19 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. GBA-PH hastalarında kontrol grubundan farklı olarak, putamendeki N-asetilaspartat düzeyinde ciddi bir azalma olduğu bulunmuştur. Yine GBA-PH grubunda, N-asetilaspartat ile ilgili daha hafif düzeyde bir azalmaya da orta beyinde rastlanmıştır. N-asetilaspartat, nöronal bütünlüğün bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Yazarlar, GBA-PH grubunda N-asetilaspartat düzeyindeki azalmanın bu gruptaki primer membran disfonksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Sezgin ve arkadaşları (2021), asemptomatik heterozigot GBA mutasyon taşıyıcılarını cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi açısından eşleştirdikleri sağlıklı kontrollerle striatokortikal FB açısından karşılaştırdıklarında, GBA mutasyon grubunda sol posterior putamenin sol postsantral girus ile olan bağlantısallığının ve sol kaudatın sağ parietal operculum ve sağ planum temporale ile olan bağlantısallığının anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır. Çalışmada, GBA mutasyon grubunun PH açısından risk taşıdığı düşünüldüğünde, bu FB değişikliklerinin anlamlı olduğu ve bu grupta beyin ağlarındaki değişikliklerin asemptomatik evreden itibaren görülebileceği belirtilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Çalışmada; asemptomatik heterozigot GBA mutasyon taşıyıcılarından oluşan 16 kişilik bir araştırma grubu ve GBA mutasyonu taşımayan 18 sağlıklı gönüllüden oluşan bir kontrol grubu yer almaktadır. Araştırma grubundaki katılımcılar, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından Gaucher Hastalığı tanısı ile takip edilen vakaların çalışmaya gönüllü olarak katılan ve yaşları 31-58 arasında değişen anne-babalarından oluşmaktadır. Bu kişilerin araştırmaya katılmaları için, nörolojik muayenelerinde patolojik bir bulgu saptanmamış olması ve Parkinson hastalığı veya Lewy cisimcikli demans tanısı almamış olmaları kriterleri aranmıştır. Kontrol grubu, araştırma grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı kişilerden oluşmaktadır. Bu grupta, GBA mutasyonu bulunmadığı yapılan genetik analizler ile gösterilmiştir.

Bütün katılımcılar için; beyin işlevlerini etkileyebilecek majör psikiyatrik ya da sistemik bir hastalığın bulunması, majör nörolojik bir hastalığın bulunması, ciddi ve bilinç kaybına yol açmış bir kafa travması öyküsü bulunması, araştırmaya engel olacak düzeyde görme ve/veya işitme bozukluğunun bulunması, okur-yazar olmamak, Beck Depresyon Envanteri'nden 17 ve üzerinde puan almış olmak, vücudunda MR çekimi açısından risk oluşturacak herhangi bir metal ya da parça taşıyor olmak gibi dışlama ölçütleri bulunmaktadır. Ayrıca, bilimsel çalışmalar ile bildirilmemiş olması nedeniyle dışlama kriterleri arasında yer almasa da, Beck Anksiyete Envanteri'nden 15 ve üzerinde puan almış olmak ve Apati Değerlendirme Ölçeği'nden 39 ve üstü puan almış olmak çalışmaya katılmak için riskli durumlar olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu için ayrıca; Gaucher hastası çocuğu olmak, birinci derece akrabaları arasında Parkinson hastası bulunmak, antidepresan kullanıyor olmak, Addenbrooke Kognitif Muayenesi-Revize Edilmiş Formu'ndan (AKM-R) 83 ve altında puan almış olmak birer dışlama ölçütü olarak kullanılmıştır.

3.2. Verilerin Toplanması

Araştırma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde yürütülmüştür. Araştırmanın verileri Nisan 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında toplanmıştır. Çalışmaya başlarken, katılımcılar çalışmanın amacı ve kendilerine uygulanacak işlemler hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmanın heterozigot GBA mutasyon grubunda yer alan katılımcıların cinsiyetleri ve yaşlarıyla birlikte GBA gen mutasyonu bilgileri Tablo 3-1’de verilmiştir.

Tablo 3-1: Heterozigot GBA mutasyonu grubundakilerin genetik analiz sonucunda elde edilen mutasyon bilgileri (Sezgin 2017 p.32’den izin alınarak ve değiştirilerek).

Taşıyıcı No	Cinsiyet	Yaş	İlgili Mutasyon
1	K	31	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S het. Ex11; c.1495G>A; p.V499M
2	K	35	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
3	K	35	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P het. Ex11; c.1483G>C; p.A495P het.Ex11; c.1483_1497delGCTGTTGTGGTCGTGinsCCTGTTGTGGTCGTC
4	K	38	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
5	K	45	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
6	K	45	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
7	K	45	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S
8	K	48	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S
9	K	58	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S
10	E	37	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
11	E	45	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
12	E	48	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
13	E	49	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
14	E	51	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
15	E	52	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
16	E	55	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S

K: kadın, E: erkek, het: heterozigot

Araştırma grubunda yer alan kişilerin heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcısı oldukları daha önce İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yürütülen bir tez çalışmasında (Sezgin 2017) dizi analizi yöntemi kullanılarak gösterilmiş ve dd-fMRG kayıtlamaları da yapılmıştır (Ocak-Eylül 2016). Bu çalışmadan (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Dosya No: 2015/1862) elde edilen genetik analiz ve dd-fMRG verilerinin bizim çalışmamızda da kullanılabilmesi için izin alınmıştır. Çalışmamızda araştırma grubuna nöropsikolojik testler de uygulanmıştır. Kontrol grubunda yer alan katılımcılara ise; nöropsikolojik testler uygulanmış ve GBA mutasyonu taşımadıklarını göstermek üzere genetik analizler yapılmıştır.

3.2.1. Katılımcı Bilgi Formu

Katılımcıların cinsiyet, yaş, eğitim durumu, el baskınlığı gibi demografik özelliklerini kaydetmek ve psikiyatrik hastalıkları (psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, alkol ya da madde bağımlılığı gibi), nörolojik hastalıkları (demans, epilepsi, inme, multiple sklerozis gibi), zihinsel işlevlerini etkileyebilecek sistemik hastalıkları (kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, tiroid hastalığı gibi) olup olmadığı, ciddi bir kafa travması geçirip geçirmediği gibi bilgileri sorgulamak üzere araştırmacı tarafından hazırlanmış bir formdur. El baskınlığı, Edinburg El Kullanımı Skalası'nın (Oldfield 1971) içinde bulunan yazı yazma, çizim yapma, makas kullanma, bıçak kullanma gibi tek elle yapılabilecek on aktivitede katılımcılara hangi ellerini kullandıkları sorularak belirlenmiştir.

3.2.2. Tarama Testleri ve Ölçekleri

Çalışmada bütün katılımcılara öncelikle tarama testleri ve ölçekleri uygulanmıştır ve bunlarla ilgili bilgiler aşağıda yer almaktadır.

3.2.2.1. Addenbrooke Kognitif Muayenesi- Revize Edilmiş Formu (AKM-R)

İlk versiyonu 2000 yılında Cambridge Üniversitesi ve Addenbrooke Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde hazırlanan bu test, 2005 yılında revize edilmiş ve AKM-R (Addenbrooke Cognitive Examination – Revised) adını almıştır. Demans ve hafif bilişsel bozukluk taramasında kullanılmaktadır. Mini Mental Durum Değerlendirmesi'ni de içermektedir ve farklı kognitif alanlara ait alt puanlarla birlikte bir toplam puan

vermektedir. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 100'dür (Mioshi ve ark., 2006). Dikkat ve oryantasyon, bellek, sözel akıcılık, dil, ve görsel-uzamsal beceriler gibi birçok kognitif alanı değerlendirdiği göz önüne alındığında, katılımcıların demans ve hafif kognitif bozukluk açısından taranması amacıyla çalışmamız için uygun bir test olduğu düşünülmüştür. Testin, Türkçe versiyonunun adaptasyon çalışması Yıldız (2011) tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.2.2.2. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Amacı, depresyon yönünden riski belirlemek olan bu ölçek, depresyonda görülen emosyonel, bilişsel, motivasyonel ve somatik belirtilerin derecelerini ölçmektedir. Özgün formu Beck ve ark. (1961) tarafından geliştirilen ölçeğin 1961 ve 1978 tarihlerine ait iki versiyonu bulunmaktadır (Beck ve ark. 1961; Beck ve ark. 1979; Beck ve ark. 1988b). Bu çalışmada, ölçeğin 1978 versiyonuna ait Türkçe'ye uyarlaması yapılan formu (Hisli 1988, 1989) kullanılmıştır. Bu form, on beş yaşın üzerindeki kişilere uygulanabilmektedir ve kendini değerlendirme tarzında bir ölçektir. Yirmi bir maddeden oluşan ölçeğin her bir maddesi 0-3 arasında puanlanmaktadır ve ölçekten alınabilecek en düşük toplam puan 0 iken, en yüksek toplam puan 63'tür. Beck Depresyon Envanteri'nin Türkçe versiyonunda, ölçeğin tedavi gerektirebilecek depresyonu % 90 üzerinde bir doğrulukla ayırt edebilmesi için kesim puanı 17 olarak belirlenmiştir (Hisli, 1988). Ölçeğin çalışmamızdaki kullanım amacı, katılımcıların depresyon açısından risk taşıyıp taşımadıklarını belirlemek ve grupları depresyon açısından karşılaştırmaktır.

3.2.2.3. Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ)

Bu ölçek; apatik hastaların normallerden ayırt edilmesi, depresyonun apatiden ayırt edilmesi ve farklı tanısal grupların apati değerlendirmesi ile ayırt edilmesi amacıyla Marin ve ark. (1991) tarafından geliştirilmiştir. Kişinin günlük yaşamdaki hobileri ve uğraşlarıyla, bunlardan zevk almasıyla ilgili maddeler içermektedir ve bu alanlardaki yitimini değerlendirmektedir. Davranışsal, kognitif ve emosyonel alanlarda ilgisizliği ve yeti yitimini değerlendirmek üzere, kişinin günlük yaşamındaki hobileri ve uğraşlarıyla, bunlardan zevk almasıyla ilgili maddeler içermektedir. Ölçeğin;

klinisyenler, hasta yakınları ve hastalar için olmak üzere üç farklı formu mevcuttur ve bu formların her birinde de 18 madde bulunmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar 18-72 arasında değişmektedir ve puanın artması apatinin şiddetinin arttığına işaret etmektedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gülseren ve ark. (2001) tarafından yapılmıştır. Orijinali ile karşılaştırıldığında benzer güvenilirlik özellikleri gösterdiği ve yeterli güvenilirliğe sahip olup apatiyi, depresyon ve anksiyeteden ayırt edebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada bu ölçeğin hastalar için hazırlanan formu, katılımcıların kendilerinden bilgi alınarak doldurulmuştur. Ölçek, katılımcılarda apati açısından risk oluşturan (39 ve üstü puan) bir durum olup olmadığını değerlendirmek ve grupları apati açısından karşılaştırmak amacıyla kullanılmıştır.

3.2.2.4. Beck Anksiyete Envanteri (BAE)

Sinirlilik, kontrolü kaybetme korkusu, gevşeyememe gibi anksiyete belirtilerinin şiddetinin belirlenmesi amacıyla Beck ve ark. (1988a) tarafından geliştirilmiş, kendini değerlendirme tarzında bir ölçektir. 21 maddeden oluşan ölçekte her bir madde için dört yanıt seçeneği bulunmaktadır ve her bir madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek toplam puan 63'tür. Toplam puanın yüksek olması, kişinin yaşadığı anksiyete şiddetinin arttığına işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve psikometrik özelliklerinin yeterli düzeyde olduğu gösterilmiştir (Ulusoy ve ark. 1998). Bu çalışmada ölçek, katılımcılarda anksiyete bozukluğu açısından risk oluşturan (16 ve üstü puan) bir durum olup olmadığını belirlemek ve grupları anksiyete düzeyi açısından karşılaştırmak üzere kullanılmıştır.

3.2.3. Nöropsikolojik Testler

Araştırmada; dikkat, yürütücü işlevler, dil işlevleri, görsel-mekansal işlevler ve bellek olmak üzere beş kognitif alan, aşağıda ayrıntıları verilen nöropsikolojik testler ile değerlendirilmiştir. Kognitif alanlara göre hangi testlerin kullanıldığı Tablo 3-2'de verilmiştir. Bu testler her bir katılımcıya bireysel olarak, sessiz bir ortamda ve aynı sırayla uygulanmıştır. Uygulamalar her bir katılımcı için yaklaşık 90-120 dakika sürmüştür.

Tablo 3-2: Beş farklı kognitif alanı değerlendirmede kullanılan nöropsikolojik testler

A. Dikkat:

1. Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği-Revize Edilmiş Formu Sayı Dizisi Testi
2. İz Sürme Testi - A Formu

B. Yürütücü İşlevler:

1. İz Sürme Testi- B Formu
2. Stroop Testi
3. Sözel Akıcılık Testleri
4. Londra Kulesi Testi

C. Dil İşlevleri:

1. Boston Adlandırma Testi
2. Cevap Olarak Adlandırma Testi

D. Görsel-Mekansal İşlevler:

1. Benton Yüz Tanıma Testi
2. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi
3. Rey Karmaşık Figür Testi - Kopyalama Alt Testi

E. Bellek

1. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi
2. Wechsler Bellek Ölçeği-Revize Edilmiş Formu Mantıksal Bellek Alt Testi
3. Rey Karmaşık Figür Testi - Anlık ve Gecikmeli Hatırlama Alt Testleri

3.2.3.1. Sayı Dizisi Testi

Bu test, Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği- Revize Edilmiş Formu'nda (WYZÖ-R) yer alan bir alt testtir (Wechsler 1981). Testin düz sayı dizisi ve ters sayı dizisi olmak üzere iki bölümü bulunmaktadır. Düz sayı dizisi basit dikkat ve dikkat kapasitesi ile ilgili iken, ters sayı dizisi daha çok frontal sistemin aracılık ettiği karmaşık dikkat ve çalışma belleği ile ilgilidir (Wechsler 1997; Karakaş 2004 p.122). Düz sayı dizisinde kişiye giderek artan uzunluktaki sayı dizileri okunur ve okunan sayıları aynı sırayla tekrar etmesi istenirken; ters sayı dizisinde, giderek artan uzunluktaki sayı dizileri okunur ve okunan sayıları tersten sırayla söylemesi istenir. Hem düz hem de ters sayı dizisinde yedişer madde vardır ve her bir madde iki denemeden oluşur. Her denemede doğru yanıtlara 1 puan ve yanlış yanıtlara 0 puan verilir. Kişi, bir maddenin her iki denemesinde de yanlış yanıt verdiğinde test sonlandırılır. Düz ve ters sayı dizileri için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve en yüksek 14 olabilir. Sayı dizisi testi için toplam puan da ayrıca hesaplanabilir ki hem düz hem de ters sayı dizisinden alınan

puanların toplamıdır ve en yüksek 28 olabilir. Bunların dışında, her iki bölümde test sonlandırılmadan önce doğru olarak hatırlanan son dizideki basamak sayısına bakılarak en uzun düz sayı dizisi ve en uzun ters sayı dizisi puanları hesaplanabilir. En uzun düz sayı dizisi için alınabilecek en yüksek puan 9 iken, en uzun ters sayı dizisi için alınabilecek en yüksek puan 8'dir. Bu testin, ülkemizde Özdeniz tarafından (2001) bir yüksek lisans tezi kapsamında, yaşları 17-82 arasında değişen farklı eğitim gruplarından 180 sağlıklı kişiye uygulanarak norm olarak düşünülebilecek verileri toplanmıştır. Bu çalışmada, testin bütün puanlarıyla (düz sayı dizisi toplam puanı, ters sayı dizisi toplam puanı, en uzun düz sayı dizisi puanı, en uzun ters sayı dizisi puanı, sayı dizisi toplam puanı) ilgili veriler hesaplanmıştır.

3.2.3.2. İz Sürme Testi (İST)

Bu testin orijinali, Amerika Birleşik Devletleri Ordusu'nda görevli olan psikologlar tarafından 1944 yılında genel zihinsel yetenekleri değerlendirmek için geliştirilen bir bataryanın içinde yer almıştır. İlk geliştirildiği dönemden sonra uygulaması ve puanlamasıyla ilgili bazı değişiklikler yapılan testin A ve B formları bulunmaktadır (Armgate 1946, Kaynak: Cangöz ve ark. 2007 p.74). A formunda, görsel dikkat ve görsel tarama ile ilgili işleme hızı değerlendirilir. B formu ise, planlama, set değiştirme, mental esneklik ve cevap inhibisyonu gibi frontal lob işlevleriyle ilgidir. A formunda kişiden, beyaz bir sayfa üzerinde daire içine alınmış ve dağınık bir şekilde yerleştirilmiş olan sayıları, mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde küçükten büyüğe doğru çizerek takip etmesi istenir. B formunda ise hem sayılar hem de harfler bulunur. Bu kez kişiden istenen, bir sayı-bir harf, bir sayı-bir harf olacak şekilde sayıları ve harfleri sırayla çizerek takip etmesidir (Örn: 1'den A'ya, A'dan 2'ye, 2'den B'ye gibi). Kişi, verilen görevi yerine getirirken hata yaparsa uyarılır. A ve B formlarıyla ilgili uygulamaların ne kadar sürede bitirildiği ve varsa yapılan hatalar kaydedilir. Entererans süresini bulmak için B formuna ait süreden A formuna ait süre çıkarılır (İST B-A). Testin, Türk popülasyonu için 20-49 yaş grubunu kapsayan bir norm çalışması (Türkeş ve ark 2014) ve 50 yaş üzeri grubu kapsayan bir standardizasyon çalışması (Cangöz ve ark. 2007) mevcuttur.

3.2.3.3. Stroop Test

İlk kez 1886'da James McKeen Cattell tarafından tanımlanan Stroop etkisi, psikolog John Ridley Stroop tarafından deneysel bir görev olarak çalışılmış ve 1935'te yayınlanmıştır (Kaynak: MacLeod ve MacDonald 2000 p. 383). Bu görev temelde, "enterferans" denilen bir bozucu etkiye dayanmaktadır. Testte, ifade ettiğinden farklı renkte mürekkeple yazılmış renk kelimeler vardır (örneğin, kırmızı renk mürekkep ile yazılmış MAVİ kelimesi) ve kişiden bu kelimelerin rengini söylemesi istenir. Okuma pratiği olan kişilerde kelimeyi okuma eğilimi, rengini söylemeye göre daha baskındır ve bu eğilim, mürekkep rengini söyleme görevi üzerinde bozucu etki yaratır. Kişiden beklenen, alıştığı bir davranış örüntüsünü bastırarak bir cevap inhibisyonu yaratabilmesidir (MacLeod 1992, MacLeod ve MacDonald 2000). Stroop Testinin enterferansa direnç gösterebilmeyi, cevap inhibisyonunu ve seçici dikkati değerlendirdiği söylenebilir. Bu işlevler de frontal lob ile ilgilidir (Karakaş 2004 p. 22). Sağlıklı kişilerle yürütülen fMRI çalışmalarında, enterferansın anterior singulat korteks aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda ise enterferansın arttığı ve anterior singulat aktivasyonunun azaldığı bildirilmektedir (Gruber ve ark. 2002, Langenecker ve ark. 2004). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda Stroop test performansının bozulduğunu ve enterferansın arttığını gösteren çalışmalar vardır (King ve ark. 2007, Lansbergen ve ark. 2007).

Farklı formları ve farklı puanlama sistemleri olan Stroop testinin Türk kültürü için standardizasyon çalışması Stroop Testi TBAG Formu ile yapılarak, entereransı ve dikkati ölçtüğü gösterilmiştir (Karakaş ve ark. 1999). Bu çalışmada ise, testin üç bölümden oluşan, Türkçe geçerlik-güvenirlik ve norm çalışması yapılmış Çapa Formu (Emek-Savaş ve ark. 2020) kullanılmıştır. Bu testin her bölümünde 6'şar sıra ve her sırada da 10'ar madde bulunmaktadır. Renkli dikdörtgenlerin olduğu ilk bölümde, kişiden bu dikdörtgenlerin renklerini söylemesi istenir. İkinci ve üçüncü bölümde, renkli mürekkep ile yazılmış renk kelimeler bulunmaktadır. İkinci bölümde, kişiden bu kelimeleri okuması; üçüncü bölümde ise, kelimelerin yazılışında kullanılan rengi söylemesi istenir. Bu görevlerin ne kadar sürede gerçekleştirildiğini belirlemek için de süre tutulur. Bozucu etki nedeniyle, üçüncü bölümdeki görevin ikinci bölümdekine göre daha uzun sürede tamamlanması beklenir. Kişi, mürekkep rengini söylemek yerine kelimeyi okuyabilir. Bunu yaptığını kendiliğinden fark edip düzeltiyorsa bu, spontan düzeltme olarak kaydedilir. Böyle bir düzeltme yapmadıysa, bu da hata (yanlış) olarak

kaydedilir. Üçüncü bölümdeki renk söyleme süresi ile ikinci bölümdeki kelime okuma süresi arasındaki fark ise enterferans süresi olarak hesaplanır.

3.2.3.4. Sözel Akıcılık Testleri

Sözel akıcılık testlerinde kişiden istenen, belirli bir süre içinde, belirli bir kritere göre mümkün olduğu kadar fazla kelime üretmesidir. Bu testlerden en yaygın kullanılanları semantik (kategorik) akıcılık ve fonemik (leksikal) akıcılık testleridir. Son zamanlarda araştırmalarda eylem akıcılığı testi de kullanılmaya başlanmıştır.

Semantik akıcılık testlerinde kişiden istenen, 1 dakikalık bir süre içinde hayvan isimleri ya da meyve/sebze isimleri gibi spesifik bir kategoriden mümkün olduğunca fazla kelime söylemesidir. Fonemik akıcılık testlerinde ise, yine 1 dakikalık bir sürede spesifik bir harfle başlayan, özel isimler hariç, mümkün olduğunca fazla kelime söylemesi istenir. Örneğin, İngilizce'de hangi harfler ile başlayan kelimelerin daha sık bulunduğu bakılarak, fonemik akıcılık testleri için F, A, ve S harfleri belirlenmiştir (Lezak 1995 p.519-521). Eylem akıcılığını değerlendirmek için de katılımcılara, "İnsanların yaptıkları şeylerden, yani eylemlerden mümkün olduğu kadar fazlasını düşünüp bana söylemenizi istiyorum. Cümle içinde kullanmayın, sadece kelime olarak söylemeniz yeterli." şeklinde bir yönerge verilerek 1 dakika süre tutulur ve verilen doğru yanıtlar toplanarak bir puan olarak kaydedilir (Piatt ve ark. 1999).

Sözel akıcılık testlerindeki görevler; yönergeyi ve kendi söylediği kelimeleri çalışma belleğinde tutmayı, kişisel sözlüğünden (leksikon) kritere uyan kelimeleri geri çağırma, dikkati sürdürbilmeyi ve perseverasyondan kaçınmayı gerektirmektedir. Bu testler; leksikal bilgi, leksikal bilgiyi geri çağırma becerisi, leksikal ve semantik bellek depolarının bütünlüğü gibi sözel becerileri değerlendirmek için kullanıldığı gibi, leksikal geri çağırma ile ilgili yürütücü kontrol becerisini değerlendirmek için de kullanılmaktadır. Birçok nörolojik ve psikiyatrik hasta grubunda sözel akıcılık performansının bozulduğu bildirilmektedir (Unsworth ve ark. 2011, Shao ve ark 2014). Semantik akıcılıktaki bozulmaların temporal lob lezyonlarıyla, fonemik akıcılıktaki bozulmaların da frontal lob lezyonlarıyla korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (Baldo ve ark. 2006). Eylem akıcılığı da frontal-striatal-talamo-kortikal döngüler ile ilişkilendirilmektedir (Cappa ve ark. 2002).

Türkçe’de fonemik akıcılığı değerlendirmek için de K, A, S harfleri kullanılmaktadır (Tumaç 1997). Çalışmamızda da fonemik akıcılık bu harflerle değerlendirilmiştir. Kişinin, 1 dakikalık süre içinde bir harf ile ilgili verdiği uygun yanıtlar toplanarak her bir harf için bir puan hesaplanmıştır. Daha sonra da her harften alınan puanlar toplanarak fonemik akıcılık testleri için tek bir puan (KAS puanı) elde edilmiştir. Semantik akıcılık ve eylem akıcılığı için de 1'er dakika süre verilmiş ve her iki akıcılık türü için de doğru yanıtlar toplanarak birer puan elde edilmiştir. Bütün akıcılık testlerinde kişi, söylediği bir kelimeyi bir dakika içinde yeniden söylediğinde bu, perseverasyon olarak kaydedilmiştir.

3.2.3.5. Londra Kulesi Testi (LKT)

Bir yürütücü işlev testi olarak kabul edilen bu test, Shallice (1982) tarafından geliştirilmiştir. Test temelde, planlama ve problem çözme becerilerine duyarlıdır. Ayrıca, davranışsal inhibisyon, dürtü kontrolü, bilişsel esneklik, muhakeme, kural yönetimli davranış gibi yürütücü işlevleri değerlendirdiği de bildirilmektedir (Rainville ve ark. 2002). Van den Heuvel ve ark. (2003) tarafından yapılan bir fMRG çalışmasında, bu testin uygulanması esnasında ortaya çıkan planlama aktivitesinin dorsolateral prefrontal korteks, striatum, premotor korteks, supplementer motor alan, ve visuospatial sistemde (prekuneus and inferior parietal korteks) artan BOLD sinyali ile korele olduğu bulunmuştur.

Testin orijinali, çeşitli nedenlerle eleştirilerek farklı versiyonları geliştirilmiştir. Bu çalışmada testin, Türkiye standardizasyonunun ve güvenilirlik çalışmasının Atalay ve Cinan (2007) tarafından yapıldığı LK-Drexel (LK^{DX}) olarak adlandırılan versiyonu kullanılmıştır. Culbertson ve Zillmer (2001) tarafından geliştirilen bu versiyon; planlama becerisini hem doğruluk hem de hız bakımından değerlendirmektedir ve aynı zamanda kural ihlali ölçümleriyle dürtü kontrolüne karşı da duyarlıdır. Testte en büyüğü 3, ortancası 2, en küçüğü ise 1 tane boncuk alabilen farklı uzunluktaki 3 çubuğa sahip kule tahtaları bulunmaktadır. Bu tahtalardan birini testör, diğerini de katılımcı kullanır. Ayrıca, her bir kule tahtası için 1 yeşil, 1 kırmızı ve 1 mavi olmak üzere toplam 3 boncuk bulunmaktadır. Testör, bu boncukları kendi kule tahtası üzerinde belli bir düzende yerleştirerek, katılımcıdan bu şeklin aynısını en az hamlede kendisine ait kule tahtası üzerinde yapmasını ister. Testte 1’i örnek, 2’si alıştırma olmak üzere farklı hamle sayılarına sahip toplam 13 problem bulunur ve test, en az hamleli olan sorulardan

en fazla hamleli olan sorulara doğru ilerler. On adet asıl problemin her biri için; hamle sayısı, doğru sayısı, başlama zamanı, yürütme zamanı, problem çözme zamanı, kural ihlali sayısı (1. ve 2. tip kural ihlali), zaman ihlali ölçümleri kaydedilmektedir. Başlama zamanının artması, yürütme ve problem çözme zamanının azalması daha iyi performansa işaret ederken; başlama zamanının azalması, yürütme ve problem çözme zamanının artması daha kötü performansa işaret etmektedir (Atalay ve Cinan 2007).

3.2.3.6. Boston Adlandırma Testi (BAT)

Dil işlevlerinden konfrontasyon adlandırmasını değerlendirmek için uygulanan bu testte katılımcıya, bir kitapçık üzerinde iki boyutlu çizimler şeklinde nesneler (itemler) gösterilir ve kişiden bu nesneleri adlandırması istenir. İtemlerin zorluk derecesi, test ilerledikçe artar; başlangıçta adlandırılması daha kolay olan nesneler yer alırken, sonlarda adlandırılması daha zor olan nesneler vardır. Kişi gösterilen nesneyi 20 saniye içinde adlandıramadığı takdirde önce semantik, sonra da gerekirse fonemik ipucu verilebilir. 1978 yılında geliştirilmiş olan ilk formunda 85 madde (nesne) olan test daha sonra yeniden yapılandırılarak madde sayısı 60'a düşürülmüştür (Kaplan ve ark 1983).

Ülkemizde, Kurt ve ark. (2016) BAT için bir Türk formu oluşturmak amacıyla bir çalışma yürütmüşlerdir. Bizim çalışmamızda, testin İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılan ve bir yüksek lisans tezi (Bozdemir 2008) kapsamında norm niteliğinde sayılabilecek verileri toplanan 30 maddelik kısa formu kullanılmıştır. Kendiliğinden, semantik ipucuyla, fonemik ipucuyla, kendiliğinden ve semantik ipucuyla adlandırılan itemler için ayrı ayrı hesaplanan puanların yanı sıra bir de toplam adlandırma puanı hesaplanmıştır.

3.2.3.7. Cevap Olarak Adlandırma Testi

Boston Afazi Değerlendirme Testi (Goodglass ve Kaplan 1983) ve Gülhane Afazi Testi-2'nin (Maviş ve ark. 2007) içinde yer alan bu testte, kişiye bir nesne ya da item gösterilmeden, o nesnenin ya da itemin tarifi yapılır ve kişiden bunu adlandırması beklenir. Bu şekilde, kişinin kelime bulma becerisi değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, testin İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılan ve Prof. Dr. Öget Öktem Tanör tarafından hazırlanmış 10 maddelik formu kullanılmıştır. Kişi, doğru olarak adlandırdığı her bir item için 1 puan alır ve testten alınabilecek en yüksek puan 10'dur.

3.2.3.8. Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT)

Benton ve ark. (1994) tarafından geliştirilen BYTT, Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (BÇYBT) gibi karmaşık görsel algıyı değerlendirmektedir. Ancak, BÇYBT'den farklı olarak bu test, "ne yolu" ile ilgilidir. Bu yol, oksipital lobdan temporal loba ve oradan da frontal loba doğru uzanmaktadır ve görsel bir uyarının durağan özellikleriyle ilgili bilgiyi taşımaktadır. Yüz tanıma, şekil algısının özgül bir türü olarak görülmektedir (Mesulam 2000 p.139; Karakaş 2004 p.132).

Testin Türk toplumu için standardizasyonu Keskinlik (1998) tarafından yapılmıştır. Test malzemesi, insan yüzü fotoğrafları içeren spiralli bir kitapçıktan oluşmaktadır. Testin uzun ve kısa formları bulunmaktadır. Uzun formda 22 madde vardır, kısa form ise bunların ilk 13'ünü içermektedir. Katılımcıdan istenen, kendisine gösterilen fotoğrafları belirli kriterlere göre eşleştirmesidir. Testin ilk altı maddesi, gösterilen bir fotoğraftaki yüzle bire bir eşleşen yüzün altı seçenek arasından tanınmasını gerektirmektedir. Sonraki maddelerde ise, bir yüz fotoğrafı gösterilir ve altı seçenek arasından aynı kişiye ait ama değişik açılardan çekilmiş fotoğrafların bulunması istenir. Test ilerledikçe maddeler güçleşmektedir. Testin sonunda, doğru yanıtlar toplanarak bir puan hesaplanır. Çalışmamızda testin kısa formu kullanılmış ve sonradan uzun form puanı hesaplanmıştır.

3.2.3.9. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (BÇYBT)

Benton ve ark. (1978) tarafından görsel - mekansal algılama ve yönlenimi ölçmek üzere geliştirilmiş olan BÇYBT, karmaşık görsel algıyla ilgilidir. Görsel bir uyarının hareketle ilgili bileşenin bilgisi, striat korteksten ön taraftaki assosiasyon kortekslerine (parietal loba ve oradan da frontal loba) doğru uzanan "nerede yolu" ile taşınır. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi, bu yolun değerlendirilmesiyle ilgilidir ve özellikle sağ oksipitoparietal bölgelerin hasarlanmalarına karşı duyarlıdır (Karakaş 2004 p.131-132).

Testin Türk toplumu için standardizasyon çalışmaları Karakaş (2004) tarafından yapılmıştır ve BİLNOT Bataryası'nın içinde yer almaktadır. Çalışmamızda da testin bu formu kullanılmıştır. Testin spiralli kitapçığının alt yarısında 18 derecelik açılarla yerleştirilmiş 11 adet çizgi bulunmaktadır. Bu çizgiler, katılımcının yanıtları için seçenek olarak kullanılmaktadır ve testin bütün maddeleri için aynıdır. Kitapçığın üst yarısında ise asıl test maddeleri bulunur. Her bir maddede, yanıt için seçenek olarak

kullanılacak 11 çizgiden ikisinin yarı uzunluğundaki çizgilerden oluşan uyaranlar vardır ve bu uyaranlar her bir maddede değişmektedir. Katılımcıdan, kitapçığın üst yarısında bulunan iki çizgi parçasına bakması ve bunların alt kısımda bulunan 11 çizgiden hangi ikisiyle tam aynı yöne doğru uzandığını, aynı açısal özelliği taşıdığını belirlemesi istenir. Toplamda 30 adet test maddesi vardır. Ancak, önce 5 adet alıştırma maddesi ile çalışılıp sonra test maddelerine geçilir. Test ilerledikçe maddeler de zorlaşmaktadır. Test maddelerinde yanıtın doğru sayılması için, her bir maddedeki her iki çizgi parçasının yanıt seçeneklerindeki karşılığının doğru olarak belirlenmesi gerekmektedir. Doğru yanıtlar 1 puan alırken, yanlış yanıtlar 0 puan alır ve testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur.

3.2.3.10. Rey Karmaşık Figür Testi (RKFT)

Rey Karmaşık Figür Testi, André Rey (1941) tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra teste Meyers ve Meyers (1995) tarafından tanıma uygulaması eklenmiştir. Test, görsel-mekansal yapılandırma becerisini ve görsel bellek işlevlerini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Testin çeşitli versiyonları vardır ve bunlar puanlama sistemleri, uygulandıkları bölümler, uygulamalar arasındaki süre bakımından farklılık gösterirler (Varan ve ark. 2007). Bu çalışmada, 1995 yılında Meyers ve Meyers tarafından tanıma uygulaması eklenen, Rey Karmaşık Figür Testi ve Tanıma Uygulaması (RKFT-T) kullanılmıştır. Bu versiyonun Türk örnekleme üzerindeki norm belirleme çalışması Varan ve ark. (2007) tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda da testin bu versiyonu kullanılmıştır.

Test materyali olarak bir kart üzerine basılmış olan karmaşık şekil uyaranı, üç adet boş beyaz A4 kağıdı, bir kurşun kalem, bir silgi, kayıt formu, ve 24 itemden oluşan tanıma formu kullanılır. Testin uygulanması kopyalama, anlık hatırlama, gecikmeli hatırlama ve tanıma aşamalarından oluşmaktadır. Kopyalama uygulamasında, katılımcının önüne karmaşık şekil konarak bu şekli boş bir kağıda kopya etmesi istenir. Katılımcı, kopyalamayı bitirdikten sonra karmaşık şekil önünden alınır ve şekli hafızasında kaldığı kadarıyla başka boş bir kağıda yine çizmesi istenir. Bu, anlık hatırlama uygulamasıdır. Bundan 30 dakika sonra, gecikmeli hatırlama uygulaması yapılır; katılımcı şekli görmeden, yine hafızasında kaldığı kadarıyla, üçüncü ve son kez boş bir kağıda çizer. Bundan sonra da tanıma uygulamasına geçilir. Bu uygulamada katılımcıya, 12'si karmaşık şeklin birer parçası ve 12'si de çeldirici olan toplam 24 adet

item (şekil) gösterilir. Kişiden, bu 24 itemden hangilerinin asıl şeklin bir parçası olduğunu göstererek belirlemesi istenir. Kopyalama uygulamasının amacı, yapılandırma becerisini değerlendirmektir. Anlık hatırlama, gecikmeli hatırlama ve tanıma uygulamaları ise görsel bellek süreçlerini değerlendirmek üzere kullanılmaktadır. Çizimlerin puanlanabilmesi için karmaşık şekil 18 birime ayrılmıştır ve her birim belirli kriterlere (doğru yerleştirilme ve doğru çizilme) göre 2, 1, 0,5 veya 0 puan alır. Kopyalama, anlık ve gecikmeli hatırlama uygulamalarının her biri bu sisteme göre puanlanır. Bu uygulamalardan alınabilecek en yüksek puan 36'dır. Tanıma uygulamasının puanlaması 12 hedef itemin ve 12 çeldirici itemin doğru ve yanlış olarak tanınmasına göre yapılır ve beş farklı tanıma puanı (tanıma doğru pozitif puanı, tanıma yanlış pozitif puanı, tanıma doğru negatif puanı, tanıma yanlış negatif puanı, tanıma toplam doğru puanı) hesaplanabilir. Çalışmamızda tanıma uygulamasının puanı olarak tanıma toplam doğru puanı kullanılmıştır.

3.2.3.11. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST), sözel öğrenmenin ve bellekle ilgili faktörlerin araştırılması için Öktem (1992) tarafından geliştirilmiş bir testtir. Testin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Çeşitli nörolojik ve psikiyatrik patolojilerde; öğrenme, kodlama, depoya aktarma, bilgiyi bu depoda koruma, gerektiğinde geri getirip hatırlama süreçlerini değerlendirebilmek amacıyla kullanılmaktadır (Tanör 2011).

Test formunun ön yüzünde 15 kelimelik bir asıl liste, arka yüzünde de 45 kelimelik (15 hedef ve 30 çeldirici kelime) bir tanıma listesi bulunmaktadır. Ön yüzdeki 15 kelime, katılımcıya bir kez okunur ve bu kelimelerden hangileri hafızasında kaldıysa onları söylemesi istenir. Testör de katılımcının söylediği kelimelerin kaydını tutar ama hatırlayamadığı kelimeler için herhangi bir ipucu vermez veya hatırlatma yapmaz. İlk deneme böyle tamamlanır ve bu anlık hatırlama ile ilgilidir. Bu şekilde en fazla 10 deneme yapılabilir. Her seferinde testör kelimeleri okur ve katılımcı da hafızasında kalanları söyler. Katılımcı, on denemeye gerek olmadan, örneğin yedinci denemede, bütün kelimeleri söyleyebilir. Bu durumda öğrenme denemeleri sonlandırılır. Bazı katılımcılar da on deneme yapıldığı halde bütün kelimeleri söyleyemeyebilir. Bu durumda da eksik olan kelimelerle ilgili ipucu verilerek hatırlatma yapılır. Buraya kadar olan kısım öğrenme ve kayıt süreci ile ilgilidir. Yaklaşık 30-45 dakika sonra,

katılımcıdan öğrenme denemelerinde çalışılan kelimeleri yeniden hatırlaması istenir. Bu, gecikmeli serbest hatırlama denemesidir. Bu denemede hatırlanamayan kelimeler için arka yüzde yer alan, hedef kelimeler ve çeldiricilerden (fonemik ve semantik) oluşan tanıma listesi kullanılır ve katılımcıdan hedef kelimeleri seçmesi istenir. Testin eşdeğer oldukları istatistiksel analizlerle gösterilen A, B ve C formları bulunmaktadır. Bu çalışmada testin A formu kullanılmıştır. Uygulamalar sonunda; anlık hatırlama puanı (ilk denemede doğru hatırlanan sözcük sayısı), toplam öğrenme puanı, gecikmeli serbest hatırlama puanı (30-45 dakika gecikmeden sonra doğru hatırlanan sözcük sayısı), toplam hatırlama puanı, ve yanlış tanıma puanı hesaplanmıştır. Toplam öğrenme puanı, öğrenme denemelerinde katılımcının doğru hatırladığı sözcüklerin toplamıdır. Toplam hatırlama puanı, gecikmeli serbest hatırlama puanı ve hatırlayamadıkları arasından doğru tanıdığı kelime sayısının toplamıdır. Yanlış tanıma puanı ise, hedef kelimeler arasında olmadığı halde katılımcının asıl listede olduğunu söylediği kelimelerin sayısıdır.

3.2.3.12. Mantıksal Bellek Testi

Wechsler Bellek Ölçeği- Revize Edilmiş Formu'nun (WBÖ-R) (1987) içinde yer alan Mantıksal Bellek Testi (WBÖ-R MBT) sözel belleği değerlendirmek için kullanılmaktadır. Testte, birer paragraftan oluşan A ve B hikayeleri bulunmaktadır. Orijinali İngilizce olan hikayelerin Türkçe uyarlaması İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda Prof. Dr. Öget Öktem Tanör tarafından gerçekleştirilmiştir. Ayrıca testin norm sayılabilecek verileri de bir yüksek lisans tezi (Mollahasanoğlu 2002) kapsamında toplanmıştır. Bu çalışmada, testin A hikayesi kullanılmıştır. Katılımcıya bir kez okunan hikayede hatırlanması beklenen 24 item bulunmaktadır. Katılımcı, hikaye ile ilgili hafızasında kalanları anlatır ve hikayedeki itemlerden hatırlananlar sayılarak anlık serbest hatırlama olarak puanlanır. Hatırlanamayan itemler olursa testör bunlarla ilgili ipucu niteliğinde sorular sorar. İpucuyla hatırlanan itemler de sayılır ve serbest hatırlanan itemler ile ipucuyla hatırlanan itemler toplanarak anlık toplam hatırlama puanı elde edilir. Aynı işlemler yaklaşık 30 dakika sonra, hikaye bir daha okunmadan, tekrarlanır. Bu kez de gecikmeli serbest ve gecikmeli toplam hatırlama puanları elde edilir.

3.2.4. Beş Kognitif Alana Ait Kompozit Puanların Hesaplanması

Araştırma ve kontrol gruplarının nöropsikolojik test performansını kognitif alanlara göre karşılaştırabilmek için dikkat, yürütücü işlevler, bellek, görsel-mekansal işlevler ve dil olmak üzere beş kognitif alanın her birine ait kompozit Z puanları hesaplanmıştır. Bu puanlar ayrıca, kognitif alanların fonksiyonel bağlantısalılık ile olan ilişkisine bakabilmek amacıyla regresyon analizi yaparken de kullanılmıştır. Aşağıda bu puanların hesaplanmasıyla ilgili ayrıntılı bilgiler yer almaktadır.

Dikkat ile ilgili testlere ait kompozit puan; WYZÖ-R düz sayı dizisi puanı, WYZÖ-R ters sayı dizisi puanı, WYZÖ-R sayı dizisi-toplam puanı ve İST-A süre puanının (dönüştürülmüş puan) her birinin Z puanlarına çevrilmesi ve bunların ortalamalarının alınmasıyla hesaplanmıştır.

Yürütücü işlevler için kompozit puanın hesaplanması için; İST B-A süre farkı, İST-B hata sayısı, Stroop Test enterferans süresi, Stroop Test hata sayısı, semantik akıcılık (dönüştürülmüş puan), fonemik akıcılık (dönüştürülmüş puan), eylem akıcılığı (dönüştürülmüş puan), LKT doğru sayısı (dönüştürülmüş puan), LKT hamle sayısı, LKT tamamlama süresi, LKT zaman aşımı, LKT toplam kural ihlali puanlarının her biri Z puanına çevrilmiş ve bu Z puanlarının ortalaması alınmıştır.

Glukoserebrosidaz grubu ve kontrol grubunun nöropsikolojik testlerdeki performansları açısından karşılaştırıldığı istatistiksel analizlerde; GBA grubunun yürütücü işlevler alanındaki bazı puan türleri açısından sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı olduğu görülmüştür ve bu puanlarla ilgili olarak da iki kompozit puan türü daha hesaplanmıştır. Bunlardan ilki, sözel akıcılık kompozit puanıdır. Glukoserebrosidaz grubunda semantik akıcılık ve eylem akıcılığı puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha az olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, yine GBA grubunda fonemik akıcılık puanının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür (Tablo 4-6). Bu nedenle, bu üç puana ait Z puanları hesaplanarak ortalamaları alınmış ve elde edilen bu kompozit Z puanına sözel akıcılık kompozit puanı denmiştir. Yürütücü işlevlerle ilgili diğer bir kompozit puan ise hatalarla ilgilidir. İstatistiksel analizlerde; GBA grubunda İST- B testindeki hata sayısı ve LKT kural ihlali sayısının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir (Tablo 4-7). Ayrıca, yine GBA grubunda Stroop Test'teki hata sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da kontrol grubuna göre daha

fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bu üç puana ait Z puanları hesaplanarak ortalamaları alınmış ve elde edilen bu kompozit Z puanına yürütücü işlevler-hata kompozit puanı denmiştir.

Bellek için kompozit puan; Öktem SBST öğrenme, Öktem SBST gecikmeli kendiliğinden hatırlama, Öktem SBST toplam hatırlama, Öktem SBST yanlış tanıma (dönüştürülmüş puan), WBÖ-R MBT gecikmeli kendiliğinden hatırlama, WBÖ-R MBT gecikmeli toplam hatırlama, RKFT gecikmeli hatırlama, RKFT tanıma puanlarına ait Z puanları hesaplanıp bunların ortalaması alınarak elde edilmiştir.

Görsel-mekansal işlevler kompozit puanı; BYTT, BÇYBT, RKFT-kopyalama puanlarının Z puanlarına çevrilmesi ve bunların ortalamalarının alınması yoluyla bulunmuştur.

Dil işlevleri için kompozit puan; BAT kendiliğinden ve semantik ipucuyla adlandırma toplamı ve cevap olarak adlandırma puanlarının Z puanlarına çevrilip ortalamalarının alınması yoluyla elde edilmiştir.

Bunların dışında bir de beş kognitif alanı temsilen bir kompozit puan hesaplanmıştır. Bu puan; dikkat kompozit puanı, yürütücü işlevler kompozit puanı, bellek kompozit puanı, görsel-mekansal işlevler kompozit puanı ve dil işlevleri kompozit puanının ortalamasından oluşmaktadır.

3.2.5. Tarama Testleri ve Nöropsikolojik Testlerden Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi

Asıl analizler yapılmadan önce, verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Glukoserebrosidaz mutasyon grubu ve sağlıklı kontrol grubunun verileri karşılaştırılırken, normal dağılım gösteren veriler için parametrik olan testlerden bağımsız gruplar için t testi ve normal dağılım göstermeyen ya da uç değerlerin olduğu veriler için parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney *U* testi kullanılmıştır. Analizler SPSS (21.0 nolu version) istatistik programından yararlanılarak yapılmış ve bu analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri alınmıştır.

3.2.6. Nörolojik Değerlendirme

Çalışmada, bir nöroloji uzmanı tarafından heterozigot GBA mutasyon grubundaki katılımcıların nörolojik muayeneleri yapılmış ve yine bu grupta ekstrapiramidal bulgularının değerlendirilmesi için Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği'nin üçüncü bölümü (BPHDÖ-III) uygulanmıştır. Kontrol grubundaki katılımcılar ise nörolojik değerlendirmeden geçmemiştir.

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (Movement Disorders Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale: MDS-UPDRS), Hareket Bozuklukları Topluluğu tarafından 2003'te geliştirilen ve dört bölümden oluşan bir ölçektir. Daha sonra revize edilerek klinisyenler için daha kullanışlı hale getirilmiştir (Goetz ve ark. 2008). Ölçeğin Türkçe standardizasyon çalışması ise Akbostancı ve arkadaşlarınca (2017) yapılmıştır. Ölçekteki maddeler 0-4 arasında puan alır ve ölçekten alınan puanın artması semptomların kötüleştiği anlamına gelmektedir.

3.2.7. Genetik Materyalin Toplanması ve Analizi

Glukoserebrosidaz mutasyon grubunun genetik analizleri daha önceki bir tez çalışmasında (Sezgin 2017) yapılmış ve bu gruptaki katılımcıların mutasyon taşıdıkları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, GBA mutasyonu taşımadıklarının gösterilmesi için, sadece kontrol grubundaki kişilerden genetik materyal toplanarak hizmet alımı ile özel bir merkezde analizleri yapılmıştır.

Çalışmamızdaki genetik analizler; periferik kan örneklerinin toplanması ve DNA izolasyonu, polimer zincir reaksiyonu, dizi analizi için reaksiyonlar, kapiller elektroforez ve kapiller elektroforez sonuçlarının değerlendirilmesi olmak üzere 5 aşamadan oluşmuştur. Aşağıda her bir aşama ile ilgili ayrıntılı bilgiler yer almaktadır.

3.2.7.1. Periferik Kan Örneklerinin Toplanması ve DNA İzolasyonu

Kontrol grubundaki katılımcıların periferik kan örnekleri bir hemşire tarafından alınarak, mor kapaklı tüplerde (K3EDTA) toplanmıştır. Bu örneklerden DNA elde etmek üzere, 24 saat içerisinde, kapalı otomatik sistemde (MagNA Pure, Roche) DNA izolasyonları yapılmıştır. DNA'nın konsantrasyon ve saflık ölçümleri spektrofotometrik yöntemlerle yapılmıştır (Nanodrop:1000; Thermo Fischer Scientific, Wilmington, DE). Örnekler daha sonraki işlemler için -20°C'de dondurularak saklanmıştır.

3.2.7.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Kontrol grubunda GBA geninde mutasyon olup olmadığının tespit edilmesi için öncelikle bu bölgelere özgü primerler sentez edilmiştir. Her bir primer çifti için bir protokol tasarlanmış ve PZR işlemleri bu protokole göre yapılmıştır. Her bir PZR'nin içeriği için; 1X tampon solüsyonu [10X (NH₄)₂SO₄] (ThermoScientific), 25 mM MgCl₂ (ThermoScientific), % 0-10 DMSO (Biomatik Corporation), 200 µM dNTP (ThermoScientific), 0,2/0,5µM, ileri ve geri primerler ve 0,5 U Taq polimeraz enzimi (ThermoScientific) ve 200 ng DNA kullanılmıştır. Bu karışım, bidistile su (dH₂O) ile 50 µl'ye tamamlanarak hazırlanmıştır. Bu çalışmalar buz üzerinde yapılmıştır. Tüm PZR çalışmalarında amplifiye edilen bölgelerin her biri, DNA içermeyen bir kontrol PZR (negatif kontrol) ile birlikte çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan primerler, bu primerlerin çoğaltıkları ekzonlar ve dizileri (sekansları) Tablo 3-3'te gösterilmiştir.

Polimeraz zincir reaksiyonu işlemleri, termal döngü cihazında (MJ Research PTC-200 ve DNA Engine-BIORAD-T100) tasarlanan protokole uygun programla yapılmıştır (95°C de 10 dakikalık ilk denatürasyon, ardından 95°C de 30 sn denatürasyon, primerlerin Temperature of Melting (T_m)'e göre değişen 64°C den 52°C ye kadar ve 30 saniyelik bağlanma ısılarında ve 70°C de 45-90 saniye (1 kb / 1 dk) uzama basamaklarından oluşan toplam 35-40 döngü ve son olarak 70°C de 10 dk'lık uzama süresi). Polimeraz zincir reaksiyonu sonrasında amplifikasyon ürünlerinden 5 µl alınarak, 50 baz çiftlik (bç) merdiven markörü (Sigma) ile birlikte 8 µg/ml etidyum bromür içeren % 1,2'lik agaroz (Sigma) jelde, 1X TBE tamponunda, 120 V da, 20 dakika yürütülerek beklenen baz çift uzunluğuna göre ayrılması sağlanmıştır. Ultraviyole ışık altında elde edilen bantlar görüntülenmiş ve kayıt edilmiştir.

Jelde amplifikasyonu saptanan ürünlere enzimatik PZR saflaştırması yapılması için Exonuclease-I (Lot:00173016-Thermo Scientific) enzimi ve Rapid Alkaline Fosfataz (04898133001-Roche) enzimi kullanılmıştır. Termal döngü cihazında PZR protokolü ile 37 °C de 15 dakika, 85°C de 15 dakika ve ardından 4°C ye getirilmiştir. Ürünler saflaştırıldıktan sonra cihazdan alınmış ve bir sonraki işlem olan dizi PZR'ye kadar karanlıkta ve +4°C'de saklanmıştır.

Tablo 3-3: Polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan GBA geni primerleri

Primerin Adı	Çoğaltıldığı Ekzon	Sekansı
GBA- F1Y		5'-CAT TCT CCA TGC AAA TCT GTG TTC T-3'
GBA- R1	Ekzon 2-3	5'-CCA CTG CAC TCC AGC CCA-3'
GBA-F2Y		5'-CAT GCT GGC AAG GCA GGT-3'
GBA -R2	Ekzon 4-5	5'-GGG AGA TCA CAC CAC TGC ACT-3'
GBA-F2SEQ		5'-GGA GTT TCC CGC TGG GTA CT-3'
GBA-F3Y		5'-GGG TTC AGG TGA TTC TCC TGT CT-3'
GBA-R3Y		5'-GGG TCA ACT GAT TCT CCC TTC TCA-3'
GBA-F3		5'- CAG GTG CCA GCC TCC ACA-3'
GBA-F3seq1	Ekzon 6-8	5'-GAT GCA CTG GTT GGG CT-3'
GBA-F3seq2		5'-CAG GTG TGA GCC ACC ACA-3'
GBA-F4Y		5'-GAG CGA GAC TCC ATC TCG A-3'
GBA-R4		5'- CGC ATG TTC ACA TAA GCA T-3'
GBA-F4seq-1		5'-CCT ACA ACA GGA ACT AGA-3'
GBA-F4seq-2	Ekzon 9-12	5'-GTG ACC CTT ACC TAC ACT CT-3'
GBA-F4seq-3		5'-GGA GTT ATG GGG TGG GT-3'
GBA-R4seq-4		5'-CTG GGA AGT GGG CTG AAG A-3'

3.2.7.3. Dizi Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile çoğaltılan ve ardından saflaştırılan amplikonlar, dizi analizi için hazır hale getirilmiştir. Dizi analizi, ABI3500 otomatik sekiz kapilerli elektroforezde (Applied Biosystem) yapılmıştır. Dizi analizi reaksiyonu ise, saflaştırılan PZR ürünleri ile termal döngü cihazında (MJ Research PTC-200 ve DNA Engine-BIORAD-T100) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların tümü buz üzerinde yapılmıştır.

Her bir dizi PZR reaksiyonu için; PZR için gerekli kimyasalları içeren ve 5X tampon solüsyonu olan BigDye buffer, ddNTP ve AmpliTaq DNA polimeraz içeren Big

Dye v3.1, dizileme için seçilen PZR primeri (dizi okuma kalitesi için seçilen, PZR da kullanılan primerlerden biri ya da iki çifti ayrı yönlü olarak), saflaştırılmış PZR ürünü ve dH₂O ilavesiyle son hacmi 10µl olacak ürün-PZR karışımları, plak (plate - USA Scientific-800-522-8477) üzerinde bir kuyucuğa bir ürün gelecek şekilde hazırlanmıştır. Karışımlar termal döngü cihazında yürütülmüştür. Protokol, toplam 25 döngüde; 96°C de 10 saniye ile denatürasyon, 50°C de 5 saniye ile bağlanma ve 60°C de 4 dakika ile sonlanma basamakları olacak şekilde oluşturulmuştur. Dizi reaksiyon ürünleri, 4°C ye gelen cihazdan alınmıştır.

Dizi PZR'ının ardından, ürünlerinin kullanılmayan primer ve diğer reaktiflerden temizlenmesi için plak içerisindeki ürün başına 1 µl 125 mM EDTA, 1 µl 3M sodyum asetat ve 25 µl % 100 etanol eklenmiştir. Alüminyum koruyucu yapışkan bantla (seal) kapatılan plak, oda ısısında 15 dakika bekletilmiş ve 3810 rpm'de 45 dakika santrifüj yapılmıştır. Sonra da, plak üzerindeki koruyucu yapışkan bant açılarak kuyucuk ağızları üste gelecek biçimde çevrilmiştir ve 1100 rpm'de 30 sn. kısa santrifüj yapılmıştır. Bu işlemten sonra ise her bir kuyucuğa 35 µl % 70'lik etanol eklenmiştir. Plak, koruyucu yapışkan bant ile tekrar kapatılmış ve bu kez 3460 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Ardından, plak üzerindeki koruyucu yapışkan bant açılarak 1170 rpm'de 60 saniye kısa santrifüj yapılmıştır. Sonra da her bir kuyucuğa 10 µl injeksiyon buffer'ı [(dH₂O ya da HiDi formamid (Highly Deionized formamid)] eklenmiştir. Elde edilen örnekler 95 °C de 5 dakika denatüre edilmiş, 2 dakika buz üzerinde bekletilmiş ve ABI3500 cihazında yürütme işlemine geçilmiştir.

3.2.7.4. Kapiller Elektroforez

ABI3500 cihazı için uygun olan plak (USA Scientific-800-522-8477) her bir kuyuya saflaştırılan bir örnek gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Plak santrifüjü, (BIOSAN LMC300) 1200 RPM de 2 dakika ile yapılmıştır. Santrifüj bittiğinde, plak ABI3500 cihazına yerleştirilmiş ve yürütme işlemine geçilmiştir. Cihaz yürütme işleminde, kalibrasyonu yapılmış bir dizileme boya seti olması nedeniyle Dyeset tercih edilmiştir.

Ürünlerin kapiller elektroforezde yürütülmesi için; Yürütme voltajı: 13,4 kVolts, ön yürütme voltajı: 15 kVolts, injeksiyon voltajı:1,6 kVolts, yürütme süresi:2,520 saniye, ön yürütme süresi:180 saniye, injeksiyon zamanı: 8 saniye ve veri gecikmesi (data delay): 250 saniye olarak ayarlanmıştır.

3.2.7.5. Kapiller Elektrophorez Sonuçları ve Değerlendirmeleri

Değerlendirmeler, kapiller elektrophorezi sonucunda alınan piklerin rengine göre yapılmıştır. Elektropherogramdaki pik renkleri; Adenin için yeşil, Guanin için siyah, Sitozin için mavi ve Timin için kırmızı renk ile gösterilmiştir.

Piklerin analizi, bilgisayar ortamında ABI Sequencing Analysis v5.4 yazılım ve SeqScape v2.7 (ABI) programlarıyla yapılmıştır. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesi için ise UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu/index.html>) ve Ensembl Genome Browser (<http://www.ensembl.org/index.html>) başta olmak üzere çeşitli web sitelerinden yararlanılmıştır.

Analiz işlemi için SeqScape v2.7 programına bu sitelerden alınan referans diziler yüklenmiş, bu dizilere ait transkriptlerin ekson ve intron bölgeleri programa tanıtılmıştır. Dizileme işlemi yapıldıktan sonra, FASTA formatları alınan her bir olgu dizisi programa yüklenmiş ve tanıtılan referans diziler eşliğinde analiz edilmiştir.

Analiz sırasında; olgu dizisinin hedef gen bölgesi üzerindeki yeri, dizilendiği primerin yönünün doğruluğu (ileri ya da geri primer veya her ikisi), saflaştırma kalitesi, dizilenen baz sayısı, görüntülenen piklerin kalitesi ve yüksekliği, arka alan kirliliği olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeden sonra, sonuçların herhangi birinde sorun var ise dizileme işlemi sorun kaynağının yaşandığı aşama öncesinden itibaren tekrar yapılmıştır. SeqScape v2.7 programındaki analiz aşamasında elde edilen olgu dizisi ile referans dizi karşılaştırılmış ve sonra da tanımlanmış değişimler NCBI Entrez SNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP), HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php>) ve ENSEMBL GeneSNPView (www.ensembl.org/genesnpview) gibi veritabanları kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.2.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması

Manyetik rezonans görüntüleme verilerinin toplanması için, İ.Ü. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörogörüntüleme Birimi'ndeki 3 Tesla MR cihazı (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) kullanılmıştır. Bu cihazın kafa bölgesine özel 32 kanallı kafa bobini aracılığı ile GBA grubundaki katılımcıların yapısal (anatomik) ve fonksiyonel MRG verileri toplanmıştır.

Verilerin toplanması için, MRG cihazına sırtüstü yatar pozisyonda yerleştirilen katılımcıların kafa hareketlerini en aza indirmek üzere, kafaları destekleyici süngerlerle sabitlenmiştir. Fonksiyonel MRG verisinin kaydı sırasında, katılımcılardan mümkün olduğu kadar hareketsiz kalmaları ve gözlerini kapalı tutmaları istenmiştir.

Manyetik rezonans görüntüleme veri toplama işleminde öncelikle; T1 ağırlıklı yapısal veriler kaydedilmiştir. Yapısal veriler, veri analizinde kullanılmasının yanı sıra katılımcılarda çalışmadan dışlanmalarını gerektirecek herhangi bir anatomik bozukluk ya da lezyonunun bulunup bulunmadığının incelenmesi için de kullanılmıştır. Bu inceleme, bir nöroloji uzmanı tarafından manuel olarak yapılmıştır. Yapısal verilerin kaydından sonra dd-fMRG verisi kaydedilmiştir.

Yapısal MRG verisi için, yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı 3D TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile; toplam kayıt süresi= 5:55 dakika, TR (time of repetition) = 8,4 ms, TE (time of echo) = 3,9 ms, yatırma açısı (flip angle) = 8°, kesit sayısı= 180, kesit kalınlığı= 1 mm (boşluksuz), voksel boyutu= 1 mm³, görüş alanı (field of view, FOV) = 250 x 250 mm olacak şekilde aksiyal planda kaydedilmiştir.

Fonksiyonel MRG verileri T2* ağırlıklı eko-planar görüntüleme (echo planar imaging, EPI) sekansı ile; toplam kayıt süresi= 07:32 dakika, TR= 2000 ms, TE= 30 ms, yatırma açısı= 77 °, kesit sayısı= 36, kesit kalınlığı= 1 mm (boşluksuz), voksel boyutu= 2x2x4 mm³, görüş alanı (FOV)= 224x240 mm, veri toplama matrisi= 112 x 177 olacak şekilde aksiyal planda kaydedilmiştir.

3.2.9. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

Dinlenim durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme verilerinde, ön işleme aşamalarının ardından tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu aşamalarla ilgili detaylı bilgiler aşağıda yer almaktadır.

3.2.9.1. Ön İşleme

Fonksiyonel bağlantısallık analizine, hem ilgilenmediğimiz değişkenlerin veri setinden çıkarılması hem de katılımcılar arasında standardizasyon sağlanması amacıyla ön işleme aşaması ile başlanmıştır. Her bir katılımcının verilerine ayrı ayrı uygulanan bu aşama ile veriler daha ileri analiz aşamaları için hazır hale getirilmiştir.

Ön işlemlerde, öncelikle; orijinali DICOM formatında kaydedilmiş olan T1 ağırlıklı anatomik MRG verisi ve T2* ağırlıklı fonksiyonel MRG verisi “NIfTI” formatına çevrilmiştir.

Ön işlemlenin yapılabilmesi için, MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) (<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>) ortamında çalışan bir yazılım olan CONN (functional connectivity toolbox v.18.b) kullanılmıştır. Bu yazılım, SPM12 (Statistical Parametric Mapping, İstatistiksel Parametrik Haritalama) (Friston ve ark. 1995) yazılımının standart ön işleme aşamalarını kullanmaktadır.

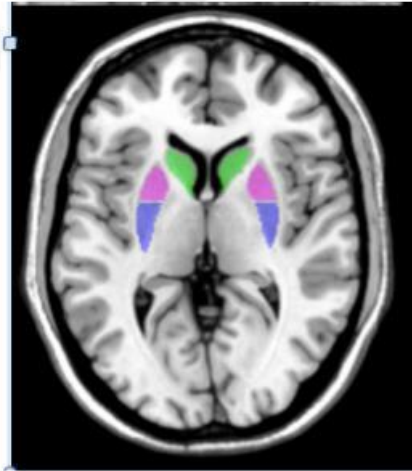
Ön işlemlenin alt basamakları sırasıyla şöyledir:

- **Yeniden hizalama (Realignment):** Fonksiyonel veri kaydı sırasında, katılımcılar kafalarını hareket ettirebilmekte ve hareketlerinden kaynaklanan artefaktlar oluşmaktadır. Bu işlem bu artefaktları düzeltmek amacıyla yapılmıştır.
- **Aykırı (Outlier) volümlerin belirlenmesi ve ayıklanması (Scrubbing):** Yeniden hizalanmış olan fonksiyonel veriler kullanılarak, verilerdeki aykırı volümler ART yazılım paketi tarafından belirlenmiştir. Bunun için önce, art arda gelen iki volüm arasındaki global sinyal farkı ve ardışık çekimler arası yer değiştirme (framewise displacement, FD) hesaplanmıştır. Aykırı fonksiyonel volümlerin belirlenmesi için, FD’nin 0,9 mm’den fazla olması veya global sinyalin ortalamadan beş standart sapma daha fazla olması şeklinde kriterler kullanılmıştır. 214 olan toplam fonksiyonel volüm adedinin % 20’sinden fazla (>43) aykırı volümü olan katılımcı bulunmamıştır. Aykırı volümlerin etkisini gidermek için, bağlantısallık analizinin gürültü temizleme (denoising) adımıdaki regresyon yöntemi kullanılmıştır.
- **Bölütleme (Segmentation) ve Normalizasyon (Normalization):** Bölütleme aşamasında; fonksiyonel ve anatomik görüntüler gri madde, ak madde ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) olmak üzere üç kısma ayrılmıştır. Normalizasyon aşamasında ise; her bir katılımcının dd-fMRG ve anatomik verileri, kişinin kendi uzayından Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute, MNI) standart uzayına taşınmıştır.

- **Yumuşatma (Smoothing):** Sinyal-gürültü oranının artırılması ve mekânsal hataların azaltılması amacıyla uygulanan bu aşamada, fonksiyonel verideki her bir vokselin değeri, o voksele komşu voksellerin ağırlıklı ortalaması alınarak yeniden oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki yumuşatma aşaması; yarı-doruk genişliği (Full Width at Half Maximum, FWHM) 8 mm olan izotropik Gauss-tipi çekirdek (kernel) ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.9.2. Nöropsikolojik Test Verileri ile Fonksiyonel Bağlantısallık Arasında Tohum Temelli Regresyon Analizi

Bu çalışmadaki tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizinin yapılabilmesi için, CONN (functional connectivity toolbox v.18.b) yazılımı kullanılmıştır (Whitfield-Gabrieli ve Nieto-Castanon 2012). Tohum bölgeleri, daha önce Sezgin ve ark. (2021)'nin asemptomatik GBA mutasyonu taşıyıcıları ile yürüttükleri çalışma temel alınarak; bilateral kaudat çekirdek, anterior ve posterior putamen (toplam 6 tohum bölgesi) olarak seçilmiştir (Şekil 3-1).



Şekil 3-1: Tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi için belirlenen tohum bölgelerinin aksiyal kesitte gösterimi (Sezgin ve ark. (2021 p.562)'den değiştirilerek).

Yeşil: kaudat çekirdek, pembe: anterior putamen, mor: posterior putamen

Bu analiz; gürültü temizleme (denoising) aşaması, birinci seviye analiz ve ikinci seviye analiz olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Analizin ilk aşamasında, fonksiyonel veriye 0,01-0,1 Hz aralığında bant geçiren filtre uygulanarak verideki istenmeyen gürültü giderilmiştir. Ayrıca ak madde, beyin omurilik sıvısı,

hareket parametreleri, aykırı hacimlerin etkisi ve dinlenme durumunun ana etkisinden kaynaklı karıştırıcı değişkenlerin etkisi de veriden çıkarılmıştır. Birinci seviye analizde; her bir tohum bölgesinin tüm beyin vokselleri ile arasındaki korelasyon katsayıları hesaplanmış ve bu korelasyon katsayıları (r değerleri) Fisher transformasyonu kullanılarak Z değerine çevrilmiştir. İkinci seviye analizde ise, GBA grubunda, seçilen tohum bölgelerinin tüm beyinle olan bağlantısallık değişimlerinin nöropsikolojik testlerden elde edilen kompozit puanlar ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi; küme oluşturma yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$ ve küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca, toplam tohum bölgesi miktarı (6 tohum bölgesi) ile kompozit skor sayısı çarpımına göre, yapılan çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve anlamlılık eşiği $p_{FWE-corr} < 0,0017$ ($0,05/30$) olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın bu kısmında, istatistiksel analizlerden elde edilen veriler dört bölümde sunulmuştur. İlk bölümde, gruplara ait demografik değişkenlerle ilgili verilere; ikinci bölümde, katılımcılara uygulanan tarama testleri ve nöropsikolojik testlerle ilgili bulgulara; üçüncü bölümde, genetik analiz sonuçlarına; son bölümde ise, nöropsikolojik test verileri ile fonksiyonel bağlantısallıkla ilgili veriler arasındaki regresyon analizine dair bulgulara yer verilmiştir.

4.1. Demografik Değişkenlere İlişkin Bulgular

Çalışmaya heterozigot GBA mutasyonu grubundan 16 ve sağlıklı kontrol (SK) grubundan 18 kişi olmak üzere toplam 34 kişi katılmıştır. Her iki grupta da sol eli baskın birer erkek katılımcı bulunmaktadır, diğer katılımcıların tümünde sağ el baskınlığı vardır. Heterozigot GBA mutasyon grubu ve SK grubunun cinsiyet dağılımları ki-kare analizi ile incelenmiştir ve gruplar arasında bu değişken açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2(1) = 0,002$, $p > 0,05$). Bu analize ilişkin sonuçlar Tablo 4-1’de verilmiştir.

Tablo 4-1: Glukoserebrosidaz mutasyon grubu ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet değişkenine göre dağılımı

Cinsiyet	GBA-mut (n=16)	SK (n=18)	χ^2	p
<i>Kadın</i>	9 (% 56,2)	10 (% 55,6)	0,002	0,968
<i>Erkek</i>	7 (% 43,8)	8 (% 44,4)		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol

Yaş değişkeninin gruplara göre farklılaşıp farklılaşmadığını ortaya koymak için yapılan bağımsız gruplar için t-testi sonucunda, GBA mutasyon grubunun yaş ortalaması ($44,81 \pm 7,73$, aralık: 31-58) ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ($43,22 \pm 8,05$, aralık: 30-60) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t(32) = 0,586$, $p=0,562$). Yapılan Mann-Whitney U analizi ile gruplar arasında eğitim süresi açısından anlamlı fark olmadığı da gösterilmiştir (GBA-mut: $9,75 \pm 4,82$, aralık: 4-15, medyan: 9,50; SK: $10,38 \pm 4,29$ aralık: 5-15 medyan:12; $U(32) = 136,5$ $p > 0,05$) (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Glukoserebrosidaz mutasyon grubu ve sağlıklı kontrol grubunun eğitim sürelerine göre karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	U	p
Eğitim Süresi	GBA-mut	16	17,03	272,5	136,5	0,787
	SK	18	17,92	322,5		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol

4.2. Tarama Testleri ve Ölçekleriyle İlgili Bulgular

Tarama testleri ve ölçekleriyle ilgili analiz sonuçları Tablo 4-3'te verilmiştir.

Tablo 4-3: Tarama testleri ve ölçekleriyle ilgili ölçümlerin Mann-Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Tarama Testi/ Ölçeği	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	U	p
MMDD	GBA-mut	16	17,84	285,50	138,50	0,841
	SK	18	17,19	309,50		
AKM-R	GBA-mut	16	15,22	243,50	107,50	0,207
	SK	18	19,53	351,50		
Oryantasyon ve Dikkat	GBA-mut	16	16,09	257,50	121,50	0,398
	SK	18	18,75	337,50		
Bellek	GBA-mut	16	16,63	266,00	130,00	0,626
	SK	18	18,28	329,00		
Akıcılık	GBA-mut	16	14,91	238,50	102,50	0,143
	SK	18	19,81	356,50		
Dil	GBA-mut	16	14,91	238,50	102,50	0,139
	SK	18	19,81	356,50		
Görsel-Mekansal	GBA-mut	16	17,34	277,50	141,50	0,897
	SK	18	17,64	317,50		
BDE	GBA-mut	16	22,09	353,50	70,50	0,011
	SK	18	13,42	241,50		
BAE	GBA-mut	16	16,84	269,50	133,50	0,714
	SK	18	18,08	325,50		
ADÖ	GBA-mut	16	21,31	341,00	83,00	0,033
	SK	18	14,11	254,00		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, MMDD: Mini Mental Durum Değerlendirmesi, AKM-R: Addenbrook Kognitif Muayenesi-Revize Edilmiş (Addenbrook Cognitive Examination- Revised – ACE-R), BDE: Beck Depresyon Envanteri, BAE: Beck Anksiyete Envanteri, ADÖ: Apati Değerlendirme Ölçeği

Koyu renkle gösterilen p değerleri $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılık göstermektedir,

Grupların tarama testlerinin sonuçları açısından farklılaşıp farklılaşmadığını değerlendirmek amacıyla yapılan Mann-Whitney *U* testi sonucunda, iki grup arasında BDE puanları ($U(32) = 70,50$, $p = 0,011$) ve ADÖ puanları ($U(32) = 83$, $p = 0,033$) açısından anlamlı fark olduğu bulunmuştur (Tablo 4-3). Glukoserebrosidaz mutasyon grubunun BDE puanları ($9,18 \pm 5,00$, aralık: 1-15, medyan: 10) SK grubunun puanlarına ($4,72 \pm 3,10$, aralık: 0-12, medyan: 4) göre anlamlı düzeyde fazladır. Apati açısından bakıldığında da GBA grubunun puanları ($24,87 \pm 5,07$, aralık: 18-35, medyan: 25) SK grubunun puanlarına ($21,88 \pm 4,21$, aralık: 18-33, medyan: 20) göre anlamlı düzeyde yüksektir. Yine Mann-Whitney *U* test analizine göre, gruplar arasında, MMDD, AKM-R toplam, AKM-R oryantasyon ve dikkat, AKM-R bellek, AKM-R akıcılık, AKM-R dil, AKM-R görsel-mekansal işlevler ve BAE puanları açısından anlamlı farklar bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-3).

4.3. Nöropsikolojik Testlerle İlgili Bulgular

4.3.1. Dikkat Testleriyle İlgili Bulgular

Bağımsız gruplar için t-test analizi sonucunda WYZÖ-R düz sayı dizisi puanı ve WYZÖ-R sayı dizisi toplam puanı için gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Dikkat testlerine ait ölçümlerin t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Dikkat Testleri	GBA-mut	SK	<i>t</i>	<i>p</i>
	(n=16) Ortalama±SS	(n=18) Ortalama±SS		
WYZÖ-R Düz Sayı Dizisi Puanı	$5,750 \pm 1,914$	$6,555 \pm 2,175$	-1,140	0,263
WYZÖ-R Sayı Dizisi Toplam Puanı	$11,375 \pm 3,442$	$12,444 \pm 4,355$	-0,787	0,437

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, WYZÖ-R Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği-Revize edilmiş formu

Mann-Whitney *U* testi sonucunda ise, GBA grubunun İST-A Formu tamamlama süresi (aralık: 25-262, medyan: 40,5) SK grubununkine (aralık: 22-57, medyan: 35) göre anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur ($U(32) = 81,00$, $p=0,029$). WYZÖ-R en

uzun düz sayı dizisi puanı, WYZÖ-R ters sayı dizisi puanı, WYZÖ-R en uzun ters sayı dizisi puanı, İST-A Formu hata sayısı açısından ise GBA mutasyon grubu ile SK grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Dikkat testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney U test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Dikkat Testleri	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	U	p
WYZÖ-R Düz Sayı Dizisi- En Uzun	GBA-mut	16	16,81	269,00	133,00	0,685
	SK	18	18,11	326,00		
WYZÖ-R Ters Sayı Dizisi Puanı	GBA-mut	16	17,03	272,50	136,50	0,793
	SK	18	17,92	322,50		
WYZÖ-R Ters Sayı Dizisi- En Uzun	GBA-mut	16	16,66	266,50	130,50	0,629
	SK	18	18,25	328,50		
IST-A Süre	GBA-mut	16	21,44	343,00	81,00	0,029
	SK	18	14,00	252,00		
İST-A Hata	GBA-mut	16	19,19	307,00	117,00	0,058
	SK	18	16,00	288,00		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, WYZÖ-R: Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği-Revize edilmiş formu, IST-A: İz Sürme Testi-A Formu

Koyu renkle gösterilen p değeri $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılık göstermektedir.

4.3.2. Yürütücü İşlev Testleriyle İlgili Bulgular

Grupların semantik akıcılık, fonemik akıcılık, eylem akıcılığı, LKT-doğru sayısı, LKT-hamle sayısı puanları bağımsız gruplar için t-test ile analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda, GBA grubunun semantik akıcılık puan ortalamaları ($17,75 \pm 5,02$) SK grubununkine ($23,33 \pm 5,37$) göre anlamlı düzeyde azdır ($t(32) = -3,115$, $p = 0,004$). Yine GBA grubunda eylem akıcılığı puan ortalamaları ($11,00 \pm 5,93$) SK grubununkilere ($16,05 \pm 5,06$) göre anlamlı düzeyde düşüktür ($t(32) = -2,888$, $p = 0,006$). Fonemik akıcılık, LKT-doğru sayısı ve LKT-hamle sayısı açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: Yürütücü işlev testlerine ait ölçümlerin t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Yürütücü İşlev Testleri	GBA-mut (n=16) Ortalama±SS	SK (n=18) Ortalama±SS	<i>t</i>	<i>p</i>
Semantik Akıcılık	17,75 ± 5,02	23,33 ± 5,37	-3,115	0,004
Fonemik Akıcılık	35,87 ± 16,28	42,94 ± 14,86	-1,323	0,195
Eylem Akıcılığı	11,00 ± 5,93	16,05 ± 5,06	-2,888	0,006
LKT– Doğru Sayısı	3,81 ± 1,75	4,33 ± 2,02	-0,795	0,433
LKT– Hamle Sayısı	36,56 ± 12,54	31,11 ± 18,30	1,000	0,325

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, LKT: Londra Kulesi Testi

Koyu renkle gösterilen *p* değerleri $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılık göstermektedir.

Grupların yürütücü işlevler alanındaki diğer test puanları ise Mann-Whitney *U* testi ile analiz edilmiştir. İST-B Formu ile ilgili puanlara bakıldığında, GBA grubunun İST-B Formu hata sayıları (aralık: 0-4, medyan: 0,50) SK grubununkine (aralık: 0-1, medyan: 0,0) göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır ($U(32) = 79,50, p = 0,004$). İST-B Formu’ndeki süre ve İST B-A süre farkı açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-7). LKT ile ilgili puanlara bakıldığında ise, iki grup arasında sadece LKT toplam kural ihlali puanı açısından fark bulunmuştur. Glukoserebrosidaz mutasyon grubunun LKT’deki toplam kural ihlali (aralık: 0-4, medyan: 1) SK grubununkine (aralık: 0-3, medyan: 0,0) göre anlamlı düzeyde fazladır ($U(32) = 84,50, p = 0,025$). LKT’nin diğer puan türleriyle (başlatma süresi, tamamlama süresi, zaman aşımı, 1. tip kural ihlali, 2. tip kural ihlali) ilgili olarak iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4-7). Yine Mann-Whitney *U* testi analizi sonucunda; Stroop Test puan türleri (enterferans süresi, hata puanı, spontan düzeltme puanı) ve sözel akıcılık testlerindeki perseverasyonlar (semantik akıcılık perseverasyon puanı, fonemik akıcılık perseverasyon puanı, eylem akıcılığı perseverasyon puanı) açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Yürütücü işlev testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney U test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Yürütücü İşlev Testleri	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	U	p
İST- B Süre	GBA-mu	16	20,03	320,50	103,50	0,162
	SK	18	15,25	274,50		
İST-B Hata	GBA-mut	16	21,53	344,50	79,50	0,004
	SK	18	13,92	250,50		
İST B-A Süre Farkı	GBA-mut	16	18,19	291,00	133,00	0,704
	SK	18	16,89	304,00		
Stroop Test – Enterferans Süresi	GBA-mut	16	18,28	292,50	131,50	0,666
	SK	18	16,81	302,50		
Stroop Test - Hata Sayısı	GBA-mut	16	18,81	301,00	123,00	0,382
	SK	18	16,33	294,00		
Stroop Test – Spontan Düzeltme	GBA-mut	16	19,88	318,00	106,50	0,174
	SK	18	15,39	277,00		
Semantik Akıcılık - Perseverasyon	GBA-mut	16	15,38	246,00	110,00	0,170
	SK	18	19,39	349,00		
Fonemik Akıcılık - Perseverasyon	GBA-mut	16	18,25	392,00	132,00	0,645
	SK	18	16,83	303,00		
Eylem Akıcılığı - Perseverasyon	GBA-mut	16	16,59	265,50	129,50	0,543
	SK	18	18,31	329,50		
LK T– Başlatma Süresi	GBA-mut	16	15,63	250,00	114,00	0,300
	SK	18	19,17	345,00		
LKT-Tamamlama Süresi	GBA-mut	16	19,00	304,00	120,00	0,408
	SK	18	16,17	291,00		
LKT – Zaman Aşımı	GBA-mut	16	20,34	325,50	98,50	0,077
	SK	18	14,97	269,50		
LKT– Toplam Kural İhlali	GBA-mut	16	21,22	339,50	84,50	0,025
	SK	18	14,19	255,50		
LKT – 1, Tip Kural İhlali	GBA-mut	16	20,00	320,00	104,00	0,085
	SK	18	15,28	275,00		
LKT – 2, Tip Kural İhlali	GBA-mut	16	19,63	314,00	110,00	0,155
	SK	18	15,61	281,00		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, İST: İz Sürme Testi, İST-B: İz Sürme Testi-B Formu, LKT: Londra Kulesi Testi.

Koyu renkle gösterilen p değerleri $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılık göstermektedir.

4.3.3. Dil Testleriyle İlgili Bulgular

Dil işlevlerinden adlandırmayla ilgili test puanlarının gruplara göre farklılaşıp farklılaşmadığını değerlendirmek için Mann-Whitney *U* testi analizi yapılmıştır ve bu analize ilişkin sonuçlar Tablo 4-8’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, BAT’ın kendiliğinden adlandırma, semantik ipucuyla adlandırma, fonemik ipucuyla adlandırma, kendiliğinden ve semantik ipucuyla adlandırma, toplam adlandırma puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) Cevap olarak adlandırma puanı açısından da iki grup arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: Dil testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney *U* test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Dil Testleri	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	<i>U</i>	<i>p</i>
Boston Adlandırma Testi						
<i>Kendiliğinden</i>	GBA-mut	16	15,78	252,50	116,50	0,340
	SK	18	19,03	342,50		
<i>Semantik İpucuyla</i>	GBA-mut	16	19,22	307,50	116,50	0,245
	SK	18	15,97	287,50		
<i>Fonemik İpucuyla</i>	GBA-mut	16	16,16	258,50	122,50	0,418
	SK	18	18,69	336,50		
<i>Kendi + Semantik İpucuyla</i>	GBA-mut	16	15,81	253,00	117,00	0,349
	SK	18	19,00	342,00		
<i>Toplam</i>	GBA-mut	16	15,13	242,00	106,00	0,186
	SK	18	19,61	353,00		
Cevap Olarak Adlandırma	GBA-mut	16	15,72	251,50	115,50	0,110
	SK	18	19,08	343,50		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol

4.3.4. Görsel-Mekansal İşlev Testleriyle İlgili Bulgular

Bağımsız gruplar için t-test analizi sonucunda, BÇYBT puanı ve BYTT puanı için GBA mutasyon grubunun ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubunun ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: Görsel-mekansal işlev testlerine ait ölçümlerin t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Görsel-Mekansal İşlev Testleri	GBA-mut (n=16) Ortalama±SS	SK (n=18) Ortalama±SS	<i>t</i>	<i>p</i>
BÇYBT	20,18 ± 5,84	21,94 ± 5,240	-0,924	0,362
BYTT	43,93 ± 5,33	47,00 ± 4,563	-1,804	0,081

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, BÇYBT: Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi, BYTT: Benton Yüz Tanıma Testi

Mann-Whitney *U* testi analizi sonucunda; RKFT kopyalama puanı açısından iki grup arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: Görsel-mekansal işlev testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney *U* test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Görsel-Meksansal İşlev Testleri	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	<i>U</i>	<i>p</i>
RKFT – Kopyalama	GBA-mut	16	17,63	282,00	142,00	0,944
	SK	18	17,39	313,00		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, RKFT: Rey Karmaşık Figür Testi

4.3.5. Sözel ve Görsel Bellek Testleriyle İlgili Bulgular

Bağımsız gruplar için t-test analizi sonucunda, Öktem SBST anlık hatırlama puanı, WBÖ-R MBT anlık kendiliğinden hatırlama puanı ve RKFT gecikmeli hatırlama puanı için GBA mutasyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-11).

Bellekle ilgili diğer test puanlarına dair karşılaştırmalar Mann-Whitney *U* testi ile yapılmıştır. Buna göre, iki grup arasında Öktem SBST yanlış tanıma puanı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($U(32) = 98,00$, $p = 0,023$). GBA grubu (aralık: 0-1, medyan: 0,0) sağlıklı kontrol grubuna (aralık: 0-1, medyan: 0,0) göre daha fazla yanlış tanıma yapmıştır (Tablo 4-12). Öktem SBST'nin diğer puan türleriyle (öğrenme puanı, öğrenme yanışı, perseverasyon, gecikmeli kendiliğinden hatırlama, toplam hatırlama) ilgili olarak gruplar arasında anlamlı farka rastlanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-12).

Ayrıca; WBÖ-R MBT anlık toplam hatırlama, gecikmeli kendiliğinden hatırlama, gecikmeli toplam hatırlama puanları açısından GBA grubu ile SK grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-12). Rey Karmaşık Figür Testi'ne ait anlık hatırlama ve tanıma puanları açısından da iki grup arasında anlamlı fark çıkmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-12).

Tablo 4-11: Bellek testlerindeki ölçümlerin t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Bellek Testleri	GBA-mut (n=16) Ortalama±SS	SK (n=18) Ortalama±SS	t	p
Öktem SBST - Anlık Hatırlama	5,93 ± 2,01	6,77 ± 1,80	-1,284	0,208
WBÖ-R MBT Anlık Kendiliğinden Hatırlama	15,18 ± 4,88	16,05 ± 3,78	-0,583	0,564
RKFT – Gecikmeli Hatırlama	23,56 ± 7,34	24,77 ± 5,39	-0,554	0,583

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, Öktem SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, WBÖ-R MBT: Wechsler Bellek Ölçeği-Revize Edilmiş Formu Mantıksal Bellek Alt Testi, RKFT: Rey Karmaşık Figür Testi

Tablo 4-12: Bellek testlerine ait ölçümlerin Mann-Whitney U test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Bellek Testleri	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	<i>U</i>	<i>p</i>
Öktem SBST						
Öğrenme Puanı	GBA-mut	16	14,06	225,00	89,00	0,058
	SK	18	20,56	370,00		
Öğrenme Yanlışı	GBA-mut	16	17,22	275,50	139,50	0,868
	SK	18	17,75	319,50		
Perseverasyon	GBA-mut	16	17,69	283,00	141,00	0,876
	SK	18	17,33	312,00		
Gecikmeli Kendiliğinden Hatırlama	GBA-mut	16	16,00	256,00	120,00	0,384
	SK	18	18,83	339,00		
Toplam Hatırlama	GBA-mut	16	16,94	271,00	135,00	0,289
	SK	18	18,00	324,00		
Yanlış Tanıma	GBA-mut	16	20,38	326,00	98,00	0,023
	SK	18	14,94	269,00		
WBÖ-R MBT						
Anlık Toplam Hatırlama	GBA-mut	16	15,78	252,50	116,50	0,341
	SK	18	19,03	342,50		
Gecikmeli Kendiliğinden Hatırlama	GBA-mut	16	14,22	227,50	91,50	0,069
	SK	18	20,42	367,50		
Gecikmeli Toplam Hatırlama	GBA-mut	16	15,88	254,00	118,00	0,365
	SK	18	18,94	341,00		
RKFT						
Anlık Hatırlama	GBA-mut	16	16,84	269,50	133,50	0,717
	SK	18	18,08	325,50		
Tanıma	GBA-mut	16	19,13	306,00	118,00	0,360
	SK	18	16,06	289,00		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol, Öktem SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, WBÖ-R MBT: Wechsler Bellek Ölçeği-Revize Edilmiş Formu Mantıksal Bellek Alt Testi, RKFT: Rey Karmaşık Figür Testi

Koyu renkle gösterilen p değeri $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılık göstermektedir.

4.3.6. Beş Kognitif Alanla İlgili Kompozit Puanlara İlişkin Bulgular

İki grup, yürütücü işlevler için kompozit puanı açısından karşılaştırıldığında, GBA grubunun puan ortalamaları ($0,271 \pm 0,653$) SK grubunun puan ortalamalarına ($-0,241 \pm 0,429$) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($t(32) = 2,738$, $p = 0,010$) (Tablo 4-13). Ayrıca, sözel akıcılıklarıyla ilgili kompozit puanları karşılaştırıldığında GBA grubunununkiler ($-0,411 \pm 0,844$) SK grubunununkilere ($0,366 \pm 0,763$) göre anlamlı

düzeyde düşük bulunmuştur ($t(32) = -2,822$, $p = 0,008$) (Tablo 4-13). Glukoserebrosidaz mutasyon grubunun yürütücü işlevler-hata kompozit puanları ise SK grubununkine göre anlamlı düzeyde yüksektir ($U(32) = 81,00$, $p = 0,024$) (Tablo 4-14).

Tablo 4-13: Kognitif alanlara göre kompozit Z puanlarının t-test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Kognitif Alan	GBA-mut (n=16) Ortalama±SS	SK (n=18) Ortalama±SS	t	p
Dikkat	-0,191 ± 0,889	0,169 ± 0,814	-1,236	0,226
Yürütücü İşlevler	0,271 ± 0,653	-0,241 ± 0,429	2,738	0,010
Sözel Akıcılık	-0,411 ± 0,844	0,366 ± 0,763	-2,822	0,008
Görsel-mekansal İşlevler	-0,146 ± 0,758	0,130 ± 0,724	-1,090	0,284
Bellek	-0,180 ± 0,629	0,160 ± 0,510	-1,746	0,090

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol

Koyu renkle gösterilen p değerleri $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılık göstermektedir.

Dikkat, bellek, görsel-mekansal işlevler kompozit puanları açısından bağımsız gruplar için t-test ile karşılaştırıldıklarında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4-13). Mann-Whitney U testi ile yapılan analiz sonucunda da grupların dil işlevlerine ait kompozit puanları ve beş kognitif alanın tümünü temsil eden kompozit puanlarının anlamlı düzeyde farklılaşmadığı görülmüştür ($p > 0,05$) (Tablo 4-14).

Tablo 4-14: Kognitif alanlara göre kompozit Z puanlarının Mann-Whitney U test ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Kognitif Alanlar	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	U	p
Yürütücü İşlevler-Hata	GBA-mut	16	21,44	343,00	81,00	0,024
	SK	18	14,00	252,00		
Dil İşlevleri	GBA-mut	16	15,66	250,50	114,50	0,306
	SK	18	19,14	344,50		
Beş Kognitif Alan	GBA-mut	16	16,44	263,00	127,00	0,558
	SK	18	18,44	332,00		

GBA-mut: Glukoserebrosidaz mutasyonu, SK: sağlıklı kontrol

Koyu renkle gösterilen p değeri $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılık göstermektedir.

4.4. Genetik Analiz Sonuçları

Çalışmanın heterozigot GBA mutasyon grubunda yer alan katılımcıların genetik analiz sonuçları daha önce yapılan bir tez çalışmasında yer almaktadır ve izin alınarak Tablo 3-1’de verilmiştir. Bu gruptaki katılımcıların 10’unda (% 62,5) heterozigot p.L483P mutasyonu; 5’inde (% 31,25) heterozigot p.N409S mutasyonu, 1’inde (% 6,25) heterozigot p.A495P mutasyonu olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu katılımcıların ikisinin birden fazla heterozigot mutasyon taşıdığı görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubunda yer alan katılımcılardan ise GBA mutasyonu taşımadıkları çalışmamızda yapılan genetik analizler ile gösterilmiştir.

4.5. Nörolojik Değerlendirme Bulguları

Yapılan nörolojik muayenede 16 kişilik GBA mutasyon grubundaki hiçbir katılımcıda otonom bulgulara (REM UDB, ortostotik hipotansiyon, hiposmi, konstipasyon gibi) rastlanmazken, 2 kişide postüral tremora ve 5 kişide Myerson bulgusuna rastlanmıştır. BPHDÖ-III ile değerlendirildiklerinde ise, bu mutasyon grubundaki 2 kişinin puanı tremor nedeniyle 3 olarak bulunmuştur. Yine bu gruptaki 14 kişinin bu ölçekten aldıkları puan 0’dır.

4.6. Glukoserebrosidaz Mutasyon Grubunun Nöropsikolojik Test Verileri ile Fonksiyonel Bağlantısallık Arasında Tohum Temelli Regresyon Analizi Bulguları

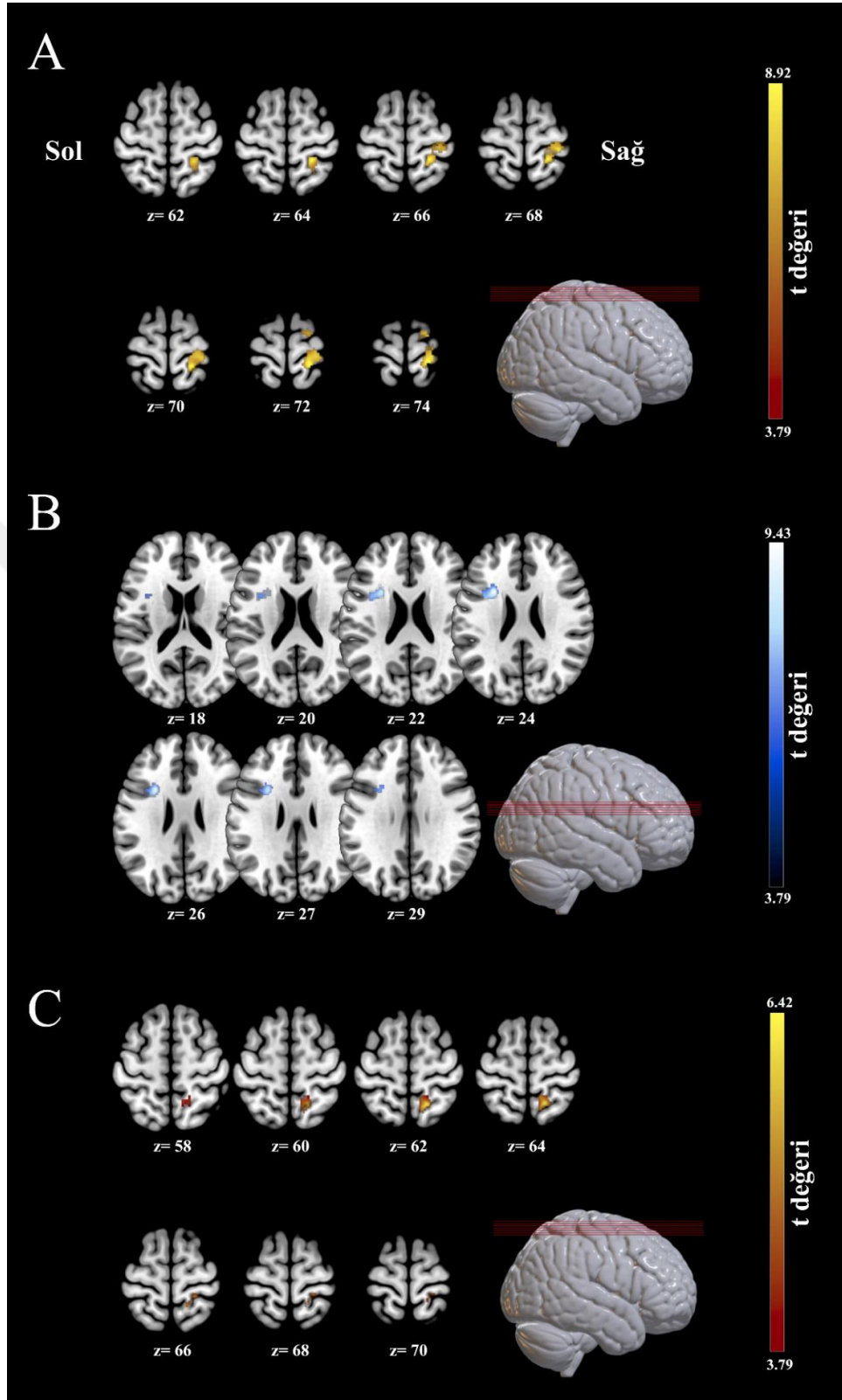
Nöropsikolojik testlere ait kompozit skorların etkilerine odaklanan regresyon analizi sonucunda, sol posterior putamen ile bellek, yürütücü işlevler ve akıcılık kompozit skorlarıyla ilişkili olarak bağlantısallık değişimleri gösteren bölgeler olduğu görülmüştür (Tablo 4-15).

Sol posterior putamen ile sağ postsantral girus, sağ presantral girus, sağ süperior frontal girus ve sağ süperior parietal girusu kapsayan (Şekil 4-1 A) 892 voksellik bir kümenin fonksiyonel bağlantısallığı kompozit bellek puanı ile pozitif bir ilişki göstermiştir ($T_{max}= 8,91$, $p_{-FWE} < 0,000001$). Sol posterior putamen ile sol inferior frontal operkulum ve sol inferior frontal girusun triangular parçasını kapsayan (Şekil 4-1 B) 315 voksellik bir kümenin fonksiyonel bağlantısallığının yürütücü işlevler kompozit puanı ile negatif bir ilişki içerisinde olduğu bulunmuştur ($T_{max}= 9,43$, $p_{-FWE} = 0,0013$). Son olarak, sol posterior putamenin sağ postsantral girus, sağ süperior parietal girus ve sağ preküneusu kapsayan (Şekil 4-1 C) 324 voksellik bir kümeyle olan fonksiyonel bağlantısallığının akıcılık kompozit puanı ile pozitif bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir ($T_{max}= 6,42$, $p_{-FWE} = 0,001$).

Tablo 4-15: Glukoserebrosidaz mutasyon grubunda sol posterior putamenin nöropsikolojik testlere ait kompozit puanlar ile ilişkili bağlantısallık değişimi gösterdiği bölgeler

Tohum bölgesi	Puan	Bağlantısallık değişimi gösteren bölgeler	İlişki türü	X, Y, Z koordinatları	Küme büyüklüğü	T_{max}	p_{FWE}
Sol posterior putamen	Bellek	Sağ postsantral girus, sağ presantral girus, sağ süperior frontal girus, sağ süperior parietal girus	Pozitif	20, -34, 74	892	8,91	<0,000001
	Yürütücü işlevler	Sol inferior frontal operkulum, sol inferior frontal girusun triangular parçası	Negatif	-26, 10, 24	315	9,43	0,0013
	Akıcılık	Sağ postsantral girus, sağ süperior parietal girus, sağ preküneus	Pozitif	16, -52, 62	324	6,42	0,001

T_{max} : Maksimum t-değeri



Şekil 4-1: Glukoserebrosidaz mutasyon grubunda sol posterior putamenin A) bellek, B) yürütücü işlevler, C) acıılık kompozit skorları ile ilişkili bağlantısallık değişimi gösterdiği bölgeler. Renk kodlaması t değerlerini temsil etmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, asemptomatik heterozigot GBA mutasyon taşıyıcılarının nöropsikolojik test performansları açısından sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterip göstermedikleri incelenmiştir. Ayrıca, GBA mutasyon grubu özelinde, beyinde belirlenen tohum bölgelerinin tüm beyinle olan bağlantısallıklarındaki değişimlerin nöropsikolojik test performansı ile olan ilişkisine de bakılmıştır.

Çalışmanın bu bölümünde, GBA mutasyon grubunun PH ve LCD açısından risk taşıdığı göz önüne alınarak; araştırmada kullanılan tarama testleri, ölçekler, nöropsikolojik testler ve nörogörüntüleme ile ilgili verilerin analizlerinden elde edilen sonuçlar ilgili literatür bağlamında tartışılmıştır.

5.1. Tarama Testleri ve Ölçeklerle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki gruplar arasında ileride detayları ile tartışılacağı üzere bazı kognitif işlevler açısından farklar olduğu bulunmuştur. Ancak, bu farkın AKM-R ve MMDD gibi tarama düzeyinde testler ile ortaya konamadığı görülmüştür. AKM-R toplam puanı ve bu testin alt test (oryantasyon ve dikkat, bellek, sözel akıcılık, dil, görsel-mekansal işlevler) puanları ve MMDD'deki puanlar açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında, asemptomatik heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcılarındaki kognisyonun MMDD'ye göre daha kapsamlı bir test olan AKM-R ile değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mini Mental Durum Değerlendirmesi'nin kullanıldığı çalışmalar ise bulunmaktadır ve bunlardan birinde (Beavan ve ark 2015), asemptomatik heterozigot GBA mutasyon taşıyıcıları ve kontroller iki yıl süre ile izlenmiş ve ilk değerlendirmelerinde aralarında fark bulunmazken, ikinci değerlendirmede GBA mutasyon taşıyıcılarının MMDD puanları anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır. Bu çalışmaya katılan 28 heterozigot GBA mutasyon taşıyıcısının yaş ortalaması 63,6 ve kontrollerinki ise 61,7 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması asemptomatik heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcıları için 44,81 (SS $\pm$ 7,73, ranj: 31-58) ve kontrol grubu için 43,22 (SS $\pm$ 8,05, ranj: 30-60) olmak üzere daha düşüktür. İki grup arasında AKM-R ve MMDD gibi kognisyonu ayrıntılı olarak değerlendirmeyen tarama testleri puanları açısından fark bulunmamış olması, yaşla ilişkili bir durum olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, Beavan ve ark.

(2015)'nın çalışmasında ilk değerlendirmede GBA mutasyon ve kontrol gruplarının MMDD puanları arasında fark bulunmayıp, ikinci değerlendirmede bulunması izlem çalışmasının önemini göstermektedir.

Aseptomatik heterozigot GBA mutasyon grubuyla yapılan bir başka çalışma ise Sezgin ve ark. (2021) tarafından yürütülmüştür ve grupların cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi açısından eşleştirildiği bu çalışmada, GBA mutasyon grubunun MMDD puanlarının kontrol grubunkinden daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, MMDD puanı ortalaması GBA mutasyon grubu (n=18) için 28,77 (SS $\pm$ 1,16 ve ranj 25-30) ve kontrol grubu (n=17) için 29,64 (SS $\pm$ 0,70 ve ranj 28-30) olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda MMDD puanları normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U ile karşılaştırılmıştır; ancak, t-test ile karşılaştırıldığında da sonuçların değişmediği görülmüştür ($t(32) = -0,650$, $p=0,52$). Bu testin puan ortalamaları GBA mutasyon grubu (n=16) için 28,75 (SS $\pm$ 1,77 ve ranj 24-30) ve kontrol grubu (n=18) için 29,05 (SS $\pm$ 0,87 ve ranj 28-30) olarak bulunmuştur. İki çalışmadaki katılımcı sayıları ve MMDD puan ortalamaları GBA mutasyon grubu ve kontrol grubu için birbirine oldukça benzer olmakla birlikte, Sezgin ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında iki grup arasında bu puan türü açısından anlamlı bir fark bulunmuşken, bizim çalışmamızda böyle bir fark ortaya çıkmamıştır. İki çalışmadaki sonuçların farklılığı, küçük gruplarla çalışılmış olmasına bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Depresyon, apati ve anksiyetenin PH'nin nonmotor belirtileri arasında sayıldığı (Sveinbjornsdottir 2016; Takamatsu ve ark. 2018) göz önüne alındığında; bu belirtiler açısından çalışmamızdaki GBA mutasyon grubunun kontrol grubundan farklılaşp farklılaşmadıklarını değerlendirmenin ve daha sonrası için bu grubu bu belirtiler açısından izlemenin uygun olacağı düşünülmüştür. Bu nedenle de depresyon, apati ve anksiyeteyi değerlendiren ölçekler kullanılmış ve GBA grubunun depresyon ile apati ölçeklerinden aldıkları puanların kontrol grubunkilere göre anlamlı düzeyde fazla olduğu bulunmuştur. Katılımcıların çalışmaya dahil edilebilmesi için kullanılan BDE puanlarına bakıldığında, GBA mutasyon grubundaki katılımcıların hiçbiri bu ölçekten klinik düzeyde depresyon için kesim puanı olarak kabul edilen 17 ve üstünde puan almamıştır (ortalama: 9,18, SS $\pm$ 5,009, ranj: 1-15). Ancak, bu ölçekteki puanlarının kontrol grubundaki katılımcıların puanlarına (ortalama: 4,7, SS $\pm$ 3,102, ranj: 2-12) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir. Apatiyi davranışsal, kognitif ve

emosyonel alanlar açısından değerlendiren ADÖ'nün Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmasında bir kesim puanı bildirilmese de, ölçekten alınan puanın artmasının apatinin şiddetinin arttığına işaret ettiği belirtilmektedir (Gülseren ve ark. 2001). Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 72 ve en düşük puan 18'dir, 39 ve üstündeki puanlar ise apati açısından risk oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda ADÖ puan ortalaması GBA mutasyon grubu için 24,87 ($SS \pm 5,07$, ranj: 18-35) ve kontrol grubu için 21,88'dir ($SS \pm 4,21$, ranj: 18-33). Bu veriler doğrultusunda her iki grup için de puanların, 39'un altında kaldığı ve klinik olarak apati düşündürecek bir düzeyde olmadığı söylenebilir. Ancak, Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldıklarında GBA mutasyon grubunun ADÖ'den aldıkları puanlar kontrol grubunkilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Glukoserebrosidaz mutasyon grubundaki katılımcıların tümünün Gaucher Hastalığı olan çocuk sahibi olduğu düşünüldüğünde, depresyon ve apati ölçeklerinden aldıkları puanların daha yüksek olması beklendik birer bulgu olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızın kontrol grubunda yer alan 18 katılımcıdan on beşinin çocuğu vardır ve bunlardan hiçbirinin kronik bir hastalığı bulunmamaktadır. Literatüre bakıldığında, çocuklarında kronik hastalık olan anne-babaların, çocukları sağlıklı olan anne-babalara göre depresyon düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildiren meta-analiz çalışmaları mevcuttur (Pinquart 2019; Cohn ve ark. 2020). Ancak, literatür tarandığında, apatiyi nöropsikiyatrik hastalıklar ve demans bağlamında ele alan çalışmalar (Chase 2011; Weiser ve Garibaldi 2015; Radue ve ark. 2019) olduğu görülmüş ama kronik hastalığı olan çocuk sahibi ebeveynlerde apatinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, bir gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında (den Brok ve ark. 2015) PH hastalarının yaklaşık % 40'ının apatiden etkilendiği bildirilmektedir. Bu nedenle, GBA grubunun apati açısından izlenmesi anlamlı olabilir.

Çalışmamızda kullanılan diğer bir ölçek olan BAE puanları açısından bakıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kronik hastalığı olan çocukların anne-babalarında, sağlıklı çocuğu olan anne-babalara göre anksiyete düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Cohn ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda da GBA mutasyon grubundaki anne-babaların çocuklarının Gaucher hastası olması, anksiyete yaratan bir faktör olarak düşünülmektedir. Ancak, bu çocukların enzim tedavisi alabiliyor olmaları, anne-babalarının anksiyeteleri ile başa çıkabilmelerini kolaylaştıran bir durum olabilir.

5.2. Nöropsikolojik Testlerin Sonuçlarıyla İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Glukoserebrosidaz mutasyon grubunun PH açısından risk taşıyor olması ve bu grubun ilerleyen dönemde de izlenerek takip edilebileceği düşünülerek, çalışmamızda nöropsikolojik değerlendirme için, Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu (MDS) tarafından PH'deki kognitif bozukluğu belirlemek üzere önerilen bir dizi nöropsikolojik test kullanılmıştır. Bu testlerin GBA mutasyon grubunun LCD riski açısından takibi için de uygun olduğu düşünülmüştür. Testler beş farklı kognitif alanı (dikkat, yürütücü işlevler, bellek, görsel-mekansal işlevler, dil) ve her bir alanı en az iki test ile değerlendirecek şekilde seçilmiştir. Asemptomatik GBA mutasyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu nöropsikolojik testlerdeki performansları açısından karşılaştırıldıklarında; görsel-mekansal işlevler ve dil işlevleriyle ilgili testlerin sonuçları açısından iki grup arasında anlamlı farklar bulunmazken; dikkat, yürütücü işlevler ve bellek alanıyla ilgili bazı test sonuçlarında anlamlı farklar elde edilmiştir. Ayrıca, kompozit puanlar açısından bakıldığında, iki grup arasında yürütücü işlevler kompozit puanı ve yürütücü işlevler başlığı altında incelenen sözel akıcılık ve hatalar ile ilgili kompozit puanlar açısından anlamlı farklar çıktığı görülmüştür. Dikkat, bellek, görsel-mekansal işlevler ve dil alanlarına ait kompozit puanlar açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır. Özetle, gruplar nöropsikolojik testlerde gösterdikleri performanslar açısından karşılaştırıldıklarında, GBA grubunun en belirgin olarak yürütücü işlevlerle ilgili ılımlı sayılabilecek güçlükler göstererek SK grubundan farklılaştığı söylenebilir.

Fengler ve ark. (2017, pg 1659), PH'nin prodromal dönemindeki kognitif değişiklikleri incelemek üzere hazırladıkları bir gözden geçirme çalışmasında, literatürde asemptomatik GBA mutasyonu taşıyıcılarında yürütücü işlevleri ve diğer kognitif alanları değerlendiren bir çalışma bulamadıklarını bildirmektedirler. Tarafımızdan yapılan literatür taramasında ise, Fengler ve ark. (2017)'nin çalışmasından sonra yayınlamış ve heterozigot GBA mutasyonu olan asemptomatik kişilerde nöropsikolojik testlerle kognisyonu değerlendiren iki çalışmaya (Moran ve ark. 2017; Moran ve ark. 2021) rastlanmıştır. Bunların dışında ise GBA mutasyonu taşıyıcısı olan PH'li gruplarla yapılmış çalışmalar (Alcalay ve ark. 2012; Mata ve ark. 2016) da vardır.

Aşağıda bu çalışmaların ayrıntılarına ve ilgili diğer çalışmaların bulgularına bizim çalışmamızla ilgili bulgular bağlamında yer verilmiştir.

5.2.1. Yürütücü İşlevlerle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Glukoserebrosidaz mutasyon grubunun, yürütücü işlevler alanında yer alan semantik akıcılık, eylem akıcılığı, İST-B hata ve LKT- toplam kural ihlali puanları açısından SK grubundan farklılaştığı görülmüştür. Ayrıca, yürütücü işlevleri bütün olarak temsil eden kompozit puan ve yürütücü işlevler alanında yer alan sözel akıcılık ve hatalarla ilgili kompozit puanlar açısından da iki grup arasında SK grubu lehine anlamlı farklar bulunmuştur. Aşağıda bu bulgularla ilgili tartışmalar yer almaktadır.

Sözel Akıcılıkla İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızın sözel akıcılıkla ilgili bölümünde gruplar arasında semantik akıcılık ve eylem akıcılığı açısından anlamlı fark bulunmuşken, fonemik akıcılık açısından anlamlı fark bulunmamıştır (bakınız Tablo 4-6). Glukoserebrosidaz mutasyon grubunun hayvan ismi sayma ile değerlendirilen semantik akıcılık ve insanların yaptıkları şeylerin sayılmasıyla değerlendirilen eylem akıcılığı puanları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Literatüre bakıldığında heterozigot GBA mutasyonu olan asemptomatik kişilerin sözel akıcılığını değerlendiren tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Moran ve ark. (2021) tarafından yürütülen bu çalışmada, asemptomatik olan 30 heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcısı ve bu grupla yaş, cinsiyet ve eğitim yılı açısından eşleştirilmiş taşıyıcı olmayan 49 kişilik bir kontrol grubunun semantik ve fonemik akıcılık testlerindeki performansları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Semantik akıcılık açısından bakıldığında, bu çalışma ile bizim çalışmamızın bulguları tutarlı gözükmemektedir. Ancak, çalışmalar arasında yaş ve eğitim düzeyi ortalamaları, cinsiyet ve mutasyon türlerinin dağılımı açısından farklılıklar bulunmaktadır. Moran ve ark. (2021)'nın çalışmasındaki mutasyon taşıyıcılarının yaş ortalamaları 53,93'tür, eğitim yılı ortalamaları 17,13'tür ve ayrıca bu kişilerin yaklaşık % 37'si kadındır ve yaklaşık % 77'si (23 kişi) hafif bir mutasyon olan N409S taşıyıcısıdır. Bizim çalışmamızdaki mutasyon grubunun yaş ortalaması (44,81) ve eğitim yılı ortalaması (9,75) daha düşüktür ve gruptaki katılımcıların % 52,6'sı kadındır ve %31,25'i N409S taşıyıcısıdır.

Demansı olmayan PH hastalarında sözel akıcılıkla ilgili çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, semantik ve fonemik akıcılığa dair çelişkili bulgular olsa da eylem akıcılığının ele alındığı araştırmaların büyük bir kısmında bu akıcılık türünün azaldığı bildirilmektedir. Piatt ve ark. (1999), demansı olan ve olmayan PH hastalarını hem birbirleriyle hem de sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; demansı olmayan PH'liler ile sağlıklı kontroller arasında eylem akıcılığı, semantik ve fonemik akıcılık açısından fark bulmazken, demansı olan PH grubunda, eylem akıcılığı daha belirgin olmak üzere, bu sözel akıcılık türlerinin tümünde anlamlı düzeyde azalma bulmuşlardır. Bu bulguyu, eylem akıcılığının PHD'de görülen ileri düzeydeki frontostriatal patofizyolojiye duyarlı bir ölçüm olması ile açıklamaktadırlar ve eylem akıcılığının bir yürütücü işlev göstergesi olabileceğini öne sürmektedirler. Cardona ve ark. (2013) ise, PH'de eylem akıcılığının hastalığın erken evrelerinden itibaren bozulduğunu ve eylem akıcılığı ile ilgili bozulmaların hastalığın erken göstergelerinden biri olarak düşünülebileceğini bildirmektedirler. Demansı olmayan PH'liler ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı daha güncel bir çalışmada (Rodrigues ve ark, 2015) da semantik ve fonemik akıcılık açısından gruplar arasında fark bulunmamış ama PH'lilerde eylem akıcılığının azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da GBA grubunda eylem akıcılığının azalmış olması anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilmekte ve bu grubun bu sözel akıcılık türü açısından izlenmesinin önemli olacağı düşünülmektedir.

Parkinson hastalığında sözel akıcılığın bozulmasını değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında (Henry ve Crawford 2004); demansı olmayan PH vakalarında semantik akıcılığın korunduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, literatürde daha tutarlı bir şekilde bozulduğu yönünde bir bulgu olduğu bildirilmektedir. Aynı meta-analiz çalışmasında, PH'lilerde fonemik akıcılığın korunduğu ama semantik akıcılığın bozulduğu yönünde bulgusu olan çalışmalar olduğundan da bahsedilmektedir. Bezdicek ve ark. (2016) da, II. Düzey testlerini kullandıkları çalışmalarında, PH-HKB ile sağlıklı kontrolleri ve ayrıca, PH-HKB ile PH-KN gruplarını ayırt etme potansiyeli en fazla olanın semantik akıcılık testi olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca, semantik akıcılığın temporal lob yapılarını ve hippokampusu aktive ettiğini gösteren fMRG çalışmaları olduğunu, demansı olmayan PH vakalarında temporo-parietal alanlardaki kortikal kalınlığın ve temporal lob bağlantısalılığının azaldığını, PH-HKB grubunda semantik akıcılığın azalmasıyla ilgili bulgularının da bununla uyumlu olduğunu söylemektedirler.

Demansı olmayan PH'lilerde semantik akıcılık puanlarının inferior ve orta frontal girustaki (BA 10, 46) ve temporal lobdaki birkaç alanın (BA 20, 21, 22, 38) gri madde densitesiyle korele olduğunu ama fonemik akıcılık puanları ile global beyin gri madde densitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını bildiren bir voksel temelli morfometri çalışması (Pereira ve ark. 2009) da vardır. Bu çalışmada, semantik akıcılık testlerinin PH'deki kortikal disfonksiyonu fonemik akıcılık testlerine göre daha iyi yansıttığı bildirilmektedir. Çalışmamızın GBA grubunda semantik akıcılığın azalmış olmasının da bahsedilen çalışmaların bulgularıyla uyumlu olduğu ve bu grubun semantik akıcılık açısından da takip edilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

Bregman ve ark. (2019), GBA mutasyonu olan LCD'li bir grubu, bu mutasyonu taşımayan LCD'li bir gruba ve AH'li bir gruba semantik ve fonemik akıcılık performansları açısından karşılaştırmışlardır. Semantik akıcılık performansları açısından üç grup arasında fark bulunmazken, mutasyon taşıyan LCD'li grubun fonemik akıcılık performansı AH'li gruptan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Yazarlar, fonemik akıcılık performansının GBA mutasyonu taşıyan LCD'liler için potansiyel bir işaretleyici olabileceğini bildirmektedirler. Johns ve ark. (2009) LCD grubuyla, FTD grubunun ve normal yaşlıların (kontrol grubu) yürütücü işlevlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında LCD grubunun fonemik akıcılık performanslarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulmuşlardır. Donaghy ve ark. (2018) LCD-HK ve AH-HKB grupları ile yürüttükleri çalışmalarında, fonemik akıcılık testleri (F, A, S harfleri ile) açısından bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken, LCD-HKB grubunda AH-HKB grubuna göre daha az olma yönünde bir eğilim olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da fonemik akıcılık (K, A, S harfleri ile) açısından iki grup arasında anlamlı fark çıkmamış olsa da GBA grubunun fonemik akıcılık puanlarının ortalaması ($35,87 \pm 16,28$), kontrol grubunun ortalamasına göre ($42,94 \pm 14,86$) daha düşüktür (bakınız Tablo 4-6). Ayrıca, yürütücü işlevler başlığı altında ele alınan ve sözel akıcılık için hesaplanan kompozit puana semantik akıcılık ve eylem akıcılığı puanlarının yanı sıra fonemik akıcılık puanı da dahil edilmiştir. Sözel akıcılık bu kompozit puanla bir bütün olarak değerlendirildiğinde, iki grup arasında kontrol grubu lehine anlamlı fark bulunmuştur (bakınız Tablo 4-13).

Donaghy ve ark. (2018)'nin çalışmasında, LCD-HKB grubunda Addenbrooke Kognitif Muayenesi'nin sözel akıcılık alt boyutundaki puanların AH-HKB grubuna göre

daha düşük olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda ise AKM-R'deki sözel akıcılık puanı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. AKM-R'deki sözel akıcılık puanı semantik akıcılığı hayvan sayma ile değerlendirirken, fonemik akıcılığı sadece bir harf ile başlayan kelimeler sayma ile değerlendirmektedir.

Yürütücü İşlev Testlerindeki Hata Puanlarıyla İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Dikkat ile ilgili testlerden İST-A'nın tamamlanma süresi GBA mutasyon grubunda kontrol grubuna göre daha uzun sürmüştür (bakınız Tablo 4-5). Çalışmamızda İST-A dikkatle ilgili bir test olarak yer almaktadır ancak İST-B ile olan ilişkisi bakımından yürütücü işlevler başlığı altında tartışılacaktır. Glukoserebrosidaz grubunda, yürütücü işlevleri değerlendiren testlerden İST-B formundaki hata sayısının ve LKT'de toplam kural ihlalinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir (bakınız Tablo 4-7).

İz Sürme Testi-A süre puanlarının GBA grubunda daha yüksek olması, görsel dikkat ve görsel taramayla ilgili bu formu tamamlamak için GBA mutasyon grubunun daha fazla süre harcadığı ve görsel-motor işleme hızının bu grupta daha düşük olduğu anlamına gelmektedir. İki grubun İST-B formundaki süre puanları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Demakis (2004)'in frontal lob hasarı olan hastalarla posterior beyin alanlarında hasarı olan hastaları karşılaştırdığı bir meta-analiz çalışmasında frontal lob hasarı olanlar açısından benzer bir sonuç elde edildiği bildirilmektedir. Demakis (2004), bu sonuç ile ilgili olarak; frontal lob hasarlı hastaların kendileri için alışılmadık ya da yeni olan bir görevle ilgili güçlüklerle başa çıkmasının öncelikle A formu ile değerlendirildiği ve kognitif olarak daha karmaşık olan B formuna geçildiğinde teste yönelik olarak basit düzeyde de olsa bir aşinalık gelişmiş olabileceği, bu nedenle de B formunda süre açısından daha iyi bir performans ortaya koymuş olabilecekleri şeklinde bir yorum yapmıştır. Benzer bir durum bizim çalışmamızdaki GBA mutasyon grubu için de söz konusu olabilir. Bununla birlikte, İST-B Formu ile ilgili sonuçlara bakıldığında (bakınız Tablo 4-7), GBA mutasyon grubunun bu görevde istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde olmasa da daha fazla zaman harcadığı görülmektedir. İz Sürme Testi-B formu da İST-A formundaki gibi görsel dikkat ve görsel tarama gerektirmektedir. Ancak, bu formdaki görev A formundaki göreve göre daha karmaşıktır; çalışma belleği, karmaşık dikkat ve bir uyaran setinden diğerine geçiş yaparak kurulumu değiştirmeyi gerektirmektedir (Crowe

1998). Bu görevde, GBA mutasyon grubunun SK grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla hata yaptığı bulunmuştur (bakınız Tablo 4-7). Bu bulgu, İST'de süre ölçümü yapmak kadar hata ölçümü yapmanın da önemli olduğunu düşündürmektedir.

Literatüre bakıldığında, nörolojik hastalığı olan gruplarla yapılan ve İST-B Formu'nun kullanıldığı bütün çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda süre puanının yanı sıra hata puanının da hesaplandığı ve hata puanıyla ilgili önemli sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Örneğin, Christidi ve ark. (2013), klasik motor nöron hastalığı olan kişiler ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, İST-B'yi tamamlama süresi açısından kontrollerden farklı olmayan hastaların hata yüzdelерinin kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Stuss ve ark. (2001a) da İST-B süre puanlarının değil ama hata puanlarının dorsolateral prefrontal korteks hasarlarına duyarlı bir ölçüm olduğunu bildirmektedirler. Aynı çalışmada, İST-B'de süre puanları ile birlikte hata puanlarının da dikkate alınması gerektiği önerilmektedir. İz Sürme Testi'ndeki hataların analiz edildiği bir başka çalışmada (Amieva ve ark. 1998), Alzheimer hastaları ile normal yaşlılar karşılaştırılmış ve AH'li grubun hatalarının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki araştırmacılar, bu sonucun AH'de inhibitör mekanizmaların yeterince iyi bir şekilde çalışmaması ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızdaki GBA mutasyon grubunun İST-B'deki hatalarının SK grubuna göre daha fazla olması da benzer bir inhibitör disfonksiyona işaret ediyor olabilir.

Yürütücü işlevlerden planlamayı ve problem çözmeyi değerlendirmek için geliştirilmiş bir test olan LKT ile ilgili bulgularımıza bakıldığında, GBA mutasyon grubunun doğru sayısı, hamle sayısı, başlatma süresi, tamamlama süresi, zaman aşımı puanlarının SK grubununkilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği ama toplam kural ihlali puanlarının SK grubununkilere göre anlamlı düzeyde fazla olduğu görülmektedir. Grupların arasında kural ihlali türü (1. Tip ya da 2. Tip) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yani, grupların spesifik bir kural ihlali açısından değil ama toplamda yapılan kural ihlali açısından farklılaştıkları görülmüştür. Parkinson hastalığı olan vakalarla yapılmış çalışmalara bakıldığında, bu hastaların planlama becerisinde bozulma olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Hodgson ve ark. 2002; Culbertson ve ark. 2004). Culbertson ve ark. (2004), Parkinson hastalığı olanların LKT'de sağlıklı kontrollere göre daha fazla sayıda hamle, kural ihlali ve

zaman aşımı yaptığını bulmuşlardır. Hodgson ve ark. (2002) da bu görevde PH'lilerin sağlıklı kontrollere göre daha fazla kural ihlali yaptıklarını bildirmektedirler. Bu bulguların, hastalık ile ilişkili olan fronto-striatal döngülerdeki dejenerasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir (Hodgson ve ark 2002; Owen 2004). Ayrıca, LKT performansı esnasında dorsolateral prefrontal korteksin (Baker ve ark. 1996; Owen ve ark. 1996) aktive olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Tarafımızdan yapılan literatür taramasında LCD'li gruplarda İST-B ve LKT'nin kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Johns ve ark. (2009)'nın çalışmasında da LCD'li grubun LKT'yi tamamlayamadığı ve bu nedenle planlama becerilerinin değerlendirilemediği bildirilmektedir.

Moran ve ark. (2021) tarafından yürütülen bir çalışmada asemptomatik olan 30 heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcısı, taşıyıcı olmayan 49 kişilik bir kontrol grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim yılı açısından eşleştirilmiştir. Gruplar nöropsikolojik testlerdeki performansları, depresyon, anksiyete, REM UDB ve hiposmi açısından karşılaştırılmıştır. Nöropsikolojik değerlendirme için MBDÖ, Hopkins Sözel Öğrenme Testi- Revize edilmiş formu, Stroop Test, Renk İzleme Testi, Sembol-Sayı Modaliteleri Testi, Sayı Dizisi, Harf-Sayı Sıralama Testi, BÇYBT, semantik ve fonemik akıcılık testleri kullanılmıştır. Mutasyon grubunda Stroop Test'teki enterferans performansı anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer test sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Bizim çalışmamızda, katılımcıların Stroop Test performansları sadece enterferans süresi ile değil aynı zamanda hata sayısı ve spontan düzeltme sayısı ile de değerlendirilmiştir ve gruplar arasında bu ölçümlerden hiçbirisi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, çalışmalar arasında yaş ve eğitim düzeyi ortalamaları ve mutasyon türlerinin dağılımı açısından farklılıklar bulunmaktadır. Moran ve ark. (2021) çalışmasındaki mutasyon taşıyıcılarının yaş ortalamaları 53,93'tür, eğitim yılı ortalamaları 17,13'tür ve ayrıca bu kişilerin yaklaşık % 77'si (23 kişi) hafif bir mutasyon olan N409S taşıyıcısıdır. Bizim çalışmamızdaki mutasyon grubunun yaş ortalaması (44,81) ve eğitim yılı ortalaması (9,75) daha düşüktür ve gruptaki katılımcıların %31,25'i N409S taşıyıcısıdır.

Çalışmamızda, GBA grubunun İST-B ve LKT'deki hata puanları kontrollere göre yüksek bulununca aralarına Stroop Test de eklenerek yürütücü işlevlerle ilgili bir hata kompozit puanı hesaplamanın (İST- B Formu'ndaki hatalar, LKT'deki toplam

kural ihlali, Stroop Test'teki hatalara ait Z puanlarının ortalaması alınarak) uygun olacağı düşünülmüştür. Stuss ve ark. (2001b), nörolojik hastalıklarda Stroop Test'teki hata sayısının değerlendirilmesinin önemine vurgu yapmakta ve bilateral süperior medyal frontal lob hasarlarında bu hataların arttığına dikkat çekmektedirler. Çalışmamızdaki gruplar karşılaştırıldığında, hata kompozit puanı da GBA mutasyon grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İz Sürme Testi-B, LKT ve Stroop Test farklı yürütücü işlevleri değerlendiriyor olsalar da, her bir testteki görevlerin tamamlanmasıyla ilgili birer süre ve hata puanı elde etmek mümkündür. Glukoserebrosidaz mutasyon ve kontrol grupları arasında bu testlerdeki süre puanları açısından anlamlı fark olmasa da hem İST-B'deki hata puanları, hem LKT'deki toplam kural ihlali puanları, hem de hata kompozit puanları açısından bakıldığında farklılaştıkları ve GBA grubunun hatalarının fazla olduğu görülmüştür. Burada bir kez daha bu testlerde süre ölçümü yapmak kadar hata ölçümü yapmanın da önemli olduğunu vurgulamak gerekir.

Yürütücü İşlevler Kompozit Puanıyla İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, kognitif alanlara ait kompozit skorlarla ilgili sonuçlar, asemptomatik GBA mutasyon grubunun sağlıklı kontrol grubundan yürütücü işlevler açısından farklılaştığını ve dikkat, bellek, görsel-mekansal işlevler ve dil alanlarında ise iki grup arasında anlamlı farklar olmadığını göstermektedir. Yürütücü işlevleri bütün olarak temsil eden kompozit puan, GBA mutasyon grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, GBA mutasyon grubunun yürütücü işlevler alanında kontrol grubuna göre daha iyi performans göstermiş olduğunu düşündürülebilir. Ancak, bu kompozit puanın hesaplanmasında kullanılan puanlara bakıldığında yürütücü işlevlerle ilgili testlerin tamamlanma süreleri ya da hata sayıları ile ilgili oldukları görülmektedir. Sözel akıcılık ve ilgili diğer testlerdeki doğru sayısı ile ilgili olan puanlar ise bir dönüştürme işlemi yapılarak bu kompozit puana dahil edilmiştir. Dolayısıyla, yürütücü işlevler kompozit puanının yükselmesi performansın düştüğü anlamına gelmektedir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, asemptomatik heterozigot GBA mutasyon grubundaki kognitif bozulmanın temelde yürütücü işlevlerle ilgili olabileceği söylenebilir. Ayrıca bu sonuç, PH ve LCD'de yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu bildiren çalışmaların sonuçlarıyla da uyumlu gözükmektedir.

Mata ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, 1369 kişilik bir PH'li grup; GBA mutasyonu taşıyıcıları (n=60), E326K taşıyıcıları (n=65) ve mutasyon taşımayanlar olmak üzere üç alt gruba ayrılıp, bu grupların kognitif performansları açısından farklılaşıp farklılaşmadıklarına bakılmıştır. Bu çalışmadaki GBA grubunun 58'i heterozigot mutasyon taşıyıcısıyken, 2'sinde GH de vardır. Çalışmada sözel belleği değerlendirmek için Hopkins Sözel Öğrenme Testi-Revize edilmiş formu, çalışma belleğini ve yürütücü işlevleri değerlendirmek üzere Harf-Sayı Sıralama Testi ve İST A ve B Formları, dil becerilerini değerlendirmek için semantik ve fonemik akıcılık, görsel-mekansal işlevleri değerlendirmek için BÇYBT ve tarama testi olarak da MBDÖ kullanılmıştır. Glukoserebrosidaz mutasyonu olanlardaki ve E326K taşıyıcılarındaki demans prevalansının taşıyıcı olmayan PH'lilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine GBA grubunda ve E326K taşıyıcılarında Harf-Sayı Sıralama Testi'ndeki puanların, İST B-A farkının ve BÇYBT puanların daha düşük olduğu görülmüştür. Bu puanlardan ikisinin yürütücü işlevler ile ilgili olması dikkat çekicidir. Kono ve ark. (2010) tarafından yürütülen bir PET çalışmasında üçü parkinsonizmi olan üçü de olmayan toplam 6 GBA mutasyon taşıyıcısı (5 heterozigot, 1 GH) yaşça eşleştirildikleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında, yürütücü işlevleri değerlendiren Frontal Değerlendirme Bataryası'ndan daha düşük puanlar almışlardır ve frontal glukoz hipometabolizması gösterdikleri de görülmüştür. Bu iki çalışma, metodolojik olarak bizim çalışmamızdan farklılıklar içerse de, GBA mutasyon grubunda bozulma bulunan testlerin yürütücü işlevlerle ilgili olması açısından benzerlik gösterdiği de söylenebilir.

Parkinson hastalığında yürütücü işlevlerdeki bozulmadan söz eden gözden geçirme çalışmaları olduğu görülmektedir (Ding ve ark 2015; Dirnberger ve Jahanshani 2013; O'Callaghan ve Lewis 2017). Ayrıca, II. Düzey'e göre değerlendirilen PH-HKB gruplarındaki kognitif bozulma, Marras ve ark. (2013)'nın bildirdiğine göre % 84 (n=43) ile ve McDermott ve ark. (2018)'nin bildirdiğine göre ise % 91,7 (n= 24) ile en sık olarak yürütücü işlevler alanında ortaya çıkmaktadır. Uysal-Cantürk ve ark. (2018) da Türkiye'de, yine II. Düzey testleri kullanılarak PH'lilerle yürüttükleri bir çalışmada çoklu alanda bozulma olan PH-HKB grubunda en sık olarak yürütücü işlev bozukluğuna rastlandığını bildirilmektedirler. Bir gözden geçirme çalışmasında (Fengler ve ark. 2017) ise PH'nin prodromal evresindeki kognitif değişikliklerin en sık olarak yürütücü işlevler alanında görüldüğü, bellekle ilgili sorunların ise ikinci sırada geldiği bildirilmektedir. Yine bu çalışma, bu evrede, görsel-mekansal işlevlerin daha az

etkilendiğini ve dil işlevlerinin ise etkilenmediğini bildirilmektedir. Aarsland ve ark. (2011) da, PH-HKB'lilerde çeşitli kognitif bozulmaların görülebildiğini ama en sık görülen bozulmanın tek alanda ve amnestik olmayan tipte bozulma olduğunu ve bu tek alanın da çoğunlukla yürütücü işlevler olduğunu söylemektedirler. Ayrıca, yürütücü işlevlerdeki bozulmanın PH'nin erken evrelerinden itibaren ortaya çıkabileceğini ileri sürmektedirler. Bu bozulmada, PH'de dopaminerjik aktivitenin azalmasının (O'Callaghan ve ark. 2014) ve frontostriatal döngülerdeki işleyişin değişmesinin etkili olduğu (Robbins ve Cools, 2014) yönünde görüşler vardır.

Lewy cisimcikli demansta da yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Crowell ve ark. 2007; Dubois ve ark. 2007 p. 472-504; Yoon ve ark. 20015; Kemp ve ark. 2017; Donaghy ve ark. 2018). Özellikle de AH ile kıyaslandığında, LCD'de dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-mekansal işlevlerle ilgili bozulmaların daha belirgin olduğu belirtilmektedir (Collerton ve ark. 2003; Metzler-Baddeley 2007; Kaufer ve Tröster 2008). Lewy cisimcikli demansta yürütücü işlevlerin bozulması frontal loblardaki Lewy cisimcikleri ve frontal korteksle subkortikal yapılar arasında yer alan döngülerdeki bozulmalar ile ilişkilendirilmektedir (Dubois ve ark. 2007 p. 472-504).

Çalışmamızın nöropsikolojik değerlendirme bulgularına bakıldığında, GBA mutasyon grubunun çok belirgin olmasa da yürütücü işlevler açısından güçlük yaşadığı söylenebilir. Diğer kognitif alanlardan görsel-mekansal işlevler ve dille ilgili olarak iki grubun performansları arasında anlamlı farklar olmadığı görülmüştür. Bellekle ilgili olarak ise sadece Öktem SBST'deki yanlış tanıma puanı GBA grubunda anlamlı düzeyde fazla çıkmış olmakla birlikte, diğer puan türlerine bakıldığında iki grubun bellek performansları da anlamlı farklılıklar göstermemektedir. Bu sonuçlar, ikili sendrom hipotezi (Kehagia ve ark. 2013) bağlamında değerlendirildiğinde, GBA grubunda fronto-striatal ağlarda bozulmanın başlamış olabileceğini akla getirmektedir. Yürütücü işlevler kompozit puanının hesaplanmasında kullanılan testlere bakıldığında, GBA mutasyon grubunun Alexander ve ark. (1986) tarafından önerilen modeldeki dorsolateral ve orbitofrontal döngülerde sorunları olabileceği akla gelmektedir.

5.2.2. Bellek Performansı İle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Sözel veya görsel bellek testlerinin alt boyutlarıyla ilgili puanlara bakıldığında, Öktem- SBST'nin yanlış tanıma alt boyutuna ait puan hariç, iki grubun puanları

arasında anlamlı farklar bulunmamıştır. Ayrıca, bellek testlerinden elde edilen kompozit puanlar açısından da iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Öktem- SBST'nin yanlış tanıma alt boyutu açısından karşılaştırıldıklarında ise, GBA mutasyon grubunun bu alt boyutla ilgili puanı kontrol grubununkine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Bakınız Tablo 4-12). Öktem SBST'nin tanıma bölümünde, kişiye daha önce öğrenme denemelerinde olan 15 kelime ile birlikte, öğrenme denemelerinde yer almayan 30 tane çeldirici kelime verilmektedir. Kişinin bu çeldirici kelimelerin hedef kelimeler arasında yer aldığını bildirmesi yanlış tanıma olarak sayılmaktadır. Hedef kelimeler arasında yer almayıp da kişi tarafından hedef kelime olduğu bildirilen çeldirici kelimelerin toplamı da yanlış tanıma puanını ifade etmektedir. Yanlış tanımlar, daha çok primer tipte bellek bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir ve Alzheimer tipi demansta karşılaşılabilecek bir bulgu olarak görülmektedir. Ancak, bu noktada yanlış tanıma sayısının önemli olduğu da belirtilmektedir. Kişinin 1 veya en fazla 2 yanlış tanıma yapmış olması basit bir dikkat sorunu ile ilişkilendirilirken, 4 ya da daha fazla yanlış tanımasının olması disinhibisyonla veya kayıt sorunu ile ilişkilendirilmektedir (Tanör 2011, p.15). Çalışmamızın verilerine bakıldığında, ne GBA mutasyon grubunda ne de SK grubunda birden fazla yanlış tanıması olan kişi yoktur. Bununla birlikte, bir yanlış tanıması olan kişi sayısı GBA mutasyon grubunda altı iken, SK grubunda sadece birdir. Bu bulgu, GBA mutasyon grubundaki kişilerin dikkatleriyle ilgili bir soruna işaret ediyor olabilir. Ayrıca, Weintraub ve ark. (2004) da PH'de kodlama ve geri çağırma ile ilgili bellek sorunları olduğunu ve bunların dikkatle ve kognitif esneklikle ilgili olduğunu bildirmektedirler.

Moran ve ark. (2017) tarafından yürütülen prospektif ve uzunlamasına bir çalışmada (Einstein Yaşlanma Çalışması), asemptomatik heterozigot GBA mutasyonu olanların sözel bellek testindeki (Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi) serbest hatırlama performansları çalışmanın başında mutasyon taşımayan kontrol grubununkinden farklı değilken, zaman içinde anlamlı düzeyde düşmüştür. Bu çalışmada, mutasyon grubundaki kişilerin çalışmaya başlanan dönemdeki yaş ortalamaları 77,4 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızdaki mutasyon grubunun yaş ortalaması ise 44,81'dir (bakınız syf 60) ve iki çalışma bu açıdan farklılaşmaktadır. Ayrıca, iki çalışmada kullanılan sözel bellek testleri kelimelerden oluşsalar da testlerin uygulanma şekilleri birbirinden farklıdır. Çalışmamızda kullanılan sözel bellek testi olan Öktem SBST'de kelimeler kişilere okunmakta ve sonra da serbest olarak

hatırlamalarına bakılmaktadır. Moran ve ark. (2017)'nin çalışmasında kullanılan sözel bellek testinde ise serbest olarak hatırlamaları istenen kelimeler katılımcılara resim formunda sunulduğu bildirilmektedir ve ayrıca resimlerin gösterildiği esnada katılımcılara bu kelimelerin ait oldukları kategorilerle ilgili ipuçları da verilmektedir. Bunun dışında, dikkat çekilmesi gereken bir diğer konu da diğer çalışmadaki gruplar arasında sözel bellek serbest hatırlama performansı ile ilgili farkın ilk değerlendirmede değil ama gruplar uzunlamasına incelendiğinde bulunmuş olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise gruplar kesitsel olarak değerlendirilmişlerdir ve mutasyon grubu ise kontrol grubu arasında sözel bellek serbest hatırlama açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Pal ve ark. (2015, pg 5) tarafından hazırlanan bir gözden geçirme çalışmasında, GBA ile ilişkili PH'deki nöropsikiyatrik ve motor profil incelenmiştir. Bu çalışmada, asemptomatik GBA mutasyonu taşıyıcılarının kognitif durumlarıyla ilgili olarak kısa süreli görsel bellekte bozulma olduğunu tespit eden tek bir çalışmadan söz edilmektedir. Daha önce bahsedilen ve Zokaei ve ark. (2014) tarafından yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre; hem GBA mutasyonu taşıyan hem de taşımayan PH'lilerin ve asemptomatik GBA mutasyonu taşıyıcılarının verilen bir kısa süreli görsel bellek görevindeki performansları sağlıklı kontrollerinkine göre anlamlı düzeyde bozuk bulunmuştur. Aynı çalışmada, GBA mutasyon taşıyıcısı PH'liler, mutasyon taşımayan PH'lilere göre ve asemptomatik GBA mutasyonu taşıyıcılarına göre daha kötü bir performans göstermişlerdir. Bizim çalışmamıza bakıldığında, GBA mutasyon grubunda görsel bellek performansının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gösteren bir sonuç elde edilmemiştir. Ancak, iki çalışmanın görsel belleği değerlendirdiği görevler birbirinden oldukça farklıdır. Zokaei ve ark. (2014) bilgisayar ekranında gösterilen dört farklı renkteki çubuğun oryantasyonlarını bir probe ile belirlemeyi gerektiren ve çalışma belleğini de değerlendiren bir kısa süreli bellek görevi kullanırlarken, bizim çalışmamızda görsel bellek için RKFT'nin anlık ve gecikmeli hatırlama bölümleri kullanılmıştır. Ayrıca, diğer çalışmada asemptomatik GBA mutasyon taşıyıcıları grubu hem Tip I GH hastalarından (n= 9) hem de heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcılarından (n= 11) oluşmaktayken, bizim çalışmamızda sadece heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcıları yer almıştır.

Alcalay ve ark. (2012) erken başlangıçlı bir PH grubunu (n=65) heterozigot GBA mutasyonu taşıyanlar (n=26) ve mutasyon taşımayanlar olarak ikiye ayırmış ve grupların psikomotor hızlarını, dikkatlerini, belleklerini, görsel-mekansal işlevlerini ve yürütücü işlevlerini değerlendirmişlerdir. Glukoserebrosidaz mutasyon grubunun bütün bu kognitif alanlardaki performansı mutasyon taşımayan gruba göre daha düşük bulunmuştur Ancak, anlamlı farkların bellek (hem sözel hem de sözel olmayan bellek) ve görsel-mekansal işlevler alanında olduğu görülmüştür. En belirgin farkın ise Wechsler Bellek Testi'nin görsel bellekle ilgili alt testinde olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, bellek alanı açısından, sözel bellek testindeki yanlış hatırlamalar dışında gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren bir bulgu yoktur. Grupların kompozit bellek puanları da farklılık göstermemektedir. Bu anlamda Moran ve ark. (2021) ve Alcalay ve ark. (2012)'nin çalışmalarından farklılaşmaktadır. Ancak, Fengler ve ark. (2017)'nin bildirdiğine göre PH'nin prodromal döneminde en sık olarak yürütücü işlevlerle ilgili bozulmalara rastlanırken, ikinci sırada bellekle ilgili sorunlar gelmektedir.

5.2.3. Mutasyon Türüne ve Hafif Kognitif Bozukluk Kriterlerine Göre Kognisyon Değerlendirmesi

Çalışmamızın mutasyon grubunda yer alan katılımcıların tümü heterozigot mutasyon taşıyıcısı olmakla birlikte, 11'i (% 68,75) p.L483P mutasyonu ve 5'i (% 31,25) p.N409S mutasyonu taşıyıcısıdır. Yani, bu grup homojen bir özellikte değildir; farklı mutasyon türleri kognitif profil açısından da farklılık gösteriyor olabilir. Bu durum, çalışmanın sonuçlarının genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Cilia ve ark. (2016) GBA mutasyonu taşıyan ve taşımayan PH hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, GBA mutasyon grubunu da kendi içinde L483P (L444P olarak da bilinmektedir) ve N409S (N370S olarak da bilinmektedir) mutasyonu taşıyıcıları olarak ikiye bölmüşlerdir. L483P mutasyonunu şiddetli/ağır bir mutasyon (severe mutation) ve N409S mutasyonunu ise hafif bir mutasyon (mild mutation) olarak sınıflamışlardır. Çalışmalarının sonucunda da mutasyon taşımayan PH grubundakilerle kıyaslandığında şiddetli mutasyon grubundakilerin demans riskinin yaklaşık 5 kat ve hafif mutasyon grubundakilerin de yaklaşık 2 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, heterozigot GBA mutasyonu taşıyan gruba bakıldığında, bu kişiler PH veya LCD açısından asemptomatiktirler. Ancak, nöropsikolojik testler ile

değerlendirildiklerinde, 16 kişilik bu gruptan 3 kişinin; özellikle yürütücü işlevler, görsel-mekansal işlevler ve sözel bellek alanlarındaki bazı test performanslarının ortalamanın 1,5 standart sapma altında olduğu ve hafif kognitif bozukluk tanısı düşündürecek düzeyde bozulduğu görülmüştür. Bu kişilerden ikisi p.N409S mutasyonu ve biri de p.L483P mutasyonu taşıyıcısıdır. Yaş aralığı 31-58 olan GBA grubunda yer alan bu üç katılımcının yaşları 50'nin üzerindedir. Yayınlar (Anheim ve ark. 2012; Rana ve ark. 2013) bildirildiği üzere, GBA mutasyon taşıyıcılarında yaş arttıkça PH penetransı da artmaktadır. Bu durum kognitif bozulma riskini de arttırıyor olabilir.

5.3. Glukoserebrosidaz Mutasyon Grubunun Nörogörüntüleme Verileri ile Nöropsikolojik Test Verileri Arasındaki Korelasyonlarla İlgili Tartışma

Çalışmamızın nörogörüntüleme ile ilgili kısmı için altı tohum bölgesi (bilateral kaudat, anterior ve posterior putamen) seçilmiş ve bunların tüm beyinle olan FB'leri ile beş kognitif alana ait nöropsikolojik testlerin kompozit puanları arasında korelasyon olup olmadığına bakılmıştır. Korelasyonların, seçilen tohum bölgelerinden sadece sol posterior putamen ile ilgili olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Çalışmamızın GBA grubunun ortak olduğu Sezgin ve ark. (2021)'nin çalışmasında da fonksiyonel bağlantısallığında değişim bulunan tohumlardan birinin sol posterior putamen olması anlamlıdır.

Sezgin ve ark. (2021)'nin çalışmasında sol posterior putamenin sol postsantral girusla olan bağlantısallığı GBA grubunda SK grubuna göre artmış bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise sol posterior putamenin sağ postsantral girusla olan bağlantısallığı kognitif işlevlerden bellek ve sözel akıcılıkla pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Lateralizasyon açısından bakıldığında iki çalışmanın bulguları uyumlu gözükmesine de sol posterior putamenin postsantral girusla olan bağlantısallığı açısından bakıldığında, çalışmaların bulguları arasında bir benzerlik olduğu söylenebilir. Sezgin ve ark. (2021), seçtikleri tohum bölgelerinden biri olan sol kaudatın sağ parietal operkulum ve sağ planum temporale ile olan bağlantısallığında GBA grubunda SK grubuna göre hiperkonnektivite olduğunu da bulmuşlardır. Ancak, bizim çalışmamızda GBA grubunda kaudat çekirdeğin bağlantısallığı ile kognitif işlevler arasında korelasyon olduğunu gösteren bir bulgu elde edilmemiştir.

Liu ve ark. (2016), heterozigot GBA mutasyonu taşıyan PH'lilerde, mutasyonu taşımayan PH'lilere göre kognitif bozukluk görülme riskinin önemli derecede arttığını

bildirmektedirler. Bununla ilgili olarak, GBA mutasyonuna bağı PH'de kaudatın bağlantısallığındaki değişim nedeniyle motor belirtilerden önce kognitif bozulmanın ortaya çıkıyor olabileceği şeklinde bir açıklama yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda, GBA grubunda kognisyonun SK grubundan farklılaştığına dair bazı bulgular olmasına rağmen, kaudatla ilgili bir bulgu olmaması bu açıklama ile uyumlu gözükmemektedir. Ancak, araştırmacılar, varsayımlarının doğrulanması için asemptomatik GBA mutasyon taşıyıcılarının izlendiği uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedirler.

Literatürde striatumu oluşturan yapıların işlevleriyle ilgili yayınlar olduğu görülmektedir. Alexander ve ark. (1986), tanımladıkları striato-talamo-kortikal beş döngünün paralel bir şekilde organize olduklarını ve fonksiyonel olarak ayrıştıklarını öne sürmüşlerdir. Choi ve ark. (2012), insan striatumunun entrensek fonksiyonel bağlantısallığını incelemiş; posterior putamenin motor işlevlerle, nükleus akumbensin limbik işlevlerle, striatumun geri kalanının büyük bir kısmının ise paralel, dağınık assosiasyon ağlarıyla bağlantılı olup kognitif işlevlerle ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Jung ve ark. (2014) da anterior putamenin affektif alanlar ve kognitif kontrol alanlarıyla, posterior putamenin ise daha çok motor kontrol alanlarıyla bağlantılı olduğunu bildirmektedirler. Ancak, bu yapıların fonksiyonlarıyla ilgili bu ayrımların bir basitleştirme içerdiği ve bazal çekirdek yapılarının fonksiyonlarında önemli düzeyde kesişimler olduğunu bildiren yayınlar da vardır (Haber 2016; Postuma ve Dagher 2006).

Flaherty ve Graybiel (1991), primatlarla yaptıkları çalışmalarında, fronto-striatal döngülerde striatum seviyesinde konverjans olduğunu ve bunun da bir entegrasyon ihtimalini akla getirdiğini bildirmektedirler. Bizim çalışmamızın bulguları da posterior putamenle kognitif işlevler arasındaki ilişkiye işaret etmektedir ve bu ilişki motor işlevlerle kognitif işlevlerin entegrasyon gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce de değinildiği üzere, çalışmamızdaki yürütücü işlevler kompozit puanının artması bu işlevlerle ilgili performansın kötüye doğru gittiği anlamına gelmektedir. Bu kompozit puan ile sol posterior putamenin sol inferior frontal girusun operkular ve triangular parçası ile olan bağlantısallığının ters yönde korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu bulgu, GBA grubunda ilgili beyin alanlarının bağlantısallığı azaldıkça, yürütücü işlevlerle ilgili puanın artacağı ve dolayısıyla bu işlevlerle ilgili performansın kötüleşeceği/bozulacağı anlamına gelmektedir. Bir başka ifade ile ise, ilgili beyin alanlarının bağlantısallığı arttıkça yürütücü işlevlerle ilgili puan düşecektir

ve bu işlevlerle ilgili performans da artacaktır. Parkinson hastalığı olanlarda yürütücü işlevler ve FB arasındaki ilişkiyi araştıran görev temelli fMRG çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında, kaudatı ve kortikal alanları içeren döngülerdeki aktivitenin azalmasının, yürütücü işlevlerdeki bozulmaya aracılık edebileceğini bildiren çalışmalar olduğu görülmektedir (Monchi ve ark 2007; Nagano-Saito ve ark 2014). Yürütücü işlevlerde bazal çekirdeklerin ve özellikle de putamenin rolü olduğunu bildiren fMRG çalışmaları da bulunmaktadır (Ardila ve ark. 2018; Monchi ve ark. 2006). Bir meta-analiz çalışmasında (Heckner ve ark. 2021), sol inferior frontal bileşkenin (junction) yürütücü işlevlerle ilgili alanlar ile bağlantısı bulunduğu bildirilmektedir. Yazarlar, bu bileşkenin premotor, dil ve çalışma belleği olmak üzere üç fonksiyonel nöroanatomik alanın kesişiminde bulunduğunu ve bu alanlardan gelen bilgileri birleştiriyor olabileceğini söylemektedirler.

Çalışmamızdaki diğer bir bulgu, GBA grunda sol posterior putamenin sağ postsantral girus, sağ süperior parietal girus ve sağ preküneusla olan fonksiyonel bağlantısallığının sözel akıcılık ile pozitif yönde korelasyon gösterdiğiidir. Başka bir bulgu ise sol posterior putamenin sağ postsantral girus, sağ presantral girus, sağ süperior frontal girus ve sağ süperior parietal girusla olan fonksiyonel bağlantısallığının bellek kompozit puanı ile pozitif bir ilişki içinde olduğudur. Yeo ve ark. (2011)'nın çalışmasına bakıldığında, akıcılık performansı ile pozitif yönde ilişkili olan parietal alanlar dorsal dikkat ağı ve bellek performansı ile pozitif yönde ilişkili olan motor bölgeler ise somatomotor ağ içinde yer almaktadır. İlgili alanların sözel akıcılık ve bellek puanları ile korelasyon göstermesinin, çalışmamızdaki spesifik gruba özgü sonuçlar olduğu düşünülmektedir. İleride yine bu spesifik grupla ve daha fazla sayıda katılımcı ile yapılacak olan ve kognitif test puanları ile nörogörüntüleme verilerinin korelasyonlarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki gruplar kognitif testlerden elde edilen kompozit puanları açısından karşılaştırıldıklarında, GBA grubunun yürütücü işlevler kompozit puanlarının SK grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek ve sözel akıcılık kompozit puanlarının SK grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Kognitif performans ile FB arasındaki korelasyonlara bakıldığında, elde edilen üç korelasyondan birinin yürütücü işlevler ve birinin de sözel akıcılıkla ilgili olması dikkat çekicidir. Ayrıca, posterior putamenin kortikal alanlarla olan bağlantısallığının yürütücü işlevler kompozit puanı

(artışı performanstaki kötüleşmeye işaret etmektedir) ile negatif yönde ilişki gösterirken, sözel akıcılık ve bellek kompozit puanları (artışları performanstaki iyileşmeye işaret etmektedir) ile pozitif yönde ilişki göstermesi birbiriyle tutarlı bulgular olarak görülmektedir. Bu bulgular, sol posterior putamenin asemptomatik heterozigot GBA mutasyon grubunda kognisyonla ilgili işlevlerde rol aldığına işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda, FB'nin lateralitesiyle ilgili bulgulara dair bir açıklama yapmak zor gözükmemektedir. Bu bulgular, ileride ortaya çıkabilecek PH ile ilgili asimetrik bir paterne işaret ediyor olabilir. Ancak, GBA mutasyon grubundaki kişi sayısının az olması ve grupta farklı mutasyon tiplerinden taşıyıcıların bulunması da sonuçların genellenebilirliğini sınırlandıran faktörlerdir. Glukoserebrosidaz mutasyon taşıyıcılarının nöropsikolojik testlerdeki performansları gibi FB'deki durumun da izlenerek takip edilmesi mevcut bulguların anlaşılmasına ışık tutabilir.

5.4. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın heterozigot GBA mutasyonu taşıyan kişilerin hem ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmelerini hem de nöropsikolojik test verileri ile nörogörüntüleme verilerinin korelasyonlarını içermesi ve bu bağlamda yapılan ilk çalışma olma gibi güçlü yönleri olsa da bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcıları ile yapılan nörogörüntüleme çalışmalarına bakıldığında, katılımcı sayılarının görece olarak az olduğu görülmektedir. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada, 16 heterozigot GBA mutasyonu taşıyıcının olması, bir avantaj gibi gözükmeyle birlikte, daha fazla katılımcının dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır. Ayrıca, çalışmamızda yer alan mutasyon taşıyıcılarının farklı türde mutasyonlar taşıdıkları göz önüne alındığında, homojen bir grup oluşturmadıkları da görülmektedir. Aynı türde GBA mutasyonu taşıyıcılarından oluşan homojen gruplarla yürütülecek çalışmaların, sonuçların genellenebilirliği açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Katılımcıları çalışmaya dahil edilmek için Beck Depresyon Envanteri'ndeki kesim puanı dikkate alınmış olsa da GBA mutasyon grubunun depresyon ölçeği skorları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, bu gruptaki kişilerin subklinik düzeyde depresyonları olabileceğini akla getirmektedir.

Katılımcıların çalışmaya psikiyatrik muayeneden geçmeden dahil edilmiş olmaları da bir başka sınırlılıktır.

Glukoserebrosidaz mutasyonu grubundan fMRG verileri başka bir tez çalışması kapsamında toplanmıştır ve bizim çalışmamızda aynı gruptan nöropsikolojik test verilerinin toplanması yaklaşık 1,5-2 yıllık bir süre sonrasında gerçekleşmiştir. Bu durum, fMRG verileri ile nöropsikolojik test verileri arasındaki korelasyonun incelenmiş olmasında önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır.

Çalışmanın bir diğer sınırlı yönü de GBA mutasyonu taşıyıcısı olan gruba, striatumdaki dopaminerjik nöronlarda kayıp olup olmadığını belirlemede kullanılan ve radyolojik bir inceleme olan DaT Scan (Dopamine Transporter Scan- Dopamin Taşıyıcı Taraması) yönteminin, maliyetli olması nedeniyle uygulanamamış olmasıdır. Ayrıca, kontrol grubundaki katılımcıların sağlıklı oldukları varsayılarak nörolojik muayenelerinin yapılmamış olması ve bu katılımcılara BPHDÖ-III'ün uygulanmamış olması da başka bir sınırlılıktır.

Bunların dışında, mutasyon taşıyan grup çalışmada kesitsel bir şekilde incelenmiştir. Bu gruptan bazı kişilerin ileride PH veya LCD geliştirme riski olduğu öngörülmektedir. Bu öngörünün ne kadar doğru olduğunun anlaşılabilmesi için GBA mutasyon grubundaki kişilerin uzunlamasına bir çalışma ile takip edilmesi daha uygun olacaktır.

5.5. Sonuç

Bu çalışmanın, asemptomatik heterozigot GBA mutasyon taşıyıcılarında kognitif fonksiyonları beş farklı kognitif alan açısından inceleyen ilk çalışma olduğu söylenebilir. Ayrıca, yine asemptomatik GBA grubu özelinde beyindeki fonksiyonel bağlantısallık ile kognitif alanlar arasındaki korelasyona bakılmış olmasının da bu grubun kognitif profilini anlamaya katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Heterozigot GBA mutasyon taşıyıcılarının kognitif işlevlerine, AKM-R ya da MMDD gibi tarama testleri ile bakıldığında, sağlıklı kontrollerle aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Ancak, ayrıntılı bir nöropsikolojik test bataryası ile karşılaştırıldıklarında, yürütücü işlevlerle ilgili bazı test skorlarında GBA grubunun aleyhine anlamlı farklar olduğu bulunmuştur. Değerlendirilen kognitif alanlardan yürütücü işlevlerdeki güçlükler ön plana çıkmakla birlikte, bu güçlükler ılımlı bir

görünümündedir. Bunun dışında, dikkat ve sözel bellekle ilgili birer test puanı açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuçlar, PH ve LCD açısından risk taşıyan ama bu hastalıklar açısından asemptomatik durumda olan heterozigot GBA grubunda kognitif bozulmanın motor bulgulardan önce ortaya çıktığına işaret ediyor olabilir ve bu açıdan da önemli görülmektedir. Ayrıca, GBA grubunda, dinlenim durumu fMRG için seçilen tohum bölgelerinden sol posterior putamenin bazı frontal ve parietal kortikal alanlarla olan bağlantısalılığının bazı kognitif işlevlerle (yürütücü işlevler, sözel akıcılık ve bellek) korelasyon gösterdiği de görülmüştür.

Çalışmamız, asemptomatik heterozigot GBA grubunun kognitif profilinin anlaşılması açısından öncü nitelikte bir çalışmadır. Ancak, bu profilin daha iyi anlaşılabilmesi için hem bu çalışmaya katılan GBA mutasyon grubunun uzun süreli olarak izlenmesine hem de daha fazla sayıda katılımcı ile yürütülecek çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

KAYNAKLAR

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh-Sorensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, **56**, 730–736.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk, A., Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, **60** (3):387-392.

Aarsland, D., Brønnick, K., Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **11**, 371–378

Aertsen, A.M., Gerstein, G.L., Habib, M.K., Palm, G. (1989). Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity”. *Journal of Neurophysiology*, **61** (5), 900–917.

Agosta, F., Kostic, V. S., Davidovic, K., Kresojević, N., Sarro, L., Svetel, M., Stanković, I., Comi, G., Klein, C., Filippi, M. (2013). White matter abnormalities in Parkinson's disease patients with glucocerebrosidase gene mutations. *Movement disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **28** (6), 772–778.

Akbostanci, M. C., Bayram, E., Yilmaz, V., Rzayev, S., Özkan, S., Tokcaer, A. B., Saka, E., Durmaz Celik, F. N., Barut, B. Ö., Tüfekcioglu, Z., Acarer, A., Balaban, H., Erer, S., Dogu, O., Kibaroglu, S., Aydin, N., Hanagasi, H., Elibol, B., Emre, M., Stebbins, G. T., ... Goetz, C. G. (2017). Turkish standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Movement Disorders Clinical Practice*, **5** (1), 54-9.

Alcalay, R. N., Mejia-Santana, H., Tang, M. X., Rakitin, B., Rosado, L., Ross, B., Verbitsky, M., Kisselev, S., Louis, E. D., Comella, C. L., Colcher, A., Jennings, D., Nance, M. A., Bressman, S., Scott, W. K., Tanner, C., Mickel, S. F., Andrews, H. F., Waters, C. H., Fahn, S., ... Caccappolo, E. (2010). Self-report of cognitive impairment and mini-mental state examination performance in PRKN, LRRK2, and GBA carriers with early onset Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **32** (7), 775–779.

Alcalay, R. N., Caccappolo, E., Mejia-Santana, H., Tang, M. -, Rosado, L., Orbe Reilly, M., Ruiz, D., Ross, B., Verbitsky, M., Kisselev, S., Louis, E., Comella, C., Colcher, A., Jennings, D., Nance, M., Bressman, S., Scott, W. K., Tanner, C., Mickel, S., Andrews, H., ... Marder, K. (2012). Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: The CORE-PD study. *Neurology*, **78** (18), 1434–1440.

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

Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (1998). Analysis of error types in the Trail Making Test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **20**, 280–285

Anheim, M., Elbaz, A., Lesage, S., Durr, A., Condroyer, C., Viallet, F., Pollak, P., Bonaïti, B., Bonaïti-Pellié, C., Brice, A., & French Parkinson Disease Genetic Group (2012). French Parkinson Disease Genetic Group Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers, *Neurology*, **78**, 417 – 20.

Ardila, A., Bernal, B., & Rosselli, M. (2018). Executive functions brain system: An activation likelihood estimation meta-analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of The National Academy of Neuropsychologists*, **33** (4), 379–405.

Ascherio, A., Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurology*, **15**, 1257–72.

Aslan, H. (2010). Parkinson hastalığı tanısı alan hastalarda Parkinson hastalığından sorumlu olduğu bildirilen SNCA ve LRKK2 genlerindeki A30P ve G2019S mutasyonlarının araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim ABD. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir.

Atalay, D. ve Cinan, S. (2007). Yetişkinlerde planlama becerisi: Londra kulesi (LKDX) testinin standardizasyon ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*, **22**, 25-38.

Baggio, H.-C., Segura, B., Sala-Llonch, R., Marti, M.-J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Tolosa E. Junqué, C. (2014). Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, **36** (1), 199–212.

Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., & Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: A PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, **34**, 515-526.

Baldo, J.V., Schwartz, S., Wilkins, D., Dronkers, N.F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **12** (6), 896–900.

Barone, D. A., Henschcliff, C. (2018). Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clinical Neurophysiology*, **129** (8), 1551–1564.

Beavan, M. S., Schapira, A. H. V. (2013). Glucocerebrosidase mutations and the pathogenesis of Parkinson disease. *Annals of Medicine*, **45**, 511–521.

Beavan, M., McNeill, A., Proukakis, C., Hughes, D. A., Mehta, A., Schapira, A. H. V. (2015). Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a GBA mutation–positive cohort. *JAMA Neurology*, **72** (2), 201-208.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. ve Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, **4**, 561-571.

Beck, A.T., Rush, A. J., Shaw, B.F., Emery, G. (Eds.). (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York Guilford.

Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R.A. (1988a). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **56**, 893-97.

Beck, A.T., Steer, R.A. ve Garbin, M.G. (1988b). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, **8**, 77-100.

Benton, A.L., Varney, N.R., Hamsher, K.D. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of Neurology*, **35**, 364–367.

Benton, A.L., Sivan, A.B., Hamsher, K., Varney, NR, Spreen O. (1994). *Contributions to Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.

Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., Lang, A. E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **29**, 454–62.

Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **30**, 1600–1611.

Bezdicek, O., Nikolai, T., Michalec, J., Růžička, F., Havránková, P., Roth, J., Jech, R., & Růžička, E. (2016). The diagnostic accuracy of Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment Battery using The Movement Disorder Society Task Force Criteria. *Movement Disorders Clinical Practice*, **4**(2), 237–244.

Bijsterbosch, J., Smith, S.M., Beckmann, C. (Eds.). (2017). *Introduction to Resting State FMRI Functional Connectivity*. Oxford University Press. Oxford.

Boeve, B.F., Silber, M.H., Saper, C.B., Ferman, T.J., Dickson, D.W., Parisi, J.E., Benarroch, E.E., Ahlskog, J.E., Smith, G.E., Caselli, R.C., Tippman-Peikert, M., Olson, E.J., Lin, S.C., Young, T., Wszolek, Z., Schenck, C.H., Mahowald, M.W., Castillo, P.R., Del Tredici, K., Braak, H. (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, **130**, 2770-88

Borroni, B., Premi, E., Formenti, A., Turrone, R., Alberici, A., Cottini, E., Rizzetti, C., Gasparotti, R., & Padovani, A. (2015). Structural and functional imaging study in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism and Related Disorders*, **21**(9), 1049–1055.

Bozdemir, M. (2008). Piramit ve Palmiye Ağaçları Testi'nin Kategori Akıcılığı Testi ile ilişkisinin belirlenmesi. Maltepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, **24**(2), 197–211.

Bregman, N., Kavé, G., Mirelman, A., Thaler, A., Gana Weisz, M., Bar-Shira, A., Orr-Urtreger, A., Giladi, N., & Shiner, T. (2019). Distinguishing dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease: What is the influence of the GBA genotype in Ashkenazi Jews?. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, **33**(3), 279–281.

Brockmann, K., Srulijes, K., Hauser A,K., Schulte, C, Csoti, I., Gasser, T., Berg, D. (2011). GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*, **77**, 276–280.

Brockmann, K., Hilker, R., Pilatus, U., Baudrexel, S., Srulijes, K., Magerkurth, J., Hauser, A.K., Schulte, C., Csoti, I., Merten, C.D., Gasser, T., Berg, D., Hattingen, E. (2012). GBA-associated PD. Neurodegeneration, altered membrane metabolism, and lack of energy failure. *Neurology*, **79**, 213–220.

Brockmann, K., Berg, D. (2014). The significance of GBA for Parkinson's disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **37**, 643–648.

Calderon, J., Perry, R. J., Erzinclioglu, S. W., Berrios, G. E., Dening, T. R., Hodges, J. R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **70**, 157–164.

Cangöz, B., Karakoç, E., Selekler, K. (2007). İz Sürme Testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi*, **10**(2): 73-82.

Cappa, S.F., Sandrini, M., Rossini, P.M., Sosta, K., & Miniussi, C. (2002). The role of the left frontal lobe in action naming: rTMS evidence. *Neurology*, **59**, 720–723.

Cardona, J. F., Gershanik, O., Gelormini-Lezama, C., Houck, A. L., Cardona, S., Kargieman, L., Trujillo, N., Arévalo, A., Amoroso, L., Manes, F., Ibáñez, A. (2013). Action-verb processing in Parkinson's disease: New pathways for motor-language coupling. *Brain Structure and Function*, **218** (6), 1355-1373.

Cerasa, A., Novellino, F., Quattrone, A. (2016). Connectivity changes in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **16** (10), 91. Erişim 19.12.2021, <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0687-9>.

Chahine, L. M., Qiang, J., Ashbridge, E., Minger, J., Yearout, D., Horn, S., Colcher, A., Hurtig, H. I., Lee, V. M., Van Deerlin, V. M., Leverenz, J. B., Siderowf, A. D., Trojanowski, J. Q., Zabetian, C. P., Chen-Plotkin, A. (2013). Clinical and biochemical differences in patients having Parkinson disease with vs without GBA mutations. *JAMA Neurology*, **70** (7), 852–858.

Chahine, L. M., Urbe, L., Caspell-Garcia, C., Aarsland, D., Alcalay, R., Barone, P., Burn, D., Espay, A. J., Hamilton, J. L., Hawkins, K. A., Lasch, S., Leverenz, J. B., Litvan, I., Richard, I., Siderowf, A., Coffey, C. S., Simuni, T., Weintraub, D., Parkinson's Progression Markers Initiative (2018). Cognition among individuals along a spectrum of increased risk for Parkinson's disease. *PloS One*, **13** (8), e0201964. Erişim 25.01.2022, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201964>

Chase, T. N. (2011). Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Neurotoxicity Research*, **19**(2), 266–278.

Choi, E.Y., Yeo, B.T., Buckner, R.L. (2012). The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, **108** (8), 2242–2263.

Christidi, F., Kararizou, E., Triantafyllou, N.I., Paraskevas, G.P., Zalonis, I. (2013). Trail Making Test error analysis in classic motor neuron disease. *Neurological Sciences*, **34**(8), 1367-1374.

Cilia, R., Tunesi, S., Marotta, G., Cereda, E., Siri, C., Tesei, S., Zecchinelli, A. L., Canesi, M., Mariani, C. B., Meucci, N., Sacilotto, G., Zini, M., Barichella, M., Magnani, C., Duga, S., Asselta, R., Soldà, G., Seresini, A., Seia, M., Pezzoli, G., ... Goldwurm, S. (2016). Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters. *Annals of Neurology*, **80**(5), 662–673.

Clark, L. N., Ross, B. M., Wang, Y., Mejia-Santana, H., Harris, J., Louis, E. D., Cote, L. J., Andrews, H., Fahn, S., Waters, C., Ford, B., Frucht, S., Ottman, R., Marder, K. (2007). Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology*, **69**(12), 1270–1277.

Collerton, D., Burn, D., McKeith, I., O'Brien, J. (2003). Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **16**(4), 229–237.

Cromarty RA, Elder GJ, Graziadio S, et al. (2016). Neurophysiological biomarkers for Lewy body dementias. *Clin Neurophysiol.*, **127**(1):349–59.

Cromarty, R. A., Elder, G. J., Graziadio, S., Baker, M., Bonanni, L., Onofrj, M., O'Brien, J. T., Taylor, J. P. (2016). Neurophysiological biomarkers for Lewy body dementias. *Clinical Neurophysiology*, **127**(1), 349–359.

Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on Parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, **54**, 585-591.

Crowell, T. A., Luis, C. A., Cox, D. E., Mullan, M. (2007). Neuropsychological comparison of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **23**, 120–125.

Culbertson, W. C., Zillmer, E. A. (2001). *Tower of London- Drexel University (TOLDX): Technical Manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.

Culbertson, W. C., Moberg, P. J., Duda, J. E., Stern, M. B., Weintraub, D. (2004). Assessing the executive function deficits of patients with Parkinson's disease: utility of the Tower of London-Drexel. *Assessment*, **11**(1), 27–39.

Davis, A.A., Andruska, K.M., Benitez, B.A., Racette, B.A., Perlmuter, J.S., Cruchaga, C. (2016). Variants in GBA, SNCA, and MAPT influence Parkinson disease risk, age at onset, and progression. *Neurobiology of Aging*, **37**, 209.e1–209.e7.

de Lau, L. M., Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, **5**(6), 525–535.

Demakis, G. J. (2004). Frontal lobe damage and tests of executive processing: A meta-analysis of the Category Test, Stroop Test, and Trail-Making Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **26**(3), 441–450.

den Brok, M. G., van Dalen, J. W., van Gool, W. A., Moll van Charante, E. P., de Bie, R. M., Richard, E. (2015). Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, **30**(6), 759–769.

Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., Hardy, J., Leverenz, J. B., Del Tredici, K., Wszolek, Z. K., & Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: Refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*, **8**, 1150–1157.

Ding, W., Ding, L. J., Li, F. F., Han, Y., Mu, L. (2015). Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: A review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **19**(12), 2275–2281.

Dirnberger, G., Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of Neuropsychology*, **7**(2), 193–224.

Do, J., McKinney, C., Sharma, P., Sidransky, E. (2019). Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Molecular Neurodegeneration*, **14**(1), 36. Erişim: 15.01.2022, doi: 10.1186/s13024-019-0336-2.

Donaghy, P. C., Taylor, J. P., O'Brien, J. T., Barnett, N., Olsen, K., Colloby, S. J., Lloyd, J., Petrides, G., McKeith, I. G., Thomas, A. J. (2018). Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Psychological Medicine*, **48**(14), 2384–2390.

Dubois, B., Pillon, B., McKeith, I. G. (2007). Parkinson's disease with and without dementia and Lewy body dementia. İçinde B. L. Miller, J. L. Cummings (Eds.). *The Human Frontal Lobes*. New York: Guilford Press; 472–504.

Durmus, H., Gokalp, M. A., Hanagasi, H. A. (2015). Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurological Sciences*, **36**(3), 411–413.

Emek-Savaş, D. D., Yerlikaya, D., Yener, G.G., Öktem-Tanör, Ö. (2020). Stroop Testi Çapa Formu'nun geçerlik-güvenirlilik ve norm çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **31**(1), 9-21.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **22** (12), 1689-1707.

Emre, M., Ford, P. J., Bilgiç, B., Uç, E. Y. (2014). *Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: Practical issues and management*. *Movement Disorders*, **29**(5), 663–672.

Erro, R., Santangelo, G., Barone, P., Picillo, M., Amboni, M., Longo, K., Giordano, F., Moccia, M., Allocca, R., Pellecchia, M. T., Vitale, C. (2014). Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **27**, 276–281.

Fengler, S., Liepelt-Scarfone, I., Brockmann, K., Schäffer, E., Berg, D., Kalbe, E. (2017). Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Movement Disorders*, **32**(12), 1655–1666.

Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Ivnik, R. J., Wszolek, Z., Uitti, R., & Dickson, D. W. (2006). Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, **20**, 623–636.

Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., Graff-Radford, N. R., Wszolek, Z., Van Gerpen, J., Uitti, R., Pedraza, O., Murray, M. E., Aakre, J., Parisi, J., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2013).

Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, **81**, 2032–2038.

Flaherty, A.W., Graybiel, A.M. (1991). Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *Journal of Neurophysiology*, **66**, 1249–1263.

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

Franciotti, R., Falasca, N. W., Bonanni, L., Anzellotti, F., Maruotti, V., Comani, S., Thomas, A., Tartaro, A., Taylor, J-P., Onofrj, M. (2013). Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition: An Alzheimer disease/dementia with Lewy bodies comparison. *Neurobiology of Aging*, **34**(4), 1148–1158.

Frauscher, B., Gschliesser, V., Brandauer, E., Marti, I., Furtner, M. T., Ulmer, H., Poewe, W., Högl, B. (2010). REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history. *Sleep Medicine*, **11**(2), 167–171.

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S. (1993). Functional connectivity: The principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of The International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **13** (1), 5–14.

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline C. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, **2**, 189–210.

Galvin, J. E., Price, J. L., Yan, Z., Morris, J. C., Sheline, Y. I. (2011). Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*, **76**(21), 1797–1803.

Gan-Or, Z., Giladi, N., Orr-Urtreger, A. (2009). Differential phenotype in Parkinson's disease patients with severe versus mild GBA mutations. *Brain*, **132**, e125.

Ginzburg, L., Kacher, Y.; Futerman, A.H. (2004). The pathogenesis of glycosphingolipid storage disorders. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **15**, 417–431.

Glover, G.H. (2011). Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery clinics of North America*, **22**(2), 133–139.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23 (15): 2129-70.

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., ... Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170.

Goker-Alpan, O., Schiffmann, R., LaMarca, M. E., Nussbaum, R. L., McInerney-Leo, A., Sidransky, E. (2004). Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *Journal of Medical Genetics*, 41(12), 937–940.

Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E. (2008). The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Archives of Neurology*, 65, 1353–1357.

Gomperts, S. N. (2016). Lewy body dementias: Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Continuum (Minneapolis)*, 22(2), 435-63.

Goodglass, H., Kaplan, E. (1983). *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lea and Febiger.

Grabowski, G.A. (2008). Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*, 372, 1263–1271.

Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), 4637–4642.

Gruber, S. A., Rogowska, J., Holcomb, P., Soraci, S., & Yurgelun-Todd, D. (2002). Stroop performance in normal control subjects: An fMRI study. *NeuroImage*, 16(2), 349-60.

Guerreiro, R., Ross, O. A., Kun-Rodrigues, C., Hernandez, D. G., Orme, T., Eicher, J. D., Shepherd, C. E., Parkkinen, L., Darwent, L., Heckman, M. G., Scholz, S. W., Troncoso, J. C., Pletnikova, O., Ansorge, O., Clarimon, J., Lleó, A., Morenas-

Rodriguez, E., Clark, L., Honig, L. S., Marder, K., ... Bras, J. (2018). Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study. *The Lancet Neurology*, **17**(1), 64–74.

Gülseren, Ş., Atun, Ç., Erol, A., Aydemir, Ö., Çelebisoy, M., Kültür, S. (2001). Apati değerlendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*, **38**(3), 142-150.

Haba-Rubio, J., Frauscher, B., Marques-Vidal, P., Toriel, J., Tobback, N., Andries, D., Preisig, M., Vollenweider, P., Postuma, R., & Heinzer, R. (2018). Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep*, **41**(2), zsx197.

Haber S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **18**(1), 7–21.

Hacker, C.D., Perlmuter, J.S., Criswell, S.R., Ances, B.M. ve Snyder, A.Z. (2012). Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain*, **135** (12), 3699–3711.

Halperin, A., Elstein, D., Zimran, A. (2006). Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **36**, 426–428.

Hari, E., Ay, U., Nese, H. Bayram, A., Demiralp, T. (2020). Manyetik rezonans görüntüleme temelli fonksiyonel bağlantısallık yöntemleri. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, **83**(1), 71-80.

Heckner, M. K., Cieslik, E. C., Eickhoff, S. B., Camilleri, J. A., Hoffstaedter, F., Langner, R. (2021). The aging brain and executive functions revisited: Implications from meta-analytic and functional-connectivity evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **33**(9), 1716–1752.

Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R. B., & MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **34**(10), 1464–1470. Erişim 24.01.2022, <https://doi.org/10.1002/mds.27802>.

Henry, J.D., Crawford, J.R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **10**(4), 608–622.

Hernandez, D.G., Reed, X., Singleton, A.B. (2016). Genetics in Parkinson disease: Mendelian vs. non-Mendelian inheritance. *Journal of Neurochemistry*, 139, 59-74.

Hisli, N. (1988). Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 6 (22), 118-122.

Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanteri'nin Üniversite Öğrencileri İçin Geçerliği Güvenirliği. *Psikoloji Dergisi*, 7 (23), 3-13.

Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders?. *Neurology*, 68(5), 326–337.

Hodgson, T. L., Tiesman, B., Owen, A. M., Kennard, C. (2002). Abnormal gaze strategies during problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 40(4), 411–422.

Horowitz, M., Wilder, S., Horowitz, Z., Reiner, O., Gelbart, T., & Beutler, E. (1989). The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution. *Genomics*, 4 (1), 87–96.

Hou, Y., Yang, J., Luo, C., Song, W., Ou, R., Liu, W., Gong, Q., & Shang, H. (2016). Dysfunction of the default mode network in drug-naïve Parkinson's disease with mild cognitive impairments: A resting-state fMRI Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 247. Erişim 24.01.2022. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00247>.

Hruska, K. S., LaMarca, M. E., Scott, C. R., & Sidransky, E. (2008). Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Human Mutation*, 29(5), 567–583.

Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders*, 21(9), 1343–1349.

Jellinger K. A. (2019). Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease?. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 126 (4), 423–431.

Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., Ska, B., Gilbert, B., Inglis, G., Panisset, M., de Boysson, C., & Chertkow, H. (2009). Executive functions in frontotemporal dementia and Lewy body dementia. *Neuropsychology*, 23 (6), 765–777.

Jung, W.H., Jang, J.H., Park, J.W., Kim, E., Goo, E.-H., Im, O.-S., Kwon, J.S., (2014). Unravelling the Intrinsic Functional Organization of the Human Striatum: a Parcellation and Connectivity Study based on Resting-State fMRI. *PLoS One* 9 (9), e106768.

Jung, W. H., Jang, J. H., Park, J. W., Kim, E., Goo, E. H., Im, O. S., Kwon, J. S. (2014). Unravelling the intrinsic functional organization of the human striatum: a parcellation and connectivity study based on resting-state fMRI. *PloS One*, 9(9), e106768. Erişim 25.01.2022, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106768>

Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea and Febiger.

Karakaş, S., Irak, M., Kurt, M., Erzengin, Ö.U. (1999). Wisconsin Kart Eřleme Testi ve Stroop Testi TBAG Formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırılmalı analiz. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 7 (3), 179-192.

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

Kaufer, D. I., Tröster, A. I. (2008). Neuropsychology of dementia with Lewy bodies. İçinde G. Goldenberg, B. L. Miller (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology: Neuropsychology and Behavioral Neurology*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 549–566.

Kehagia, A. A., Barker, R. A., Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Disorders*, 29, 79–92.

Kemp, J., Philippi, N., Phillipps, C., Demuynck, C., Albasser, T., Martin-Hunyadi, C., Schmidt-Mutter, C., Cretin, B., & Blanc, F. (2017). Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research and Therapy*, 9 (1), 19. Erişim 19.12.2021, <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0242-1>.

Kenny, E. R., Blamire, A. M., Firbank, M. J., O'Brien, J. T. (2012). Functional connectivity in cortical regions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain*, 135(2), 569–581.

Keskinkılıç, C. (1998). Benton Yüz Tanıma Testi'nin (Facial Recognition Test) Türk toplumu normal yetişkin (20–65 yaş ve üzeri) denekler üzerindeki standardizasyonu. İstanbul Üniversitesi. Sosyal Bilimler Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi İstanbul.

King, J.A., Michael, C., Brass, M., Heuser, I., von Cramon, D.Y. (2007). Inefficient cognitive control in adult ADHD: evidence from trial-by-trial Stroop test and cued task switching performance. *Behavioral and Brain Functions*, **3**, 42.

Kono, S., Ouchi, Y., Terada, T., Ida, H., Suzuki, M., Miyajima, H. (2010). Functional brain imaging in glucocerebrosidase mutation carriers with and without Parkinsonism. *Movement Disorders*, **25**(12), 1823–1829.

Kurt, M., Can, H., Karakaş, S. (2016). Boston Adlandırma Testi Türk Formu için araştırma-geliştirme çalışması. *Yeni Symposium*, **54** (1), 6-14.

Langenecker, S. A., Nielson, K. A., Rao, S. M. (2004). fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *NeuroImage*, **21**(1), 192–200.

Lansbergen, M. M., Kenemans, J. L., van Engeland, H. (2007). Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and meta-analysis. *Neuropsychology*, **21**(2), 251–262.

Lee, A., Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*, **34**(4), 955–965.

Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

Lichter, D. G. (2001). Movement disorders and frontal-subcortical circuits. İçinde D. G. Lichter, J. L. Cummings (Eds.), *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. New York: Guilford; 260-313.

Lippa, C. F., Duda, J. E., Grossman, M., Hurtig, H. I., Aarsland, D., Boeve, B. F., Brooks, D. J., Dickson, D. W., Dubois, B., Emre, M., Fahn, S., Farmer, J. M., Galasko, D., Galvin, J. E., Goetz, C. G., Growdon, J. H., Gwinn-Hardy, K. A., Hardy, J., Heutink, P., Iwatsubo, T., ... DLB/PDD Working Group (2007). DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*, **68** (11), 812–819.

Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M. C., Tröster, A. I., & Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, **26**, 1814–1824.

Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., &

Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, **27**, 349-356.

Liu, G., Boot, B., Locascio, J. J., Jansen, I. E., Winder-Rhodes, S., Eberly, S., Elbaz, A., Brice, A., Ravina, B., van Hilten, J. J., Cormier-Dequaire, F., Corvol, J. C., Barker, R. A., Heutink, P., Marinus, J., Williams-Gray, C. H., Scherzer, C. R., International Genetics of Parkinson Disease Progression (IGPP) Consortium (2016). Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Annals of Neurology*, **80** (5), 674–685.

Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH. (2003). Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **25** (1), :94-109.

Logothetis N. K. (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, **357** (1424), 1003–1037.

Lowther, E. R., O'Brien, J. T., Firbank, M. J., & Blamire, A. M. (2014). Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **223** (3), 192–201.

Lucas-Jiménez, O., Ojeda, N., Peña, J., Díez-Cirarda, M., Cabrera-Zubizarreta, A., Gómez-Esteban, J. C., Gómez-Beldarrain, M. Á., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2016). Altered functional connectivity in the default mode network is associated with cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, **33**, 58–64.

Lwin, A., Orvisky, E., Goker-Alpan, O., LaMarca, M. E., Sidransky, E. (2004). Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Molecular Genetics and Metabolism*, **81**(1), 70–73.

MacLeod, C.M. (1992). The stroop task: the 'gold standard' of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology: General*, **121**, 12-14.

MacLeod, C.M., MacDonald, P.A. (2000). Interdimensional interference in the Stroop effect: uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, **4** (10), 383-91.

Marin, R.S., Biedrzycki, R.C., Firinciogulları, S. (1991). Reliability and the validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, **38**, 143-162.

Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W., Tang-Wai, D. F., Gill, D., Eslinger, P. J., Zadikoff, C., Kennedy, N., Marshall, F. J., Mapstone, M., Chou, K. L., Persad, C., Litvan, I., Mast, B. T., Gerstenecker, A. T., Weintraub, S., Duff-Canning, S. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **28** (5), 626–633.

Marsili, L., Rizzo, G., & Colosimo, C. (2018). Diagnostic criteria for Parkinson's disease: From James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Frontiers in Neurology*, **9**, 156. Erişim 25.12.2021, <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00156>.

Mata, I. F., Samii, A., Schneer, S. H., Roberts, J. W., Griffith, A., Leis, B. C., Schellenberg, G. D., Sidransky, E., Bird, T. D., Leverenz, J. B., Tsuang, D., Zabetian, C. P. (2008). Glucocerebrosidase gene mutations: a risk factor for Lewy body disorders. *Archives of Neurology*, **65**(3), 379–382.

Mata, I. F., Leverenz, J. B., Weintraub, D., Trojanowski, J. Q., Chen-Plotkin, A., Van Deerlin, V. M., Ritz, B., Rausch, R., Factor, S. A., Wood-Siverio, C., Quinn, J. F., Chung, K. A., Peterson-Hiller, A. L., Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Bernard, B., Espay, A. J., Revilla, F. J., Devoto, J., Rosenthal, L. S., ... Zabetian, C. P. (2016). GBA variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **31** (1), 95–102.

Maviş, İ., Colay, K., Topbaş, S., Tanrıdağ, O. (2007). Gülhane Afazi Testi–2 (GAT-2)'nin standardizasyon ve geçerlik güvenirlik çalışması. *Türk Nöroloji Dergisi*, **13**, 89–98.

McCarter, S. J., Tippmann-Peikert, M., Sandness, D. J., Flanagan, E. P., Kantarci, K., Boeve, B. F., Silber, M. H., & St Louis, E. K. (2015). Neuroimaging-evident lesional pathology associated with REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, **16** (12), 1502–1510.

McDermott, K. L., Fisher, N., Bradford, S., & Camicioli, R. (2018). Parkinson's disease mild cognitive impairment classifications and neurobehavioral symptoms. *International Psychogeriatrics*, **30** (2), 253–260.

McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G., Quinn, N. P., Edwardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B. L., Lovestone, S.,

Collerton, D., Jansen, E. N., ... Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, **47** (5), 1113–1124.

McKeith, I. G., Burn, D. J., Ballard, C. G., Collerton, D., Jaros, E., Morris, C. M., McLaren, A., Perry, E. K., Perry, R., Piggott, M. A., O'Brien, J. T. (2003). Dementia with Lewy bodies. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, **8** (1), 46–57.

McKeith, I., Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-Mansfield, J., Dickson, D., Dubois, B., Duda, J. E., Feldman, H., Gauthier, S., Halliday, G., Lawlor, B., Lippa, C., Lopez, O. L., Carlos Machado, J., O'Brien, J., Playfer, J., Reid, W., International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB (2004). Dementia with Lewy bodies. *The Lancet. Neurology*, **3** (1), 19–28.

McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., ... Consortium on DLB (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, **65**(12), 1863–1872.

McKeith, I., Taylor, J. P., Thomas, A., Donaghy, P., Kane, J. (2016). Revisiting DLB diagnosis: A consideration of prodromal DLB and of the diagnostic overlap with Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **29** (5), 249–253.

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, **89** (1), 88–100.

McKeith, I. G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., Blanc, F., Boeve, B. F., Fujishiro, H., Kantarci, K., Muscio, C., O'Brien, J. T., Postuma, R. B., Aarsland, D., Ballard, C., Bonanni, L., Donaghy, P., Emre, M., Galvin, J. E., Galasko, D., Goldman, J. G., Gomperts, S. N., Honig, L. S., ... Prodromal DLB Diagnostic Study Group (2020). Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, **94** (17), 743–755.

Mesulam, M.M. (2000). *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin Temel İlkeleri*, Gürvit İ. H. (Türkçe Baskının Ed.), (2004). İstanbul: Yelkovan Yayıncılık.

Metzler-Baddeley, C. (2007) A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*, **43**, 583–600.

Meyers, J.E., Meyers, K.R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial. Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.

Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International journal of geriatric psychiatry*, **21** (11), 1078–1085.

Mollahasanoğlu, A. (2002). Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına eğitim ve yaşın etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A. P., Worsley, K. J., Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology*, **59**, 257–264.

Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., Strafella, A. P. (2007). Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*, **130**, 233–244.

Moran, E. E., Wang, C., Katz, M., Ozelius, L., Schwartz, A., Pavlovic, J., Ortega, R. A., Lipton, R. B., Zimmerman, M. E., Saunders-Pullman, R. (2017). Cognitive and motor functioning in elderly glucocerebrosidase mutation carriers. *Neurobiology of Aging*, **58**, 239.e1–239.e7. Erişim 17.12.2021, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.010>

Moran, E. E., Bressman, S. B., Ortega, R. A., Raymond, D., Nichols, W. C., Palmese, C. A., Elango, S., Swan, M., Shanker, V., Perera, I., Wang, C., Zimmerman, M. E., Saunders-Pullman, R. (2021). Cognitive functioning of glucocerebrosidase (GBA) non-manifesting carriers. *Frontiers in Neurology*, **12**, 635958. Erişim

Moustafa, A. A., Chakravarthy, S., Phillips, J. R., Gupta, A., Keri, S., Polner, B., Frank, M. J., Jahanshahi, M. (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **68**, 727–740. Erişim 09.11.2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.010>

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, **65** (8), 1239–1245.

Nagano-Saito, A., Habak, C., Mejía-Constaín, B., Degroot, C., Monetta, L., Jubault, T., Bedetti, C., Lafontaine, A. L., Chouinard, S., Soland, V., Ptito, A., Strafella, A. P., Monchi, O. (2014). Effect of mild cognitive impairment on the patterns of neural activity in early Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, **35** (1), 223–231.

Naidu, Y., Chaudhuri, K.R. (2008). Early Parkinson's disease and non motor issues. *Journal of Neurology*, **255**, 33–38.

Nalls, M. A., Duran, R., Lopez, G., Kurzawa-Akanbi, M., McKeith, I. G., Chinnery, P. F., Morris, C. M., Theuns, J., Crosiers, D., Cras, P., Engelborghs, S., De Deyn, P. P., Van Broeckhoven, C., Mann, D. M., Snowden, J., Pickering-Brown, S., Halliwell, N., Davidson, Y., Gibbons, L., Harris, J., ... Sidransky, E. (2013). A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurology*, **70** (6), 727–735.

Neumann, J., Bras, J., Deas, E., O'sullivan, S.S., Parkkinen, L., Lachmann, R.H., Li, A., Holton, J., Guerreiro, R., Paudel, R., Segarane, B., Singleton, A., Lees, A., Hardy, J., Houlden, H., Revesz, T., Wood, N. W. (2009). Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain*, **132**, 1783–1794.

Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., Klein, C., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders*, **32** (9), 1264–1310.

O'Callaghan, C., Bertoux, M., & Hornberger, M. (2014). Beyond and below the cortex: The contribution of striatal dysfunction to cognition and behaviour in neurodegeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **85** (4), 371–378.

O'Callaghan, C., Lewis, S. (2017). Cognition in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, **133**, 557–583.

Oeda, T., Umemura, A., Mori, Y., Tomita, S., Kohsaka, M., Park, K., Inoue, K., Fujimura, H., Hasegawa, H., Sugiyama, H., & Sawada, H. (2015). Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, **36** (12), 3306–3313.

Olde Dubbelink, K.T.E., Schoonheim, M.M., Deijen, J.B., Twisk, J.W.R., Barkhof, F., Berendse, H.W. (2014). Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology*, **83** (22), 2046–2053.

Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, **9** (1), 97-113.

Orme, T., Guerreiro, R., Bras, J. (2018). The genetics of dementia with Lewy bodies: Current understanding and future directions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **18** (10), 67. Erişim 25.01.2022, <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0874-y>.

Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: The role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*, **10** (6), 525–537.

Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. (1996). Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *European Journal of Neuroscience*, **8**, 353-364.

Öktem, Ö. (1992): Sözel bellek süreçleri testi (SBST) - Bir ön çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*, **29** (4), 196-206.

Özdeniz E. (2001). Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Pal, G., Robertson, E., O'Keefe, J., Hall, D. (2015). The neuropsychiatric and motor profile of GBA-associated Parkinson's disease: A review. *Movement Disorders Clinical Practice*, **3** (1), 4–8.

Parkkinen, L., Neumann, J., O'Sullivan, S. S., Holton, J. L., Revesz, T., Hardy, J., Lees, A. J. (2011). Glucocerebrosidase mutations do not cause increased Lewy body pathology in Parkinson's disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, **103** (4), 410–412.

Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian Park West study. *JAMA Neurology*, **70** (5), 580–586.

Peraza, L. R., Kaiser, M., Firbank, M., Graziadio, S., Bonanni, L., Onofrj, M., Colloby, S. J., Blamire, A., O'Brien, J., & Taylor, J. P. (2014). fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies. *NeuroImage. Clinical*, **4**, 558–565.

Pereira, J. B., Junque, C., Marti, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bartres-Faz, D., Tolosa, E. (2009). Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuroreport*, **20** (8), 741–4.

Petrova, M., Raycheva, M., Traykov, L. (2012). Cognitive profile of the earliest stage of dementia in Parkinson's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, **27** (8), 614–619.

Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., Koller, W.C., Tröster, A.I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **21**(4), 435–443.

Pigott, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Akhtar, R. S., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, **85** (15), 1276–1282.

Postuma, R.B., Dagher, A. (2006). Basal ganglia functional connectivity based on a metaanalysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cerebral Cortex*, **16** (10), 1508–1521.

Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Montplaisir, J. (2010). Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **81** (9), 1008–1013.

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **30** (12), 1591–1601.

Provost, J. S., Hanganu, A., Monchi, O. (2015). Neuroimaging studies of the striatum in cognition Part I: healthy individuals. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **9**, 140. Erişim 20.04.2022, <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00140>.

Pujol, M., Pujol, J., Alonso, T., Fuentes, A., Pallerola, M., Freixenet, J., Barbé, F., Salamero, M., Santamaría, J., Iranzo, A. (2017). Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Medicine*, **40**, 116–121.

Radue, E.-W., Weigel, M., Wiest, R., Urbach, H. (2016). Introduction to magnetic resonance imaging for neurologists. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, **22** (5), 1379-1398.

Radue, R., Walaszek, A., & Asthana, S. (2019). Neuropsychiatric symptoms in dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, **167**, 437–454.

Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., & Fabrigoule, C. (2002). Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: a study with a Tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **17** (6), 513–530.

Rana, H. Q., Balwani, M., Bier, L., & Alcalay, R. N. (2013). Age-specific Parkinson disease risk in GBA mutation carriers: information for genetic counseling. *Genetics in Medicine*, **15** (2), 146–149.

Rey, A. (1941). 'L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. (Les problems.)'. *Archives de Psychologie*, **28**, 215-285.

Riboldi G. M. ve Fonzo A.B. (2019). GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: From genetic to clinic to new therapeutic approaches. *Cells*, **8**, 364; 1-16.

Rietdijk, C. D., Perez-Pardo, P., Garssen, J., van Wezel, R. J., & Kraneveld, A. D. (2017). Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, **8**, 37.

Rizek, P., Kumar, N., Jog, M.S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Canadian Medical Association Journal*, **188** (16); 1157-65.

Robbins, T. W., Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective. *Movement Disorders*, **29** (5), 597–607.

Rodrigues, I. T., Ferreira, J. J., Coelho, M., Rosa, M. M., & Castro-Caldas, A. (2015). Action verbal fluency in Parkinson's patients. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, **73** (6), 520–525.

Rogers, B.P., Morgan, V.L., Newton, A.T., Gore, J.C. (2007). Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magnetic Resonance Imaging*, **25** (10), 1347–1357.

Salmon, D. P., Heindel, W. C., Hamilton, J. M. (2001). Cognitive abilities mediated by frontal-subcortical circuits. İçinde D. G. Lichter, J. L. Cummings (Eds.), *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. New York: Guilford; 114-150.

Schumacher, J., Peraza, L. R., Firbank, M., Thomas, A. J., Kaiser, M., Gallagher, P., O'Brien, J. T., Blamire, A. M., Taylor, J. P. (2018). Functional connectivity in

dementia with Lewy bodies: A within- and between-network analysis. *Human Brain Mapping*, **39** (3), 1118–1129.

Schumacher, J., Taylor, J. P., Hamilton, C. A., Firbank, M., Donaghy, P. C., Roberts, G., Allan, L., Durcan, R., Barnett, N., O'Brien, J. T., Thomas, A. J. (2021). Functional connectivity in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Journal of Neurology*, **268** (12), 4707–4720.

Setó-Salvia, N., Pagonabarraga, J., Houlden, H., Pascual-Sedano, B., Dols-Icardo, O., Tucci, A., Paisán-Ruiz, C., Campolongo, A., Antón-Aguirre, S., Martín, I., Muñoz, L., Bufill, E., Vilageliu, L., Grinberg, D., Cozar, M., Blesa, R., Lleó, A., Hardy, J., Kulisevsky, J., Clarimón, J. (2012). Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Movement Disorders*, **27** (3), 393–399.

Sezgin, M. (2017). Parkinson hastalığı için yüksek risk grubunda yer alan kişilerin klinik ve nörogörüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Sezgin, M., Kicik, A., Bilgic, B., Kurt, E., Bayram, A., Hanagası, H., Tepgec, F., Toksoy, G., Gurvit, H., Uyguner, O., Gokcay, G., Demiralp, T., Emre, M. (2021). Functional connectivity analysis in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers. *Journal of Parkinson's disease*, **11** (2), 559–568.

Shallice T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 298(1089), 199–209.

Shao, Z., Janse, E., Visser, K., Meyer, A.S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology*, **5**, 772. Erişim 25.01.2022, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00772>.

Sheth, J., Pancholi, D., Mistri, M., Nath, P., Ankleshwaria, C., Bhavsar, R., Puri, R., Phadke, S., Sheth, F. (2018). Biochemical and molecular characterization of adult patients with type I Gaucher disease and carrier frequency analysis of Leu444Pro - a common Gaucher disease mutation in India. *BMC Medical Genetics*, **19** (1), 178. Erişim 03.04.2022, <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0687-5>.

Shiner, T., Mirelman, A., Gana Weisz, M., Bar-Shira, A., Ash, E., Cialic, R., Nevler, N., Gurevich, T., Bregman, N., Orr-Urtreger, A., & Giladi, N. (2016). High frequency of GBA gene mutations in dementia with Lewy bodies among Ashkenazi Jews. *JAMA Neurology*, **73** (12), 1448–1453.

Shiner, T., Mirelman, A., Rosenblum, Y., Kavé, G., Weisz, M. G., Bar-Shira, A., Goldstein, O., Thaler, A., Gurevich, T., Orr-Urtreger, A., Giladi, N., Bregman, N. (2021). The effect of GBA mutations and APOE polymorphisms on dementia with Lewy bodies in Ashkenazi Jews. *Journal of Alzheimer's Disease*, **80** (3), 1221–1229.

Sidransky, E., Nalls, M. A., Aasly, J. O., Aharon-Peretz, J., Annesi, G., Barbosa, E. R., Bar-Shira, A., Berg, D., Bras, J., Brice, A., Chen, C. M., Clark, L. N., Condroyer, C., De Marco, E. V., Dürr, A., Eblan, M. J., Fahn, S., Farrer, M. J., Fung, H. C., Gan-Or, Z., ... Ziegler, S. G. (2009). Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, **361** (17), 1651–1661.

Sidransky, E. (2012). Gaucher disease: Insights from a rare Mendelian disorder. *Discovery Medicine*, **14**, 273–281.

Simard, M., van Reekum, R., Cohen, T. (2000). A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **12**, 425–450.

Stuss, D.T., Bisschop, S.M., Alexander, M.P., Levine, B., Katz, D., Izukawa, D. (2001a). The Trail Making Test: A study in focal lesion patients. *Psychological Assessment*, **13** (2), 230 – 239.

Stuss DT, Floden D, Alexander MP ve ark. (2001b) Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*, **39**, 771-86.

Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, **139**, 318–324.

Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurology*, **11**, 697–707.

Takamatsu, Y., Fujita, M., Ho, G. J., Wada, R., Sugama, S., Takenouchi, T., Waragai, M., Masliah, E., & Hashimoto, M. (2018). Motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease: Antagonistic pleiotropy phenomena derived from α -synuclein evolvability? *Parkinson's Disease*, 2018, 5789424. Erişim 15.12.2021, <https://doi.org/10.1155/2018/5789424>

Tanör, Ö. Ö. (2011). *Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST) El Kitabı*. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları.

Tayebi, N., Walker, J., Stubblefield, B., Orvisky, E., LaMarca, M.E., Wong, K., Rosenbaum, H., Schiffmann, R., Bembi, B., Sidransky, E. (2003). Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Molecular Genetics and Metabolism*, **79**, 104–109.

Tessitore, A., Esposito, F., Vitale, C., Santangelo, G., Amboni, M., Russo, A., Corbo, D., Cirillo, G., Barone, P., Tedeschi, G. (2012). Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*, **79** (23), 2226–2232.

Toledo JB, Gopal P, Raible K, et al. Pathological α -synuclein distribution in subjects with coincident Alzheimer's and Lewy body pathology. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:393–409.

Toledo, J. B., Gopal, P., Raible, K., Irwin, D. J., Brettschneider, J., Sedor, S., Waits, K., Boluda, S., Grossman, M., Van Deerlin, V. M., Lee, E. B., Arnold, S. E., Duda, J. E., Hurtig, H., Lee, V. M., Adler, C. H., Beach, T. G., Trojanowski, J. Q. (2016). Pathological α -synuclein distribution in subjects with coincident Alzheimer's and Lewy body pathology. *Acta Neuropathologica*, **131** (3), 393–409.

Tumaç, A. (1997). Normal deneklerde, frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansla yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Türkeş, N., Can, H., Kurt, M., Elmastaş Dikeç, B. (2014). İz sürme testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye İçin norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **26** (3), 189–96.

Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, **124** (8), 901–905.

Ulusoy, M., Şahin, N., and Erkmen, H., (1998). Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, **12** (2), 163-172.

Unsworth, N., Spillers, G.J., Brewer, G.A. (2011). Variation in verbal fluency: A latent variable analysis of clustering, switching, and overall performance. *The Quarterly Journal Of Experimental Psychology*, **64** (3), 447–466.

Uysal-Cantürk, P., Hanağası, H. A., Bilgiç, B., Gürvit, H. ve Emre, M. (2018). An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild

cognitive impairment in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, **25** (1), 148–153.

Van den Heuvel, O. A., Groenewegen, H. J., Barkhof, F., Lazeron, R. H. ., van Dyck, R., Veltman, D. J. (2003). Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of tower of london task. *NeuroImage*, **18** (2), 367–374.

Van den Heuvel, M. P., Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, **20** (8), 519–534.

Vann Jones, S.A., O'Brien, J.T. (2014). The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: A systematic review of population and clinical studies. *Psychological Medicine*, **44**, 673–683.

Varan, E., Öktem-Tanör, Ö., Gürvit, H. (2007). Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT): Norm determination study on Turkish adult sample. *Turk Journal of Neurology*, **13** (6), 387-394.

Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual*. New York: The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich; 65-66.

Wechsler, D. (1987). *Manual for Wechsler Memory Scale - Revised*. New York: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). *WAIS-III. Administration and Scoring Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation. Harcourt Brace and Company.

Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., Stern, M. B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, **17** (4), 195–200.

Weiser, M., Garibaldi, G. (2015). Quantifying motivational deficits and apathy: a review of the literature. *European Neuropsychopharmacology*, **25**(8), 1060–1081.

Whitfield-Gabrieli, S., Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, **2** (3), 125-141.

Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., Brayne, C., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R., Sawcer, S. J., & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, **132** (11), 2958–2969.

Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **84** (11), 1258–1264.

Winder-Rhodes, S. E., Evans, J. R., Ban, M., Mason, S. L., Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Duran, R., Mencacci, N. E., Sawcer, S. J., Barker, R. A. (2013). Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*, **136**, 392–399.

Wong, K., Sidransky, E., Verma, A., Mixon, T., Sandberg, G.D., Wake Weld, L.K., Morrison, A., Lwin, A., Colegial, C., Allman, J.M., Schiffmann, R. (2004). Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, **82**, 192–207.

Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, **106** (3), 1125–1165.

Yıldız, S. (2011). *Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın (ACE-R) Türk popülasyonu için adaptasyonu*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Yoon JH, Kim M, Moon SY, Yong SW and Hong JM (2015) Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a 5-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, **355**, 174–179.

Zokaei, N., McNeill, A., Proukakis, C., Beavan, M., Jarman, P., Korlipara, P., Hughes, D., Mehta, A., Hu, M. T., Schapira, A. H., Husain, M. (2014). Visual short-term memory deficits associated with GBA mutation and Parkinson's disease. *Brain*, **137**, 2303–2311.

FORMLAR

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu -Katılımcının Beyanı

Sayın Uzman Psikolog Pınar İşçen tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde bilimsel bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; Psikolog Pınar İşçen'i 0212 414 24 81 numaralı telefondan ve İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi Nöropsikoloji Laboratuvarı'ndan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun sağlık hizmeti almama ve araştırmacı ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

ETİK KURUL KARARI

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

GLUKOSEREBROSİDAZ (GBA) GEN MUTASYONU OLAN KİŞİLERİN NÖROPSİKOLOİK TESTLER VE NÖROGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 9	% 2	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 2
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	openaccess.maltepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Collin County Community College Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	journal.frontiersin.org İnternet Kaynağı	<% 1

