

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARKİNSON HASTALARI İLE SAĞLIKLI
YAŞLILARDA GÖRSEL OLAYA İLİŞKİN
POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ**

Gülin ÖZMÜŞ

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2015

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2013970106

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARKİNSON HASTALARI İLE SAĞLIKLI
YAŞLILARDA GÖRSEL OLAYA İLİŞKİN
POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ**

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Gülin ÖZMÜŞ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Görsev YENER

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2013970106

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans Programı öğrencisi Gülin Özmüş'ün **‘PARKİNSON HASTALARI İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA GÖRSEL OLAYA İLİŞKİN POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ’** konulu Yüksek Lisans tezini 25/06/2015 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.


BAŞKAN

Prof. Dr. Görsev YENER

DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı


ÜYE

Prof. Dr. Pınar AKAN

DEÜTF Biyokimya Anabilim Dalı


ÜYE

Prof. Dr. Vesile ÖZTÜRK

DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA

DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Şermin GENÇ

DEÜ SBE Sinirbilimler Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR.....	iv
TEŞEKKÜR.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	3
1.2. Araştırmanın Amacı	4
1.3. Araştırmanın Soru ve Hipotezleri.....	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Beynin Elektrofizyolojik İncelemeleri	6
2.1.1. Spontan Elektroensefalografi	6
2.1.2. Uyarılmış ve Olaya İlişkin Potansiyeller.....	6
2.2. Parkinson Hastalığı.....	8
2.2.1. Tanımı ve Tanı Kriterleri.....	8
2.2.1.1. Parkinson Hastalığı ve Kognisyon	8
2.2.1.2. Parkinson Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozukluk	11
2.2.1.3. Parkinson Hastalığı ve Demans.....	13
2.2.2. Patofizyoloji	14
2.2.3. Biyobelirteçler	15
2.2.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı.....	15
2.2.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
2.2.3.3. Pozitron Emisyon Tomografisi.....	16
2.2.4. Elektrofizyolojik İncelemeler	16

2.2.4.1. Spontan Elektroensefalografi	16
2.2.4.2. Olaya İlişkin Potansiyeller	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Araştırmanın Tipi	18
3.2. Araştırmanın Yeri Ve Zamanı	18
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları.....	18
3.3.1. Sağlıklı Kontroller ve PH Hastalarının Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	19
3.4. Çalışma Materyali	20
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	20
3.6. Veri Toplama Araçları.....	20
3.6.1. Klinik Değerlendirme.....	20
3.6.2. Nöropsikolojik Değerlendirme	21
3.6.2.1. Epizodik Bellek	21
3.6.2.2. Görsel Bellek.....	21
3.6.2.3. Dikkat.....	22
3.6.2.4. Yürütücü İşlevler	22
3.6.2.5. Mini Mental Durum Testi.....	23
3.6.2.5. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği.....	23
3.6.3. Elektrofizyolojik Ölçümler.....	23
3.6.3.1. Uyaran ve Paradigma	23
3.6.3.2. Elektrofizyolojik Kayıtlama	24
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	24
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	24
3.8.1. Nöropsikolojik Test Skorlarının Değerlendirilmesi	25
3.8.2. Görsel P300 ve N200 Yanıtlarının Değerlendirilmesi	25
3.8.3. Nöropsikolojik Test Skorları ve Olaya İlişkin Potansiyellerin (P300 ve N200) Korelasyonu.....	25

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	25
3.10. Etik Kurul Onayı	25
4. BULGULAR	26
4.1. Görsel Olaya İlişkin Görsel P300 Genlik Yanıtları.....	26
4.2. Görsel Olaya İlişkin Görsel P300 Latans Yanıtları.....	29
4.3. Görsel Olaya İlişkin Görsel N200 Genlik Yanıtları	30
4.4. Görsel Olaya İlişkin Görsel N200 Latans Yanıtları	32
4.5. Nöropsikolojik Test Skorları ile Görsel Olaya İlişkin P300 (0.5-25 Hz) Genlik ve Latans yanıtlarının Korelasyonu	33
4.6. Nöropsikolojik Test Skorları ile Görsel Olaya İlişkin N200 (0.5-25 Hz) Genlik ve Latans yanıtlarının Korelasyonu	35
4.7. PH Hastalarının Klinik Ölçekler, Hastalık Süresi ve Hastalık Başlangıcı ile P300 Genlik ve Latans Yanıtlarının Korelasyonu.....	36
4.8. PH Hastalarının Klinik Ölçekler, Hastalık Süresi ve Hastalık Başlangıcı ile N200 Genlik ve Latans Yanıtlarının Korelasyonu.....	36
5. TARTIŞMA.....	37
5.1. Parkinson Hastalığı'nda Görsel Olaya İlişkin P300 Genlik Yanıtları.....	37
5.2. Parkinson Hastalığı'nda Görsel Olaya İlişkin P300 Latans Yanıtları	39
5.3. Parkinson Hastalığı'nda Görsel Olaya İlişkin N200 Genlik ve Latans Yanıtları.....	39
5.4. Parkinson Hastalığı'nda Dopaminerjik Tedavi	41
5.5. PH Olguları ve Sağlıklı Kontrollerde Nöropsikolojik Test Skorlarının Görsel P300 Genlik ve Latans Yanıtları ile Korelasyonu	42
5.6. Parkinson Hastalığı'nda Klinik Ölçekler, Hastalık Süresi ve Hastalık Başlangıcı ile P300 ve N200 Genlik ve Latans Yanıtlarının Korelasyonu.....	43
5.7. Güçlü Yönler ve Sınırlılıklar.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER.....	63

EK-1 Etik Kurul Onayı	63
EK-2 Özgeçmiş	66
EK-3 Gönüllü Bilgilendirme Formları	69
EK-4 Nöropsikolojik Test Bataryası	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sağlıklı kontroller ve PH hastalarının klinik demografik özellikleri	19
Tablo 2. Araştırma Takvimi	24
Tablo 3. PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin ortalama görsel P300 genlik değerleri	26
Tablo 4. PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin ortalama görsel P300 latans değerleri	29
Tablo 5. PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin ortalama görsel N200 genlik değerleri	31
Tablo 6. PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin ortalama görsel N200 latans değerleri	32
Tablo 7. PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin nöropsikolojik test skorları	34
Tablo 8. PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet ve eğitimin kontrol edilerek yapılan parsiyel korelasyon analizleri ile elde edilen P300 genlik değerleri ile nöropsikolojik test skorlarının korelasyonu	35
Tablo 9. PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet ve eğitimin kontrol edilerek yapılan Parsiyel korelasyon analizleri ile elde edilen N200 genlik değerleri ile nöropsikolojik test skorlarının korelasyonu	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sağlıklı kontroller ve PH hastalarının tüm elektrot yerleşimlerinden alınan görsel P300 (0.5–25 Hz) genlik değerlerinin genel ortalamaları	27
Şekil 2. Sağlıklı kontroller ve PH hastalarından alınan görsel P300 (0.5–25 Hz) genlik yanıtlarının genel ortalamaları	28
Şekil 3. Sağlıklı kontroller ve PH hastalarının tüm elektrot yerleşimlerinden alınan görsel P300 (0.5–25 Hz) latans yanıtlarının genel ortalamaları	30
Şekil 4. Sağlıklı kontroller ve PH hastalarının tüm elektrot yerleşimlerinden alınan görsel P300 (0.5–25 Hz) latans yanıtlarının genel ortalamaları.....	30
Şekil 5. Sağlıklı kontroller ve PH hastalarının görsel N200 (0.5–25 Hz) latans yanıtlarının genel ortalamaları.....	33

KISALTMALAR

PH	Parkinson Hastalığı
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
GDS	Geriatrik Depresyon Ölçeği
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
Hz	Hertz
vMRG	Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	Milisaniye
OİP	Olaya İlişkin Potansiyeller
OİO	Olaya İlişkin Osilasyonlar
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SS	Standart Sapma
SPECT	Tek Foton Emisyon Tomografisi
DUO	Duyusal Uyarılmış Osilasyonlar

Semboller

μV	Mikrovolt
-----------------	-----------

Terimlerin İngilizce Karşılıkları

ANOVA: Analysis of Variance

Bağımsız Örneklem T-Testi: Independent Sample T-Test

Basit-bağlanma: Simple-binding

Çalışma Belleği: Working Memory

Genel Ortalama: Grand Average

Parkinson Hastalığı: Parkinson's Disease

Hafif Kognitif Bozukluk: Mild Cognitive Impairment

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP): Event Related Potentials (ERP)

Olaya İlişkin Osilasyonlar (OİO): Event Related Oscillations (ERO)

Özne Ortalaması: Subject Average

PET: Positron Emission Tomography

SPECT: Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)

Uyarılmış: Evoked

Uyarılmış Potansiyeller (UP): Evoked Potential (EP)

TEŞEKKÜR

Çok değerli hocam Prof. Dr. Görsev Yener'e yüksek lisans eğitimim boyunca sağladığı kıymetli tüm katkılar için çok teşekkür ediyorum. Kendisi ile çalışmış olmanın heyecanını ve hayatımdaki etkisini her zaman hissedeceğim için minnetarım.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve kendisinden her gün yeni birşeyler öğrendiğim kıymetli hocam Yard. Doç.Dr. Derya Durusu Emek Savaş'a teşekkürlerimi bir borç billirim.

Her zaman birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli çalışma arkadaşım Uzm. Psk. Gülbılca Çakıroğlu'na, çalışmamda değerli katkıları olan Psk. Deniz Yerlikaya ve Psk. Arife Gökçeoğlu'na dostlukları ve destekleri için teşekkür ediyorum.

Tez düzenleme sürecindeki değerli katkıları için Arş. Gör. Berrin Çavuşoğlu'na çok teşekkür ediyorum.

Eğitim hayatım boyunca her türlü desteği benden esirgemeyen ve herşeyden önce sevgileri ile hayatıma anlam katan değerli aileme çok teşekkür ediyorum.

Gülin Özmüş

Dokuz Eylöl Üniversitesi Sinirbilimler Anabilim Dalı

Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans Programı

PARKINSON HASTALARI İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA GÖRSEL OLAYA İLİŞKİN POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ

Gülin Özmüş

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı
gulintc@gmail.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Parkinson Hastalığı (PH) olguları ve sağlıklı yaşlılarda olaya ilişkin potansiyeller (OİP) ile PH’de değişen beyin dinamiklerini incelemek ve nöropsikolojik test skorlarıyla ilişkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza 18 PH olgusu (ortalama yaş, 65.30) ve cinsiyet, eğitim ve yaş açısından eşleştirilmiş 18 sağlıklı kontrol (ortalama yaş, 69.10) dahil edilmiştir. Katılımcılara ayrıntılı nöropsikolojik testler uygulanmış ve EEG kayıtları alınmıştır. EEG analizleri sonucunda elde edilen P300 ve N200 yanıtları (0.5-25 Hz) incelenmiş ve nöropsikolojik test skorları ile ilişkileri araştırılmıştır. EEG kaydı uluslararası 10-20 sistemine göre, klasik görsel oddball paradigması kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ve post-hoc analizlerde bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. OİP yanıtlarıyla nöropsikolojik test skorları arasındaki ilişkiye ise parsiyel korelasyon analizi ile bakılmıştır.

Bulgular: PH olgularının P300 genlik yanıtları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamı bulunmuştur [$F(1,31)=9.265$; $p=0.005$]. F_3 , F_z , C_z , C_4 , P_z ve P_4 elektrot yerleşimlerinden alınan görsel P300 genlik yanıtları sağlıklılardan düşüktür (sırasıyla: $p=0.038$, $p=0.004$, $p=0.007$, $p=0.033$, $p=0.016$, $p=0.035$). Ayrıca N200 latans yanıtları açısından PH olguları ile sağlıklı kontroller arasında grup farkı vardır [$F(1,31)=4.186$; $p=0.049$]. P_4 , O_1 ve O_z elektrot yerleşimlerinden alınan görsel N200 latans yanıtları düşüktür (sırasıyla: $p=0.033$, $p=0.043$, $p=0.022$). Stroop testi ve sayı menzili testi ile P300 genlik ve N200 latans yanıtları arasında orta düzeyde korelasyon elde edilmiştir.

Sonuç: Kognitif işlevlerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan P300 ve N200 bileşenlerinin PH olgularındaki henüz nöropsikolojik test skorlarına yansımayan erken değişiklikleri saptayabileceği düşünülmektedir. Bu bulguların gelecekte PH’nın evrelerinde incelenmesi erken evrelerdeki EEG verilerinin geçerliliğini güçlendirecektir.

Anahtar Sözcükler: Parkinson Hastalığı, Görsel Olaya İlişkin Potansiyeller, Görsel P300/N200

THE EVALUATION OF VISUAL EVENT RELATED POTENTIALS, PARKINSON'S DISEASE AND HEALTHY ELDERLY SUBJECTS

Glin zmş

Dokuz Eyll University, Institute of Health Sciences, Department of Neurosciences

gulintc@gmail.com

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to research changes in brain dynamics of Parkinson's Disease patients and healthy elderly by using event-related potentials (ERP) and to evaluate a relationship with neuropsychological tests (NPT).

Method: Eighteen PD patients (mean age: 65.30) and 18 age, gender and education matched healthy elderly (mean age:69.10) were included. NPT applied to all participants. "Peak" amplitude and latency of P300 and N200 target ERP responses were measured and their relationship with NPT were investigated. EEG was recorded from the F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z and O₂ by using classical visual oddball paradigm. Repeated measures of ANOVA, post-hoc t-test and partial correlation tests were used for statistical analyses.

Results: Significant differences were found between groups on P300 amplitudes [F(1,31)=9.265; p=0.005]. P300 amplitudes were significantly lower in PD patients at F₃, F_z, C_z, C₄, P_z and P₄ electrode sites than healthy controls (respectively: p=0.038, p=0.004, p=0.007, p=0.033, p=0.016, p=0.035). PD patients had lower N200 latency than healthy elderly [F (1,31)=4.186; p=0.049]. N200 latency were significantly lower in PD patients at F₃, P₄, O₁ and O_z electrode sites than healthy controls (respectively: p=0.033, p=0.043, p=0.022). Moderate correlations were found between P300 amplitudes and N200 latency and Stroop test, digit span forward test scores.

Conclusion: Electrophysiological results may showed cognitive changes which not reflect NPT in PD patients. EEG results can be useful for next studies that investigating to processes of PD.

Keywords: Parkinson's Disease, Visual Event Related Potentials, visual P300/N200

1. GİRİŞ ve AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Parkinson Hastalığı (PH), Alzheimer Hastalığı'ndan (AH)'dan sonra görülen en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Dünya üzerinde dört milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Bu rakamın 2030 yılına kadar ikiye katlanacağı belirtilmektedir (Dorsey ve ark., 2007).

PH motor bir hastalık olarak bilinmekle birlikte, kognitif bozulmaları kapsayan motor olmayan belirtiler de yaygındır (Emre, 2003; Maetzler ve ark., 2009). AH'de ilk evrelerden itibaren kognitif etkilenme görülmektedir, ancak PH'de öncelikle motor bozulmalar dikkat çekmektedir. Bu durum PH'de kognisyonun çok uzun yıllar araştırılmamasına neden olmuştur (Emre, 2007).

Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk (PH-HKB), PH ve Parkinson Hastalığı-Demans (PH-D) arasında kalmış bir grup olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda PH-HKB ile yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. PH-HKB tanımlaması ilk kez Litvan ve ark (2011) tarafından yapılmıştır. PH-D hastalığının ileri evrelerinde görülmektedir ancak 20 yıllık hastalık sürecinde hastaların %80'inde demans gözlenmiştir (Caviness ve ark., 2007). Bu nedenle de PH-D ile ilgili çalışmalarda hastalığın klinik tanımı, nörokimyasal değişiklikleri, nöropatolojisi ve epidemiyolojisi üzere yoğunlaşmaktadır (Emre, 2007).

Geleneksel olarak PH'de kognitif bozulmaların hastalığın ileri aşamasında görülmesi beklenmektedir, ancak hastaların yaklaşık %30-35'inde erken evrede kognitif bozulmalar bildirilmektedir (Kandiah ve ark., 2009; Poletti ve ark., 2011). Foltynie ve ark. (2004)'nın çalışmasında henüz tanı aşamasındaki hastaların üçte birinde kognitif bozulmaların varlığı saptanmıştır. PH-HKB tanısı konusunda henüz ortak bir kanı oluşmamıştır. Bu nedenle sıklık oranları çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir. Litvan ve ark. (2011)'nin yaptıkları çalışmada PH-HKB görülme sıklığı ortalama olarak %27 (%19-38) olarak bulunmuştur. Kognisyonu normal PH olgularının ise demansa dönüşme riskinin PH-HKB grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (Palavra ve ark., 2013).

PH'de erken kognitif değişikliklere iki temel yaklaşım üzerinden bakılmaktadır. İlk yaklaşımda standardize nöropsikolojik testlerin kullanılması ile erken kognitif değişikliklerin tanımlanması amaçlanmaktadır. Nöropsikolojik testlere alternatif olarak kognitif bilimler

tarafından geliştirilen testlerin kullanılması da diğer yaklaşımı oluşturmaktadır. Bu yaklaşımda nicel ölçümlerin nöropsikolojik testlerden daha kesin sonuçlar ortaya konduğu söylenebilmektedir. Yapılan bu ölçümler ile prefrontal-bazal gangliyonlar arasındaki döngüler daha net ortaya koyulmaktadır (Claassen ve Wylie, 2012).

Hastalığın araştırılmasında somut verilere önem verilmektedir. PH motor bozulmalarla birlikte görüldüğü için, değerlendirmeleri etkileyecek olumsuz durumların ekarte edilmesi gerekmektedir. Hastalığın kendisinden ve tedavi sürecinden kaynaklanan etkiler nedeniyle kognisyonun değerlendirilmesi güçleşmektedir. Nöropsikolojik değerlendirmede hastanın motivasyonu, fiziksel olarak rahat oluşu ve motor becerileri test skorlarını etkilemektedir. Bradikinezi, yorgunluk, uyku hali ve duygudurum değişiklikleri kognitif becerilerden bağımsız olarak test sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir (Litvan ve ark., 2011). Özellikle motor yavaşlama ve tremor, zaman görevi içeren testlerde hastaların performanslarının düşmesine neden olmaktadır. Fakat kognitif performansa etki eden bu durumu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (Litvan ve ark., 2011). Araştırma yöntemlerinin bir arada kullanılması ile bu yanlılıkların en aza indirilmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmanın, PH'de görülen kognitif değişikliklerin erken evre tanısına yardımcı olacağı, ikincil olarak tedavi yöntemlerinin oluşturulmasına kaynak oluşturacağı ve böylelikle hastalıkla bozulan yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yolunda ülke ekonomisine ve dünya literatürüne katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Ayrıca bu alanda kognisyonu normal PH olguları ile yapılan EEG (Elektroensefalografi) çalışmaları az sayıda olduğundan alana yenilik getireceği ve literatüre katkısı olacağı düşünülmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmada, kognisyonu normal olguları ve sağlıklı kontrollerde, olaya ilişkin potansiyellerin (OİP) ve nöropsikolojik testlerin birlikte kullanılmasıyla, hastalığa bağlı olarak değişen beyin dinamiklerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın, PH sürecinde motor belirtilerin yanında fark edilmeyen kognitif değişikliklerin anlaşılmasına hizmet edeceği düşünülmektedir. Çalışmanın sonucunda kognisyonu normal PH olgularından elde edilen OİP'ler ile hasta grubunun elektrofizyolojik olarak tanımlanması amaçlanmıştır. Hastalıkla birlikte beyin dinamiklerinde gözlenen değişikliklerin saptanması ile önemli bir adım olacaktır. Daha sonraki çalışmalarda PH-HKB ve PH-D olgularının tedavi süreçlerinin

iyileştirilmesi ile ilgili çalışmalara zemin hazırlanabileceği düşünülmüştür. PH olgularının hastalık sürecinde yaşam kalitelerinin dolaylı olarak artırılması amaçlanmıştır.

1.3. Araştırma Soru ve Hipotezleri

Bu çalışmada PH olguları ile sağlıklı yaşlıların OİP ve nöropsikolojik testlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Araştırmada ilk hipotezimiz, kognisyonu normal PH olgularında görsel P300 ve N200 yanıtlarında sağlıklı kontrollere göre genlik ve latans yanıtları açısından fark olacağı ve ikinci hipotezimiz tüm olgularda görsel P300 ve N200 yanıtları ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki olacağı yönündedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beynin Elektrofizyolojik İncelemeleri

Sinir sistemi, beyin ve omurilikten oluşan merkezi sinir sistemi (MSS) ile kranial sinirler, spinal sinirler ve çevresel gangliyonları da kapsayan çevresel sinir sisteminden (ÇSS) oluşmaktadır. MSS’nde nöronlar arasındaki elektriksel uyarımlar ile bilgi aktarımı gerçekleşmektedir. Beynin dinamik etkinliğinin incelenmesi, spontan EEG, duyuşal uyarılmış potansiyeller, duyuşal uyarılmış osilasyonlar (DUO), OİP ve olaya ilişkin osilasyonlar (OİO) gibi pek çok elektrofizyolojik yöntem aracılığıyla incelenabilmektedir.

2.1.1. Spontan Elektroensefalografi (EEG)

1920’li yılların sonlarında keşfedilen EEG yöntemi (Berger, 1929) teknolojinin ilerlemesiyle birlikte günümüzde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Fizyologlar tarafından sağlıklı bireyler ve çeşitli hastalıklarda beyin dalgalarındaki görülen değişimler araştırılmıştır (Sabatini, 1997). EEG, saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar ile beyin elektriksel aktivitesini ölçmektedir. Zaman çözünürlüğünün yüksek olması EEG yönteminin en büyük avantajıdır. Ayrıca düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir olması ve girişimsel bir yöntem olmaması nedeniyle ve beyin çalışmalarındaki avantajlarından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır.

Spontan EEG beyin elektriksel aktivitesini dinlenme durumunda (gözler açık ya da gözler kapalı) ölçen bir yöntemdir. Beynin farklı durumlarda verdiği duyuşal ve kognitif yanıtların ölçülmesinde yetersiz kalmaktadır.

2.1.2. Uyarılmış ve Olaya İlişkin Potansiyeller

Teknolojinin gelişimi ile birlikte EEG değerlendirme yöntemleri yıllar içerisinde gelişim göstermektedir. Bu gelişmeler doğrultusunda EEG yöntemi ile kognitif yük içeren deney düzeneklerine verilen yanıtların, tanımlama ve sınıflandırma işlevlerinin değerlendirilmesine olanak sağlanmıştır. OİP’ler beyin hücrelerinin, kognitif yük içeren görevlerde birlikte yanıt vermesi sırasında oluşmaktadır ve çeşitli paradigmlar aracılığıyla elde edilebilmektedir. OİP’lerin elde edilmesinde en sık kullanılan yöntem klasik oddball paradigmasıdır. Oddball paradigması standart ve hedef uyaranların rastgele aralıklarla verildiği bir deney düzeneğidir ve hedef uyaranı standart uyaranlardan ayırt etmeyi gerektiren kognitif süreçler sırasında kayıtlanmaktadır. Çalışmalarda bir buton kullanılarak ya da zihinsel sayma yaptırılarak katılımcıların yanıtları kayıt altına alınmaktadır. P300 hedef

uyaran verildikten 300 ms sonra ölçülen büyük pozitif dalgadır, dikkat ve çalışma belleği süreçlerinin aktivasyonu ile elde edilmektedir (Sutton ve ark., 1965).

OİP'lerin N200, P3a, P3b, N400 gibi alt bileşenleri tanımlanmıştır. OİP çalışmalarında en çok kullanılan potansiyel P300'dür (Pritchard ve ark., 1981; Donchin ve ark., 1986; Goodin, 1998). Yaklaşık 40 sene önce ilk kez rapor edilmiş olan P300 bileşeni (Sutton ve ark., 1965), insana ait kognitif durumu yansıtan önemli bir belirteç olarak tanımlanmaktadır (Donchin ve ark., 1986; Donchin ve Coles, 1998;). P300 bileşeni kompleks bellek görevleri esnasındaki kognitif süreçleri yansıtmaktadır (Mecklinger ve ark., 1992) ve odaklanmış dikkat, çalışma belleği, sinyal tespiti ve karar verme süreçleriyle ilişkilidir (Johnson ve Donchin, 1978; Başar-Eroğlu ve Başar, 1991; Goodin, 1998). Kognitif işlevlerde bozulma görülen Hafif Kognitif Bozukluk (HKB), AH ve PH gibi hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

P300'ün dikkat ve bellek süreçlerini temsil eden iki alt bileşimi tanımlanmaktadır: P3a ve P3b. P3a, uyarana bağlı frontal dikkat mekanizmalarını temsil etmekte ve frontal/dopaminerjik yollar üzerinden aktive olmaktadır. P3b ise temporal ve parietal aktiviteyi gösteren dikkat ve bellek süreçlerini işaret etmektedir, parietal/norepinefrin yollar tarafından işlenmektedir (Pineda, 1995; Polich, 1997). P300 yanıtlarının belirli hastalıklarda görülen nörotransmitter değişimine bağlı olarak farklılaştığı bilinmektedir. Özellikle frontal alandaki dopaminerjik eksikliklerin elektrofizyolojik yanıtları etkilediği bildirilmiştir.

P300 latansı uyarının tanımlanma ve değerlendirme sürecindeki sınıflandırma hızını göstermektedir (Kutas ve ark., 1977; Magliero ve ark., 1984). P300 latansının frontal bölgeden parietale gidildikçe arttığı gösterilmiştir (Mertens ve Polich, 1997). Bazı çalışmalarda P300 latansı ile nöropsikolojik testler arasında yüksek düzeyde ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Houlihan ve ark., 1998; Reivang, 1999). P300 latans yanıtlarında normal yaşlanma (Fjell ve Valhovd, 2001) ve demansın ilerlemesi ile uzama gözlemlendiği bildirilmiştir (Polich, 1986; Potter ve Barrett, 1999).

P300 bileşenini etkileyen pek çok faktör tanımlanmıştır. Yaş, sirkadyen ritim ve bireysel farklılıklar gibi faktörlerden etkilenmektedir. Yaş etkisinin incelendiği çalışmalarda, artan yaşla birlikte P300 genlik yanıtlarının düştüğü, latans yanıtlarının ise uzadığı bildirilmiştir (Pfefferbaum ve ark., 1984; Picton ve ark., 1984; Polich, 1991). İşitsel ve görsel

uyaranların birlikte kullanıldığı çalışmalarda spontan EEG’de artan yaşla birlikte yavaş dalgalarda görülen azalma ile P300 genliğindeki azalma arasında ilişki gözlenmektedir (Polich, 1997). P300 bileşeninin bireysel faktörlerden (Polich ve Luckritz, 1995; Spencer ve Polich, 1999;), sirkadyen ritimden (Geisler ve Polich, 1990), cinsiyet faktöründen ve el tercihinden (Polich ve Hoffman., 1988) etkilediği bildirilmiştir. Sol elini kullanan kişilerin hem işitsel hem de görsel paradigmadaki verdikleri yanıtların P300 genlik yanıtlarının yüksek ve latanslarının kısa olduğu bildirilmiştir (Polich ve Hoffman, 1988).

P300 kognitif süreçleri temsil etmekteyken, N100, P200 ve N200 bileşenleri duyuşal uyarana karşı verilen yanıtları oluşturmaktadır. N200 hedef uyarana karşı verilen semantik sınıflandırma sürecinde kontrollü işlemeyi gerektiren bir bileşendir. N200 bileşeni 200-350 ms aralığında görülen negatif yönlü bir dalgadır ve özellikle anterior bölgede ortaya çıkmaktadır (Folstein ve Petten, 2008). N200, motor yanıttan önce, kognitif süreçlerle ilgili olan, uyarının tanımlanması ve ayırt edilmesini ifade etmektedir (Ritter ve ark., 1982). Standart uyarının takip eden seyrek uyarandan sonra N200 bileşeninin ortaya çıktığı bilinmektedir (Näätänen ve Picton, 1986).

2.2. Parkinson Hastalığı

2.2.1. Tanımı ve Tanı Kriterleri

PH tanısı “United Kingdom Parkinson’s Disease Society (UKPDS) Brain Bank Clinical Criteria” kriterlerine göre yapılmaktadır. Bu kriterlere göre, muhtemel PH için bradikinezi varlığı ayrıca kaslarda rijidite, 4~6 Hz şiddetinde istirahat tremoru ya da postural instabilite (primer görsel bozulma, vestibüler sorunlar, serebellar, propriyoseptif disfonksiyonlar haricinde) gibi klinik özelliklerden en az birinin görülmesi gerekmektedir. Tek taraflı hastalık başlangıcı, istirahat tremoru, ilerleyici süreç, levodopa tedavi yanıtı PH için ek tanısal özelliklerdir (Tolosa ve ark., 2006).

2.2.1.1. Parkinson Hastalığı ve Kognisyon

PH İngiliz hekim James Parkinson tarafından 1817 yılında ‘titrek felç’ (shaking palsy) olarak tanımlanmıştır (Parkinson J, 1817). 19. yy’ın sonunda PH’de kızgınlık, bellek bozuklukları, melankoli, demans gibi semptomları içeren kişisel ve mental değişikliklerin keşfedildiği raporlar yayınlanmıştır (Charcot ve Vulpian, 1861; Ball, 1882). İdiyopatik Parkinson Hastalığı ise (İPH) parkinsonizm tablosunun en sık görülen varyantıdır. Yaşamın

ileri evrelerinde görülme sıklığı 65 yaş ve üstü popülasyonda %2-3, 80 yaş ve üzerinde ise %10 düzeylerinde bildirilmektedir (von Campenhausen ve ark., 2005). PH'nin kardinal motor belirtileri hareketlerde yavaşlama, tremor, rijidite, postural instabilite olarak bilinmektedir (Janvin ve ark., 2005). Ancak PH'de kognitif etkilenme, kabızlık, mesane problemleri, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete ve psikoz gibi motor olmayan semptomların görülme sıklığı da oldukça yüksektir (Chaudhuri ve ark., 2006).

PH'de temel olarak subkortikal bölgede bazal gangliyonlarda bozulmalar meydana gelmektedir. Bu bozulmalara bağlı olarak dopaminerjik nigrostriatal yolda nörodejenerasyon gözlenmektedir (Janvin ve ark., 2005). Bu hastalığın Lewy cisimciklerinde alpha-sinüklein proteininin birikimi ile gözlenen, yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalık olduğu bilinmektedir (Dickson ve ark., 2009). PH'ye ait ilk patolojik bulguların olfaktor soğan ve beyin sapı yapılarından başladığı daha sonra substantia nigra pars kompaktaya yayıldığı ve hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılara ulaştığı bulunmuştur (Koller ve Melamed, 2007).

PH'nin aşamalarının bilinmesi teşhis ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Braak ve ark. (2004) PH'nin patolojik aşamalarını altı evrede tanımlamıştır. Buna göre, otonomik, limbik ve somato-motor sistem bileşenlerinin etkilendiği belirtilmektedir. Aşama I ve II'de medulla oblongata/pontine tegmentum, olfaktor soğan ve olfaktor çekirdek patolojisi, III ve IV'te substantia nigra, orta beyin ve ön beyindeki diğer çekirdeklerde patolojiler ve son olarak, V ve VI'da kortekse yayılım görülmekte ve tüm klinik belirtiler saptanmaktadır (Braak ve ark., 2004). Hastalığın kortekse yayılması ise anteromedyal temporal mezokortekse ulaşması ile başlamaktadır (Braak ve ark., 2002).

PH olgularında erken evrede özellikle yürütücü işlevlerde bozulmalar görülmekteyken sonraki aşamalarda kognitif bozulmaların ilerleyerek bellek bozulmalarını da içerecek şekilde ilerlediği bildirilmiştir (Owen ve Robbins., 1993). Yürütücü işlevler planlama, hareketi başlatma, kendini denetleme, davranış düzenleme ve baskılama becerileri ile zihinsel esneklik gibi kavramlar çerçevesinde düşünülmektedir (Stuss, 2011). Nöropsikolojik test değerlendirmelerinde PH olgularının özellikle prefrontal lob işlevlerinde bozulmalar gözlenmektedir (Zgaljardic ve ark., 2006). PH olgularında öncelikli olarak yürütücü işlev bozukluklarının çok tipik olduğundan bahsedilmektedir (Helkala ve ark., 1989; Marder ve ark., 1995).

PH olgularında yürütücü işlevleri ölçmek için en yaygın kullanılan testler sözel akıcılık testleri, sayı menzili testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop testi, İz Sürme Testi olarak belirtilmektedir (Kudlicka ve ark., 2011). PH olgularının WKET performanslarında kategori oluşturma, perseveratif olan ve olmayan hata puanları açısından bozulmalar gözlenmektedir (Bowen ve ark., 1975). Ayrıca set değiştirme (Cools ve ark., 2001) ve görsel-uzamsal bellek işlevlerinde (Lange ve ark., 1992) düşük performans göstermektedirler. PH olguları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı ve yüzdesi ile kurulumu sürdürmede başarısızlık gibi puanlar açısından fark bulunmuştur (Karakaş, 1999; Bokura ve ark., 2005). Literatürde PH olguları ve sağlıklı kontroller arasında WKET skorları açısından fark bulunmayan çalışmalar da yapılmıştır (Kaptanoğlu, 1998).

Yürütücü işlevlerde erken dönemde görülen bozulmaların PH-D için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Janvin ve ark., 2005; 2006). Global kognitif azalmada ilerleyen yaşla bağlantılı olarak daha çok posterior kortikal alanlardan kaynaklanan bozulmalar görülmektedir. Bu alanlardaki bozulmalar semantik akıcılıkta, beşgen kopyalama becerisinde ve görsel tanıma belleğinde düşük performans ile gözlenmektedir, ayrıca ilk değerlendirmede hastaların tremorun baskın olmadığı motor fenotipe sahip oldukları belirtilmiştir (Williams-Gray ve ark., 2007).

Nöropsikolojik testler PH olgularında HKB ya da demans varlığını belirlemek açısından önemlidir (Poletti ve ark., 2011). Pek çok çalışmada PH olgularının çalışma belleğinin diğer bellek türlerinden çok daha yaygın şekilde bozulduğundan söz edilmektedir (Higginson ve ark., 2005; Williams-Gray ve ark., 2007; Moustafa et al., 2008). Hastaların belleklerinin depolama kapasitesinin korunduğu fakat kodlama ve geri getirme süreçlerinde yürütücü işlevlerdeki bozulmalardan kaynaklı bir kötüleşme gözlenmektedir (Janvin ve ark., 2003). Bellek bozuklukları daha çok serbest hatırlama görevindeki güçlükler ile izlenmektedir. PH'de bellek bozulmalarının geri getirme işlevindeki (Stern ve ark., 1993; Jacobs ve ark., 1995; Aarsland ve ark., 2003) bozulmalardan kaynaklandığı ancak AH'de görülen bozulmaların kodlama işlevindeki (Kramer ve ark., 1988; Massman ve Bigler., 1993) bozulmalardan kaynaklandığı belirtilmektedir (Janvin ve ark., 2005). Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada da, anlık bellek ve gecikmeli geri getirmenin, semantik ipucu ya da tanıma görevleri kullanıldığında korunduğu gösterilmektedir (Pillon ve ark., 1993).

PH olgularının görsel-uzamsal işleme becerilerinde özellikle erken evrelerde özgün değişimler gözlenmektedir. Bu değişimlerin de dikkat ve organizasyonun kontrolünün bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Pillon ve ark, 1998, Nobili ve ark, 2009). PH olgularında, görsel ya da görsel-uzamsal becerilere bağlı olan motor görevlerin dışında da problemler görülmektedir. Örneğin foveal görme yetisinin de bozulduğu bildirilmektedir (Bodis-Wollner ve ark., 2013).

PH'de görülen dopaminerjik etkilenmenin sadece substantia nigradan kaynaklanmadığı bilinmektedir. Bozulmaların başlangıçta dopaminerjik olmayan nöronlarda başladığı sonrasında dopaminerjik etkilenmenin görüldüğü bildirilmiştir (Braak ve ark., 2003; Ferrer ve ark., 2011). Pek çok çalışmada PH'de motor belirtiler ortaya çıkmadan önce motor olmayan belirtilerin erken tespit edilebilmesi ve tanı konulması amaçlanmaktadır (Rodriguez ve ark., 2015). Motor evre öncesinde görülen klinik sinyaller (kilo kaybı, koku alma sorunları, uyku bölünmeleri, kabızlık ve duygu durum bozuklukları) bu çalışmaları güçleştirmektedir. Bu bozulmalar sağlıklı yaşlılarda da tespit edilmektedir (Pfeiffer, 2003, 2010; Cersosimo ve Benarroch, 2012; Doty, 2012). Özetle ne dopaminerjik olmayan nöron dejenerasyonu ne de motor olmayan bozukluklar PH ve yaşlanmada açıkça ayırt edilebilmektedir (Double ve ark., 2010).

PH olgularının hastalık sürecinde yaşam kaliteleri bozulmakta ve ortalama ömürleri kısalmaktadır (de Lau ve ark., 2006). Hastaların henüz semptomlarının başlamadığı dönemde nöronları koruyucu tedavilerden yarar görülebilmeleri için, prodromal evrenin tanımlanması önerilmektedir (Hawkes ve ark., 2010).

2.2.1.2. Parkinson Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozukluk

PH-HKB, günümüzde erken evre AH olarak kabul edilen hafif kognitif bozukluk (HKB; Petersen ve ark., 1999) ile benzerlik göstermektedir, farklı olarak PH-HKB'de kognitif bozulmalar öncelikle bellekte değil; dikkat, dil, görsel-uzamsal beceriler ve yürütücü işlevlerde görülmektedir (Caviness ve ark, 2007).

HKB ve demans, PH'de ilerleyen evrelerde yaygın şekilde görülmektedir (Emre ve ark., 2003). PH-HKB sınıflandırması Movement Disorder Society (MDS) tarafından belirlenmiş olan Level 2'ye göre yapılmaktadır. Hastaların beş kognitif alanı (dikkat/çalışma belleği, yürütücü işlevler, dil becerisi, epizodik bellek ve görsel-mekansal işlevler) değerlendirilmektedir. Eğer test performansı norm değerlerinin 1.5 standart sapma altında ise

anormal olarak kabul edilmektedir. PH-HKB tanısı, en az iki nöropsikolojik testte bozulma ya da tek bir alanı değerlendiren iki testte bozulma varlığı ile konulmaktadır. Ayrıca hastanın kognitif işlevler ile ilgili subjektif yakınması olması ve günlük işlevlerinin korunması gerekmektedir (Litvan ve ark., 2011).

PH-HKB'deki bilişsel zayıflama demansa neden olmakta ve evde bakım ya da ölümle sonuçlanabilmektedir (Adler, 2009). PH-HKB, kognitif işlevlerde yaşa bağlı görülen değişikliklerin dışında bozulmaların gözlemlendiği ancak günlük yaşam aktivitelerinin korunduğu bir evredir. Kognitif bozukluklar gizli şekilde ilerlemekte; hastalar, aileleri ve klinisyenler tarafından fark edilmeyebilmektedir. Yeni PH tanısı almış bazı hastalar henüz dopaminerjik ilaç tedavisine başlanmadan PH-HKB tanısı alabilmektedir (Muslimovic ve ark., 2005). PH-HKB ve PH grupları arasında motor alt skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. PH-HKB grubunun klinik demans ölçeği, global bozulma ölçeği ve sözel bellek skorları, PH grubuna göre anlamlı ölçüde kötüdür (Noh ve ark., 2014).

PH olgularında görülen kognitif bozulmaların kişiden kişiye göre değişmesi alt tiplerinin ne kadar çok olabileceğini düşündürmektedir. PH-HKB tanısının tam olarak yapılabilmesi için hangi ölçümlerin kullanılacağına, hangi testlerin uygulanacağına yönelik özel bir bilgi bulunmamaktadır. Kullanılan ölçüm aracının türüne göre bu tanımlama değişmektedir. Test bataryaları kognitif değişiklikleri ortaya koymaktadır, kapsadığı yürütücü işlev testleri ile erken dönemdeki bozulmaları tespit edebilmektedir (Claassen ve Wylie, 2012). Kognitif bilimlerin çağdaş yöntemleri ile PH'de görülen değişikliklerin tespit edilmesi önem taşımaktadır (Claassen ve Wylie, 2012).

PH-HKB'nin tanımlanması, demansa dönüşme riski olduğu için klinik olarak önem taşımaktadır (Janvin ve ark., 2006). PH-HKB'nin biyolojik olarak geçerliliğini gösteren yapısal (Beyer ve ark., 2007), fonksiyonel (Huang ve ark., 2008; Hosokai ve ark., 2009) nörogörüntüleme, EEG (Onofrij ve ark., 1989; Caviness ve ark., 2007), genetik çalışmalar (Williams-Gray ve ark., 2006; Seto-Salvia ve ark., 2011), beyin-omurilik sıvısı incelemesi (Alves ve ark., 2010; Ballard ve Jones, 2010; Siderowf ve ark., 2010) ve otopsi çalışmaları (Adler ve ark., 2010) bulunmaktadır. PH-HKB araştırmaları, PH'nin nöral alt yapısının erken dönemde belirlenmesine yardımcı olacak ve erken müdahale ve ilaç kullanımının demansı önleme ya da geciktirme yönünde planlanmasını sağlayabilecektir (Litvan ve ark., 2011).

Boylamsal bir çalışma kapsamında dört yıl boyunca takip edilen PH-HKB olgularının %62'sinin, PH olgularının ise sadece %20'sinin PH-D'ye dönüştüğü bulunmuştur (Janvin ve ark., 2005). PH-HKB'nin PH-D'ye dönüşme sürecinde güvenilir ve geçerli biyobelirteçlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. PH-HKB'nin patofizyolojisinin anlaşılmasında nörogörüntüleme yöntemleri, elektrofizyoloji ve genetik çalışmalar ile beyin omurilik sıvısı (BOS) analizlerinin önem kazanacağı düşünülmektedir (Palavra ve ark., 2013).

2.2.1.3. *Parkinson Hastalığı ve Demans*

Normal popülasyona göre PH olgularında kognitif bozulmalar daha sık gözlenmekte ve PH olguları altı kat daha fazla demans riski taşımaktadır (Aarsland ve ark., 2003). Literatürde önceki yıllarda, PH'de demans sık rastlanılan bir durum olarak kabul edilmiştir (Mjones, 1949). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda da PH olgularına tanı konulduktan yaklaşık on yıl içerisinde demans görüldüğü bildirilmektedir (Hughes ve ark., 2002). Boylamsal çalışmalarda PH olgularının birçoğunun kaçınılmaz bir şekilde demans geliştirdikleri gözlenmektedir (Hely ve ark., 2008). PH-D sürecinde olan hastaların düşük kognitif performans göstermesi beklenmektedir (Emre, 2007). Günlük yaşam aktivitelerinin bozulmasına ek olarak en az iki alanda görülen bozulma (Janvin ve ark., 2006; Kehagia ve ark., 2010) ve beyin sistemlerin çoklu halde hasar görmesi PH-D ile ilişkilendirilmektedir (Dalrymple- Alford ve ark., 2010).

MDS Task Force, çalışma ekibi PH-D ile ilgili olarak dört özelleşmiş bölgeyi değerlendirmektedir (Emre ve ark., 2007). Değerlendirilen bu alanlar da yine PH-HKB olgularında demans riski ile alakalı olabilecektir (Dalrymple- Alford ve ark., 2010). Tek bölgeyi içeren testlerin yanında çoklu bölgeleri içeren testler yapıldığında ki bu bölgeler hem frontal hem de posterior alanları içeriyorsa PH-D olma olasılığını azaltmaktadır (Azuma ve ark., 2003; Janvin ve ark., 2006). Tek alanda ya da iki alanda ortalamanın 1.5 standart sapma altında olması PH-HKB tanısı için uygun görünmektedir ve bu tanı kriterleri hastaların demansa dönüşmelerinde çok önemli olabilecektir (Dalrymple- Alford ve ark., 2010).

PH olgularının %75-80'inin hastalık sürecinde demans geliştirdikleri bulunmuştur (Poletti ve ark., 2011). Boylamsal çalışmalarda PH olgularının iki-beş yıllık izlem sürecinde %20-60 oranında PH-D geliştirdikleri saptanmıştır (Stern ve ark., 1993; Marder ve ark., 1995; Mahieux ve ark., 1998; Aarsland ve ark., 2001; Williams-Gray ve ark., 2009; Aarsland ve ark., 2010). PH-D'nin risk faktörlerini belirlemek için boylamsal çalışmalar yapılmaktadır.

Demansı olmayan PH olguları dört yıllık prospektif bir çalışma kapsamında izlenmişlerdir. Hastalığın başlangıç yaşı, bireyin değerlendirildiği dönemdeki yaşı, hastalığının süresi, depresyon varlığı, atipik nörolojik özellikler (erken dönemde otonomik rahatsızlıklar, hastalığın simetrik şekilde kendini göstermesi, dopaminerjik tedaviye verilen yanıt) risk faktörleri arasında gösterilmiştir (Mayeux ve ark., 1988, 1992; Aarsland ve ark., 1996). Ayrıca hastalığın sol tutulumlu olması da demans için risk faktörleri arasında sayılmaktadır (Tomer ve ark., 1993).

31 aylık periyotta PH olgularının takip edildiği bir çalışmada, %21'i PH-HKB'ye, PH-HKB hastalarının %42.3'ü PH-D'ye dönüşmüştür. Dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde görülen bozulmaların PH'den PH-HKB'ye dönüşüme neden olduğu, yürütücü işlev bozuklukları ve görsel-mekansal işlevlerde bozulmalar ise PH-HKB'nin PH-D'ye dönüşmesinde belirleyici olmaktadır (Gasca- Salas ve ark., 2014). 4336 hasta ile yapılan toplam 27 çalışmada, PH olgularında görülen demans oranı ortalama olarak %40 olarak açıklanmaktadır. Aarsland ve ark.'nın (2005) yaptığı bir çalışmada (13 çalışma, 1767 hasta), daha katı metodolojik ve dahil etme ve dışlama kriterleri uygulanmıştır ve demans riski %31.3 olarak saptanmıştır. Bu rakamlar bize PH olgularının yaşça eşleştirilmiş genel popülasyon ile kıyaslandığında, dört-altı kat daha fazla demans geliştirdiklerini göstermektedir (Pagonabarraga ve Kulisevsky, 2012).

2.2.2. Patofizyoloji

PH'de temel olarak subkortikal bir yapı olan bazal gangliyonlarda bozulmalar meydana gelmektedir. Bu bozulmalara bağlı olarak dopaminerjik nigrostriatal yolakta nörodejenerasyon gözlenmektedir (Janvin ve ark., 2005). Aynı zamanda Lewy cisimciklerinde alfa-sinüklein proteininin birikimi ile gözlenen, yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalık olduğu da bilinmektedir (Dickson ve ark., 2009). Substantia nigranın yanında merkezi ve periferik nöron popülasyonlarının önemli sayıdaki kısmı lewy cisimciği patolojisinden etkilenmektedir ve bu durum da PH olgularında nörodejenerasyona neden olmaktadır (Dickson, 2012).

PH'nin genetik geçişliliği çalışılmaktadır ancak yeni biyokimyasal biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bilinen otozomal dominant geçişli genler; LRRK2, SNCA, VPS35 ya da EIF4G1'dir. PRKN, PINK1, DJ-1, ATP13A2, FBX07 ya da PLA2G6 genlerinden kaynaklı bozulmalar ise otozomal çekinik PH özelliği taşımaktadır. PH'de özel bir mutasyonun neden

olduğu ailesel PH formu da gözlenmektedir. PH olgularının sadece yüzde onluk bir bölümünde bu gen mutasyonu olduğu bilinmektedir (Spatola ve Wider, 2014).

2.2.3. *Biyobelirteçler*

2.2.3.1. *Beyin Omurilik Sıvısı*

BOS sıvısı beyin ve omurilikte bulunan renksiz bir sıvıdır ve bu yapılar içerisinde meydana gelen patolojik değişiklikleri gösterebilmektedir. PH'ında en çok araştırılan BOS bileşeni alfa-sinüklein'dir. Literatürdeki çalışmalar tarandığında PH olguları ile sağlıklı kontroller kıyaslandığında alfa-sinüklein oranlarında azalma bulan çalışmaların yanında gruplar arasında fark bulamayan çalışmalar da bulunmaktadır (Kim ve ark., 2014). Amyloid Beta 42 oranları açısından BOS sıvılarında düşüş gözlenen PH olgularında kognitif bozulmaların daha hızlı şekilde ilerlediği düşünülmektedir (Kang ve ark., 2013; Alves ve ark., 2014). BOS biyobelirteçlerinin elde edilebilmesi için, gelecek yıllarda PH olgularıyla yapılacak boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.3.2. *Manyetik Rezonans Görüntüleme*

Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile dokudaki hidrojen atomlarının yoğunlukları ve hareketleri ile görüntü elde edilmektedir. Hastalıklara bağlı olarak görülen yapısal değişiklikleri göstermektedir. Ancak günümüzde sadece yapısal değişikliklerin belirlenmesi yeterli olmamaktadır ve işlevsel yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kognitif bozukluğu olmayan PH olguları ile MRG çalışmaları yapılmaktadır. Frontal, temporal ve paryetal alanlarda gri madde atrofisi bulunmuştur (Nagano-Sagito ve ark., 2005) ve sağ hipokampus, sağ kuneus ve sol prekuneus alanlarında gri madde kaybının sağlıklı kontrollerde PH grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Noh ve ark., 2014). Bazı MRG çalışmalarında ise sağlıklı kontroller ile kognisyonu normal PH grubu arasında fark bulunmamıştır (Melzer ve ark., 2012).

PH-HKB'nin nöroanatomik alt yapısı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. AH ve öncesinde görülen HKB ile ilgili yapılan MRG çalışmalarındaki bulgular tutarlı görünmektedir. Fakat PH-HKB'de nöroanatomik bulgular henüz netlik kazanmamıştır (Mak ve ark., 2013). Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında PH-D olguları ile sağlıklı kontroller arasında belirgin atrofik değişiklikler bulunurken, PH-HKB ile PH grupları arasında sınırlı düzeyde farklar bulunmuştur (Melzer ve ark., 2012). PH-HKB olguları, kognitif olarak

normal olan PH grubu ile karşılaştırıldığında sol insular, sol superior frontal ve sol medyal temporal alanların hepsinde belirgin olarak gri madde hacminde azalma görülmektedir (Mak ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda ise PH ile PH-HKB arasındaki nöroanatomik bulgular açısından bir fark elde edilmemiştir, sadece kısıtlı olarak temporal, paryetal, frontal alanlarda ve bilateral kaudal hipokampuste, amigdala ve sağ putamende gri maddede azalmalar görülmektedir. PH-D olgularında ise PH-HKB’de etkilenen alanlar ve bunlara ek olarak yaygın şekilde temporal lob ve parahipokampal alanları da kapsayan gri madde hacminde azalmalar görülmektedir (Melzer ve ark., 2012).

2.2.3.3. Pozitron Emisyon Tomografisi

Beyin MRG çalışmaları klinikte rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak sadece bazı patolojileri dışlamak ya da atrofi varlığını saptamak için kullanılmaktadır (Pavese, 2012). Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları da PH’de erken tanı amacıyla alanda sıklıkla tercih edilmektedir (Sarıkaya, 2015). Son yıllarla MRG ile PET yöntemlerinin entegre edilmesi ile birlikte nöronal doku kaybına bağlı oluşan hastalıkların erken teşhisinde PET yöntemi önem kazanmaktadır (Barthel ve ark., 2015). PH’nin nörobiyolojisi ve patofizyolojisinin anlaşılmasından PET yönteminden yararlanılmaktadır (Pavese, 2012). Bazı çalışmalarda PH olgularında görülen kognitif bozulma kolinergik sistem dejenerasyonu ile açıklanmıştır (Lozza ve ark., 2014).

2.2.4. Elektrofizyolojik İncelemeler

2.2.4.1. Spontan Elektroensefalografi

Spontan EEG çalışmalarında, düşük zemin ritmi olan hastaların yüksek zemin ritmi olanlara oranla demans geliştirme riskinin 13 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Klassen ve ark., 2011). Ayrıca hastalık sürecinde EEG’de yavaşlama olduğu tespit edilmiştir ve özellikle frontal alfa gücündeki azalmanın PH-HKB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kamei ve ark., 2010). EEG’de görülen yavaşlamaların bilişsel bozulmanın öncesinde tanıya yardımcı bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir (Serizawa ve ark., 2008). PH’nin ve PH-D öncesi evreyle ilgili EEG çalışmalarının literatürde kısıtlı olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda grubumuzun EEG araştırmalarını PH’ye yoğunlaştırmasının amaçlarından birisi de demans öncesi evrede EEG’nin bir biyobelirteç olabileceğini araştırmaktır. PH-D olgularının klinik ve elektrofizyolojik incelemelerinde kognisyonda yavaşlama görülmektedir ancak bu

yavaşlamaların henüz demansın olmadığı erken evrelerde de görüldüğünden bahsedilmektedir (Owen ve ark., 1992; O'Mahony ve ark., 1993; Hanes ve ark., 1996; Morita ve ark., 2011).

2.2.4.2. *Olaya İlişkin Potansiyeller*

Demansı olmayan PH olgularının P300 genlik yanıtlarında düşüş bulunmuştur (Hansch ve ark., 1982; Antal ve ark., 1996; Philipova ve ark., 1997; Wang ve ark., 2002; Li ve ark., 2003). Bazı çalışmalarda OİP'ler S1-S2 ve oddball paradigması birlikte kullanılarak incelenmiştir (Wang ve ark., 1999; Li ve ark., 2003). PH-D olgularının görsel P300 yanıtlarında uzama gözlenirken (Toda ve ark., 1993; Antal ve ark., 1996; Tachibana ve ark., 1997), demansı olmayan PH olgularında latans açısından fark bulunmamıştır. Çalışmalarda elde edilen OİP verilerinin tutarsız olması deney prosedürleri ve antiparkinsoniyen ilaç kullanımına bağlanmıştır (Tachibana ve ark., 1997).

PH olguları ile yapılan OİP çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Oddball paradigması ile elde edilen P300 genlik yanıtlarının yaş, hastalık başlangıç yılı ve hastalığın süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum P300 ile ilgili önceki çalışma verilerinin farklı sonuçlar vermesini açıklayabilmektedir (Wang ve ark., 1999).

Literatürde P300 ile yapılan çalışmaların çok daha fazla olduğu göze çarpmaktadır, büyük kısmı 1980'li yıllarda yapılmış ve günümüzde çalışma sayısı oldukça az olduğu saptanmıştır. Son yıllarda elektrofizyolojik yöntemlerin gelişmesi daha güncel çalışmalara olan ihtiyacın gündeme gelmesini sağlamıştır.

3. GEREC ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma retrospektif bir olgu kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Mayıs 2014 – Temmuz 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)’nde gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların klinik değerlendirmeleri Nöroloji Anabilim Dalı’nda, nöropsikolojik test değerlendirmeleri ve EEG çekimleri Multidisipliner Beyin Dinamiği Araştırma Merkezi’nde yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Çalışmanın örneklem grubu nörolojik değerlendirme, nöropsikolojik testler ve EEG çekimleri yapılmış sağlıklı kontroller ve PH olgularından oluşturulmuştur. Çalışmamıza DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı’na başvuran ve PH tanısı almış 18 PH olgusu ve DEÜTF hastanesi ilan panolarında yapılan duyurular aracılığı ile ulaşılan 18 sağlıklı gönüllü birey katılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 18 PH olgusu (yaş ortalaması: 65.30 (6.67), yaş aralığı: 50-82) ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından fark olmayan 18 sağlıklı yaşlı (yaş ortalaması: 69.10 (8.44), yaş aralığı: 59-78) eşleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların nöropsikolojik değerlendirmeleri yapılmış ve EEG kayıtları alınmıştır. EEG analizlerinde yeterli sayıda epok elde edilemeyen veya nöropsikolojik testler ile kognitif etkilenmenin saptandığı iki PH olgusu ve 2 sağlıklı birey çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dahil edilen PH grubunun eğitim yılı ortalaması 8.64 iken; kontrol grubununki ise 9.83 yıldır ($p=0.398$) (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen PH olguları ve sağlıklı kontrollerin epok sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0.754$, ortalamalar: sırasıyla 12.78, 13.17).

Tablo 1. Sağlıklı kontroller ve PH olgularının klinik demografik özellikleri

	Sağlıklı Kontrol	PH Olguları	
	(N=18)	(N=18)	P
	Ort. (SS)	Ort. (SS)	
Yaş	69.10 (8.44)	65.30 (6.67)	0.053 ^a
Eğitim	9.83 (4.97)	8.64 (4.35)	0.398 ^a
Cinsiyet (E/K)	15/3	15/3	1.000 ^b
El Tercihi (Sağ/Sol)	16/2	18/0	0.146 ^a
Hoehn and Yahr skoru	-	2.2 (0.67)	-
UPDRS motor skoru	-	19 (8.81)	-
Hastalık süresi (yıl)	-	4.08 (3.18)	-
Hastalık başlangıç yaşı	-	61.42 (7.85)	-
Davranışsal Skor (/40)	39/40	39/40	0.510 ^a
MMDT	28.94 (1.11)	28.83 (1.30)	0.784 ^a

PH: Parkinson Hastalığı, MMDT: Mini Mental Durum Testi, sn: saniye, SS: standart sapma, E: erkek, K: kadın, ^a bağımsız örneklem t-testi, ^b ki-kare testi

3.3.1. Sağlıklı Kontroller ve PH Olgularının Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışma kapsamında belirlenen katılımcılara Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde nörologlar tarafından uygulanan UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) (Fahn ve al., 1987) motor skalasına göre İPH tanısı konulmuştur (Hughes ve ark., 1992). Hoehn and Yahr Skalasına (Hoehn ve Yahr, 1967) göre I-III evredeki hastalar alınmıştır. Deney ve kontrol grupları cinsiyet, yaş ve eğitim açısından eşleştirilerek oluşturulmuştur. Belirgin serebral atrofisi ya da nörolojik vasküler lezyonu olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastaların nöropsikolojik değerlendirmeleri ve EEG çekimleri ilaçlarına bağlı “on” (açık)

dönemlerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılara Geriatrik Depresyon Skalası uygulanıp, toplam skoru 30 puan üzerinden 11 ve fazla puan alan katılımcılar çalışmadan dışlanmıştır. Nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarına göre biri sağlıklı kontrol diğer PH olgusu olmak üzere 2 katılımcı ve EEG artifakt temizleme işlemlerine göre 3 PH olgusu çalışmadan dışlanmıştır.

PH-HKB grubunu dışlamak için MDS tarafından belirlenmiş olan Level 2 kriterleri kullanılmıştır. Hastaların 5 kognitif alanı (dikkat/çalışma belleği, yürütücü işlevler, dil becerisi, epizodik bellek ve görsel-meakansal işlevler) ayrıntılı şekilde değerlendirilmiştir. PH-HKB tanısı alabilmeleri için en az 2 nöropsikolojik testte bozulma ya da tek bir alanı değerlendiren 2 testte bozulma olması gerekmektedir. Eğer test performansı norm değerlerinin 1.5 standart sapma altında ise anormal olarak kabul edilmiş ve hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen PH olgularının kognitif işlevler ile ilgili subjektif yakınması bulunmamaktaydı ve günlük işlevleri korunmuştu (Litvan ve ark., 2011). Olgularımızın hiçbirinde PH-HKB ve PH-D kriterlerine uyan kişi yoktu.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışma materyali katılımcılardan alınan EEG kayıtlarıdır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız Değişkenler: Grup: PH grubu ile sağlıklı kontrol grubu, Elektrot Lokasyonu: Frontal, Santral, Paryetal ve Oksipital, Elektrot Dağılımı: Sol, Orta ve Sağ, nöropsikolojik test skorları.

Bağımlı Değişkenler: Görsel Olaya İlişkin P300 ve N200 genlik ve latans değerleri

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Klinik Değerlendirme

Tüm olguların DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğinde rutin nörolojik muayeneleri yapılmıştır. MRG çekimine engel teşkil edecek bir durumu olmayan katılımcıların beyin görüntülemeleri alınmıştır.

3.6.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Çalışmadaki tüm katılımcılara, konusunda uzman bir nöropsikolog tarafından ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır.

Tüm katılımcılara genel kognitif durum (MMSE: Mini Mental Değerlendirme Testi, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği), epizodik bellek (Öktem, 1992), görsel bellek (WMS-R Görsel Üretim Alt Testi), dikkat (WMS-R sayı menzil testi), oryantasyon, yürütücü işlevler (Stroop testi, sözel akıcılık testleri, iz sürme testi, WMS-R benzerlikler, atasözleri), görsel-uzamsal yapılandırma becerileri (basit kopyalama testleri ve saat çizim testi) ve lisan becerilerinin (Boston adlandırma testi, Kaplan ve ark., 1983) değerlendirildiği ayrıntılı bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Nöropsikolojik test örnekleri Ek-4'te sunulmuştur.

3.6.2.1. Epizodik Bellek

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)

ÖSBST'de, on beş kelimededen oluşan liste, toplam on kez, her bir kelime bir saniye hızında olmak üzere yüksek sesle okunur. Katılımcıdan her deneme sonunda olabildiğince çok kelimeyi hatırlayıp söylemesi istenir (kısa süreli serbest hatırlama). Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez kelimeler okunmadan, listedeki kelimelerden aklında kalanları söyler (gecikmeli serbest hatırlama). Hatırlayamadığı kelimeler için her bir kelimeye karşılık üç kelimenin yer aldığı tanıma listesinden kelimeleri tanıması istenir (tanıma) (Öktem, 1992).

3.6.2.2. Görsel Bellek

WMS-R, Görsel Üretim Alt Testi

Görsel Üretim Testi'nde, üç geometrik şekilden her biri on saniye süreyle katılımcıya gösterilir. Kendisine gösterilen şekilleri aklında tutması ve aklında kalan şekli kağıda çizmesi istenir, böylece kısa süreli hatırlama değerlendirilir. Aradan 30-40 dakika geçtikten sonra, bu kez şekiller gösterilmeden, aklında kalan şekli çizmesi istenir ve gecikmeli hatırlama değerlendirilir (Wechsler, 1987).

3.6.2.3. Dikkat

WMS-R Sayı Menzili Testi (SMT)

SMT, 8 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan İleri Sayı Menzili (İSM) ile 7 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan Geri Sayı Menzili (GSM) testini içermektedir. İSM’de uygulayıcı her sayı bir saniyeye karşılık gelecek hızda yüksek sesle sayıları okur ve katılımcıdan sayıları aynı sırada tekrar etmesi istenir. GSM’de ise sayılar yine aynı şekilde okunur ancak bu kez sayıları sondan başa doğru tekrar etmesi istenir. İki sayı menziline üstüste hata yapılması durumunda test sonlandırılır. Bu araştırmada İSM ve GSM olmak üzere toplam iki skor göz önünde bulundurulmuştur (Wechsler, 1987).

3.6.2.4. Yürütücü İşlevler

Stroop Testi

Stroop Testi, kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutucuğun ve uyumsuz renklerle yazılmış 60 adet rastgele sıralanmış kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinden oluşur. İlk aşamada katılımcıdan kutucukların renklerini olabildiğince hızlı bir şekilde söylemesi istenir. İkinci aşamada uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okuması, üçüncü aşamada ise; uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okumayıp yalnızca kelimelerin renklerini söylemesi istenir. İkinci ve üçüncü aşamalar arasındaki süre enterferansa duyarlılığını, hata sayısı inhibisyon kontrolünü ölçmektedir (Stroop, 1935).

Sözel Akıcılık Testleri

Sözel Kategorik Akıcılık Testi’nde katılımcıdan bir dakika içinde olabildiğince fazla sayıda hayvan ismi sayması istenir. Sözel Leksikal Akıcılık Testi’nde bir dakika içerisinde K harfi ile başlayan kelimeler söylemesi istenir (şehir ismi ve kişi ismi hariç). Testin devamında aynı işlemi A ve S harfleri için yapması istenir. Üç harf için saydığı toplam kelime sayısı hesaplanır (Spreen, 1969).

İz Sürme Testi

İz sürme testi 1958 yılında Reitan tarafından geliştirilmiştir. A bölümünde bireyden 1’den 25’e kadar sayıları farklı düzlemlerde birbirine birleştirmesi istenir. B bölümündeyse 1’den 13’e kadar olan sayıları A’dan L’ye kadar olan harflerle birleştirmeleri gerekmektedir. Bireylerin testleri tamamlama süreleri ve yaptıkları hata sayıları puan olarak kabul edilmektedir. A bölümü psikomotor hız ve dikkat, B bölümünde ise kurulumu değiştirme, görsel tarama hızı becerisini ölçülür. B bölümü süresinden, A bölümünün süresinin çıkarıldığında (B-A) çalışma belleği hakkında bilgi edinilir (Cangöz ve ark, 2009).

3.6.2.5. Mini Mental Durum Testi

Mini Mental Durum Testi (MMDT) kişilerin zaman ve yer oryantasyonu, bellek, dikkat, dil ve görsel mekânsal işlevlerini ölçen bilişsel bir tarama aracıdır ve kullanımı yaygındır. Bilişsel değişikliklerin ağırlığını ve zaman içindeki değişimini gösteren bir test olarak tasarlanmıştır. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliği Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Güngen ve ark., 2002).

MMDT’de en yüksek puan 30’dur. Puanlar zaman ve mekan oryantasyonu 10, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puan bellek, 5 puan dikkat, 8 puan dil ve 1 puan görsel-mekansal işlevler olacak şekilde 30’a tamamlanmaktadır. Dünyada ve Türkiye’de bir tanı aracı olarak kullanılsa da kişilerin bilişsel yıkımı konusunda yardımcı bir test olarak yararlı olduğu düşünülmektedir.

3.6.2.6. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. MoCA değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. MoCA’ nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30’dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir (Nasreddine ve ark, 2005).

3.6.3. Elektrofizyolojik Ölçümler

3.6.3.1. Uyarı ve Paradigma

Deneylerde klasik görsel oddball paradigması kullanılmıştır. Oddball paradigmasında görsel uyarı 10 ms r/f zamanlı ve 1s sürelidir. Görsel uyarılar arası süre 3 ve 7 sn arasında rastgele aralıklarda değişmektedir. Katılımcılardan hedef uyarıları zihinsel olarak saymaları istenmiştir. Paradigma 10 cd/cm² (%66.6) lüminansta, 80/120 oranında verilen ışık standart uyarı olarak ve 40 cd/cm² (%33.3) lüminanstaki, 40/120 oranındaki ışık hedef uyarı olarak uygulanmıştır. Tüm katılımcılar hedef uyarı yeterli doğrulukta (hata oranı<%10) saymıştır.

Görsel oddball paradigmasında elde edilen 40 hedef ve 80 standart uyarı “*Vision Analyzer*” programında uyarı öncesi 500 ms ve uyarı sonra 1000 ms incelenerek ayrı ayrı segmente edilmiştir. Segmentasyon işlemi sonrasında elde edilen epoklar tek tek incelenerek, göz ve kas hareketi gibi EEG yanıtlarını olumsuz etkileyen sinyaller yarı otomatik şekilde temizlenmiştir. Tek kanal ortalamaları ve gruplar için genel ortalamalar her bir elektrot

yerleşimi için hesaplanmıştır. Elde edilen epoklar Fourier dönüşümünden sonra P300 bileşeni için 0.5-25 Hz aralığında filtrelendi. P300 genlik ve latans yanıtları için belirlenen 250-600 ms (Polich, 1997) ve N200 için 180-320 ms zaman penceresinde (Olichney ve ark., 2011) en pozitif nokta, “*peak*” yöntemi ile ölçüldü .

3.6.3.2. Elektrofizyolojik Kayıtlama

EEG kayıtları faraday kafesi ve ses yalıtımı bulunan izole bir odada sabah saatlerinde (PH olguları “on” dönemlerinde) gerçekleştirilmiştir. EEG, uluslararası 10-20 sistemine göre, elastik bir bone üzerine (Easy-cap) yerleştirilmiş olan F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z ve O₂ Ag/AgCl elektrotlarından kaydedilmiştir. Bağlantılı kulak memesi elektrotları (A1+A2) referans olarak kullanılmıştır. EOG, sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmından kaydedilmiştir. Tüm elektrot empedansları 10 kΩ’den daha azdır. EEG, 0.01 – 250 Hz band limidi olan BrainAmp 32-kanal DC amplifier cihazı ile 500 Hz örneklem hızında dijital ortama aktarılmıştır. Artifakt (örn. göz hareketi ya da göz kırpması) içeren epoklar çevrimdışı olarak temizlenmiştir. Tüm elektrot bölgesi ve deneysel koşul için özne ortalamaları ve genel grup ortalamaları hesaplanmıştır.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırmaya 2014 yılının Mayıs ayında, olguların klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeleri, elektrofizyolojik çekimleri ile başlanmıştır. Araştırmaya olgu alımı Şubat 2015 yılına kadar devam etmiştir. Görsel P300 ve N200 yanıtlarının genlik ve latans değerlendirmeleri Nisan 2015’de tamamlanmıştır. Ardından istatistiksel analizler yapılmış ve Mayıs 2015’den itibaren araştırmanın sonuç raporları, poster ve sözel bildiriler hazırlanıp, bir adet makale yayına hazır hale getirilmiştir.

Tablo 2. Araştırma Takvimi

İş Paketleri	
Elektrofizyolojik veriler	Mayıs 2014 – Şubat 2015
Nöropsikolojik testler	Mayıs 2014 – Şubat 2015
MRG incelemeleri	Mayıs 2014 – Şubat 2015
Elektrofizyolojik verilerin analizi	Mart 2015 – Nisan 2015

İstatistiksel Analiz	Nisan 2015 – Mayıs 2015
Rapor ve yayınların hazırlanması	Mayıs 2015 – Temmuz 2015
Sunum	Temmuz 2015

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 programı kullanılmıştır.

3.8.1. Nöropsikolojik Test Skorlarının Değerlendirilmesi

Sağlıklı kontroller ve PH olgularının nöropsikolojik test skorları, bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır.

3.8.2. Görsel P300 ve N200 Yanıtlarının Değerlendirilmesi

EEG çekimlerinde P300 (0.5-25 Hz) ve N200 genlik ve latans değerleri tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir. Bu analizde olgu grupları ilk olarak sağlıklı kontrol ve PH olmak üzere, olgular arası faktör (between subjects factor) olarak alınmıştır. Olgu içi faktör olarak (within subjects factor) x 4 anterior-posterior (frontal, santral, paryetal, oksipital) elektrot yerleşimi x 3 koronal (sol, orta, sağ) kullanılmıştır. Daha Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Post-hoc analizler bağımsız örneklem t testi ile yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.8.3. Nöropsikolojik Test Skorları ve Olaya İlişkin Potansiyellerin (P300 ve N200) Korelasyon

3.8.4. u

Grupların nöropsikolojik test skorları ile görsel genlik ve latans arasındaki korelasyon Parsiyel korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın en önemli sınırlılığını araştırmayı sürdürmekten vazgeçen hasta ve sağlıklı kontroller oluşturmaktadır. Bazı PH olgularının motor dizabiliteleri çalışmamıza katılımlarını kısıtlamıştır.

3.10. Etik Kurul Onayı

05.03.2015 tarihli 1973/GOA protokol numaralı 2015/07-42 karar numarası ile görüşülen araştırmamız “Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı” tarafından onaylanmıştır. (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklılardan bilgilendirilmiş onam formunu doldurmaları istenmiştir. Etik kurul onayı, hasta ve sağlıklı kontroller için ayrı ayrı hazırlanmış olan onam formu örnekleri ekte sunulmuştur. Çalışmamız retrospektif olgu kontrol çalışması olduğu için, daha önce etik kurul izni alınan bir münferit çalışma kapsamındaki hastaların verilerinden oluşmaktadır. (08.05.2014 tarih ve 1476-GOA protokol numaralı 2014/18-22 karar numaralı araştırma)

4. BULGULAR

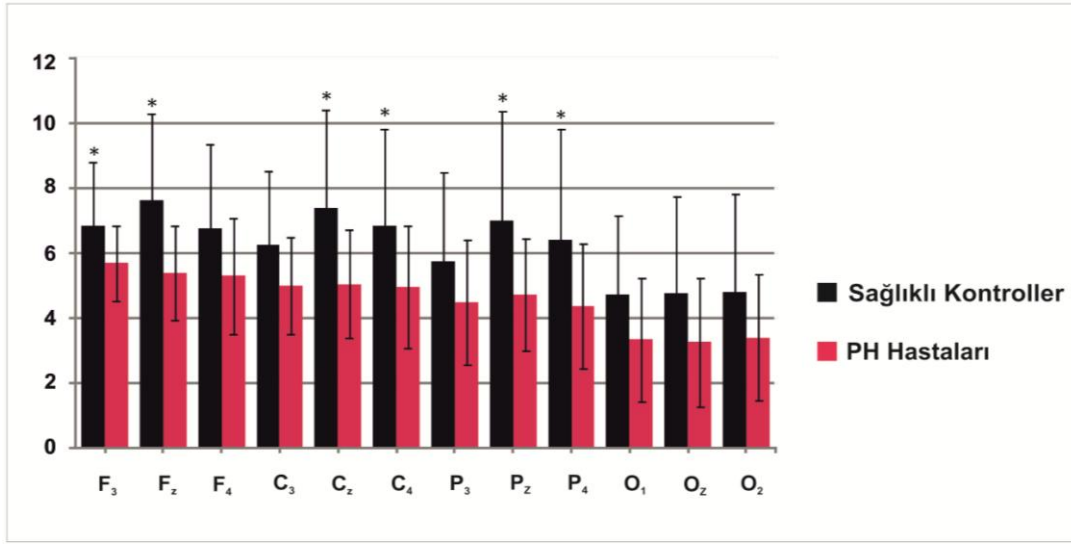
4.1. Görsel Olaya İlişkin P300 Genlik Yanıtları

ANOVA analizlerinde kognisyonu normal PH olguları ile sağlıklı kontroller arasında görsel P300 genlik yanıtları açısından grup farkı elde edilmiştir [$F(1,31)=9.265$; $p=0.005$]. Bağımsız örneklem t- testi sonuçlarına göre F_3 , F_z , C_z , C_4 , P_z ve P_4 elektrot yerleşimlerinden alınan görsel P300 genlik yanıtlarının düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla: $p=0.038$, $p=0.004$, $p=0.007$, $p=0.033$, $p=0.016$, $p=0.035$) (Tablo 3).

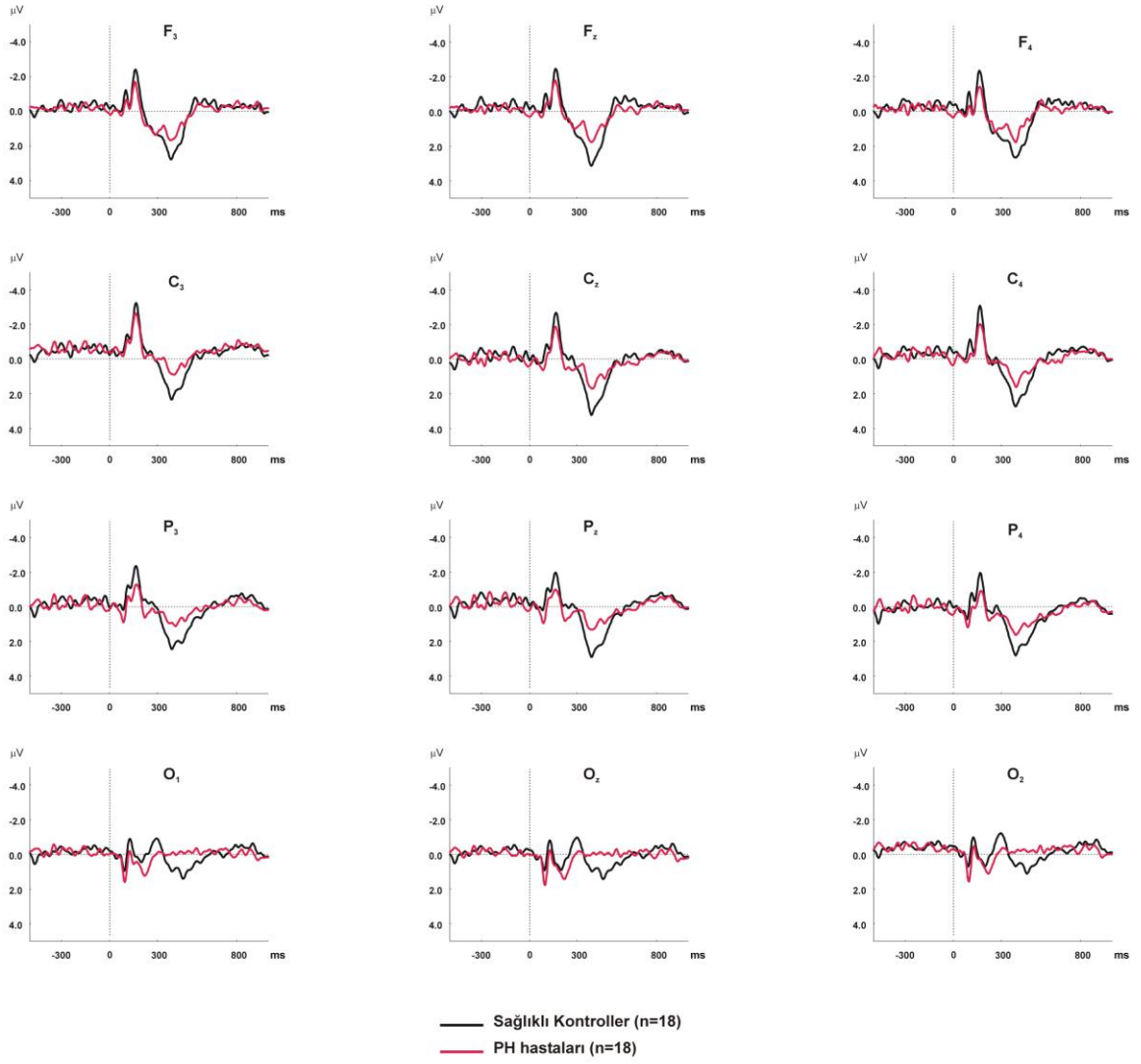
Tablo 3. PH olguları ve sağlıklı kontrollerin ortalama görsel P300 genlik değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontrol (n=18) P300 Genlik Yanıtları (Ort. μV (SS))	PH Olguları (n=18) P300 Genlik Yanıtları (Ort. μV (SS))	<i>p</i> değeri
F₃	6.85 (1.95)	5.69 (1.14)	0.038*
F_z	7.63 (2.68)	5.39 (1.45)	0.004*
F₄	6.76 (2.61)	5.30 (1.79)	0.058
C₃	6.25 (2.28)	5.01 (1.48)	0.061
C_z	7.39 (3.04)	5.06 (1.69)	0.007*
C₄	6.83 (3.01)	4.97 (1.89)	0.033*
P₃	5.74 (2.74)	4.49 (2.74)	0.123
P_z	6.99 (3.38)	4.72 (1.74)	0.016*
P₄	6.40 (3.43)	4.36 (1.92)	0.035*
O₁	4.71 (2.47)	3.34 (1.89)	0.070
O_z	4.77 (2.97)	3.26 (1.99)	0.081
O₂	4.82 (3.01)	3.40 (1.95)	0.102

Ort: Ortalama, μV : mikrovolt, SS: standart sapma, *işaretli elektrotlarda PH'de, sağlıklı kontrollerden daha düşük değerler gösterilmiştir ($p<0.05$)



Şekil 1. Sağlıklı kontroller ve PH olgularının tüm elektrot yerleşimlerinden alınan görsel P300 (0.5–25 Hz) genlik değerlerinin ortalamaları (*işaretli elektrotlarda PH’de, sağlıklı kontrollerden daha düşük değerler gösterilmiştir (p<0.05))



Şekil 2. Sağlıklı kontroller ve PH olgularından alınan görsel P300 (0.5–25 Hz) genlik yanıtlarının genel ortalamaları (*işaretli elektrotlarda PH’de sağlıklı kontrollerden daha düşük genel ortalamaları gösterilmiştir ($p<0.05$))

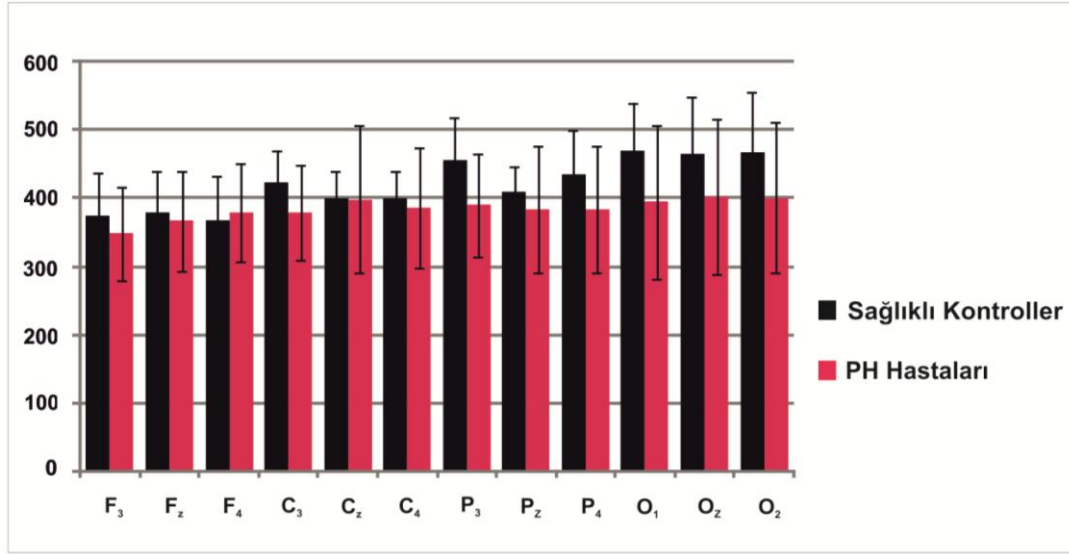
4.2. Görsel Olaya İlişkin P300 Latans Yanıtları

Kognisyonu normal PH olguları ile sağlıklı kontroller ANOVA ile analiz edildiğinde görsel P300 latansında grup farkı elde edilmemiştir [$F(1,31)=3.294$; $p=0.079$].

Tablo 4. PH hastaları ve sağlıklı kontrollerin ortalama görsel P300 latans değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontrol (n=18) P300 Latans Yanıtları (Ort. ms (SS))	PH Olguları (n=18) P300 Latans Yanıtları (Ort. ms (SS))	<i>P</i>
F₃	374 (62.70)	348 (67.86)	A.D.
F_z	380 (59.24)	367 (72.93)	A.D.
F₄	367 (65.14)	378 (71.88)	A.D.
C₃	422 (47.48)	379 (70.08)	A.D.
C_z	399 (39.78)	398 (107.01)	A.D.
C₄	398 (40.99)	385 (88.10)	A.D.
P₃	455 (62.45)	389 (74.76)	A.D.
P_z	410 (36.22)	383 (91.79)	A.D.
P₄	434 (64.51)	383 (92.47)	A.D.
O₁	469 (70.57)	394 (112.93)	A.D.
O_z	464 (84.11)	402 (113.95)	A.D.
O₂	467 (88.65)	400 (110.69)	A.D.

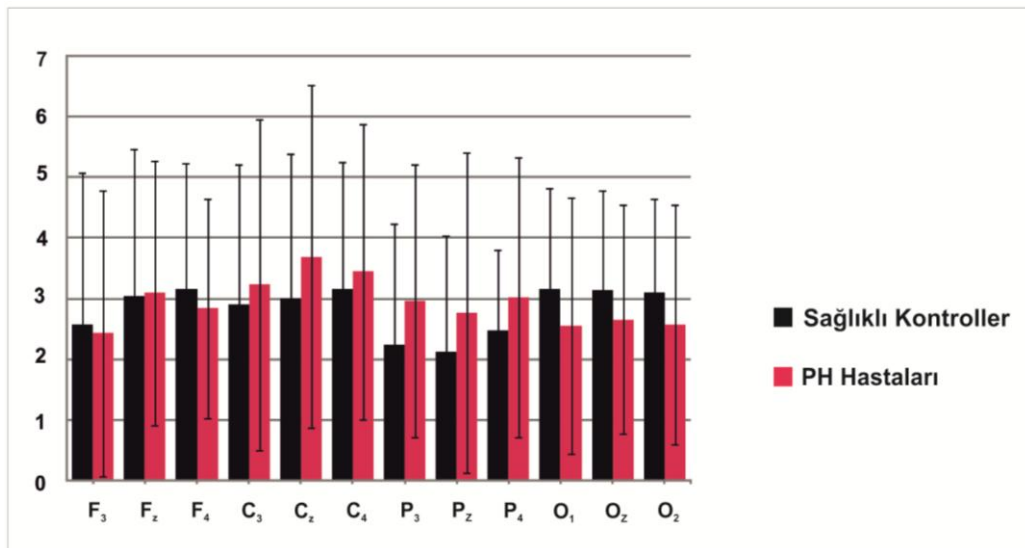
Ort: Ortalama, ms: milisaniye, SS: standart sapma, A.D.: istatistiksel olarak anlamlı değil



Şekil 3. Sağlıklı kontroller ve PH olgularının görsel P300 (0.5–25 Hz) latans yanıtlarının genel ortalamaları (Grup farkı gözlenmemektedir)

4.3. Görsel Olaya İlişkin N200 Genlik Yanıtları

Yapılan ANOVA analizlerine göre kognisyonu normal PH olguları ile sağlıklı kontroller arasında N200 genlik yanıtları açısından fark elde edilmemiştir [$F(1,31)=0.029$; $p=0.865$]. Gruplara ait N200 genlik değerleri Tablo 5 ve Şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 4. Sağlıklı kontroller ve PH olgularının görsel N200 (0.5–25 Hz) genlik yanıtlarının genel ortalamaları (Grup farkı gözlenmemektedir)

Tablo 5. PH olguları ve sağlıklı kontrollerin ortalama görsel N200 genlik değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontrol (n=18) N200 Genlik Yanıtları (Ort. ms (SS))	PH Olguları (n=18) N200 Genlik Yanıtları (Ort. ms (SS))	<i>P</i>
F₃	2.57 (2.51)	2.42 (2.36)	A.D.
F_z	3.03 (2.4)	3.09 (2.19)	A.D.
F₄	3.16 (2.08)	2.83 (1.82)	A.D.
C₃	2.89 (2.32)	3.23 (2.73)	A.D.
C_z	3.00 (2.39)	3.69 (2.84)	A.D.
C₄	3.16 (2.10)	3.444 (2.44)	A.D.
P₃	2.24 (1.99)	2.96 (2.25)	A.D.
P_z	2.11 (1.92)	2.76 (2.64)	A.D.
P₄	2.48 (1.32)	3.02 (2.31)	A.D.
O₁	3.15 (1.68)	2.55 (2.11)	A.D.
O_z	3.13 (1.66)	2.66 (1.89)	A.D.
O₂	3.09 (1.55)	2,57 (1.97)	A.D.

Ort: Ortalama, ms: milisaniye, SS: standart sapma, A.D.: istatistiksel olarak anlamlı değil

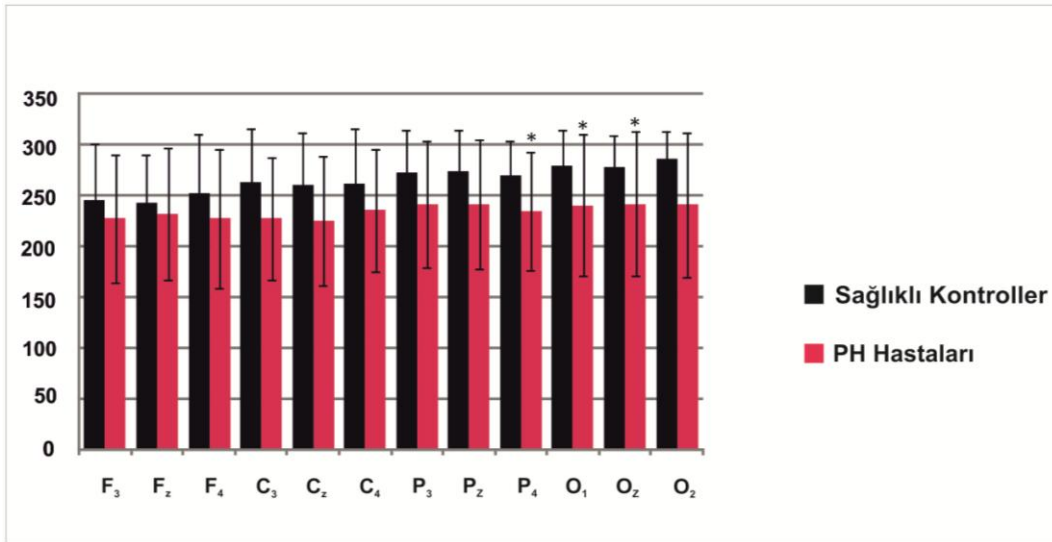
4.4. Görsel Olaya İlişkin N200 Latans Yanıtları

ANOVA analiz sonuçlarına göre kognisyonu normal PH latans yanıtlarının sağlıklı kontrollerden daha kısa olduğu bulunmuştur [$F(1,31)=4.186$; $p=0.049$]. Bağımsız örneklem t-testi sonuçlarına göre P_4 , O_1 ve O_z elektrot yerleşimlerinden alınan görsel N200 latans yanıtlarının düşük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla: $p=0.033$, $p=0.043$, $p=0.022$) (Tablo 6).

Tablo 6. PH olguları ve sağlıklı kontrollerin ortalama görsel N200 latans değerleri

Elektrot Yerleşimleri	Sağlıklı Kontrol (n=18) N200 Latans Yanıtları (Ort. μV (SS))	PH Olguları (n=18) N200 Latans Yanıtları (Ort. μV (SS))	<i>p</i> değeri
F_3	245.89 (55.59)	227.44 (62.68)	0.357
F_z	242.11 (48.15)	231.56 (65.26)	0.584
F_4	252.33 (58.54)	227.11 (68.85)	0.245
C_3	262.89 (53.45)	227.33 (60.02)	0.069
C_z	259.67 (52.61)	224.67 (63.85)	0.082
C_4	261.22 (55.07)	235.67 (60.21)	0.193
P_3	272.89 (41.34)	241.56 (62.25)	0.086
P_z	274.44 (40.14)	241.44 (64.10)	0.075
P_4	269.78 (34.05)	234.00 (58.25)	0.033*
O_1	279.44 (34.50)	240.22 (69.93)	0.043*
O_z	278.11 (30.80)	241.44 (71.00)	0.056
O_2	285.33 (27.52)	240.88 (71.28)	0.022*

Ort: Ortalama, ms: milisaniye, SS: standart sapma



Şekil.5 Sağlıklı kontroller ve PH olgularının görsel N200 (0.5–25 Hz) latans yanıtlarının genel ortalamaları (*işaretli elektrotlarda PH’de, sağlıklı kontrollerden daha düşük değerler gösterilmiştir (p<0.05))

4.5. Nöropsikolojik Test Skorları ile Görsel Olaya İlişkin P300 Genlik ve Latans Yanıtlarının Korelasyonu

PH olgularının arasından kognisyonu normal olanların seçiminde kullanılan nöropsikolojik testler açısından bağımsız örneklem t-testi analiz sonuçlarına göre beklendiği gibi grup farkı elde edilmemiştir. Grupların nöropsikolojik test skorları Tablo 5’te gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet ve eğitimin ortak değişken olarak alındığı parsiyel korelasyon analizlerine göre bazı elektrot yerleşimlerinin genlik değerleri ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki gözlenmiştir (Tablo 6). Stroop testi ile P₄, ileri sayı menzili ile C₃ ve P_z, geri menzil testi ile O₁ elektrot yerleşimi ve sözel leksikal akıcılık skorları ile neredeyse tüm elektrot yerleşimleri arasında orta düzeyde ilişki bulunmuştur (sırasıyla, p=0.035 r=-.384, p=0.005 r=.482, p=0.036 r=.366, p=0.040 r=.359 p=0.040). Görsel P300 latans yanıtları ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki gözlenmemiştir.

Tablo 7. PH olguları ve sağlıklı kontrollerin nöropsikolojik test skorları

Nöropsikolojik Testler	Sağlıklı Kontrol (N=18) Ort. (SS)	PH Olguları (N=18) Ort. (SS)	<i>P</i>
MoCA	-	24.67 (3.07)	-
Stroop Testi (sn)	47.29 (17.61)	54.12 (22.43)	0.331
İz sürme testi B-A (sn)	-	74.00 (33.03)	-
İleri menzil testi	5.39 (0.85)	5.22 (0.878)	0.567
Geri menzil testi	3.83 (1.10)	4.22 (1.17)	0.310
Sözel kategorik akıcılık	22.61 (4.59)	21.72 (4.20)	0.548
Sözel leksikal akıcılık	43.67 (13.58)	35.42 (9.30)	0.114
Lisan becerileri	14.60 (0.63)	14.83 (0.38)	0.224
ÖSBST toplam öğrenme puanı	111.44 (14.55)	112.56 (14.75)	0.821
ÖSBST anlık öğrenme	5.11 (1.91)	4.89 (1.78)	0.720
ÖSBST serbest hatırlama	12.83 (1.76)	12.72 (1.71)	0.849
ÖSBST toplam tanıma	15.00	15.00	-

Ort: Ortalama, ms: milisaniye, SS: standart sapma, sn: saniye, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Tablo 8. PH olguları ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet ve eğitimin kontrol edilerek yapılan Parsiyel korelasyon analizleri ile elde edilen P300 genlik değerleri ile nöropsikolojik test skorlarının korelasyonu

Görsel P300	Stroop testi	İleri menzil testi	Geri Menzil testi
C ₃ Genlik		r=.482 p=0.005	
P _z Genlik		r=.366 p=0.036	
P ₄ Genlik	r=-.384 p=0.035		
O ₁ Genlik			r=.359 p=0.040

4.6. Nöropsikolojik Test Skorları ile Olaya İlişkin N200 Genlik ve Latans Yanıtlarının Korelasyonu

Grupların nöropsikolojik test skorları Tablo 7’te gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet ve eğitimin ortak değişken olarak alındığı parsiyel korelasyon analizlerine göre bazı elektrot yerleşimlerinin genlik ve latans değerleri ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki gözlenmiştir (Tablo 7). Sözel kategorik akıcılık testi ile F_z ve C_z, MMDT ile P₄ elektrot yerleşimlerinden elde edilen N200 genlik yanıtları arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur (sırasıyla, p=0.023 r=.316, p=0.030 r=.378, p=0.034 r=.369). Elektrot yerleşimlerinin çoğunda görsel N200 latans yanıtları ile geri menzil test skorları arasında ilişki bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 9. PH olguları ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet ve eğitimin kontrol edilerek yapılan Parsiyel korelasyon analizleri ile elde edilen N200 genlik değerleri ile nöropsikolojik test skorlarının korelasyonu

Görsel N200	Sözel kategorik akıcılık	MMDT
F _Z Genlik	r=.316 p=0.023	
C _Z Genlik	r=.378 p=0.030	
P ₄ Genlik		r=.369 p=0.034

4.7. PH Olgularının Klinik Ölçekler, Hastalık Süresi ve Hastalık Başlangıcı ile P300 Genlik ve Latans Yanıtlarının Korelasyonu

Çalışmamızda PH olgularının görsel P300 genlik değerleri ile Hoehn and Yahr skorları arasında ilişki gözlenmezken, UPDRS motor skorları ile F₄ elektrot yerleşimi arasında ilişki elde edilmiştir (p=0.041). Ayrıca hastalık başlangıç yaşı ile C₄ elektrot yerleşimi arasında ilişki gözlenmiştir (p=0.046). Hoehn and Yahr skoru ve hastalık süresi ile elektrot yerleşimleri arasında ilişki bulunmamıştır. Görsel P300 latans değerleri ile hastalık süresi, başlangıç yaşı, UPDRS motor skoru ve Hoehn and Yahr skorları arasında ilişki elde edilmemiştir.

4.8. PH Olgularının Klinik Ölçekler, Hastalık Süresi ve Hastalık Başlangıcı ile N200 Genlik ve Latans Yanıtlarının Korelasyonu

Çalışmamızda PH olgularının görsel N200 genlik değerleri ile Hoehn and Yahr ve UPDRS skorları arasında ilişki gözlenmezken, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında ilişki bulunmuştur (sırasıyla; p=0.044, p=0.044). Ayrıca görsel N200 latans değerleri ile hastalık süresi, başlangıç yaşı, UPDRS motor skoru ve Hoehn and Yahr skorları arasında ilişki elde edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

5.1. Parkinson Hastalığı'nda Görsel Olaya İlişkin P300 Genlik Yanıtları

Bu çalışmada kognisyonu normal PH olguları ile sağlıklı kontroller arasında görsel olaya ilişkin P300 genlik yanıtları açısından anlamlı bir fark elde edilmiştir. F₃, F_z, C_z, C₄, P_z ve P₄ elektrot bölgelerinden alınan görsel P300 genlik yanıtlarının düşük olduğu bulunmuştur. Oksipital bölge dışında çoğu elektrot yerleşiminde fark elde edilmiştir. Frontal (sol-orta), santral (sağ-orta) ve paryetal (sağ-orta) bölgelerden elde edilen yanıtlarda özellikle orta hat yerleşimlerinde farklılık olduğu gözlenmiştir. Bazı elektrot yerleşimlerinin P300 genlik değerleri ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki gözlenmiştir. Stroop testi ile P₄, ileri sayı menzili ile C₃ ve P_z, geri menzil testi ile O₁ elektrot yerleşimi ve sözel leksikal akıcılık skorları ile neredeyse tüm elektrot yerleşimleri arasında orta düzeyde ilişkili bulunmuştur (Tablo 3).

OİP bileşeni P300 odaklanmış dikkat, çalışma belleği, sinyal tespiti ve karar verme süreçleriyle ilişkilidir (Johnson ve Donchin, 1978; Başar-Eroğlu ve Başar, 1991; Goodin, 1998). OİP'ler kognitif işlevlerde bozulma görülen HKB, AH ve PH gibi hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde PH'de OİP bileşenleri P300 ve N200'ün incelendiği çalışmalar bulunmaktadır (Goodin ve Aminoff, 1987; Rumbach ve ark., 1993; Karayanidis ve ark., 1995). Daha önceki çalışmalarda demansı olmayan PH olgularının P300 genlik yanıtlarında düşüş bulunmuştur (Hansch ve ark., 1982; Antal ve ark., 1996; Philipova ve ark., 1997; Wang ve ark., 2002; Li ve ark., 2003). Bazı çalışmalarda OİP'ler S1-S2 ve oddball paradigması birlikte kullanılarak incelenmiştir (Wang ve ark., 1999; Li ve ark., 2003). PH olguları ile yapılan OİP çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Oddball paradigması ile elde edilen P300 genlik yanıtlarının yaş, hastalık başlangıç yılı ve hastalığın süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum P300 ile ilgili önceki çalışma verilerinin farklı sonuçlar vermesini açıklayabilmektedir (Wang ve ark., 1999). Ayrıca PH-HKB tanı kriterleri ilk kez Litvan ve ark. (2011) tarafından tanımlanmıştır. Önceki çalışmalarda sıklıkla kullanılan “demansı olmayan PH olguları” tanımının içerisine kognisyonu normal PH olguları ile PH-HKB grubu hastalar da dahil edilmiş olabilir. Bu tarihten önceki çalışmalarda, PH ve PH-HKB gruplarının ayrımının net şekilde yapılamamış olması genlik ve latans yanıtlarıyla ilgili elde edilen verilerin doğruluğunu tartışmalı hale getirebilmektedir.

Çalışmamızda kognisyonu normal PH olgularından elde edilen P300 genlik yanıtlarının düşük olması literatür ile tutarlıdır. PH olgularında erken dönemden itibaren bazal gangliyonlarda görülen dopaminerjik nöron kaybının fronto-striatal döngülerde bozulmalara neden olduğu bilinmektedir (Owen ve Robbins, 1993; Claassen ve Wylie, 2012; Murakami ve ark., 2013). Ayrıca kolinerjik yollarla belirgin hipoaktivite de PH’de bildirilmiştir (Perry ve ark., 1985). Tessitore ve ark., (2012)’nın çalışmasında ise kognisyonu normal PH olgularının dinlenme durumunda sağ medial temporal lob ve bilateral inferior parietal kortekste konnektivitede azalma gözlenmiştir. Konnektivitedeki azalma kognitif göstergelerle korele bulunurken, hastalık süresi, motor bozulma ve dopaminerjik tedavi ile ilişki göstermemektedir. P300 bileşeninin dikkat, sinyal tespiti ve çalışma belleği ile ilgili olduğu düşünüldüğünde, PH olgularının genlik yanıtlarındaki düşüş erken evrelerden itibaren görülen patofizyolojik değişikliklerle tutarlı gözükmemektedir.

Bu çalışmada PH grubu ile sağlıklı kontrolleri ayıran farklılıkların özellikle frontal, santral ve parietal yerleşimlerde olduğu gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda da P300 yanıtlarının F_z, C_z ve P_z yerleşimlerinden elde edildiği bildirilmiştir (Johnsson, 1993). MRG ile yapılan yapısal incelemelerde PH olgularının özellikle frontal, parietal ve temporal alanlarda kortikal inceltme tespit edilmiştir (Lyo ve ark., 2010; Tinaz ve ark., 2011; Pereira ve ark., 2012). Çalışmamızda bulunan frontal, santral ve parietal farklılıkların PH’de izlenen korteks inceliğiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür.

PH’de görsel-uzamsal işlevlerde meydana gelen bozulmaların parietal, oksipital ve temporal alanlarla ilgili olduğu ve bazal gangliyonlarda oluşan lezyonlardan kaynaklandığı bildirilmiştir (Burton ve ark., 2004; Hosokai ve ark., 2009; Ishioka ve ark., 2011). Primer görsel korteks, görsel asosiasyon korteksi, limbik korteks ve kolinerjik yapılarda meydana gelen gri madde atrofisinin de görsel-uzamsal algı, dikkatin kontrolü ve bellek işlevlerinde bozulmalara neden olduğu düşünülmektedir (Lenka ve ark., 2015). Çalışmamızda uyguladığımız görsel oddball paradigması aracılığı ile görsel işlevlerde meydana gelen bozulmalar incelenmiştir. PH olgularının beyin yapılarında meydana gelen değişiklikler uzun vadede demansa yol açmaktadır. Ancak yapısal bozulmanın öncesinde dokulardaki nöron kaybına bağlı olarak beyin yanıtılığında meydana gelen düşüşün henüz erken evrelerde başladığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda öne sürdüğümüz hipotez ile uyumlu olarak kognisyonu normal PH olgularında görsel P300 genlik yanıtlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark elde edilmiştir. Bu çalışma kapsamında kognisyonu normal PH olgularının olaya ilişkin potansiyel yanıtları ilk kez incelenmiştir.

5.2. Parkinson Hastalığı'nda Görsel Olaya İlişkin P300 Latans Yanıtları

Kognisyonu normal PH olguları ile sağlıklı kontrollerin OİP yanıtları ANOVA ile analiz edildiğinde görsel P300 latansında grup farkı elde edilmemiştir. Ayrıca görsel P300 latans yanıtları ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki gözlenmemiştir.

P300 latansı bireyin uyarıyı tanımlama ve değerlendirme sürecindeki hızını göstermektedir (Kutas ve ark., 1977; Magliero ve ark., 1984). P300 latans yanıtlarında normal yaşlanma (Fjell ve Valhovd, 2001) ve demansın ilerlemesi ile uzama gözlemlendiği bildirilmiştir (Polich ve ark., 1986; Potter ve Barrett, 1999). PH-D olgularının görsel P300 yanıtlarında uzama gözlenirken (Toda ve ark., 1993; Antal ve ark., 1996; Tachibana ve ark., 1997), demansı olmayan PH olgularında latans açısından fark bulunmamıştır. Çalışmalarda elde edilen OİP verilerinin tutarsız olması deney prosedürleri ve antiparkinsoniyen ilaç kullanımına bağlanmıştır (Tachibana ve ark., 1997). Bizim çalışmamızda PH'de görsel P300 latans yanıtları açısından literatürde izlenen farkın gözlenmeyişi hastaların kognitif durumlarının iyi oluşu, demans/HKB durumunun olmayışı ve dopaminerjik tedavinin varlığıyla ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Daha önceki bir çalışmada görsel oddball paradigması kullanılarak hastalık süresi beş yıldan daha az olan PH olgularında P300 latansında uzama olduğundan bahsedilmektedir. Ancak bunların çoğunda beş yıldan daha fazla hastalık süresi olan gruplar incelenmiştir (Hansch ve ark., 1982; Rumbach ve ark., 1993; Aotsuka ve ark., 1996; Tachibana ve ark., 1997). Çalışmamızdaki hastalık süresinin görece kısıllığı (4.08 yıl) latans yanıtlarında farklılığın bulunmamasıyla ilgili olabilir.

5.3. Parkinson Hastalığı'nda Görsel Olaya İlişkin N200 Genlik ve Latans Yanıtları

Çalışmamızda PH olguları ile sağlıklı kontroller arasında N200 latans yanıtları açısından fark elde edilmiştir, ancak genlik yanıtları açısından fark edilmemiştir. Bağımsız örneklem t- testi sonuçlarına göre P₄, O₁ ve O₂ elektrot yerleşimlerinden alınan görsel N200 latans yanıtlarının PH olgularında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bulgularımız literatürdeki bazı çalışmalarla tutarlıdır, ancak uymayan çalışmalar da bulunmaktadır.

Görsel S1-S2 ve görsel oddball paradigmaları ile incelenen çalışmalarda N200 latans yanıtlarında gecikme (Li ve ark., 2003) ve genlik yanıtlarında düşüş bildirilmiştir (Wang ve ark., 1999). Hem görsel Go/No-go paradigması hem de işitsel uyarım ile yapılan bir çalışmada N200 latansında gecikme gösterilmiştir, ancak sağlıklı kontroller ile PH olguları arasında N100 yanıtları açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir (Tachibana ve ark., 1997). İşitsel duyu-motor işleme görevlerinde (O'Donnell ve ark., 1987; Philipova ve ark., 1997) ve işitsel oddball paradigmasının kullanıldığı bir çalışmada da (Lagopoulos ve ark., 1998) N200 genlik yanıtlarının sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollerin N200 latanslarının PH olgularından daha uzun olduğu bulunurken, bazı çalışmalardan farklı olarak genlik yanıtlarında fark elde edilememiştir (Lagopoulos ve ark., 1998). PH olgularının daha kısa sürede yanıt veriyor olması erken işleme becerilerinin korunması ve dopaminerjik ilaç kullanımı ile bağlantılı olabilir.

O'Donnell ve ark., (1987)'nin çalışmasında PH'de işitsel uyarım aracılığı ile olaya ilişkin potansiyel yanıtları incelenmiş ve N200 latans yanıtlarının sağlıklılara göre uzadığı bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların MMDT test skorlarının düşük olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda O'Donnell ve ark.'nın (1987) çalışmasından farklı olarak görsel uyarın uygulanmış ancak N200 latans yanıtlarında PH olgularında sağlıklılara kıyasla bir uzama gözlenmemiştir. Bu çalışmada MMDT değerlerinin düşük olduğu gözlenmektedir (O'Donnell ve ark., 1987) ve bizim çalışmamızda olduğu MMDT değeri yüksek PH gruplarında N200 latansının uzamamış olması kortikal alanlar dışında, N100 ve N200 gibi daha erken dalgaların jeneratörü olan subkortikal yapıların (Nieuwenhuis ve ark., 2003; Yeung ve ark., 2004) henüz global bir şekilde etkilenmemiş olduğu izlenimine varılmıştır.

PH olgularında literatürde yer alan çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi P300 latansında uzama yerine, genelde N200 latansında uzama ile P300 genlik yanıtlarında düşüş bildirilmiştir (Bodis-Wollner ve ark., 1995; Antal ve ark., 1996; Sagliocco ve ark., 1997). N200 latans yanıtlarında uzama olmaması, kognisyonu normal PH olguları ile çalışılması, hastalık sürelerinin görece kısa olması ve dopaminerjik ilaç tedavisi ile açıklanabilir. Gelecekte ilaçsız hastalarla yapılacak çalışmalar ile dopaminerjik ilaç tedavisinin hastaların genlik ve latans yanıtları üzerindeki etkisinin anlaşılmasında önemli olacaktır.

5.4. Parkinson Hastalığı'nda Dopaminerjik Tedavi

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar dopaminerjik tedavi altındaydı. PH ve sağlıklı kontrollerin latans yanıtları arasında fark gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda dopaminerjik tedavi alan PH olgularında motor semptomlarda iyileşme gözlenmektedir (Portin ve Rinne, 1980). Tedavinin kognitif sıralama görevlerinde performansı artırıcı etki yaptığı bilinmektedir ancak bazı çalışmalarda kognitif işlevlerde negatif etkilenmeler de bildirilmiştir (Gotham ve ark., 1988). Literatürde bazı çalışmalarda dopaminerjik tedavi alan PH olgularının P300 latanslarında uzama olduğu (Hansch ve ark., 1982; Prasher ve Findley, 1991; Rumbach ve ark., 1993), bazı çalışmalarda ise latans açısından fark olmadığı (Stanzione ve ark., 1991; Tachibana ve ark., 1992; Ebmeier ve ark., 1992; Toda ve ark., 1993; Karayanidis ve ark., 1995) bildirilmiştir. Dopaminerjik tedavi almayan PH olgularıyla yapılan çalışmalarda N200 ve P300 latanslarında uzama bildirilmiştir (Prasher ve Findley, 1991; Sohn ve ark., 1998). Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle tutarlı olarak, P300 latansının normal olduğu bir çalışmada da bu durum dopaminerjik tedavi ile açıklanmıştır (Ebmeier ve ark., 1992).

PH olgularının nöropsikolojik test performanlarında dopaminerjik ilaç tedavisinin etkisi olduğu bilinmektedir (Lange ve ark., 1992; Swainson ve ark., 2000; Cools ve ark., 2001; Shohamy ve ark., 2005). Cools ve ark., (2001)'nın çalışmasında, PH olgularında erken dönemde dorsal striatum ve dorsolateral prefrontal korteste dopamin miktarında azalma gözlenmektedir. İlaç kullanımı ile birlikte dorsolateral prefrontal korteks işlevi olan “değiştirme” görevine dayalı test performansında iyileşme görülmektedir. Dorsolateral prefrontal lob işlevi dopaminerjik tedavinin “on” döneminde bir PET çalışmasıyla araştırılmıştır. Frontal lob işlevleri ile ilgili olan Londra Kulesi testi performansı sırasında, L-dopa kullanımı sağ dorsolateral prefrontal bölgedeki kan akışı ile ilişkili bulunmuştur (Cools ve ark., 2002). Ayrıca PH olgularında erken dönemde dopaminerjik ilaçların negatif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Swainson ve ark., 2000; Cools ve ark., 2001). Bu çalışmada gruplar arasında P300 latans yanıtları açısından fark elde edilmemesi hasta grubunun dopaminerjik tedavi altında olmasıyla açıklanmıştır.

5.5. PH Olguları ve Sağlıklı Kontrollerde Nöropsikolojik Test Skorlarının Görsel P300 ve N200 Genlik ve Latans Yanıtları ile Korelasyonu

Bu çalışmaya subjektif kognitif yakınması olmayan ve günlük yaşam işlevleri normal olan PH olguları çalışmaya dahil edilmiştir. İki grubun bir arada incelendiği parsiyel

korelasyon analizlerinin sonucuna göre bazı elektrot yerleşimlerinin P300 genlik değerleri ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki gözlenmiştir. Stroop testi ile P₄; ileri sayı menzili ile C₃ ve P_z; geri menzil testi ile O₁ elektrot yerleşimi ve sözel leksikal akıcılık skorları ile neredeyse tüm elektrot yerleşimleri arasında orta düzeyde ilişki bulunmuştur. Görsel P300 latans yanıtları ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki gözlenmemiştir.

N200 genlik ve latans yanıtları ile nöropsikolojik test skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, sözel kategorik akıcılık testi ile F_z ve C_z, MMDT ile P₄ elektrot yerleşimlerinden elde edilen N200 genlik yanıtları arasında ilişki bulunmuştur. Elektrot yerleşimlerinin çoğunda görsel N200 latans yanıtları ile geri menzil test skorları arasında ilişki bulunmuştur.

Önceki yıllarda yapılan psikoloji çalışmalarında erken başlangıçlı olan PH olgularının frontal lob işlevlerinin, geç başlangıçlı hastalara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (Dubois ve ark., 1990). Bozulmaların geç başlangıçlı hastalarda daha çok olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Goetz ve ark., 1988; Diamond ve ark., 1989). İşitsel oddball paradigması ile incelenen bir araştırmada uzamış N200 ve P300 latans uzaması ile mental durum testi ve bellek skorları arasında ilişki saptanmıştır (O'Donnell ve ark., 1987). Pek çok çalışmada sayı menzili testini de içeren psikolojik testler ile P300 latansı arasında anlamlı ilişki vurgulanmıştır (Hansch ve ark., 1982; Bodis-Wollner ve ark., 1995; Houlihan ve ark., 1998; Reivang, 1999).

PH'de nöropsikolojik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak nöropsikolojik testlerin pek çoğu hız faktöründen etkilenmektedir. Özellikle PH olguları motor bozulmalardan yakındıkları için test skorları bu durumdan olumsuz etkilenmektedir. Elektrofizyolojik yöntemler ile motor bozulmaların karıştırıcı etkisi önlenebilmektedir (McCarthy ve ark., 1981). PH olgularının kognitif durumlarının ve motor semptomlarının araştırıldığı bir çalışmada, klinik değerlendirmelerde her iki incelemenin de birlikte ele alınmasının önemi vurgulanmıştır (Murakami ve ark., 2013). Nöropsikolojik değerlendirmede motor bozulmalar sonuçları rahatlıkla etkileyebilirken elektrofizyolojik incelemelerin motor durumdan bağımsız objektif sonuçlar ortaya koyduğu bilinmektedir. Çalışmamızda PH olgularının P300 genlik yanıtlarında meydana gelen düşüş ile bazı nöropsikolojik testler arasında ilişki gözlenmiştir. Böylelikle nöropsikolojik testlere yansımayan bozulmaları nöron işlevselliğini yansıtan ve motor işlevlerden etkilenmeyen EEG yöntemi ile elde edebileceğimiz kanısındayız.

Başka hasta gruplarının OİP ile incelendiği, laboratuvarımızda yapılan daha önceki işitsel (Çakıroğlu, 2014) ve görsel oddball (Civelek, 2014) paradigmalarının kullanıldığı tez çalışmalarında AH, HKB grupların P300 genlik ve latans yanıtları açısından sağlıklı kontrollerden fark gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca tüm olgularda MMDT, SBST toplam puan, serbest hatırlama, tanıma, sayı menzili testi ve sözel kategorik testi skorları ile P300 genlik değerleri arasında ilişki gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda incelenen kognisyonu normal PH olgularında da benzer sonuçlar elde edilmiş olması PH'de henüz kliniğe yansımamış nöropsikolojik değişikliklerin elektrofizyolojik yansıması olarak değerlendirilebilir.

5.6. Parkinson Hastalığı'nda Klinik Ölçekler, Hastalık Süresi ve Hastalık Başlangıcı ile P300 ve N200 Genlik ve Latans Yanıtlarının Korelasyonu

Çalışmamızda PH olgularının UPDRS motor skorları ile P300 genlik yanıtları (F₄ elektrot yerleşimli) ve hastalık başlangıç yaşı ile P300 genlik yanıtları (C₄) arasında ilişki gözlenmiştir. PH olgularının görsel N200 genlik değerleri ile hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında ilişki bulunmuştur. Bu bulgular hastalık süresinin, şiddetinin ve hastalık başlangıç yaşının elektrofizyolojik parametrelere yansıyabildiğine işaret etmektedir.

Bu çalışmaya katılan kognisyonu normal PH olgularının yaş ortalaması 69.10'dur. Yaş etkisini devre dışı bırakabilmek için hasta grubumuz ile yaş açısından eşleştirilmiş sağlıklı yaşlılar ile çalışılmıştır. PH'nin ileri yaşta ortaya çıktığı bilinmektedir. PH'de ekstrapiramidal sistemle ilgili önemli bozukluklar görülmekteyken, normal yaşlanma ile birlikte de benzer bozulmalar oluşmaktadır (Odenheimer ve ark., 1994). Hastalığın patolojisinde temel olarak dopaminerjik nöron azalması yatmaktadır. Ancak PH olmayan yaşlı bireylerde yapılan post-mortem çalışmalarda bazal gangliyonlardaki dopaminerjik nöronlarda azalma olduğu bildirilmiştir (Carlsson ve ark., 1976). Dopamin reseptörlerinde meydana gelen azalma kognitif ve motor işlevleri etkilemektedir (Volkow ve ark., 1998). Normal yaşlanma ve PH'de benzer dopaminerjik etkilenme görülmesine rağmen, PH'de biyokimyasal, motor ve kognitif dejenerasyonun çok daha ağır bir düzeyde olduğu bilinmektedir. Bazı görüntüleme çalışmalarında da dopaminerjik dejenerasyonun normal yaşlanmaya göre çok daha hızlı olduğu gösterilmiştir (Nurmi ve ark., 2000). Literatürle uyumlu olarak yaşça eşleştirilmiş kognisyonu normal PH olgularının genlik yanıtlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. PH olguları ve sağlıklı yaşlıların nöropsikolojik profilleri

benzer olsa da meydana gelen nörokimyasal, nörofizyolojik ve elektrofizyolojik değişimlerin sağlıklı yaşlılara göre çok daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Motor bozulmalar ile kognitif bozulmalar arasında ilişki olduğunu (Murakami ve ark., 2013) ve olmadığını (O'Donnell ve ark., 1987) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda P300 genlik değerleri ile hastaların başlangıç yaşı ve UPDRS skorları arasında; N200 genlik değerleri ile hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında ilişki bulunmuştur. Bu bulgular ışığında daha erken hastalığa yakalanan, hastalık süresi uzun olan ve motor dizabiliteleri daha kötü olan PH'li olguların kognitif elektrofizyolojik incelemelere yansımalarını ortaya koymaktayız.

5.7. Güçlü Yönler ve Sınırlılıklar

Çalışmamıza dahil edilen PH olgularının ve sağlıklı kontrollerin EEG incelemeleri ve detaylı nöropsikolojik testleri yapılmıştır. EEG sonuçlarının analiz edilmesi ile OİP'ler elde edilmiş ve kognisyonu normal olan PH grubunun görsel P300 genlik yanıtlarının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar bize henüz hastalığın kliniğine yansımayan kognitif değişikliklerin işlevsel bir yöntem olan EEG ile belirlenebileceğini göstermiştir.

PH olgularının kognisyonu normal hastalardan oluşması ve literatürdeki çalışmaların eski yıllarda yapılmış olması bu çalışmanın diğer bir güçlü yönünü oluşturmaktadır. Alandaki çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda sadece kognisyonu normal PH olguları değerlendirilmiştir. Demans ve HKB bir dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla incelemiş olduğumuz kognisyonu normal PH grubunun EEG verileri alana bir yenilik getirebilecektir. Gelecekte kognisyonu normal PH olguları ile yapılacak işlevsel ve yapısal görüntüleme çalışmalarının artması ile elektrofizyolojik çalışma bulgularının da güçleneceği düşünülmektedir. Çalıştığımız PH olgularının OİP verilerinin gücünün en iyi şekilde ortaya konulabilmesi için bu grubun seçilmesinde oldukça katı nöropsikolojik test kriterleri kullanılmıştır.

PH'nın fiziksel semptomlarının ağır olması, diğer değişikliklerin gözden kaçırılmasına sebep olabilmektedir. Hastanın içgörüsünün korunuyor olması ve ayrıca günlük yaşam aktivitelerini devam ettirebilmesi kognitif değişikliklerin anlaşılmasını güçleştirmektedir. AH'de öncelikle hastanın kognisyonunda bozulmalar dikkati çekmektedir. PH'de motor

semptomların baskın olması nedeniyle kognitif değişikliklerin fark edilmesi uzun yıllar almıştır (Emre, 2007). Bu çalışma ile kognisyonu normal olan PH olgularında da meydana gelen elektrofizyolojik değişikliklerin gösterilmesi ile hasta için teşhis ve tedaviye yardımcı objektif, motor işlevlerden minimal etkilenen bulgular elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın, alanda kognisyonu normal PH olguları ile gelecekte yapılabilecek çalışmalara da ışık tutacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar:

- a) Kognisyonu normal PH olguları ve sağlıklı kontroller arasında olaya ilişkin P300 genlik yanıtları açısından anlamlı fark elde edilmiştir. Frontal bölgede sol-orta, santral ve paryetal bölgede sağ-orta elektrot yerleşimlerinde PH olgularının sağlıklı kontrollere göre görsel P300 yanıtlarının daha düşük olduğu bulunmuştur
- b) Bazı elektrot yerleşimlerinden alınan görsel P300 genlik yanıtları ile Stroop testi, ileri-geri menzil testi ve sözel leksikal akıcılık testleri arasında orta düzeyde ilişki gözlenmiştir. Henüz kliniğe yansımayan subliminal kognitif değişiklikler elektrofizyolojik yöntemlerle belirlenmiştir.
- c) Görsel olaya ilişkin N200 genlik yanıtlarının PH olguları ile sağlıklı kontroller arasında farklılaşmadığı bulunmuştur; bununla beraber N200 latans yanıtlarında ise gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir.
- d) Çalışmamızda PH olgularının hastalık başlangıç yaşı ve UPDRS motor skorları ile bazı elektrot yerleşimlerinden elde edilen görsel P300 genlik yanıtları arasında fark olduğu gözlenmiştir. Hastalığı erken yaşta başlayan ve motor skorları daha kötü olan PH olgularının genlik yanıtlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir.
- e) Bu çalışmadaki en önemli bulgu, kognisyonu normal olan PH olgularının P300 genlik ve N200 latans yanıtlarında elde edilen değişikliklerdir. Hastaların henüz kliniğine yansımayan subklinik kognitif değişiklikler oddball paradigması kullanılarak elektrofizyolojik yöntemlerle belirlenmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ile gelecek çalışmalar için yapılabilecek öneriler:

- a) Kognisyonu normal PH olguları ile daha fazla olgu sayısı ile çalışma yapılarak elde edilen bu veriler güçlendirilebilecektir.
- b) İleride yapılacak boylamsal çalışmalar ile elde edilen bu verilerin, bir yıllık ya da daha uzun süreli izlemler sonucunda nasıl değişebileceği ve ilaçsız hasta takibi ile dopaminerjik ilaçların elektrofizyolojik parametrelere etkisi araştırılabilecektir.
- c) Kognisyonu normal PH olgularının, PH-HKB ve PH-D hastaları ile birlikte boylamsal çalışmalarla takip edilmesi sonucu elektrofizyolojik yöntemlerin kognitif dönüşümü saptamada bir biyobelirteç olarak incelenmesi sağlanabilecektir.

- d) EEG ve MRG/işlevsel görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanılması ile meydana gelen yapısal/işlevsel değişiklikler ile EEG verilerinin ilişkisi incelenerek elektrofizyolojik verilerin geçerliliği sağlanabilir.
- e) Temelde motor bir bozukluk olan PH olgularında erken dönemde kognisyonun araştırılması ile hastaların ve hasta yakınlarının günlük hayattaki işlevsellikleri ve yaşam kaliteleri ile ilgili katkı sağlanabilecektir.

7. **KAYNAKLAR**

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, ve ark. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 2001;56(6):730-736.
2. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, ve ark. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 2010;75(12):1062-1069.
3. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003;18(10):937-941.
4. Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, Shill HA, ve ark. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol*, 2010;120(6):827-828.
5. Adler CH. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 3:S81-82.
6. Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Blennow K, ve ark. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010;81(10):1080-1086.
7. Alves G, Lange J, Blennow K, Zetterberg H, ve ark. CSF Abeta42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 2014;82:1784-1790.
8. Antal A, Pfeiffer R, Bodis-Wollner I. Simultaneously evoked primary and cognitive visual evoked potentials distinguish younger and older patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 1996;103(8-9):1053-1067.
9. Aotsuka A, Weate SJ, Drake ME Jr, Paulson GW. Event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 1996;36(4):215-220.
10. Azuma T, Cruz RF, Bayles KA, Tomoeda CK ve ark. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(12):1115-1120.
11. Ball B. De l'insanite dans la paralysie agitante. *l'Encephale*, 1882;2:22-32.
12. Ballard CG, Jones EL. CSF α -synuclein as a diagnostic biomarker for Parkinson disease and related dementias. *Neurology*, 2010;75(20):1760-1761.
13. Barthel H, Schroeter ML, Hoffmann KT, Sabri O. PET/MR in Dementia and Other Neurodegenerative Diseases. *Semin Nucl Med*, 2015;45(3):224-233. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.12.003. Review.

14. Başar-Eroglu C, Başar E. A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. *Int J Neurosci*, 1991;60(3-4):227-237.
15. Başar-Eroğlu C, Başar E. A compound P300-40Hz response of the cat hippocampus. *Int. J. Neurosci*, 1991;60: 227-237.
16. Berger H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1929;87(1): 527-570.
17. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007;78(3):254-259.
18. Bodis-Wollner I, Borod JC, Cicero B, Haywood CS ve ark. Modality dependent changes in event-related potentials correlate with specific cognitive functions in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 1995;9(2-3):197-209.
19. Bodis-Wollner I, Glazman S, Yerram S. Fovea and foveation in Parkinson's disease. *Behav Neurosci*, 2013;127(2):139-150.
20. Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2005;43(6):967-975.
21. Bowen FP, Kamienny RS, Burns MM, Yahr M. Parkinsonism: effects of levodopa treatment on concept formation. *Neurology*, 1975;25(8):701-704.
22. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J ve ark. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*, 2002;249 Suppl 3:III/1-5. Review.
23. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA ve ark. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003;24(2):197-211.
24. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H ve ark. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 2004;318(1):121-134.
25. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED ve ark. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 2004;127(Pt 4):791-800.
26. Cangöz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci*, 2009;283(1-2):73-78.
27. Carlsson A, Winblad B. Influence of age and time interval between death and autopsy on dopamine and 3-methoxytyramine levels in human basal ganglia. *J Neural Transm*, 1976;38:271-276.

28. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, ve ark. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007;22(9): 1272-1277.
29. Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2012;46(3):559-564.
30. Charcot JM, Vulpian E. La paralysie agitante. *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*. 1861-1862:765–768. 816–823, 54–64.
31. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. National Institute for Clinical Excellence. *Lancet Neurol*, 2006;5(3):235-245. Review.
32. Civelek M. Hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı ile sağlıklı yaşlılarda görsel olaya ilişkin potansiyellerin hedef ve hedef olmayan uyaranlar açısından incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi; 2014.
33. Claassen DO, Wylie SA. Trends and issues in characterizing early cognitive changes in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012;12(6): 695-702.
34. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex*, 2001;11(12):1136-1143.
35. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain*, 2001;124(Pt 12):2503-2512.
36. Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW ve ark. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain*, 2002;125(Pt 3):584-594.
37. Çakıroğlu G. Hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı ile sağlıklı yaşlılarda, işitsel olaya ilişkin potansiyellerin hedef ve hedef olmayan uyaranlar açısından incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi; 2014.
38. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L ve ark. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 2010;75(19):1717-1725.
39. de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study. *Arch Neurol*, 2006;63(3):362-365.

40. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH ve ark. MD. Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology*, 1989;39(9):1187-1190.
41. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C ve ark. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol*, 2009;8(12):1150-1157.
42. Donchin E, Miller GA, Farwell LA. The endogenous components of the event-related potential--a diagnostic tool? *Prog Brain Res*, 1986;70: 87-102. No abstract available.
43. Donchin E, Michael GH Coles. Context updating and the P300. *Behavioral and brain sciences*, 1998: 152-154.
44. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM ve ark. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384-386.
45. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 2012;8(6):329-339.
46. Double KL, Halliday GM, Dunkley PR, Dickson PW ve ark. Pigmentation in the human brain and risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2010;67(4):553-554.
47. Dubois B, Pillon B, Sternic N, Lhermitte F ve ark. Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*, 1990;40(1):38-41.
48. Ebmeier KP, Glabus M, Potter DD, Salzen EA. The effect of different high-pass filter settings on peak latencies in the event-related potentials of schizophrenics, patients with Parkinson's disease and controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992;84(3):280-287.
49. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ ve ark. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007;22(12):1689-1707.
50. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2003;2(4):229-237.
51. Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, ed. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. 2nd ed. Florham Park NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987:153-163.
52. Ferrer I, Martinez A, Blanco R, Dalfó E ve ark. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *J Neural Transm*, 2011;118(5):821-839.

53. Fjell AM, Walhovd KB. P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. *Brain Topog*, 2001;14(1):25-40.
54. Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*, 2008;45(1):152-170.
55. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 2004;127(Pt 3): 550-560.
56. Geisler, MW and Polich J. P300 and time of day: circadian rhythms, food intake, and body temperature. *Biological Psychology*, 1990;117-136.
57. Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Buchman AS. Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology*, 1988;38(12):1841-1844.
58. Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1987;21(1):90-94.
59. Goodin DS. Cognitive event-related potentials. *J Clin Neurophysiol*, 1998;15(1):2. No abstract available.
60. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 1988;111 (Pt 2):299-321.
61. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R ve ark. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg*, 2002;13(4):273-81. Turkish.
62. Hanes KR, Pantelis C, Andrewes DG, Chiu E. Brief report: bradyphrenia in Parkinson's disease, Huntington's disease, and schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 1996;1(2):165-170.
63. Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI ve ark. Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol*, 1982;11(6):599-607.
64. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010;16(2):79-84.
65. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ. Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychologia*, 1989;27(10):1241-1248.
66. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM ve ark. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 2008;23(6):837-844.

67. Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, Sigvardt KA. Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2005;27(4):516-528.
68. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427-442.
69. Hosokai Y, Nishio Y, Hirayama K, Takeda A ve ark. Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 2009;24(6):854-862.
70. Houlihan M, Robert S, Kenneth C. Intelligence and the effects of perceptual processing demands, task difficulty and processing speed on P300, reaction time and movement time. *Intelligence*, 1998;9-25.
71. Huang C, Mattis P, Perrine K, Brown N, Dhawan V, Eidelberg D. *Neurology*. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease, 2008;70(16 Pt 2):1470-1477.
72. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 2002;125(Pt 4):861-870.
73. Ishioka T, Hirayama K, Hosokai Y, Takeda A ve ark. Illusory misidentifications and cortical hypometabolism in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011;26(5):837-843.
74. Jacobs DM, Marder K, Côté LJ, Sano M ve ark. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 1995;45(9):1691-1696.
75. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003;15(3):126-131.
76. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2005;18(3):149-154.
77. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, 2006;21(9):1343-1349.
78. Johnson R Jr, Donchin E. On how P300 amplitude varies with the utility of the eliciting stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1978;44(4):424-437.
79. Johnson R Jr. On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, 1993;30(1):90-97.

80. Kamei S, Morita A, Serizawa K, Mizutani T ve ark. Quantitative EEG analysis of executive dysfunction in Parkinson disease. *J Clin Neurophysiol*, 2010;27(3):193–197.
81. Kandiah N, Narasimhalu K, Lau PN, Seah SH ve ark. Cognitive decline in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009;24(4): 605-608.
82. Kang JH, Korecka M, Toledo JB, Trojanowski JQ ve ark. Clinical utility and analytical challenges in measurement of cerebrospinal fluid amyloid- β (1-42) and τ proteins as Alzheimer disease biomarkers. *Clin Chem*, 2013;59(6):903-916.
83. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston naming test, 2nd. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
84. Kaptanoğlu, G. Alzheimer ve Parkinson hastalığında nöropsikolojik değerlendirme ve olaya ilişkin potansiyeller." Yayınlanmamış tıpta uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul (1998).
85. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: Bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni dizisi*, 1999;132-152.
86. Karayanidis F, Andrews S, Ward PB, Michie PT. ERP indices of auditory selective attention in aging and Parkinson's disease. *Psychophysiology*, 1995;32(4):335-350.
87. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2010;9(12):1200-1213.
88. Kim JH, Park J, Kim YH, Ma HI ve ark. Characterization of cerebral microbleeds in idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2015;22(2):377-383. doi: 10.1111/ene.12584. Epub 2014 Nov 4.
89. Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E ve ark. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*, 2011;77: 118-24.
90. Koller WC, Melamed E. Parkinson's disease and related disorders: part 1. *Handbook of clinical neurology*, 2007;83.
91. Kramer, JH, Delis, DC, Blusewicz, MJ, Brandt, J ve ark. Verbal memory errors in Alzheimer's and Huntington's dementias. *Developmental Neuropsychology*, 1988;4(1): 1-15.
92. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2011;26(13):2305-2315.
93. Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 1977;197(4305): 792-795.

94. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M ve ark. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*,1992;107(2-3):394-404.
95. Lenka A, Jhunjhunwala KR, Saini J, Pal PK. Structural and functional neuroimaging in patients with Parkinson's disease and visual hallucinations: A critical review. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015; pii:S1353-8020(15)00153-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.005.
96. Li M, Kuroiwa Y, Wang L, Kamitani T ve ark. Early sensory information processes are enhanced on visual oddball and S1-S2 tasks in Parkinson's disease: a visual event-related potentials study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003;9(6):329-340.
97. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, ve ark. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 2011;26(10): 1814-1824.
98. Lozza C, Baron JC, Eidelberg D, Mentis MJ ve ark. Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis. *Hum Brain Mapp*, 2004;22:236–245.
99. Lyoo CH, Ryu YH, Lee MS. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, 2010;25(4):496-499.
100. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*, 2009;8(12):1158-1171.
101. Magliero A, Bashore TR, Coles MG, Donchin E. On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology*, 1984;21(2): 171-186.
102. Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier MJ ve ark. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998;64(2):178-183.
103. Mak E, Zhou J, Tan LC, Au WL ve ark. Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014;85(5):576-580.
104. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y ve ark. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1995;52(7):695-701.
105. Massman PJ, Bigler ED. A quantitative review of the diagnostic utility of the WAIS-R Fuld profile. *Arch Clin Neuropsychol*, 1993;8(5):417-428.

106. McCarthy G, Donchin E. A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 1981;211:77–80.
107. Mecklinger A, Kramer AF, Strayer DL. Event related potentials and EEG components in a semantic memory search task. *Psychophysiology*, 1992 ;29(1): 104-119.
108. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL ve ark. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012;83(2):188-194.
109. Mertens R, Polich J. P300 from a single-stimulus paradigm: passive versus active tasks and stimulus modality. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997;104(6): 488-497.
110. Mjones, H. Paralysis Agitans A Clinical and Genetic Study. *Acta Psychiatrica et Neurologica Supplementum*, 1949;54;9-195.
111. Morita A, Kamei S, Mizutani T. Relationship between slowing of the EEG and cognitive impairment in Parkinson disease. *J Clin Neurophysiol*, 2011;28(4):384-387.
112. Moustafa AA, Sherman SJ, Frank MJ. A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in Parkinsonism. *Neuropsychologia*, 2008; 46(13): 3144-3156.
113. Murakami H, Fujita K, Futamura A, Sugimoto A ve ark. The Montreal Cognitive Assessment and Neurobehavioral Cognitive Status Examination are useful for screening mild cognitive impairment in Japanese patients with Parkinson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2013;1(3), 103-108.
114. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 2005;25;65(8):1239-1245.
115. Näätänen R, Picton TW. N2 and automatic versus controlled processes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1986;38:169-186.
116. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T ve ark. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 2005;64(2):224-229.
117. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S ve ark. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005;53(4):695-659.

118. Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, Marchese R ve ark. Amnestic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Mov Disord*, 2009;24(3):414-421.
119. Noh SW, Han YH, Mun CW, Chung EJ ve ark. Analysis among cognitive profiles and gray matter volume in newly diagnosed Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2014;347(1-2):210-213.
120. Nurmi E, Ruottinen HM, Kaasinen V, Bergman J ve ark. Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [18F]CFT. *Ann Neurol*, 2000;47:804–808.
121. Odenheimer G, Funkenstein HH, Beckett L, Chown M ve ark. Comparison of neurologic changes in successfully aging persons vs the total aging population. *Arch Neurol*, 1994;51: 573–580.
122. O'Donnell BF, Squires NK, Martz MJ, Chen JR, Phay AJ. Evoked potential changes and neuropsychological performance in Parkinson's disease. *Biol Psychol* 1987;24(1):23-37.
123. Olichney JM, Yang JC, Taylor J, Kutas M. Cognitive event-related potentials: biomarkers of synaptic dysfunction across the stages of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011;26 Suppl 3:215-228.
124. O'Mahony D, Rowan M, Feely J, O'Neill D ve ark. Parkinson's dementia and Alzheimer's dementia: an evoked potential comparison. *Gerontology*, 1993;39(4):228-240.
125. Onofrij M, Gambi D, Malatesta G, Ferracci F ve ark. Electrophysiological techniques in the assessment of aging brain: lacunar state and differential diagnosis. *Eur Neurol*, 1989;29 Suppl 2:44-47.
126. Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA ve ark. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 1992;115 (Pt 6):1727-1751.
127. Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA ve ark. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain*, 1993;116 (Pt 5):1159-1175.
128. Öktem Ö. A verbal test of memory processes. *Archives of Neuropsychiatry*, 1992;29:196–206.
129. Palavra NC, Naismith SL, Lewis SJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of current concepts. *Neurol Res Int*, 2013;2013: 576091.

130. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
131. Pavese N. PET studies in Parkinson's disease motor and cognitive dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012;18 Suppl 1:S96-99.
132. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti MJ, Compta Y ve ark. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp*, 2012;33(11):2521-2534.
133. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, Blessed G, Fairbairn A, Tomlinson BE, Perry RH. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985 May;48(5):413-21.
134. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ ve ark. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999;56(3):303-308. Erratum in: *Arch Neurol*, 1999;56(6):760.
135. Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, Roth WT ve ark. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 1984; 59(2):104-124.
136. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2003;2(2):107-116. Review
137. Pfeiffer RF. Gastrointestinal, urological, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010;25 Suppl 1:S94-97.
138. Philipova D, Gatchev G, Vladova T, Georgiev D. Event-related potentials in parkinsonian patients under auditory discrimination tasks. *Int J Psychophysiol*, 1997;27(1):69-78.
139. Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelson RF. The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiology*, 1984;21(3):312-325. No abstract available.
140. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*, 1993;50(4):374-379.
141. Pillon B, Deweer B, Vidailhet M, Bonnet AM ve ark. Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia*, 1998;36(1):1-9.

142. Pineda JA. Are neurotransmitter systems of subcortical origin relevant to the electrogenesis of cortical ERPs? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1995;44: 143-150.
143. Poletti M, Emre M, Bonuccelli U. Mild Cognitive Impairment and cognitive reserve in Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2011;17: 779-586.
144. Polich J, Hoffman LD. P300 and handedness: on the possible contribution of corpus callosal size to ERPs. *Psychophysiology*, 1998; 35(5): 497-507.
145. Polich J, Luckritz JY. EEG and ERPs in young and elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1995;44:358-368. No abstract available.
146. Polich J. Attention, probability, and task demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986;63(3):251-259.
147. Polich J. EEG and ERP assessment of normal aging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997;104(3): 244-256.
148. Polich J. P300 in the evaluation of aging and dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1991;42:304-323. Review. No abstract available.
149. Portin R, Rinne UK. Neuropsychological responses of parkinsonian patients to long-term levodopa treatment. *Parkinson's disease—current progress, problems and management*. Amsterdam: Elsevier, 1980; 271-304.
150. Potter D, Barrett K. Assessment of mild head injury with ERPs and neuropsychological tasks. *Journal of Psychophysiology*, 1999; 13(3): 173.
151. Prasher D, Findley L. Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: an electrophysiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991;54(7):603-609.
152. Pritchard WS. Psychophysiology of P300. *Psychol Bull*, 1981;89(3): 506-540. No abstract available.
153. Reinvang I. Cognitive event-related potentials in neuropsychological assessment. *Neuropsychol Rev*, 1999;9(4):231-248. Review.
154. Ritter W, Simson R, Vaughan HG Jr, Macht M. Manipulation of event-related potential manifestations of information processing stages. *Science*, 1982;218(4575):909-911.
155. Rodriguez M, Rodriguez-Sabate C, Morales I, Sanchez A, Sabate M. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell*, 2015;14(3):293-308. doi: 10.1111/accel.12312. Epub 2015 Feb 9.

156. Rumbach L, Tranchant C, Viel JF, Warter JM. Event-related potentials in Parkinson's disease: a 12-month follow-up study. *J Neurol Sci*, 1993;116(2):148-151.
157. Sabbatini, Renato ME. "The History of the Electroencephalogram." *Brain and Mind Electronic Magazine on Neuroscience* [web page online]. Available from URL:< <http://www.epub.org.br/cm> 03 (1997).
158. Sagliocco L, Bandini F, Pierantozzi M, Mari Z ve ark. Electrophysiological evidence for visuocognitive dysfunction in younger non Caucasian patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 1997;104(4-5):427-439.
159. Sarikaya I. PET imaging in neurology: Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nucl Med Commun*, 2015. [Epub ahead of print]
160. Serizawa K, Kamei S, Morita A, Hara M ve ark. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *J Clin Neurophysiol*, 2008;25(6):361-366.
161. Setó-Salvia N, Clarimón J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B ve ark. Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. *Arch Neurol*, 2011;68(3):359-364.
162. Shohamy D, Myers CE, Grossman S, Sage J ve ark. The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease. *Behav Brain Res*, 2005;156(2):191-199.
163. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D ve ark. CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*, 2010;75(12):1055-1061.
164. Sohn YH, Kim GW, Huh K, Kim JS. Dopaminergic influences on the P300 abnormality in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 1998;158(1):83-87.
165. Spatola M, Wider C. Genetics of Parkinson's disease: the yield. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014;20 Suppl 1:S35-38.
166. Spencer KM, Polich J. Poststimulus EEG spectral analysis and P300: attention, task, and probability. *Psychophysiology*, 1999;36(2):220-232.
167. Spreen O, Benton AL. *Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia: Manual and instruction*. 1969. Victoria, BC: University of Victoria.
168. Stanzione P, Fattapposta F, Giunti P, D'Alessio C ve ark. P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991;80(5):446-453.

169. Stern Y, Richards M, Sano M, Mayeux R. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1993;50(10):1040-1045.
170. Stuss DT. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc*, 2011;17(5):759-765.
171. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology* 1935;18(6), 643.
172. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1965;26: 1187-1188.
173. Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA ve ark. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, 2000;38(5):596-612.
174. Tachibana H, Aragane K, Kawabata K, Sugita M. P3 latency change in aging and Parkinson disease. *Arch Neurol*, 1997;54(3):296-302.
175. Tachibana H, Toda L, Sugita M. Actively and passively evoked P3 latency of event-related potentials in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 1992;111(2):134-142.
176. Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G ve ark. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2012;79(23):2226-2232.
177. Tinaz S, Courtney MG, Stern CE. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011;26(3):436-441.
178. Toda K, Tachibana H, Sugita M, Konishi K. P300 and reaction time in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1993;6(3):131-136.
179. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006;5(1):75-86. Review.
180. Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, Fowler JS ve ark. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry*, 1998;155:344-349.
181. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K ve ark. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005;15(4):473-490.

182. Wang H, Wang Y, Wang D, Cui L ve ark. Cognitive impairment in Parkinson's disease revealed by event-related potential N270. *J Neurol Sci*, 2002;194(1):49-53.
183. Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Takahashi T ve ark. Effect of interstimulus interval on visual P300 in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999;67:497-503.
184. Wechsler DA. Wechsler memory scale-revised. New York: Psychological Corporation, 1987.
185. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T ve ark. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 2009;132(Pt 11):2958-2969.
186. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW ve ark. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 2007;130(Pt 7):1787-1798.
187. Williams-Gray CH, Goris A, Foltynie T, Brown J ve ark. Prevalence of the LRRK2 G2019S mutation in a UK community based idiopathic Parkinson's disease cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006;77(5):665-667.
188. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis PJ ve ark. An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2006;28(7):1127-1144.

8. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

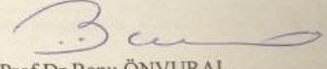
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- **205** 06.03.2015

Sayın Prof.Dr.Görsev YENER,

Kurulumuz tarafından 05.03.2015 tarih ve 1973-GOA protokol numaralı 2015/07-42 karar numarası ile görüşülen **“Parkinson Hastaları ile Sağlıklı Yaşlılarda GörSEL Olaya İlişkin Potansiyellerin İncelenmesi”** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

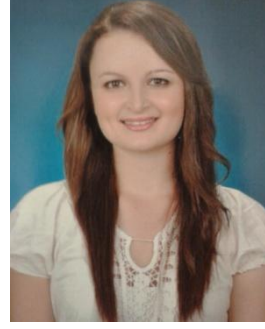
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1973-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastaları ile Sağlıklı Yaşlılarda Görsel Olaya İlişkin Potansiyellerin İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Görsev YENER
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KAFA İLGİLERİ	Karar No:2015/07-42	Tarih: 05.03.2015
	Prof.Dr.Görsev YENER'in sorumlusu olduğu "Parkinson Hastaları ile Sağlıklı Yaşlılarda Görsel Olaya İlişkin Potansiyellerin İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
CALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş. Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ahmet Turan IŞIK	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda Seren INTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seif KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

EK-2 Özgeçmiş**ÖZGEÇMİŞ
GÜLİN ÖZMÜŞ**

TC Kimlik No / Pasaport No:	28978980674
Doğum Yılı:	1988
Yazışma Adresi :	Ertuğrul Mahallesi 3002 Sokak No:4 Kat:3 Daire:11 Torbalı/İZMİR 35860 İzmir/Türkiye
Telefon :	2328554349
e-posta :	gulintc@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Uludağ Üniversitesi	FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ	PSİKOLOJİ	Lisans	2013

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
---------------	------	-------	-------------	------------	--------------

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

PROJE DENEYİMİ

Proje Adı	Kurum	Bütçe	Tarih	Görev	Proje Türü
Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlıklı Yaşlılarda, EEG Olay İlişkili Osilasyonlar, Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Nöropsikolojik Testlerin Kesitsel ve Boylamsal Olarak İncelenmesi		136445	15.03.2013-15.03.2016	Bursiyer	Ulusal

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

	Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
Sil			

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

--

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

--

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

--

Diğer yayınlar

--

Düzenleme Tarihi :11/05/2015

EK-3 Gönüllü Bilgilendirme Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Parkinson Hastalığı'nda Hafif Kognitif Bozukluk (PH-HKB), Parkinson Hastalığı (PH) sürecinde görülen ve Parkinson demansa da dönüşebilen bir ara aşamadır. PH- HKB'de bellek tipi bozulmalar yerine kognitif işlevlerde bozulmalara sık rastlanmaktadır. PH VE PH-HKB hastalarının unutkanlık şikayetlerinin yoğun olarak görüldüğü bir durum olan demansı geliştirme riskleri oldukça yüksektir.

Çalışma kapsamında olaya ilişkin osilasyonların ve potansiyellerin incelenebilmesi için EEG kaydınız alınacaktır. Ayrıca bu çalışmada radyolojik bir görüntüleme yöntemi olan volumetrik manyetik rezonans görüntüleme (vMRG) incelenerek bu yöntemle hasta/sağlıklı gruplarının ayırt edilebilirliği ölçülecektir.

vMRG bu çalışma kapsamında çekilecek ve değerlendirilecektir. Bu görüntüleme sırasında bazı sesler işitecek ve çekim sırasında tünele benzeyen bir ortama alınacaksınız. Çekim sırasında bir sıkıntı duyup haber verdiğiniz anda çekim sonlandırılacaktır. Bu çekim herhangi bir girişim gerektirmemektedir ve sizin sağlığınıza olumsuz bir etkisi yoktur.

Bilişsel işlevleri değerlendiren ve soru cevap şeklinde uygulanan nöropsikolojik testler bu çalışma kapsamında kullanılacaktır. Nöropsikolojik testler dikkat, bellek, yürütücü işlevler, görsel mekansal beceriler ve lisan becerileri gibi bilişsel alanları değerlendiren bir uygulamadır. Hastanın genel zihinsel durumu hakkında bilgi vermektedir.

EEG kaydı sırasında hastanın beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bazı sesler verilerek ve değişik tonlarda ışık gösterilerek kaydedilecek bilgisayar işlemlerinden geçtikten sonra değerlendirilecektir. Bu hastalıklarda benzer durumların ayırt edilmesi için beyin elektriksel aktivitesi incelemesi gerekebilmektedir. Bu nedenle yapılan inceleme bir araştırmacı tarafından değerlendirilecek ve sonuçları hakkında size bilgi verilecektir. Bu işlem rutin incelemeler sırasında hastaneye gelen bireylere uygulanacak olup bu nedenle bireylerden tekrar hastaneye gelmeleri istenmeyecektir. Tüm bu işlemler sadece bir kez uygulanacak olup uygulama toplamda ortalama 3 saat sürecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da hastaya zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışmaya 20 PH tanısı almış hasta, 20 PH-HKB tanısı almış hasta ile 20 sağlıklı gönüllünün dahil edilmesi planlanmıştır. Hasta ve/veya hasta yakını bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya başlamanız veya başladıktan sonra herhangi bir aşamasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da hasta ve/veya hasta yakınının kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri 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.

Hastanın:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Hasta yakınının:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı:

Tel:

Tarih:

İmza:

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Parkinson Hastalığı'nda Hafif Kognitif Bozukluk (PH-HKB), Parkinson Hastalığı (PH) sürecinde görülen ve Parkinson demansa da dönüşebilen bir ara aşamadır. PH- HKB'de bellek tipi bozulmalar yerine bilişsel işlevlerde bozulmalara sık rastlanmaktadır. PH VE PH-HKB hastalarının unutkanlık şikayetlerinin yoğun olarak görüldüğü bir durum olan demans geliştirme riskleri oldukça yüksektir.

Çalışma kapsamında olaya ilişkin osilasyonların ve potansiyellerin incelenebilmesi için EEG kaydınız alınacaktır. Ayrıca bu çalışmada radyolojik bir görüntüleme yöntemi olan volumetrik manyetik rezonans görüntüleme (vMRG) incelenerek bu yöntemin hasta/sağlıklı gruplarının ayırt edilebilirliği ölçülecektir.

vMRG bu çalışma kapsamında çekilecek ve değerlendirilecektir. Bu görüntüleme sırasında bazı sesler işitecek ve çekim sırasında tünele benzeyen bir ortama alınacaksınız. Çekim sırasında bir sıkıntı duyup haber verdiğiniz anda çekim sonlandırılacaktır. Bu çekim herhangi bir girişim gerektirmemektedir ve sizin sağlığınıza olumsuz bir etkisi yoktur.

Bilişsel işlevleri değerlendiren ve soru cevap şeklinde uygulanan nöropsikolojik testler bu çalışma kapsamında kullanılacaktır. Nöropsikolojik testler dikkat, bellek, yürütücü işlevler, görsel mekansal beceriler ve lisan becerileri gibi bilişsel alanları değerlendiren bir uygulamadır. Sağlıklı gönüllünün genel zihinsel durumu hakkında bilgi vermektedir.

EEG kaydı sırasında sağlıklı gönüllü bireylerin beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bazı sesler verilerek ve değişik tonlarda ışık gösterilerek kaydedilecek bilgisayar işlemlerinden geçtikten sonra değerlendirilecektir. Bu hastalıklarda benzer durumların ayırt edilmesi için beyin elektriksel aktivitesi incelemesi gerekebilmektedir. Bu nedenle yapılan inceleme bir araştırmacı tarafından değerlendirilecek ve sonuçları hakkında size bilgi verilecektir. Bu işlem rutin incelemeler sırasında hastaneye gelen bireylere uygulanacak olup bu nedenle bireylerden tekrar hastaneye gelmeleri istenmeyecektir. Tüm bu işlemler sadece bir kez uygulanacak olup uygulama toplamda ortalama 3 saat sürecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da hastaya zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışmaya 20 PH tanısı almış hasta, 20 PH-HKB tanısı almış hasta ile 20 sağlıklı gönüllünün dahil edilmesi planlanmıştır. Sağlıklı gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya başlamanız veya başladıktan sonra herhangi bir aşamasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da sağlıklı gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri 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.

Sağlıklı Gönüllünün:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK-4 Nöropsikolojik Test Bataryası

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ

(B Listesi)

An.Bel :

Öğ. P :

EYÖ :

Ken.Hat :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
Kitap	Çiçek	Tren	Halı	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çingirak	
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
U															
S															
B															
T															
Top.Hat :															

Form Na620c - 12/98

WMS IV/A (HİKAYE / MANTIKSAL BELLEK)

WMS I (aktüel)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)
- 6)

WMS II (zaman-yer)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

WMS III (mental kontrol)

1) 20'den geri

2) a) Haftanın günleri tersten

b) Aylar tersten

3) 1,4,7.....40

4) 100,93,86....

WMS V (sayı dizileri)**DÜZ**

582	6439	42731	619473	5917423	58192647
694	7286	75836	392487	4179386	38295174

skor:

TERS

24	283	3279	15286	539418	8129365
58	415	4968	618463	724856	4739128

skor:

HAYVAN

0 - 15sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

MEYVE - İNSAN

0 - 15 sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

K		toplam:	pers:

A		toplam:	pers:

S		toplam:	pers:

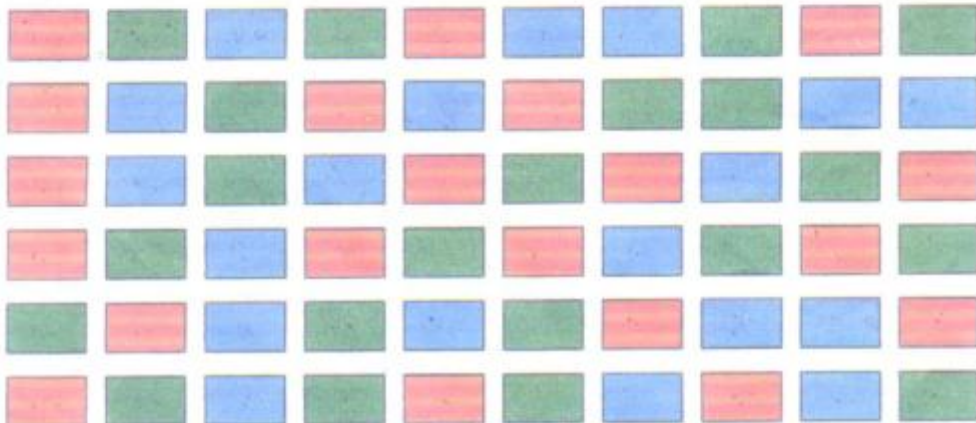
Genel Toplam:

Perseverasyon:

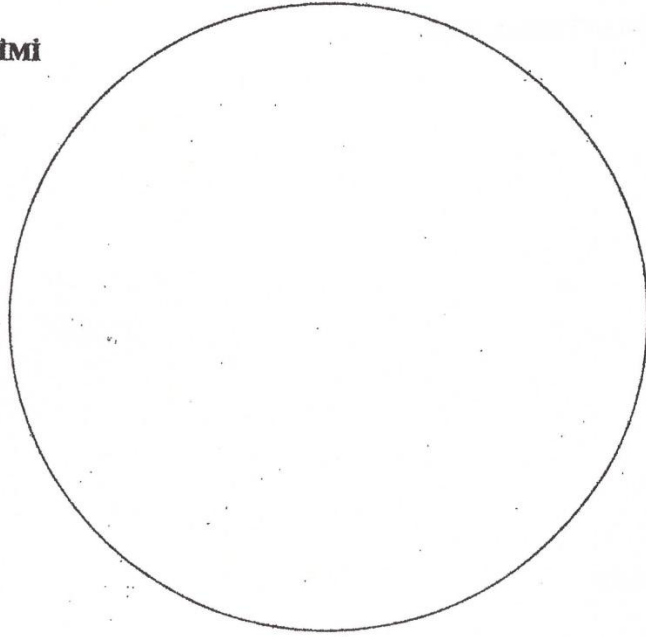
STROOP TESTİ:

Adı Soyadı:

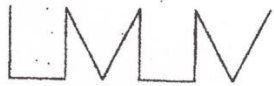
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ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



SAAT ÇİZİMİ



LURIA



WMS IV/A (MANTIKSAL USB)

BENZERLİKLER

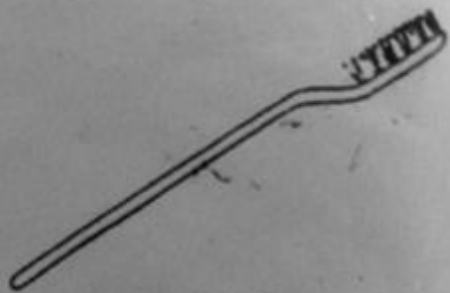
Portakal – Muz	:
Palto – Elbise	:
Köpek – Aslan	:
Balta – Testere	:
Masa – Sandalye	:
Batı – Kuzey	:
Göz – kulak	:
Odun – İspirto	:
Hava – Su	:
Yumurta – Tohum	:
Şiir – Heykel	:

ATASÖZLERİ

Ağaç yaşken eğilir:

Armut dibine düşer:

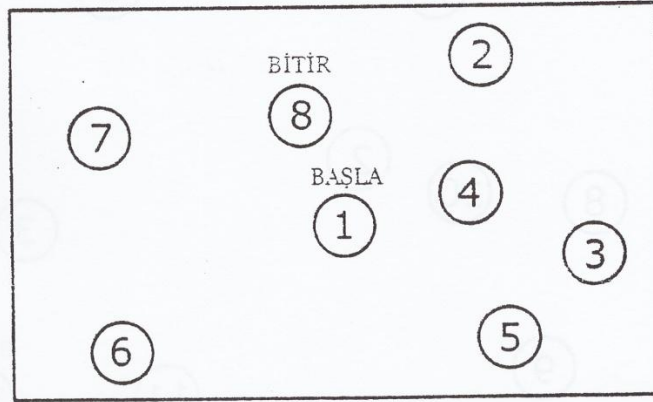
Ateş olmayan yerden duman çıkmaz:



İZ SÜRME TESTİ

A FORMU

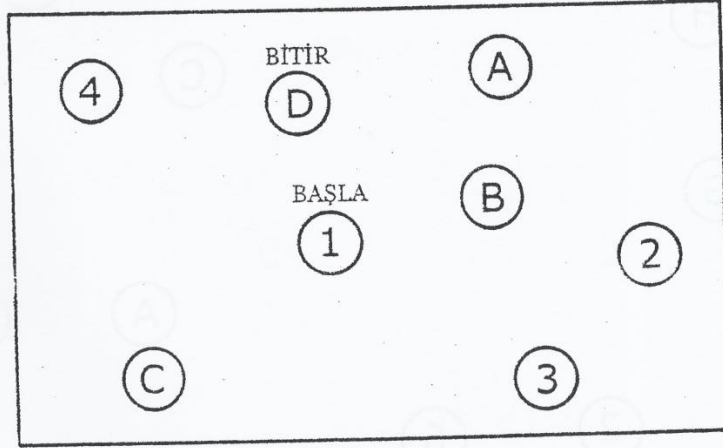
ALİŞTIRMA

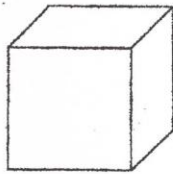
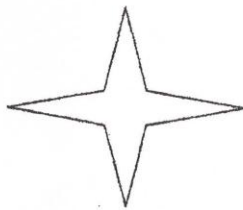
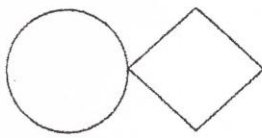
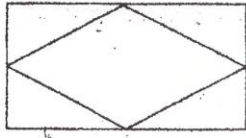


İZ SÜRME TESTİ

B FORMU

ALİŞTIRMA





HESAPLAMA

$5+3=$

$15+7=$

$13 \times 5=$

$31-8=$

$39/3=$

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN																			
Küp Kopyalama		Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []		___/5																			
ADLANDIRMA																							
[]		[]		[]	___/3																		
BELLEK		Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BURUN</th> <th>KADİFE</th> <th>CAMİ</th> <th>PAPATYA</th> <th>MOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. deneme</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2. deneme</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	1. deneme						2. deneme						Puan yok
	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR																		
1. deneme																							
2. deneme																							
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı [] 2 1 8 5 4 Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı [] 7 4 2			___/2																		
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAAAB		___/1																					
100 den başlayarak yedişer çıkarma [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.		___/3																					
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. [] Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı. []			___/2																		
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın. [] N ≥ 11 kelime		___/1																					
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat - cetvel			___/2																		
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama</th> <th>BURUN</th> <th>KADİFE</th> <th>CAMİ</th> <th>PAPATYA</th> <th>MOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </tbody> </table>			Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	[]	[]	[]	[]	[]	[]	___/5						
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR																		
[]	[]	[]	[]	[]	[]																		
SEÇMELİ		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategori ipucu</th> <th>BURUN</th> <th>KADİFE</th> <th>CAMİ</th> <th>PAPATYA</th> <th>MOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </tbody> </table>			Kategori ipucu	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	[]	[]	[]	[]	[]	[]	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin						
Kategori ipucu	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR																		
[]	[]	[]	[]	[]	[]																		
YÖNELİM		[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir			___/6																		
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30		TOPLAM ___/30																					

1. İlk olarak tarih sorulur: "Bugünün tarihi ne?" eğer eksik yanıt geldiyse her bir item tek tek sorulur.

Şimdi ☐ ayın kaç ☐ hangi yıldayız ☐ hangi aydayız
☐ haftanın hangi günü ☐ hangi mevsimdeyiz?

2. Neredesiniz? ☐ hangi hastanedeyiz ☐ kaçınca kattayız ☐ hangi semtdeyiz
☐ hangi şehirdeyiz ☐ hangi ülkede yaşıyoruz?

3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim 3 cismi ben den sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu 3 cismi soracağım. (İlk tekrar skoru belirlir. Hasta tümünü tekrar edinceye dek en fazla 6 kez tekrarlanır)

☐ divan ☐ patates ☐ yeşil

4. Şimdi 100'den geriye 7'er 7'er sayın. (Her doğru çıkama için 1 puan verilir. Eğer bunda hata yaparsa DÜNYA kelimesinin harflerini önce düzden söyleterek hasta oryante edilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir. İkisinden hangisinden en yüksek skor alırsa o skor puanlamaya eklenir. Örneğin "geriye 7 saymadan" 3, "DÜNYA'dan 5 puan alırsa 5 puan verilir.)

☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65 (veya ☐ A ☐ Y ☐ N ☐ Ü ☐ D)

5. Daha önce tekrarlamamızı istediğim 3 cismi hatırlayabilecek misiniz?

☐ divan ☐ patates ☐ yeşil

6. Şunun adı nedir? (Göstererek)

☐ kalem ☐ saat

7. Şunu aynı benimi söylediğim gibi tekrarlayın: (Yalnız 1 defa söylenir, eğer aynı şekilde tekrar edemezse puan verilmez.)

☐ bugün hava çok güzel değil

8. Söylediğini aynen yapın (Yalnız 1 defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek beklemesi söylenir. Hasta tamamen söylenenlere uyuyorsa puan alır. Ancak eğer kağıdı sağ eli yerine sol eliyle alırsa veya kağıdı 2 yerine 4'e katlırsa veya yere atacağı yerde masaya koyarsa puan alamaz.)

☐ bu kağıdı sağ elinizle alın ☐ iki elinizle ikiye katlayın ☐ sonra yere atın

9. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın: (Ancak 1 defa söylenir ve hasta gözünü yumarsa puan alır)

☐ GÖZÜNÜ YUM

10. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir) ☐

11. Şu şekli aynen çizin (Her iki şeklin 5 kenarı varsa ve iki şeklin birer açılarını içiçe geçiriyorsa puan verilir) ☐



SKOR= /30

Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

Hastanızın geçen hafta içinde nasıl hissettiğine ilişkin en doğru cevabı işaretleyin

1. Genel olarak hayattan memnun mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
2. Daha önce zevk aldığı aktivitelere karşı ilgi kaybı oldu mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
3. Yaşamının boş olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
4. Sıklıkla iç sıkıntısı hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
5. Gelecekte umutlu mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
6. Kafasından atamadığı düşünceler onu bunaltıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
7. Çoğu zaman kendini iyi mi hissediyor?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
8. Başına kötü şeyler geleceğinden korkuyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
9. Çoğunlukla kendini mutlu hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
10. Sıklıkla kendisini çaresiz hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
11. Kendisini huzursuz, kıpır kıpır hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
12. Evde oturmayı dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmaya tercih ediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
13. Sık sık gelecek için kaygılanıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
14. Hafızasıyla ilgili çoğu kişiden daha fazla sorunu olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
15. Hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
16. Kendisini morali bozuk ve hüzünlü hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
17. Şu anki haliyle kendisini değersiz hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
18. Geçmiş olaylar onu kaygılandırıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
19. Yaşamı heyecan verici buluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
20. Yeni bir uğraşa başlamak ona zor mu geliyor?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
21. Kendisini enerji dolu hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
22. Durumunun umutsuz olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
23. Başkalarının ondan daha iyi durumda olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
24. Küçük olaylara kolayca üzülüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
25. Sıklıkla ağlamaklı oluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
26. Konsantrasyon olma sorunu yaşıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
27. Sabahları uyanmaktan mutlu oluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
28. Sosyal toplantılara katılmaktan kaçınıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
29. Onun için bir konuda karar vermek kolay mı?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
30. Zihni daha önceki kadar açık mı?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>

Değerlendirme

Testteki sorulara "EVET" ya da "HAYIR" olarak cevap verilmesi istenmektedir.
EVET cevabı için 1 puan verilen soru numaraları : 2-4,6,8,10-14,16-18,20,22-26,28
HAYIR cevabı için 1 puan verilen soru numaraları : 1,3,7,9,15,19,21,27,29,30

Toplam Skor:

0-10= depresyonda değil 11-20= hafif derecede depresyon 21-30= ileri evre depresyon

EK-5 Tez Çalışmasından Çıkan Yayınlar

1. Emek-Savaş DD, Özmüş G, Yerlikaya D, Dönmez Çolakoğlu B, Güntekin B, Başar E, Yener GG. Both sensory and cognitive networks are affected in Parkinson's disease. The 15th European Congress on Clinical Neurophysiology, Brno, Çek Cumhuriyeti, 30 Eylül-4 Ekim, 2015. Submitted.
2. Emek-Savaş DD, Özmüş G, Dönmez Çolakoğlu B, Çakmur R, Güntekin B, Başar E, Yener GG. Reduced responsiveness to both visual sensory and cognitive stimuli in non-demented Parkinson's disease patients. The Society for Psychophysiological Research (SPR) 55th Annual Meeting, Seattle, WA, ABD, 30 Eylül- 4 Ekim, 2015. Accepted.
3. Özmüş G, Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Dönmez Çolakoğlu B, Çakmur R, Yener GG. Parkinson Hastaları ile Sağlıklı Yaşlılarda Görsel P300 Yanıtları [Poster Sunumu]. 11. Ulusal Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Kongresi, Rixos Premium Otel, Antalya, 15-19 Nisan 2015.
4. Özmüş G, Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Dönmez Çolakoğlu B, Çakmur R, Yener GG. Parkinson Hastalarında Görsel P300 Yanıtları ve Nöropsikolojik Testlerin İncelenmesi [Poster Sunumu]. 13. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Selçuk Üniversitesi, Konya, 30 Nisan-3 Mayıs 2015.
5. Emek-Savaş DD, Özmüş G, Dönmez Çolakoğlu B, Çakmur R, Güntekin B, Başar E, Yener GG. Decrease of Brain Oscillatory Responses in Cognitively Normal Parkinson's Disease. Hakem Değerlendirmesinde.
6. Özmüş G, Yerlikaya D, Gökçeoğlu A, Emek-Savaş DD, Dönmez Çolakoğlu B, Çakmur R, Yener GG. Parkinson Hastaları ile Sağlıklı Yaşlılarda Görsel Olaya İlişkin Potansiyellerin İncelenmesi. Hakem Değerlendirmesinde.