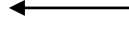


"ADI SOYADI"



Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

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



YÜKSEK LİSANS DOKTORA
TEZİ



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

İSTANBUL-2006



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞI'NDA SOSYAL KOGNİSYONUN
DOPAMİNERJİK UYARIM İLE İLİŞKİSİ**

GÖZDE AKKAYA

**DANIŞMAN
DOÇ.DR.BAŞAR BİLGİÇ**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü .Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Sinirbilim Programında Yüksek Lisans öğrencisi Gözde AKKAYA tarafından Doç. Dr. Başar BİLGİÇ'in danışmanlığında hazırlanan "Parkinson Hastalığı'nda Sosyal Kognisyonun Dopaminerjik Uyarımla İlişkisi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 22/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman

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

**Jüri**

Prof. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**Jüri**

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



BEYAN

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

GÖZDE AKKAYA

İTHAF

Kıymetli hocam Prof.Dr.Öget ÖKTEM TANÖR' e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Araştırma sürecimde desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Pınar İŞCEN'e, Sercan ŞEKER'e ve Serkan AKSU' ya, manevi desteğini her daim yanımda hissettiğim kıymetli anneme ve babama, sinirbilim ile tanışmamı sağlayan biricik hocam Prof.Dr. Öget ÖKTEM TANÖR' e ve saygıdeğer danışmanım Doç.Dr.Başar BİLGİÇ' e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Araştırmanın Tipi.....	18
3.2. Veri Toplama Araçları	18
3.2.1. Bilgilendirilmiş Onay Formu	18
3.2.2. Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R)	18
3.2.3. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT)	19
3.2.4. Stroop Testi	20
3.2.5. Benton Yüz Tanıma Testi	21
3.2.6. Gözlerden Zihin Okuma Testi (R-MET)	21
3.2.7. Pot Kırmayı Fark Etme (PKF) Testi (Faux Pas)	22
3.3. Kullanılan Yöntem.....	22
3.4. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	23
3.5. Araştırmanın Örnekleme	23
3.6. Verilerin Analizi ve Değerlendirme Teknikleri	24
4.BULGULAR.....	25
4.TARTIŞMA	32
KAYNAKLAR	45
HAM VERİLER	59

FORMLAR	60
ETİK KURUL KARARI	64
PATENT HAKKI İZNİ	65
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	66
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1.Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Verileri ve Bağımsız Örneklem T-testi Sonuçları

Tablo 4.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Nöropsikolojik Değerlendirmeleri

Tablo 4.3. R-MET Ve Faux-Pas Test Puanlarının Dopaminerjik Uyarımla İlişkisinin Analizi

Tablo 4.4. Dopaminerjik Uyarım Şekline Göre Gruplar Arası R-MET ve Faux-Pas Test Puanlarının Karşılaştırması

Tablo 4.5. Oral Grup, LCIG Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Faux-Pas Açık Durum Skorlarının Kruskal Wallis Analizi Değerlendirmesi

Tablo 4.6. Oral Grup, LCIG Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Faux-Pas Açık Durum Skorlarının Mann-Whitney U Analizi Değerlendirmesi

Tablo 4.7. Hastaların Demografik Verileri ile Sosyal Kognisyon Test Skorlarının Korelasyon Analizi

Tablo 4.8. Hastaların Demografik Verileri ile Nöropsikolojik Test Skorlarının Korelasyon Analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil yer almamaktadır.

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACC:	anterior singulat korteks
PH:	Parkinson Hastalığı
SN:	substansia nigra
ZK:	zihin kuramı
PFK:	prefrontal korteks
DPFK:	Dorsolateral prefrontal korteks
LCIG:	levodopa-carbidodopa intestinal gel
TP:	Temporal pole
mPFK:	medial prefrontal korteks
OFK:	orbitofrontal korteks
DA:	dopamin
DS:	dopaminerjik-serotonerjik
VTa:	ventral tegmental alan
TPJ:	temporaparietal junction
IPL:	inferior pariyetal lob
PCC:	posterior singulat korteks
STS:	süperior temporal sulkus
IFG:	inferior frontal girus
ACE-R:	Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası
MMSE:	Mini Mental Durum Değerlendirmesi
ÇYBT:	Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi
R-MET:	Gözlerden Zihin Okuma Testi
FAUX-PAS:	Pot Kırmayı Fark Etme Testi
LED:	Levodopa Equal Dose

ÖZET

Akkaya, Gözde. (2019). Parkinson Hastalığı'nda Sosyal Kognisyonun Dopaminerjik Uyarım ile İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Amaç: Bu çalışmada Parkinson Hastaları'nda sosyal kognisyon yetisinin dopaminerjik uyarım ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya son 5 yıldır takibi yapılan, oral levodopa kullanan 11, LCIG ile tedavisi yapılan 10 İdiyopatik Parkinson tanılı hasta alınmıştır.. Nevroz ve psikoz, otizm spektrum bozuklukları, demans veya başka bir nörolojik hastalık tanısı almış olmak ile okur-yazar olmamak dışlama kriterlerini oluşturmuştur. Uygulama iki aşamalı olarak gerçekleştirilmiştir. İlk uygulamada hastalar açık durumda alınmış ve ACE-R, Stroop Testi, Benton Çizgi Yönü Testi, Benton Yüz Tanıma Testi'nden oluşan nöropsikolojik test bataryası ile Gözlerden Zihin Okuma ve Pot Kırmayı Fark Etme (Faux-Pas) sosyal kognisyon test bataryası uygulanmıştır. İkinci uygulamada hastalar kapalı durumda alınmış ve R-MET ile Faux-Pas testleri uygulanmıştır. İkinci uygulamadan sonra hastalara oral levodopa içeren ilaçları veya intestinal l-dopa verilmiş ve hastalar açık duruma geçene dek rahat bir ortamda dinlenmeleri sağlanmıştır.

Bulgular: İki grup arasında nöropsikolojik test skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. İki grubun R-MET test skorlarında hastaların açık ve kapalı durumları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür; ancak hastaların gerek açık gerekse de kapalı durumda R-MET skorları, Türkiye normlarının 2 standart sapma altında kalmıştır. Faux-Pas test skorlarında hastaların açık durumu performanslarının kapalı durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptanmıştır. Oral levodopa alan ve LCIG tedavisi gören hasta grupları arasında R-MET ve Faux-Pas sosyal kognisyon test skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Faux-Pas testinde levodopa alan grup ve LCIG grubu puanları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Levodopa alan grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür. LCIG grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunun puanı hem oral levodopa alan gruptan hem de LCIG grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.

Sonuç: Dopaminerjik uyarımın hastaların afektif ZK yetilerinde herhangi bir olumlu etki göstermediği, ancak hastaların kognitif ZK yetileri üzerinde olumlu etki gösterdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler : Parkinson Hastalığı, Sosyal Kognisyon, Zihin Kuramı, Dopamin, Nöropsikoloji

ABSTRACT

Akkaya, Gözde. (2019). The Relationship Between Social Cognition and Dopaminergic Stimulation in Parkinson's Disease. İstanbul University, Institute of Health Science, Neuroscience. Master's Thesis. İstanbul.

Objective: The aim of this study was to determine the relationship between social cognition and dopaminergic stimulation in Parkinson's patients.

Methods: Ten patients with Idiopathic Parkinson's disease who were followed up for the last 5 years, using oral levodopa 11 and treated with LCIG were included in the study. The diagnoses of neurosis and psychosis, autism spectrum disorders, dementia or other neurological diseases and illiteracy were the exclusion criteria. The tests were carried out in two stages. In the first stage, the patients were taken on mode and the neuropsychological test battery consisting of ACE-R, Stroop Test, Benton Line Direction Test, Benton Face Recognition Test with the social cognition tests aimed Faux-Pas and R-MET were applied. In the second stage, patients were taken on off mode and Faux-Pas and R-MET tests were performed. After that, patients were given oral levodopa medications or LCIG, and they allowed to rest in a comfortable environment until they turned on mode.

Results: There were no statistically significant difference between the two groups in terms of neuropsychological test scores. There were no statistically significant difference between the on mode and the off mode of patients in the R-MET test scores of the two groups; but it should be on and off modes of patients in R-MET, Turkey remained below the norm of 2 standard deviations below. In the Faux-Pas Test Scores, it was found that the on mode performance of the patients was statistically better than the off mode. There was no statistically significant difference between the groups receiving oral levodopa or and LCIG treatment in terms of R-MET and Faux-Pas social cognition test scores. In the Faux-Pas test, there was no significant difference between levodopa group and LCIG group scores. There was a statistically significant difference between levodopa group and healthy control group. There was a statistically significant difference between LCIG and healthy control group. The score of healthy control group was significantly higher than that of the oral levodopa group and LCIG group.

Conclusion: Dopaminergic stimulation did not show any positive effect on affective TOM ability of patients but it had a positive effect on cognitive TOM ability..

Key Words: Parkinson's Disease, Social Cognition, Theory of Mind, Dopamine, Neuropsychology

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) seçici olarak substansia nigra (SN) pars kompakta'daki dopaminerjik nöronların kaybıyla karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalık olup bu hastalığın kardinal motor bulguları istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilitedir (Gelb ve ark.,1999). Hastalığın erken evrelerinde dopaminerjik nöron kaybı posterior putamende iken (Kish ve ark.,1988), hastalık ilerledikçe anterior striatum-kaudat, limbik nükleus ve neokortikal alanlara doğru yayılmaktadır (Kalaitzakis ve Pearce, 2009). PH'nin prevalansı 65 yaş üzeri popülasyonda %1-3 olarak belirtilmektedir (Palmeri ve ark.,2017). PH insidansı ise, pek çok ülkede erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmaktadır; ABD' nin Kaliforniya eyaletinde yapılan bir çalışmaya göre insidans erkekler için 19/100000, kadınlar için 9/100000 olarak kaydedilmiştir (Van Den Eden ve ark.,2003).

PH motor bulgularla karakterize bir hastalık olmasına karşın, non-motor bulguları içerisinde gerek kognitif, gerekse davranışsal değişikliklere sıkça rastlanmaktadır. Demans ve yürütücü işlev bozuklukları vakaların %30 ila %40 'ında gözlenmekte ve hastalık ilerledikçe söz konusu sıklık da artmaktadır (Palmeri ve ark.,2017).PH' de depresyon gibi duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve kişilik yapılanmasında değişimler; halüsinasyonların eşlik ettiği psikoz tabloları, çok çeşitli uyku bozuklukları ile duyuşal ve otonom işlev bozuklukları da diğer non-motor bulgular arasında gösterilebilir (Chaudhuri ve ark, 2006).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, PH'de yürütücü işlevleri (Aarsland ve ark.,2010) de kapsayan sosyal kognisyon yetilerinde çeşitli düzeylerde kayıplar olduğunu göstermektedir (Kawamura ve ark.,2007; Roca ve ark,2010). Sınırlı sayıda araştırma ise, sosyal kognisyon yetileri içinde değerlendirilen ve zihin kuramı (ZK) olarak adlandırılan yetilere odaklanmış ve PH' de bu yetilerde de hastalığın seyrine bağlı olarak çeşitli düzeylerde kayıplar olduğunu ortaya koymuştur (Saltzman ve ark.,2000; Bodden ve ark.,2010; Santangelo ve ark.,2012).

Güncel araştırmalar, PH' de zihin kuramı yetilerinin bozulduğuna işaret etmektedir (Poletti ve ark., 2012; Bora ve ark. 2015). PH' de görülen bu bozulma, bazal gangliyonlar ile korteks arasındaki disfonksiyonla ilişkili olabilir . Dorsolateral prefrontal korteks (DPFK) ve limbik devreler zihin kuramının sırasıyla kognitif ve afektif bileşenleriyle ilişkilidir ve PH hastalarında sözü edilen beyin alanları

etkilenmektedir (Poletti ve Bonucelli,2012).Bununla birlikte, hastalığın tipi ve derecesi, sözü edilen yeti kayıpları üzerinde bireysel farklılıklar görülmesine neden olmaktadır. Genellikle erken evre PH'lerde kognitif ZK' da bozulmalar görülürken, ileri evre PH' lerde tabloya afektif ZK' da bozulmalar eklenmekte ve bu durum hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır (Kawamura ve Koyama, 2007; Roca ve ark. 2010; Xi ve ark., 2015).

PH'de sosyal kognisyon yetileri üzerine sınırlı sayıda çalışma olduğu belirtilmiştir;ancak yine de hastalarda dopaminerjik tedavinin sosyal kognisyon yetileri üzerindeki etkisinin araştırıldığı birkaç yayın mevcuttur.

İlgili literatüre bakıldığında, henüz dopaminerjik tedaviye başlanmamış erken evre hastalarda yürütücü işlevler ve yüzlerde duygusal ifadeleri tanıma (afektif ZK ile ilişkili)becerisi bozuk bulunmuştur.Söz konusu hastaların vizyospasiyal algılarında bozulma görülmemiştir. Üstelik söz konusu bozulmanın hastaların PH'ye özgü çok sayıda motor semptomları, depresyon ve anksiyete düzeyleri ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir (Dujardin ve ark., 2004).

Roca ve ekibinin (2010) çalışmasında, dopaminerjik tedavi alan PH, tedavi almayan PH ve sağlıklı kontrol olmak üzere üç ayrı grup, afektif ve kognitif ZK düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında, ilaç alan ve almayan grupların kognitif ve afektif ZK puanları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır; erken evre PH hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kognitif ZK' da bozulma bulunmuştur.

Peron ve ekibinin (2009) çalışmasında, yeni tanı almış erken evre ve geç evre PH hastaları ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır.Ayrıca erken evre PH'ler ilaç alma ve almama durumları olmak üzere iki ayrı koşulda araştırılmıştır.Çalışmanın sonuçlarına göre, erken evre PH'ler ile sağlıklı kontrol grubu arasında ZK açısından bir farklılık bulunamamıştır.Erken evre PH'lilerin ilaç alma ve almama koşulları arasında da ZK açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.Çalışmanın tek anlamlı bulgusu, geç evre PH'lilerin kognitif ZK yetilerinde görülen bozulmadır.

İlgili literatür PH'lerde erken ve geç evrelerde farklı ZK alanlarında bozulmalar olduğunu ortaya koymaktadır.Ancak hastaların dopaminerjik uyarım aldıkları (açık) durum ile, dopaminerjik uyarımın kesildiği (kapalı) durumları arasında sosyal kognitif yetiler açısından ne gibi farklılaşmaların olduğuna dair tek bir yayın bulunmaktadır.İlgili yayında, erken evre PH hastalarıyla çalışılmış ve hastaların on

durumu ile off durumu arasında ZK yetileri açısından bir farklılık bulunmamıştır (Peron, 2009).

Bu tezin ilk amacı, ileri evre Parkinson hastalarının açık ve kapalı durumları arasında, ZK' yı da içeren sosyal kognisyon yetileri açısından olası bir farkı tespit edebilmek; ikinci amacı ise dopaminerjik sürekli uyarım (levodopa-carbidodopa intestinal gel-LCIG) ve fazik uyarım (levodopa) etkisiyle sosyal kognisyon yetilerinde bir farklılaşmanın olup olmadığını tespit edebilmektir. Bu sayede, öncelikle dopaminerjik uyarımın, PH hastalarında sosyal kognisyon üzerinde varsa iyileştirici etkisini ortaya koymak, bunun yanı sıra hangi tür dopaminerjik uyarımın daha etkili olduğunu belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Parkinson Hastalığı' nın Tarihçesi

Parkinson hastalığı ilk olarak 1817'de James Parkinson tarafından Shaking Palsy (titrek felç) adıyla bir nörolojik sendrom olarak tanımlanmıştır (Parkinson,1817). Parkinson altı tane vaka bildirmiştir ki bunların üç tanesi Londra sokaklarında uzaktan görüp gözlemlediği hastalardır (Parkinson, 1817). Jean Martin Charcot, Salpetriere'deki eğitimi sırasında Parkinson'dan yaklaşık 50 yıl sonra diskinezileri hastalığın ayırt edici kardinal bulgularından biri olarak belirtmiştir (Charcot,1877). Charcot ve öğrencileri, hastalığın çoklu tremorlar ve rijit/akinetik olmak üzere iki ayrı tipi olduğunu gösteren spektrumunu tanımlamışlardır (Charcot,1877). Onlar hastalığa eşlik eden eklemisel değişimleri, otonomi kaybını ve bedensel ağrı-acı duyumlarını oldukça detaylı biçimde tarif etmişlerdir; aynı zamanda Charcot, Parkinson hastalığı terimini ilk kullanan hekimidir, diğerlerinin kullandığı 'titrek felç' gibi tanımlamaları reddetmiştir, çünkü o PH'li hastaların durumunun sadece kas zayıflığı ile tarif edilemeyeceğini ve her durumda tremorlarının olmadığını farketmiştir (Charcot,1877). Londra'da hekim olan William Gowers' , 1880'lerde yayınladığı 'Manual of Diseases of Nervous System' adlı eserinde, 80 vaka ile olan kişisel deneyimlerini anlatmış ve özellikle Parkinson hastalığının demografik özelliklerinin tanınmasına önemli katkıda bulunmuştur (Gowers,1888).Daha ileri klinik araştırmalar Fransız nöroloji ekolü tarafından yapılmış ve çalışmalar Parkinson hastalığındaki patolojik değişimlere odaklanmıştır. Richer ve Meige (1895), Parkinsona özgü ilerleyici yeti kayıplarının patolojik ve morfolojik detaylı özelliklerini göstermiş ve çizimlerle ortaya koymuştur (Richer ve Meige,1895). Brissaud (1925), Parkinson hastalığına yol açan anatomik hasarın substantia nigrada yer aldığını gösteren ilk kişidir ve ardından Tretiakoff (1921), Foix ve Nicolesco (1925) anatomik olarak orta beyin patolojileri ile hastalık arasındaki ilişkileri göstermeyi sürdürmüştür. Parkinson hastalığının en bütüncül patolojik analizi ve beyindeki lezyonların en açık şekilde gösterimi 1953' te Greenfield ve Bosanquet (1953) tarafından yapılmıştır.Hastalığın morbidite ve klinik ilerleme seyri Hoehn ve Yahr tarafından çalışılmıştır ki araştırmacılar hastalığın uluslararası evrelendirme sistemini ilk oluşturanlardır (Hoehn ve Yahr, 1967). Bugün PH' de kullanılan evrelendirme sisteminin atası olan çalışma, hastalığı tek taraflı (unilateral- evre 1) ve çift taraflı

(bilateral- evre 2) ve postural refleks kaybı (evre 3) olmak üzere üç evre şeklinde sınıflandırmıştır (Charcot, 1877). Parkinson olgularında dopamin eksikliği ilk olarak 1958’da (Carlsson ve ark., 1958) tarafından tanımlanmış, hastalığın pek çok motor belirtisinin de striatal dopamin eksikliğine bağlı geliştiği anlaşılmıştır (Ehringer ve Hornykiewicz, 1960). Bu keşif sayesinde, PH tedavisinin dönüm noktası olan dopamin prekürsörü olan levodopa (LD) tedavisi geliştirilmiştir (Birkmayer ve Hornykiewicz, 1961).Bugün de PH tedavisinde LD, dopamin reseptör antagonistleri (DA) ve dopamin yıkımını engelleyen MAO-B inhibitörleri gibi farmakolojik tedavi imkanları sunmaktadır (Emre, 2013).

2.2.Parkinson Hastalığı’ nın Klinik Bulguları

Parkinsonizm tremor, rijidite, akinezi, bradikinezi ve postürel anomalilerle karakterize bir klinik sendromdur. Parkinson hastalığı (PH) ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantıdır. PH, hareket bozukluğu grubu hastalıkları içerisinde, esansiyel tremordan sonra en yaygın görülen hastalıktır.

Parkinson hastalığının prevalansı 65 yaş üzerinde %1 ve 85 yaş üzerinde ise % 5’tir ki dünyada en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (De Lau ve Breteler, 2006).

PH, diğer parkinsonizm tablolarından, özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği belirgin yanıt ile ayırt edilmektedir.Belirtilen özgün patoloji; Lewy cisimciklerinin varlığı ve substantia nigra (SN) merkezli dopaminerjik nöron kaybıdır.Güncel çalışmalar, hastalığın bir erken motor dönemi olduğunu ve bu dönemde SN dışı bölgelerden (yüksek ihtimalle otonom sinir sistemi ve olfaktör alanlardan) başladığı yolunda klinik kanıtlar bildirmektedir. PH’de klinik tablo, istirahat tremoru ile devam eden asimetrik parkinsonizmdir (Emre, 2013).

PH’nin klinik seyrine bakıldığında motor ve motor olmayan (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duyuşsal) bulgular görülmektedir.PH’de belirtiler sinsi başlangıçlı ve ilerleyici tiptedir, yıllar içerisinde bulgular giderek ağırlaşır.Hastalığın prodromal evresinde belirtiler genellikle hafiftir; çabuk yorulma, halsizlik, güçsüzlük hissi, yazma zorluğu, kişilik değişimleri şeklinde gözlenir.Hastaların çoğunda belirtiler bedenin bir tarafındadır ve sıklıkla elde istirahat tremoru, omuz ağrısı ve kol salınımında azalma biçiminde ortaya çıkar.PH olgularının yaklaşık %50’ si istirahat tremoru ile başlar.

Bradikinezi ve rijidite sıklıkla semptomatik tarafta belirir. Başlangıç evresinin diğer bir tipik belirtisi ise mimiklerde azalmadır. Bulgular, hastalık ilerledikçe karşı beden yarısına geçse de, genellikle tutulan ilk bölge ile asimetrik bir görünümüdür (Emre,2013).

2.2.1. Parkinson Hastalığı' nın Motor Belirti ve Bulguları

PH' nin tipik motor bulguları bradikinezi, tremor, rijidite ve postural instabilitedir (Marjama-Lyons ve Koller, 2000).

2.2.1.1. Bradikinezi

Hareketlerde yavaşlama anlamına gelir .Bazal gangliyon disfonksiyonunun en tipik belirticidir (Rafal ve ark.,1984).Bradikinezi genel olarak, hareketin başlatılmasında gecikme, hareketin amplitüdünün küçülmesi, bir hareketten diğerine geçememe, aynı anda iki hareketi yapamama, hareket fakirliği (hipokinezi) ve hareket edememe (akinezi) anlamını taşır (Berardelli ve ark, 2001).

Tüm PH olgularında erken veya geç dönemde bradikineziler ortaya çıkar. Bazı hastalarda yüzün ifadesizleşmesi (bradimimi), göz kırpmada azalma, yazının ufalması(mikrografi), dizatri, yutma yavaşlığına bağlı ağızda salya birikimi(siyalore), yürümeye eşlik eden otomatik kol hareketlerinin azalması (assosiye hareket kaybı) ortaya çıkabilir (Emre,2013).

2.2.1.2. İstirahat Tremoru

PH' nin en spesifik bulgularından biridir. Olguların % 50-75'inde ilk motor semptom olarak belirir. Hastalığın seyri boyunca değişen şiddetlerde hastaların %85'inde istirahat tremoru saptanmıştır; ancak olguların %15 kadarında, hastalığın hiçbir evresinde tremor görülmez. PH' de tremor en sık olarak ellerde, sonra ayaklarda, bazen de baş ve dudaklarda görülür. Tremorlar, hasta yürürken, diğer ekstremitelerin hareketi esnasında, yoğun stres altındayken veya zihinsel aktivite sırasında artarken; ilgili ekstremita hareketi esnasında ve uyku sırasında kaybolur (Emre,2013).

2.2.1.3.Rijidite

Agonist ve antagonist kaslarda eşzamanlı olarak gerçekleşen tonus artışıdır.Proksimal veya distal yerleşimli olabilir (Glendinning ve Enoka, 1994).Rijidite, hastalığın başlangıç evrelerinde daha hafif iken, ilerleyen evrelerde genellikle şiddeti artar (Zhang ve ark.,1999).

2.2.1.4.Postural İnstabilite

PH'nin en az spesifik ancak en fazla kısıtlılık yaratan ana bulgusudur. İtme ve çekme ile bağlantılı denge kaybı şeklinde ve genellikle hastalığın ileri evrelerinde belirir.Postüral refleks kaybına bağlı gelişir (Emre,2013).

2.2.1.5.Yürüme Bozukluğu

PH'de yürüme bozukluğu semptomlarının ortaya çıkışı hastalığın evresine bağlı olduğu gibi, söz konusu semptomlarda hastalar arasında bireysel farklılıklar da görülmektedir.Hastalığın erken evresinde, hasta yürürken semptomatik tarafta kol salınımının azalması, bir engel etrafında hareket etmekte veya yürümeyi başlatmakta güçlükler ortaya çıkar.Adım mesafesi, hastalığın ilerleyen evrelerinde kısalmaya ve ayakları sürüyerek yürüme gözlenir.Son evrelerde ise, motor bloklar (donma) sıklıkla görülür.Hasta yürümeye başlarken, bir engeli aşması gerektiğinde veya dar bir alandan geçerken bir müddet adım atamaz. Özellikle, postüral denge kaybı olan çoğu hasta düşme riskine karşı ufak ve hızlı adımlarla koşarcasına hareket eder ki, bu yürüme biçimine festinasyon denmektedir (Ferrarin ve ark. 2006; Özekmekçi, 2007)

2.2.2. Parkinson Hastalığı' nın Motor Olmayan Belirti ve Bulguları

PH,özellikle başlangıç evrelerinde, duyuların, zekanın, afektif ve bilişsel süreçlerin korunduğu bir hastalık gibi görünmesine rağmen, güncel çalışmalar erken evrelerden itibaren çok sayıda motor olmayan yetinin de çeşitli düzeylerde bozulduğuna işaret etmektedir.

PH' nin motor olmayan belirtilerinden bazıları otonom sinir sistemi işlevleri, uyku-uyanıklık döngüsü, duyuşsal semptomlar ve ağrı algısı gibi çok sayıda farklı işlevle ilgili bozulmaları ifade eder (Jankovic ve Tolosa, 2007).

Demansı olmayan PH hastaları ile yapılan araştırmalar, yürütücü işlevleri ve görsel-uzamsal yetileri de kapsayan nörokognitif kötüleşme bildirmektedir. Substantia nigra'da dopaminerjik nöron kaybının ve buna bağlı olarak prefrontal korteksin aktivasyonunda ortaya çıkan azalmanın, PH hastalarında görülen erken dönem yürütücü işlev bozukluklarında rol oynadığı düşünülmektedir. Söz konusu anomalilerin, fronto-striatal döngünün dorsal yolağının etkilenmesinden kaynaklandığı ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde fronto-subkortikal döngünün medial bölümlerine doğru yayıldığı görülmektedir. Sözü edilen fronto-striatal nöral ağ, yürütücü işlevlerin yanı sıra sosyal kognisyonda da anahtar öneme sahiptir (Bora ve ark, 2015).

2.3.Parkinson Hastalığı' nda Tedavi Seçenekleri

Nöropatoloji PH' de pek çok beyin alanının etkilendiğini göstermektedir. PH' temelde orta beyindeki substantia nigra'da dopamin nöronlarının ilerleyici kaybıyla karakterizedir. Nigral dopamin nöronlarının kaybı, nigrostriatal yolaktaki dopamin düzeyinde eksilmeye neden olur. PH'nin mevcut farmakolojik tedavisi söz konusu eksik dopaminin yerine konması şeklindedir (Wolters, 1995). Dopamin kan beyin bariyerini geçemediği için tedavide prekürsörü olan levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) kullanılmaktadır. Levodopa semptomla yönelik etkisini beyinde dopamine dönüşerek göstermektedir. Levodopanin periferde dopamine dönüşümünü engellemek için, dekarboksilaz inhibitörleri (örn. karbidopa, benserazid) ile birlikte kullanılması gereklidir. Kan beyin bariyeri periferik dekarboksilaz inhibitörleri tarafından geçilememektedir (Çakmur, 2011).

Parkinson tedavisinde levodopa semptomatik etkisi en yüksek olan ilaçtır; özellikle bradikinezi ve rijidite üzerinde hızlı ve etkili kontrol sağlar (Çakmur, 2011). Fakat, bu tedavi yaklaşımlarının hiçbirisi dopamin sisteminin nörodejenerasyonunu durdurmaz veya var olan hasarı onarmaz. Ayrıca, sözü edilen dopamin replasman tedavilerinin eksik yönleri bulunmaktadır (Wolters, 1995). Genç hastalarda motor komplikasyonlara neden olabilmektedir. Levodopanin, uzun süreli kullanımında hastalarda öncelikle etki süresindeki kısalmaya bağlı olarak doz sonu fenomeni olarak

nitelenen, bir dozun etkisinin diğ er dozu yakalayamadığı dönemler görülür. Sonrasında ise hastalar ‘on-off’ fenomeni olarak nitelenen, farklı zamanlarda iyi (açık) ve kötü (kapalı) olmak şeklinde motor etkinlik dalgalanmaları yaşamaya başlarlar.Tedavinin ilerleyen aşamalarında görülen motor komplikasyonlar içerisinde diskinezi önemli bir yer tutmaktadır.Yapılan bir meta analize göre, levodopa kullanımından 4-6 yıl sonra diskinezi sıklığı yaklaşık olarak %40 oranına ulaşmaktadır (Çakmur, 2011) Literatüre göre, levodopa tedavisine erken başlanan hastalarda, diskinezi, distoni, on-off fenomeni ve doz sonu kötüleşmesi şeklinde ortaya çıkan motor komplikasyonlar, dopamin agonistleri kullanan hastalara göre daha sık görülmektedir. Diskinezi gelişimindeki risk faktörleri arasında uzun süre levodopa kullanımı, uzun hastalık süresi ve genç yaşta tedaviye başlanmış olmak sayılabilir.Yaşlı hastalarda ise, sözü edilen motor komplikasyonların görülme oranı daha azdır ve bu hastalar Parkinson tedavisinde kullanılan diğ er türden ilaçların nöropsikiyatrik yan etkilerine daha açıktır.Bu yüzden, yaşlı gruplarda, levodopanin erken kullanımı önerilmektedir (Çakmur, 2011).

PH’ de levodopa dışında tedavi seçenekleri de bulunmaktadır.Bunlar arasında dopamin agonistleri,MAO-B inhibitörleri, katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri, amantadin ve antikolinergik ilaçlar bulunmaktadır (Çakmur, 2011).

Levodopa gibi kısa etkili dopaminerjik ilaçlar ile denerve olan dopamin reseptörlerinin fazik uyarımının PH’ deki motor komplikasyonların bir nedeni olabileceği düşünülmektedir (Chase ve Oh, 1999). PH hastalarında yaygın kullanılan tedavi şekli levodopa olmakla birlikte, fazik olarak verilen levodopa dopamin agonisti ile birlikte verildiği durumlarda dahi motor komplikasyon sıklığını artırdığı görülmektedir (Maratos ve ark.,2001).

Bu yüzden, sürekli levodopa tedavisinin PH olgularında, fazik levodopaya bağlı motor komplikasyon riskini azaltacağı ve PH tedavisinde daha etkili sonuçlar ortaya çıkartacağı öngörülmektedir (Olanow ve ark.,2004).Bu amaçla, levodopa karbidopa intestinal jel (LCIG) uygulaması geliştirilmiştir (Fernandez ve Odin, 2011). LCIG , 20 mg/ml levodopa ve 5 mg/ml karbidopadan oluşan karboksi- metilselüloz aköz jeldir. Bir kasette, 100 ml’lik jel çözeltisi bulunur.Bu jel, taşınabilir bir infüzyon pompasıyla bir kasete bağlıdır, bu kaset de küçük transabdominal bir tüp ile duodenum proksimal jejunuma bağlıdır.Bu pompa hasta tarafından bir askılı çanta ile bel çevresinde ve omuz üzerinden bağlanarak tanıştır. Toplam infüzyon süresi yaklaşık 16

saat olup, geceleri genellikle pompa hasta tarafından kapatılır ve her sabah yeni bir kaset bu pompaya takılır (Lundqvist,2007).

Tüpün jejunumda olması bu tedavi şeklinde anahtar öneme sahiptir.Çünkü levodopa genellikle proksimal ince bağırsakta emilir; mide boşalması bu emilimde önemli bir rol oynar ve mide boşalmasındaki problemlerin levodopa tedavisine verilen yanıtlardaki dalgalanmanın nedeni olabileceği düşünülmektedir.Bu durumun da daha önce bahsedilen levodopaya bağlı motor komplikasyonların altında yatan faktör olabileceği tartışılmaktadır (Nutt ve ark., 1984; Kurlan ve ark.,1988). LCIG ‘nin duodenal infüzyonu, mide boşalmasını by-pass eder ve böylece levodopaya olası bir suboptimal yanıt oluşma ihtimalini azaltmaya yardımcı olmaktadır (Antonini ve Odin, 2009).

Sonuç olarak, LCIG infüzyonunun özellikle ileri evre PH hastalarında görülen motor komplikasyonları anlamlı bir şekilde azalttığını ve UPDRS skorlarında düzelmeyi sağladığını gösteren klinik kanıtlar literatürde giderek artmaktadır (Fernandez ve Odin, 2011).

2.4.Sosyal Kognisyon Yetileri

Sosyal kognisyon, insanların sosyal durumlarda diğerleriyle nasıl etkileşime girdiklerini ifade eden bir tanımlamadır.Sosyal etkileşimin temeli, diğerlerinin davranışlarını, duygularını ve niyetlerini anlamaya dair bir kapasiteyi ifade eder.Son on yılda yapılan bir dizi deneysel çalışma, sözü edilen kapasitenin ayna nöronlar olarak adlandırılan özelleşmiş bir mekanizma tarafından düzenlendiğini ortaya koymuştur (Rizzolatti ve Fabbri-Destro, 2008).

Sosyal kognisyon, çok boyutlu bir yapı olup, duygu işleme, sosyal algılama ve diğerlerinin zihinsel durumlarına atıfta bulunma gibi bileşenlerden oluşur.Sosyal kognisyonun diğer bir temel bileşeni ise, zihin kuramı (ZK)’ dır (Bora ve ark, 2015).Zihin kuramı terimi, kendinin ve diğer insanların zihinsel durumunun farkında olma (mentalizing), kendinin ve diğerlerinin duygusal durumları ve bununla ilişkili olarak davranışlarını anlama demektir.Daha detaylı tarif edilecek olursa, ZK, başkasının hedeflerini anlama, bakış takibi, paylaşılmış dikkat yetisi, duyguları tanıma ve anlamlandırma, kendilik farkındalığı ile diğerlerini ayırt edebilme ve bu sayede başkalarının inançları, arzuları ve duygularına dair teoriler oluşturabilme ve olası

niyetleri ve davranışları kestirebilme yetisine karşılık gelmektedir (Akel ve Shamay-Tsoory, 2011).

Zihin kuramı yetilerinin bozulması durumuna en tipik örnekler ise şizofreni ve otizm spektrum bozukluklarıdır (Yirmiye ve ark.,1998; Bora ve ark.,2009).

Son 10 yılda yapılan çok sayıda araştırma göstermiştir ki, zihin kuramı yetilerinin iki temel bileşeni (mekanizması) vardır.İlki, afektif sistemlerle ile oldukça yakın bağlantıları olan sosyal algı bileşenidir.Bu mekanizma, bireyin diğer insanları ve onların davranışlarını, anlık ve hızlı biçimde, doğrudan açık bir akıl yürütme yapmaksızın değerlendirebilmesidir; diğer bir deyişle, bu sistem, diğerinin zihinsel durumunu adeta kendi zihinsel durumu gibi temsil edebilmektir.Bazı yazarlar tarafından ‘simülasyon teorisi’ mekanizması olarak adlandırılmaktadır.İkincisi ise sosyal kognitif bileşendir; bu mekanizma zihinsel durumları anlamada açık akıl yürütmeler içerir ki bu bağlamda diğer kognitif sistemlerle daha bağlantılıdır.Bu mekanizmaya ‘teori teorisi’ de denilmektedir (Alegre ve ark, 2011).

2.4.1.Sosyal Kognisyonun Nöroanatomik Altyapısı

Yukarıda sözü edilen her iki mekanizma (simülasyon teorisi ve teori teorisi), beyinde farklı anatomik alanlarla ilişkilendirilmiştir ve farklı hastalıklarda,farklı şekillerde etkilenir.

Bu iki mekanizmanın hangisinin özel olarak etkilendiğini saptayabilmek için, özel nöropsikolojik testler de geliştirilmiştir (Tager-Flusberg ve Sullivan,2000).

Zihin kuramı yetilerinin, ayna nöron mekanizmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.Ayna nöronların keşfi, 1990’ da Vittorio Gallase, Giacomo Rizzolatti ve ekibinin makak maymunlarıyla yaptıkları bir çalışmaya dayanır; maymunun frontal, temporal ve parietal korteksinde, kendisi bir motor hareket yaparken ve benzer bir motor hareketi izlerken deşarj olan bir grup nöron keşfedilmiş ve ayna nöron olarak tanımlanmıştır (Rizzolatti ve ark.,1996). Benzer bir sistem insanda da olabilir; ancak daha geniş bir alana yayılmıştır ve daha karmaşık görsel-motor devreleri kapsar.Söz konusu anatomik farklılıklar, fonksiyonel farklılıkları da beraberinde getirmektedir. İnsan ve maymun ayna nöron sistemlerinin bilinen bir farkı, maymunda sistemin yalnızca amaca yönelik hareketlerde aktive olması ancak insan sisteminin doğrudan, net bir amaca yönelik olmayan hareketlerde de aktive olmasıdır(Fadiga ve Craighero,

2004).Güncel nörogörüntüleme çalışmaları, insan ayna nöron sisteminin, eylemi izleme ve eylemi yapma durumlarının her ikisine de esnek bir şekilde yanıt verdiğini göstermiştir (Newman-Norlund ve ark, 2007). Bununla beraber, fizyolojik çalışmalar da diğerlerinin davranışlarını ve duygularını anlamamızı sağlayan zihin kuramının, ayna nöron sistemiyle ilişkili olabileceğini önermektedir (Gallase ve ark.,2004 ;Pineda ve Hecht,2009).

Bu bağlamda, ayna nöron sisteminin diğerlerinin davranışlarını yorumlamayı sağlayan mekanizmada rol aldığını söylenebilir; yani daha evvel sözü edilen simülasyon mekanizması sayesinde, diğerlerinin davranışlarını kendininmiş gibi temsil etmeyi içerir.Bu fikir tartışmalı olmakla birlikte, destekleyen fizyolojik kanıtlar mevcuttur (Uekermann ve ark., 2008).

ZK'nın nöral alt yapısına dair çok sayıda nörogörüntüleme çalışması yapılmış ve kognitif ZK ile afektif ZK'nın birbirinden farklı nöral mekanizmaları olduğu ortaya konmuştur (Hynes ve ark,2006; Shamay-Tsoory ve Aharon-Peretz, 2007).

Bu bağlamda prefrontal korteksin (PFK) içinde, orbitofrontal korteks (OFK) (Kipps ve Hodges,2006) inferior lateral frontal korteks (ILFK) (Andreasen ve ark., 2008) ve ventromedial prefrontal korteks (vMPFK) (Shamay-Tsoory ve Aharon-Peretz ,2007) afektif ZK ile ilişkili alanlar iken; dorsal medial prefrontal korteks (dMPFK), dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ise kognitif ZK ile ilişkili bulunmuştur (Kalbe ve ark., 2010; Stuss ve ark., 2001).

Prefrontal kortekste böylesi bir ayrışmanın yanı sıra, ACC (anterior singulat korteks), temporal pole ve striatumun, afektif ve kognitif ZK'ların proseslerinin farklı olmasının muhtemel olduğuna dair kanıtları vardır. ACC'nin hem afektif hem de kognitif ZK ödevlerinde yanıt verdiği bilinmektedir (Lombardo ve ark.,2009; Chiu ve ark., 2008) .Özellikle ventral ACC afektif yanıtlar ve içebakış (van der Meer ve ark.,2010), dorsal ACC ise kognitif ZK'ya yanıt verir (Sommer ve ark., 2007).

Temporal pole (TP), hem afektif hem de kognitif ZK ödevlerinde aktifleşmektedir.ACC'ye benzer şekilde,TP de anatomik olarak dorsal ve ventral parçalara ayrılmıştır.Bu parçaların medial prefrontal korteks (mPFK) ve OFK ile iki yönlü güçlü bağlantıları vardır. Bu bağlantıların afektif veya kognitif ZK'nın doğrudan ilgili adresi olduğunu gösteren hiçbir yayın ise yoktur (Kondo ve ark.,2003; Olson ve ark.,2007).

PFK'nın kognitif ve afektif kısımlarına ventral ve dorsal altbölümlerin farklı projeksiyonları, bu altbölümlerin afektif ve kognitif zihinsel durumların işlenmesinde seçici olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde striatum ve ZK ilişkisi üzerine nadiren tartışılmıştır, ancak farklı görevlerin ve uyaranların kullanıldığı çeşitli nörogörüntüleme çalışmaları, bu yapının zihinselleştirmede (mentalizing) aktivite olduğunu belirtmiştir (Sripada ve ark., 2009; Rilling ve ark.; 2004a, 2004b).

Motor ve bilişsel işlevlerle ilişkili dorsal striatum (kaudat ve putamen) ile afektif fonksiyonlarla ilişkili ventral striatum (nükleus accumbens) alt sistemlerinin kognitif ve afektif ZK'ların işlenmesinde farklı şekilde yer alabileceği öne sürülmektedir (Kish ve ark., 1988; Di Martino ve ark.,2008).

2.5. Parkinson Hastalığı'nda Sosyal Kognisyon Yetileri

PH'nin erken evrelerinde, esasen substantia nigra'daki (SNr) dopaminerjik (DAerjik) nöronların ölümü, ilişkisel döngüde bozulmaya neden olur.Döngüde yer alan beyin alanları (kaudat-GPi / SNr-ventral anterior talamik nükleus-korteksin PFC-başı) yönetici, davranışsal ve bilişsel işlevlerde rol almaktadır (Di Martino ve ark.,2008; Lewis ve ark.2003).

ZK yetisinin nörokimyasal altyapısının PH ile ilişkisine bakıldığında, striatum içindeki dopamin (DA) tükenmesinin spasiotemporal progresyonu, dopmaninerjik-serotonerjik (DS) sisteminin ve özellikle DA'nın bozulmasının nasıl etkilendiğini test etmek için uygulanabilir bir çerçeve olabilir ve özellikle DA, kognitif ve afektif zihinsel durumları temsil etme yeteneğini etkiler.

Erken evrede olan hastalar, bilişsel ZK 'da zayıf bir performans sergilemektedir (Roca ve ark. 2010; Kawamura ve Koyama, 2007). Literatürde yalnızca iki çalışma erken evre PH hastalarında afektif ZK' da bozulma bildirmektedir (Roca ve ark., 2010; Tsuruya ve ark. 2011).Hem bilişsel hem de afektif ZK testlerinde düşük performans gösteren ise ileri evre hastalardır.Buna göre, hastalığın erken dönemlerinde asosyonel lobların (striato-kortikal) döngüsel tahribatı, hastaların bilişsel ZK'da zayıf performansına neden olabilir ve hastalığın daha ileri aşamalarında mezokortikal ve mezolimbik yolların bozulması, afektif ZK'da da zayıf performansa yol açabileceği düşünülmektedir.

Literatürde PH hastalarında ‘Gözlerden Duygu Okuma Testi’ kullanılarak afektif ZK yetileri araştırılan yedi çalışma mevcuttur. Çalışmaların ikisinde yalnız erken PH’ li hastalar alınmış (Roca ve ark.,2010; Tsuruya ve ark.,2011), dört çalışmada benzer örneklem kullanılarak erken evre ve orta evre PH’ li hastalar alınmıştır (Bodden ve ark.,2010; Euteneuer ve ark. 2009; Mimura ve ark. 2006; Peron ve ark., 2009, 2010). Yalnızca bir çalışmada erken evre ve orta evre hastalar iki ayrı grup olarak değerlendirilmiştir (Peron ve ark., 2009). Çalışmaların dördünde bulunan sonuç, ilaç kullanan erken evre PH ‘ li hastalarda afektif ZK’ nın korunuyor olmasıdır (Peron ve ark, 2009,2010; Roca ve ark., 2010). Buna karşın, üç ayrı çalışma, sağlıklı kontroller ile ilaç kullanan PH’ li hastaların karşılaştırıldığı durumda, PH’ li hastaların daha düşük afektif ZK skorları aldığını ortaya koymaktadır (Bodden ve ark. 2010; Mimura ve ark., 2006; Tsuruya ve ark.,2011). Bir diğer araştırmada (Mimura ve ark.,2006) ilaç alan erken evre PH’ li hasta grubu ve orta evre PH’ li hasta grubunun her ikisi de, sağlıklı kontrol grubuna göre daha zayıf afektif ZK performansı göstermektedir; araştırmacının vurguladığı bir nokta ise hem her iki PH grubunun hem de sağlıklı kontrol grubunun görece yüksek puanlar almış olmasıdır. Poletti ve ark. (2013) çalışmasında, PH’li hastalarda afektif ZK yetileri çalışılmış ve erken evre PH’li hastalar ile orta evre PH’li hastaların ZK performansları, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Aynı çalışmada, hastalık evresi ile afektif ZK skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; yaş, kognisyon ve yürütücü işlevler açısından anlamlı ilişki bulunmuştur. Xi ve ark.(2015) bulguları da benzer nitelikte olup, hastalığın evreleri ilerledikçe afektif ZK skorlarında kötüleşme görülmüştür.

Özetle, ‘Gözlerden Duygu Okuma Testi’ ile ölçülen afektif ZK yetileri, PH’li hastaların söz konusu yetileri hastalığın ilk 10 yılı boyunca koruyabildiğini ve yetilerde hafif düzeyde bozulmanın hastalarda en az 5 yıl sonra başladığını ortaya koymaktadır.

Bilişsel işlevlerde de yer alan mezo-kortikal DA sisteminin bozulması, hastalığın erken aşamalarında daha az gözlenmektedir (Sawamoto ve ark., 2008). Hastalık ilerledikçe, hastalarda % 36-55 oranında ventral tegmental alan (VTA) nöronları tükenmekte, bu da mezo-limbik DA sisteminde bir bozulmaya neden olmaktadır (Uhl ve ark.,1985). Bu, diğer kayıpların yanı sıra, afektif, motivasyonel işlevler ile ödül arama işlevlerinde yer alan limbik döngünün (medial prefrontal ve orbitofrontal korteks – ventral striatum – ventral pallidum-mediodorsal talamik nükleus-

korteks) ciddi şekilde bozulmasına neden olur (Schultz ,2002).Önceden de belirtildiği gibi, PH, önemli ZK defisitleri ile sonuçlanmaktadır.

PH, muhtemelen kognitif ve afektif ZK'nın işlenmesinde striatumun katılımı için en iyi kanıtı sağlar.Hastalığın erken evrelerinde, dorsal striatum, ventral striatumdan daha ciddi biçimde tükenir.Bu aşamada, PH hastalarında sadece kognitif ZK' da zorlanmalar gözlenmektedir (Santangelo ve ark., 2012; Mengelberg ve Siegert, 2003;Monetta ve ark.,2009;Saltzman ve ark. 2000).Hastalık ilerledikçe, ventral striatum da etkilenir ve sonuç olarak, PH hastaları hem afektif hem de kognitif ZK'da bozulma göstermeye başlar. Bu eksikliklerin, bu hastalarda diğer kognitif bozukluklar, depresif semptomlar ve motor bozulmalardan büyük ölçüde bağımsız olduğu dikkati çekmektedir (Bodden ve ark., 2010).Sonuçta, afektif ve kognitif zihinsel durumların işlevsel olarak bağımsız nöral ağlar olduğu düşünülmektedir.

ZK' yı oluşturan nöral ağda, ilk olarak temporoparietal junction (TPJ)' de zihinsel durumlar tespit edilir (temsil edilir)(Aichhorn ve ark.,2009). TPJ, inferior pariyetal lob (IPL) ve posterior superior temporal sulkusun (pSTS) kaudal kısımlarını içeren iki farklı anatomik bölgeden oluşur; her ikisi de inançların atfedilmesi sırasında güçlü bir şekilde çalışır (Zaitchik ve ark.,2010). TPJ içinde oluşturulan temsiller daha sonra duygusal girdi ve bu duygusal girdinin gelen parasensör bilgi ile entegrasyonu için STS veya precuneus (PCun) ve posterior singulat korteks (PCC) 'den limbik ve paralimbik bölgelere aktarılır (Abu-Akel ve Shamay-Tsoory, 2011).

Afektif ZK' nın işlenmesi, amigdala, ventral striatum, ventral temporal pole (vTP), ventral anterior singulat korteks (vACC) , OFC, vMPFC ve ILFC ile etkileşir.Tersine, bilişsel ZK işleme, dorsal striatum, dorsal temporal pole (dTP), dorsal anterior singulat korteks (dACC), dMPFC ve DLPFC ile etkileşir (Abu-Akel ve Shamay-Tsoory, 2011).

Her ne kadar ZK' nın hem afektif hem de kognitif bileşenleri, daha büyük bir nöral ağ içinde bağımsız devreleri tetikliyor gibi görünse de, her iki nöral ağ, birbirinden tamamen bağımsız olarak işlev göstermemektedir. Literatür, afektif temsillerin, kognitif karar alma süreçlerinde etkili olduğunu ve niyet tayinini etkilediğini göstermektedir.Limbik-paralimbik ve neokortikal alanların birbiriyle karşılıklı bağlantıları ZK nöral ağını oluşturur.ACC, kognitif ve afektif bağlantısallık arasındaki bu etkileşimin işlenmesinin gerçekleştiği düşünülen bölgedir.Yukarıda da belirtildiği gibi, ACC anatomik olarak ventral ve dorsal bölgelere ayrılırken, bu bölgeler

hem karşılıklı olarak birbirleriyle hem de kognitif ve afektif bölgelerle, aynı zamanda bunların PFC içindeki alanlarıyla bağlantılıdır. Zihinsel durumlarda kognitif veya afektif durum tespiti, muhtemelen, amigdala ve posterior orbitofrontal korteks ile vACC' nin yoğun iki yönlü etkileşimleri yoluyla başılır (Barbas, 2007). Aynı zamanda, ACC, yanıt seçimi, duygusal kontrol, dikkati kaydırma, hata tespiti, çalışma belleği (Vogt, Finch, & Olson, 1992; Vogt ve ark., 2004) ile kendilik ve diğeri ayrımının yapılmasında da görev alır. Sonuç olarak, tüm bu işlevler ACC'yi kognitif ve afektif ZK gibi karmaşık zihinsel aktiviteler için ideal bir yapı haline getirir.

Kognitif veya afektif zihinsel durumlar birer temsilcidir. Kendilik (self) ve diğerlerini (others) zihinselleştirme arasındaki ilişki tartışmaya açık olmakla birlikte, iki ayrı nöral ağdan oluşan kompleks bir ağın varlığıyla karakterize edilir (Fotopoulou ve ark.; 2012).

Şizofrenilerle (Langdon ve ark., 1997) ve otizmli bireylerle (Lombardo ve Baron-Cohen, 2011) yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar; bizzat kendini ve diğerlerini zihinselleştirmenin, kendilik ve diğerlerinin zihinsel durumlarını temsil eden iki etkileşimli ama ayrıştırılabilen alt ağlardan oluşan ortak bir ağ tarafından sağlandığını ortaya koymaktadır.

Literatürde, IPL (inferior pariyetal lob) , PCC / PCun, vMPFC ve muhtemelen anterior dMPFC' nin daha büyük mental nöral ağ içinde, kendiliğe yönelik zihinsel durumları işleyen bir alt ağı oluşturduğu gösterilmiştir. Öte yandan STS (süperior temporal sulcus) ve muhtemelen posterior dMPFC ve OFC ise, diğerlerinin zihinsel durumlarının değerlendirilmesinde seçici olarak yer almaktadır (Abu-Akel ve Shamay-Tsoory, 2011).

Araştırmacılar, kendilik ile diğerine ait zihinsel durumlar arasındaki ayrımın sağ fronto-parietalde bulunan bir ağ tarafından yürütüldüğünü ileri sürdüler (Akel ve Shamay-Tsoory, 2011). Uddin ve ark (2006) ve Uddin ve ark. (2007) bu ayrımın sağ hemisferde lateralize IPL ve inferior frontal girusun (IFG) görev aldığı ayna nöron sistemiyle ilişkilendirdiler.

Öte yandan, kendilik ve diğerlerine dair zihinselleştirmede görev alan ACC ve TPJ' nin dorsal ve ventral dikkat sistemleriyle anatomik ve işlevsel örtüşmesi de irdelenmiştir. Bu bağlamda; zihinselleştirme ağı, kendilik ve diğerlerini zihinselleştirme olmak üzere iki ayrı ağdan oluşmaktadır. Bu ağlar fonksiyonel olarak TPJ ve ACC

seviyesinde işleyen interaktif dikkat/seçici dikkat tarafından modüle edilmektedir (Abu-Akel ve Shamay-Tsoory, 2011).

ZK yetisinin nörokimyasal alt yapısına bakıldığında dopaminerjik-serotonerjik sistem (DS sistemi) olarak adlandırılan dopamin (DA) ve serotoninin (5-hidroksitakstamin, 5-HT) yer aldığı düşünülmektedir (Hwa-Froelich,2014).

Bu bağlamda, kendilik-diğeri ayrımını yapan kognitif ZK ağı üç ana bileşene ayrılabilir; birincisi, substantia nigra pars compacta (SNc) ve dorsal raphe nükleusundan yayılan serotonerjik yoldan çıkan nigrostriatal yoldan oluşan DS sistemidir. İkincisi dorsal striatumdur ve kaudat ve putamen'den ve direkt (kortex → + striatum → - GPi → - talamus → + korteks) ve dolaylı (kortex → + striatum → - GPe → - talamus yoluyla bazal gangliyonun çıkış bölgelerini oluşturan STN → + GPi → - talamus → + korteks) yollardır.Üçüncü kısım, kabaca posterior ve anterior bölgelere ayrılan paralimbik ve kortikal bölgelerden oluşmaktadır. Posterior kortekste yeralan bölgeler TPJ, STS ve PCC / PCun'dur.Bu arka bölgeler, ağın anterior bölgeleriyle karşılıklı olarak bağlanır ve dTP, dACC, dMPFC ve DLPFC'yi içerir. Bu bilişsel ağ içinde dorsal striatum, SNc ve dorsal raphe çekirdeğinden gelen girdiyle örtüşen kortikal ve limbik-paralimbik bölgelerden girdiler alır.DA ve 5-HT'nin modülatif etkisi altındaki bu bilgi, talamustan paralimbik ve kortikal bölgelere doğru, bazal gangliyonların doğrudan ve dolaylı yolu üzerinden akıtılır (Abu-Akel ve Shamay-Tsoory, 2011).

Öte yandan, kendilik-diğeri ayrımını yapan afektif ZK ağı da üç ana bileşenden oluşmaktadır.Bunlardan ilki, ventral tegmental alandan (VTA) yayılan mezolimbik ve mezokortikal yolakların yanı sıra dorsal ve medial raphe çekirdeklerinden çıkan serotonerjik yolakları içeren DS sistemidir.İkincisi, nükleus akumbensin yanı sıra ventral pallidum ve talamustan geçen limbik döngüden oluşan ventral striatumudur.Bu sistemin talamusa girişi, doğrudan ve dolaylı yollarla modüle edilir.Üçüncü kısım limbik-paralimbik ve kortikal bölgelerden oluşmaktadır. Burada TPJ, STS ve PCC / PCun içeren posterior kortikal bölgeler, limbik ve frontal paralimbik bölgelerle karşılıklı olarak bağlanır.Bunlar amigdala, vTP, vACC, OFC, vMPFC ve ILFC'yi içerir. Bu afektif ağ içinde, ventral striatum; VTA ve dorsal ve medial raphe çekirdeklerinden gelen girdiyle overlap olarak kortikal ve limbik-paralimbik bölgelerden girdiler alır. DA ve 5-HT'nin modüle edici etkisi altındaki bu bilgi, talamus yoluyla, paralimbik ve kortikal bölgelere geri dönerek limbik döngü (veya ventral pallidal sistem) yoluyla akıtılır (Abu- Akel ve Shamay-Tsoory, 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırmada idiopatik Parkinson Hastalığı tanısı olan ve oral dopaminerjik replasman (levodopa, dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri) veya sürekli intestinal dopaminerjik replasman (levodopa-carbidopa intestinal jel) alan hastalar belirlenmiştir. Çalışmanın amacı bu hastaların dopaminerjik uyarım altında oldukları açık dönem ve dopaminerjik uyarımın kesildiği kapalı dönemde sosyal kognisyon yetilerinin değerlendirilmesidir.

Bu çalışma, sürekli ve fazik dopaminerjik uyarımın sosyal kognitif yetiler üzerindeki etkisini araştıran kesitsel ve prospektif bir çalışmadır

3.2. Veri Toplama Araçları

Araştırmanın veri toplama araçları aşağıda kısaca tanıtılmış, veri toplama araçlarının kayıt formları Ek' ler bölümünde verilmiştir.

3.2.1. Bilgilendirilmiş Onay Formu

Araştırmanın amacı, uygulayıcı ve bilime yapacağı katkı kısaca anlatılmıştır. Gizlilik ilkesi belirtilmiş ve önemi vurgulanmıştır.

Gönüllülük ilkesi ve gönüllü olmayanların formu doldurmaya zorunlu olmadıkları belirtilmiştir.

3.2.2. Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R)

Tarama testleri arasında en yaygın kullanılanlardan biridir. İlk versiyonu 2000 yılında geliştirilmiştir (Mioshi ve ark., 2006).

İlerleyen yıllarda test yeniden gözden geçirilmiş ve revize formu ACE-R oluşturulmuştur. Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) testinin itemlerini de içerdiğinden bu vesile ile MMSE skoru da hesaplanabilir.

Türkiye geçerlilik ve güvenirlik çalışması Yıldız ve ekibi(2010) tarafından yapılan ACE-R toplam 5 bölümden oluşmaktadır; test süresi ortalama 15-20 dakikadır ve 5 bölümde toplanan 26 maddeden oluşmaktadır. Testten alınabilecek maksimum puan 100' dür.

Testin alt bölümleri:

1. Dikkat ve oryantasyon (18 puan): Bu bölüm zaman ve mekanda oryantasyon, 3 kelimenin kayıt edilmesi ve seri çıkarma/geriye doğru heceleme içerir.

2. Hafıza (26 puan): Hafıza değerlendirmesi kısa süreli ve uzun süreli hatırlamayı içerir ki bu da testi hafif kognitif bozukluk için daha hassas hale getirir. Hastadan hayali bir kişinin isim ve adresini öğrenmesi ve sonra testlerin sonunda hatırlaması beklenir. Eğer kişi bir veya daha fazla maddeyi hatırlayamazsa tanıma kısmında kişiye içlerinden birinin doğru olduğu üç seçenek verilir. Hafıza bölümü ayrıca 4 genel bilgi sorusu içermektedir.

3. Sözel akıcılık (14 puan): Bu bölümde hastadan 1 dakika içinde sayabildiği kadar çok sayıda kelimeyi, belirtilen kurallara uygun biçimde sayması beklenir ; bu bölüm harf akıcılığı ve kategori akıcılığı olmak üzere iki alt bölümden oluşur.

4. Dil (26 puan): Mini Mental Durum Değerlendirmesi' nin dil bölümündeki maddelere ek olarak bu bölüm, tek kelime ve ifadelerin tekrarlanmasını, düşük frekanslı 10 adet resmin adlandırılmasını, bu maddelerle ilgili 4 sorunun cevaplanmasını ve 5 tane düzensiz kelimenin okunmasını içerir.

5. Görsel-Uzamsal beceriler(16 puan): Bu bölüm iki aşamadan oluşur. İlkinde, Mini Mental Durum Değerlendirmesi' deki çizimlerden üst üste gelmiş beşgenlerin, küpün ve saatin çizimi. İkinci kısım, noktaların sayılması ve kesintili 4 harfin adlandırılmasını içerir (Yıldız, 2010).

Testin toplam puanı ve alt bölüm puanları için yaş ve eğitim düzeyi normları yayınlanmıştır. Demansın tespitinde kullanılan yüksek hassasiyet (%94) düşük özgünlüğü olan kesme noktası 88'dir. Sağlıklı bireyleri %100 oranında ayırt ettiği belirtilen ancak bazı demans vakalarını atlayabilecek olan (%84 hassasiyet) kesme noktası 82'dir (Mioshi ve ark., 2006).

3.2.3. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT)

ÇYBT, Benton ve arkadaşları tarafından 1975’ geliştirilmiş; son revizyonu 1978’ te yapılmıştır. Beş alıştırma örneği ile 30 adet test sayfasından oluşur ve ilk 5 alıştırma ölçeğinden en az 2’sini doğru yapamayan vakalarda teste son verilir (Kumral, 2014). ÇYBT’ de , test materyalinin üst sayfasında farklı yönde ve doğrultuda bulunan iki çizgi, alt sayfasında ise 180 derecelik yatay düzlemde eşit açılarla bölünmüş toplam on bir çizgi bulunmaktadır. Denekten, üst sayfadaki iki çizginin alt sayfadaki on bir çizgiden hangi ikisiyle aynı yön ve doğrultuda olduğunu saptaması istenir. Değerlendirmede, her bir doğru yanıt için 1, yanlış yanıtlar için ise 0 puan verilir ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilir Testin Türkiye standardizasyonu Karakaş ve arkadaşları tarafından (1997) yapılmıştır.

3.2.4. Stroop Testi

Stroop testi Stroop (1935) tarafından bir deneysel görev olarak geliştirilmiştir. Stroop testinin ana mantığı, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin anlamını oluşturan renk farklı olduğunda ortaya çıkan performans farkıdır. Stroop bozucu etkisi (interference) diye ifade edilen durum ise hastanın ketleme yapamamasını, yani renk isimlerini söylemenin, renklerin anlamını barındıran kelimeleri okumadan daha uzun sürmesinden kaynaklanmaktadır. Söz edilen süre farkını kimi araştırmacılar yanıt çatışmasına, kimileri yanıt inhibisyonunun yetersizliğine, kimileri ise seçici bir dikkat bozukluğuna bağlamışlardır. Klinik tecrübeler göstermektedir ki; bu testte başarısız olan hastalar çeldirici uyaranlardan kaçınma güçlüğüne kapsar şekilde konsantrasyon güçlükleri gösterme eğilimi taşımaktadır (Karakaş ve ark., 1999).

Anlamına geldiği renkten farklı bir renk kullanılarak yazılmış ve yazıldığı renk isimlerinin söylenmesi özelliği çerçevesinde düzenlenmiş olan bazı Stroop testleri şunlardır:

Beşer maddelik on sıradan oluşan üç kartlı orijinal Stroop Testi (1935), toplam yüz maddeden oluşan üç kartlı Nehemkis ve Lewinsohn Formu (1972), yüz yetmiş sekiz maddeden oluşan tek kartlı Dodrill Formu (1978) ve dörder maddelik altı sıradan oluşan üç kartlı Victoria Formu .

Bu çalışmada Stroop testi Dodrill formu kullanılmıştır. Testin uygulamasında beyaz üzerine ifade ettiği renkten farklı renklerde basılmış olan bir kart kullanılmaktadır. İlk aşamada hastadan kartın üzerindeki kelimeleri okuması, ikinci aşamada ise kelimelerin yazımında kullanılan renklerin adını söylemesi istenir, ölçümde belirleyici olan ikinci aşamadır. Test değerlendirilirken hastanın her iki aşamayı bitirmesi için geçen süreler ile bu sürelerin farkı ve doğru ve yanlış sayıları hesaplanır (Karakaş ve ark.,1999).

3.2.5. Benton Yüz Tanıma Testi

Benton ve arkadaşları tarafından 1968’ te geliştirilmiştir. Bu test bellek bozukluğu olmaksızın yüz tanımadaki bozuklukları saptama amacıyla kullanılır. Farklı ışıktandırılmalarda önden ve yandan portreleri içerir. Orijinal test 22 karttan oluşur. Testin birinci bölümünde yer alan altı kartta aynı kişiye ait resimler, sonraki bölümde yer alan 16 kartta ise verilen portre ile eşleşen üçer resim bulunur. Uygulama süresi 10 ila 25 dakikadır (Kumral,2014). Benton Yüz Tanıma Testi’ nin Türkiye geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2008 yılında Keskinlik tarafından yapılmıştır (Keskinlik, 2008).

3.2.6. Gözlerden Zihin Okuma Testi (R-MET)

Gözlerden Zihin Okuma Testi, Baron-Cohen ve ark.(1999,2001) tarafından geliştirilmiş sosyal kognisyon ölçeklerinden biridir ve çeşitli nörogelişimsel bozukluklar (otizm spektrum bozuklukları, Asperger Sendromu vb.) , nevrozlar, psikotik bozukluklar, kişilik bozuklukları ve daha güncel olarak nörojeneratif bozukluklar ile sosyal kognisyon ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Gözlerden Zihin Okuma Testi’ nin, ZK’ nin afektif bileşenini oluşturan ‘zihin okuma’ becerisini değerlendirmede güvenilir olduğu düşünülmektedir (Baron- Cohen ve ark.,2001).

Testin Türkçe güvenirlik çalışması Yıldırım ve ark.tarafından yapılmış ve bizim de kullanmış olduğumuz 32 maddelik formu oluşturulmuştur. Testte, hastalara her bir resim için bir doğru yanıt ve üç çeldirici olmak üzere dört seçenek sunulmaktadır.

Uygulamada ise hastanın resimlerde yer alan insan gözlerine bakması ve gözlerin yansıttığı duygu ya da düşünce ifadesini bulması istenir.

Puanlamada her doğru yanıt 1 puan almakta, yanlış yanıtlar 0 olarak puanlanmaktadır. Türkiye güvenirlik çalışmasında orijinal çalışma ile uyumlu biçimde kadın katılımcıların ortalama performansları erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (Yıldırım ve ark. 2011). Söz konusu cinsiyetler arasındaki bu farklılık yalnızca ilköğretim düzeyinde eğitimi olan örneklem ile sınırlı kalmış olup, lise ve üniversite mezunu örneklem arasında cinsiyetler arası performans farklılığı saptanmamıştır (Yıldırım ve ark., 2011).

3.2.7. Pot Kırmayı Fark Etme (PKF) Testi (Faux Pas)

Bu test, bir kişinin duruma uygun olmayan veya söylememesi gereken bir sözü söylemiş olduğunu fark edebilme yetisini değerlendirmektedir. Pot kırma sonucunda, potu kıran kişinin, bu pot sonucunda incinmiş olan kişinin duygusal ve zihinsel durumunu kavrayabilmesini içerir ki bu da zihin kuramının hem kognitif hem de afektif bileşenleriyle ilgilidir. Baron-Cohen tarafından oluşturulan testin orijinalinde on öykü olup iki karakter arasında geçen bir diyalogun içerisinde karakterlerden birinin kırdığı potun denek tarafından anlaşıp anlaşılmadığı sorularla test edilmektedir (Baron-Cohen ve ark., 1999). Bu çalışmada, Türkçe'ye çevrilmiş olan 8 hikaye ve 2 kontrol hikayesi kullanılmıştır. Yarıya bölme güvenirliği kullanılarak hastalara ilk uygulamada 4 hikaye ve 1 kontrol, ikinci uygulamada 4 hikaye ve 1 kontrol şeklinde verilmiştir.

3.3. Kullanılan Yöntem

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'ne 2017 Aralık- 2019 Mart ayları arasında kontrole gelen ve oral levodopa kullanan 11, LCIG ile tedavisi yapılan 10 Parkinson hastalığı tanısı olan hasta alınmıştır. Araştırmanın örneklemini en az beş yıldır Parkinson tanısı ile takibi yapılan 21 hastadan oluşmaktadır. Nevroz ve psikoz, otizm spektrum bozuklukları, demans veya başka bir nörolojik hastalık tanısı almış olmak ile okur-yazar olmamak dışlama kriterlerini oluşturmuştur.

Örneklem grubu 6 kadın ve 15 erkek hastadan oluşmakta, yaş aralığı 55 ve üstü olarak belirlenmiş olmakla birlikte , 46-78 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara gönüllülük ve gizlilik ilkelerine uyulacağı bildirilmiştir.Elde edilecek bulguların sadece bilimsel amaçla kullanılacağı açıklanmıştır.Uygulama; iki aşamalı olarak gerçekleştirilmiştir.İlk uygulamada hastalar açık durumda alınmış ve ACE-R, Stroop Testi, Benton Çizgi Yönü Testi, Benton Yüz Tanıma Testi’nden oluşan nöropsikolojik test bataryası ile Gözlerden Zihin Okuma ve Pot Kırmayı Fark Etme (Faux-Pas) sosyal kognisyon test bataryası uygulanmıştır.İkinci uygulama, öğrenme etkisini dışlamak için ilk uygulamadan 7-31 gün sonra yapılmış, hastalar kapalı durumda alınmış ve Gözlerden Zihin Okuma ile Pot Kırmayı Fark Etme (Faux-Pas) testleri uygulanmıştır.

Uygulamaya geçilmeden evvel araştırmanın konusu, amacı, kapsamı ve katılma koşulları hakkında düzenlenmiş olan bilgilendirilmiş onay formu hastalara verilmiş ve katılım istekleri doğrultusunda uygulamaya alınmışlardır.Uygulamaların hepsi bireysel olarak yapılmış olup ilk uygulama 1-1.5 saat, ikinci uygulama ise 30-45 dk. sürmüştür.İkinci uygulamadan sonra hastalara oral levodopa içeren ilaçları veya intestinal l-dopa verilmiş ve hastalar açık duruma geçene dek rahat bir ortamda dinlenmeleri sağlanmıştır.Tüm uygulamalar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi Öget Öktem Tanör Nöropsikoloji Laboratuvarı’nda yapılmıştır.

3.4. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi’nde bulunan Öget Öktem Tanör Nöropsikoloji Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir.Çalışmanın uygulama aşaması 2017 Aralık- 2019 Mart tarihleri arasında yapılmıştır.

3.5. Araştırmanın Örnekleme

Araştırmanın örneklemini İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi' ne 2017 Aralık- 2019 Mart ayları arasında kontrole gelen, araştırmaya alınma kriterlerini karşılayan ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' nu okuduktan sonra gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalar oluşturmaktadır. En az 5 yıldır Parkinson hastası olan ve levodopa tedavisi alan 11, LCIG tedavisi alan 10 olmak üzere 21 hasta araştırmanın örneklemini oluşturmaktadır.

3.6. Verilerin Analizi ve Değerlendirme Teknikleri

Bu çalışmada, verilerin analizinde SPSS 21.0 versiyonu kullanılmıştır. Örneklem, normal dağılım göstermediğinden non-parametrik testler kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

Çalışmaya Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası kriterlerine göre İdyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış 15 erkek ve 6 kadın hasta olmak üzere 21 hasta alınmıştır. Hastalar oral dopaminerjik (Oral Levodopa, 1.grup) tedavisi alanlar ve levodopa-karbidopa intestinal jel (LCIG, 2.grup) tedavisi görenler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Oral levodopa tedavisi alan grup 9 erkek ve 2 kadın; LCIG tedavisi alan grup ise 6 erkek ve 4 kadından oluşmaktadır. 1.grubun yaş ortalaması 52.6 ± 7.1 ve 2.grubunun yaş ortalaması $61,5 \pm 11.2$ ' tir. Hastaların tamamı okur-yazar olmakla birlikte 1.grubun eğitimi 9.7 ± 4.8 yıl ve 2. grubun eğitimi 10.3 ± 4.6 yıl olarak bulunmuştur. 1.grubun hastalık süresi 8.5 ± 2.8 yıl ve 2.grubun hastalık süresi 14.2 ± 7.4 yıl olarak bulunmuştur. 1.grubun LED (levodopa equal dose) miktarı 1340.1 ± 606.5 ve 2.grubun LED miktarı ise 1683.3 ± 634.3 olarak görülmüştür. 1.grubun Hoehn-Yahr evre skoru 3 ± 0.4 ve 2.grubun Hoehn-Yahr evre skoru ise 3.6 ± 0.5 olarak bulunmuştur.

Yapılan Bağımsız Örneklem T-testi sonuçlarına göre, Oral Levodopa ve LCIG grupları arasında yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur, buna göre LCIG grubunun yaş ortalaması, oral levodopa grubundan daha yüksektir ($p < 0.05$). Hastalık süresi değişkeni açısından 2 grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur; buna göre LCIG grubunun hastalık süresi, oral levodopa grubundan daha yüksektir ($p < 0.05$). Oral levodopa ve LCIG grubu arasında Hoehn-Yahr skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur; buna göre LCIG grubunun Hoehn-Yahr skoru, oral levodopa grubundan anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$) (bkz.Tablo 4.1.).

Tablo 4.1.Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Verileri ve Bağımsız Örneklem T-testi Sonuçları

ORAL (Grup 1)			LCIG (Grup 2)			p
N	ortalama	Standart sapma	N	ortalama	Standart sapma	

cinsiyet	9 erkek 2 kadın	-	-	6 erkek 4 kadın	-	-	.050
yaş	11	52.6	7.1	10	61.5	11.2	.043
Eğitim yılı	11	9.7	4.8	10	10.3	4.6	.786
Hastalık süresi	11	8.5	2.8	10	14.2	7.4	.030
LED	11	1340.1	606.5	10	1683.3	634.3	.220
Hoehn-Yahr evre skoru	11	3.0	0.4	10	3.6	0.5	.010

LED: Levodopa Eşdeğer dozu

Hoehn-Yahr evre skoru: Parkinson hastalığının semptomlarının nasıl geliştiğini tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir sistemdir.

4.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Nöropsikolojik Değerlendirmeleri

Çalışmada her iki hasta grubunun nöropsikolojik değerlendirmesi amacıyla ACE-R tarama testi, Stroop Testi, Benton Çizgi Yönü Testi ve Benton Yüz Tanıma Testi uygulanmıştır. Hastaların skorlarını değerlendirmek üzere her iki grup için ortalama puanlar ve standart sapma hesaplanmıştır. Gruplar arasında nöropsikolojik test skorları açısından farklılaşma olup olmadığını görmek amacıyla Kruskal-Wallis analizi yapılmıştır. Hasta gruplarının test skorları Tablo 4.2’de verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Nöropsikolojik Değerlendirmesi

ORAL (Grup 1)			LCIG (Grup 2)			p
N	Ortalama (mean)	Standart Sapma	N	Ortalama (mean)	Standart Sapma	

ACE-R	11	80.7	8.2	10	79.7	7.4	0.888
STROOP	10	45.6	18.5	10	66.8	28.2	0.130
BENTON ÇİZGİ YÖNÜ	11	21	5.8	10	18.7	6	0.480
BENTON YÜZ TANIMA	11	42.3	4.5	10	44.4	5.2	0.435

4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyal Kognisyon Değerlendirmesi

Çalışmaya katılan hastaların sosyal kognitif yetilerinin değerlendirilmesi amacıyla Potu Anlama Testi (Faux-Pas) ve Gözlerden Duygu Okuma Testi (R-MET) uygulanmıştır. Söz konusu testler her iki gruptaki hastalar için dopaminerjik uyarım altındaki açık durumlarında ve dopaminerjik uyarımın olmadığı ve hastaların hareketlerinin kısıtlandığı kapalı durumda olmak üzere 2 kez uygulanmıştır. Faux-Pas testinin Türkiye normları olmadığı için, kıyaslama için hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve eğitim değişkenleri açısından eşleştirilerek oluşturulmuş kontrol grubu kullanılmıştır (N=20).

Tüm hastalar tek grup olarak bakıldığında hastaların sosyal kognisyon test skorlarının dopaminerjik uyarım altında ve dopaminerjik uyarımın kesildiği durumdaki değişimini saptamak amacıyla Wilcoxon Signed Rank Test yapılmıştır. Sonuçlara göre, R-MET test skorlarında hastaların “açık ” ve “kapalı” durumları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Buna karşın, hastaların gerek açık gerekse de kapalı durumda bu testten aldığı skorlar, Türkiye normlarının 2 standart sapma altında altında kalmaktadır (ortalama = 24.13, ss=4.36.). Yani hastaların hem açık hem de kapalı durumda afektif ZK yetileri bozuk bulunmuştur. Öte yandan, Faux-Pas test skorlarında hastaların “açık” durumu performanslarının “kapalı” duruma göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (bkz. Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. R-MET Ve Faux-Pas Test Puanlarının Dopaminerjik Uyarımla İlişkisinin Analizi

	N	ortalama	Standart sapma	P
R-MET on	21	16.5	5.5	0.920
R-MET off	21	16.7	4.6	
Faux-Pas on	21	29.7	5.1	0.000*
Faux-Pas off	21	21.8	6.7	

Dopaminerjik uyarımın şekline göre oral levodopa (Grup 1) ve LCIG (Grup 2) tedavisi gören hasta gruplarının sosyal kognisyon testlerinden aldıkları puanlar arasında bir farklılık olup olmadığını saptamak amacıyla ise Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Buna göre, oral levodopa alan ve LCIG tedavisi gören hasta grupları arasında R-MET ve Faux-Pas sosyal kognisyon test skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (bkz.Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Dopaminerjik Uyarım Şekline Göre Gruplar Arası R-MET ve Faux-Pas Test Puanlarının Karşılaştırması

	grup	N	ortalama	P
R-MET on	ORAL	11	9.5	0.244
	LCIG	10		
	toplam	21		
R-MET off	ORAL	11	11.0	0.522
	LCIG	10	10.1	
	toplam	21	10.1	
Faux-Pas on	ORAL	11	12.9	0.127
	LCIG	10	8.8	
	toplam	21	10.8	
Faux-Pas off	ORAL	11	12.6	0.202
	LCIG	10	9.2	
	Toplam	21	10.9	

Dopaminerjik uyarımın hastaların Faux-Pas test skorlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselttiğini saptamış olmakla birlikte, söz konusu iyileşmenin dopaminerjik uyarım biçimine göre oral levodopa grubu ve LCIG grubu arasında ne düzeyde farklılaştığını ve sağlıklı kontrol grubunun puanlarıyla karşılaştırmasını yapabilmek amacıyla Kruskal-Wallis analizi uygulanmıştır; buna göre üç grubun puanları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p=0.000)

(bkz. Tablo 4.5).Söz konusu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla Mann-Whitney U testi ile veri analiz edilmiştir.Buna göre oral grup ve LCIG grubu puanları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmamıştır.Oral grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.001$).LCIG grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.001$).Sağlıklı kontrol grubunun puanı hem oral replasman alan gruptan hem de LCIG grubundan anlamlı düzeyde yüksektir (bkz. Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Oral Grup, LCIG Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Faux-Pas Açık Durum Skorlarının Kruskal Wallis Analizi Değerlendirmesi

GRUP	N	Sıra Ortalaması	p
Oral Levodopa (Grup 1)	11	13.3	0.000
LCIG (Grup 2)	10	8.9	
Kontrol Grubu (Grup 3)	20	31.3	

Tablo 4.6. Oral Grup, LCIG Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Faux-Pas Açık Durum Skorlarının Mann-Whitney U Analizi Değerlendirmesi

	Oral Levodopa (Grup 1)		LCIG Grup (Grup 2)		Kontrol Grup (Grup 3)		Grup 1 ve Grup 2	Grup 1 ve Grup 3	Grup 2 ve Grup 3
	N	ortalama±ss	N	ortalama±ss	N	ortalama±ss	p	p	p
Faux-Pas on	11	31.7±3.8	10	27.6±5.7	20	49.9± 10.0	0.127	.000	.000
Faux-Pas off	11	24.2± 6.0	10	19.2± 6.8	-	-	.202	-	-

Tüm hastalar tek grup olarak alınarak açık oldukları dönemde sosyal kognisyon test skorları ve demografik veriler arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bu amaçla, R-MET ve Faux-Pas Test skorları ile yaş, eğitim yılı, hastalık yılı, Hoehn-Yahr hastalık evresi ve LED skorlarından oluşan demografik veriler arasında Spearman's korelasyon analizi yapılmıştır.Yapılan Boenferonni düzeltmesi sonucuna göre, hastaların eğitim düzeyi ile

R-MET açık durum skorları arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur ($p<0.025$). Hastaların yaşı ile R-MET kapalı durum skorları arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur ($p<0.025$) (bkz. Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların Demografik Verileri ile Sosyal Kognisyon Test Skorlarının Korelasyon Analizi

		Yaş	Eğitim yılı	Hastalık süresi	Hoehn-Yahr evre skoru	LED
Faux-Pas						
Açık	Korelasyon	.005	.128	-.402	-.395	.112
	p	.976	.580	.071	.076	.629
	N	21	21	21	21	21
Faux-Pas						
Kapalı	Korelasyon	-.256	.073	-.458	-.197	.127
	p	.263	.752	.037	.392	.584
	N	21	21	21	21	21
R-MET						
Açık	Korelasyon	-.400	.553	.067	-.081	.274
	p	.072	.009	.773	.727	.229
	N	21	21	21	21	21
R-MET						
Kapalı	Korelasyon	-.519	.287	-.104	-.369	-.016
	p	.016	.207	.654	.099	.944
	N	21	21	21	21	21

Hastaların demografik verileri ile ACE-R, Stroop Testi, Benton Yüz Tanıma Testi ve Benton Çizgi Yönü Testi skorları arasındaki olası ilişkileri görmek amacıyla Spearman's Korelasyon Analizi uygulanmıştır. Yapılan bonferonni düzeltmesiyle birlikte, yaş ve Hoehn Yahr evre skorları ile ACE-R skorları arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur ($p<0.0125$). Ayrıca, yaş ile Stroop Testi skorları arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur ($p<0.0125$) (bkz. Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların Demografik Verileri ile Nöropsikolojik Test Skorlarının Korelasyon Analizi

		Yaş	Eğitim Yılı	Hastalık süresi	Hoehn-Yahr evre skoru	LED
ACE-R						
	Korelasyon	-.560	.132	-.288	-.596	-.162
	p	.008	.568	.206	.004	.482
	N	21	21	21	21	21
Stroop Testi						
	Korelasyon	.562	.041	.291	.213	-.029
	p	.010	.863	.214	.366	.905
	N	21	20	20	20	21
Benton Yüz Tanıma Testi				.		
	Korelasyon	.076	.188	.033	-.157	.387
	p	.744	.414	.888	.496	.083
	N	21	21	21	21	21
Benton Çizgi Yönü Testi						
	Korelasyon	-.374	.433	-.213	-.382	.399
	p	.095	.050	.354	.087	.073
	N	21	21	21	21	21

4.TARTIŞMA

Bu çalışmanın öncelikli amacı,dopaminerjik uyarımın orta ve ileri evre Parkinson hastalarının zihin kuramını içeren sosyal kognisyon yetileri üzerinde bir iyileşme sağlayıp sağlamadığını tespit edebilmektir.

Öncelikle, hastaların sosyal kognisyon test skorlarının dopaminerjik uyarım altında (açık) ve dopaminerjik uyarımın kesildiği durumdaki (kapalı) değişimini saptamak amacıyla Wilcoxon Signed Rank Test yapılmıştır.Buna göre, Faux-Pas Testi'nde hastaların açık durumu skorlarının, kapalı duruma göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, yapılan Mann-Whitney U Testi sonucuna göre,Faux-Pas için oral levodopa grubu (1.Grup) ve LCIG grubu (2.Grup) hastalarının test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastaların test skorlarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması amacıyla uygulanan Kruskal Wallis sonucuna göre ise, hem 1.Grup hem de 2.Grup hastaların skorları sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. 1.Grup hastalar, sağlıklı kontrollerden yaklaşık 4 standart sapma, 2.Grup ise yaklaşık 5 standart sapma düşük skorlar almıştır. Bulgular,dopaminerjik uyarımın hastaların zihinselleştirme olarak tanımladığımız kognitif zihin kuramı yetilerinde iyileşme sağladığını ancak sağlıklı kontroller düzeyine çıkamadığını göstermektedir.Ek olarak, oral levodopa veya LCIG türü dopaminerjik uyarımın sosyal kognisyon yetileri açısından birbirinden herhangi bir farklılığının olmadığı görülmektedir.

Sosyal kognisyonun afektif ZK bileşenini ölçmek üzere kullanılan Gözlerden Duygu Okuma Testinde (R-MET) , hastaların açık ve kapalı durumları arasındaki değişimi analiz etmek amacıyla Wilcoxon Signed Rank Test uygulanmış ve oral levodopa grubu (1.Grup) ile LCIG grubu (2.Grup) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca dopaminerjik uyarımın türüne göre hasta grupları Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir; ancak hem oral levodopa grubu hem de LCIG grubu hastaların ortalama skorları, Türkiye normlarının iki standart sapma altında bulunmuştur. Bulgular,dopaminerjik uyarımın hastaların, diğerlerinin yüzlerindeki duygu ifadelerini tanımayı içeren afektif zihin kuramı bileşeninde herhangi bir olumlu ya da olumsuz etki göstermediğini ortaya koymaktadır.

Hastaların R-MET ve Faux-Pas Test skorları ile yaş, eğitim yılı, hastalık yılı, Hoehn-Yahr hastalık evresi ve LED skorlarından oluşan demografik veriler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, hastaların eğitim düzeyi ile R-MET açık durum skorları arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Bulgular, R-MET testinin eğitimden etkilendiği yönündeki literatür ile uyumludur (Yıldırım ve ark.,2011).Hastaların R-MET testinde kapalı durumda aldıkları puanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan bir yükseltme görülmüştür; bu nedenle eğitim değişkeni ile açık durumda görülen olumlu korelasyon, kapalı durumda gözlenmemiş olabilir.Hastaların yaşı ile R-MET kapalı durum skorları arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur. R-MET testinin gerek orijinal gerekse Türkiye standardizasyonunda yaş, test sonuçlarını etkileyen bir değişken olarak saptanmamıştır (Yıldırım ve ark.,2011).Bu bulgu Parkinson hastalarında maksimum dopaminerjik defisit durumunda yaşla beraber afektif sosyal kognisyon ilişkisini göstermektedir.Orta ve ileri evre PH' li vakalarda dopaminerjik defisit altında yapılan çalışmalar mevcut değildir; bu nedenle bulgunun daha iyi anlaşılabilmesi için benzer çalışmaların tekrarlanması gerekmektedir.

Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri ve bağımsız örneklem T-testi ile incelendiğinde, 1.grup (Oral Levodopa) ve 2.grup (LCIG) arasında Hoehn-Yahr skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.Buna göre 2.grubun Hoehn-Yahr skoru, 1.gruptan anlamlı düzeyde yüksektir.Yaş değişkeni ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.Buna göre LCIG grubu hastaların yaş ortalaması, oral levodopa grubundan daha yüksek bulunmuştur.Benzer bir korelasyon, hastalık yılı ile gruplar arasında görülmüştür, LCIG grubunun hastalık yılı süre ortalaması, oral levodopa grubundan daha yüksek olarak görülmüştür. LCIG grubunun gerek Hoehn-Yahr, gerek yaş, gerekse hastalık yılı olarak oral levodopa grubundan anlamlı düzeyde yüksek olmasının nedeni, LCIG tedavisinin, oral tedavi ile semptomları optimize edilemeyen daha ileri evre hastalara uygulanıyor olması olabilir.

Çalışmaya katılan her iki hasta grubunun nöropsikolojik değerlendirmesi amacıyla ACE-R tarama testi, Stroop Testi, Benton Çizgi Yönü Testi ve Benton Yüz Tanıma Testi uygulanmış ve hastaların skorlarını değerlendirmek üzere her iki grup için ortalama puanlar ve standart sapma hesaplanmıştır.

ACE-R testinde hastaların skorları 81 kesme noktasına göre değerlendirildiğinde,11 hastanın 81 kesme noktasının altında yer aldığı görülmektedir. PH'li hastalarda erken dönemlerden itibaren yürütücü işlevlerin bozulduğuna dair

çalışmalar bildirilmiştir (Rogers ve ark.,1998; Muslimoviç ve ark.,2005). Ancak ACE-R temel kullanım amacı demansı ayırt etmek olduğu için hastaların yürütücü işlevlerinin değerlendirilmesinde hassasiyeti daha yüksek olan test bataryalarının kullanılması faydalı olabilir.

Stroop testinde, 2 hasta Türkiye normlarına göre ortalamanın 1, 1 hasta ise 2 standart sapma altında yer almaktadır.Hsieh ve ekibinin (2008) benzer bir çalışmasında, PH hastalarında Stoop testi puanları sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur, ancak ekip söz konusu kötüleşmenin PH hastalarında görülen motor yavaşlama ile ilişkili olduğunu bildirmektedir.

Benton Çizgi Yönü testinde 4 hasta Türkiye normlarına göre ortalamanın 1 standart sapma altında yer almaktadır.Bu bağlamda literatür incelendiğinde, Montse ve ekibi (2010) aynı test uygulamasında PH hastalarının, sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdiklerini bildirmektedir.Daha geniş örneklemle çalışan bir diğer ekip ise, PH'li hastalarda Benton Çizgi Yönü testi puanlarının hastalığın 5.-10. yıllar arasında kötüleşmeye başladığını ve demans geliştiren hastalarda skorların daha dramatik biçimde düştüğünü göstermektedir (Levin ve ark.,1991). PH hastalar ile testin uzun formu ve kısa formu karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışma ise, uzun formda hastaların ortalama puanlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde kötü bulunduğunu ancak kısa formların benzer bir kötüleşme aynı hassasiyet ile ölçemediğini ortaya koymaktadır (Gullett ve ark., 2013).Bu çalışmada, testin kısa formu kullanılmıştır, daha geniş örneklem üzerinde testin uzun formu ile çalışılmalı faydalı olabilir.

Benton Yüz Tanıma Testi skorları değerlendirildiğinde 3 hastada söz konusu işlevde hafif düzeyde bozukluk olduğu, 18 hastanın ise Türkiye normlarına göre normal değerlerde yer aldığı görülmüştür.Adolphs ve arkadaşlarının (1998) çalışması PH'li hastalarda yüz tanıma yetisinde bozulma görülmediğini bildirmektedir. Literatürdeki bir diğer çalışma ise, dopaminerjik uyarım altında olan PH hastaları, henüz ilaç başlanmamış olan PH'liler ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırmış ve söz konusu testte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmemiştir (Sprengelmeyer ve ark.,2002).Ancak Levin ve ekibinin (1991) çalışması, PH hastalarında ilgili test skorlarındaki ileri düzey kötüleşmenin demansla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.Bizim çalışmamızın bulguları genel itibariyle literatürle uyumludur, ancak

3 hastada gözlemlediğimiz hafif düzeyde bozukluğun nedenlerine ilişkin, daha geniş örneklemlemlerle testin tekrarlanması yararlı olacaktır.

Oral levodopa ve LCIG grupları arasında nöropsikolojik skorlar açısından bir farklılaşma olup olmadığını değerlendirmek amacıyla uygulanan Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık görülmemiştir. Bu bağlamda sonuçlar, zihin kuramı yetilerinde kötüleşme görülmesine karşın diğer yürütücü işlevlerin büyük ölçüde korunduğuna dair literatür ile uyumludur (Bodden ve ark.,2010).

Hastaların demografik verileri ile nöropsikolojik testlerden aldıkları skorlar arasındaki korelasyonlara bakıldığında, yaş ve Hoehn Yahr evre skorları ile ACE-R skorları arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. Parkinson Hastalarında kognitif bozukluk için bilinen en önemli risk faktörleri yaş ve hastalık evresidir (Emre ve ark.,2014). Mevcut hastalarımızda ileri evre ve yaşı yüksek hastalarda ACE-R skorlarının düşük olması beklendik bir durumdur.

Literatürde, Parkinson hastalarında zihin kuramını içeren sosyal kognisyon yetileri üzerine son 10- 15 yılda sınırlı sayıda çalışma yapıldığı görülmektedir (Poletti ve ark.,2013; Costa ve ark.,2013; Chiristidi ve ark.,2018). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamız orta-ileri evre PH hastalarının açık ve kapalı oldukları durumlarda sosyal kognisyon yetilerini araştırdığından orijinallik taşımaktadır. Literatürdeki çalışmalar genellikle küçük örneklemlemlerle yapılmış ve sıklıkla Faux-Pas ve R-MET testleri kullanılmıştır. Ancak Faux-Pas testinde kullanılan hikayelerin metni ve sayısı çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekte, R-MET uygulamasında ise zaman zaman kısa form kullanılmakta ve bazı uygulamalarda hastalara 4 seçenek üzerinden bazılarında ise 2 seçenek üzerinden seçim fırsatı sunulmaktadır. Metodolojideki bu farklılıkların, bulguları etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Literatürü incelediğimizde, Peron ve ekibinin (2009) çalışmasında erken evre PH' li hastalar (H&Y 1. ve 2. Evre) dopaminerjik tedavi başlanan ve başlanmamış olanlar olmak üzere 2 koşulda, orta- ileri evre hastalar (H&Y 3. ve 4. Evre) ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grup alınmıştır. Ölçmede Faux-Pas ve R-MET testleri kullanılan çalışmada, erken evre PH' lilerde gerek kognitif gerekse afektif ZK yetilerinde bozulma görülmemiştir. Erken evre hastaların dopaminerjik tedavi alma ve almama durumuna göre skorlarda anlamlı bir değişiklik yoktur. Orta-geç evre hastalarda ise kognitif ZK yetilerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

kötüleşme görülmüştür. Burada izlenen ileri evrede ortaya çıkmış kognitif ZK yeti yitimi çalışmamızdaki hasta grubunda saptadığımız Faux-Pas performans bozukluğu ile tutarlıdır. Peron ve ekibinin çalışmasında (2009) afektif ZK’ da bozulma görülmemesi, afektif ZK nöral ağının, kognitif ZK’ dan ayrı bir ağ olmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır.

Roca ve ekibinin (2010) yapmış oldukları çalışmada, 36 erken evre (H&Y 1. ve 2. evre) PH hastası ve 35 sağlıklı kontrol ile çalışılmış; 36 hasta, 16’sı levodopa veya dopamin agonisti alan ve 20’ si henüz ilaç başlanmamış olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. İlaç alan hastalar açık durumdadır. Hastalara Faux-Pas ve R-MET testleri uygulanmış ve R-MET’ te hastalardan birbirine zıt iki sifattan birini seçmesi istenmiştir (öfkeli-öfkesiz gibi). R-MET’ te PH hastaları ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır; ayrıca ilaç alan ve almayan hastalar arasında da anlamlı fark yoktur. Öte yandan, Faux-Pas’ da ilaç başlanan PH hastaları ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur, sağlıklı kontroller daha yüksek skorlar almışlardır. İlaç başlanmayan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da, dopaminerjik uyarım altında (açık durumda) hastaların Faux-Pas skorları yükselmiş ancak sağlıklı kontroller düzeyine ulaşmamıştır. Söz konusu çalışma, Faux-Pas’ da orta evrelerden itibaren kognitif ZK bozulmaları görüldüğünü desteklemektedir.

Aynı yıl yapılan, bir başka ekibin çalışmasında, orta evre PH’li hastalarla çalışılmış ve PH hastalarının hem afektif hem de kognitif ZK yetilerinde bozulma olduğu ve söz konusu bozulmanın diğer bilişsel ve motor defisitlerden bağımsız olduğunu gösterilmiştir (Bodden ve ark., 2010). PH’li hastalarda erken ve orta evrelerden itibaren kognitif ZK yetilerinin kötüleştiğine dair diğer çalışmalar da, bulgularımızı destekler niteliktedir (Xi ve ark., 2015). Araştırmacıların ortak olarak vurguladığı nokta, afektif zihin kuramı yetilerinin aksine, kognitif zihin kuramı yetilerinin hastalığın erken evrelerinden itibaren bozulma göstermesidir (Poletti ve ark., 2011). Bu durum da hastalıkta nörodejenerasyonun daha sınırlı olduğu dönemde kognitif ZK yetilerinin etkilenmesinin motor bulgular gibi dopaminerjik defisit ve frontostriatal ağ disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotez geçerli ise dopaminerjik defisit azaltılması motor semptomlarda gözlenen iyileşme gibi çalışmamızda saptadığımız şekilde kognitif ZK yetilerinde de iyileşmeye yol açıyor olabilir.

Afektif ZK literatürü ise, daha çelişkilidir. PH hastalarında afektif ZK' da bozulma olduğuna dair bir görüş birliği mevcut değildir. İki yayına göre erken evre PH' lerde afektif ZK yetilerinde kayıp olmamaktadır (Peron ve ark.,2009; Euteneuer ve ark.,2009). Bodden ve arkadaşları (2010) ise, orta evre PH hastalarında R-MET test skorlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmiştir. Bir yayında ise, yalnızca subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonu ameliyatlarından sonra hastalarda afektif ZK yetilerinde kötüleşme görüldüğü bildirilmiştir (Peron ve ark.,2010). Tsuruya ve ekibinin (2011) çalışmasında, erken evre PH hastalarında afektif ZK ' da kötüleşme bildirilmiştir. Poletti ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında ise, erken evre ve orta evre olmak PH hastaları 2 gruba ayrılmış ve R-MET testi uygulanmış; sonuçta hastaların skorları sağlıklı kontrollerden daha kötü bulunmuştur, istatistiksel düzeyde anlamlı olmasa da orta evre hastaların skorlarının, erken evre hastalardan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın önemli bir diğer bulgusu ise, erken evre ve orta evre PH'li hastaların aldığı levodopa veya diğer dopaminerjik tedavilerin dozu ile R-MET skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olmasıdır. Buna göre dopaminerjik uyarımın, hastalarda afektif zihin kuramı yetilerinde iyileşme ortaya koymaması, bizim bulgularımızla uyumludur. Ek olarak, araştırmacılar PH hastalarında erken dönemden itibaren, hastalığın ilk 5 yılı içerisinde, afektif sosyal kognisyonda bozulmaların başladığını belirtmektedir. Santangelo ve ekibi (2012) ZK' nın hem afektif hem de kognitif bileşenlerinin erken PH 'li hastalarda bozulduğunu bildirmiştir ve bu iki ZK bileşeninin farklı fronto-subkortikal ağlardaki disfonksiyona bağlı olabileceğini söylemiştir. Daha yakın tarihli bir çalışmada ise, Xi ve arkadaşları (2015), erken ve orta evre PH'li hastalar ile çalışmış ve PH'li hastaların R-MET skorlarının sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir.

Literatürdeki tutarsızlığın bir nedeni, hastalarda afektif ZK yetisi değerlendirilirken her zaman R-MET kullanılmıyor olması olabilir; ayrıca R-MET uygulanan durumlarda da kısa form kullanımı, yanıt olarak 2 seçenek sunmak ve zıt sıfatları seçenek olarak sunmak gibi uygulama farklılıkları vardır. Bir diğer neden ise, hastalık yılı ve hastaların Hoehn-Yahr skorlarındaki farklılıklar olabilir. Bizim çalışmamızda H&Y 3 ve 4 hastalarla çalışılmıştır ve afektif ZK yetileri bozuk bulunmuştur. Çalışmamız kesitsel olduğundan bu hastalarda afektif ZK yeti yitiminin ne zaman başladığı söylenemez. Bunun anlaşılması için uzunlamasına yapılacak çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Araştırmacıların genel kanaati, hastalığın erken evrelerinde kognitif ZK' da başlayan bozulmalara, ileri evrelerde afektif ZK' daki bozulmaların da ekleniyor olduğu şeklindedir (Roca ve ark.,2010; Bodden ve ark.,Bodden ve ark.,2010).Kognitif ve afektif ZK yetileri farklı nöral ağlardır ve farklı beyin yapılarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda, bazı nörogörüntüleme (Völlm ve ark.,2006) ve lezyon bazlı çalışmaların (Shamay-Tsoory ve ark.,2003) da bildirdiği gibi, kognitif ZK' nın dorsolateral prefrontal korteks, afektif ZK' nın ise ventromedial prefrontal korteks aracılığıyla işlemlendiği sanılmaktadır.PH hastalarında afektif bozuklukta, özellikle ventromedial prefrontal korteksle bağlantılı olarak mezokortikolimbik dopaminerjik yolak önemlidir ki bu yolak VTA, nükleus acumbens, amigdala ve mPFC den oluşur.Limbik disfonksiyonun önemli bir nedeni de Lewy cisimciklerinin birikmesi olabilir. Bunlar amigdalada ve bunu çevreleyen yapılarda, presemptomatik PH' de dahi görülebilir (Tsuruya ve ark., 2011).Lewy cisimciklerinin, zaman içerisinde PFK' da birikmesi, PH'li hastalarda görülen ZK defisitlerinin nedenlerinden biri olabilir.

PH'li hastalarda, afektif ve kognitif ZK' da görülen ilerleyici bozulmanın olası bir nedeni, ayna nöron mekanizmasıyla ilişkili olabilir.Bazı çalışmalar, subtalamik çekirdeğin, bir hareketi yapma sırasında gözlenenlere benzer şekilde, hareketi izleme sırasında da aktivitede değişiklikler gösterdiğinden, bazal gangliyonların aksiyon gözleminde yer alabileceğini göstermiştir (Alegre ve ark.,2011). Bazal gangliyonların, PH'li hastalarda, motor hareketleri gerçekleştirmede etkilenen bölgelerinin, ayna devresi aktivitesine dahil olabileceği düşünülmektedir (Alegre ve ark.,2011). Rutin motor kontrolün çoğu, istenmeyen motor hareketlerinin engellenmesi ile sağlanmaktadır; fonksiyonel MRG çalışmaları STN'nin motor inhibisyonda rol oynayabileceğini öne sürmektedir.Ventral STN uyarıldıktan sonra ortaya çıkan dürtü kontrol sorunlarının varlığı ve bu sorunların PH' li hastalarda açık durumunda da gözlenmesi istenmeyen hareketlerin veya davranışların baskılanması ile ilişkili olarak subtalamik aktiviteye işaret etmektedir. Bu alan aynı zamanda, ayna sisteminin aracılık ettiği motor taklidin inhibisyonunu da içerecektir.Bu inhibisyonun gerçekleşmesi için, STN ayna sisteminden girdi almalıdır (Aron ve ark., 2006). Dujardin ve ekibi (2004), subtalamik nükleus (STN) ameliyatları sonrası, hastalarının mimiklerinde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir.Bir başka ekip, derin beyin stimülasyonu sonrası, PH'li hastalarının kapalı durumda sıklıkla gözlemlenen öznel negatif duygulanımlarında, anhedoni ve ilişkili olarak ortaya çıkan düzleşmiş afekte iyileşme olduğunu bildirmişlerdir

(Funkiewiez ve ark.,2003). Schneider ve ekibi (2003) benzer bulguları elde etmişlerdir.Buna göre, STN bölgesine derin beyin uyarımı yapılan PH' li hastaların emosyonel işleme yetilerinde iyileşme görülmüştür.Bu bulgular, gerek L-dopa gerekse derin beyin uyarımı gibi yöntemler kullanılarak STN aktivitesi artırıldığında, hastaların emosyonel işleme yeteneklerinin arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Sosyal kognisyonun afektif ZK bileşeni içinde, amigdala, OFC, VMPFC ve ACC önemli bağlantı merkezleri olarak işlev görmektedir (L.Pessoa, 2008).Amigdalanın, duygusal işlemlerde, duygusal tepkileri tetiklemekten, sosyal olarak dikkat çeken uyaranları tespit etmeye ve sosyal davranışları gerçekleştirmeye kadar çok önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (R. Adolphs ve ark.,2002; R. Adolphs ve ark.,2010). Emosyonel ağ içindeki anormallikler, sosyal beynin çoğu bileşenini içeren OFC, ön singulat korteks, temporoparietal kavşak, inferior frontal girus ve superior temporal sulkus, şizofreni gibi psikiyatrik tablolarda gösterilmiştir (Sestini ve ark.,2016).Yüzlerden duygu ifadelerini tanımadaki bozulmanın yapısal nöral temellerine bakıldığında, söz konusu yeti kaybı amigdala ve OFC de görülen dejenerasyona bağlı olarak OFC ‘ de azalmış volum olduğunu ortaya koymaktadır (Ibarretxe-Bilbao ve ark.,2009).Bu durum, bu çalışmada gösterilen, ileri evre PH'lilerde dopaminerjik uyarımın, hastaların yüzlerden duygu ifadelerini tanıma yetisinde bir iyileşme göstermemesinin nedeni, söz konusu ilerleyici dejenerasyon olabilir.

Bir grup araştırmacı presentral ve postsentral girus ile orta ve inferior frontal giruslarda azalmış gri cevher volumünün PH' deki ZK defisitlerine neden olabileceğini ortaya koymaktadır.Yazarlar ayrıca, ZK' daki kötüleşmenin pariyetal loba komşu olan süperior longitudinal fasikülüs içerisindeki ak maddede ve frontal lob içerisindeki ak maddede görülen değişimlerle de ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (Díez-Cirarda ve ark.,2015).Peron ve ark (2010), PH' de ZK defisitleri ile ilişkili olarak; bozuk ZK yetileri ile ZK ağını oluşturan beyin alanlarında (bilateral singulat girus, orta ve inferior frontal girus, fusiform ve superior temporal girus, ve bilateral parietal ve bilateral oksipital loblar) azalmış serebral glükoz metabolizması arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.

Tessitore ve arkadaşları (2002), Parkinson hastalığında görülen anormal emosyonel davranışların (yüzlerdeki duygusal ifadeleri tanıyamama ve ayırt edememe) nöral temellerine dair önemli keşiflerde bulunmuşlardır.fMRI çalışmasından elde edilen veriler, sağlıklı kontrollere kıyasla PH'li hastalarda (kapalı durumda) bilateral amigdala

hipoaktivitesi gözlemlenmiştir. Hastalar açık duruma geldikten sonra alınan ölçümlerde ise, bu amigdala aktivitesinin kısmen normale geldiğini görmüşlerdir. Bu çalışma, PH'li hastalarda gözlenen amigdala hipoaktivasyonunun dopaminerjik uyarımla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Yüzlerden duygusal ifadeleri tanıma ve ayırt edebilme yetisinde görülen bozulma, amigdala hipoaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Nörokimyasal kanıtlar göstermektedir ki, nörodejeneratif hastalıklarda dopaminerjik-serotonerjik (DS) sistem bozulmaktadır. PH ise, bu bağlamda DA sistemi bozukluğu için tipik bir tablodur (Jankovic ve ark., 2008). Striatal DA eksikliği dorsolateral frontostriyatal döngü ile başlayıp orbital frontostriyatali de içerek şekilde ilerler; ayrıca serotonerjik sistemde de bozulmalar erken evrelerden itibaren gözlenir (Guttman ve ark., 2007). Bu durum, PH hastalarında DLPFK ile ilişkili kognitif ZK'da bozulmaya ve hastalığın ilerleyen evrelerinde ise OFC ile ilişkili afektif ZK'da bozulmaya temel oluşturuyor olabilir. Çalışmamızda ise, hastalar orta-ileri evrede yer almakta ve her iki ZK alanında bozulma görülmektedir.

Bu bağlamda anlamlı bir bulgu Costa ve arkadaşlarının (2009) dopaminerjik uyarımın PH hastalarının yanlış inanç test skorlarını artırmasına yöneliktir ki söz konusu test önemli ölçüde çalışma belleğiyle ilişkilidir. Araştırmacılar, bu bulguyu dopaminerjik tedavinin PH hastalarının kognitif ZK yetileri üzerinde, afektif ZK 'ya göre daha etkili olabildiği yönünde yorumlamaktadır. Bizim çalışmamızdaki bulgular da, bu görüşü destekler niteliktedir.

ZK yetileri ve dopamin ilişkisiyle ilgili literatüre bakıldığında PH dışında, otizm ve şizofreni araştırmaları da bu ilişkiye dair çeşitli fikirler sunmaktadır.

Otizmlili bireylerle yapılan, Faux-Pas testi ile kognitif sosyal kognisyonun ölçüldüğü PET çalışmalarında, singulat kortekte azalmış kan akımı ve hipo-metabolizma bulunmuştur (Haznedar ve ark., 1997; Ohnishi ve ark., 2000). Özellikle dorsal ACC'nin kognitif ZK işlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Kalbe ve ark., 2010). Otizmde görülen sosyal kognisyon yetersizliğinin, dopamin disregülasyonu ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Nguyen ve ark., 2014). Dopaminerjik sistemin otizm patogeneğinde güçlü şekilde yer aldığı çeşitli araştırmalarca bildirilmektedir (Diler et ve ark., 2002). Erken dönem otizm araştırmaları da dopaminerjik modülasyona odaklanmış ve otizm spektrum bozukluğunda dopaminerjik defisitlere işaret etmiştir. Bu

çalışmalardan biri, otizimli bireylerde dopamin-beta-hidroksilazın (dopamini norepinefrine dönüştüren enzim) düşük plazma düzeyinde olduğu göstermiştir (Lake ve ark.,1977); bir diğer çalışmada ise otizimli hastaların izole trombositlerinde düşük dopamin düzeyi bildirmiştir (Launay ve ark.,1987). Damasio ve Maurer (1978 ,1982) çocukluk çağı otizmde görülen davranışsal ve motor defisitlerin mezolimbik korteks ve striatumdaki azalmış dopamin düzeyi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Ayrıca, otistik bireylerin beyinleri, hem serotonin hem de dopamin transporter binding anormalliklerine sahiptir ve bu bulgular sözü edilen nörotransmitterdeki genel anormalliklerin hastalarda sosyal kognisyonda görülen yetersizliklerle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (Nakamura ve ark.,2010).

Sosyal kognitif bozulmanın hem kognitif hem de afektif bileşende ortaya çıktığı bir diğer klinik tablo ise şizofrenidir. şizofreni hastalarında MRI ile yapılan 58 çalışmanın tarandığı bir meta-analize göre, hastaların bilateral amigdalarında, sağlıklı kontrollere göre %6 volüm kaybı görülmüştür (Wright ve ark.,2000). Bir diğer nörogörüntüleme çalışması şizofreni hastalarının, üzüntü verici bir öykü dinlerken, sağlıklı kontroller düzeyinde amigdala aktivasyonu görmekte olduklarını (Schneider ve ark.,1998), başka bir yayın ise şizofreni hastaları çeşitli duygusal ifadeleri içeren fotoğraflara bakarken, sağlıklı kontrollerden daha düşük düzeyde amigdala ve prefrontal korteks aktivitesi görüldüğu kaydedilmiştir (Takahashi ve ark.,2004). Araştırmacılar, amigdalanın sosyal kognisyon üzerindeki rolünün, amigdaladaki oksitosin ve dopamin bağlantılarıyla gerçekteştiğini ileri sürmektedirler (Rosenfeld ve ark.,2010). Bazı hayvan çalışmaları, amigdal çekirdekler, nükleus acumbens ve az miktarda da hipokampüste oksitosin reseptörleri olduğunu göstermiş (Insel.,1992), primatlarla yapılan sınırlı sayıda çalışma da striatum, substansia nigra, amigdala ve hipokampüste oksitosin reseptörleri olduğunu ortaya koymuştur(Fliers ve ark.,1986).Araştırmacılar, oksitosin ve dopamin arasındaki fonksiyonel bağlantıların çiftyönlü olduğunu düşünmektedir. Bir çalışmada farelerde dopaminerjik merkezlerde oksitosin agonizması, annenin yavruyla sosyal ve emosyonel bağ kurmasında etkili olduğu görülmüştür (Pedersen ve ark.,1994). Buna göre, amigdalanın dopaminerjik-oksitosinerjik bağlantılar üzerinden emosyonel süreçleri etkilediği düşölmektedir.

Dopamin, sosyal kognisyonu da içeren sosyal beyin sinir ağında, hayvan ve insan sosyal davranışlarına büyük etkileri olan önemli bir nörotransmitterdir (Skuse ve Gallagher, 2009).Dopamine D1 ve D2 ve D3 reseptörleri, yaygın olarak ventral

striatumda bulunmakta ve hareket sistemi kontrolünde rol oynamaktadır (Jackson ve ark.,1994). Çeşitli ilaç çalışmaları, reseptör D1 ve D2'nin DA düzeyine etki ederek bellek ve öğrenme süreçleri üzerinde etki ettiğini göstermektedir (White ve ark.,1993). Maymunlarda, D1 ve D2 reseptörlerinin aktive edilmesi, prefrontal kortekste çalışma belleği performansını artırmaktadır (Arnsten ve ark.,1995). D1 ve D2 reseptörlerinin prefrontal kortekse ait davranışlarda merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir. Dopamine D3 ve D4 reseptörleri ise (rolü henüz tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte) özellikle emosyonel ve kognitif kontrolden sorumlu limbik alanlarda ve kortikal alanlarda ve daha az olarak da dorsal striatumda bulunmaktadır (Missale ve ark., 1998).

Dopaminerjik reseptörler üzerinde yürütülen genetik araştırmalar, beyin dopaminerjik aktivitesinin sinaptik öğelerini kodlayan birkaç gen arasında, dopamin D4 reseptörü kodlayan genine (DRD4) odaklanmaktadır. Öncelikle, DRD4 geni, amigdala ve prefrontal korteks gibi (Meşe, Oldenhof ve Van Tol, 2000) empatide rol oynadığı gösterilen bölgelerde gösterilmiştir (Decety ve Lamm, 2006). Ek olarak, moleküler genetik araştırmalardan elde edilen kanıtların birleştirilmesi, bu aday genin sosyal bilişle ilişkili olduğunu göstermektedir (Skuse ve Gallagher,2009; Zhong ve ark.,2010). Dopamin yollarının empatik yetiler üzerindeki muhtemel rolü ve DRD4'ün DA sinaptik iletiminde oynadığı kilit rol, empatinin genetik temellerinin araştırılması için bir başlangıç noktası sunmaktadır. Bununla birlikte, DRD4'ün sosyal kognisyon üzerindeki karmaşık rolü empatinin karmaşık yapısı ile bir araya geldiğinde, DRD4'ün empatinin kognitif veya afektif olmak üzere hangi bileşeni üzerinde etkili olduğu açık değildir.

D4 reseptörlerinin, sosyal kognisyonun hangi bileşeniyle ilişkili olabileceğine dair güncel çalışmalar, kognitif esneklik yetisine odaklanmaktadır. Kognitif esneklik yetisi (farklı mental durumlar arasında geçiş yapabilme) gerek klinikte, gerekse sağlıklı popülasyonda kognitif empati ile ilişkili bir özellik olarak bulunmuştur (Shamay-Tsoory ve ark.,2007). Kognitif esneklik, empatinin temel bir bileşeni olup, diğerlerinin zihinsel durumlarını anlayabilme, yani kognitif ZK ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir (Decety ve Jackson, 2004). Kognitif esnekliğin nörobiyolojisine bakıldığında, dopaminerjik sistemle ilişkisi gösterilmiştir (Müller ve ark.,2007). Muhtemelen dopaminerjik sistem, afektif ZK ile karşılaştırıldığında, kognitif ZK üzerinde daha baskın bir temel etki oluşturmaktadır (Uzekovsky ve ark.,2014).

Bu argümanı destekleyen bir çalışma, Lackner ve arkadaşları (2012) tarafından yapılmış ve dopaminerjik sistemin, özel olarak DRD4 reseptörünü kodlayan ekzon 3'teki polimorfizmin, erken çocuklukta ZK yetilerinin nöral gelişimi üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. Buna göre DRD4 geninin ekzon 3' teki 48 bp VNTR değişkeninin ZK test performansını örgörebileceği gösterilmiş, bu gende 2 kısa aleli olan kişilerin, bir veya iki uzun aleli olan kişilerden daha iyi ZK performansı gösterdiği bildirilmiştir.

DRD4 ekzon 3 polimorfizminin, ZK yetileri içerisinde, kognitif veya afektif yeteneklerden hangisi üzerinde daha etkili olduğuna dair çalışma ise, Uzekovsky ve ekibi tarafından (2014) yapılmıştır. Buna göre, DRD4 egzon 3 polimorfizmi ile kognitif ZK yetileri arasında cinsiyet değişkenine dayalı yüksek düzeyde ilişki saptanmıştır. Çalışmada, cinsiyetin 7R alelinin kognitif ZK yetilerini belirgin biçimde değiştirdiği bildirilmektedir; kadınlarda 7R alelinin varlığı kognitif ZK yetisini artırırken, erkeklerde ise 7R düşük kognitif ZK skorlarıyla ilişkili bulunmuştur. Söz konusu bulgular, 'dopaminerjik yolların sıklıkla cinsiyete duyarlı olduğunu gösteren çalışmalarla tutarlıdır (Tammimäki & Männistö, 2011; Wang et al., 2012- aktaran Uzekovksy ve ark.,2014). Bu yayın, dopaminin kognitif ZK üzerinde anahtar bir rolü olduğunu ortaya koyan geçmiş çalışmalarla (Shamay-Tsoory, 2011, Lackner ve ark.,2012) da tutarlılık göstermektedir. Biz de çalışmamızda, dopaminerjik uyarım altında PH hastalarının afektif zihin kuramı yetilerinde iyileşme izlemez iken, kognitif zihin kuramı yetilerinde anlamlı düzeyde iyileşme gözledik. Bu da dopamin ile kognitif ZK yetileri arasındaki güçlü ilişkiyi destekler bir bulgudur.

Çalışmamızda dopaminerjik uyarımın PH'li hastaların afektif zihin kuramı yetilerinde, uyarımın kesilmiş olduğu duruma göre, hipotezde savunulan iyileşme görülemediği. Buna karşın, literatürde PH hastalarında yüzlerdeki duygusal ifadeleri tanıma becerisinin dopaminerjik uyarımla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bu yayınlarda sıklıkla Ekman'ın 60 Yüz Testi kullanılmış ve bu testte hastaların mutsuz, şaşırılmış, korkmuş, üzüntülü, kızgın ve tiksiniş olmak üzere olumsuz duygularını içeren yüz ifadelerini tanıma becerisi araştırılmıştır (Sprengelmeyer ve ark.,2003; Lawrence ve ark.,2006). Çalışmaların birinde, dopaminerjik uyarım başlanmayan erken evre ve dopaminerjik uyarım alan ileri evre PH'li hastalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır.Bulgular erken evre dopaminerjik uyarım almayan hastalarda daha yüksek olmak üzere, tüm PH hastalarında tiksinti duygusu tanıma yetisinin bozulduğuna işaret etmektedir (Sprengelmeyer ve ark.,2003). Araştırmacılar, dopaminerjik uyarım

altındaki hastaların, dopaminerjik uyarım almayan erken evre hastalardan daha iyi performans göstermesini, bazal ganglionların (tikinti yüz ifade tanınmasıyla ilişkili bir beyin alanı olarak) (Sprengelmeyer ve ark.,1997) dopaminerjik uyarımla artmış faaliyetiyle açıklamaktadır. Ekman'ın 60 Yüz Testi ile yapılan bir diğer çalışma ise PH hastalarında öfkeli yüzleri tanıma yetisinin bozulduğuna işaret etmektedir (Lawrence ve ark., 2006).Araştırmacılar bunun, hastalarda ventral-striatal dopamin sistemindeki bozulmalarla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.Bu bağlamda literatürde sıklıkla olumsuz yüz ifadeleri tanıma yetisine odaklanılmış ve PH'li hastalarda söz konusu yetide bozulmalar olduğu gösterilmiştir.Literatürde PH hastaların açık durumda, kapalı duruma göre tikinti yüz ifadesi özelinde daha iyi tanıma becerisi gösterdikleri bildirilmektedir; ancak söz konusu karşılaştırma henüz herhangi bir dopaminerjik uyarım başlanmayan hastalar ve dopaminerjik uyarım altındaki ileri evre hastalarla yapılmıştır ki bu çalışma dizaynı bizimkinden oldukça farklıdır. Hem olumlu hem olumsuz hem de nötr duygulanımlara dair yüz ifadeleri içeren R-MET testi için benzer araştırmaların yapılması fayda sağlayacaktır.Bu bağlamda, aynı hastaların açık ve kapalı oldukları durumlarda, söz konusu yetide ne gibi değişimlerin ortaya çıktığının belirlenebilmesi için, aynı hastaları açık ve kapalı durumlarda değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki sınırlılıklardan biri, küçük bir örneklem grubu ile yapılmış olmasıdır.Orta ve ileri evre demansı olmayan PH'li hastalarda, gerek kognitif gerek afektif zihin kuramı yetilerinin ne düzeyde bozulduğuna ve dopaminerjik tedavi seçeneklerinin bu bozulmalar üzerinde olası bir iyileştirici etkisine dair daha geniş örneklemeleri içeren araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... & Santangelo, G. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49(11), 2971-2984.
- Adolphs, R., Schul, R., & Tranel, D. (1998). Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 12(2), 253
- Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D. (2002). Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(8), 1264-1274.
- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191(1), 42.
- Aichhorn, M., Perner, J., Weiss, B., Kronbichler, M., Staffen, W., & Ladurner, G. (2009). Temporo-parietal junction activity in theory-of-mind tasks: falseness, beliefs, or attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(6), 1179-1192.
- Alegre, M., Guridi, J., & Artieda, J. (2011). The mirror system, theory of mind and Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 310(1-2), 194-196.
- Andreasen, N. C., Calage, C. A., & O'Leary, D. S. (2008). Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophrenia bulletin*, 34(4), 708-719.
- Antonini, A., & Odin, P. (2009). Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15, S97-S100.
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 26(9), 2424-2433.
- Arnsten, A. F., Cai, J. X., Steere, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Dopamine D2 receptor mechanisms contribute to age-related cognitive decline: the effects of quinpirole on memory and motor performance in monkeys. *Journal of Neuroscience*, 15(5), 3429-3439.

- Baggio, H. C., Segura, B., Ibarretxe-Bilbao, N., Valldeoriola, F., Marti, M. J., Compta, Y., ... & Junque, C. (2012). Structural correlates of facial emotion recognition deficits in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, 50(8), 2121-2128.
- Barbas, H. (2007). Specialized elements of orbitofrontal cortex in primates. *Annals of the New York Academy of Science*, 1121, 10–32.
- Baron-Cohen, S., O'riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 29(5), 407-418.
- Baron-Cohen, S. (2001). Theory of mind in normal development and autism. *Prisme*, 34(1), 74-183.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124(11), 2131-2146.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O (1961). Der L-Dioxyphenylalanin-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien Klin Wschr* 73: 787–788
- Bodden, M. E., Dodel, R., & Kalbe, E. (2010). Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: a systematic review. *Movement Disorders*, 25(1), 13-27.
- Bodden ME, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Cabanel N, Eggert KM, Unger MM, et al.(2010). Affective and cognitive Theory of Mind in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*;16(7):466–70.)
- Bora E, Yucel M, Pantelis C.(2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: metaanalysis. *Schizophr Res*;109:1-9.
- Bora, E., Walterfang, M., & Velakoulis, D. (2015). Theory of mind in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 292, 515-520.
- Brissaud E (1925). *Leçons sur les maladies nerveuses*. Masson, Paris
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T., & Waldeck, B. (1958). On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127(3296), 471-471.
- Chase, T. N., & Oh, J. D. (1999). Striatal mechanisms contributing to the pathogenesis of parkinsonian signs and levodopa-associated motor complications. *Ann. Neurol*, 47, S112-S129.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245.

- Chiu, P. H, Kayali, M. A., Kishida, K. T., Tomlin, D., Klinger, L. G., Klinger, M., et al. (2008). Self responses along cingulate cortex reveal quantitative neural phenotype for high functioning autism. *Neuron*, 57, 463–473.
- Christidi, F., Migliaccio, R., Santamaria-García, H., Santangelo, G., & Trojsi, F. (2018). Social cognition dysfunctions in neurodegenerative diseases: neuroanatomical correlates and clinical implications. *Behavioural neurology*, 2018.
- Çakmur, R. (2011). Parkinson hastalığı ve medikal tedavisi. *Klinik Gelişim*, 53-58.
- Costa A, Peppe A, Martini M, Coletta K, Oliveri M, Caltagirone C, et al. (2013). Parkinsonian patients with deficits in the dysexecutive spectrum are impaired on theory of mind tasks. *Behav Neurol*;27(4):523–33.
- Damasio, A.R., Maurer, R.G.(1978). A neurological model for childhood autism. *Arch. Neurol.* 35, 777–786.
- De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.
- Díez-Cirarda, M., N. Ojeda, J. Peña et al.(2015). “Neuroanatomical correlates of Theory of Mind deficit in Parkinson’s disease: a multimodal imaging study,” *PLoS One*, vol. 10, no. 11.
- Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D. S., Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., et al. (2008). Functional connectivity of human striatum: A resting state fMRI study. *Cerebral Cortex*, 18, 2735–2747
- Diler, R.S., Firat, S., Avci, A., (2002). An open-label trial of risperidone in children with autism. *Curr. Therap. Res.* 63, 91–102.
- Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L., Duhem, S., Noël, Y., Hess, U., & Destée, A. (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson’s disease. *Neuropsychologia*, 42(2), 239-250.
- Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, et al.(2004). Subthalamic nucleus stimulation induces deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.;75:202–208.
- Ehringer, H., & Hornykiewicz, O. (1960). Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klinische Wochenschrift*, 38(24), 1236-1239.
- Emre, M. (Ed.). (2013). *Nöroloji temel kitabı*. Güneş Tıp Kitabevi.
- Emre, M., Ford, P. J., Bilgiç, B., & Uç, E. Y. (2014). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: practical issues and management. *Movement Disorders*, 29(5), 663-672.
- Euteneuer, F., Schaefer, F., Stuermer, R., Boucsein, W., Timmermann, L., Barbe, M.T., Ebersbach, G., Otto, J., Kessler, J., Kalbe, E., (2009). Dissociation of decision making

under ambiguity and decision making under risk in patients with Parkinson's disease: a neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia* 2009; 47, 2882–2890.

Fadiga L, Craighero L. (2004). Electrophysiology of action representation. *ClinNeurophysiol*;21:157–69.

Fernandez, H. H., & Odin, P. (2011). Levodopa–carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Current medical research and opinion*, 27(5), 907–919.

Ferrarin, M., Carpinella, I., Rabuffetti, M., Calabrese, E., Mazzoleni, P., & Nemni, R. (2006, August). Locomotor disorders in patients at early stages of Parkinson's disease: a quantitative analysis. In *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1224–1227). IEEE.

Fliers E, Guldenaar SE, van de Wal N, Swaab DF. (1986). Extrahypothalamic vasopressin and oxytocin in the human brain; presence of vasopressin cells in the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res* ;375:363–367.

Foix MC, Nicolesco J (1925). Les noyaux gris centraux et la région mesencéphalo-sous-optique. Masson, Paris

Fotopoulou, A., Pfaff, D., & Conway, M. A. (Eds.). (2012). *From the couch to the lab: Trends in psychodynamic neuroscience*. Oxford University Press. (410)

Funkiewiez, A., Ardouin, C., Krack, P., Fraix, V., Van Blercom, N., Xie, J., ... & Pollak, P. (2003). Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(5), 524–530.

Freedman, M., & Stuss, D. T. (2011). Theory of mind in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1–2), 225–227.

Gallese V, Keysers C, Rizzolatti G.(2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cogn Sci*;8:396–403.

Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*, 56(1), 33–39.

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

Gowers WR (1888). A manual of diseases of the nervous system. J and A Churchill, London

- Greenfield JG, Bosanquet FD (1953). The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 16: 213–226.
- Hoehn MM, Yahr MD 1967. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427–442
- Gullett, J. M., Price, C. C., Nguyen, P., Okun, M. S., Bauer, R. M., & Bowers, D. (2013). Reliability of three Benton Judgment of Line Orientation short forms in idiopathic Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(7), 1167-1178.
- Guttman, M., Boileau, I., Warsh, J., Saint-Cyr, J.A., Ginovart, N., McCluskey, T., Houle, S., Wilson, A., Mundo, E., Rusjan, P., Meyer, J., Kish, S.J.(2007). Brain serotonin transporter binding in non-depressed patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 14, 523–528.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Metzger M, Solimando A, Spiegel-Cohen J, Hollander E.(1997). Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *Am J Psychiatry* ;154(8):1047-1050.
- Hsieh, Y. H., Chen, K. J., Wang, C. C., & Lai, C. L. (2008). Cognitive and motor components of response speed in the Stroop test in Parkinson's disease patients. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 24(4), 197-203.
- Hwa-Froelich, D. A. (Ed.). (2014). *Social communication development and disorders*. Psychology Press. (38)
- Hynes, C. A., Baird, A. A., & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal Lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, 44, 374–383.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Tolosa, E., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., & Zarei, M. (2009). Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 30(6), 1162-1171.
- Insel TR.(1992). Oxytocin—a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology*.;17(1):3–35.
- Jankovic, J., & Tolosa, E. (Eds.). (2007). *Parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins; 67.
- Jackson, D. M., & Westlind-Danielsson, A. (1994). Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacology & therapeutics*, 64(2), 291-370.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Kalaitzakis, M. E., & Pearce, R. K. (2009). The morbid anatomy of dementia in Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 118(5), 587.

- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., ... & Kessler, J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *cortex*, 46(6), 769-780.
- Karakas, S. (1996). Türk kültürü için standardizasyonu yapılmis noropsikolojik testler topluluğu. 32. *Ulusal noroloji Kongre Kitabı (Turkish)*. 1996 Istanbul.
- Karakaş, S., Erdoğan, E., Sak, L., Soysal, A. Ş., Ulusoy, T., Ulusoy, İ. Y., & Alkan, S. (1999). Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*, 2(2), 75-88.
- Kawamura, M., & Koyama, S. (2007). Social cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 254(4), IV49-IV53.
- Keskinkılıç, C. (2008). Benton Yüz Tanıma Testi'nin "Türkiye Toplumu Normal Yetişkin Denekler Üzerindeki Standardizasyonu". *Türk Nöroloji Dergisi*, 14(3), 179-190.
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven patterns of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: Pathophysiologic and clinical implications. *New England Journal of Medicine*, 318, 876-880.
- Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1988;318(14):876-880.
- Kalaitzakis, M. E., & Pearce, R. K. (2009). The morbid anatomy of dementia in Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 118(5), 587.
- Kipps, C. M., & Hodges, J. R. (2006). Theory of Mind in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience*, 1, 235-244.
- Kondo, H., Saleem, S. K., & Price, J. L. (2003). Differential connections of the temporal pole with the orbital and medial prefrontal networks in Macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 465, 499-523.
- Kurlan, R., Rothfield, K. P., Woodward, W. R., Nutt, J. G., Miller, C., Lichter, D., & Shoulson, I. (1988). Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility. *Neurology*, 38(3), 419-419.
- Lackner, C., Sabbagh, M. A., Hallinan, E., Liu, X., & Holden, J. J. A. (2012). Dopamine receptor D4 gene variation predicts preschoolers' developing theory of mind. *Developmental Science*, 15, 272-280.
- Lake, C.R., Ziegler, M.G., Murphy, D.L.(1977). Increased norepinephrine levels and decreased dopamine-beta-hydroxylase activity in primary autism. *Arch. Gen.Psychiatr*. 34, 553-556.

- Langdon, R., Michie, P. T., Ward, P. B., McConaghy, N., Catts, S. V., & Coltheart, M. (1997). Defective self and/or other mentalising in schizophrenia: a cognitive neuropsychological approach. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2(3), 167-193.
- Launay, J.M., Bursztein, C., Ferrari, P., Dreux, C., Braconnier, A., Zarifian, E., Lancrenon, S., Fermanian, J.(1987). Catecholamines metabolism in infantile autism: a controlled study of 22 autistic children. *J. Autism Dev. Disord.* 17, 333–347.
- Lawrence, A. D., Goerendt, I. K., & Brooks, D. J. (2007). Impaired recognition of facial expressions of anger in Parkinson's disease patients acutely withdrawn from dopamine replacement therapy. *Neuropsychologia*, 45(1), 65-74.
- Levin, B. E., Llabre, M. M., Reisman, S., Weiner, W. J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C., & Brown, M. C. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 41(3), 365-365.
- Lewis, S. G. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *Journal of Neuroscience*, 23, 6351–6356.
- Lombardo, M. V., Chakrabarti, B., Bullmore, E. T., Sadek, S. A., Pasco, G., Wheelwright, S. J., et al. (2009). Atypical neural self-representation in autism. *Brain*, 132, 306–320.
- Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2011). The role of the self in mindblindness in autism. *Consciousness and cognition*, 20(1), 130-140.
- Lundqvist, C. (2007). Continuous levodopa for advanced Parkinson's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 3(3), 335.
- Maratos, E. C., Jackson, M. J., Pearce, R. K., & Jenner, P. (2001). Antiparkinsonian activity and dyskinesia risk of ropinirole and L-DOPA combination therapy in drug naive MPTP-lesioned common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Movement Disorders*, 16(4), 631-641.
- Marjama-Lyons, J., & Koller, W. (2000). Tremor-predominant Parkinson's disease. *Drugs & aging*, 16(4), 273-278.
- Maurer, R.G., Damasio, A.R.(1982). Childhood autism from the point of view of behavioral neurology. *J. Autism Dev. Disord.* 12, 195–205.
- Mengelberg, A., & Siegert, R. (2003). Is theory-of-mind impaired in Parkinson's disease? *Cognitive Neuropsychiatry*, 8, 191–209.
- Mimura, M., Oeda, R., & Kawamura, M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 12(3), 169-175.

- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 21(11), 1078-1085.
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews*, 78(1), 189-225.
- Molina, M. (2016). El rol de la evaluación neuropsicologica en el diagnóstico y en el seguimiento de las Demencias. *Revista médica clínica Las Condes*, 27(3), 319-331.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 65:1239–1245.
- Nakamura, K., Sekine, Y., Ouchi, Y., Tsujii, M., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., ... & Matsuzaki, H. (2010). Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Archives of general psychiatry*, 67(1), 59-68.
- Newman-Norlund, R. D., van Schie, H. T., van Zuijlen, A. M., & Bekkering, H. (2007). The mirror neuron system is more active during complementary compared with imitative action. *Nature neuroscience*, 10(7), 817.
- Nguyen, M., Roth, A., Kyzar, E. J., Poudel, M. K., Wong, K., Stewart, A. M., & Kalueff, A. V. (2014). Decoding the contribution of dopaminergic genes and pathways to autism spectrum disorder (ASD). *Neurochemistry international*, 66, 15-26.
- Nutt, J. G., Woodward, W. R., Hammerstad, J. P., Carter, J. H., & Anderson, J. L. (1984). The on-off phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. *New England Journal of Medicine*, 310(8), 483-488.
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Hashimoto, T., Kunihiro, T., Nishikawa, M., Uema, T., & Sasaki, M. (2000). Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain*, 123(9), 1838-1844.
- Olanow, C. W., Agid, Y., Mizuno, Y., Albanese, A., Bonucelli, U., Damier, P., ... & Hallett, M. (2004). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Movement Disorders*, 19(9), 997-1005.
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: A review of findings on social and emotional processing. *Brain*, 130, 1718–1731
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: The role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, 10, 525–537.
- Özekmekçi S. (2010) Parkinson Hastalığının Genel Klinik Özellikleri. *Parkinson Hastalığı*. Ed: Murat Emre. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri;119-126

- Palmeri, R., Lo Buono, V., Corallo, F., Foti, M., Di Lorenzo, G., Bramanti, P., & Marino, S. (2017). Nonmotor symptoms in parkinson disease: a descriptive review on social cognition ability. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 30(2), 109-121.
- Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy: London: Whittingham and Rowland for Sherwood. Neely and Jones.
- Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, Ayers G, Mason GA. (1994). Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behav Neurosci.*;108:1163–1171.
- Péron J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., ... & Vérin, M. (2009). Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(2), 406-414.
- Péron J., Le Jeune, F., Haegelen, C., Dondaine, T., Drapier, D., Sauleau, P., ... & Vérin, M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects theory of mind network: a PET study in Parkinson's disease. *PLoS One*, 5(3), e9919.
- Péron J., F. Le Jeune, C. Haegelen et al.(2010). “Subthalamic nucleus stimulation affects theory of mind network: a PET study in Parkinson’s disease,” PLoS One, vol. 5, no. 3, article e9919.
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nature reviews neuroscience*, 9(2), 148.
- Pineda JA, Hecht E. (2009) Mirroring and mu rhythm involvement in social cognition: are there dissociable subcomponents of theory of mind? *Biol Psychol*;80: 306–14.
- Poletti, M., Enrici, I., Bonuccelli, U., & Adenzato, M. (2011). Theory of Mind in Parkinson’s disease. *Behavioral Brain Research*, doi:10.1016/j.bbr.2011.01.010
- Poletti, M., Enrici, I., & Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2147-2164.
- Poletti, M., & Bonuccelli, U. (2012). Orbital and ventromedial prefrontal cortex functioning in Parkinson’s disease: Neuropsychological evidence. *Brain and cognition*, 79(1), 23-33.
- Poletti, M., Vergallo, A., Ulivi, M., Sonnoli, A., & Bonuccelli, U. (2013). Affective theory of mind in patients with P arkinson's disease. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 67(4), 273-276.

- Rafal, R. D., Walker, J. A., Posner, M. I., & Friedrich, F. J. (1984). Cognition and the basal ganglia: separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain*, 107(4), 1083-1094.
- Richer, P., & Meige, H. (1895). *Étude morphologique sur la maladie de Parkinson: Richer, Paul*. Bataille.
- Rilling, J. K., Sanfey, A. G., Aronson, J. A., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2004a). The neural correlates of Theory of Mind within interpersonal Interactions. *NeuroImage*, 22, 1694–1703.
- Rilling, J. K., Sanfey, A. G., Aronson, J. A., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2004b). Opposing BOLD responses to reciprocated and unreciprocated altruism in putative reward pathways. *Neuroreport*, 15, 2539–2543.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive brain research*, 3(2), 131-141.
- Rizzolatti, G., & Fabbri-Destro, M. (2008). The mirror system and its role in social cognition. *Current opinion in neurobiology*, 18(2), 179-184.
- Roca, M., Torralva, T., Gleichgerrcht, E., Chade, A., Arévalo, G. G., Gershanik, O., & Manes, F. (2010). Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23(3), 152-158.
- Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Polkey, C. E., Kennard, C., & Robbins, T. W. (1998). Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*, 121(5), 815-842.
- Rosenfeld, A. J., Lieberman, J. A., & Jarskog, L. F. (2010). Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37(5), 1077-1087.
- Saltzman, J., Strauss, E., Hunter, M., & Archibald, S. (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson=s disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 781–788.
- Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Errico, D., Amboni, M., Barbarulo, A. M., . . . Barone, P. (2012). Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with early Parkinson's disease. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 27, 98 –105.

- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., & Brooks, D. J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, 131(5), 1294-1302.
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Salloum, J. B., Posse, S., Grodd, W., & Müller-Gärtner, H. W. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia research*, 34(3), 133-142.
- Schneider, F., Habel, U., Volkmann, J., Regel, S., Kornischka, J., Sturm, V., & Freund, H. J. (2003). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. *Archives of general psychiatry*, 60(3), 296-302.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36, 241–263.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74, 1–57.
- Sestini, S., Perone, R., Domenichetti, S., Mazzeo, C., Massai, V., Rispoli, A., ... & Mansi, L. (2016). Brain Network Underlying the Improvement of Social Functioning in Schizophrenic Patients After One-year Treatment with Social Skills Training. *Current radiopharmaceuticals*, 9(2), 150-159.
- Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Aharon-Peretz J. Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2003;15:324–337.
- Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*, 45, 3054–3067.
- Sommer, M., Dohnel, K., Sodian, B., Meinhardt, J., Thoermer, C., & Hajak, G. (2007). Neural correlates of true and false belief reasoning. *NeuroImage*, 35, 1378–1384.
- Sripada, C. S., Angstadt, M., Banks, S., Nathan, P. J., Liberzon, I., & Phan, K. L. (2009). Functional neuroimaging of mentalizing during the trust game in social anxiety disorder. *Neuroreport*, 20, 984–989.
- Stuss, D. T., Gallup, G. G., & Alexander, M. P. (2001). The frontal lobes are necessary for 'Theory of Mind'. *Brain*, 124, 279–286.
- Takahashi, H., Koeda, M., Oda, K., Matsuda, T., Matsushima, E., Matsuura, M., ... & Okubo, Y. (2004). An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage*, 22(3), 1247-1254.

- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Sprengelmeyer, A., Calder, A. J., Rowland, D., Perrett, D., ... & Lange, H. (1997). Recognition of facial expressions: Selective impairment of specific emotions in Huntington's disease. *Cognitive Neuropsychology*, 14(6), 839-879.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Mahn, K., Schroeder, U., Woitalla, D., Büttner, T., ... & Przuntek, H. (2002). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(8), 1047-1057.
- Tager-Flusberg, H., & Sullivan, K. (2000). A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome. *Cognition*, 76(1), 59-90.
- Tammimäki, A., & Männistö, P. T. (2011). Effect of genetic modifications in the synaptic dopamine clearance systems on addiction-like behaviour in mice. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 108(1), 2-8.
- Tessitore A, Hariri AR, Fera F, et al.(2002). Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci.*;22:9099–9103.
- Trétiakoff C (192)1. Contribution à l'étude de l'anatomie du locus niger. *Rev Neurol* 37: 592–608
- Tsuruya, N., Kobayakawa, M., & Kawamura, M. (2011). Is “reading mind in the eyes” impaired in Parkinson's disease?. *Parkinsonism & related disorders*, 17(4), 246-248.
- Uddin, L. Q., Iacoboni, M., Lange, C., & Keenan, J. P. (2007). The self and social cognition: The role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, 153–157.
- Uddin, L. Q., Molnar-Szakacs, I., Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2006). rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self–other discrimination. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1, 65–71
- Uekermann, J., Channon, S., Lehmkämpfer, C., Abdel-Hamid, M., Vollmoeller, W., & Daum, I. (2008). Executive function, mentalizing and humor in major depression. *Journal of the International Neuropsychological society*, 14(1), 55-62..
- Uhl, G. R., Hedreen, J. C., & Price, D. L. (1985). Parkinson's disease: Loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions. *Neurology*, 35, 1215–1218.
- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 157(11), 1015-1022.
- Van der Meer, L., Costafreda, S., Aleman, A., & David, A. S. (2010). Self reflection and the brain: A theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34, 935–946.

- Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: The anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, 2, 435–443.
- Vogt, B. A., Hof, P. R., & Vogt, L. (2004). Cingulate gyrus. In G. Paxinos, & J. Mai (Eds.), *The human nervous system 2* (pp. 915–945). San Diego: Elsevier.
- Völlm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., ... & Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29(1), 90-98.
- Wang, Y.-C., He, B.-H., Chen, C.-C., Huang, A. C. W., & Yeh, Y.-C. (2012). Gender differences in the effects of presynaptic and postsynaptic dopamine agonists on latent inhibition in rats. *Neuroscience Letters*, 513, 114 –118. doi:10.1016/j.neulet.2012.01.047
- White, N. M., Packard, M. G., & Seamans, J. (1993). Memory enhancement by post-training peripheral administration of low doses of dopamine agonists: possible autoreceptor effect. *Behavioral and neural biology*, 59(3), 230-241.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25.
- Wolters, E. C., Tissingh, G., Bergmans, P. L., & Kuiper, M. A. (1995). Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology*, 45(3 Suppl 3), S28-S34.
- Xi, C., Zhu, Y., Mu, Y., Chen, B., Dong, B., Cheng, H., ... & Wang, K. (2015). Theory of mind and decision-making processes are impaired in Parkinson's disease. *Behavioural brain research*, 279, 226-233.
- Yildirim, E. A., Kaşar, M., Güdük, M., Ateş, E., Küçükparlak, İ., & Özalmete, E. O. (2011). Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 22(3).
- Yıldız S. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın Türk Popülasyonu için adaptasyonu. İstanbul Üniversitesi. Sağlık Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış yüksek lisans Tezi, 2010
- Yirmiya, N., Erel, O., Shaked, M., & Solomonica-Levi, D. (1998). Meta-analyses comparing theory of mind abilities of individuals with autism, individuals with mental retardation, and normally developing individuals. *Psychological bulletin*, 124(3), 283.

- Zaitchik, D., Walker, C., Miller, S., LaViolette, P., Feczko, E., & Dickerson, B. C. (2010). Mental state attribution and the temporoparietal junction: an fMRI study comparing belief, emotion, and perception. *Neuropsychologia*, 48(9), 2528-2536.
- Zhang, T., Wei, G., Yan, Z., Ding, M., Li, C., Ding, H., & Xu, S. (1999). Quantitative assessment of Parkinson's disease deficits. *Chinese medical journal*, 112(9), 812-815.

HAM VERİLER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

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



Sayı : 1259

Tarih : 06.11.2017

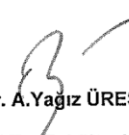
Konu: Doç. Dr. Başar BİLGİÇ hk.

Sayın Doç. Dr. Başar BİLGİÇ
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi : Nöroloji Anabilim Dalının 21/09/2017 gün ve 348393 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Gözde AKKAYA' nın yürüteceği 2017/1189 dosya numaralı "Parkinson Hastalığı'nda Sosyal Kognisyonun Dopaminerjik Uyarımla İlişkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 27/10/2017 tarih ve 17 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PARKİNSON HASTALIĞI'DA SOSYAL KOGNİSYONUN DOPAMİNERJİK UYARIM İLE İLİŞKİSİ

ORIJİNALLIK RAPORU

% 4	% 3	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNT ERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	issuu.com İnternet Kaynağı	% 1
2	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.tavsiyee diyorum.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.phdernegi.org İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	DEMİR, Süleyman, ÇELİKEL ÇAM, Feryal, TAYCAN ERDOĞAN, Serap and ETİKAN, İlker. "Konversiyon bozukluğunda nöropsikolojik değerlendirme", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2013. Yayın	<% 1
7	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	GÖZDE	Soyadı	AKKAYA
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	20.10.1989
Email	gozdeakkaya @ayvansaray.edu.tr	Uyruğu	TÜRKİYE

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	FATİH SULTAN MEHMET ÜNİVERSİTESİ SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ-BEZM-İ ALEM ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ-KLİNİK PSİKOLOJİ PROGRAMI	2018
Lisans	HALIÇ ÜNİVERSİTESİ-PSİKOLOJİ BÖLÜMÜ	2011
Lise	CİBALI YABANCI DİL AĞIRLIKLIL LİSESİ	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Öğretim Görevlisi	TC.AYVANSARAY ÜNİVERSİTESİ	2015-halen
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	iyi	Çok iyi	80	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	75	85	90
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Şema Terapi Uygulayıcı Sertifikası

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yüzme.