

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARKİNSON HASTALIĞINDA KEMODUYSAL
UYARANLARA KARŞI BEYİN YANITLILIĞI**

ÇAĞDAŞ GÜDÜCÜ

**BİYOFİZİK DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

İZMİR-2015

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2009970018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARKİNSON HASTALIĞINDA KEMODUYSAL UYARANLARA KARŞI BEYİN YANITLILIĞI

BİYOFİZİK DOKTORA PROGRAMI DOKTORA TEZİ

ÇAĞDAŞ GÜDÜCÜ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Adile Öniz

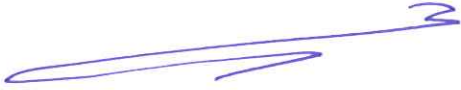
Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2012.KB.SAG.083 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2009970018

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı, Biyofizik Doktora programı öğrencisi Çağdaş Gündücü "**PARKİNSON HASTALIĞINDA KEMODUYSAL UYARANLARA KARŞI BEYİN YANITLILIĞI**" konulu Doktora Tezini 16/12/2015 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



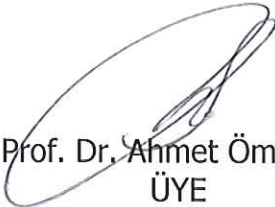
Prof. Dr. Adile Öniz
Başkan
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Murat Özgören
ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Raif Çakmur
ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Ahmet Ömer İkiz
ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Elvan Sayıt Bilgin
ÜYE
Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Cem Şeref Bediz
YEDEK ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Kıvanç Günhan
YEDEK ÜYE
Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
RESİM DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İnsanda Koku Duyu Sistemi ile İlişkili Yapılar	6
2.1.1. Nazal Boşluk ve Olfaktör Epitel	7
2.1.2. Olfaktör Reseptörler	11
2.1.3. Vomeronasal Organ	12
2.1.4. Olfaktör Bulbus.....	12
2.1.5. Olfaktör Korteks.....	13
2.1.6. Piriform Korteks.....	15
2.1.7. Amigdala.....	15
2.1.8. Orbitofrontal Korteks.....	16
2.1.9. Serebellum	17
2.2. Koku İşleme ve Merkezi Sinir Sistemindeki Kodlama Mekanizmaları	19
2.3. Sağlıklı Bireylerde Koku Almayı Etkileyen Faktörler	20
2.4. Koku Duyusunun Değerlendirilmesi	22
2.4.1. Psikofiziksel Testler	23

2.4.2. Elektrofizyolojik değerlendirme	25
2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	26
2.5. Koku Duyusu İle İlişkili Bozukluklar	28
2.6. Parkinson Hastalığı.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
3.1. Araştırmanın Tipi	33
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	33
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	33
3.4. Çalışma Materyali.....	33
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	34
3.6. Veri Toplama Araçları	34
3.6.1. Koku Duyusunun Psikofiziksel Olarak Değerlendirilmesi	35
3.6.2. Koku Duyusunun Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	39
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	43
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	44
3.8.1. EEG Analizleri	44
3.8.2. Gürültüden Arındırma İşlemi (Denoising Process), Frekans ve Entropi Analizi	44
3.8.3. İstatistiksel Analiz	45
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	46
3.10. Etik Kurul Onayı.....	46
4. BULGULAR	47
4.1. Davranışsal Bulgular.....	47
4.2. Elektrofizyolojik Bulgular.....	48
4.2.1. Gürültüden arındırma işlemi bulguları	48
4.2.2. CSEP bulguları	51
4.2.3. Frekans ve Entropi Analizi Bulguları.....	70
5. TARTIŞMA.....	78

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	84
7. KAYNAKLAR	85
8. EKLER	104

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Koku çubukları test bataryasının, koku tanımlama bölümüne ait zorlanmış seçimlerin yapıldığı seçenekleri göstermektedir.....	38
Tablo 2. Parkinson Hastaları ve sağlıklı kontrollerin koku çubukları test puan ortalamaları.	47
Tablo 3. Kontrol grubu için PEA uyarısına karşı elde edilen yanıtların ortalama genlik ve ortaya çıkış zamanlarının elektrotlara göre dağılımı.....	52
Tablo 4. PH grubu için PEA uyarısına karşı elde edilen yanıtların ortalama genlik ve ortaya çıkış zamanlarının elektrotlara göre dağılımı.	53
Tablo 5. Kontrol grubu için CO ₂ uyarısına karşı elde edilen yanıtların ortalama genlik ve ortaya çıkış zamanlarının elektrotlara göre dağılımı.....	54
Tablo 6. PH grubu için CO ₂ uyarısına karşı elde edilen yanıtların ortalama genlik ve ortaya çıkış zamanlarının elektrotlara göre dağılımı.	55
Tablo 7. PH ve kontrol grubu bireylerinin PEA ve CO ₂ oturumunda üç zaman penceresindeki entropi değerleri.....	75

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Olfaktör mukoza ve kribiform kemiği de içeren burun kesiti.	8
Şekil 2. Olfaktör bulbusa olan bağlantılar ve nöral katmanların şematik çizimi.	9
Şekil 3. Olfaktör epitelin blok şema olarak gösterimi.	10
Şekil 4. Omurgalı koku sisteminin organizasyonu.	13
Şekil 5. Orbitofrontal korteksten geçen görme, dokunma tat ve koku yollarından bazılarının şematik gösterimi.	17
Şekil 6. Parkinson Hastaları ve sağlıklı kontrollerin koku çubukları test puan ortalamalarına ait grafik gösterimi.	47
Şekil 7. Olgu grubundan bir PH'nın PEA oturumu için filtreleme yapılmış EEG sinyali ve gürültüden arındırma işlemi yapılmış EEG sinyali	49
Şekil 8. Olgu grubundan bir PH'nın CO ₂ oturumu için filtreleme yapılmış EEG sinyali ve gürültüden arındırma işlemi yapılmış EEG sinyali.	49
Şekil 9. Kontrol grubundan bir bireyin PEA oturumu için filtreleme yapılmış EEG sinyali ve gürültüden arındırma işlemi yapılmış EEG sinyali.	50
Şekil 10. Kontrol grubundan bir bireyin CO ₂ oturumu için filtreleme yapılmış EEG sinyali ve gürültüden arındırma işlemi yapılmış EEG sinyali.	50
Şekil 11. PEA oturumu için PH grubu ve Kontrol grubu EEG kayıtlarının temsili kafa üzerinde gösterimi.	56
Şekil 12. PEA oturumu için PH grubu ve Kontrol grubu EEG kayıtlarının temsili kafa üzerinde gösterimi.	57
Şekil 13. PEA uyarana karşı oluşan P1 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	58
Şekil 14. PEA uyarana karşı oluşan N1 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	59
Şekil 15. PEA uyarana karşı oluşan P2 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	60

Şekil 16. PEA uyaranaına karşı oluşan N2 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	61
Şekil 17. PEA uyaranaına karşı oluşan P3 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	62
Şekil 18. PEA uyaranaına karşı oluşan Ngeç yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	63
Şekil 19. CO ₂ uyaranaına karşı oluşan P1 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	64
Şekil 20. CO ₂ uyaranaına karşı oluşan N1 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	65
Şekil 21. CO ₂ uyaranaına karşı oluşan P2 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	66
Şekil 22. CO ₂ uyaranaına karşı oluşan N2 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	67
Şekil 23. CO ₂ uyaranaına karşı oluşan P3 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	68
Şekil 24. CO ₂ uyaranaına karşı oluşan Ngeç yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.	69
Şekil 25. Olgu grubundan bir PH'nın Cz elektrotunda; CO ₂ oturumundaki EEG kaydı, EEG kaydının zaman-frekans uzayındaki gösterimi ve CO ₂ uyaranaına karşı oluşan entropi değişimi gösterilmektedir.	71
Şekil 26. Olgu grubundan bir PH'nın Cz elektrotunda; PEA oturumundaki EEG kaydı, EEG kaydının zaman-frekans uzayındaki gösterimi ve PEA uyaranaına karşı oluşan entropi değişimi gösterilmektedir.	72
Şekil 27. Kontrol grubundan bir bireyin Cz elektrotunda; CO ₂ oturumundaki EEG kaydı, EEG kaydının zaman-frekans uzayındaki gösterimi ve CO ₂ uyaranaına karşı oluşan entropi değişimi gösterilmektedir.	73
Şekil 28. Kontrol grubundan bir bireyin Cz elektrotunda; PEA oturumundaki EEG kaydı, EEG kaydının zaman-frekans uzayındaki gösterimi ve PEA uyaranaına karşı oluşan entropi değişimi gösterilmektedir.	74

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Parkinson hastasının çizim olarak tasvir edildiği ilk belgelerden biri.....	31
Resim 2. Koku çubukları test bataryasında bulunan koku eşik testi, koku tanımlama testi ve koku ayırt etme testi çubukları.....	35
Resim 3. Kontrol grubundaki bir katılımcıya koku çubukları test bataryasının uygulanması sırasında çekilen bir resim.....	38
Resim 4. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD'nda bulunan ve testlerin gerçekleştirildiği izole oda.	39
Resim 5. Tez çalışmasında kullanılan 64 kanallı Quik marka EEG kepinin karşıdan ve yandan görünümü.	40
Resim 6. Tez çalışmasında kullanılan EEG hazırlık malzemeleri. EEG jeli, EEG pastası ve abrazyiv jel.	40
Resim 7. Olfaktometrenin de bulunduğu ve EEG kayıtlarının izlemelerinin yapıldığı gözlem odası.....	41
Resim 8. Kontrol grubu katılımcılarından birinin izole odadaki kayıt koltuğunda, burnunda olfaktometrenin hortum ucu takılı iken görünümü.....	42

KISALTMALAR

Ag/AgCl - Gümüş/Gümüş Klorür elektrot

AOÇ - Anterior Olfaktör Çekirdek

BOLD - Blood Oxygen Level Dependent

B-SIT - Kısa Koku Tanımlama Testi

BT - Bilgisayarlı Tomografi

cAMP - Siklik Adenozin Mono Fosfat

cGMP - Siklik Guanozin Mono Fosfat

CMOR - Complex Morlet

CNG - Siklik Nükleotid Kapıları

CO₂ - Karbonsioksit

CSEP - Chemosensory Evoked Potentials / Kemoduysal Uyarılma Potansiyelleri

CSERP - Chemosensory Event Related Potentials / Kemoduysal Olay İlişkili Potansiyeller

dB/oct - Desibel/oktav filtre kazanç birimi

EEG - Elektroensefalografi

EKG - Elektrokardiyografi

EMISU - Embedded Interactive Stimulus Unit

EOG – Elektrookülografi

EOLFG - Elektroolfaktogram

¹⁸FDG - Florodeoksiglukoz

fMRG - Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

H₂¹⁵O - 15 Kütle Numaralı Oksijen İçeren Su

Hz - Hertz, Frekans Birimi

kΩ - Kilo Ohm, Direnç Birimi

L/dk – Litre/dakika birimi

LPG - Sıvılaştırılmış Petrol Gazı

MATLAB - Matris Laboratuvarı olarak bilinen program

MRG - Manyetik Rezonans Görüntüleme

OB - Olfaktör Bulbus

OFK - Orbitofrontal Korteks

OİP - Olay İlişkili Potansiyeller

PEA - 2-Feniletanol maddesi (gül kokusu)

PET - Pozitron Saçılım Tomografisi

PH - Parkinson Hastalığı

PDE2 – Fosfodiesteraz

PK - Piriform Korteks

Q-SIT - Hızlı Koku tanımlama testi

REM - Hızlı Göz Hareketlerini içeren uyku evresi

SNR - Signal-to-Noise Ratio olarak bilinen Sinyal/Gürültü Oranı

SPECT - Tek Foton Saçılımı Bilgisayarlı Tomografisi

UP - Uyarılma Potansiyelleri

UPSIT - Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi

VNO - Vomeronasal Organ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve araştırmanın her aşamasında yaptığı değerli katkılarından, yol göstericiliğinden ve öncülüğünden ötürü danışman hocam Prof. Dr. Adile Öniz'e teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca bana verdiği desteklerinden ve önerilerinden ötürü Prof. Dr. Murat Özgören'e, Prof. Dr. Mustava Güvencer'e ve Prof. Dr. Cem Şeref Bediz'e; içten desteklerinden ötürü Doç. Dr. Nuri Karabay'a ve Yrd. Doç. Dr. Erkan Günay'a teşekkür ederim.

Her türlü bilimsel ve sosyal konularda verdiği desteklerden ötürü yol arkadaşlarım Serhat Taşlıca, Gonca İnanc ve Uğraş Erdoğan'a teşekkür ederim.

Bölümümüzün asistanları Emre Eskicioğlu, Barış Narin, İpek Ergönül, Elif Şeyda Balcioğlu ve Feray Karaağaç'a değerli yardımlarından ötürü teşekkür ederim.

Biyofizik Anabilim Dalı çalışanları Deniz Demir Fidan, Harun Aksoy, Sezayir Can ve merhum Mehmet Oral'a destekleri için teşekkür ederim.

Tüm doktora eğitimim süresince gösterdikleri güleryüz ve destekleyici tavırları için başta öğrenci işleri olmak üzere tüm SBE yönetici ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini her an bana hissettiren; anneme, babama ve ağabeyime teşekkür ederim.

Hayatıma güzellikler katan; tüm araştırma süresince benimle birlikte emek sarfeden ve sabreden biricik eşim Esmâ Bolat GÜDÜCÜ'ye çok teşekkür ederim.

Çağdaş GÜDÜCÜ

İzmir, Aralık 2015

Parkinson Hastalığında Kemoduysal Uyarılara Karşı Beyin Yanıtlılığı

ÖZET

Parkinson hastalığı ile koku bozukluğu arasındaki ilişki psikofiziksel ve elektrofizyolojik değerlendirmeler ile incelenmektedir. Koku fonksiyonuna odaklanan elektrofizyolojik çalışmaların artan sayısına rağmen, kemoduysal uyarılma/olay ilişkili potansiyellerin gözlenmesinde halen bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Özellikle düşük sinyal gürültü oranı nedeniyle saf koku ve trigeminal uyarımlara karşı oluşan yanıtlar zorlukla görülebilmektedir. Son dönemdeki çalışmalar kemoduysal potansiyellerin ve beyin yanıtlılığının hassasiyetini arttırmaya odaklanmıştır. Bu tez kapsamında kemoduysal uyarılara karşı beyin yanıtlılığını entropy analizleri gibi ileri analiz teknikleri kullanarak göstermek amaçlanmıştır. Öte yandan Parkinson hastalarının koku performansları sağlıklı kontroller ile hem psikofiziksel hem de elektrofizyolojik olarak karşılaştırılmıştır. Bu amaçla 12 yeni tanı almış Parkinson hastası ve 12 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Koku eşik, koku tanımlama ve toplam koku performanslarının Parkinson hastaları için daha kötü olduğu gösterilmiştir. Elektrofizyolojik değerlendirmeler ise kontrol grubunda hem gül kokusu hem de karbondioksit kokusu için entropide anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Ancak Parkinson hastalarında bu fark gösterilememiştir. Entropi analizleri sonucunda kemoduysal uyarım sonrasında kontrol grubunda beynin daha düzenli bir şekilde çalıştığı ancak hasta grubunda kaotik süreçlerin devam ettiği gözlenmiştir. Bu süreçler Parkinson hastalarında kemoduysal uyarıma karşı sistemin işlevselliğinin bozulduğunu gösterir niteliktedir. Bu sürecin Parkinson hastaları için bir biyo-işaret olarak kullanımı konusunda ileri dönem araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Kemoduysal uyarılma/olay ilişkili potansiyeller; elektrofizyoloji; Parkinson Hastalığı; Shannon Entropi; Sniffin' Sticks

The Brain Responsiveness to Chemosensory Stimuli in Parkinson's Disease

ABSTRACT

The relationship between Parkinson's disease (PD) and olfactory dysfunction has been investigated via psychophysical and electrophysiological assessments. Despite the increasing number of electrophysiological studies focusing on olfactory function, there are still some limitations to observe the chemosensory event-related potentials (CSERP), which are electrophysiological responses of the brain to olfactory and trigeminal stimulations, because of the low sensitivity (low signal-to-noise ratio). Recent studies attempted to establish new techniques to increase the sensitivity for evaluating the CSERP and brain responsiveness. We aimed to inspect CSERP via entropy analysis in assessing chemosensory related brain responses that has been used for the first time. Twelve newly diagnosed and non-medicated PD patients and 12 healthy subjects participated in the study. Psychophysical and electrophysiological evaluation of olfaction were assessed via Sniffin' Sticks Test (SST) and entropy analysis on CSERP in three time windows. The scores of odor threshold, odor identification and total scores of SST were lower (hyposmic) in PD patients compared to healthy subjects. Electrophysiological assessments revealed a significant change in entropy among time windows for olfactory stimulation with phenyl ethyl alcohol and trigeminal stimulation with carbon dioxide (both $p < 0.05$) in healthy subjects but not in PD patients. Entropy findings indicate that the brain operates in ordered state among healthy subjects in response to olfactory/trigeminal stimuli, whereas the PD patients displayed a chaotic pattern. This pattern in the PD patients suggests the lack of proper smell function. It should be studied if this pattern can be used as a biomarker for PD.

Keywords: chemosensory event related potentials; electrophysiology; Parkinson's disease; Shannon Entropy; Sniffin' Sticks

1. GİRİŞ VE AMAC

Duyularımız, günlük yaşamımız içerisinde sürekli olarak aktif rol oynamaktadır. Bu süreklilik nedeni ile genellikle duyu sistemlerinin yaptığı işler bireylerin dikkatini çekmemektedir. Ancak işlevini yitiren ya da kısmen sürdüren bir duyu sistemi bireyler tarafından önemsenmektedir. İşlev bozukluğu ya da kaybı oluştuğunda ise sorun oluşan sistemin günlük yaşamdaki rolü ortaya çıkabilmektedir. Özellikle bireylerin günlük yaşamlarında görme ve işitme kayıplı bireyler ile karşılaşma sıklıkları, bu iki duyunun kayıplarına daha fazla dikkati çekmektedir. Bilimsel rakamlar ise bambaşka bir noktaya dikkat çekmektedir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak 600-700 bin dolaylarında görme engelli birey var olmasına karşın, koku ve tat duyusu kayıplarından şikayetçi olan birey sayısı yaklaşık iki milyon dolaylarındadır. Her ne kadar işitme ve görme duyu sistemleri algı için önemli birer bileşen olsa da koku duyusu sistemi de günlük hayatta önemli roller üstlenmektedir. Koku kaybı oluşması durumunda özellikle tehlikeli gazların kokuları alınamamakta ve tüp (LPG) kaynaklı ocak ve şofben zehirlenmeleri ciddi olarak yaşamsal tehlike oluşturmaktadır. Yemeklerin bozulup bozulmadığının kontrolünde de koku duyusu kullanılmaktadır. Öte yandan koku kaybı ile ilintili olarak ortaya çıkan ve yemeklerin aroması veya lezzetini algılamadaki güçlük ile birlikte bireylerin yaşam kaliteleri de bozulmaktadır. Koku duyusunun bu yaşamsal öneminin dışında insanlar ile olan iletişimde de önemli işlevleri bulunmaktadır. Örneğin birlikte yaşayan kadınların menstrüasyon döngüsü birbirleri ile senkronize olmaktadır. Bir yeni doğanın, annesi ile arasındaki ilk bağ koku duyu sisteminin bir eseridir.

Koku duyusunun insan yaşamındaki ve insanların birbirleri ile iletişimindeki önemine karşın, koku kayıpları yıllar boyu işitme ve görme kayıplarına kıyasla toplum tarafından çok önemsenmemiştir. Sağlık çalışanları da bu duyu kaybı üzerinde durmamıştır. Bu durum son yıllarda kantitatif koku testlerinin gelişmesi, nörodejeneratif hastalıklar ile koku kaybı ilişkisinin daha iyi anlaşılması, koku iletim mekanizmalarının birer birer aydınlatılması ve kokunun sağlıklı yaşamı işaret eden önemli bir duyu olarak kabul görmeye başlaması ile değişmektedir.

Koku kayıplarının oluşma nedeni basit bir üst solunum yolu enfeksiyonu olabileceği gibi nörodejeneratif bir hastalık kaynaklı da olabilmektedir. Özellikle literatürde koku kayıpları ile ilintili farklı hastalık gruplarında yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır (1–5). Bu hastalıklardan özellikle Parkinson Hastalığı ile birlikte seyreden koku kayıpları hakkında oldukça fazla sayıda çalışmaya rastlanmaktadır (2,6–9). Parkinson Hastalığı; dinlenme halindeki titreme ile seyreden bir hastalık olarak göze çarpmasına karşın son yıllarda özellikle koku duyusu ile ilintili yapılan alışmalar; Parkinson hastalarında koku kaybının yüksek bir oranda görüldüğünü belirtmektedir (10). Ancak literatürde çok sayıda çalışma bulunmasına karşın özellikle Parkinson hastalığının önceden belirlenebilmesi ya da bir bireyin Parkinson hastalığı için risk içerdiğinin belirlenebilmesi adına koku duyusunun değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (11) ve ülkemizde konu ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Özellikle literatürde yapılmış olan çalışmalarda Parkinson hastalarının ilaç kullanımı başladıktan sonraki dönemleri inceledikleri göze çarpmaktadır.

Bu tez kapsamında ilaç kullanmayan Parkinson hastalarında kemoduyusal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtları ölçülmüştür. Ayrıca yöntemsel olarak frekans ve entropi analizleri ile özgün bir bakış gerçekleştirilmiştir ve ileri analiz yöntemleri ile Parkinson hastalığına özgü bilgiler elde edilmeye çalışılmıştır.

Tez kapsamında sınanan hipotezler şu şekildedir.

H1: Parkinson hastalarının koku duyusu performansları sağlıklı bireylerden kötüdür.

- Parkinson hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük koku eşiğine sahiptir.
- Parkinson hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük koku ayırt etme yetisine sahiptir.
- Parkinson hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük koku tanımlama yetisine sahiptir.

H2: Parkinson hastalarının, sağlıklı kontrollere kıyasla koku uyaranına karşı oluşan elektrofizyolojik beyin yanıtlarının genlikleri daha düşüktür ve yanıtların oluşma zamanları daha geçtir.

2. GENEL BİLGİLER

Koku duyusu; görme, işitme ve dokunma gibi duylara kıyasla yıllarca üzerinde yeterince durulmamış bir duyu olarak göze çarpmaktadır. Günlük yaşamda en az ihtiyaç duyulduğunun sanılması (12) ve ölçümlerinin değerlendirilmesinin hem zor hem de subjektif olması nedeniyle koku duyusu ile ilgili çalışmaların diğer duylara göre daha az sayıda olduğu görülmektedir. Bu nedenlerden ötürü de halen insan koku alma duyusu ile ilgili olarak bir çok aydınlatılamamış alan bulunmaktadır. Ancak son yıllarda koku duyusu sisteminin insanlar için oldukça önemli bir duyu sistemi olduğu ortaya konmaktadır (13).

Koku duyusunun değerlendirilmesinde psikofiziksel ve elektrofizyolojik testler ile karşılaşılmaktadır. Koku alma performansının, hormonal döngü, vijilans, koku hassasiyeti, cinsiyet, madde kullanımı, yeme bozuklukları, hamilelik ve ruh durumu gibi oldukça fazla sayıda parametreden etkilendiği bilinmektedir. Bu parametrelerin yanı sıra ortamın nemi, koku molekülünün fiziko-kimyasal özellikleri, sıcaklığı ve kokuların çözelti yüzdeleri de koku alma performansını etkilemektedir. Psikofiziksel testlerde bu parametrelerin etkisi elektrofizyolojik testlere göre daha fazla ön plana çıkmaktadır. Ayrıca psikofiziksel testlerde elde edilen koku bozukluğuna ilişkin bilgiler sınırlıdır (14). Bu nedenle koku duyusunun elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi için yöntem arayışları yıllar boyu sürmüştür. Caton tarafından 1875 yılında elektroensefalografi (EEG) yönteminin temellerinin atılmasıyla hayvanların beyin aktiviteleri gözlenmeye ve çalışmaya başlanmıştır (15,16). Canlılarda koku uyarınının beyin salınımları ile ilişkisi ilk kez Fleischl von Marxow tarafından ortaya konmuştur (17). Hans Berger tarafından insan üzerindeki EEG kayıtlarının gerçekleştirilmesi ile birlikte duyu sistemleri üzerindeki çalışmaların sayısı hızla artmıştır (18). İnsanlarda koku ile beyin elektriksel aktivitesi arasındaki ilişki ilk kez 1962 yılında Moncrieff tarafından ortaya konmuştur (19). Moncrieff çalışmasında farklı çiçek kokuları ve bütanol gibi koku uyarılarını bireylere göndermiş ve beyin elektriksel aktivitesini kaydetmiştir. Kantitatif olmayan yaklaşımlar ile kokunun EEG üzerinde yarattığı değişiklikler bir çok çalışma ile gösterilmiştir (20,21). Tüm bu çalışmalar aslen Moncrieff'in çalışmasında temel aldığı ve bir uyarının koku

şeklinde bir operatör tarafından kişiye küçük flakon şişe ya da kağıt üstünden koklatılması aracılığı ile gerçekleştirilmiştir (14).

Koku uyarılma potansiyelleri ve koku olay ilişkili potansiyellerinin keşfi ile klinik ve araştırma bilim dünyasının dikkatleri bu konu üzerine çevrilmiştir. Koku ile ilintili bozuklukların ortaya çıktığı farklı hastalık gruplarında yapılan çalışmalar ile özellikle hastalık tanısında ve tedavi izleminde kullanılabilir bir araç arayışı hızlanmıştır. Tüm bu çalışmalar ile birlikte özellikle koku sisteminin anatomik yapısı ve koku algılama mekanizmalarını aydınlatan çalışmaların azlığı araştırmacılar için zorlayıcı bir çalışma alanı daha oluşturmıştır. Koku reseptör genleri ve organizasyonlarına ilişkin çalışmaları ile Richard Axel ve Linda Buck, 2004 Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmışlardır (22).

İnsandaki koku sisteminin karmaşıklığını biraz olsun açıklığa kavuşturmak, bu sistemin nelerden etkilendiğini ortaya koymak ve sistemin yapılarının ya da sistemin genel performanslarının ölçümü için hangi yöntemlerin kullanılabileceği tezin bu bölümünde açıklanmaktadır. Tüm bunlara ek olarak özellikle Parkinson Hastalığı ile ilintili bilgiler de bu bölümde yer almaktadır.

2.1. İnsanda Koku Duyu Sistemi ile İlişkili Yapılar

İnsanda koku molekülünün algılanması ve bu verinin işlemlerden geçirilerek entegre edilmesi ve hafızaya aktarılması ile birlikte gerekli yanıtların oluşturulması pek çok yapıyı ilgilendirmektedir. Bu bölümde söz konusu yapılar gözden geçirilecektir.

Kokunun algılanması süreci, sinir sistemi için oldukça karmaşık sorunlar ortaya çıkarabilir. Bu sorunların ilki, kokuyu duyum sürecine götüren tek bir boyut olmamasıdır. Görme, işitme ve dokunma duyularını uyaran; ışık, ses ve basınç uyaranları ölçülebilir özellikleri olan uyaranlardır. Koku moleküllerinin ise koku sisteminde uyarılmaya yol açmaları dışında, açıkça görülebilen ortak bir noktaları yoktur. Koku sisteminin bir diğer farklı yanı da, algılanabilecek ve tanımlanabilecek koku molekülü sayısının belirli bir limit değeri olmadığıdır. Görme, işitme ve dokunma duyularında ise ışık, ses ve basınç spektrumu içerisinde bir uyarıcı ile sistemler uyarılabilmektedir. Kokulu moleküller 200-400 moleküler ağırlık aralığında yer

almaktadır. Ancak bu aralıktaki kokulu molekül sayısı sınırsız olarak görülmektedir. Bunun nedeni olarak da moleküler yapının çeşitliliği ve kimyasal, yapısal ve fiziksel olarak belirli bir grupta yer almamaları gösterilebilir.

Peki açık uçlu ve sonu olmayan bir uyaran setinin algılanması ve buna yanıt oluşturulması nasıl bir sistem tarafından gerçekleştirilmektedir?

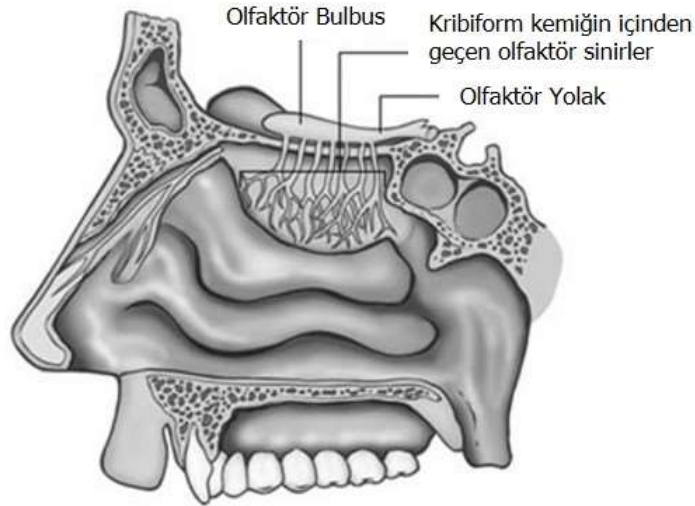
Bağıışıklık sistemine benzer olarak koku sistemi de oldukça fazla sayıda reseptör geni oluşturarak bu sorunu çözmektedir. Linda Buck ve Axel (22) tarafından yapılan çalışmalarda da özellikle fare genomundaki 30000 genden 1000 tanesi olfaktör reseptörler ile ilişkilidir. Ancak insan, yaklaşık 900 olfaktör reseptör gen dizilimine sahip olmasına karşın bunların %63 kadarı, dizilimlerinin kesilmesi nedeni ile psödogenler olarak adlandırılmaktadır (23). İnsanda, koku alma ihtiyacımızın azalmasına karşın yine de yaklaşık 300 civarında aktif olfaktör reseptör geni bulunmaktadır. Bu genler yaklaşık olarak 55-60 günlük döngülerde yenilenmektedirler. Bu kadar çok gen olması akıllara şu soruyu getirebilir: Görsel sistem yalnızca üç reseptör gen ile tüm renk spektrumunu algılayabilirken, işitsel sistem yalnızca koklea aracılığı ile ses spektrumunu algılayabilirken, koku sisteminde oluşan bu gen fazlalığının altında yatan nedir? Koku reseptör genlerinin hem koku algılama hem de koku algılamaya olanak sağlayan anatomik yapılarda aktif rol oynuyor olmaları bu sorunun yanıtını daha ilginç ve önemli hale getirmektedir.

2.1.1. Nazal Boşluk ve Olfaktör Epitel

Koku moleküllerinin olfaktör reseptörlere ulaşması için öncelikle nazal boşluğun üst kısımlarına doğru geçiş yapmaları gereklidir. Oldukça fazla damarlanmaya sahip bu boşluk nazal septum ile iki odacığa ayrılmaktadır. Çoğunlukla üç adet olan ve burnun iç yan duvarlarından boşluğa doğru uzanan yapılara nazal konkalar adı verilmektedir. Solunum sırasında burun içine giren havanın yaklaşık %5-15 kadarı olfaktör reseptör alanına ulaşmaktadır ve bu miktar bazı etmenlerden etkilenmektedir. Bunlar; soluk alma kuvveti, nazal boşluğun anatomisi, mukusun kalınlığı ile nazal valflerin büyüklüğü ve şekli olarak gösterilebilir (24). Ayrıca egzersiz, hiperkapni ve artan sempatik sistem aktivitesi nazal boşluktaki hava akışını etkileyebilmektedir (25). Yapılan çalışmalar ile uzun ve sürekli olarak burun içine hava çekme işleminin, kısa ve tekrarlı olarak burun

içine hava çekme işlemine göre olfaktör hassasiyetin optimize edilmesinde ve kokunun reseptör alanlarına ulaşmasında daha verimli olduğu gösterilmiştir (26–29). Ancak burun içine giren hava akış miktarı arttıkça hidrofilik bileşenlerin, azaldıkça ise hidrofobik maddelerin emilmesi için daha elverişli bir ortam yaratılmaktadır (30).

Olfaktör mukoza ise burun boşluğu içerisinde yerleşmiş, kokuların algılanması için özelleşmiş bir bölge olmasının yanı sıra olfaktör epitel ile lamina propria yapılarını da örtmektedir. Normal koşullarda burun boşluğunun superior ve posterior bölümünde, merkezi sinir sisteminin başlangıç koku alanı olan olfaktör bulbusa (OB) giden olfaktör sinirlerin içerisinden geçtiği kribiform kemiğin yakınında bulunur (Şekil 1). Ancak her zaman tümleşik bir yapıda olmayabilir. Burun orta duvarında (nazal septum) ve yan duvarında yani daha anterior ve inferior kısımlarda da olfaktör mukoza görülebilmektedir (31,32).



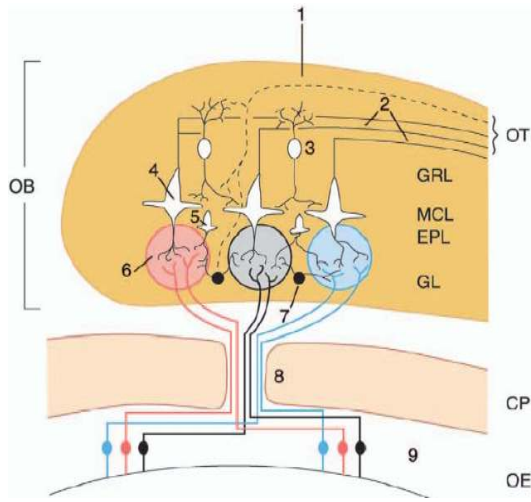
Şekil 1. Olfaktör mukoza ve kribiform kemiği de içeren burun kesiti¹.

İnsan burnunda her bir burun boşluğu için yaklaşık olarak altı milyon özelleşmiş reseptör hücresi olduğu düşünülmektedir (33). Bu reseptör hücreler burun boşluğunun

¹ http://www.neurosurgerypa.com/anatomy/neuro_bstm_cnerv_olfactory.html adresinden değiştirilerek kullanılmıştır (Erişim Tarihi: 2.1.2015)

üstlerinde yerleşmiş yalancı çok katlı epitelde destekleyici hücrelerin oluşturduğu bir matriks içine gömülüdür. Konkalar dahil burun boşluğundaki çoğu kemik ve kıkırdak doku mukus salgılayan solunum epitel ile kaplı iken, olfaktör alan ise temel olarak özelleşmiş bir bez olan Bowman bezinden salgılanan mukus ile kaplıdır (34).

Duyu nöronlarının aksonları olfaktör epitelini terk ederken demetler oluşturarak lamina propriayı superior ve posterior olarak geçerler. Böylece OB'a giriş yapmak üzere kribiform plakadaki açıklıklardan kafa tabanı boyunca uzanan fila olfactoria'yı oluşturan daha büyük demetçiklere dönüşürler. Olfaktör bulbusta ise aksonlar yeniden ayrışır ve olfaktör bulbusun mitral hücreleri ile sinaps yaptıkları özelleşmiş yapılar olan glomerüllere giriş yaparlar (Şekil 2).



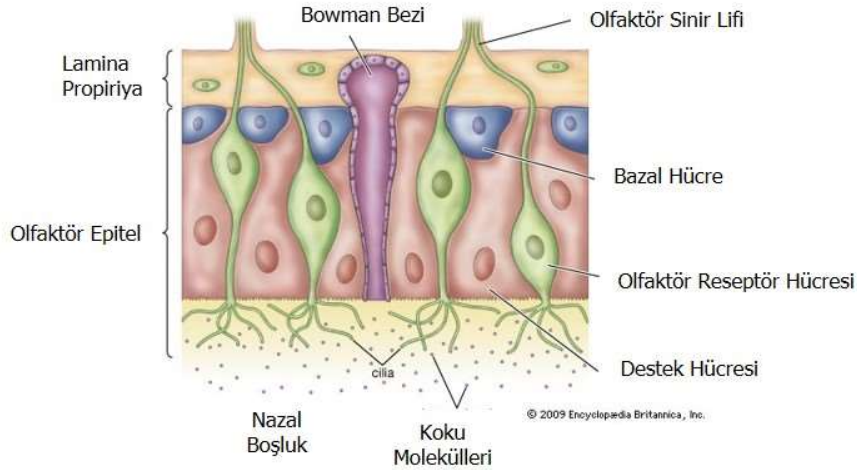
Şekil 2. Olfaktör bulbusu olan bağlantılar ve nöral katmanların şematik çizimi².

1- Efferent fiberler, 2- Mitral ve saçaklı hücrelerin aksonları, 3-Granül hücreleri, 4-Mitral Hücreler, 5- Saçaklı Hücreler, 6- Glomerüller, 7-Periglomeruler hücreler, 8-Kribiform kemik, 9-Olfaktör reseptör nöronları, OB-Olfaktör Bulbus, OE-Olfaktör Epitel, GRL-Granül hücre katmanı, MCL-Mitral hücre katmanı, EPL-Dış pleksiform katmanı, GL-Glomerular katman, CP-Kribiform Kemik ve olfaktör aksonları, OT-Olfaktör yolağı

Olfaktör epiteldeki (Şekil 3) olfaktör duyu nöronları bir çok olfaktör reseptör geninden yalnızca biri ile iletişime geçmektedir (22). Öte yandan bipolar olfaktör reseptör hücreleri ise sistemin birincil nöronları gibi davranarak, nazal boşluktan olfaktör

² Csillag 2005'den değiştirilerek kullanılmıştır.

bulbusa herhangi bir sinaps yapmadan uzanırlar. Her bir hücrenin apikal ucu topuza benzer çıkıntılara sahiptir ve bu çıkıntılar sayesinde siliyalar mukusa projekte olurlar. Embriyolojik olarak incelendiğinde bu hücrelerin olfaktör plakod kaynaklı oldukları ve bu nedenle merkezi sinir sistemi temelleri olduğu görülmektedir. Bipolar olfaktör hücreler oldukça küçük yapıdadır ve sinir sistemi içindeki en yavaş ve en ince iletim yapan aksonlardır. İnsanda hücre başına yaklaşık 25 siliya olduğu bilinmektedir. Destek hücreler ise epitelde ağır basan hücrelerdir. Görece daha büyük olan bu hücreler sayesinde reseptör hücreler birbirinden izole edilir, mukusun kimyasal dengesi ayarlanır, koku molekülleri deaktive edilir ve epitel yabancı ajanlardan korunur. Ancak bu hücrelerde siliya bulunmamaktadır. Mikrovillar hücreler adı verilen ve yüzey alanını arttıran yapılar ile mukusa ulaşırlar. Mikrovillar hücrelerin fonksiyonları tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın, birçok türde üst ve alt hava yollarında yer alan fırçamsı hücreler olarak görülmektedirler. Olfaktör epitelin zarar görmesi durumunda aynı yapıya sahip olan bazal hücre tarafından zarar görmüş olan reseptörün değişimine olanak sağlanır (35,36).



Şekil 3. Olfaktör epitelin blok şema olarak gösterimi³.

³ <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/427517/olfactory-epithelium> adresinden değiştirilerek kullanılmıştır.

2.1.2. Olfaktör Reseptörler

Olfaktör reseptör hücresindeki reseptör proteinleri, memeli genomundaki en büyük çoklu gen ailesindeki G-protein reseptör ailesinde yer almaktadır. İnsandaki fonksiyonel reseptör genlerinin sayısının 400'den az olduğu öne sürülmektedir (37). İnsan olfaktör reseptör gen ailesi büyük çoğunlukla 11. kromozomda ve diğer büyük çoğunluğu da 1., 6., ve 9. kromozomlarda yer alacak şekilde dağılmıştır (23). Linda Buck ve Richard Axel, 1991 yılında gerçekleştirdikleri ve kendilerine 2004 yılında Nobel getiren çığır açan çalışma ile olfaktör reseptör gen ailesinin ilk 18 üyesini ortaya çıkarmışlardır (22).

Memelilerde her bir reseptör hücresi yalnızca tek bir olfaktör reseptör ile iletişime geçse de bazı hücreler diğer tip reseptörler ile de iletişime geçebilmektedir. Bunun kaynağı olarak da hormon ve nörotransmitter aktivitelerinin değişimi gösterilmektedir (38). Aynı olfaktör reseptöre projekte olan bu hücreler, küresel yapıda olfaktör bulbusta yer alan ve ilk sinapsın gerçekleştiği glomeruli hücrelerine projekte olurlar (39).

Memelilerin koku iletiminde yer alan ikincil mesajcı yapı olarak karşımıza cAMP çıkmaktadır (40). cAMP'in temel fonksiyonu koku reseptörlerinden gelen sinyali yükseltmek ve olfaktör reseptör nöronların birincil nörotransmitteri olan glutamatın salgılanmasını sağlamaktır. Siklik nükleotid kapılı kanalların (CNG) açılması, sodyum ve kalsiyumun hücre içine geçişini başlatır. Kalsiyumun hücre içine girmesi ile ikincil bir depolarize edici reseptör akımı, reseptör nöronda dışarı yönlü bir klor akışı başlatır. Bu nörondaki yüksek klor konsantrasyonu nedeni ile klor için bir ters potansiyel indüklenmiş olur. Bu da hücre dışına klor geçişini ve depolarizasyon oluşumunu artırmaktadır.

Çoğu koku reseptör hücresi, adenil siklaz enzimini salgılamaktadır. Koku molekülünün gelişi ile siliya içindeki adenil siklaz aktivasyonu artmaktadır (41). Aslında insanlarda, bir koku molekülünün adenil siklazı ne kadar aktive ediyor olduğu o kokunun ne kadar şiddetli olarak algılanacağı ile korelasyon göstermektedir. Bazı olfaktör reseptör nöronları ise adenil siklaz salgılamazlar. Guanil siklaz veya siklik guanozin monofosfat (cGMP) gibi iletim enzimleri ile fosfodiesteraz (PDE2) enzimini uyarırlar. Bu nedenle farklı enzimler ve ikinci haberciler ile koku reseptörlerinin aktivasyonu söz konusu olabilmektedir.

2.1.3. Vomeronasal Organ

Memelilerin bir çoğu da dahil olmak üzere çoğu omurgalı "*Jacobson's Organ*" olarak da bilinen vomeronasal organa (VNO) sahiptir. VNO septum tabanında yer alır ve tüpe benzeyen bir şekle sahiptir. VNO özellikle çiftleşme aktivitesinin de içinde bulunduğu bir çok etkinlikte görev almaktadır. İnsanda ise bu organ gelişmemiş ve işlevini kaybetmiş olarak görülmektedir (42,43). Buna rağmen VNO'dan geriye kalan yapılar işlevlerini yerine getirecek hücre yapısına sahip olmasa da burun boşluğuna bağlanmaktadır. Öte yandan bu organa ulaşan herhangi bir nöral bağlantı bulunmamaktadır ve nöronların hayvanlarda ulaştıkları aksesuar olfaktör bulbus insanda gözlenmemektedir (44). VNO'a ait önemli yapıların rahim içinde 28.hafta sonunda kaybolduğu ileri sürülmüştür (45). İnsanda VNO'nın sahip olduğu genler psödogenlerdir ve çoğunun da işlevsiz olduğu gösterilmiştir (46).

2.1.4. Olfaktör Bulbus

Kribriform plakanın hemen üstünde frontal lobun ventral yüzünün altında konumlanan ve insanda her biri yaklaşık olarak 50 mm³ hacminde olan simetrik konumlu yumurtamsı şekle sahip iki yapıdır. Literatürde olfaktör bulbusun yalnızca koku iletiminde bir durak noktası olmadığı ve duyu girdilerinin nöral yapılar tarafından filtrelendiği ya da değiştirildiği kompleks bir yapı olduğu da görülmektedir (47). Olfaktör bulbusun en yüzeysel katmanına olfaktör sinir tabakası adı verilmektedir. Bu yapı bir çok miyelinsiz olfaktör reseptör hücre akson demetlerinin bir araya gelişi ile oluşur. Bir sonraki katman ise glomerular katman olarak bilinmektedir ve daha önce bahsedilen olfaktör glomerüllere sahiptir (Şekil 4). Genç bireyler olfaktör glomerüllerin binlercesine sahip iken, yaşla birlikte bu yapılar azalmakta ve 80 yaş üstünde ise gözlenmemektedir.

Olfaktör glomerul, olfaktör reseptör aksonları ile mitral ve saçaklı hücrelerin dendritleri arasındaki ilk sinapsı oluşturur. Ayrıca, lokal internöronlardan gelen işlemleri de alır. Her bir olfaktör akson tek bir olfaktör glomeruliye bağlanır. Mitral ya da saçaklı hücrelerden gelen primer dendritler de benzer şekilde tek bir olfaktör glomeruliye ulaşır.

- Olfaktör tüberkül
- Piriform korteks
- Amigdalanın anterior kortikal çekirdekleri
- Periamigdaloid bileşen
- Rostral entorinal korteks

Mitral ve saçaklı hücrelerin bir çoğu OB'dan çıkarak olfaktör yolağa ilerler. Görece düz olan bu yolak, OB'un arkasından frontal lobun altyüzünde yer alan ve olfaktör trigone olarak adlandırılan bölüme kadar ilerler. Burada yolak; median, orta ve lateral olfaktör lifler olmak üzere üç parçaya ayrılmaktadır. Diğer duyuların aksine olfaktör iletimde kortekse ulaşan lifler ipsilateral olarak ilerlemektedir.

Anterior olfaktör çekirdek (AOÇ) yapısının bazı bölgeleri beyin dışında bulunmakta ve olfaktör bulbustan gelen liflerden girdi almaktadır. Halen tam olarak tanımlanamamış bir bölge olmasına karşın bu kortikal yapı piramidal hücreleri de barındırmaktadır. Bu piramidal hücrelerin dendritleri hem mitral ve saçaklı hücreler ile sinaps yapmakta, hem de ters taraftaki AOÇ ve anterior komissür ve diğer beyin yapılarından da girdi alabilmektedir.

Birincil olfaktör korteks yapılarının tamamı hem birbirleri ile hem de hipokampus dahil diğer merkezi beyin yapıları ile oldukça karmaşık bağlantılara sahiptir. Ayrıca, olfaktör sistem ile hipokampus arasında sinaptik bağlantılar açısından diğer duyuların hiç birinin sahip olmadığı kadar direkt bağlantı bulunmaktadır. Geçen yüzyılda yapılan çalışmalarda dahi bu bulgulara rastlamak mümkündür. Beyin araştırmaları açısından klasik bir çalışma olan ve temporal lobların bilateral olarak çıkarıldığı vaka olan "H.M." vakasında; medial temporal lobta oluşan lezyon sonucu koku tanımlama ve ayırt etmenin bozulduğu ancak eşiğin bundan etkilenmediği gösterilmiştir (49,50).

Genel anlamda basitleştirilmiş bir özet yapmak gerekir ise; kokunun algılanması frontal lobta yer alan olfaktör bulbus ile gerçekleştirilirken, tanımlama, ayırt etme ve koku hafızası gibi işlemlerin temporal lobta gerçekleştirildiği söylenebilir. Her iki frontal lobun çıkarılması durumunda, aynı tarafta bir koku bozukluğu oluşacaktır. Sağ lobun çıkarılması durumunda ise, koku ayırt etme yeteneğini çift taraflı olarak bozacaktır. Literatürdeki bazı fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise koku işleme sırasında

sağ frontal lob aktivitesinin sola göre daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu durumun yüksek düzeyde analiz gerektiren kokular için sağ orbitofrontal korteksin daha baskın olmasından kaynaklanabileceği önerilmiştir (51).

2.1.6. Piriform Korteks

Piriform Korteks (PK), temporal lobun anteromedialinde yer alır. Armut şeklinde ve üç katmanlı bir yapıya sahiptir. Buraya lateral olfaktör yolaktaki çoğu sinirden gelen girdiler gelmektedir. Piramidal hücrelerin dendritleri birinci katmana ulaşırlar. Burada lateral olfaktör yolaktaki mitral ve saçaklı hücrelerin aksonları ile terminal oluştururlar. İkinci katmanda piramidal hücrelerin, hücre gövdeleri oldukça yoğun bir şekilde dizilmiş olarak yer almaktadır (52). Üçüncü katmanda da piramidal hücrelerin hücre gövdeleri yer almasına karşın, sayıca daha az ve daha az yoğun bir şekilde dizilmişlerdir.

PK'in, olfaktör bilgi iletiminde yalnızca bir aracı istasyon olduğuna dair öne sürülen bilgiler 1998 yılından sonra yapılan çalışmalar ile değişikliğe uğramıştır. Söz konusu çalışmalar ile PK'in kokusuz bir havayı soluma sırasında da tepki verdiği ortaya konmuştur (53). Ayrıca, kokunun sürekli olarak ortamda bulunmasına alışılması (54,55), kokunun hoşluğuna olan tepkiselliği (56), kokuya karşı dikkat (57), koku tanımlama hafızası ve ilişki kurma (58,59) ile olan ilişkileri de gösterilmiştir. Son dönemde Li tarafından yapılan fMRG çalışmasında ise kokunun algısal olarak öğrenilmesinde destekleyici olduğu da gösterilmektedir (60).

2.1.7. Amigdala

Özellikle yapılan uyarılma potansiyelleri çalışmalarında amigdalanın, olfaktör işleme ile ilişkili olduğu gösterilmesine karşın buna nasıl katkı yaptığı henüz aydınlatılamamıştır (61). Temporal lobun anterior kısmında yer alan bu yapı genel olarak dört anatomik bölgeye ayrılmıştır. Bunlar;

- Kortikomedial çekirdekler; Olfaktör bulbustan gelen çıktılarının çoğunu alan yapıdır. Periamigdaloid alan, anterior ve posterior kortikal nüklei, lateral olfaktör yolak çekirdeği ve medial çekirdek bu bölgede yer almaktadır.
- Lateral çekirdek
- Basolateral çekirdekler
- Santral çekirdekler.

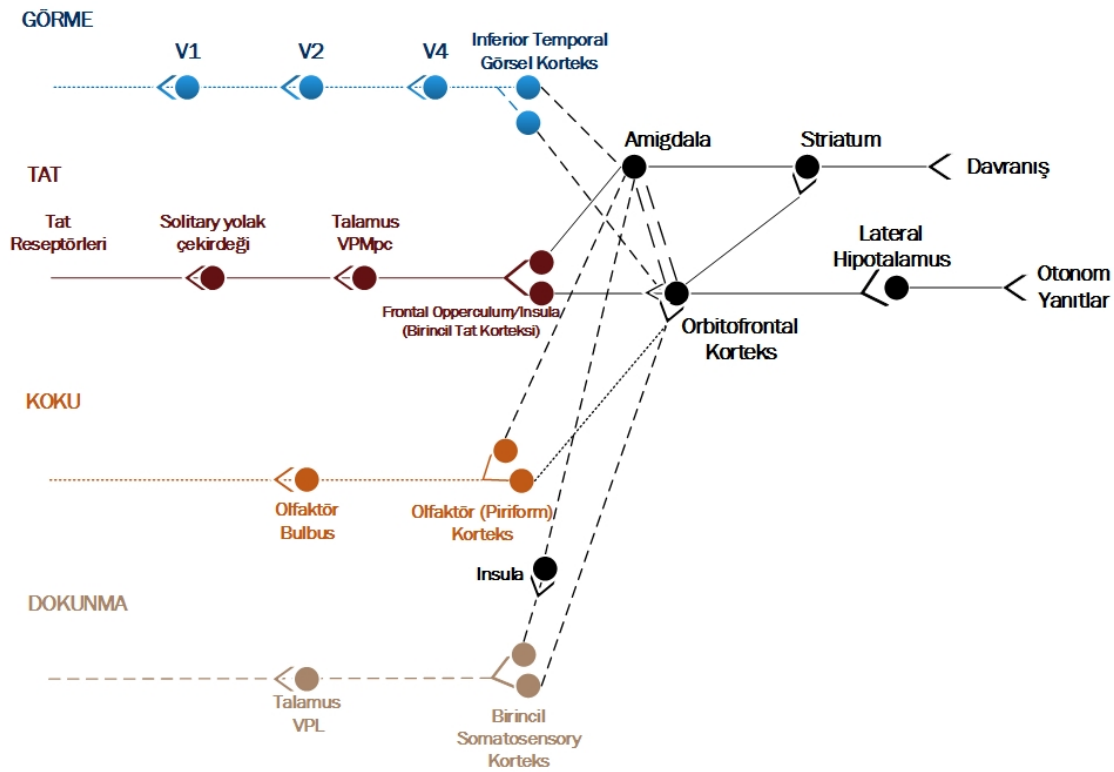
Amigdalanın, kokunun hoşluğu ile aktive olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu durum tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (62). Anderson ve ark. tarafından yapılan araştırmada amigdaladaki aktivasyonu sağlayan şeyin kokunun duygusal anlamda hoşluk yaratan yapısından ziyade şiddeti olduğu öne sürülmüştür(63). Winston ve ark. ise nötral kokuların farklı şiddetlerini çalışmışlar ve bu kavramı test etmişlerdir (64). Bu çalışma ile amigdalanın nötral kokularda aktive olmadığı, yalnızca hoş ya da hoş olmayan kokuların yüksek şiddetlerinde aktive olduğu gösterilmiştir. Buchanan ve ark. subjektif testlerden Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi (UPSIT) kullanarak yaptıkları çalışmalarında, amigdalası zarar görmüş kişilerin kokular ile isimlerini eşleştirmede sorun yaşadıklarını göstermişlerdir (65).

PK ile benzer olarak amigdalanın da koku ile görsel sinyaller arasında öğrenmeye yardımcı olduğu öne sürülmüş ancak uzun erim depolanma ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (66,67). Amigdalanın, koku hafızasının duygusal kısmı ile ilişkili olabileceği ve bunun kokusal olmayan sinyallerden daha önemli olabileceği ve bu nedenle de amigdala ile limbik sistemin diğer yapıları arasında güçlü bağlar olabileceği öne sürülmüştür (68).

2.1.8. Orbitofrontal Korteks

Orbitofrontal korteks (OFK) prefrontal kortekste yer alan ve dorsomedial talamik çekirdeklerin medial bölümünden gelen liflerin iletimini alan bir bölgedir. Frontal lobun taban yüzeyinde, göz çukurlarının en üst kısmında bulunmakta ve medial girus rektus ve lateral agranular insulayı içine almaktadır. Konumu nedeni ile özellikle travma ve tümör gibi patolojilerden etkilenmektedir. Öte yandan konumu nedeniyle frontal lob ile ilintili, vasküler ve nörodejeneratif hastalıklardan etkilendiği düşünülmektedir. Olfaktör tüberkül, priform korteks, amigdala ve entorinal korteks ile çift yönlü iletişim halindedir.

Görme, dokunma, tat ve hipotalamik alanlardan gelen bilgilerin entegrasyonu için ilgili yapılarla farklı bağlantıları bulunmaktadır (69) (Şekil Şekil 5. Orbitofrontal korteksten geçen görme, dokunma tat ve koku yollarından bazılarının şematik gösterimi.). OFK'nın medial alanlarının pasif koklama ve koku algılama ile ilintili işlevleri olduğu, daha rostral kısımlarının ise daha yüksek işlem gerektiren koku hafızası ya da koku tanımlama gibi işlevler ile ilintili olduğu gösterilmiştir (70). OFK'ı etkileyebilecek bir lezyon sonucunda, koku ve tat tanımlanması ve ayırt edilmesinde sorunlar olabilecektir.



Şekil 5. Orbitofrontal korteksten geçen görme, dokunma tat ve koku yollarından bazılarının şematik gösterimi.

2.1.9. Serebellum

Serebellum koklama sırasında önemli bir rol oynamaktadır. Olfaktör alana gelecek olan doğrudan hava akımları yaratabileceği gibi; koklama miktarının şiddetini, kokunun hoş olup olmaması ile ilişkili olarak belirler (53). Bunun yanında serebellum koklama aktivitesinden bağımsız olarak koku molekülleri ile uyarılabilmektedir. Bu durum serebellumun duyu ve motor fonksiyonların koordinasyonunda çok önemli bir rolü

olduğunu göstermektedir. Ayrıca serebellumun kokuyu tanımlama işlemi ile de ilintili aktivasyonu olduğu öne sürülmüştür (55). Serebellar ataksilerin bazılarında koku duyusu ile ilintili bozulmaların olduğu bilinmektedir. Ancak bu durumun serebellum kaynaklı olup olmadığına dair bulgu bulunmamaktadır.

2.2. Koku İşleme ve Merkezi Sinir Sistemindeki Kodlama Mekanizmaları

Koku molekülleri, tipik olarak küçük ($<300 \text{ Da}^5$), mikro molar düzeyde protein bağlama kapasitesi olan hidrofobik ve lipofilik moleküller olarak tanımlanabilir. Koku molekülleri olfaktör siliyalardaki reseptörleri aktive etmeden ve buraya ulaşmadan önce, olfaktör mukozanın su bazlı mukusunu aşmak zorundadır. Bazı durumlarda koku bağlayıcı protein olarak da adlandırılan çözülebilen proteinler yardımı ile mukusu aşarlar (71). Özel proteinler, reseptörlere ulaşacak olan koku molekülü sayısını filtreleme görevi de görmektedir. Günlük hayatta sanılanın aksine insan burnu oldukça düşük derişimlerdeki kokuları alabilmektedir. Asıl önemli olan burun boşluğuna ulaşan molekül sayısı değil, molekülün fiziko-kimyasal özelliğidir. Örneğin balık kokusu diğer bir deyişle trimetilamin, bazı kişilerce milyarda birlik bir derişimde bile algılanabilmektedir. Benzer şekilde menekşe kokan bir madde olan β -ionine molekülü trilyonda onluk bir derişimde dahi algılanabilmektedir (72).

Olfaktör sistemin, koku algısı oluşturmak üzere moleküler bilgileri işleme ve çözmesi oldukça karmaşıktır. Benzer kimyasal yapıdaki moleküller hatta stereoizomerler birbirinden farklı kokulara sahiptir. Öte yandan birbirine hiç benzemeyen yapıdaki moleküller ise birbirine benzer kokulara sahiptir. Koku molekülleri genel olarak birden farklı tip reseptörler ile tanımlanır. Tek bir reseptör ise yapısal olarak farklılaşmış bir çok uyararı tanımlayabilmektedir. Bu nedenle, koku moleküllerinin yarattığı uyarımı alacak reseptörlerin eşsiz bir kombinasyon ile aktive olması ve işlemler ile bunu gerekli merkezlere ulaştırması beklenmektedir. Diğer duyu sistemleri gibi koku sistemi de arka planda var olan kokulardan gelen moleküllerin sürekli bir uyarıya yol açmaması ve yeni gelen kokuyu daha belirgin hale getirmek için çeşitli filtreleme ve adaptasyonlar yapar.

⁵ Dalton Birimi (Da): Atomik kütle birimidir. Bir karbon atomunun kütesinin 1/12'sine eşittir.

Farelerin aksine insanlar, trigeminal bir uyarım olmadığı sürece kokunun nereden geldiğine dair bir bilgiye sahip olamamaktadır (73). Öte yandan çiğneme ya da yutkunma sırasında da, ağızdan nazofarenkse doğru giden koku moleküllerinin olfaktör reseptörleri uyarımı gerçekleşmektedir (74). Bu şekilde özellikle yemek yerken, yiyeceklerin tadını ve aromasını daha iyi bir şekilde almamız mümkün olmaktadır.

2.3. Sağlıklı Bireylerde Koku Almayı Etkileyen Faktörler

Olfaktör sistemin plastisitesi düşünüldüğünde, bazı bileşiklerin sistem üzerinde değişikliklere yol açması mümkün görünmektedir. Buna rağmen bazı koku moleküllerine maruz kalınarak yapılan koku eğitimi ile koku alma fonksiyonu olumlu olarak değiştirilebilirken, bazı maddeler tam ters etkiler yapabilmektedir (75). Normal koşullar altında koku alma fonksiyonuna etkide bulunan subjektif ve objektif değişkenler aşağıda belirtilmeye çalışılmıştır.

Seçici Anosmi: Genetik bir alt yapısı olduğu düşünülen bir durumdur ve başka bir koku kaybı yokken, bir ya da bir kaç koku molekülünün algılanamaması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu durum kazanılmış anosmi ile karıştırılmamalıdır. Seçici anosmi durumu genel olarak toplumun büyük bir çoğunluğunda var olan ve çoğunlukla kişilerin bunun hiç bir şekilde farkına varmadıkları bir durumdur. Özellikle araştırmacılar tarafından, bir koku molekülüne karşı azalan hassasiyet olarak tanımlanması yeni bir terim olan seçici hiposmi'yi ortaya çıkarmıştır.

Seçici anosminin bir çok farklı türü bulunmaktadır. Misk kokusuna özgü anosminin, özellikle otozomal çekinik olarak taşındığı düşünülmektedir. Kafkasyalıların %7'sini etkilediği ama siyahileri etkilemediği ortaya konmuştur (76). Bugüne kadar bunun genetik kaynağı tanımlanamamıştır. Seçici anosmi ile ilintili örnekler çoğaltılabilir.

Kör koku: Beyinde bilinçli bir algılama olmaksızın, eşik altı bir kokunun farkedilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Koku körlüğü (anosmi) ve seçici anosmiden farklı bir terimdir. Bu tanıyı test etmek adına fMRG yöntemi ile estratetrenyl asetat maddesinin düşük ve yüksek derişimleri kullanılarak beyin aktivasyonu incelenmiştir (55). Katılımcılar ortamda herhangi bir koku almadıklarını sözel olarak dile getirmelerine rağmen, zorlanmış seçim yapmaları istenen durumlardaki tahminlerinin yüksek

derişimde daha iyi olduğu gösterilmiştir. Öte yandan her iki derişim için de sağ orbitofrontal kortekste fMRG ile anlamlı beyin aktivasyonları görölmüştür.

Yaş: Genel olarak 65-80 yaş aralığındaki bireylerin yarısının koku alma fonksiyonlarında düşüş olduğu, 80 yaşın üstündeki bireylerin ise $\frac{3}{4}$ 'ünün anlamlı olarak koku fonksiyonlarında da bozulma olduğu gösterilmiştir (77). Ancak her koku molekülü için aynı bozulma durumları geçerliliğini korumamaktadır. Özellikle koku molekülüne karşı olan eşik, koku molekülünün derişimi ile ilintili olan işlevler gibi etmenlerden etkilenebilmektedir. Yapılan bir çalışmada 50 yaşın üzerindeki sağlıklı kontrollerin hoş olmayan kokuyu tanımlarının, hoş olan kokuyu tanımlamalarından daha kolay olduğu gösterilmiştir (78). Yaşa bağlı olan koku tanımlama becerisinin durumunu test etmek, zorlanmış seçimler içeren koku tanımlama testleri ile mümkün olmaktadır.

Olfaktör epitelde oluşan yaşa bağlı etkilerin yanında özellikle çevre kirliliği, bakteriler, virüsler ve toksinler gibi dış etmenlerin yapı bütünlüğüne zararları da tartışılmaktadır. Yine de yaşa bağlı olarak koku duyusundaki bozulmaların nedenlerini;

- Protein sentezi azalan bir epitel
- Daha az nörotrofik faktör
- Değişmiş damarsallık
- Azalmış mitoz aktivitesi
- Mukozalar arasında azalan kan akışı
- Artmış mukus viskozitesi
- Artan sekresyon bezleri aktivitesi ve lenfotik atrofi
- Merkezi sinir sisteminde oluşan olası nörodejeneratif hastalıklar

olarak açıklamak mümkün olabilmektedir. Yapılan çalışmalar ile özellikle yaşa bağlı koku kayıplarının nedenleri halen aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Hormonal Faktörler: Genel olarak kadınların koku duyusu ile ilintili performansları koku tanımlama, ayırt etme, algılama ve hafıza bileşenlerinde erkeklerden daha iyi olarak görölmektedir. Bu farklılık, diğer kültürlerde de görölmektedir (79,80). Ancak kadın ve erkeklerin koku duyusundaki bu farklılığın nedeni halen tam olarak aydınlatılamamasına rağmen üreme hormonlarının genel bir etkisi nedeni ile olduğu düşünölmektedir.

Ergenlik öncesinde yapılan koku tanımlama testlerinde kızların erkeklerden daha üstün olmaları ancak ergenlik sırasında bu farkın ortadan kaybolması bu nedenselliği destekler niteliktedir. Menstrual döngü sırasında yapılan algılama performans testlerinde üç tepe noktası görülmektedir. Bunlar; Mid-luteal faz boyunca, luteinizing hormonun salgılanma sürecinin ortası ve mensturasyonun ikinci evresidir (81). Bununla birlikte özellikle hamileliğin ilk üç aylık dönemde artan koku hassasiyeti ilintili raporlar (82) bulunmaktadır. Ancak bu konudaki deneysel verilerin sonuçları henüz tartışmalıdır (83).

2.4. Koku Duyusunun Değerlendirilmesi

Bu bölüm içerisinde bireylerin, koku performanslarının hangi yöntemler ile ölçülebileceği ve bu testlerin uygulanmasındaki avantaj ve dezavantajlardan bahsedilmiştir. Genel olarak kemoduyusal problemleri olduğu yönünde kliniğe başvuran bireylerin %57,7'si hem tat hem de koku kaybı yaşadıklarını, %20,4'ü koku kaybı yaşadıklarını, %10,4'ü tat ve koku ile ilintili bozukluklar yaşadıklarını, %8,7'si ise tat kaybı yaşadığını belirtmektedir. Ancak bu başvuranların gerçek problemlerinin dağılımı incelendiğinde ise; %2,5'inin hem tat hem de koku kaybı yaşadığı, %68,4'ünün koku kaybı yaşadığı, %28,5'inin tanımlanabilen bir koku ya da tat bozukluğu olmadığı, %1 den azının ise tat kaybı yaşadığı belirlenmiştir (84). Aslında tat ile ilgili şikayetlerin retranasal koku yolu nedeni ile oluştuğu ve bununla birlikte bireylerin aslen var olan problemlerinin tanımını net olarak belirleyemedikleri görülmektedir.

Psikofiziksel testler ile kemoduyusal problemin derecesi ve varlığı ortaya konabilmekte, bozulma tanımlanabilmekte ve zaman içinde işlevsellik takip edilebilmektedir. Ancak bununla birlikte bu testlerin, uygulanan kişi tarafından yönlendirilme olasılığı da bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle adli durumlarda bireyin yönlendirmesinden etkilenmeyecek bir testin gerekliliği aşikardır. Elektrofizyolojik testler ile bireyin yönlendirmesinden etkilenmeyen elektrofizyolojik sinyaller ya da aktiviteler elde edilebilmektedir. Özellikle kemoduyusal alanda çalışan bilim insanları subjektif ve objektif test ayrımı yapılmasını doğru bulmamaktadırlar (48). Kemoduyusal testleri uygulanma şekillerine göre üçe ayırmaktadırlar: elektrofizyolojik, psikofiziksel ve psikofizyolojik testler.

Psikofiziksel testler temel olarak; bireyin kokunun şiddetinin değiştiğini, kokuyu tanımlamaya çalıştığı ya da kokuyu algılamaya çalıştığı bir süreci içermektedir. Bu süreçte birey geri bildirimler vermek zorundadır. Elektrofizyolojik testlerde ise bir koku uyarısına karşılık olfaktör epiteldeki (EOG-Elektroolfaktogram) ya da saçlı deriden beyin elektriksel aktiviteleri (CSEP-Kemoduysal uyarılma potansiyelleri) kaydedilerek değerlendirme yapılmaktadır. Genel olarak özel uyarın gönderim ekipmanlarına ve kayıt cihazlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Psikofizyolojik testler ise koku uyarısına karşın otonomik yanıtların değerlendirilmeye çalışıldığı testlerdir. Özellikle kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı ya da galvanik deri yanıtları bu testlerde kullanılan parametrelerdendir. Ancak bu yöntemlerin en büyük dezavantajları koku dışındaki diğer duyu sistemlerinden gelen girdilerden etkilenen yanıtlara göre değerlendirme yapılmasıdır.

Koku testlerinin bir çoğu ile bozukluğun olduğu anatomik bölgeyi ortaya koymak oldukça zordur. EOG ile zaman zaman periferik sistemde oluşan hasarlanmalar görülebilmekte iken fMRG ve CSEP ile, oluşan koku kaybının burundan, epitelde, koku yolağından ya da daha merkezi bir sistemden dolayı oluşup oluşmadığı anlaşılamamaktadır.

Koku Uygulama Prosedürleri

Koku duyusunun değerlendirilmesi için herhangi bir yorum yapmak için, kokunun kişiye güvenilir bir şekilde gönderilmiş olması gerekmektedir. Bu gönderimler için farklı yöntem arayışları yüzyılı aşkın bir süredir devam etmektedir. Draw tube olfaktometre (85); koklama şişeleri (86,87); kokulu cam ve tahta çubuklar, keçeli kalem şeklindeki kalemler, alkollü mendiller ya da kurumuş kağıtlar (88–92), plastik sıkılabilir şişeler (93–96), kokusuz hava gönderildiğinde koku püskürten şişeler (97), kazı ve kokla şeklinde koku kapsülleri (98), ve hava ile seyreltilen olfaktometreler (99–105) ile koku sunumları yapılmaya çalışılmıştır. Tüm bu yöntemler koku koklama üzerine kurulmuşlardır. Bunun yanında var olan ve ağız içine kokulu granüllerin bırakılmasıyla yapılan ve retranasal koku alma adı ile anılan yöntem (106) dışında damar içine gönderilerek (107) de koku duyumu sağlanmaya çalışılmıştır.

2.4.1. Psikofiziksel Testler

Günümüzde duyu işlevselliğinin kantitatif ölçümler ile yapıldığı ve kişiden sözel ya da bilinçli bir tepki alınan işlemler genel olarak psikofiziksel testler olarak adlandırılmaktadır. Koku tanımlama puanlarının; algılama ve ayırt etme ile korelasyon içinde olması nedeni ile genel olarak basit tanımlama testleri ile koku duyusu değerlendirilmektedir (108). Ancak bir çok koku problemi bilateral olduğundan ötürü, koku testlerinin de her iki burun deliğine uygulanması daha verimli sonuçlar elde edilmesi açısından önem arz etmektedir.

Koku tanımlama testleri

En sık kullanılan yöntemler kokunun isimlendirilerek tanımlanması, evet/hayır tanımlama testleri ve çoklu seçim tanımlama testleridir. Özellikle klinikte koku duyusunun değerlendirilmesinde kullanılan başlıca testler UPSIT (98,109), Sniffin' Sticks (89), Q-SIT (110), B-SIT (111) ve koku diskleri testi (112) olarak gösterilebilir. Tüm koku tanımlama testlerinin ölçümlerinin etkilendiği ortak faktörler incelendiğinde, ilk bileşen olarak kültürel farklılık ön plana çıkmaktadır. Daha önce bahsi geçen tüm testlerde farklı kültürlerde farklı sonuçlara ulaşılmıştır.

Koku ayırt etme testlerinde de bireylerin aslında kokuları tanımlamaları istenmese de, ayırt etme işlemi yapabilmek adına bir tanımlama söz konusu olduğundan tanımlama testlerine benzer olarak değerlendirilmektedir. Klinik ve araştırma amaçlı çalışmalarda da sıklıkla benzer ilişkiler göstermektedirler. Genel olarak iki kokudan hangisinin farklı olduğu temeline dayanmaktadır (49,113).

Koku Eşik Testleri

Algılanabilen ya da fark edilebilen en düşük çözelti derişimine sahip kokuların birey tarafından miktar farklarının tanımlanması temeline dayanmaktadır. Ayırma ya da ayırlama eşiği olarak da değerlendirilebilecek bu eşik, kokunun miktarındaki en küçük değişikliğin güçlü ya da zayıf olarak tanımlanması anlamına da gelmektedir (114). Ancak çoğunlukla bu ayırlamadan ziyade kokunun varlığının algılanması temelindeki testler kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan neredeyse tüm koku eşik testlerinde bireye bir koku koklatılmakta, daha sonra iki ya da üçlü (bir veya ikisi kokusuz) setler halinde kişiye sunulan kokulardan herhangi bir koku algıladığında yanıt vermesi

sağlanmaktadır. Genellikle algılama limitine düşme ya da merdiven metodu ile eşik seviyesi belirlenmeye çalışılmaktadır.

2.4.2. *Elektrofizyolojik değerlendirme*

Elektroolfaktogram

Bir koku molekülü reseptör hücrelerinde bir aktivasyona neden olmaktadır. Bu aktivasyon çeşitli potansiyel değişiklikleri nedeniyle gerçekleşmekte olsa da olfaktör epitelin yakınına yerleştirilen elektrot(lar) aracılığı ile ölçülebilmektedir. Üretilen potansiyelin ismi elektroolfaktogram olarak adlandırılmakta ve uyaran derişiminden etkilenmektedir. Öte yandan az da olsa adaptasyon gösterdiği de literatürde belirtilmiştir (115). EOLFG⁶ ölümden hemen sonra ve farmasötik ajanlar ile aksonal iletim durdurulsa dahi kaydedilebilir olduğundan ötürü, EOLFG sonuçları oldukça dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır(116). Yöntem oldukça girişimsel bir yöntem olup aynı zamanda uyuşturulmamış bir burunda epitelin yakınına yerleştirilen elektrotların hastalar tarafından tolere edilmesi oldukça güç olmaktadır. Bu nedenle alternatif yöntem arayan Wang ve ark., burnun üst tarafına yerleştirilen yüzey elektrotları ile EOLFG arasında güvenilir bir ilişki elde etmişlerdir(117). Ancak elde edilen potansiyellerin genlik değerleri EOLFG’de elde edilenlere göre oldukça düşük seviyededir.

Kemoduyusal Uyarılma ve Olay İlişkili Potansiyeller

Uyarılma potansiyelleri, bir dış uyarının yol açtığı ve duyu işleme sürecinin ilk basamaklarında meydana gelen olayları yansıttığı düşünülen beyin elektriksel potansiyel değişimleridir. Olay ilişkili potansiyeller ise özellikle duyu işlemlenin ileri basamaklarını büyük nöronal toplulukların aktivitesi ile ortaya çıkan elektriksel alan değişimleri ile yansıtmaktadır(118). OİP’ler özellikle duysal olmayan mental durumdan oldukça fazla etkilenirken, UP’lerinde bu etkilenme oldukça azdır.

⁶ Elektroolfaktogram genel olarak EOG şeklinde kısaltılarak kullanılsa da, elektrookülografi ile karışmaması açısından bu tez kapsamında EOLFG olarak kısaltılmıştır.

Kemoduyusal potansiyeller (CSEP ve CSERP); özellikle duyunun algılanması sürecinde kortikal yapılardan geldiği düşünölen ve güvenilir bir şekilde saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar ile güvenilir bir şekilde kaydedilebilen potansiyellerdir(119). Kafa derisinden kaydedilmesi nedeni ile oldukça zayıf genlikler oluşun bu sinyallerin güçlendirilmesi için basit yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri, birden fazla uyarım/çoklu uyarım yaparak her bir uyarım için oluşun potansiyel değişimini aynı zaman eksenine getirip bunların ortalamasını almaktır. Burada bir diğer amaç aslında beynin sürekli olarak oluşturduğu arkaplan aktivitesini zayıflatmaktır. Genel olarak UP ve OİP gibi beyin salınımları belirli bir zaman aralığında oluşmakta iken, EEG’de gözlenen diğer sinyaller periyodik veya zamana kilitli değildirler. Ortalama alma ile diğer salınımlar elemine edilmektedir (120). Bu noktada birden fazla yapılan uyarımlarda, gerçekten uyarının gönderileceği anın senkronize edilmesi problemi karşımıza çıkmaktadır. Bu problem; koku uyarılarını 100 ms’den kısa bir sürede burun içine gönderebilen olfaktometrelerin üretilmesi ile aşılış olmasına karşın olfaktometrelerin yanında getirdiği bazı ögelere dikkat edilmelidir. Örneğin; sistem normal şartlarda stabil bir hava akışı içerisinde yalnızca molekül değişikliği yaparak uyarımı gerçekleştirmek üzere dizayn edilmiştir, ancak kalibrasyon yapılmadığında trigeminal ya da taktıl bir uyarın oluşturulması ihtimali oldukça artmaktadır.

İşitsel, görsel ve dokunsal uyarımlar ile karşılaştırıldığında kokuya ilişkin ya da kemoduyusal beyin yanıtlarının zamanlarında 100-200 ms dolaylarında bir gecikme olduğu görölmektedir. Bu gecikmenin hem reseptör alanındaki mekanizmalardan kaynaklandığı hem de burun içinde koku molekülünün reseptör alana ulaşması için gereken zamanlardan kaynaklandığı düşünölmektedir.

2.4.3. Görüntöleme Yöntemleri

Görüntöleme yöntemleri ile koku duyusunun değeriendirilmesi yapısal ve fonksiyonel olmak üzere iki ayrı amaçla yapılmaktadır.

Yapısal görüntöleme için hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de manyetik rezonans görüntöleme (MRG) yöntemleri kullanılmaktadır. BT ile özellikle burun içindeki yapı ve dokular, paranasal sinüsler, anterior kafa tabanı ve nazo farinks koronal ve aksiyel olarak görüntölenebilmektedir. Ancak olfaktör yolak ve bulbus görüntölemesi için MRG

kullanılmaktadır. MRG ile elde edilen görüntüler çoğunlukla BT görüntülerinden daha iyi olmaktadır. Burun içindeki yapılar ile ilintili bir bozukluk düşünüldüğünde BT; merkezi sinir sistemi ile ilintili bir bozukluk düşünüldüğünde ise MRG yönteminin tercih edilmesi daha etkili olmaktadır.

İşlevsel olarak koku duyusunun değerlendirilmesinde ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG), Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT) gibi yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir.

Pozitron Emisyon Tomografisi

PET ile beyin fonksiyonları doğrudan ölçülmemektedir. Ancak kullanılan uygun işaretleyici malzeme ile hangi yolların o işleve dahil olduğunu göstermek mümkün olabilmektedir. Örneğin ^{18}F -2-deoksiglukoz (^{18}FDG) serebral glukoz metabolizmasını araştırmak için kullanılırken, H_2^{15}O ise serebral kan akımının ölçümünde kullanılmaktadır. Bu yöntemde genel olarak özelleşmiş bir bileşik, pozitron yayıcı bir izotop ile birlikte kana enjekte edilmektedir. Kararlı halde olmayan bu izotoplar, dokudaki negatif yüklü elektronlar ile çarpışıp yok olan pozitron yayarlar. Bunun bir sonucu olarak da her bir çarpışmada iki ayrı ve çarpışmanın ters yönünde foton salınımı oluşmaktadır. Koku duyusu izleminde başın çevresine konumlandırılan algılayıcı sistemler (dedektör) ile bu fotonlar yakalanarak bir görüntü oluşturulmaya çalışılmaktadır. PET yönteminin özellikle nöronal aktiviteyi tam olarak gözleyebilecek kadar hızlı olmaması (tarama zamanı yaklaşık 10 saniye) nedeni ile bu tip gözlemlerde yerini fMRG'ye bırakmasına karşın, özellikle dopamin reseptörleri ve presinaptik dopaminergic terminallerin dopamin depolama kapasitesi gibi özelleşmiş bir ölçümü yapabilen yegâne sistemdir. Buna ek olarak kafa tabanındaki yapıların işlevselliği ile ilgili en net bilgi yine PET tarafından sağlanabilmektedir.

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

fMRG, çoğunlukla beyin oksijenlenme seviyesine bağımlı (BOLD) teknikler ile ölçüm yapmaktadır. BOLD tekniğinde, oluşan bir nöronal aktivitenin komşularında da taşınan oksijen seviyesinde bir değişikliğe yol açtığı ve bu değişim dolayısıyla da manyetik alan

farklılıkları oluştuğu mantığı kullanılmaktadır. PET yöntemine göre girişimsel olmamakla birlikte daha iyi bir uzaysal çözünürlük de sağlamaktadır.

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT)

PET yöntemi ile oldukça benzer bir yöntemdir. PET yöntemindeki izotoplara kıyasla daha düşük maliyetler ile üretilebilen ve yalnızca tek bir foton salınımına yol açan radyonüklidler ile gerçekleştirilmektedir. SPECT ile elde edilen görüntünün uzaysal çözünürlüğü PET'e kıyasla 3-4 kat daha kötüdür. Bunun yanında radyonüklidlerin yarı ömürleri⁷ daha uzun olduğundan, görüntülemenin süresi de daha fazladır.

Koku duyusunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler ile ilintili yapılan çalışmalar hakkında detaylı bilgilere tartışma bölümünde değinilmiştir.

2.5. Koku Duyusu İle İlintili Bozukluklar

Koku duyusundaki bozukluklar da diğer duyu sistemlerindeki bozukluklara benzerlik göstermektedir. Koku duyusunun tamamen yitilmesi ya da bazı kokuları alabilme ancak çoğunu alamama durumu "anosmi" olarak tanımlanmaktadır. Kokuya karşı hassasiyetin azalması durumu "hiposmi" ya da "mikrosmi" olarak tanımlanmaktadır. "Disosmi" bozulmuş koku duyusunu işaret etmektedir. Bununla beraber bazen "parosmi" olarak, pis kokulu bir koku duyulması durumunda ise "kakosmi" olarak adlandırılmaktadır. "Fantosmi" ise koku sanrıları olarak tanımlanırken, "koku agnozisi" ise normalde kokuyu algılayabilen ve ayırabilen kişilerin kokuyu tanımlayamamaları durumu olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle uzun dönem bir kokuya maruz kalınması geçici ancak uzun süreli anosmiye yol açabilir. İzlandalıların sülfür gazına karşı kör olmasının sebebi, yerel su kaynaklarının tamamında sülfür bulunması olarak gösterilmektedir. Normal yaşantılarından ayrıldıklarında bir kaç gün içerisinde sülfür kokusuna karşı olan normal algıları geri dönmektedir. "Hiperosmi" ise bir ya da bir kaç

⁷ Yarı ömür / Yarılanma süresi: Radyoaktif bir izotopun bir özelliğinin yarıya indiği süre olarak tanımlanmaktadır.

kokuya karşı gelişmiş olan koku hassasiyetini tanımlamaktadır. Tüm bu bozukluklar doğuştan olabileceği gibi sonradan çevresel etmenler ile ya da çeşitli sarsıntılar ile oluşabilmektedir.

2.6. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından yayınlanan "An Essay on the Shaking Palsy" isimli yayında tanımlanmıştır (121). PH etiyolojisi halen açıklığa kavuşturulamamış, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (122). Nörodejeneratif hastalıklar göz önüne alındığında Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci hastalık olarak gösterilmektedir. De Lau ve Breteler, Parkinson hastalığının normal toplum prevalansının yüzbinde 360 ve 55 yaş üzerindeki toplumda ise %1 olduğunu belirtmektedirler (123). Ancak özellikle ülkeden ülkeye ve kültürden kültüre hem popülasyonun yaşı hem de hastalığı bildirme oranları değişmekte olduğundan bir genelleme yapılması çok mümkün görülmemektedir. Türkiye'de yaklaşık olarak 100.000 dolayında Parkinson hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ancak 5-10 yıl içerisinde bu sayının ikiye katlanabileceği ihtimali üzerinde de durulmaktadır. Türkiye'deki prevalansın 111/100.000 olduğu bildirilmiştir (124).

Parkinson hastalığında görülen patolojik değişimlerin ilk olarak olfaktör bulbus ve beyin sapı yapılarından başladığı bildirilmektedir. Sonrasında substantia nigra ve oradan da kortikal yapılara yayıldığı ileri sürülmektedir (125). Genel olarak geçtiğimiz yüzyıldan bu yana yapılan klasik tanımlamaların en önemlisi substantia nigradaki dopaminerjik hücrelerin yıkımı ve kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan protein içerikli inklüzyon cisimciklerinin saptanması ile Parkinson tanısı konulabilmektedir (126).

Parkinson hastalığının en önemli belirtileri olarak bradikinezi, rijidite, titreme ve postüral dengesizlik olarak gösterilmektedir. Ancak hastalığın başlangıcında bu belirtiler bir arada görülmeyebilirler. Bu nedenle hastaların kliniğe başvuruları da ancak belirtiler başladıktan sonra olmaktadır. Bu yönde çalışmalarını sürdüren bilim insanları tedavi görmekte olan 181 parkinson hastası ile bir çalışma gerçekleştirmişler ve PH'na bağlı olabilecek 45 belirti öne sürmüşlerdir (127). Fenelon ise diğer kliniklerdeki hastalar ile bu belirtileri araştırmış ve PH'nın dokuz belirti için beş kat daha fazla bu belirtilerden şikayetçi olduklarını göstermiştir (128). Bunlar; donma, tükürük artışı, el titremesi ve beceriksizlik, kol ve bacaklarda sıçrama, dikkat yoğunlaştırmada sorunlar, halüsinasyon, şüphe duyma ve yüz ifadesinde meydana gelen değişiklikler olarak

gösterilmiştir. Tipik bir parkinson hastasının ilk çizimlerinden biri 1907 yılında yapılmıştır (Resim 1).



Resim 1. Parkinson hastasının çizim olarak tasvir edildiği ilk belgelerden biri.⁸

PH üzerine gerçekleştirilen bir çok çalışma ile özellikle hastalığın motor semptomları oluşmadan önce yapılacak tedavilerin etkinliği üzerinde durulmaktadır. Klasik motor semptomlardan önce; hiposmi, REM uyku bozuklukları, depresyon gibi duygu durum bozuklukları öne çıkan non-motor semptomlardır (129–132). Bu non-motor semptomlar, PH'nın alt tipleri ya da motor bozuklukların baskın olmadığı tiplerinin olup olmadığı gibi sorular doğurmuştur. Genellikle son dönem çalışmalarda PH'nın erken tanınmasına yönelik çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan en önemli faktör de koku duyusu olmaktadır.

Parkinson hastalığında görülen dinlenme halindeki titreme ile koku bozukluğunun görülmesi idyopatik PH için aynı sıklıktadır (6,100,133). Parkinson hastalarının %80-90 kadarında koku bozukluğu bildirilmiştir (8,10). Özellikle erken dönemde oluşan bu koku bozukluğunun yalnız tek bir özelliği etkilemediği; koku algılama, koku ayırt etme ve

⁸ [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/5/5d/Paralysis_agitans_\(1907,_after_St._Leger\).png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/5/5d/Paralysis_agitans_(1907,_after_St._Leger).png) (erişim tarihi 7/12/14) Diagnosis of Organic Nervous Diseases (2nd ed.). New York and London: G. P. Putnam's Sons. pp. p. 589. Retrieved 2011-03-24.

tanımlamayı da etkilediği bildirilmiştir (134,135). Ayrıca toplumda uygulanan koku testlerinde elde edilen hiposminin, ileri dönemde PH'na yakalanma için bir risk etmeni olduğu ileri sürülmüştür (131). Özellikle son dönemde yapılan nöropatolojik yorumlar PH'nda ilk olarak etkilenen sistemin koku sistemi olduğunu ortaya koymaktadır (136). Bununla birlikte koku bozukluklarının Lewy cisimciklerinin varlığında oluştuğuna dair bulgular da mevcuttur (137). Post-mortem çalışmalar doğrultusunda olfaktor bulbusta Lewy cisimciklerinin bulunduğu ancak aynı zamanda koku sistemi ile ilintili diğer beyin bölgelerinden; anterior olfaktor çekirdek (138), piriform korteks (139), amigdoloid kompleks (140), entorinal korteks ve hipokampal formasyon (140) gibi yapılarda da görüldüğü ortaya konmuştur.

Parkinson hastalığının beyin yanıtılığı açısından psikofiziksel veriler ile birlikte değerlendirilmesine yönelik yapılan bu tez çalışmasında, beyin yanıtılığına ek olarak PH ve sağlıklı kontrollerin koku uyaranını işleme anında beyinde oluşan değişiklikler frekans-zaman uzayında da incelenerek farklılıklar saptanmaya çalışılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tez kapsamında gerçekleştirilen tüm yöntem ve analizler hakkında ayrıntılı bilgi bu bölümde verilmiştir.

3.1. Araştırmanın Tipi:

Deneyssel bir araştırma gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Araştırma, Mayıs 2012 - Aralık 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Polikliniğine başvuran, hasta ve gönüllü katılımcı ölçütlerine uygun olan bireyler ile gerçekleştirilmiştir. Tüm kayıtlar Biyofizik AD Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Çalışmaya 12 Parkinson hastası (7 erkek, 5 kadın; ortalama yaş: $53,92 \pm 9,04$ yıl) ve 12 sağlıklı kontrol (7 erkek; ortalama yaş: $52,42 \pm 7,69$ yıl) dahil edilmiştir. Sağlıklı katılımcıların nörolojik ve psikiyatrik herhangi bir tanı geçmişi bulunmamaktadır. Güncel nörolojik durumlarının belirlenmesi için sağlıklı grup Nöroloji Polikliniği'nde genel nörolojik muayeneden geçirilerek çalışmaya alınmıştır. Her iki çalışma grubunun koku almaya engel sinonasal patolojiler açısından değerlendirilmesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği'nde uzman bir hekim tarafından yapılmıştır. Katılımcıların tamamı sağ el baskın bireylerdir.

3.4. Çalışma Materyali:

Tez kapsamında Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubu bireylerinden elde edilen EEG-olfaktometre verileri ve Koku Çubukları Test Bataryası puanları kullanılmıştır. Koku Çubukları Test Bataryası puanları alt test puanları ve toplam puan olarak değerlendirilmiştir. EEG-olfaktometre verileri ise koku uyaranının beyinde oluşturduğu yanıtlar ve bu yanıtların ileri analizleri ile değerlendirilmiştir.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri:

Koku eşik, ayırt etme ve toplam puanları psikofiziksel değerlendirmelerdeki bağımlı değişkenlerdir. Elektrofizyolojik değerlendirmelerde ise kemoduysal uyarılma/olay-ilişkili potansiyellerin genlik ve latansları bağımlı değişkendir, öte yandan entropi sonuçları da bağımlı değişkendir. Her iki değerlendirmede de bağımsız değişken hasta grubudur.

3.6. Veri Toplama Araçları:

Kontrol ve hasta grubu bireylerinin kayıtlar öncesinde aydınlatılmış onamları alınmıştır. Kayıtlara etki edebilecek olası etmenleri belirlemek ve kayıt altına almak adına katılımcılara bazı form ve ölçekler uygulanmıştır. Bu form ve ölçekler; Aydınlatılmış onam formu, Edinburgh el tercihi anketi, durumluk anksiyete ölçeği, psikolojik belirti tarama testi ve kişisel bilgi formudur.

Aydınlatılmış Onam Formu: Bireylere, çalışma ve çalışmada kullanılacak yöntem ve uygulamalar konusunda ayrıntılı bilginin sunulduğu bir formdur. Bireylerin, çalışma ile ilgili bu bilgileri öğrendikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri durumunda doldurulan ve gönüllü olduklarına dair imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

Durumluk Anksiyete Ölçeği (STAI-TX1): O an içinde bulunulan durumda kişinin yaşadığı kaygı düzeyini belirlemeye yarayan bir ölçektir. 20 sorudan oluşmaktadır (141).

Psikolojik Belirti Tarama Testi (SCL-90R): Herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan ve normal olarak değerlendirilen kişilerdeki psikopatolojik belirti düzeyini bulma, belirti düzeylerindeki değişimleri değerlendirme, klinik yorumlamalara yardımcı olma ve psikiyatrik hastaları psikopatolojik tanı gruplarına yerleştirmede kolaylık sağlama amacıyla kullanılan bir ölçektir (141).

Edinburgh El Tercihi Anketi: Bireylerin hangi elini tercih ettiğini gösteren bir testtir. Bu tez kapsamında yanallaşma üzerinde çalışılmadığı için, bu test sonuçlarının kullanıldığı herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Gönüllü bireylerin bazı kişisel bilgilerinin ve kaydı etkileyebilecek ilaç ve madde kullanımı, alkol, kahve gibi alışkanlıklarının ve kayıt günü bu kullanımlarının düzeyinin sorgulandığı bir bilgi formudur.

Tez kapsamında kullanılan ölçek ve anketlerin yanı sıra veri eldesi için kullanılan EEG, olfaktometre ve Sniffin' Sticks hakkında detaylı bilgi aşağıda bulunmaktadır.

3.6.1. Koku Duyusunun Koku Çubukları Test Bataryası (Sniffin' Sticks) ile Psikofiziksel Olarak Değerlendirilmesi

Koku duyusunun davranışsal ölçümü için Koku Çubukları Test Bataryası (Sniffin' Sticks, Burghart MT, Almanya) kullanılmıştır (Resim 2). Test bataryasını oluşturan çubuklar 14 cm uzunlukta ve 1,3 cm çapındadır. Propilen glikolinde çözünmüş 4 ml hacminde sıvı (likit) kokuyla doludur. Koku Çubukları Test Bataryası eşik belirleme (threshold), koku ayırt etme (discrimination) ve koku tanımlama (identification) olmak üzere üç alt testten oluşmaktadır. Bütün alt testlerde koku çubukları, bireylerin burun deliklerinden 2 cm uzaklıkta, üç saniye süresince sağa sola hareket ettirilerek kokunun burun içine ve her iki burun deliğine doğru geçişi kolaylaştırılmıştır. Her bir koku çubuğu uygulanmadan önce beş saniye beklenmiştir.



Resim 2. Koku çubukları test bataryasında bulunan koku eşik testi (solda), koku tanımlama testi (ortada) ve koku ayırt etme testi (sağda) çubukları.

Koku Eşik Belirleme Testi (Odor threshold test)

Koku çubukları test bataryasının ilk aşaması eşik belirleme bölümüdür. Eşik testine ait çubuklar kırmızı şeritlere sahiptir. Bu bölümde de koku çubukları her biri ayrı zamanlarda olmak üzere üçerli şekilde kişiye koklatılmaktadır. Her üçlü içerisindeki iki çubukta sadece çözücü (diluent) madde (mavi, yeşil kapaklı çubuklar), birinde ise n-bütanol (kırmızı kapaklı çubuk) bulunmaktadır. Toplamda 16 adet üçlü set şeklinde çubuklar bulunmaktadır. Çubuklardaki n-bütanol'ün derişimi en yüksek % 4 değerindedir (bir numaralı kırmızı çubuk). Küçük numaralı çubuklardan (bir numara) büyük numaralı çubuklara (16 numara) doğru gidildikçe hedef çubuklardaki n-bütanol yoğunluğu her seferinde 1/2 oranında seyreltilmektedir.

Uygulama sırasında katılımcıların, kırmızı kapaklı koku çubuğunun hedef çubuk olduğunu öğrenmelerini engellemek için göz bandı (uyku maskesi) kullanılmıştır. Test başlangıcında, katılımcılara en yoğun n-bütanol içeren çubuk (bir numaralı kırmızı kapaklı hedef çubuk) koklatılmakta ve tanımlama yapması istenmektedir. Katılımcıya, koklatılan bu kokuyu aklında tutması ve diğer yoğunluklardaki üçerli koklatılacak olan çubuklar içerisinde bulması istenmiştir. Çubuklar sıraları sürekli değiştirilerek (örn: ilk uygulamada kırmızı, mavi, yeşil; ikinci uygulamada mavi, yeşil, kırmızı sırası gibi) koklatılmıştır. Katılımcıya en az yoğunlukta n-bütanol içeren 16 numaralı çubuklardan başlanarak, bir numaralı çubuklara doğru uygulama yapılmış, katılımcının n-bütanol kokusunu doğru bildiği çubuk numarası değerlendirme formunda olumlu olarak işaretlenmiştir. Ancak katılımcının hedef çubuğu rastgele seçme ihtimaline karşı, o üçlü tekrar uygulanarak iki kez üst üste doğru bildiği çubuk numarası tekrar değerlendirme formuna olumlu olarak işaretlenmiştir. Bu aşamadan sonra n-bütanol içeriğinin az bulunduğu çubuklara sırayla geçilmiştir. Bu süreç toplam yedi sütun işaretleme elde edilene kadar sürdürülmüştür. Buna merdiven (staircase) yöntemi adı verilmektedir. Katılımcının eşik (threshold) puanı, işaretli olan son dört set numarasının ortalamaları alınarak belirlenmiştir.

Koku ayırt etme testi (Odor discrimination test)

Koku çubukları test bataryasının ikinci bölümünü oluşturmaktadır. Ayırt etme testine ait çubuklar yeşil şeritlere sahiptir. Bu bölüm de eşik testine benzer olarak toplam 16 adet üçlü set bulunmaktadır. Ancak her üçlüde tüm çubukların kokusu bulunmaktadır. Bu kokular yoğun ve farklı koku moleküllerinden oluşmaktadır. Üçlü koku dizilerinde kokulardan ikisi aynı (mavi ve kırmızı kapaklı çubuklar), biri ise farklı (yeşil kapaklı çubuk) olarak nitelendirilmektedir. Kişilerden farklı olan kokuyu bulmaları istenmiştir. Uygulama sırasında, katılımcıların hedef çubuğu (yeşil kapak) ayırt etmelerini engellemek adına göz bandı (uyku maskesi) kullanılmıştır. Katılımcıların verdikleri cevaplar formdaki listede işaretlenerek, doğru cevap sayısı puan olarak belirlenmiştir.

Koku tanımlama testi (Odor identification test)

Koku çubukları bataryasının son aşaması olan koku tanımlama bölümünde kişilerin günlük hayatta karşılaştıkları 16 koku çubuğu bulunmaktadır. Tanımlama testi çubukları siyah şeride sahiptir ve tüm çubukların kapakları mavidir. Her koku çubuğu için dört seçenek sunulmaktadır. Bu testte öncelikle, katılımcılardan seçeneklere bakması istenmiştir. Bu aşamadan sonra ilgili sıradaki çubuk katılımcıya koklatılarak, dört seçenekten hangisini kokladığını belirtmesi istenmiştir. Sonuçta verilen toplam doğru cevap sayısı koku tanımlama testinin puanı olarak belirlenmiştir (Tablo 1, Resim 3).

Tablo 1. Koku çubukları test bataryasının, koku tanımlama bölümüne ait zorlanmış seçimlerin yapıldığı seçenekleri göstermektedir.

(•) işaretli olanlar doğru yanıtları göstermektedir.

1	Portakal (•)	Çilek	Böğürtlen	Ananas
2	Duman	Deri (•)	Uhu	Çim
3	Bal	Çikolata	Vanilya	Tarçın (•)
4	Sarımsak	Köknar	Nane (•)	Soğan
5	Hindistan cevizi	Ceviz	Muz (•)	Kiraz
6	Şeftali	Limon (•)	Elma	Greyfurt
7	Meyan kökü (•)	Nane	Kiraz	Kurabiye
8	Hardal	Mentol	Kauçuk	Terebentin (•)
9	Soğan	Sarımsak (•)	Lahana turşusu	Havuç
10	Sigara	Şarap	Kahve (•)	Duman
11	Kavun	Portakal	Şeftali	Elma (•)
12	Karanfil (•)	Tarçın	Biber	Hardal
13	Armut	Şeftali	Erik	Ananas (•)
14	Papatya	Gül (•)	Frambuaz	Kiraz
15	Anason (•)	Bal	Rom	Köknar
16	Ekmek	Peynir	Balık (•)	Jambon



Resim 3. Kontrol grubundaki bir katılımcıya koku çubukları test bataryasının uygulanması sırasında çekilen bir resim.

3.6.2. Koku Duyusunun Elektrofizyolojik olarak Beyin Yanıtlılığı ile Değerlendirilmesi

3.6.2.1. Elektroensefalografi Kayıt Prosedürü

EEG kayıtları; 64 kanallı kayıt sistemi, uyarıcı gönderim ünitesi (EMISU, Özgören ve ark. 2009), olfaktometre ve ek donanım kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar EEG kaydı için ses ve elektromanyetik alan yalıtımına sahip özel bir odaya alınmıştır. İzole oda katılımcıların bilgisi dahilinde kamera aracılığı ile izlenmiş ve kaydedilmiştir (Resim 4).



Resim 4. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD'nda bulunan ve testlerin gerçekleştirildiği izole oda.

Katılımcıların baş çevreleri ölçülerek uygun EEG kep (Quik Cap, Neuromedical Supplies, ABD) boyutu belirlenmiştir. Inion-Nasion mesafesi ölçülerek uluslararası 10-20 sistemine göre tasarlanmış bu özel kepler aracılığı ile EEG kayıtları alınmıştır (142). Referans noktaları olarak her iki kulak memesi belirlenmiştir. Kayıt sırasında kişinin göz hareketlerine bağlı bozulmaları tespit edebilmek adına her iki kantusun dış bölgelerinden 1 cm uzağa elektrotlar yerleştirilmiştir. Tüm elektrotların (referans, göz

ve kep) empedans değerleri yaklaşık olarak 5 k Ω düzeylerinde tutulmuştur. EEG kaydı 1000 Hz'lik örnekleme hızında kaydedilmiştir (Resim 5).



Resim 5. Tez çalışmasında kullanılan 64 kanallı Quik marka EEG kepinin karşıdan ve yandan görünümü. EEG sinyal kalitesini arttırmak için kulak memeleri ve göz elektrotlarının yerleşim bölgeleri abrazyv jelli (Nuprep, Weaver and Company, ABD) pamuk ile temizlenmiş, alkollü pamuk ile arındırılmış ve EEG pastası (EEG Paste-z401CE, Japan) ile yapıştırılmıştır. Sağlı deriden kayıt almak üzere tasarlanan keplerin üzerindeki Ag/AgCl elektrotlar ile sağlı deri arasındaki iletkenliğin artırılması amacıyla EEG jeli (ECI Electro-Gel, ElectroCap International, Inc., ABD) kullanılmıştır (Resim 6).



Resim 6. Tez çalışmasında kullanılan EEG hazırlık malzemeleri. EEG jeli, EEG pastası ve abrazyv jel.

3.6.2.2. Olfaktometre

Koku uyarılarının gönderilmesi için olfaktometre (Om2b, Burghart, Almanya) cihazı kullanılmıştır (Resim 7). Olfaktometreden çıkan hortum kişinin burnuna yerleştirilecek olan özel aparat (burun aparatı) ile birlikte izole oda tarafında yer almaktadır. Olfaktometre cihazı ise hem ses hem de elektromanyetik gürültü kaynağı olduğundan ötürü gözlem odasında bulunmaktadır. Olfaktometre kişiye sürekli bir hava akışı sağlamaktadır. Bu hava akışı yaklaşık olarak 8 L/dk düzeylerindedir. Olfaktometrenin çıkışı ile burun aparatı çıkışı arasında iki farklı hava yolu bulunmaktadır. Birincisi koku molekülleri ile nemlendirilmiş havayı taşıyan çıkış, diğeri ise koku molekülü içermeyen ancak aynı nem miktarına sahip yalnızca temiz hava içeren çıkıştır. Olfaktometrenin ana çıkışındaki değiştirici sayesinde 20 ms gibi kısa bir süre içinde bu yollar arasında geçişi sağlamak mümkün olmaktadır (143). Kişinin burnuna gitmesi istenen hava temiz hava ise, koku molekülleri içeren havanın çıkışındaki emici devreye girerek ve bu havayı dışarı atar. Böylece kişiye yalnızca temiz hava gönderilmiş olur. Kişiye koku uyarını gönderilmek istendiğinde ise, temiz hava içeren hava çıkışındaki emici devreye girerek kişiye koku molekülleri içeren havanın gönderilmesi mümkün olmaktadır. Her iki durumda da kişinin burnuna gönderilen hava %80 dolaylarında görece neme sahip ve sıcaklığı sabitlenmiş (36°C) bir durumda gönderilmektedir (143–146).



Resim 7. Olfaktometrenin de bulunduğu ve EEG kayıtlarının izlemelerinin yapıldığı gözlem odası.

Olfaktometre içerisinde kemoduyusal uyarın olarak iki farklı tip koku kullanılmıştır; karbondioksit (CO_2) ve 2-fenil-etil-alkol (PEA). Uyarınların şiddetleri PEA için %60 v/v;

CO₂ için %50 - 60 v/v olacak şekilde ayarlanmıştır. Uyarılar arası süre 15-17 sn arasında rastgele olarak bilgisayar programı aracılığı ile belirlenmiştir. Kişinin burun deliğine yaklaşık olarak 1 cm girecek şekilde ayarlanan ayaklı hortum ucu sayesinde uyarılar kişiye gönderilmiştir (Resim 8).



Resim 8. Kontrol grubu katılımcılarından birinin izole odadaki kayıt koltuğunda, burnunda olfaktometrenin hortum ucu takılı iken görünümü.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi:

Yıllar	2012		2013				2014			2015	
Aylar	5-6	6-12	1-3	3-7	7-10	11-12	1-3	3-7	7-12	1-6	6-12
Literatür ve bilimsel altyapı derleme/ hazırlık ve yayın tarama	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Kayıtların Gerçekleştirilmesi		+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Analizler/Veri Yorum				+	+	+	+	+	+	+	+
Veri Derleme			+	+	+	+	+	+	+	+	+
Yayın, sunu, uluslararası etkileşimler								+	+	+	+
Doktora tez izlem ve ara raporları	+	+		+		+		+	+	+	+
Doktora tez savunma sınavı											+

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi:

3.8.1. EEG Analizleri

EEG kayıtlarına kayıt sonrası analiz işlemleri uygulanmıştır. Anazlilerin ilk basamağında uyarın öncesindeki bir saniyelik bölümü ve uyarın sonrasındaki iki saniyelik bölümü içine alan süprümler (sweep) oluşturulmuştur. Süprümlerde göz elektrotlarının verilerini içeren EOG kanallarında $\pm 50\mu V$ değerdinden büyük genlik oluşumları görülenler ya da gürültü (terleme, derin nefes, EKG gibi) içerenler ayıklanmıştır. Bu şekilde her bir katılımcı için temiz sinyalleri barındıran EEG dosyaları elde edilmiştir. Bu dosyalardaki sinyallere zaman eksenine göre düzeltme (baseline correction) ve 0,5-48 Hz sınır değerdlerine sahip dijital bant geçiren filtre (12 dB/oct ve sıfır faz kayması, Neuroscan 4.3) uygulanmıştır. Filtreleme işleminin sonrasında her bir katılımcı için yaklaşık 25-30 uyarana karşı beyinde oluşan yanıtları içeren sinyallerin ortalaması (averaj) alınarak sinyal kalitesi artırılmıştır. Oluşturulan dosyalar her iki grup (kontrol ve PH) için toplu birer ortalama dosyasına dönüştürülmüştür.

3.8.2. Gürültüden Arındırma İşlemi (Denoising Process), Frekans ve Entropi Analizi

Tez kapsamında EEG sinyallerindeki gürültüden kaynaklı olarak gözlenmesi zaman zaman mümkün olmayan kemoduysal beyin yanıtlarının değerdlendirilmesi ve gözlenebilir hale getirilmesi için dalgacık dönüşümü (wavelet transform) uygulanmıştır. Dalgacık dönüşümleri temel olarak sinyalin zaman-frekans dağılımını göstermektedir. Dalgacık dönüşümünde, seçilen ana dalgacık fonksiyonunun daraltılmış ve ötelenmiş versiyonları ile sinyalin korelasyonu alınarak dalgacık katsayıları elde edilir. Bu katsayılar, o frekanstaki lokal dalgacık fonksiyonu ile işaretin benzeşimini gösterir (147). Bu katsayılar yardımı ile farklı frekanslardaki salınımların güç dağılımlarını iki boyutlu zaman-frekans uzayında gözlemlene olanağı oluşur.

Sinyalin zamana bağlı güç dağılımı kullanılarak entropi değışimini değerdlendirmek mümkün olmaktadır. Entropi herhangi bir sistemin düzensizliğinin bir ölçüsü olarak tanımlanmaktadır. Entropi kavramı ile beynin iç/dış uyarılara karşı oluşturduğu durum

değişikliklerinin saptanması mümkün olabilmektedir. Tez kapsamında zamana bağımlı Shannon entropilerinin hesaplanmasında, zaman düzleminde kayan küçük dikdörtgen zaman pencerelerinde her bir frekansın bağıl enerjisi hesaplanmıştır. Bağıl enerjilerin hesaplanmasının ardından entropi değerlendirmesi aşağıdaki entropi formülasyonlarına göre MATLAB ortamında yapılmıştır (147).

$$WS(t) = \sum_j P_j(t) \ln(P_j(t)) \quad (148)$$

Tez kapsamında özellikle Parkinson hastalarının EEG kayıtlarındaki gürültünün giderilmesi amacıyla bir yöntem daha kullanılmıştır. Bu yöntemin, kemoduysal beyin yanıtlılığında sinyal gürültü oranını (signal-to-noise ratio; SNR) iyileştirilebilmek adına uygulanabilirliği grubumuz tarafından ortaya atılmıştır. Olcay'ın tezinde de bu yöntem ile farklı SNR arttırma yöntemleri karşılaştırılarak geçerliliği istatistiksel olarak da gösterilmiştir (147). Bu yöntem Donoho tarafından ilk kez ortaya atılmış "Wavelet Denoising" işlemidir (149). Bu işlem, belirlenen herhangi bir eşik aracılığıyla uyarıcı ile ilgili olmayan frekans bileşenlerinin elemine edilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Önceden belirlenen eşik seviyelerini geçen frekans bileşenleri ise uyarıcıya bağlı oluşan salınımsal etkinlikler olarak tanımlanmaktadır. "Wavelet Denoising" yöntemi tez kapsamında "Gürültüden Arındırma Yöntemi" olarak isimlendirilmiştir. Yapılan tüm genlik ve latans ölçümlerinde, gürültüden arındırılmış EEG sinyalleri kullanılmıştır. Kafa gösterimleri için gürültüden arındırılmış sinyallerin ortalaması kullanılmıştır. Her bir katılımcı için oluşturulan dosyalarda ise en yüksek genliğe sahip tepe noktalarının ve bu tepelerin oluşma zaman ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

3.8.3. İstatistiksel Analiz

Koku çubukları test puanları verilerine (eşik, ayırt etme ve tanımlama puanları) hem Parkinson hastaları hem de sağlıklı kontroller için öncelikli olarak Shapiro-ilk normalite testi uygulanarak normal dağılıma sahip olup olmadıkları belirlenmiştir. Normal dağılıma sahip olduğu belirlenen veriler, parametrik testler ile incelenmiştir.

PEA uyarıcısına karşı oluşan beyin yanıtlarının genlik ve ortaya çıkış zamanları, her elektrot bölgesi için hem Parkinson hastaları hem de kontrol grubu verileri için Shapiro-

Wilk normalite testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermediği belirlenen veriler parametrik olmayan testler ile ikili karşılaştırmalara tabi tutulmuştur.

CO₂ uyarana karşı oluşan beyin yanıtlarının genlik ve ortaya cıkış zamanları, her elektrot bölgesi için hem Parkinson hastaları hem de kontrol grubu verileri için Shapiro-Wilk normalite testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermediği belirlenen veriler parametrik olmayan testler ile ikili karşılaştırmalara tabi tutulmuştur.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Tez çalışmasının sınırlılıkları şu şekilde maddelendirilebilir:

- Hasta ve kontrol grubunda daha fazla kişiye ulaşılamaması,
- İlaç kullanımı olan hasta grubu bireylerinin de çalışmaya dahil edilmemesi,
- Çalışma kapsamında yapısal beyin grntleme yapılmaması.

3.10. Etik Kurul Onayı

Tez alışması Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerinden 2012.KB.SAG.083 kodlu projenin bir parçasını oluştırmaktadır. Tez için etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 30.06.2011 tarih ve 2011/22-20 sayılı karar ile alınmıştır.

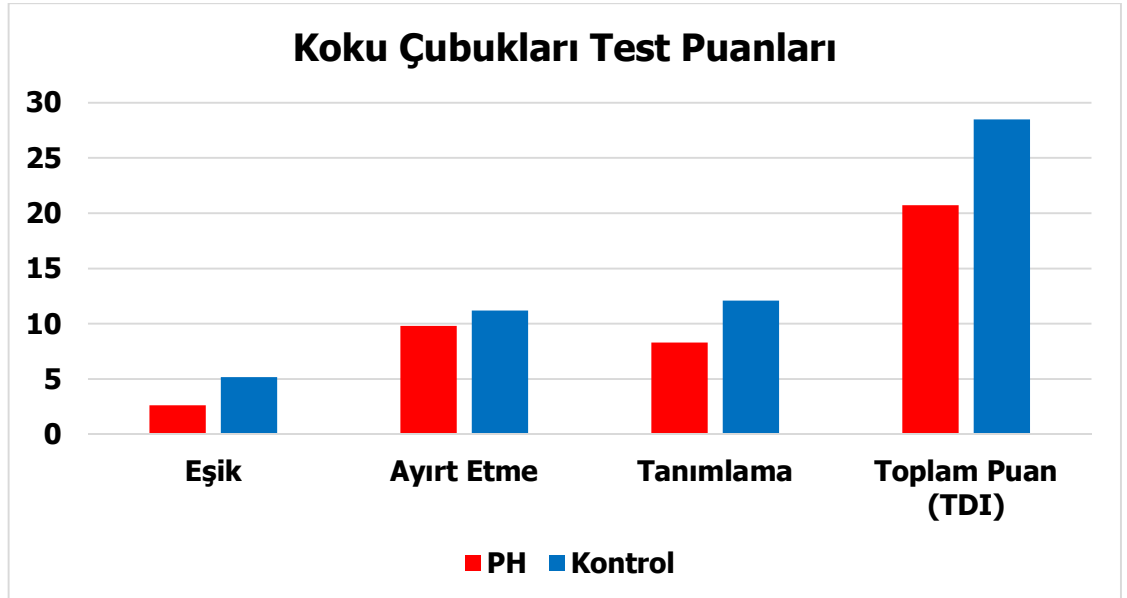
4. BULGULAR

4.1. Davranışsal Bulgular

Çalışmaya alınan Parkinson hastalarından 10 hastanın koku çubukları testi uygulaması gerçekleştirilebilmiştir. İki hasta test sırasında rahatsızlıklarını dile getirmiş ve testi bırakmışlardır. Koku Çubukları test bataryası için 10 PH (7 Erkek; ortalama yaş $55,5 \pm 9,25$ yıl) ve 10 sağlıklı kontrol (7 erkek; ortalama yaş $54 \pm 6,57$ yıl) verisi değerlendirilmiştir. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. PH ve sağlıklı kontrollere ait koku çubukları test puanları Tablo 2 ve Şekil 6'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Parkinson Hastaları ve sağlıklı kontrollerin koku çubukları test puan ortalamaları.

	Eşik	Ayırt Etme	Tanımlama	Toplam (TDI)
Parkinson Hastaları (PH)	$2,6 \pm 1,9$	$9,8 \pm 2,4$	$8,3 \pm 3,2$	$20,7 \pm 5,7$
Sağlıklı Kontroller	$5,2 \pm 2,0$	$11,2 \pm 2,4$	$12,1 \pm 1,8$	$28,5 \pm 4,3$



Şekil 6. Parkinson Hastaları ve sağlıklı kontrollerin koku çubukları test puan ortalamalarına ait grafik gösterimi.

Koku çubukları test puanları verilerine hem PH hem de sağlıklı kontroller için öncelikli olarak normalite testi uygulanmıştır. Normalite testinin sonucunda her iki gruba ait verilerin normal dağılıma sahip oldukları gösterilmiş ve parametrik testler aracılığı ile ilişkiler incelenmiştir. Şekil 6 ve Tablo 2'de de görüldüğü üzere sağlıklı kontroller, PH'dan daha iyi koku performansı göstermektedirler.

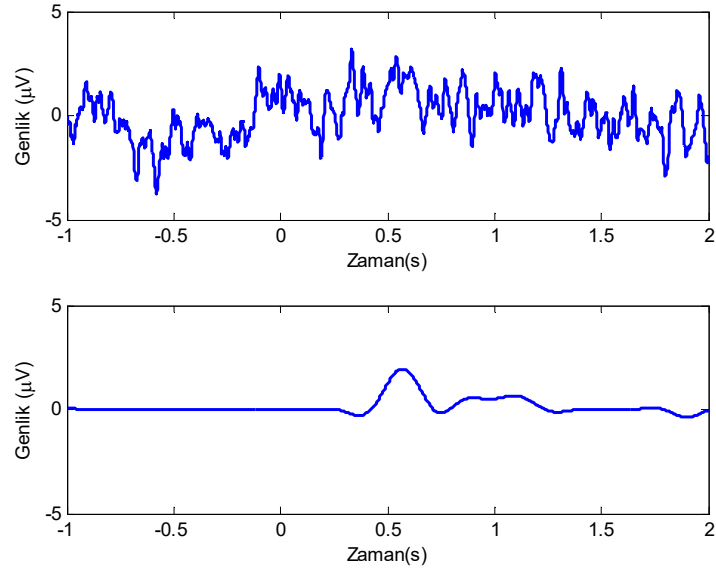
Eşik, ayırt etme, tanımlama ve toplam puanlar bağımsız gruplarda t-testi ile incelendiğinde; eşik, tanımlama ve toplam puan açısından iki grup arasında sağlıklı kontroller lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,005$; $p<0,005$). Ayırt etme puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

4.2. Elektrofizyolojik Bulgular

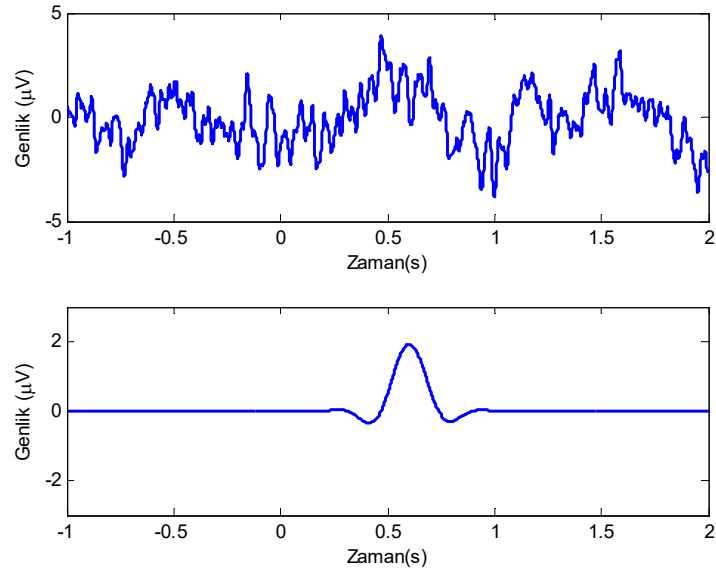
Tez kapsamında gerçekleştirilen EEG kayıtlarından elde edilen CSEP analizleri, frekans ve entropi analizleri bu bölümde aktarılacaktır.

4.2.1. Gürültüden arındırma işlemi bulguları

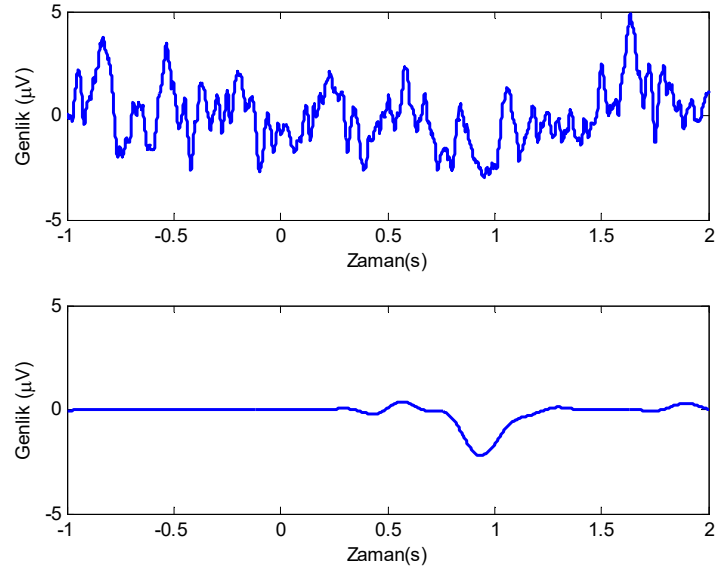
Gürültüden arındırma işlemi uygulanarak, kayıtlardaki diğer elektrofizyolojik sinyallerden kaynaklı gürültülerin elemine edilmesi sağlanmıştır. Böylece yalnızca ilgili kemoduyusal beyin yanıtları görünür hale getirilmiştir. Gürültüden arındırma işlemi sonucunda oluşan EEG sinyali ve öncesindeki EEG sinyali gösterimlerinde; temsili olarak Cz elektrotunda her iki grup için rastgele olarak seçilen bireylerin hem CO₂ hem de PEA oturumlarının örnekleri aşağıdaki şekillerde (Şekil 7-Şekil 10) gösterilmiştir.



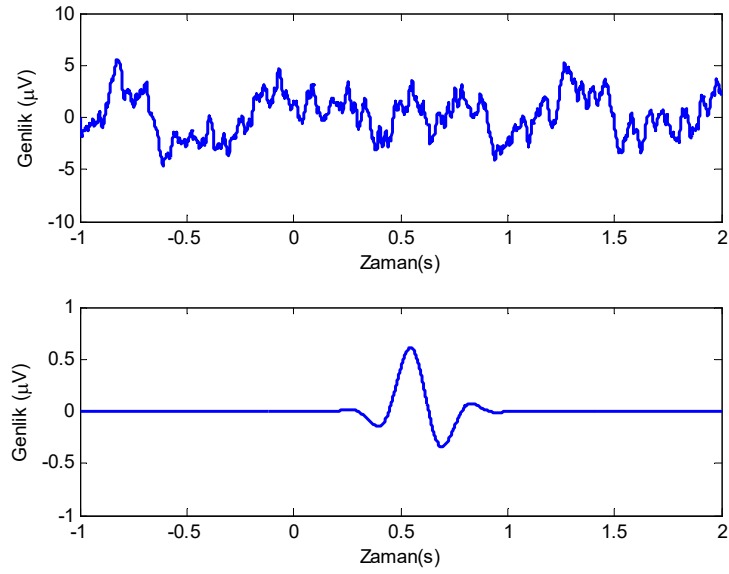
Şekil 7. Olgu grubundan bir PH'nın PEA oturumu için filtreleme yapılmış EEG sinyali (üstte) ve gürültüden arındırma işlemi yapılmış EEG sinyali (altta).



Şekil 8. Olgu grubundan bir PH'nın CO₂ oturumu için filtreleme yapılmış EEG sinyali (üstte) ve gürültüden arındırma işlemi yapılmış EEG sinyali (altta).



Şekil 9. Kontrol grubundan bir bireyin PEA oturumu için filtreleme yapılmış EEG sinyali (üstte) ve gürültüden arındırma işlemi yapılmış EEG sinyali (altta).



Şekil 10. Kontrol grubundan bir bireyin CO₂ oturumu için filtreleme yapılmış EEG sinyali (üstte) ve gürültüden arındırma işlemi yapılmış EEG sinyali (altta).

Gürültüden arındırma işlemi ile CSEP bileşenlerinin net bir şekilde ortaya çıktığı ve bileşenlerin genlik ve ortaya çıkış zamanlarının ölçülebilirliğinin arttığı Şekil 7 Şekil 10'da gözlenmektedir.

4.2.2. CSEP bulguları

EEG kayıtlarında öncelikli olarak 17 kanal analiz edilmiştir. Bu kanallar F₃, F_Z, F₄, C₃, C_Z, C₄, P₃, P_Z, P₄, FC_Z, CP_Z, T₇, T₈, P₇, P₈, O₁ ve O₂'dir. Bu kanallar korteks üzerinde frontal, santral, temporal, pariyetal ve oksipital lobların temsili bir gösterimi olması açısından seçilmiştir. Gürültüden arındırma işlemi uygulandıktan sonra genlik ve latans ölçümleri yapılmıştır. CO₂ ve PEA uyaranlarına karşı elde edilen yanıtların genlik ölçüm ortalamaları ve bu yanıtların ortaya çıkış zamanları Tablo 3-6'da PH grubu ve kontrol grubu için ayrı ayrı gösterilmiştir.

Tablo 3. Kontrol grubu için PEA uyarısına karşı elde edilen yanıtların ortalama genlik ve ortaya çıkış zamanlarının elektrotlara göre dağılımı. Genlikler μV ; latanslar ms biriminde verilmiştir.

Elektrot	P1 Genlik	P1 Latans	N1 Genlik	N1 Latans	P2 Genlik	P2 Latans	N2 Genlik	N2 Latans	P3 Genlik	P3 Latans	Ngeç Genlik	Ngeç Latans
F3	0,14	253,83	-0,96	408,67	2,07	587,75	-2,46	899,08	1,63	1152,17	-0,36	1312,58
FZ	0,08	270,00	-0,51	410,67	2,48	575,50	-2,06	859,75	1,67	1143,58	-0,41	1310,33
F4	0,10	232,58	-0,68	379,25	2,78	558,83	-2,04	875,00	1,22	1113,33	-0,38	1272,17
C3	0,09	249,82	-0,63	391,82	2,62	581,00	-2,36	860,27	0,85	1075,00	-0,44	1272,82
CZ	0,11	255,25	-0,78	413,08	3,10	590,92	-2,23	950,92	0,80	1169,25	-0,28	1332,75
C4	0,08	274,18	-0,54	435,00	2,32	617,82	-1,84	1000,64	0,48	1214,36	-0,18	1368,27
P3	0,09	245,00	-0,63	388,83	3,11	573,92	-1,75	911,42	0,68	1109,92	-0,41	1283,08
PZ	0,10	259,82	-0,64	417,64	3,03	605,55	-1,40	884,64	1,06	1119,09	-0,43	1295,45
P4	0,07	248,91	-0,48	393,36	2,26	579,82	-1,16	874,27	0,60	1096,18	-0,55	1279,27
FCZ	0,09	249,25	-0,59	390,67	2,72	566,33	-1,91	867,75	0,89	1078,50	-0,65	1250,17
CPZ	0,10	250,67	-0,80	409,50	2,97	594,92	-2,03	912,67	0,75	1121,58	-0,40	1305,42
T7	0,05	245,92	-0,35	383,75	1,55	568,58	-1,04	859,75	0,99	1123,25	-0,22	1320,58
T8	0,06	265,00	-0,39	417,67	1,42	593,08	-1,04	917,00	0,67	1138,50	-0,19	1311,42
P7	0,07	255,80	-0,58	418,60	2,61	599,70	-0,88	894,80	0,65	1068,40	-0,24	1281,80
P8	0,06	240,50	-0,42	396,42	2,01	585,58	-0,97	897,67	0,68	1061,08	-0,38	1249,58
O1	0,09	266,33	-0,66	422,25	1,96	608,17	-1,60	923,75	0,60	1130,92	-0,29	1295,08
O2	0,09	281,50	-0,61	451,75	2,33	674,75	-1,28	924,50	0,80	1121,33	-0,31	1278,67

Tablo 4. PH grubu için PEA uyarısına karşı elde edilen yanıtların ortalama genlik ve ortaya çıkış zamanlarının elektrotlara göre dağılımı. Genlikler μV ; latanslar ms biriminde verilmiştir.

Elektrot	P1 Genlik	P1 Latans	N1 Genlik	N1 Latans	P2 Genlik	P2 Latans	N2 Genlik	N2 Latans	P3 Genlik	P3 Latans	Ngeç Genlik	Ngeç Latans
F3	0,10	272,82	-0,74	441,82	2,02	711,64	-1,60	952,45	1,68	1143,18	-0,48	1317,64
FZ	0,12	279,91	-0,47	423,75	2,63	661,08	-1,23	907,58	1,35	1090,42	-0,65	1285,42
F4	0,09	263,67	-0,58	407,42	2,48	589,58	-1,26	903,92	1,30	1085,67	-0,57	1282,33
C3	0,09	239,58	-0,63	387,00	3,32	598,08	-1,49	919,75	1,10	1115,17	-0,46	1284,25
CZ	0,13	251,00	-0,87	393,25	3,72	604,33	-1,79	919,75	0,80	1138,42	-0,58	1300,00
C4	0,12	240,83	-0,90	376,00	4,56	579,50	-4,34	872,67	1,11	1064,17	-1,43	1239,08
P3	0,11	264,75	-0,92	424,17	4,21	629,58	-1,64	924,50	0,93	1137,00	-0,49	1316,25
PZ	0,11	242,25	-0,78	380,58	3,91	569,75	-1,99	926,50	1,30	1133,33	-0,81	1313,50
P4	0,14	256,08	-0,99	396,17	4,37	603,92	-2,00	951,17	0,64	1188,50	-0,49	1346,83
FCZ	0,11	262,00	-0,78	406,50	3,18	598,42	-1,58	909,92	1,08	1115,42	-0,51	1298,92
CPZ	0,13	247,33	-0,84	387,42	3,47	594,25	-1,68	904,00	0,84	1088,17	-0,50	1254,50
T7	0,07	237,25	-0,46	378,17	1,76	571,50	-1,25	809,67	1,25	1048,33	-0,39	1243,08
T8	0,11	261,08	-0,64	403,67	1,68	578,33	-0,73	887,67	0,70	1104,67	-0,26	1290,75
P7	0,06	246,09	-0,45	387,27	2,63	574,09	-0,81	881,55	0,83	1082,18	-0,53	1284,09
P8	0,15	260,67	-0,92	404,83	2,75	602,67	-1,40	892,33	0,54	1101,83	-0,60	1261,75
O1	0,11	248,75	-0,73	385,83	3,19	558,08	-1,49	911,08	0,46	1116,83	-0,87	1279,33
O2	0,13	265,92	-0,91	414,92	3,31	613,17	-1,88	939,75	0,68	1157,67	-0,38	1311,08

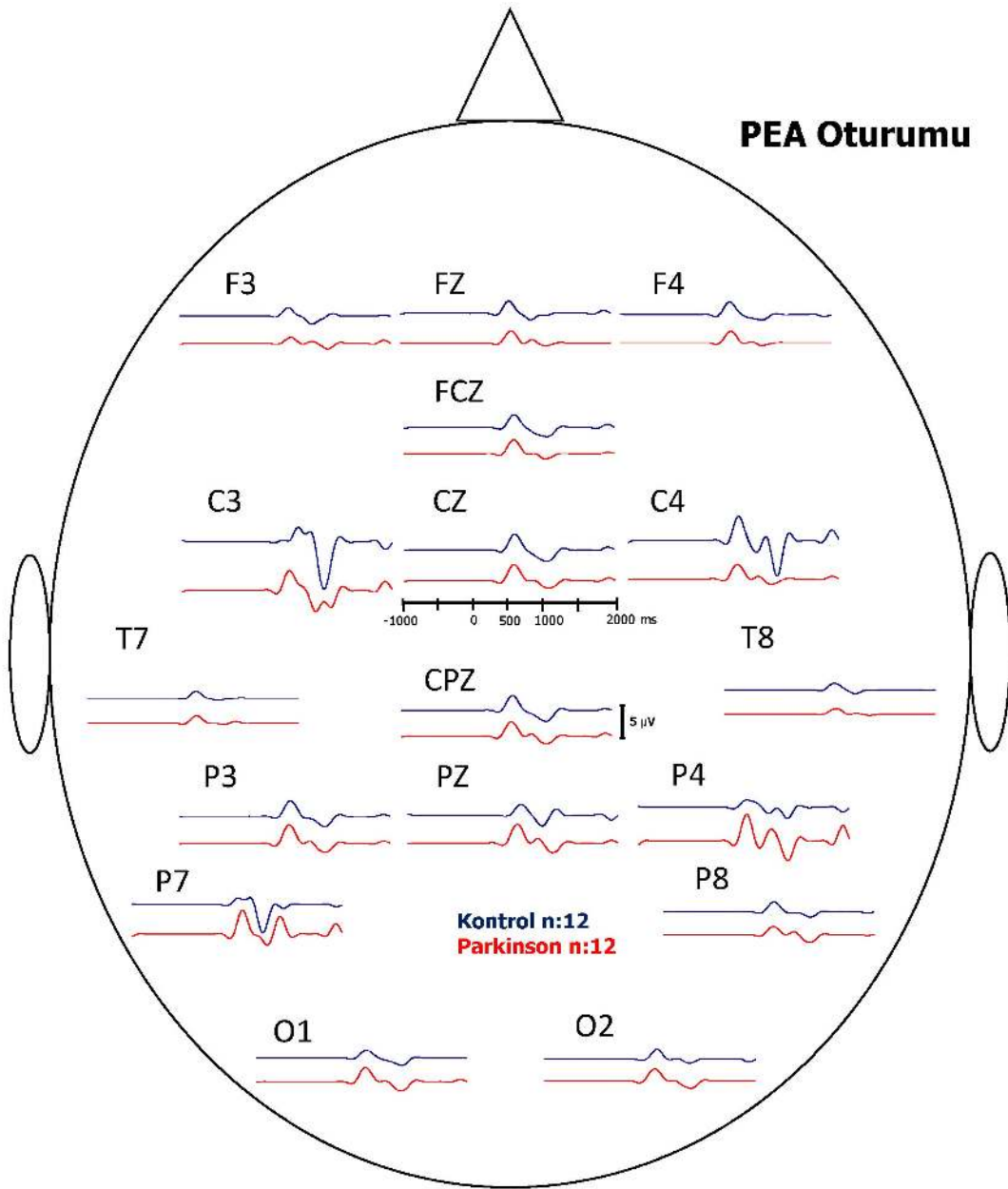
Tablo 5. Kontrol grubu için CO₂ uyarısına karşı elde edilen yanıtların ortalama genlik ve ortaya çıkış zamanlarının elektrotlara göre dağılımı. Genlikler μ V; latanslar ms biriminde verilmiştir.

Elektrot	P1 Genlik	P1 Latans	N1 Genlik	N1 Latans	P2 Genlik	P2 Latans	N2 Genlik	N2 Latans	P3 Genlik	P3 Latans	Ngeç Genlik	Ngeç Latans
F3	0,09	321,00	-0,59	465,33	1,65	632,00	-0,45	797,42	0,07	936,00	-0,01	1055,75
FZ	0,06	298,67	-0,43	433,67	2,00	596,33	-0,53	765,67	0,07	906,00	-0,01	1033,67
F4	0,10	319,75	-0,63	460,58	1,72	626,00	-0,39	791,33	0,05	928,50	-0,01	1050,00
C3	0,15	325,92	-1,30	466,67	5,97	637,67	-1,14	808,00	0,14	947,33	-0,01	1073,75
CZ	0,06	309,33	-0,46	457,08	1,86	633,83	-0,34	804,17	0,09	942,08	0,00	1065,67
C4	0,25	293,83	-1,45	435,83	3,46	604,50	-1,35	773,75	0,23	914,58	-0,03	1041,92
P3	0,07	320,33	-0,50	467,00	1,46	650,67	-0,25	821,58	0,03	951,45	0,00	1074,27
PZ	0,10	328,33	-0,83	480,92	2,87	659,75	-0,45	829,50	0,06	955,80	0,00	1077,70
P4	0,16	315,50	-0,89	455,00	2,43	621,17	-0,54	789,42	0,07	922,58	-0,01	1044,27
FCZ	0,07	311,33	-0,52	453,17	1,80	622,00	-0,44	794,75	0,06	933,42	-0,01	1061,00
CPZ	0,10	310,25	-0,46	454,25	1,73	631,33	-0,30	805,50	0,09	943,33	0,00	1065,25
T7	0,05	350,33	-0,34	506,67	0,89	675,33	-0,18	836,42	0,02	959,00	0,00	1066,11
T8	0,11	335,58	-0,70	482,33	0,98	645,08	-0,20	805,42	0,03	938,67	0,00	1056,08
P7	0,14	326,55	-0,97	476,00	3,33	651,82	-0,54	821,55	0,06	956,73	0,00	1070,70
P8	0,13	329,25	-0,88	471,92	1,13	639,67	-0,27	805,67	0,05	940,17	0,00	1048,18
O1	0,05	343,83	-0,39	500,67	1,24	678,33	-0,20	845,25	0,02	977,09	0,00	1083,30
O2	0,13	356,67	-0,82	520,00	1,09	702,58	-0,19	867,42	0,02	1000,67	0,00	1084,88

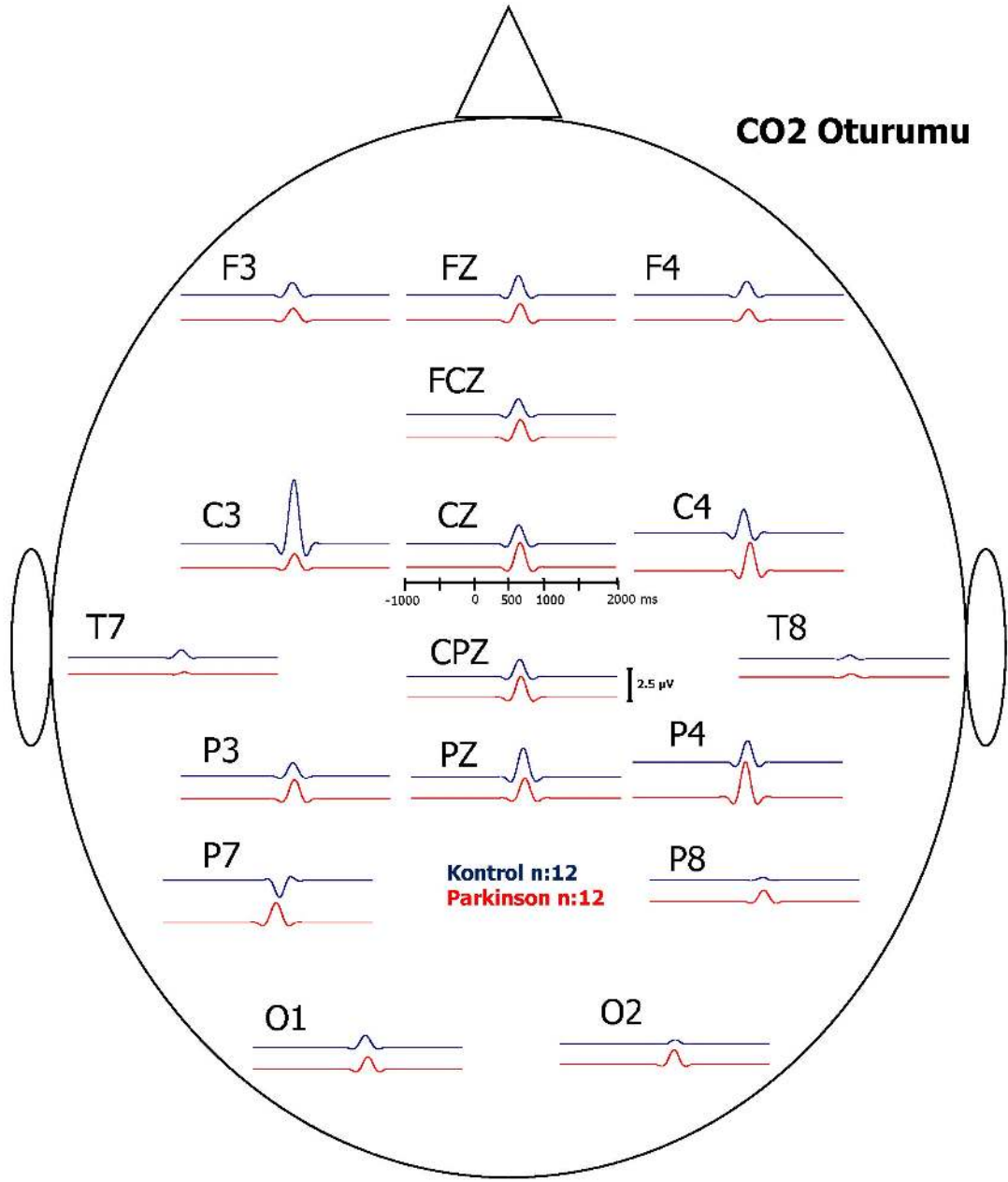
Tablo 6. PH grubu için CO₂ uyarısına karşı elde edilen yanıtların ortalama genlik ve ortaya çıkış zamanlarının elektrotlara göre dağılımı. Genlikler μV ; latanslar ms biriminde verilmiştir.

Elektrot	P1 Genlik	P1 Latans	N1 Genlik	N1 Latans	P2 Genlik	P2 Latans	N2 Genlik	N2 Latans	P3 Genlik	P3 Latans	Ngeç Genlik	Ngeç Latans
F3	0,03	275,67	-0,24	414,83	1,15	598,33	-0,22	777,50	0,04	920,50	-0,01	1048,33
FZ	0,06	319,17	-0,38	458,00	1,60	631,08	-0,28	805,25	0,03	939,67	0,00	1067,67
F4	0,05	317,50	-0,36	463,08	1,32	630,58	-0,38	797,92	0,05	938,42	0,00	1065,67
C3	0,12	324,25	-0,68	470,83	1,67	649,50	-0,31	818,17	0,04	953,58	0,00	1066,58
CZ	0,08	318,50	-0,56	461,58	2,31	634,08	-0,42	804,25	0,05	941,00	0,00	1066,83
C4	0,35	328,25	-1,91	470,92	3,54	642,83	-0,66	814,17	0,08	951,67	-0,01	1070,00
P3	0,13	329,50	-0,77	476,42	2,19	645,00	-0,44	808,50	0,05	943,92	0,00	1064,08
PZ	0,10	335,17	-0,59	478,17	1,99	646,67	-0,37	812,58	0,05	944,25	0,00	1066,17
P4	0,12	334,67	-0,80	479,75	3,28	651,75	-0,73	818,75	0,11	954,42	-0,01	1059,73
FCZ	0,07	328,92	-0,47	469,33	1,80	639,75	-0,33	807,50	0,04	943,58	0,00	1067,58
CPZ	0,09	344,08	-0,60	484,67	2,14	652,33	-0,39	818,00	0,05	953,42	0,00	1073,00
T7	0,15	333,17	-0,85	483,75	0,92	661,83	-0,18	826,67	0,02	961,50	0,00	1070,42
T8	0,05	327,92	-0,28	468,00	0,78	631,92	-0,48	793,67	0,08	928,83	-0,01	1033,00
P7	0,08	311,00	-0,51	452,08	2,19	623,00	-0,59	791,00	0,08	929,17	-0,01	1046,92
P8	0,09	329,08	-0,51	474,17	1,31	642,42	-0,26	806,92	0,03	941,75	0,00	1049,73
O1	0,12	340,75	-0,67	485,50	1,48	651,58	-0,28	815,92	0,03	952,25	0,00	1069,75
O2	0,17	342,92	-0,97	491,67	1,93	661,17	-0,34	820,33	0,04	948,55	0,00	1068,91

Gürültüden arındırma işlemi yapılan EEG kayıtlarının tamamında, PH grubu ve kontrol grubu kayıtlarında P1, N1, P2, N2, P3 ve Ngeç bileşenleri ölçülmüştür. Bu bileşenlerin tamamı Sönmez tarafından total larenjektomili hastalarda kokuya karşı oluşan potansiyellerin ölçümlerinde ilk kez elde edilmiştir (150). Tez kapsamında da ölçülen bu bileşenler, Parkinson hastalarında ilk kez gösterilmiştir. Her iki gruba ait gürültüden arındırılmış PEA ve CO₂ uyarısına karşı oluşan yanıtların temsili kafa üzerinde gösterimi Şekil 11 ve Şekil 12’de bulunmaktadır.



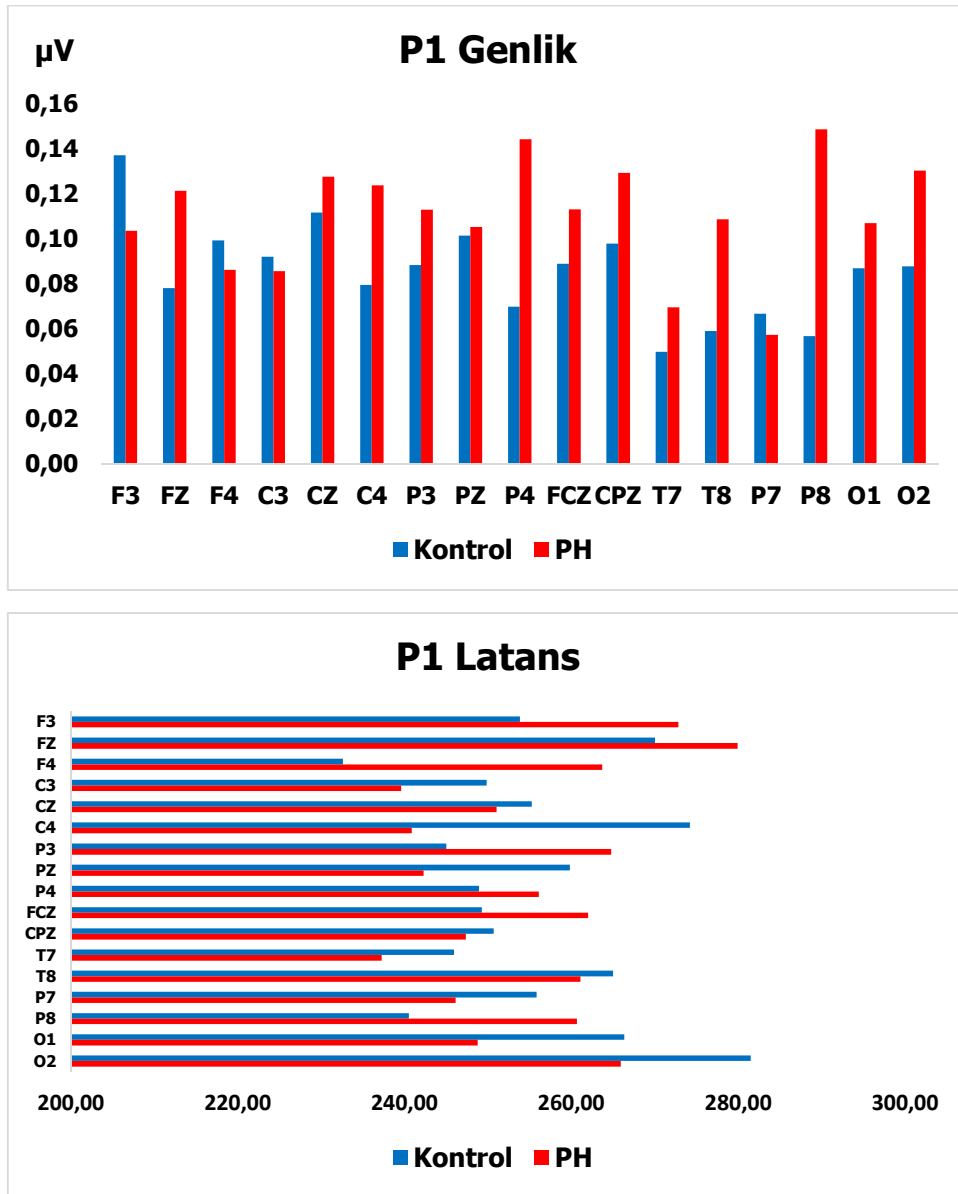
Şekil 11. PEA oturumu için PH grubu ve Kontrol grubu EEG kayıtlarının temsili kafa üzerinde gösterimi.



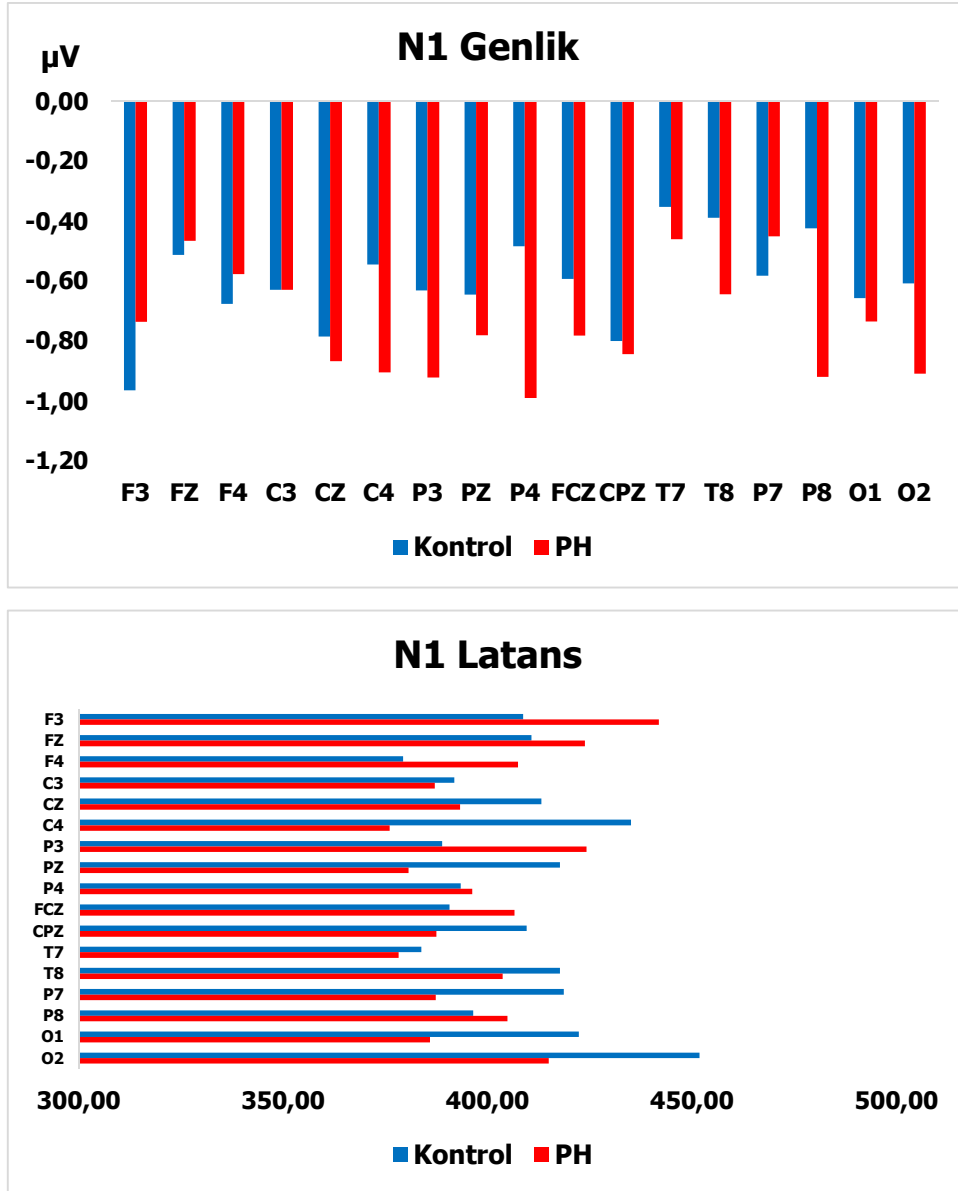
Şekil 12. PEA oturumu için PH grubu ve Kontrol grubu EEG kayıtlarının temsili kafa üzerinde gösterimi.

4.2.2.1. PEA Bulguları

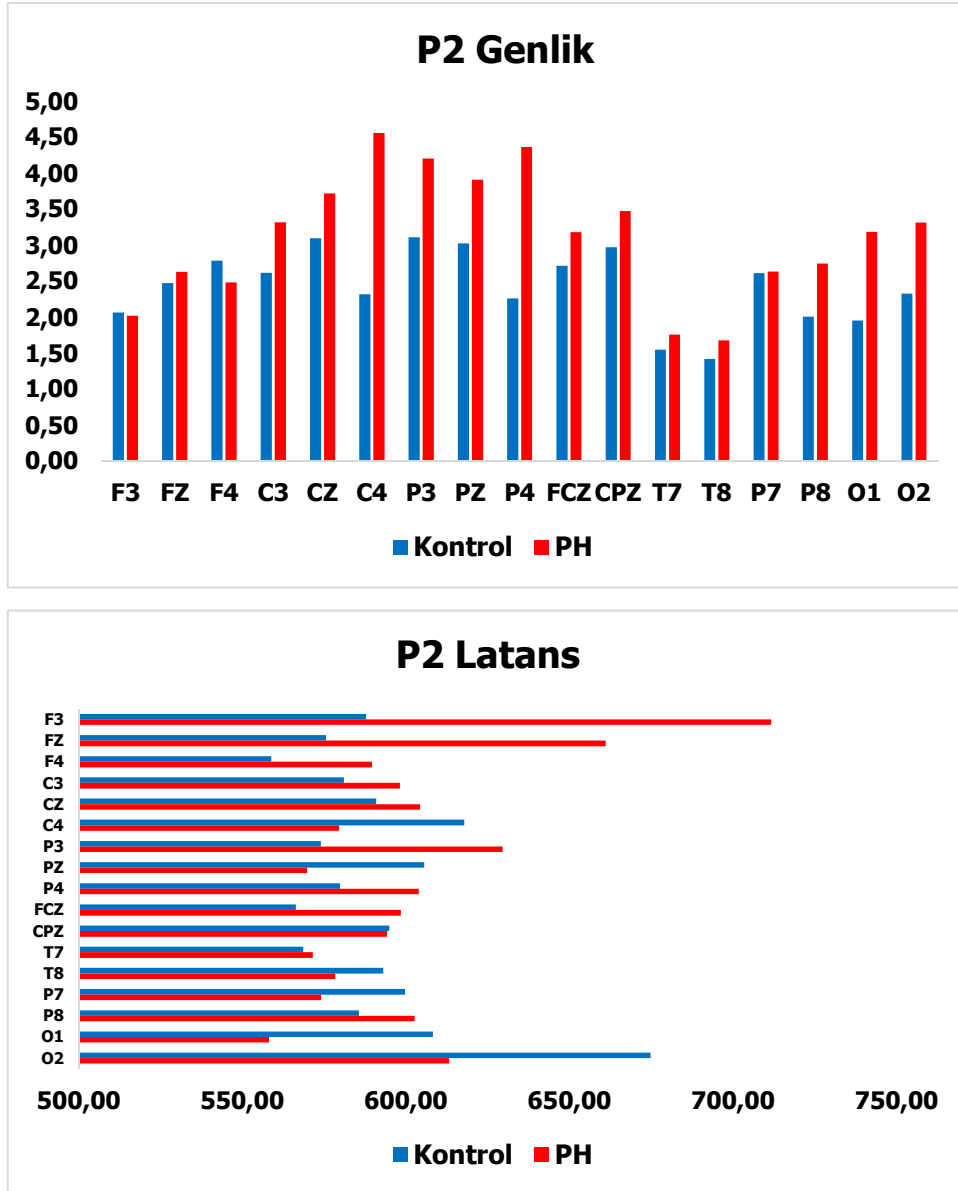
Hem PH'nın hem de kontrol grubunun PEA uyarısına karşı oluşan yanıt genlik ve ortaya çıkış zaman ortalamalarının her bir yanıt bileşeni için grafik gösterimleri aşağıdadır (Şekil 13-Şekil 18).



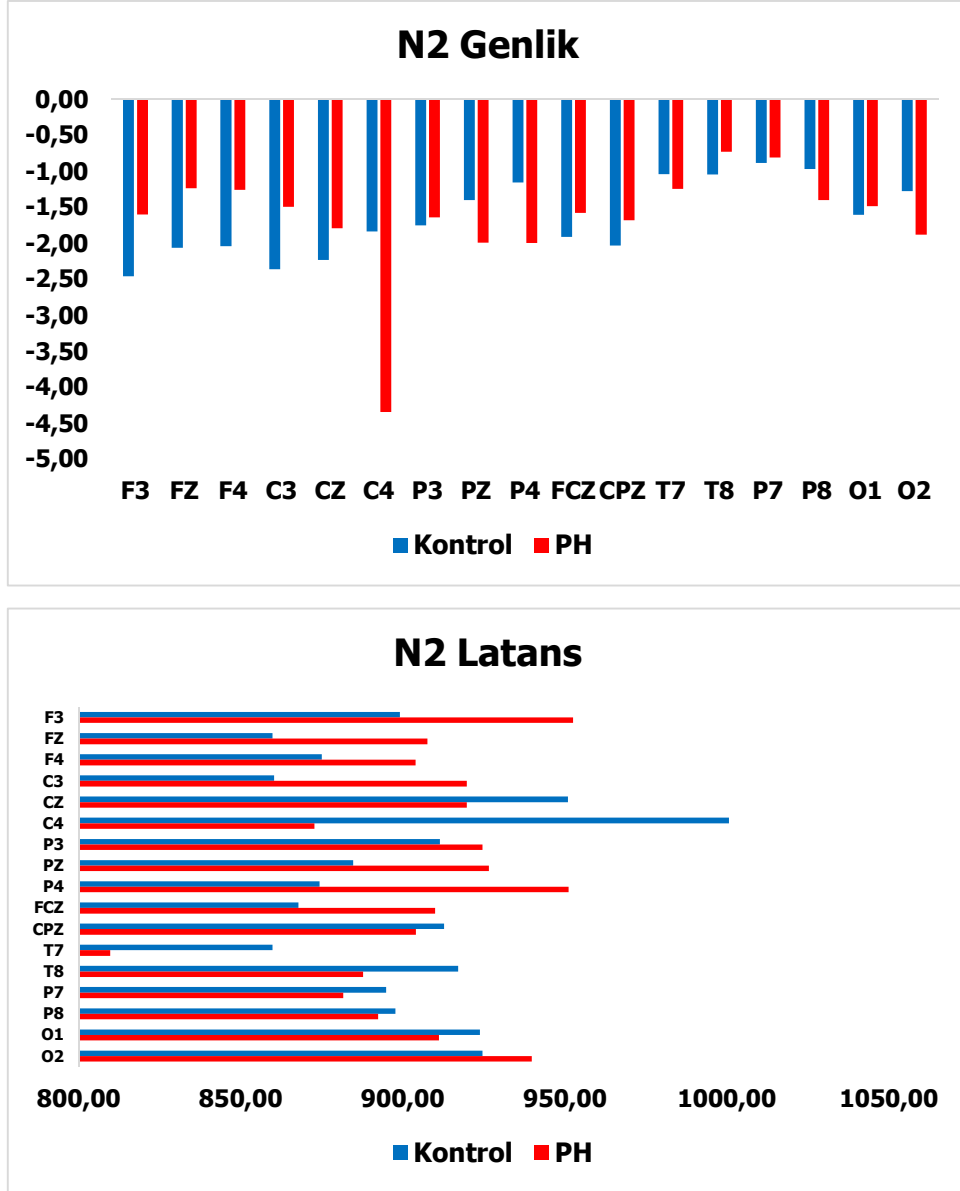
Şekil 13. PEA uyarısına karşı oluşan P1 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



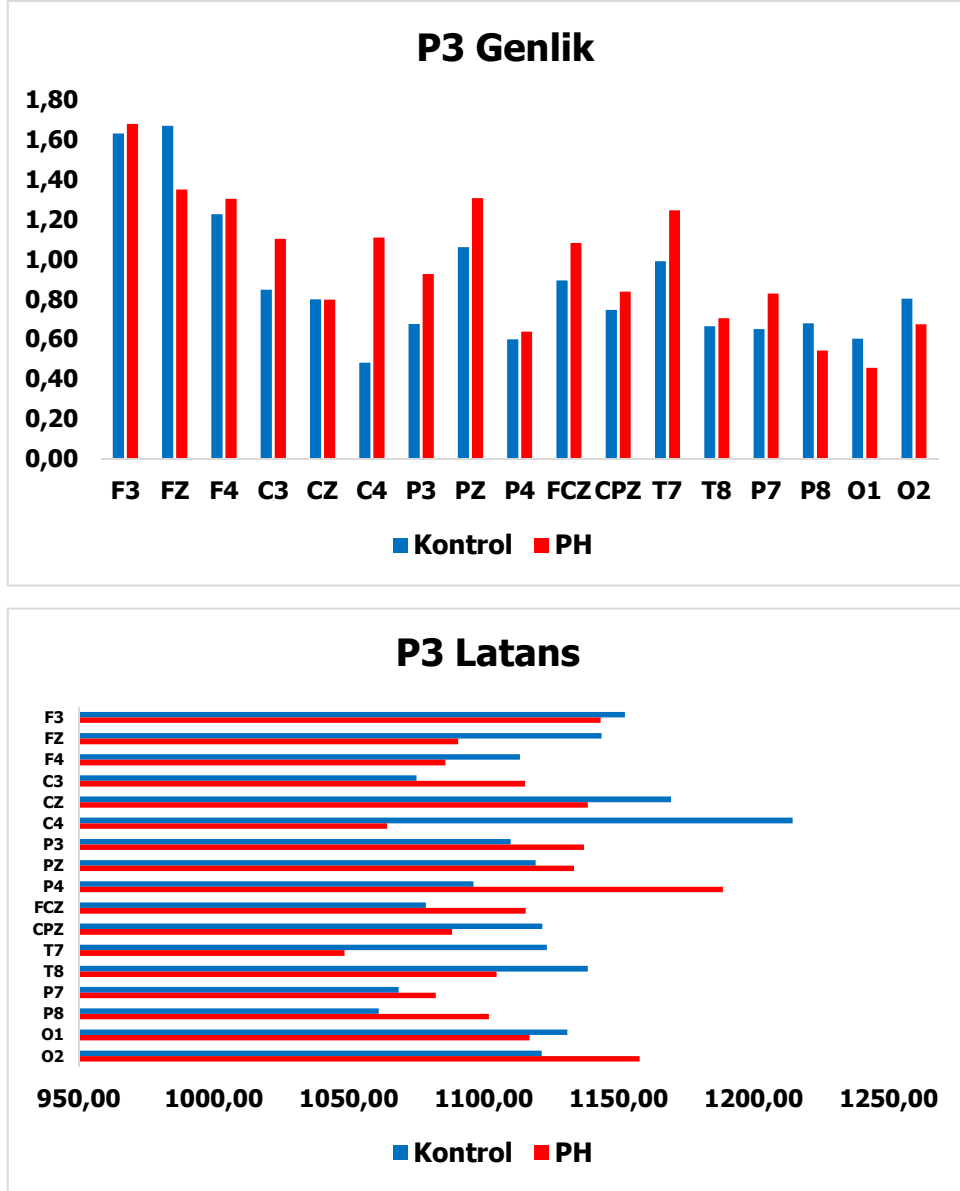
Şekil 14. PEA uyararına karşı oluşan N1 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



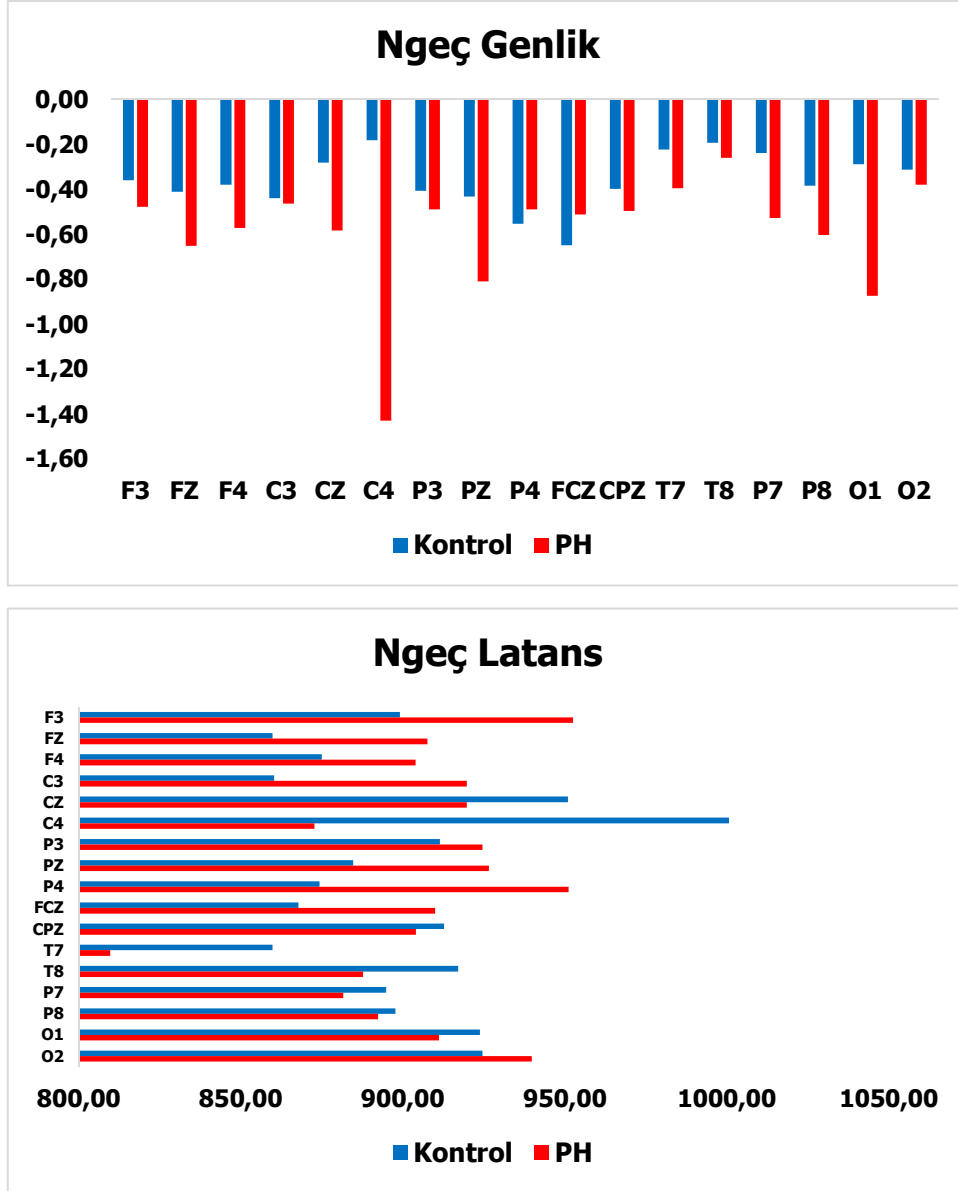
Şekil 15. PEA uyarısına karşı oluşan P2 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



Şekil 16. PEA uyarısına karşı oluşan N2 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



Şekil 17. PEA uyarısına karşı oluşan P3 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



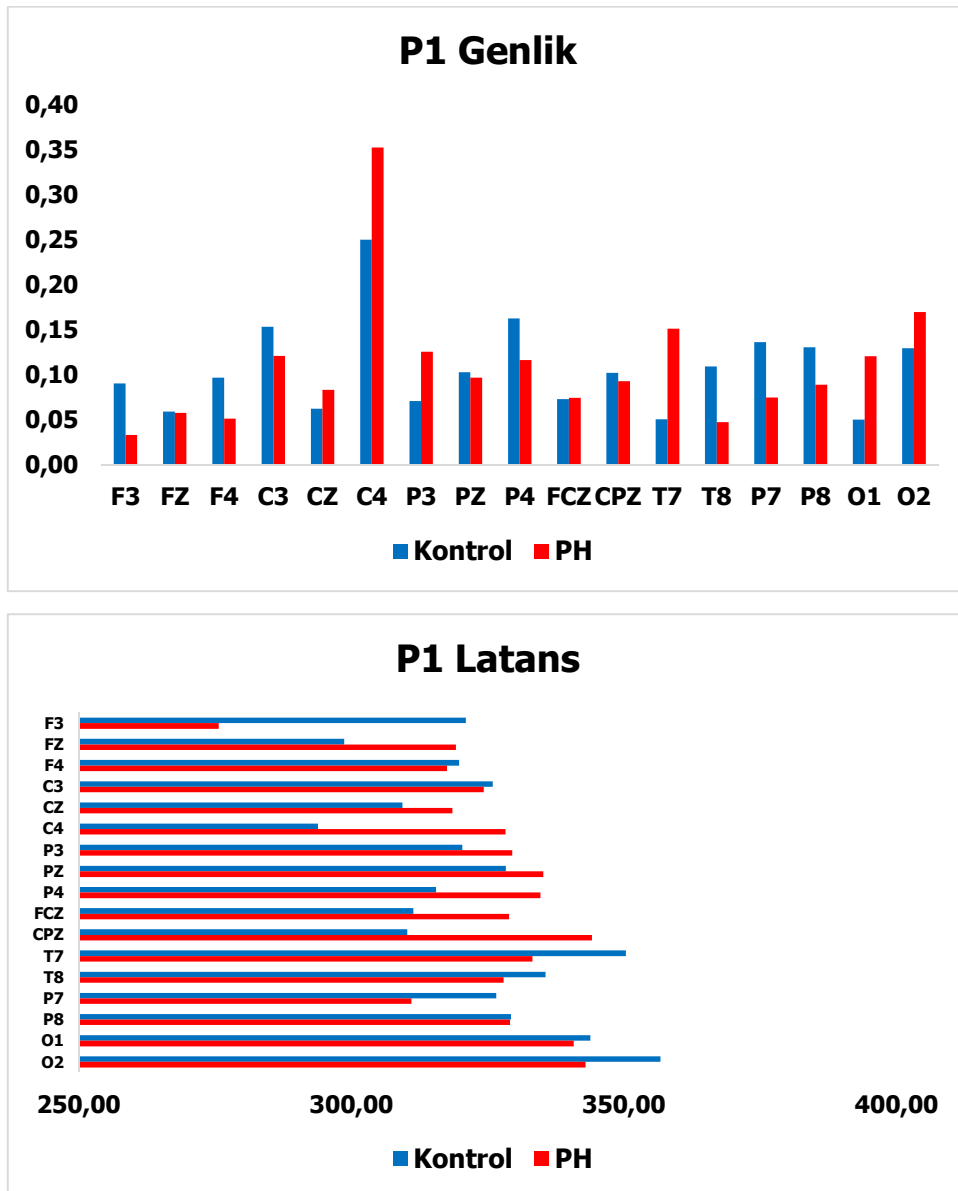
Şekil 18. PEA uyarısına karşı oluşan Ngeç yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.

PEA uyarısına karşı oluşan yanıtların genliklerinin ve ortaya çıkış zamanlarının her elektrot için her iki grupta da normal dağılıma sahip olmadıkları Shapiro-Wilk normalite testi ile belirlenmiştir. Tüm ikili karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Yalnızca C₄ elektrotunda N2 latansı ve Ngeç genliğinde PH grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmektedir ($p < 0,05$). N2 latansı PH grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak geç oluşmuştur. Öte yandan Ngeç genliği kontrol grubunda PH grubuna kıyasla anlamlı olarak büyüktür.

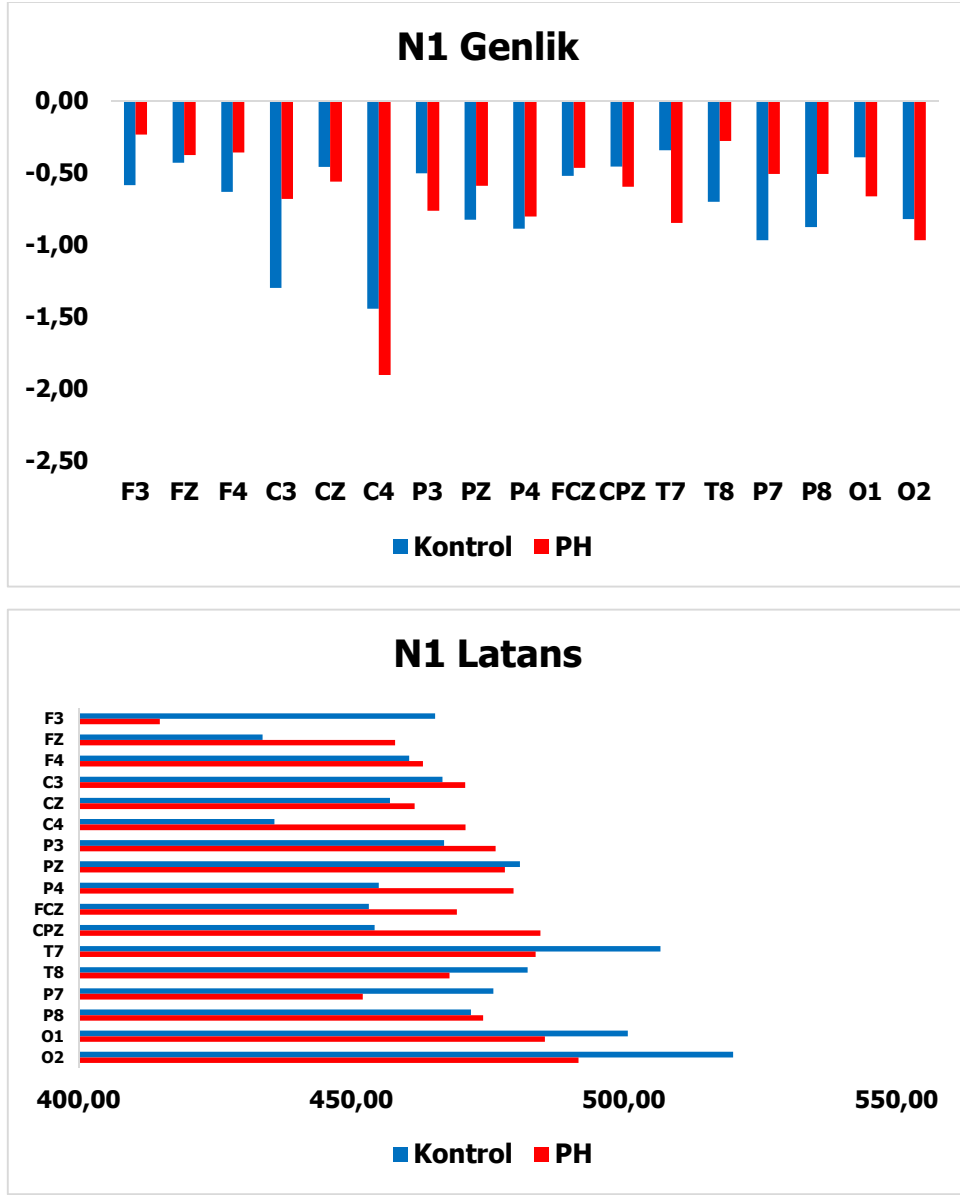
Grafiklerde de görüldüğü gibi santral ve parietal bölgedeki genlikler diğer bölgelere göre daha büyüktür.

4.2.2.2. CO₂ Bulguları

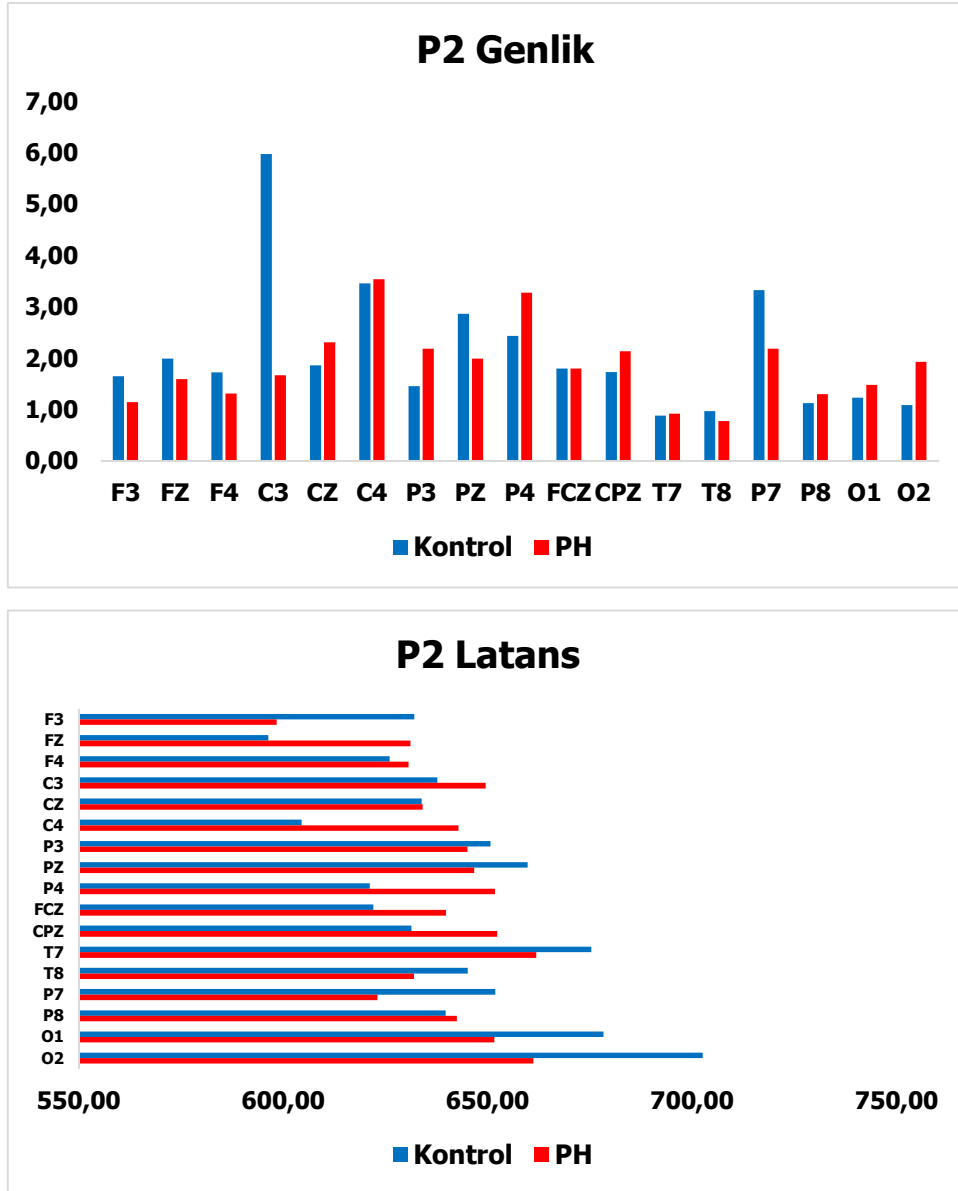
Her iki grubun CO₂ uyarana karşı oluşan yanıt genlikleri ve yanıtların ortaya çıkış zamanları ortalamalarının her bir yanıt bileşeni için grafik gösterimleri aşağıdadır (Şekil 19-Şekil 24).



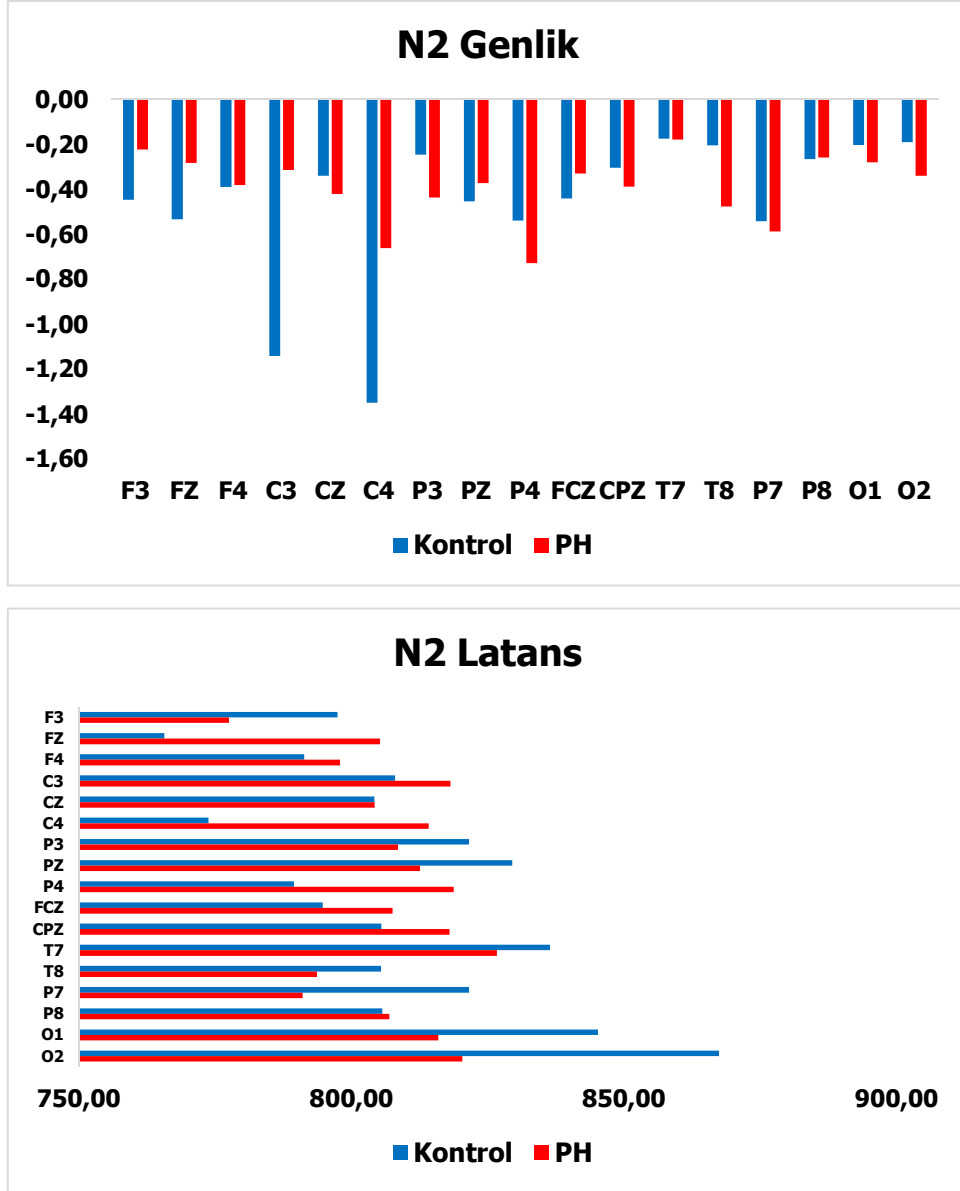
Şekil 19. CO₂ uyarana karşı oluşan P1 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



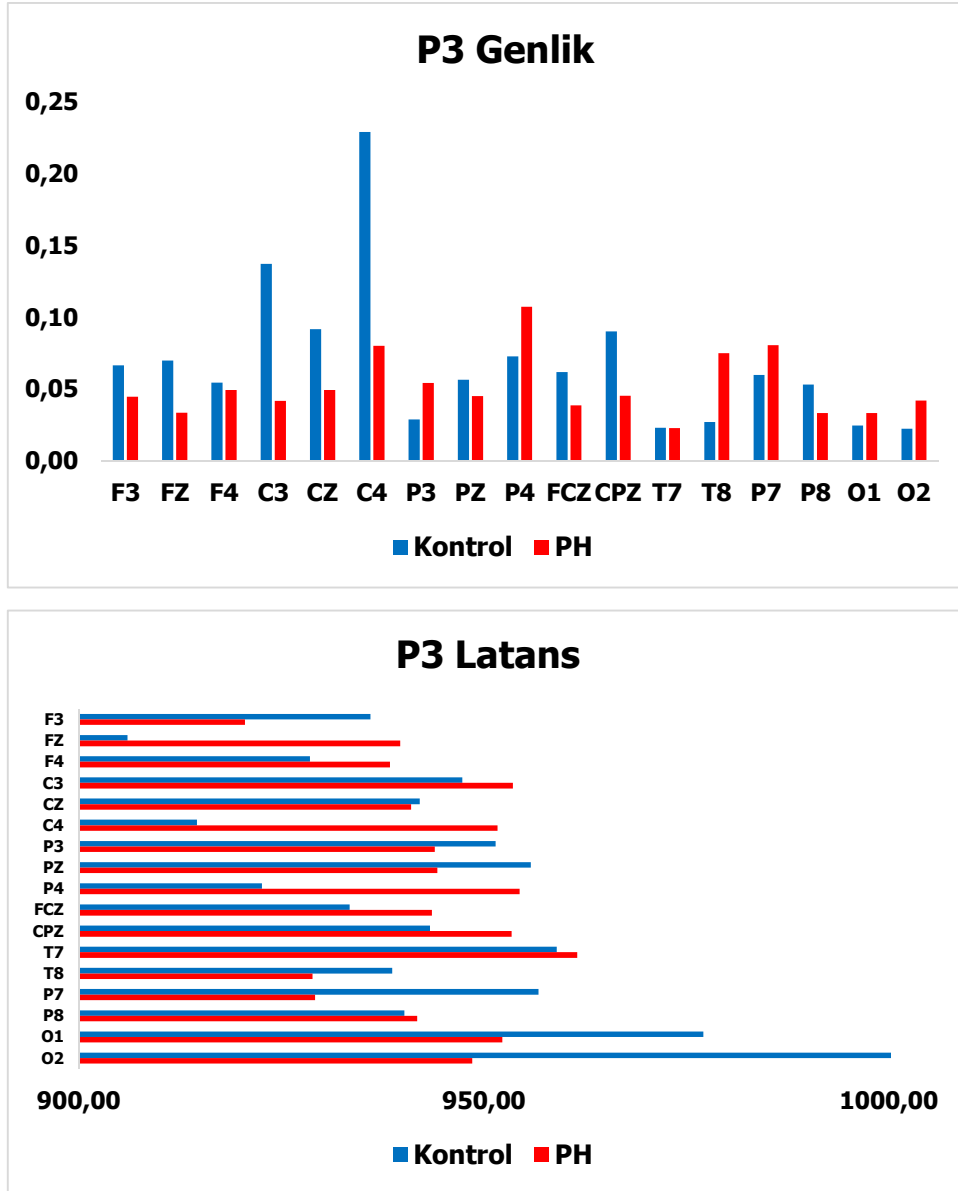
Şekil 20. CO₂ uyararına karşı oluşan N1 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



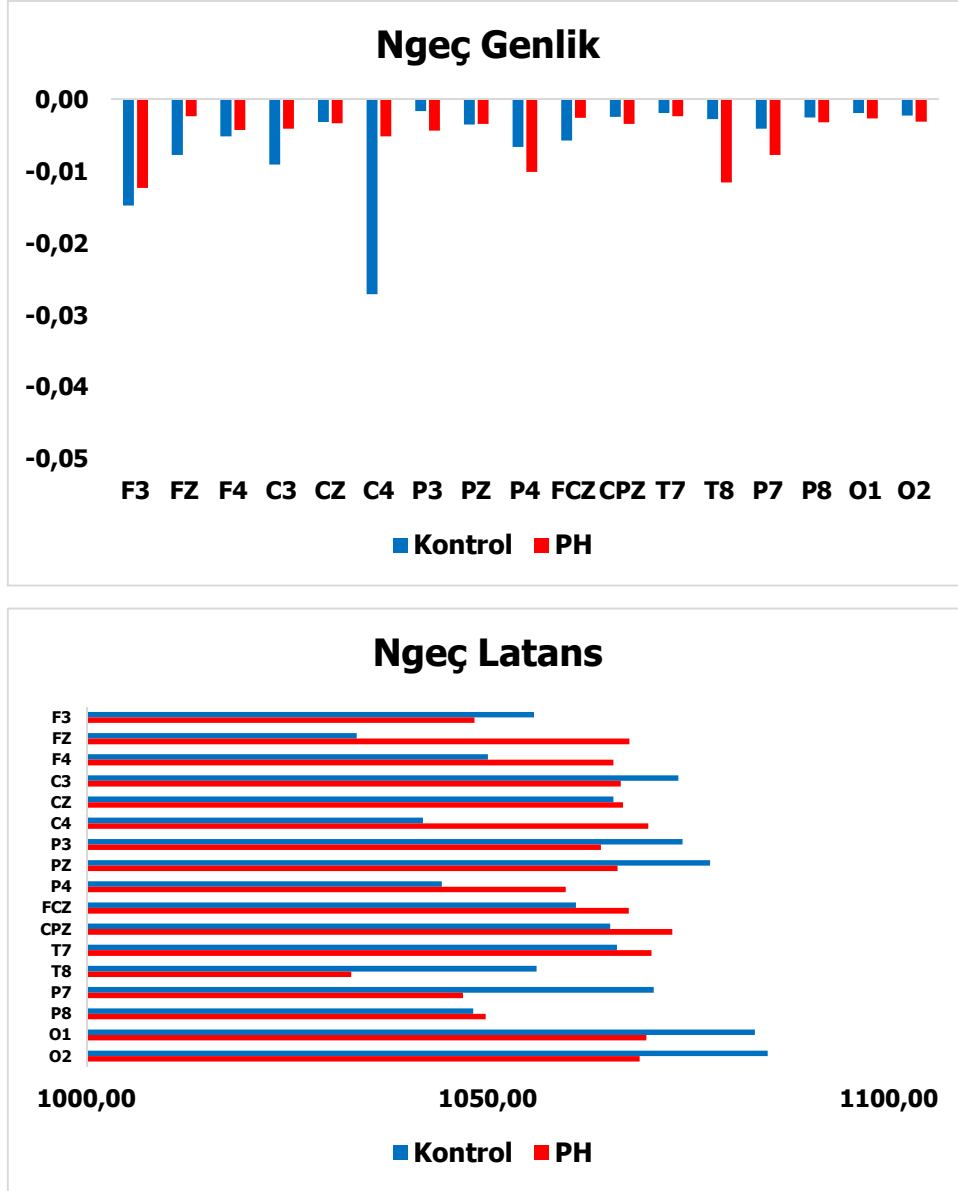
Şekil 21. CO₂ uyararına karşı oluşan P2 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



Şekil 22. CO₂ uyarısına karşı oluşan N2 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.



Şekil 23. CO₂ uyararına karşı oluşan P3 yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.

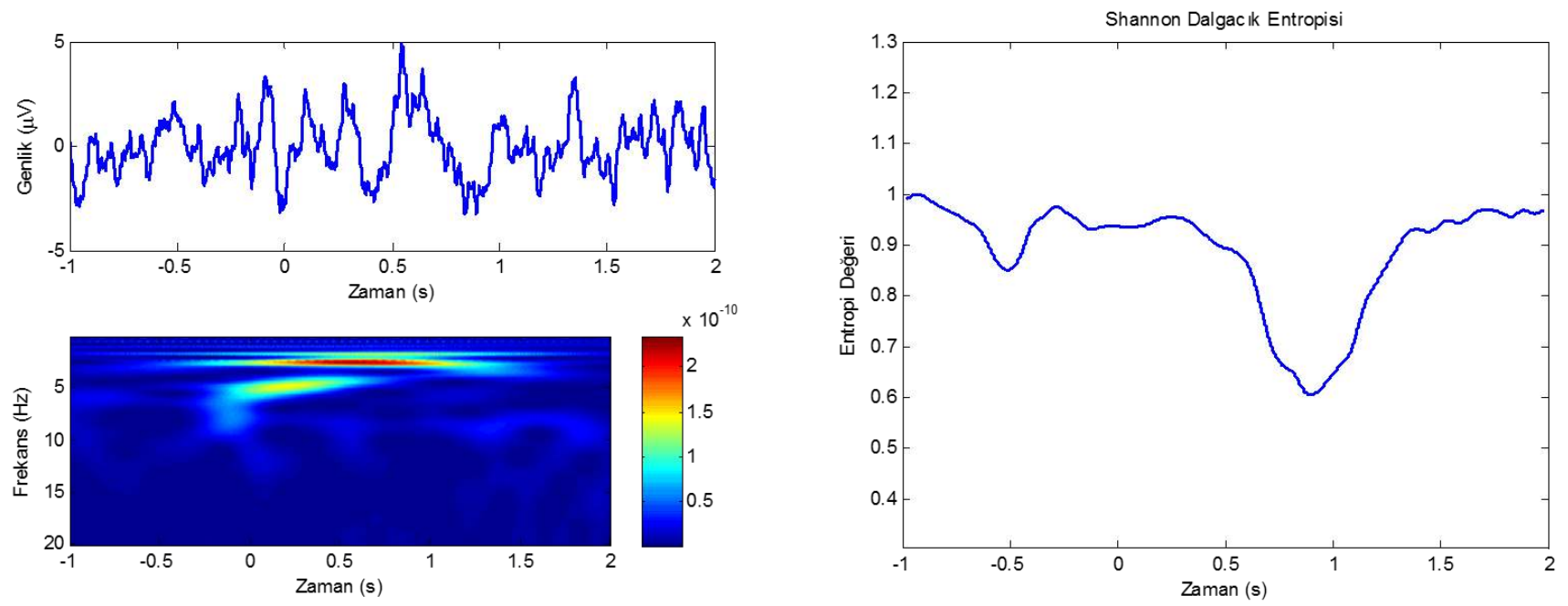


Şekil 24. CO₂ uyarana karşı oluşan Ngeç yanıtının genlik ve ortaya çıkış zamanı ortalamaları.

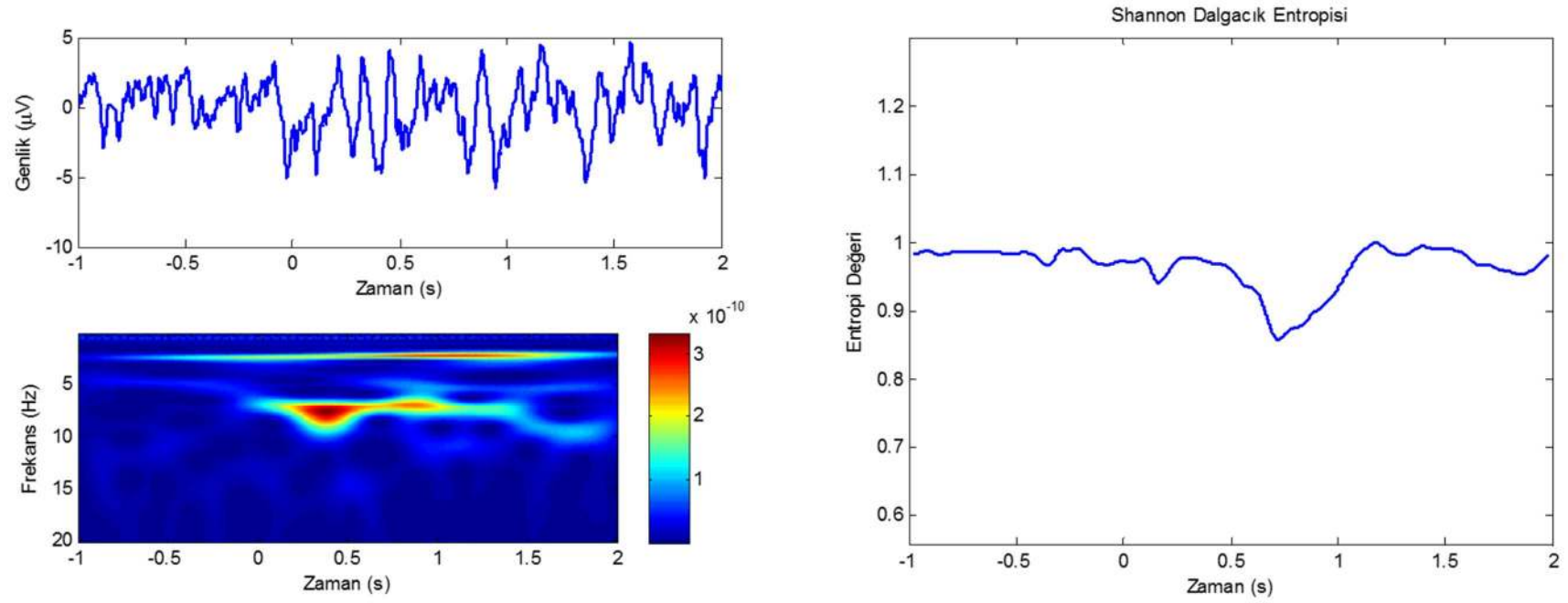
CO₂ uyarana karşı oluşan yanıtların genliklerinin ve ortaya çıkış zamanlarının her elektrot için her iki grupta da normal dağılıma sahip olmadıkları Shapiro-Wilk normalite testi ile belirlenmiştir. Tüm ikili karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Yalnızca F₃ elektrotunda P1 genliğinde, F_z elektrotunda P3 ve Ngeç latanslarında PH grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmektedir ($p < 0,05$).

4.2.3. Frekans ve Entropi Analizi Bulguları

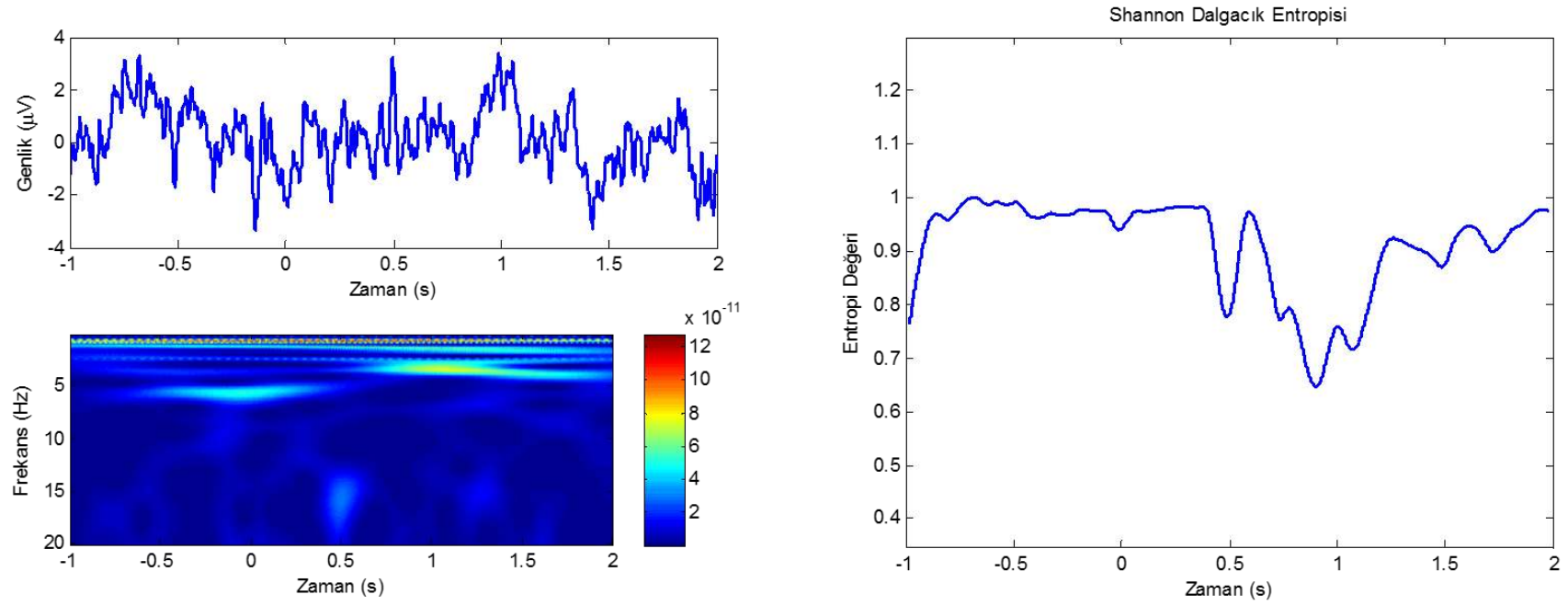
Koku uyarısına bağı, beyinde oluşan yanıtılığın frekans ve entropi analizi için literatürde de sıkça kullanılan "CMOR" (Complex Morlet) ana dalgacık fonksiyonu kullanılmıştır (Huart, Legrain, Hummel, Rombaux ve Mouraux, 2012). Frekans analizindeki amaç, CZ kanalından elde edilen EEG işaretinin frekans bileşenlerinin ana dalgacık fonksiyonunun frekans uzayında sıkıştırılmış (veya genişletilmiş) ve ötelenmiş hali ile ne kadarlık bir benzeşime sahip olduğunu görmektir. Şekil 25Şekil 28 için sol altta bulunan, mavi ve kırmızı arasında değişen renklemelerin olduğu şekilde o zaman değerinde EEG işaretinin dalgacık fonksiyonuna ne kadar benzediği gösterilmektedir. Mavi renk en az benzeşimi, kırmızı renk ise en çok benzeşimi ifade etmektedir. Söz konusu benzeşim katsayılarından yola çıkarak EEG kaydının zamana bağı entropi değişimi bu elde edilen dalgacık katsayıları ile Shannon entropi formülasyonu kullanılarak hesaplanmıştır. Entropi değerleri "0" ile "1" arasına normalize edilmiş olup "0" en düşük entropi değerini, "1" ise en yüksek entropi değerini temsil etmektedir. Entropinin "0" değerine yaklaştığı durumlarda beynin daha düzenli ve bir bütün olarak işleme yaptığı söylenebilir (152).



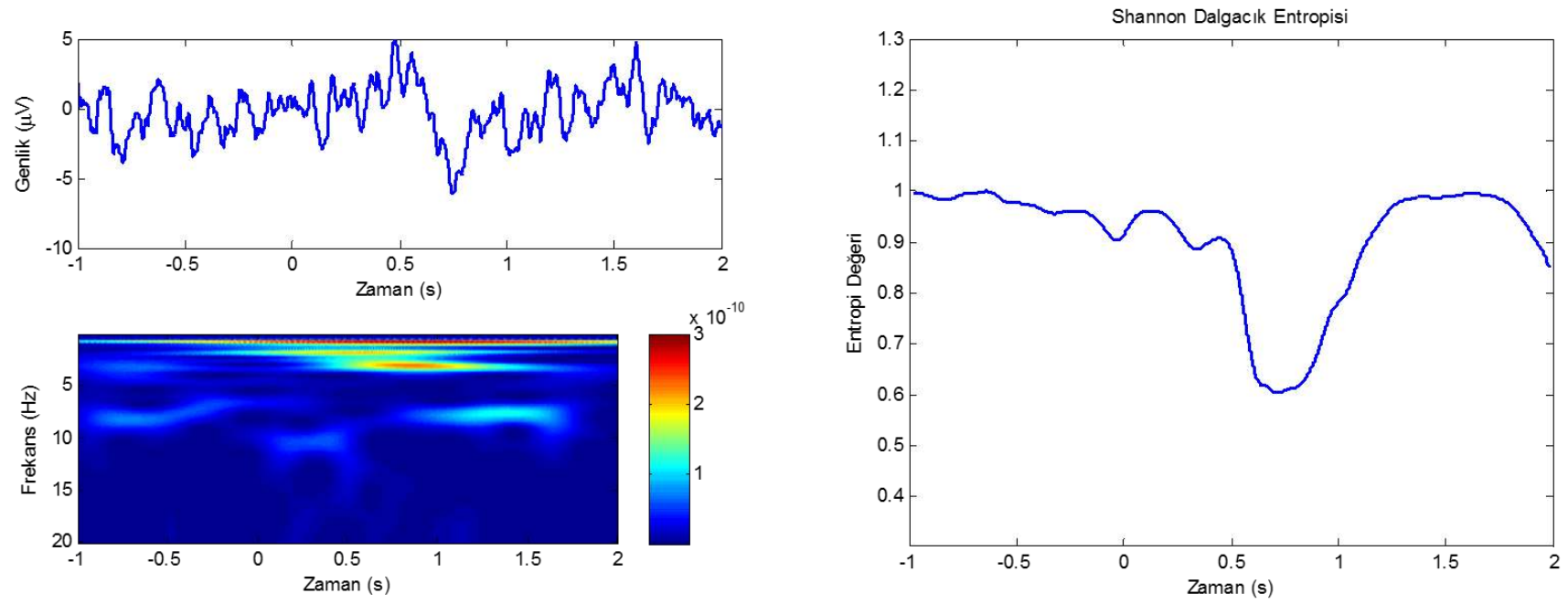
Şekil 25. Olgu grubundan bir PH'nın Cz elektrotunda; CO₂ oturumundaki EEG kaydı (üstte solda), EEG kaydının zaman-frekans uzayındaki gösterimi (solda altta) ve CO₂ uyarana karşı oluşan entropi değişimi (sağda) gösterilmektedir.



Şekil 26. Olgu grubundan bir PH'nın Cz elektrotunda; PEA oturumundaki EEG kaydı (üstte solda), EEG kaydının zaman-frekans uzayındaki gösterimi (solda altta) ve PEA uyarısına karşı oluşan entropi değişimi (sağda) gösterilmektedir.



Şekil 27. Kontrol grubundan bir bireyin Cz elektrotunda; CO₂ oturumundaki EEG kaydı (üstte solda), EEG kaydının zaman-frekans uzayındaki gösterimi (solda altta) ve CO₂ uyarısına karşı oluşan entropi değişimi (sağda) gösterilmektedir.



Şekil 28. Kontrol grubundan bir bireyin Cz elektrotunda; PEA oturumundaki EEG kaydı (üstte solda), EEG kaydının zaman-frekans uzayındaki gösterimi (solda altta) ve PEA uyarısına karşı oluşan entropi değişimi (sağda) gösterilmektedir.

Her iki grup için de entropi değerleri üç farklı zaman penceresinde hesaplanarak uyaran öncesi, uyaran sonrası ve geç uyaran sonrası bölümün entropi durumları değerlendirilmiştir. Zaman pencereleri [-800 0], [300 1100] ve [1400 1900] milisaniye aralıkları olarak belirlenmiştir. PH ve kontrol grubunun hem CO₂ hem de PEA oturumunda ölçülen entropi değerleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. PH ve kontrol grubu bireylerinin PEA ve CO₂ oturumunda üç zaman penceresindeki entropi değerleri. ZP: Zaman Penceresi. ZP1 (-800 0 ms), ZP2 (300 1100 ms), ZP3 (1400 1900 ms).

PH	CO₂			PEA		
	ZP1	ZP2	ZP3	ZP1	ZP2	ZP3
1	0,97	0,91	0,97	0,90	0,77	0,96
2	0,94	0,88	0,98	0,75	0,95	0,99
3	0,96	0,83	0,84	0,94	0,99	0,93
4	0,97	0,96	0,94	0,92	0,73	0,98
5	0,97	0,75	0,91	0,97	0,95	0,95
6	0,96	0,98	0,98	0,91	0,84	0,77
7	0,90	0,63	0,96	0,98	0,98	0,98
8	0,93	0,77	0,95	0,93	0,96	0,92
9	0,74	0,80	0,79	0,70	0,91	0,95
10	0,98	0,97	0,95	0,74	0,61	0,95
11	0,91	0,94	0,98	0,85	0,68	0,99
12	0,98	0,98	0,95	0,94	0,95	0,98
KONTROL	CO₂			PEA		
	ZP1	ZP2	ZP3	ZP1	ZP2	ZP3
1	0,91	0,69	0,74	0,94	0,93	0,98
2	0,88	0,88	0,86	0,81	0,64	0,71
3	0,83	0,88	0,98	0,94	0,59	0,78
4	0,89	0,70	0,83	0,65	0,75	0,85
5	0,95	0,75	0,79	0,96	0,95	0,99
6	0,71	0,77	0,94	0,68	0,45	0,33
7	0,89	0,86	0,98	0,97	0,75	0,98
8	0,97	0,96	0,98	0,89	0,86	0,92
9	0,98	0,82	0,92	0,78	0,66	0,97
10	0,85	0,74	0,89	0,96	0,97	0,98
11	0,98	0,96	0,98	0,95	0,94	0,97
12	0,99	0,97	0,97	0,97	0,97	0,94

Üç zaman penceresi için yapılan ölçümlerin tamamına öncelikle normalite testi uygulanmıştır. Üç zaman penceresinin PEA ve CO₂ oturumundaki PH'dan ve kontrol grubundan elde edilen ölçümlerin normal dağılıma sahip olmadığı gösterilmiş ve bu nedenle istatistiksel yöntem olarak parametrik olmayan testler kullanılmıştır.

Kontrol grubunun PEA oturumundaki entropi değerleri arasındaki farklar Friedman testi ile incelenmiş ve üç zaman penceresinin arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). İstatistiksel farkın hangi pencerelerden kaynaklandığını göstermek için ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmış ve ZP1-ZP2 arasında ($p<0,05$) ve ZP2-ZP3 arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubunun CO₂ oturumundaki entropi değerleri arasındaki farklar Friedman testi ile incelenmiş ve üç zaman penceresinin arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). İstatistiksel farkın hangi pencerelerden kaynaklandığını göstermek için ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmış ve ZP1-ZP2 arasında ($p<0,05$) ve ZP2-ZP3 arasında ($p<0,005$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Her iki oturum için de ZP1'den ZP2'ye geçişte entropide düşüş, ZP2'den ZP3'e geçişte entropide yükseliş görülmektedir. Uyarın öncesi dönemde beyinde süre gelen kaotik durumun uyarın gelmesi ile birlikte yerini düzenli bir yapıya bıraktığı; uyarana karşı yanıtların bitiminden itibaren de yeniden kaotik duruma doğru yöneldiği saptanmıştır.

PH grubunun PEA oturumundaki entropi değerleri arasındaki farklar Friedman testi ile incelenmiş ve üç zaman penceresinin arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Öte yandan PH grubunun CO₂ oturumundaki entropi değerleri arasındaki farklar Friedman testi ile incelenmiş ve üç zaman penceresinin arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Yine de her iki oturum için de ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmış ancak herhangi bir anlamlı fark oluşan ikili bulunmamıştır.

Özetle kontrol grubunun entropi değerleri uyarın öncesi bölümde yüksek seyrederken, uyarının gelmesi ile birlikte hızla düşmekte ve geç uyarın sonrası olarak tanımlanan bölgede ise yeniden yükselmektedir. Yani kemoduyusal uyarım sonucunda beyindeki durum belirgin bir şekilde değişmekte, beynin bir bütün ve eş zamanlı olarak işlemesini destekler nitelikte bulgular mevcuttur.

PH grubunda ise entropi değerlerinin uyaran öncesi, uyaran sonrası ve geç uyaran sonrası olarak tanımlanan bölgelerde anlamlı değişiklikler göstermediği bulunmuştur. Bir başka deyişle kemoduysal uyarım sonucunda beyindeki durum belirgin bir şekilde değişmemektedir. Beynin bir bütün ve eş zamanlı olarak işleme sürecinin tam olarak gerçekleşemediğini destekler nitelikte bulgular mevcuttur.

5. TARTIŞMA

5.1. Koku Duyusunun İncelendiği Çalışmalar

Koku duyusu özellikle güvenlik, beslenme durumu ve yaşam kalitesi için oldukça önemlidir (153). Özellikle kronik hiposmi veya anosmi hastalıklarının üçte ikisi olfaktör nöroepitele zarar veren, üst solunum yolu enfeksiyonu, kafa travması ve diğer burun hastalıkları nedeniyle oluşmaktadır. Bununla birlikte yaş, cinsiyet, sigara, nörodejeneratif hastalıklar ve çeşitli burun operasyonları da koku alma performansı üzerine etkilidir. Koku sistemini etkileyen hastalıklara genel bir bakış yapıldığında; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (3), diyabet ve Addison hastalığı gibi endokrin sistem hastalıkları, ağır metal zehirlenmeleri, AIDS, kortizon ya da antibiyotik kullanımı, alkol ya da morfin kullanımı (3,5), Down sendromu, Kallmann ve CHARGE sendromu (1), Alzheimer hastalığı (4) ve Parkinson hastalığı gibi geniş bir yelpaze olduğu görülmektedir (2). Özellikle yaş ile birlikte koku duyusundaki bozulmanın 80-97 yaş aralığındaki popülasyonda %62,5 düzeylerinde olduğunu (7), buna ek olarak 60 yaşından itibaren bozulmanın iki kat hızla arttığı gösterilmiştir (8). PH'nda ise koku bozukluğunun hastaların %80-96 kadarını etkilediği farklı çalışmalar ile gösterilmiştir (8,9).

Koku duyu sistemi hakkında yukarıda bahsedilen bir çok çalışma psikofiziksel testler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Özellikle kokuya karşı kemoduyusal uyarılma potansiyellerinin (CSERP) ortaya çıkışından sonra elektrofizyolojik çalışmaların sayısı da artmıştır. Bazı hastalıkların klinik tanınması için kullanılmaya çalışılan elektrofizyolojik yöntemlerle yapılan çalışmaların sayısı hızla artmaktadır (151,154–156). Bu çalışmalarda da yeni yöntem arayışları güncel çalışmalar ile gün yüzüne çıkmaktadır. Tez kapsamında gerçekleştirilen hem psikofiziksel değerlendirme hem de elektrofizyolojik değerlendirme yöntemsel açıdan oldukça birbirini destekler niteliktedir. Öte yandan ortaya atılan yeni analiz yaklaşımları da güncel çalışma konularını ileri götürecek niteliktedir.

5.2. Koku Duyusunun Parkinson Hastalığı İçin Önemi

Genel olarak titreme, bradikinezi, kas rijiditesi gibi klasik belirtileri ile PH uzun yıllar boyu yalnızca motor sistem ile ilişkili bir hastalık olarak tanımlanmıştır (157). 1960'lardan bu yana yapılan çalışmalar ile PH'nda görsel, koku ve dokunsal sistemin de etkilendiğine dair bulgular bulunmaktadır (95, 158, 159). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda koku duyusunun diğer sistemlere göre daha hızlı bozulduğu gösterilmiştir (160, 161).

Parkinson Hastalığı ile koku bozukluğu arasındaki ilişki ilk kez Ansari ve Johnson tarafından ortaya konulmuştur (6). 1980'li yıllardan sonra bu konuya ilişkin yapılan çalışmalarda sayıca belirgin artış gözlenmektedir. Quinn ve ark. Parkinson hastalarında koku eşik değerlerini incelemiş ve Parkinson hastalarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde kötü performans sergilediklerini göstermişlerdir (162). Ward ve ark. Parkinson hastalarının koku eşik, algılama ve ayırt etme aşamalarında daha kötü performans sergilediklerini belirtmektedir (163). Doty ve ark. yaptıkları çalışmada ise PH ile ilintili özelleşmiş bir koku kaybının UPSIT içerisinde olmadığını ileri sürmüşlerdir (100). Ancak, Hawkes ve Shephard tarafından Parkinson hastalarında seçici bir koku bozukluğu olduğu ortaya atılmıştır (164). UPSIT kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışmada pizza ve keklik üzümü kokusunun tanımlanmasında Parkinson hastaları, kontrol grubundan %90 hassasiyet ve %86 seçicilik ile ayrılmışlardır. Double ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise beş spesifik koku (benzin, muz, ananas, duman ve tarçın) Parkinson hastalarını ayırmak için kullanılırken (165), Silveira-Moriyama ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada pizza, nane ve meyan kökü gibi kokular ayırıcı olarak gösterilmiştir (166). Almanya'da gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise (167), meyan kökü PH için etkisiz bulunmuştur. Haehner ve ark. da yaptıkları çalışmada hiposminin Parkinson hastalığı için klinik değerlendirmede önemli olduğunu, ancak herhangi bir seçici hiposmi durumunun söz konusu olmadığını bildirmişlerdir (168).

Parkinson hastalığında görülen koku kayıplarının nedeni yalnızca yaş değildir (169). Koku duyusunun tamamen kaybı durumu oldukça nadir görüldüğünden, Parkinson hastalarının çoğu koku duyuları test edilene veya sorulana kadar durumun farkına

varamamaktadırlar. Çankaya tarafından NMSQ (Motor olmayan semptomlar) anketi kullanılarak yapılmış çalışmada da PH'nın koku ve tat kaybı şikayetleri kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (170).

Her ne kadar literatürde Parkinson ilaçlarının koku duyusuna etkisi çok fazla incelenmese de hem Barz ve ark. tarafından gerçekleştirilen hem de Doty ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda psikofiziksel testlerde ilaç etkisinin ihmal edilebilir olduğu belirtilmiştir (134, 157). Barz ve ark. tarafından Parkinson hastaları ile gerçekleştirilen çalışmada; ilaç kullanan ve kullanmayan Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. Koku tanımlama puanları açısından Parkinson hastalarının, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha kötü performans sergiledikleri; ancak koku ayırt etme puanları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmadığını belirtmişlerdir (157). Doty ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise öncelikle sağ ve sol burun deliği için test puanları ayrı ayrı hesaplanmış ancak istatistiksel olarak iki burun deliği arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada UPSIT toplam puanı incelendiğinde kontrol grubunun istatistiksel olarak daha yüksek performans sergilediği gösterilmiştir (134). Tissingh ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise Parkinson hastalarının koku eşik, ayırt etme ve tanımlama puanları açısından sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans ortaya koydukları belirtilmiştir (135). Tez kapsamında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda Barz ve ark.'nın çalışması (157) ile benzer şekilde koku tanımlama puanlarında ilaçsız Parkinson hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve Parkinson hastalarının anlamlı bir şekilde daha kötü performans ortaya koydukları gösterilmiştir. Ancak, ayırt etme puanları açısından ilaçsız Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5.3. Koku Duyusunun Parkinson Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri ile İncelenmesi

Parkinson hastalığında koku üzerindeki araştırmalarda görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmaların rolü oldukça kritiktir (122). Kokunun olfaktör ve trigeminal uyarım yolu ile kontrollü bir şekilde gönderilmesi işlemi, 1981 yılında Kobal ile birlikte bilim

dünyasındaki yerini almıştır (171). Bu çalışmalar sayesinde PH'ndan etkilenen alanlar ile ilgili ve tanı için gerekli bilgi dağarcığını geliştirmiştir. fMRG yönteminde CSEP/CSERP uygulamaları yapılarak koku duyusu süreçlerine katılan anatomik alanlar belirlenebilmektedir (172). PET ve SPECT çalışmaları ile %94 hassasiyet ve %100'e kadar spesifite ile PH'nda dopaminerjik bozulmanın tanımlanması yapılabilmektedir (173). Bazı çalışmalarda ise klinik koku değerlendirmesi ile difüzyon ağırlıklı MRG gibi çalışmalar bir arada değerlendirilmeye başlanmıştır (174,175). Lee ve ark., Parkinson hastalarını da içeren çalışmalarında psikofiziksel test puanları ile MRG tabanlı hacim ölçümlerini karşılaştırmışlardır (176). Çalışmanın bulgularına göre; Parkinson hastalarının piriform korteks ve orbitofrontal korteks hacimleri ile UPSIT puanları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Öte yandan Lee ve ark. piriform korteks ve orbitofrontal kortekste atrofiyi Parkinson hastalarında ilk kez göstermişlerdir (176).

Elektrofizyolojik yöntemlerden CSEP/CSERP yanıtlarının tek başına kullanıldığı bir çalışmada ise PH'da kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde geciktiği gösterilmiştir (160). Barz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise Parkinson hastaları ilaç kullanan ve ilaç kullanmayan olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Kontrol grubu ile bu iki grubu karşılaştıran çalışmanın bulguları incelendiğinde; ilaç kullanımı olan Parkinson hastalarının CO₂ uyarısına karşı oluşan yanıtların oluşma zamanının geciktiği ancak genlik ve oluşma zamanı açısından herhangi bir anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (157). Tez kapsamında elde edilen bulgular incelendiğinde de CO₂ uyarısı için ilaçsız hastaların yanıtlarının oluşma zamanlarının geciktiği; kontrol grubu ile aralarında ise anlamlı fark yalnızca P1 genliğinde gösterilmiştir. Tez kapsamında gözlenen P3 ve Geç bileşenleri ile ilgili literatürde herhangi bir bulgu bulunmamaktadır. Bununla birlikte bu bileşenlerin duyu işleme sürecinden ziyade kokunun bellek ile ilişkilendirildiği daha geç süreçlerdeki mekanizmalardaki patolojiden kaynaklanan farklar olabileceği düşünülmektedir.

Barz ve ark. 'nın çalışmasında koku uyarısı olarak kullanılan H₂S ve vanilya bileşikleri için ise Parkinson hastalarında yanıtların kontrol grubuna göre geciktiği ancak bu gecikmenin sadece ilaç kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farka yol açtığı belirtilmiştir (157). Öte yandan genlikler arasında anlamlı fark

gözlenmemiştir. Tez kapsamında elde edilen bulgular ile karşılaştırıldığında PEA uyarısına karşı yalnızca C₄ elektrotunda N₂ latans ve Ngeç genliğinde anlamlı bir fark gözlenmiştir. Her iki bileşende daha önce literatürde konu ile ilgili saptanan yanıt bileşenleri arasında yer almamaktadır.

5.4. Parkinson Hastalığına Tanı Koyma Amaçlı Çalışmalar ve Yeni Analiz Yaklaşımları

Parkinson hastalığının motor olmayan semptomları üzerinden risk tahmini yapılmaya ve erken tanı koyma yönünde çalışmalara ağırlık verilmeye başlandığı güncel çalışmalar ile görülmektedir (11). Özellikle koku duyusu ile ilintili yapılan çalışmalardan birinde Parkinson hastalığının, anosmi sayesinde motor semptomlar oluşmadan çok öncesinde fark edilebileceği öne sürülmüştür (177). Öte yandan hiposmi ya da anosminin Parkinson hastalığı için önemli bir ayırıcı işaret olabileceği belirtilmiş ve bu durumun olfaktor bulbus atrofisi ile birlikte gözleendiği morfolojik çalışmalar ile desteklenmiştir (178).

Kokuya ilişkin uyarılma ve olay ilişkili potansiyellerin zamansal kaymalar ve görsel veya işitsel uyarılar ile karşılaştırıldığında nispeten daha az uyarın sayısı nedeni ile daha gürültülü olduğu bilinmektedir (179). Öte yandan özellikle sağlıklı bireylerde dahi kokuya ilişkin potansiyellerin gözlenememesi elektrofizyolojik ölçümlerin kullanımını kısıtlayıcı bir faktör olarak göze çarpmaktadır. Hasta grupları ile yapılan birçok çalışmada arka plan gürültüsünün fazlalığından sıklıkla bahsedilmektedir.

Kokuya karşı oluşan beyin yanıtılığının, frekans analizi kullanılarak incelendiği oldukça kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır (147, 151, 154). Huart ve ark., özellikle yeni bir yöntem arayışına girmişler ve sinyal gürültü oranını arttırmak üzere önemli yol kat etmişlerdir (151). Öte yandan Huart ve ark., frekans analizini klinikte geçerli kılmak üzere yaptıkları çalışmada normosmik, hiposmik ve anosmik kişilerin CSEP kayıtlarına bu yöntemi uygulamışlardır. Çalışma bulgularına göre psikofiziksel testlerde anosmik olarak gözlenen bir kişinin aslında koku duyusunun halen korunduğunu ve frekans analizi uygulandığında bunun tespit edilebilirliğini göstermişlerdir (154). Olcay tarafından yapılan tez çalışmasında da benzer olarak normosmik, hiposmik ve anosmik

bireylerin CSEP kayıtları frekans analizi ile incelenmiş ve bireylerin yanıtları ile frekans analizi grafikleri değerlendirilmiştir. Öte yandan aynı çalışmada CSEP kayıtlarına wavelet denoising yöntemi uygulanmış ve CSEP bileşenlerinin daha görünür bir hale gelmesi mümkün kılınmıştır. Ayrıca çalışma kapsamında "enhancement factor" kavramı (EF) ortaya atılmış ve EEG kayıtlarını objektif olarak bir ölçü birimine indirgemek amaçlanmıştır. EF ile Sniffin' Sticks toplam puanlarının korelasyonları incelenmiş ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon bildirilmiştir (147). Olcay'ın çalışmasında entropi değişimi normosmik bireylerde incelenmiş ve üç farklı zaman penceresi için karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu karşılaştırmalarda uyaran gönderilmesinin ardından entropi değerlerinin düştüğü ve sonrasında yükseldiğine ilişkin bulgular mevcuttur (147).

Tez kapsamında sağlıklı kontrollere ve Parkinson hastalarına uygulanan frekans analizlerinde genel olarak Parkinson hasta grubunda arka planda var olan frekans salınımlarının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu; Huart ve ark.'nın bahsettiği özellikle patolojik durumlarda desenkronizasyonun artabileceği ön görüşünü doğrular niteliktedir (154). Öte yandan tez kapsamında yapılan entropi analizlerinde daha ilginç bir bulgu bu durumu desteklemektedir. Tez kapsamında yapılan entropi analizlerinde uyaran yollandığı dönemdeki entropi kontrol grubunda anlamlı bir şekilde uyaran öncesi ve sonrası döneme göre düşüken; Parkinson hastalarında uyaran öncesi, uyaran sırası ve uyaran sonrası dönemler arasındaki geçişlerde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bu durum, beynin bir bütün olarak işleminin patoloji nedeni ile bozulabileceği durumunu akla getirmektedir. Konu ile ilgili ileri analiz çalışmaları ile bu durum netleştirilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin koku duyu performansları hem psikofiziksel hem de elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir. Tez hipotezlerinde belirtilen koşullardan Parkinson hastalarının koku duyu performansının sağlıklı kontrollere göre kötü olduğu eşik, tanımlama ve toplam puan açısından psikofiziksel olarak doğrulanmıştır. Ayırt etme puanı açısından ise bu hipotez doğrulanamamıştır. Kullanılan koku çubukları bataryasında ayırt etme skorları arasında farklılık gözlenmesine karşın bu fark anlamlı değildir.

Öte yandan tez kapsamında elektrofizyolojik değerlendirmelerde ise beyin yanıtlarının genlikleri Parkinson hastalarında daha düşük ve yanıt oluşma zamanları da daha geç olarak bulunmuştur. Bu sonuç da ikinci hipotezi kısmen de olsa doğrular niteliktedir. Beynin farklı bölgelerinden elde edilen sonuçlarda yalnızca tek bir bölgede anlamlı farklar gözlenmiştir. Tez kapsamında gerçekleştirilen ileri analiz yöntemleri ile ayrıca beynin durum değişikliği ile ilgili bulgulara da ulaşılmıştır. Özellikle kemoduyusal uyarım sonrasında Parkinson hastalarının beyin işleme kaotik düzenini koruyup düzen değişikliği göstermezken, sağlıklı kontroller ise kaotik durumdan kararlı duruma geçmiş ve tekrar kaotik sürecine geri dönmüştür.

Özellikle elektrofizyolojik sinyallerin daha rahat ayırt edilebilmesi adına tez kapsamında gerçekleştirilen ileri analiz yöntemleri bu alanda ilk kez uygulanmıştır. Yine ileri analizlerden entropi analizi ile beynin anlık durum değişikliklerinin değerlendirilmesi de ilk kez gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular ışığında Parkinson hastalarında bir biyo-işaretleyici olarak entropi analizinin kullanılabileceği görülmektedir. Bu alanda ve farklı hastalık modelleri ile gerçekleştirilecek çalışmalar ile ileri analizlerin özellikle tanı ve tedavi izlem sürecinde önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Dec;32(10):1911–4.
2. Leboucq N, Menjot de Champfleur N, Menjot de Champfleur S, Bonafé A. The olfactory system. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Oct;94(10):985–91.
3. Sanders RD, Gillig PM. Cranial Nerve I: Olfaction. *Psychiatry Edgmont*. 2009 Jul;6(7):30–5.
4. Schubert CR, Carmichael LL, Murphy C, Klein BEK, Klein R, Cruickshanks KJ. Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Aug;56(8):1517–21.
5. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Feb;166(2):439–43.
6. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*. 1975 Oct;28(9):493–7.
7. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*. 2002 Nov 13;288(18):2307–12.
8. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988 Aug;38(8):1237–44.
9. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Aug;15(7):490–4.

10. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 May;62(5):436–46.
11. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015 Feb;30(2):229–37.
12. Classen C, Howes D, Synnott A. *Aroma the cultural history of smell* [Internet]. London; New York: Routledge; 1994.
13. Auffarth B. Understanding smell--the olfactory stimulus problem. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Sep;37(8):1667–79.
14. Lorig TS. The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 2000 May;36(2):91–104.
15. Caton R. The electric currents of the brain. *Br Med J*. 1875;(2):278–278.
16. Caton R. Die Ströme des Centralnervensystems [The currents of the central nervous system]. *Cent Für Physiol*. 1891;(4):785–6.
17. Fleischl von ME. Mittheilung betreffend die Physiologie der Hirnrinde [Notice concerning the physiology of the brain cortex]. *Cent Für Physiol*. 1890;(4):537–40.
18. Berger H. On the electroencephalogram of man. *Arch Psychiatr Nervenkrankh*. 1929;87:527–70.
19. Moncrieff R. Effect of odours on EEG records. *Perfum Essent Oil Rec*. 1962;(53):757–60.
20. Kendal-Reed M. Human infant olfaction: responses to food odours measured by brain electrical activity mapping (BEAM) [Doktora Tezi]. [UK]: University of Warwick; 1990.

21. Toller SV, Behan J, Howells P, Kendal-Reed M, Richardson A. An analysis of spontaneous human cortical EEG activity to odours. *Chem Senses*. 1993;18(1):1–16.
22. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991 Apr 5;65(1):175–87.
23. Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. The complete human olfactory subgenome. *Genome Res*. 2001 May;11(5):685–702.
24. Keyhani K, Scherer PW, Mozell MM. Numerical simulation of airflow in the human nasal cavity. *J Biomech Eng*. 1995 Nov;117(4):429–41.
25. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Sep 23;51(1-3):5–19.
26. Laing DG. Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception*. 1983;12(2):99–117.
27. Mainland J, Sobel N. The sniff is part of the olfactory percept. *Chem Senses*. 2006 Feb;31(2):181–96.
28. Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P. Effect of Anatomy on Human Nasal Air Flow and Odorant Transport Patterns: Implications for Olfaction. *Chem Senses*. 2004 Jun 1;29(5):365–79.
29. Zhao K, Dalton P, Yang GC, Scherer PW. Numerical modeling of turbulent and laminar airflow and odorant transport during sniffing in the human and rat nose. *Chem Senses*. 2006 Feb;31(2):107–18.
30. Mozell MM, Kent PF, Murphy SJ. The effect of flow rate upon the magnitude of the olfactory response differs for different odorants. *Chem Senses*. 1991;16(6):631–49.

31. Féron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Aug;124(8):861–6.
32. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope*. 2000 Mar;110(3 Pt 1):417–21.
33. Moran DT, Rowley JC, Jafek BW, Lovell MA. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol*. 1982 Oct;11(5):721–46.
34. Morrison E, Menco B. Morphology of the Mammalian Olfactory Epithelium: Form, Fine Structure, Function, and Pathology. In: Doty R, editor. *Handbook of Olfaction and Gustation* [Internet]. Informa Healthcare; 2003.
35. Huard JM, Youngentob SL, Goldstein BJ, Luskin MB, Schwob JE. Adult olfactory epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells. *J Comp Neurol*. 1998 Nov 2;400(4):469–86.
36. Mackay-Sim A. Neurogenesis in the Adult Olfactory Neuroepithelium. In: Doty R, editor. *Handbook of Olfaction and Gustation* [Internet]. Informa Healthcare; 2003.
37. Gilad Y, Man O, Glusman G. A comparison of the human and chimpanzee olfactory receptor gene repertoires. *Genome Res*. 2005 Feb;15(2):224–30.
38. Hague C, Uberti MA, Chen Z, Bush CF, Jones SV, Ressler KJ, et al. Olfactory receptor surface expression is driven by association with the beta2-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 14;101(37):13672–6.
39. Serizawa S, Miyamichi K, Nakatani H, Suzuki M, Saito M, Yoshihara Y, et al. Negative feedback regulation ensures the one receptor-one olfactory neuron rule in mouse. *Science*. 2003 Dec 19;302(5653):2088–94.

40. Breer H, Boekhoff I. Second messenger signalling in olfaction. *Curr Opin Neurobiol.* 1992 Aug;2(4):439–43.
41. Sklar PB, Anholt RR, Snyder SH. The odorant-sensitive adenylate cyclase of olfactory receptor cells. Differential stimulation by distinct classes of odorants. *J Biol Chem.* 1986 Nov 25;261(33):15538–43.
42. Bhatnagar KP, Smith TD, Winstead W. The human vomeronasal organ: part IV. Incidence, topography, endoscopy, and ultrastructure of the nasopalatine recess, nasopalatine fossa, and vomeronasal organ. *Am J Rhinol.* 2002 Dec;16(6):343–50.
43. Smith TD, Bhatnagar KP, Shimp KL, Kinzinger JH, Bonar CJ, Burrows AM, et al. Histological definition of the vomeronasal organ in humans and chimpanzees, with a comparison to other primates. *Anat Rec.* 2002 Jun 1;267(2):166–76.
44. Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov 30;855:708–15.
45. Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB. Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. 1984 Oct;110(10):641–6.
46. Liman ER, Corey DP, Dulac C. TRP2: a candidate transduction channel for mammalian pheromone sensory signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 May 11;96(10):5791–6.
47. Kratskin I, Belluzzi O. Anatomy and Neurochemistry of the Olfactory Bulb. In: Doty R, editor. *Handbook of Olfaction and Gustation* [Internet]. Informa Healthcare; 2003.
48. Hawkes CH, Doty RL. *The neurology of olfaction.* Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2009.

49. Eichenbaum H, Morton TH, Potter H, Corkin S. Selective olfactory deficits in case H.M. *Brain J Neurol.* 1983 Jun;106 (Pt 2):459–72.
50. Eskenazi B, Cain WS, Novelly RA, Mattson R. Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy. *Neuropsychologia.* 1986;24(4):553–62.
51. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature.* 1992 Nov 26;360(6402):339–40.
52. Haberly LB, Price JL. Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. *J Comp Neurol.* 1978 Apr 15;178(4):711–40.
53. Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature.* 1998 Mar 19;392(6673):282–6.
54. Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, et al. Activation and habituation in olfaction--an fMRI study. *NeuroImage.* 2001 Apr;13(4):547–60.
55. Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, et al. Blind smell: brain activation induced by an undetected air-borne chemical. *Brain J Neurol.* 1999 Feb;122 (Pt 2):209–17.
56. Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2002 Dec 15;22(24):10819–28.
57. Zelano C, Bensafi M, Porter J, Mainland J, Johnson B, Bremner E, et al. Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nat Neurosci.* 2005 Jan;8(1):114–20.

58. Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain J Neurol.* 2002 Jan;125(Pt 1):86–101.
59. Plailly J, Bensafi M, Pachot-Clouard M, Delon-Martin C, Kareken DA, Rouby C, et al. Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *NeuroImage.* 2005 Feb 15;24(4):1032–41.
60. Li W, Luxenberg E, Parrish T, Gottfried JA. Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron.* 2006 Dec 21;52(6):1097–108.
61. Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Mauguière F. Odorants elicit evoked potentials in the human amygdala. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 2001 Jul;11(7):619–27.
62. Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Apr 15;94(8):4119–24.
63. Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, et al. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci.* 2003 Feb;6(2):196–202.
64. Winston JS, Gottfried JA, Kilner JM, Dolan RJ. Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2005 Sep 28;25(39):8903–7.
65. Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R. A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* 2003 Oct;10(5):319–25.
66. Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron.* 1998 May;20(5):947–57.

67. Gottfried JA, Smith APR, Rugg MD, Dolan RJ. Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron*. 2004 May 27;42(4):687–95.
68. Herz RS. A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem Senses*. 2004 Mar;29(3):217–24.
69. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004 Jun;55(1):11–29.
70. Gottfried JA, Winston JS, Dolan RJ. Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron*. 2006 Feb 2;49(3):467–79.
71. Pelosi P, Maremmani C, Muratorio A. Purification of an Odorant Binding Protein from Human Nasal Mucosa. In: Schild D, editor. *Chemosensory Information Processing* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1990. p. 125–30.
72. Buttery RG, Teranishi R, Ling LC, Turnbaugh JG. Quantitative and sensory studies on tomato paste volatiles. *J Agric Food Chem*. 1990 Jan 1;38(1):336–40.
73. Kobal G, Van Toller S, Hummel T. Is there directional smelling? *Experientia*. 1989 Feb 15;45(2):130–2.
74. Burdach KJ, Doty RL. The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiol Behav*. 1987;41(4):353–6.
75. Smith RS, Doty RL, Burlingame GK, McKeown DA. Smell and taste function in the visually impaired. *Percept Psychophys*. 1993 Nov;54(5):649–55.
76. Whissell-Buechy D, Amoore JE. Odour-blindness to musk: simple recessive inheritance. *Nature*. 1973 Mar 23;242(5395):271–3.
77. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984 Dec 21;226(4681):1441–3.

78. Hawkes C, Shah M, Fogo A. Smell identification declines from age 36 years and mainly affects pleasant odors. *Neurology*. 2005;supp 1(6):Abs. P01.147.
79. Doty RL, Applebaum S, Zusho H, Settle RG. Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*. 1985;23(5):667–72.
80. Gilbert AN, Wysocki CJ. The smell survey results. *Natl Geogr*. 1987;172(4):514–25.
81. Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD. Endocrine, cardiovascular, and psychological correlated of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J Comp Physiol Psychol*. 1981 Feb;95(1):45–60.
82. Nordin S, Broman DA, Olofsson JK, Wulff M. A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. *Chem Senses*. 2004 Jun;29(5):391–402.
83. Leslie Cameron E. Measures of Human Olfactory Perception During Pregnancy. *Chem Senses*. 2007 Oct 1;32(8):775–82.
84. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991 May;117(5):519–28.
85. Zwaardemaker H. ON MEASUREMENT OF THE SENSE OF SMELL IN CLINICAL EXAMINATION. *The Lancet*. 1889 Jun;133(3435):1300–2.
86. Cheesman GH, Townsend MJ. Further experiments on the olfactory thresholds of pure chemical substances, using the "Sniff-Bottle method." *Q J Exp Psychol*. 1956 Jan;8(1):8–14.
87. Doty RL, Gregor TP, Settle RG. Influence of intertrial interval and sniff-bottle volume on phenyl ethyl alcohol odor detection thresholds. *Chem Senses*. 1986;11(2):259–64.

88. Davidson TM, Murphy C. Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jun;123(6):591–4.
89. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. "Sniffin" sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses.* 1997 Feb;22(1):39–52.
90. Semb G. The detectability of the odor of butanol. *Percept Psychophys.* 1968 Nov 1;4(6):335–40.
91. Takagi SF. Human olfaction. Tokyo: University of Tokyo Press; 1989.
92. Toyota B, Kitamura T, Takagi S. Olfactory Disorders – Olfactometry and Therapy. Tokyo: Igaku-Shoin; 1978.
93. Amoore JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology.* 1983 Mar;21(1):49–54.
94. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol.* 1983 Aug;4(4):252–6.
95. Doty RL, Perl DP, Steele JC, Chen KM, Pierce JD, Reyes P, et al. Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases. *Geriatrics.* 1991 Aug;46 Suppl 1:47–51.
96. Guadagni DG, Buttery RG, Okano S. Odour thresholds of some organic compounds associated with food flavours. *J Sci Food Agric.* 1963;14(10):761–5.
97. Elsberg C, Levy I. The sense of smell: I. A new and simple method of quantitative olfactometry. *Bull Neurol Inst N Y.* 1935;(4):5–19.
98. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984 Mar;32(3):489–502.

99. Cheesman GH, Kirkby HM. An air dilution olfactometer suitable for group threshold measurements. *Q J Exp Psychol.* 1959 May;11(2):115–23.
100. Doty RL, Deems DA, Frye RE, Pelberg R, Shapiro A. Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988 Dec;114(12):1422–7.
101. Kobal G, Plattig K. Methodische Anmerkungen zur Gewinnung olfaktorischer EEG-Antworten des wachen Menschen (objektive Olfaktometrie). *Z Elektroenzephalographie Elektromyographie Verwandte Geb.* 1978;(9):135–45.
102. Lorig TS, Elmes DG, Zald DH, Pardo JV. A computer-controlled olfactometer for fMRI and electrophysiological studies of olfaction. *Behav Res Methods Instrum Comput J Psychon Soc Inc.* 1999 May;31(2):370–5.
103. Punter PH. Measurement of human olfactory thresholds for several groups of structurally related compounds. *Chem Senses.* 1983;7(3-4):215–35.
104. Walker JC, Kurtz DB, Shore FM, Ogden MW, Reynolds JH. Apparatus for the automated measurement of the responses of humans to odorants. *Chem Senses.* 1990;15(2):165–77.
105. Wenzel BM. Techniques in olfactometry; a critical review of the last 100 years. *Psychol Bull.* 1948 May;45(3):231–47.
106. Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T. Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Apr;128(4):414–8.
107. Nakashima T, Kidera K, Miyazaki J, Kuratomi Y, Inokuchi A. Smell intensity monitoring using metal oxide semiconductor odor sensors during intravenous olfaction test. *Chem Senses.* 2006 Jan;31(1):43–7.

108. Doty RL, Smith R, McKeown DA, Raj J. Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept Psychophys*. 1994 Dec;56(6):701–7.
109. Doty R. *The Smell Identification Test Administration Manual*. Haddon Hts, NJ:Sensorics Inc.; 1995.
110. Jackman AH, Doty RL. Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*. 2005 Dec;115(12):2209–12.
111. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *The Laryngoscope*. 1996 Mar;106(3 Pt 1):353–6.
112. Simmen D, Briner HR, Hess K. [Screening of olfaction with smell diskettes]. *Laryngorhinootologie*. 1999 Mar;78(3):125–30.
113. Potter H, Butters N. An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 1980;18(6):621–8.
114. Weber EH. *De Pulsu, resorptione, auditu et tactu. Annotationes anatomicae et physiologicae ...* [Internet]. Lipsiae [Leipzig]: C.F. Koehler; 1834. VIII-248 p. p.
115. Zwaardemaker H. The sense of smell. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1927 Jan 1;11(1):3–15.
116. Scott JW, Scott-Johnson PE. The electroolfactogram: a review of its history and uses. *Microsc Res Tech*. 2002 Aug 1;58(3):152–60.
117. Wang L, Hari C, Chen L, Jacob T. A new non-invasive method for recording the electro-olfactogram using external electrodes. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2004 Jul;115(7):1631–40.
118. Gevins AS, Rémond A. *Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals*. 1987.

119. Kobal G. Electrophysiological Measurement of Olfactory Function. In: Doty R, editor. Handbook of Olfaction and Gustation [Internet]. Informa Healthcare; 2003.
120. Başar E. Toward a physical approach to integrative physiology. I. Brain dynamics and physical causality. *Am J Physiol.* 1983 Oct;245(4):R510–33.
121. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:193–222.
122. Hoyles K, Sharma JC. Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach. *J Neurol.* 2013 Dec;260(12):2951–8.
123. De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):525–35.
124. Torun Ş, Uysal M, Güceyener D. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol.* 1995;(2):44–5.
125. Jankovic J. Parkinson's disease and movement disorders: moving forward. *Lancet Neurol.* 2008 Jan;7(1):9–11.
126. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos R a. I, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):89–97.
127. Bulpitt CJ, Shaw K, Clifton P, Stern G, Davies JB, Reid JL. The symptoms of patients treated for Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1985;8(2):175–83.
128. Fénelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr.* 2008 Mar;13(3 Suppl 4):18–25.

129. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):456–62.
130. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):572–7.
131. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008 Feb;63(2):167–73.
132. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2000 Jul;15(4):669–77.
133. Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*. 1998 Jan;55(1):84–90.
134. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Feb;55(2):138–42.
135. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2001 Jan;16(1):41–6.
136. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Bohl JRE, Braak H. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 May;61(5):413–26.

137. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2006 Dec;21(12):2062–7.
138. Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1995 May;10(3):283–7.
139. Silveira-Moriyama L, Holton JL, Kingsbury A, Ayling H, Petrie A, Sterlacci W, et al. Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex. *Neurosci Lett.* 2009 Apr 3;453(2):77–80.
140. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Apr;24(2):197–211.
141. Bayazit O, Kocaaslan S, Aydın B, Erdoğan U, Güdücü Ç, Taşlıca S. Kavram Haritaları ve Beyin Biyofiziği Alanı Tanımları. *The Applied Brain Biophysics, Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım.* Özgören M, Öniz A. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası; 2009. p. 343–59.
142. Jasper H. The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1958;(10):371–5.
143. Kobal G, Hummel T. Olfactory Event-Related Potentials. In: Simon S, Nicolelis M, editors. *Methods in Chemosensory Research* [Internet]. CRC Press; 2001.
144. Hummel T, Huber H, Menzel S, Kobal G. Tonic versus phasic pain: dose-related effects of ketoprofen. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;49(1-2):7–14.
145. Mohammadian P, Hummel T, Loetsch J, Kobal G. Bilateral hyperalgesia to chemical stimulation of the nasal mucosa following unilateral inflammation. *Pain.* 1997 Dec;73(3):407–12.
146. Mohammadian P, Schaefer D, Hummel T, Kobal G. Experimentally induced nasal irritation. *Rhinology.* 1999 Dec;37(4):175–8.

147. Olcay BO. Analysis of Olfactory Evoked Potentials [Yüksek Lisans Tezi]. [İzmir]: İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü; 2014.
148. Shannon CE, Weaver W. The mathematical theory of communication [Internet]. University of Illinois Press; 1949.
149. Donoho DL. De-noising by soft-thresholding. IEEE Trans Inf Theory. 1995 May;41(3):613–27.
150. Sönmez MF. Total Larenjektomi Uygulanmış Olgularda Koku Duyusunun Ve Olfaktör Bulbus Hacminin Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. [İzmir]: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2014.
151. Huart C, Legrain V, Hummel T, Rombaux P, Mouraux A. Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans. PloS One. 2012;7(3):e33221.
152. Başar E. The theory of the whole-brain-work. Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol. 2006 May;60(2):133–8.
153. Doty R. The Olfactory System and Its Disorders. Semin Neurol. 2009 Feb;29(01):074–81.
154. Huart C, Rombaux P, Hummel T, Mouraux A. Clinical usefulness and feasibility of time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials. Rhinology. 2013 Sep;51(3):210–21.
155. Morgan CD, Murphy C. Differential effects of active attention and age on event-related potentials to visual and olfactory stimuli. Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol. 2010 Nov;78(2):190–9.
156. Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T. Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. 2006 Jun;117(6):1367–75.

157. Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1424–31.
158. Bodis-Wollner I. The visual system in Parkinson's disease. *Res Publ - Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1990;67:297–316.
159. Jörg J, Gerhard H. Somatosensory, motor and special visual evoked potentials to single and double stimulation in "Parkinson's disease" an early diagnostic test? *J Neural Transm Suppl*. 1987;25:81–8.
160. Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, Doty RL. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):21–4.
161. Sharma JC, Turton J. Olfaction, dyskinesia and profile of weight change in Parkinson's disease: identifying neurodegenerative phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Sep;18(8):964–70.
162. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Jan;50(1):88–9.
163. Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1983 Jul;33(7):943–6.
164. Hawkes CH, Shephard BC. Selective anosmia in Parkinson's disease? *Lancet*. 1993 Feb 13;341(8842):435–6.
165. Double KL, Rowe DB, Hayes M, Chan DKY, Blackie J, Corbett A, et al. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):545–9.
166. Silveira-Moriyama L, Williams D, Katzenschlager R, Lees A. Pizza, mint, and licorice: smell testing in Parkinson's disease in a UK population. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2005;(20):139.

167. Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang CJG. Riechprüfung mit "sniffin' sticks" zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt*. 2000 Aug 1;71(8):643–50.
168. Hähner A, Maboche W, Baptista RB, Storch A, Reichmann H, Hummel T. Selective hyposmia in Parkinson's disease? *J Neurol*. 2013 Dec;260(12):3158–60.
169. Hawkes CH. Parkinson's disease and aging: same or different process? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 Jan;23(1):47–53.
170. Çankaya Ş. Parkinson Hastalarında Motor Olmayan Bulguların NMSQ Anketi Kullanılarak Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. [Malatya]: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
171. Gudziol H, Fischer J, Bitter T, Guntinas-Lichius O. Chemosensory event-related brain potentials (CSERP) after strictly monorhinal stimulation. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 2014 Sep;93(3):305–10.
172. Welge-Lüssen A, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, Fuhr P, Bilecen D, Hummel T, et al. Olfactory-induced brain activity in Parkinson's disease relates to the expression of event-related potentials: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*. 2009 Aug 18;162(2):537–43.
173. Silveira-Moriyama L, Schwingenschuh P, O'Donnell A, Schneider SA, Mir P, Carrillo F, et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jul;80(7):744–8.
174. Ponsen MM, Stoffers D, Wolters EC, Booij J, Berendse HW. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):396–9.

175. Rolheiser TM, Fulton HG, Good KP, Fisk JD, McKelvey JR, Scherfler C, et al. Diffusion tensor imaging and olfactory identification testing in early-stage Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1254–60.
176. Lee E-Y, Eslinger PJ, Du G, Kong L, Lewis MM, Huang X. Olfactory-related cortical atrophy is associated with olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014 Aug;29(9):1205–8.
177. Ponsen MM, Stoffers D, Twisk JWR, Wolters EC, Berendse HW. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2009 May 15;24(7):1060–5.
178. Wang J, You H, Liu J-F, Ni D-F, Zhang Z-X, Guan J. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Apr;32(4):677–81.
179. Boesveldt S, Haehner A, Berendse HW, Hummel T. Signal-to-noise ratio of chemosensory event-related potentials. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2007 Mar;118(3):690–5.

8. EKLER

**“PARKİNSON’DA KOKU, TAT ALMA VE DOKUNMA DUYUSUNUN TANISAL DEĞERİ”
KİŞİSEL BİLGİ FORMU**

Adı-Soyadı:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi/Yaş:

Öğrenim durumu:

Boy:

Vücut ağırlığı:

El tercihi (*el tercihi anketini doldurunuz*):

Hastalık öyküsü (*geçmişte geçirilmiş hastalıklar (özellikle ruhsal, nörolojik ve kronik), kaza ve ameliyat bilgisi*):

Soygeçmiş (*aile üyelerinin geçirmiş olduğu ruhsal, nörolojik ve kronik hastalıklar*) :

Sürekli kullanılan ilaç: Adı: Kullanım sıklığı:

Alışkanlıklar (*sigara/alkol/ madde kullanımı/keyif verici ilaç*):

Kullanım sıklığı: / gün, /ay

Görme sorunu (varsa açıklayınız):

İşitme sorunu (varsa açıklayınız):

Koku Alma sorunu (varsa açıklayınız):

Tat Alma sorunu (varsa açıklayınız):

Ulaşılabilir adres:

Ulaşılabilir dahili telefon:

Ulaşılabilir cep telefonu:

E-mail:



El Kullanımı Testi

Adı Soyadı:

Yaş :

Cinsiyet : Kadın () Erkek ()

Sağ veya sol elinizi hangi işlemlerde kullandığınızı bilmek istiyoruz. Lütfen her işlemde kullandığınız ele göre ‘sol’ veya ‘sağ’ hanesini işaretleyin. Mesela yazı yazarken, genellikle sağ ama ara sıra sol elinizi kullanıyorsanız, ‘sağ’ hanesine bir **X** yapın. Daima sağ elinizi kullanıyorsanız, **XX** yazın. Diğer soruları aynı şekilde cevaplandırın.

		Sol	Sağ
1	Yazmak		
2	Çizmek		
3	Taş Atmak		
4	Makas kullanmak		
5	Diş fırçası kullanmak		
6	Bıçak kullanmak		
7	Kaşık kullanmak		
8	Süpürge kullanmak (üst el)		
9	Kibrit çakmak		
10	Kutunun kapağını açmak		

$$LQ = \frac{\sum R - \sum L}{\sum R + \sum L} \times 100$$

LQ =

“PARKİNSON’DA KOKU, TAT ALMA VE DOKUNMA DUYUSUNUN TANISAL DEĞERİ”

KAYIT BİLGİLENDİRME BASAMAKLARI

- Sizin beyin elektriksel aktivitenizi ölçen bir kayıt yapacağız.
- Öncelikle sizi gürültüden arındırılmış özel bir odaya alacağız.
- Bu odada sizi rahat bir koltuğa oturtacağız. Çekim süresince yalnız olacaksınız. Odada bir mikrofon ve kamera ile iletişimi sağlayacağız. Kayıt süresince kamera kaydınız sürecektir.
- Kayıt için başınıza ucunda kabloları bulunan özel bir kayıt bonesi takılacak. Bu boneden iyi kayıt alabilmek için deliklerine bir miktar jel sıkılacak. Ancak bu jel cildinize zarar vermeyecek ve suyla kolayca yıkanabilecektir.
- Ayrıca bir gözünüzün kenarına göz kırpmalarınızı fark edebilmemiz için iki özel kablo cilde zarar vermeyecek şekilde geçici olarak özel bir macunla tutturulacaktır.
- Kayıt süresince size iki farklı ses ve/veya ışık uyararı, dokunsal uyararı, koku ve tat uyarıları verilecektir. Sesin tınısı, ışığın dozu, parmağınıza ve burnunuza verilen havanın basıncı, koku ve tatlar sizi rahatsız etmeyecek düzeyde olacak, sağlığınıza herhangi bir zarar vermeyecek özellikte olacaktır.
- Kayıt sırasında mümkün olduğunca kıpırdamamanız ve göz kırpmamanız gerekmektedir.
- Kayıt sekiz/on bölümden oluşacaktır. Her bölüm arasında kapıyı açıp sizinle konuşacağız. Bu bölümlerin her biri yaklaşık on dakika sürecektir.
- Ayrıca herhangi bir zaman arzu ettiğinizde bize oturduğunuz yerden seslenirseniz mikrofon sayesinde içeriden sizi duyacağız.
- Kayıt sonrasında biz sizin bonenizi çıkarıp, kolayca temizlenmenizi sağlayacağız.

“PARKİNSON’DA KOKU, TAT ALMA VE DOKUNMA DUYUSUNUN TANISAL DEĞERİ”

GÖNÜLLÜ UYGULAMA BİLGİLENDİRME FORMU

Parkinson hastalığında koku, tat ve dokunma duyularında gelişen değişmelerin neler olduğu ve tanı koydurucu özellikleri bilim dünyası tarafından halen tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada temel amaç, Parkinson hastalarında koku, tat ve dokunma duyusundaki değişimin saptanarak “erken dönem tanı bataryası” oluşturulmasının sağlanmasıdır. Çalışmaya toplam 30 Parkinson hastalık tanısı almış birey katılacaktır. Elde edilen veriler Parkinson hastalığı olmayan bireylerin verileri ile karşılaştırılacaktır. Bu nedenle, **ölçümlere kontrol grubunu oluşturmak üzere toplam 30 gönüllü birey katılacaktır.** Tüm çalışmaya katılan kişilerde beyin elektrik aktivitesi, hiçbir ağırlı girişim yapılmadan, bazı ışık/resimler gösterilerek, değişik tonda ses/hece/kelimeler dinletilerek, el işaret ve orta parmaklarınıza hafif bir hava basıncı verilerek, burnunuza hava/koku ve ağzınıza tat verilerek kaydedilecek ve bilgisayar işlemlerinden geçirildikten sonra değerlendirilecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da bireye zararı bulunmayan bu işlem için gerekli masraflar size veya güvencesi altında olduğunuz resmi veya özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışma bilimsel bir çalışma olup, size doğrudan bir fayda sağlamamaktadır. Gönüllü bu çalışmayı ret etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. **Kayıtlar hazırlık süresi dahil yaklaşık 90 dakika sürecektir.**

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız ve kişisel bilgileriniz kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

GÖNÜLLÜNÜN BEYANI

Dr. tarafından “Parkinson’da koku, tat alma ve dokunma duyusunun tanısal değeri” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım telefon numaraları verildi. İstedğim zaman kendisi ile temasa geçebilirim. İstedğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. **“Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum”.**

Gönüllünün

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Çekimi yapan

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Tanıgın

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Görüşme tarihi ve saati;

“PARKİNSON’DA KOKU, TAT ALMA VE DOKUNMA DUYUSUNUN TANISAL DEĞERİ” HASTA UYGULAMA BİLGİLENDİRME FORMU

Parkinson hastalığında koku, tat ve dokunma duyularında gelişen değişmelerin neler olduğu ve tanı koydurucu özellikleri bilim dünyası tarafından halen tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada temel amaç, Parkinson hastalarında koku, tat ve dokunma duyusundaki değişimin saptanarak “erken dönem tanı bataryası” oluşturulmasının sağlanmasıdır. Bu nedenle, **çalışmaya toplam 30 Parkinson hastalık tanısı almış birey katılacaktır.** Elde edilen veriler Parkinson hastalığı olmayan bireylerin verileri ile karşılaştırılacaktır.

Tüm ölçüme katılan kişilerde beyin elektrik aktivitesi, hiçbir ağırlı girişim yapılmadan, bazı ışık/resimler gösterilerek, değişik tonda ses/hece/kelimeler dinletilerek, el işaret ve orta parmaklarınıza hafif bir hava basıncı verilerek, burnunuza hava/koku ve ağzınıza tat verilerek kaydedilecek ve bilgisayar işlemlerinden geçirildikten sonra değerlendirilecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da bireye zararı bulunmayan bu işlem için gerekli masraflar size veya güvencesi altında olduğunuz resmi veya özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çekim esnasında kullanılacak olan işitsel, görsel, dokunsal, koku ve tat uyaranları sizi rahatsız etmeyecek düzeylerde olacaktır. Ayrıca bonede kullanılan jellerin sağlığa herhangi bir olumsuz etkisi yoktur. **Kayıtlar hazırlık süresi dahil yaklaşık 90 dakika sürecektir.**

Bu çalışmayı ret etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Araştırmacı da ölçüme katılan bireyin kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. **Bu çalışma bilimsel bir çalışma olup, size doğrudan bir fayda sağlamamaktadır.**

Bu araştırmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız ve kişisel bilgileriniz kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

“PARKİNSON’DA KOKU, TAT ALMA VE DOKUNMA DUYUSUNUN TANISAL DEĞERİ”

HASTANIN BEYANI

Dr. tarafından “Parkinson’da koku, tat alma ve dokunma duyusunun tanısal değeri” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım telefon numaraları verildi. İstediğim zaman kendisi ile temasa geçebilirim. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam veya katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi.

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

Hastanın

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Veli/Vasinin

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Tanığın

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Hekimin

Adı:

Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Görüşme tarihi ve saati;



Adı Soyadı:

....../....../20....

Saat::.....

STAI FORM TX-1

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde	(1)	(2)	(3)	(4)

Durumluk kaygı puanı:.....



Ad ve Soyad:

Tarih:...../...../20.....

Saat:.....:.....

SCL-90-R

Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınma ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatlice okuyunuz. Sonra her bir durumun, bugün de dahil olmak üzere son on beş gün içinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini göz önüne alarak, cevap kağıdında belirtilen tanımlamalardan (Hiç / Çok az / Orta derecede / Oldukça fazla / İleri derecede) uygun olanının (yalnızca bir seçeneğin) altındaki parantez arasına bir (x) işareti koyunuz. Düşüncenizi değiştirirseniz ilk yaptığınızı tamamen silmeyi unutmayınız. Lütfen anlamadığınız bir cümleyle karşılaştığınızda uygulamacıya danışınız.

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça Fazla	İleri derecede
1. Baş ağrısı	()	()	()	()	()
2. Sinirlilik ya da içinin titremesi	()	()	()	()	()
3. Zihinden atamadığınız, yineleyici, hoşa gitmeyen düşünceler	()	()	()	()	()
4. Baygınlık veya baş dönmesi	()	()	()	()	()
5. Cinsel arzu ve ilginin kaybı	()	()	()	()	()
6. Başkaları tarafından eleştirilme duygusu	()	()	()	()	()
7. Herhangi bir kimsenin düşüncelerimizi kontrol edebileceği fikri	()	()	()	()	()
8. Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği duygusu	()	()	()	()	()
9. Olayları anımsamada güçlük	()	()	()	()	()
10. Dikkatsizlik veya sakarlıkla ilgili endişeler	()	()	()	()	()
11. Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi	()	()	()	()	()
12. Göğüs veya kalp bölgesinde ağrılar	()	()	()	()	()
13. Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi	()	()	()	()	()
14. Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali	()	()	()	()	()
15. Yaşamınızın sonlanması düşünceleri	()	()	()	()	()
16. Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma	()	()	()	()	()
17. Titreme	()	()	()	()	()
18. Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği hissi	()	()	()	()	()
19. İştah azalması	()	()	()	()	()
20. Kolayca ağlama	()	()	()	()	()
21. Karşı cinsten kişilerle utangaçlık ve rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
22. Tuzaga düşürülmüş veya yakalanmış olma hissi	()	()	()	()	()
23. Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma	()	()	()	()	()
24. Kontrol edilemeyen öfke patlamaları	()	()	()	()	()
25. Evden dışarı yalnız çıkma korkusu	()	()	()	()	()
26. Olanlar için kendisini suçlama	()	()	()	()	()

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça Fazla	İleri derecede
27. Belin alt kısmında ağrılar	()	()	()	()	()
28. İşlerin yapılmasında erteleme duygusu	()	()	()	()	()
29. Yalnızlık hissi	()	()	()	()	()
30. Karamsarlık hissi	()	()	()	()	()
31. Her şey için çok fazla endişe duyma	()	()	()	()	()
32. Her şeye karşı ilgisizlik hali	()	()	()	()	()
33. Korku hissi	()	()	()	()	()
34. Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali	()	()	()	()	()
35. Diğer insanların sizin özel düşüncelerinizi bilmesi	()	()	()	()	()
36. Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu	()	()	()	()	()
37. Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi	()	()	()	()	()
38. İşlerin doğru yapıldığından emin olabilmek için çok yavaş yapma	()	()	()	()	()
39. Kalbin çok hızlı çarpması	()	()	()	()	()
40. Bulantı veya midede rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
41. Kendini başkalarından aşağı görme	()	()	()	()	()
42. Adale (kas) ağrıları	()	()	()	()	()
43. Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi	()	()	()	()	()
44. Uykuya dalmada güçlük	()	()	()	()	()
45. Yaptığınız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme	()	()	()	()	()
46. Karar vermede güçlük	()	()	()	()	()
47. Otobüs, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu	()	()	()	()	()
48. Nefes almada güçlük	()	()	()	()	()
49. Soğuk veya sıcak basması	()	()	()	()	()
50. Sizi korkutan belirli uğraş, yer ve nesnelerden kaçınma durumu	()	()	()	()	()
51. Hiçbir şey düşünmeme hali	()	()	()	()	()
52. Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması	()	()	()	()	()
53. Boğazınıza bir yumru tıkanmış olma hissi	()	()	()	()	()
54. Gelecek konusunda ümitsizlik	()	()	()	()	()
55. Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlük	()	()	()	()	()
56. Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi	()	()	()	()	()
57. Gerginlik veya çöşku hissi	()	()	()	()	()
58. Kol ve bacaklarda ağırlık hissi	()	()	()	()	()
59. Ölüm ya da ölme düşünceleri	()	()	()	()	()
60. Aşırı yemek yeme	()	()	()	()	()

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça Fazla	İleri derecede
61. İnsanlar size baktığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma	()	()	()	()	()
62. Size ait olmayan düşüncelere sahip olma	()	()	()	()	()
63. Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması	()	()	()	()	()
64. Sabahın erken saatlerinde uyanma	()	()	()	()	()
65. Yılanma, sayma, dokunma gibi bazı hareketleri yineleme hali	()	()	()	()	()
66. Uykuda huzursuzluk rahat uyuyamama	()	()	()	()	()
67. Bazı şeyleri kırıp dökme isteği	()	()	()	()	()
68. Başkalarının paylaşımını kabul etmediği inanç ve düşüncelerin olması	()	()	()	()	()
69. Başkalarının yanında kendini çok sıkışık hissetme	()	()	()	()	()
70. Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
71. Her şeyin bir yük gibi görünmesi	()	()	()	()	()
72. Dehşet ve panik nöbetleri	()	()	()	()	()
73. Toplum içinde yiyip-içerken huzursuzluk hissi	()	()	()	()	()
74. Sık sık tartışmaya girme	()	()	()	()	()
75. Yalnız bırakıldığında sinirlilik hali	()	()	()	()	()
76. Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu	()	()	()	()	()
77. Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme	()	()	()	()	()
78. Yerinizde duramayacak ölçüde huzursuzluk duyma	()	()	()	()	()
79. Değersizlik duygusu	()	()	()	()	()
80. Size kötü bir şey olacaktı duygusu	()	()	()	()	()
81. Bağırma ya da eşyaları fırlatma	()	()	()	()	()
82. Topluluk içinde bayılacağınız korkusu	()	()	()	()	()
83. Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu	()	()	()	()	()
84. Cinsiyet konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerin olması	()	()	()	()	()
85. Günahlarınızdan dolayı cezalandırılmanız gerektiği düşüncesi	()	()	()	()	()
86. Korkutucu türden düşünce ve hayaller	()	()	()	()	()
87. Bedeninizin ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi	()	()	()	()	()
88. Başka bir kişiye asla yakınlık duyamama	()	()	()	()	()
89. Suçluluk duygusu	()	()	()	()	()
90. Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi	()	()	()	()	()

Not:

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 880
Konu:

03.12.2015

İlgili Makama;

Prof.Dr.Murat Özgören'in sorumlusu olduğu Çağdaş Güdücü'nün **"Parkinson Hastalığında Kemoduysal Uyaranlara Karşı Beyin Yanıtlılığı"** başlıklı doktora tezi kurulumuzdan 2011/22-20 karar nosu ile onaylanan "Parkinson'da Koku, Tat Alma ve Dokunma Duyusunun Tanısal Değeri" proje kapsamındadır. Dolayısı ile **"Parkinson Hastalığında Kemoduysal Uyaranlara Karşı Beyin Yanıtlılığı"** tez başlığı Etik Kurulumuzca uygun bulunmuştur.



Prof.Dr. Banu ÖNVURAL
Başkan

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 441

28.06.2013

Sayın Prof.Dr.Murat ÖZGÖREN

Kurulumuz tarafından 27.06.2013 tarih ve 260-GOA protokol numaralı 2013/24-12 karar numarası ile görüşülen “Parkinson’da Koku, Tat Alma ve Dokunma Duyusunun Tanısal Değeri” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	260-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson'da Koku, Tat Alma ve Dokunma Duyusunun Tanısal Değeri
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Murat ÖZGÖREN Biyofizik A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	Araştırmacı Dilekçesi	19.06.2013	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/24-12	Tarih:27.06.2013
	Prof.Dr.Murat ÖZGÖREN'in sorumlusu olduğu "Parkinson'da Koku, Tat Alma ve Dokunma Duyusunun Tanısal Değeri" isimli klinik araştırmaya ait 19.06.2013 tarihli araştırıcı dilekçesine ilişkin olarak; -Araştırma Görevlisi Çağdaş Güdücü'nün yardımcı araştırıcı olarak atanması ile ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurullar Yönetmeliği , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKME	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

ÖZGEÇMİŞ

Araştırma Görevlisi ÇAĞDAŞ GÜDÜCÜ

TC Kimlik No / Pasaport No:	46159400582
Doğum Yılı:	1984
Yazışma Adresi :	Erzene Mah. 51 sok. No:12 D:14 K:4 Bağ Apt. Bornova/İzmir 35040 İzmir/Türkiye
Telefon :	232-4124497
e-posta :	cagdasguducu@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ	BİYOFİZİK	Yüksek Lisans	2009
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ	Fizik	Lisans	2007

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	TEMEL TIP BİLİMLERİ	Araştırma Görevlisi	2010-

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Biyofizik

PROJE DENEYİMİ

Proje Adı	Kurum	Bütçe	Tarih	Görev	Proje Türü
Duyusal Engelli Bireylerde Beyin Plastisite ve Kapasite Kullanımının Elektrofizyolojik İrdelenmesi		171650	15.05.2008- 15.05.2011	Bursiyer	Ulusal

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	

Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Birinciliği	Dokuz Eylül Üniversitesi	2009

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Guducu, Cagdas; Oniz, Adile; Ikiz, Ahmet Omer; Ozgoren, Murat, Chemosensory Function in Congenitally Blind or Deaf Teenagers, 2015, Chemosensory Perception
Guducu, Cagdas; Taslica, Serhat; Cakmur, Raif; Ozgoren, Murat; Ikiz, Ahmet Omer; Oniz, Adile, Assessing Olfactory Function in Parkinson's Disease via Entropy Analysis of Chemosensory Event Related Potentials, 2015, TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE
Ozgoren, Murat; Guducu, Cagdas; Ergonul, Ipek; Bediz, Cem Seref; Oniz, Adile, Human Factors: Effects of Physical and Cognitive Workload, 2015, ACTA PHYSIOLOGICA
Oniz A, Inanc G, Guducu C, Ozgoren M, Explicit and implicit memory during sleep, 2015, Sleep and Biological Rhythms
Anik, Ahmet; Catli, Gonul; Abaci, Ayhan; Guleryuz, Handan; Guducu, Cagdas; Oniz, Adile; Can, Sule; Dundar, Bumin; Bober, Ece, Olfactory dysfunction in children with Kallmann syndrome: relation of smell tests with brain magnetic resonance imaging, 2015, HORMONES-INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM
Anik A, Çatlı G, Abacı A, Güleriyüz H, GÜDÜCÜ Ç, ÖNİZ A, Can Ş, Çatlı G, Böber E, Olfactory dysfunction in children with Kallmann syndrome:relation of smell tests with brain magneticresonance imaging, 2014, Hormones-International Journal of Endocrinology and Metabolism
Ozgoren, M.; Guducu, C.; Bezircioglu, T.; Inanc, G.; Oniz, A., Multimodal sensory evoked potentials in blind, deaf and healthy individuals, 2012, INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY
Oniz, Adile; Guducu, Cagdas; Ozgoren, Murat, BIMODAL SENSORY PROCESSING IN AUDITORY DISABLED, 2011, PSYCHOPHYSIOLOGY
Oniz, Adile; Guducu, Cagdas; Bayazit, Onur; Ozgoren, Murat, The evaluation of learning via event-related tactile potentials, 2010, INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY
Oniz, Adile; Guducu, Cagdas; Aydin, Burcu; Ozgoren, Murat, Event-related delta and theta

responses by tactile stimuli, 2008, JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES-TURKISH

Oniz, A.; Ozgoren, M.; Taslica, S.; Guducu, C.; Aktener, A.; Akdede, B.; Alptekin, K., Modified MMN and Dichotic Listening paradigm applied in schizophrenia patients, 2008, INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY

Oniz, A.; Guducu, C.; Aydin, B.; Czgoren, M., Slow oscillatory responses to tactile stimuli, 2008, INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY

ÖNİZ A., GÜDÜCÜ Ç., AYDIN B., ÖZGÖREN M. (2008) DOKUNSAK UYARANLARA KARŞI OLAY-İLİŞKİLİ DELTA VE TETA YANITLARI. JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES (TURKISH), 2008: 25:(2), 15 117-127.

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Öniz, Adile; GÜDÜCÜ, Çağdaş; Bayazıt, Onur; Özgören, Murat , DOKUNSAK OLAY İLİŞKİLİ YANITLAR IŞIĞINDA ÖĞRENME SÜRECİNİN İRDELENMESİ, 2009, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi

Öniz A., GÜDÜCÜ Ç., Bayazıt O., Özgören M. (2009) Dokunsal Olay İlişkili Yanıtlar Işığında Öğrenme Sürecinin İrdelenmesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 10(2): 19-25.

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

İnsan Beyninin Bilinmeyenleri, IX. Özel Çalışma Modülü Sempozyumu, 2015

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tat Duyularının Subjektif Olarak Değerlendirilmesi: Ön Bulgular, IX.Özel Çalışma Modülü Sempozyumu, 2015

İnsanda Koku Ve Tat Duyularının Psikofiziksel Ve Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi, IX. Özel Çalışma Modülü (ÖÇM) Sempozyumu, 2015

Yüksek Şiddetli Egzersiz Sonrasında Üç Farklı Bilişsel Test Performanslarının Karşılaştırılması, IX. Özel Çalışma Modülü Sempozyumu, 2015

Multimodal Sensory Evoked Potentials in Blind, Deaf and Healthy Individuals, 16th World Congress of Psychophysiology, 2015

İnsan Faktörü:Fiziksel ve Bilişsel İş Yükünün Etkileri, 41. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 2015

Egzersiz ve Beyin: Karakutu Artık Işık Alıyor, V. Egzersiz Fizyolojisi Sempozyumu, 2015

Akut Supramaksimal Egzersizin Farklı Bilişsel Testlerdeki Tepki Süreleri Üzerine Etkisi, V. Egzersiz Fizyolojisi Sempozyumu, 2015

Dokuz Eylül Üniversitesi Koku Rehabilitasyon Sonuçlarımız, 10. Türk Rinoloji Kongresi, 2015

İnsan Faktörü Açısından Beyin Biyofiziği, 2. Ulusal Havacılık Tıbbi Kongresi, 2015

Beyin İzleme Teknolojilerinin Havacı Eğitimi ve Performansını Geliştirmede Rolü: EEG, 2. Ulusal Havacılık Tıbbi Kongresi, 2015

Total Larenjektomili Olgularda Koku Duyusunun ve Olfaktör Bulbus Hacminin Değerlendirilmesi, 36. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2014

Uykunun Bellek Konsolidasyonuna Etkisi, 15. Ulusal Uyku Tıbbi Kongresi, 2014

Farklı Renge Sahip Kumaşların Sıcaklık İletimlerinin Termal Kamera ile Uzaklığa Bağlı İncelenmesi, VIII. Özel Çalışma Modülü (ÖÇM) Sempozyumu, 2014

Orta Şiddetli Akut Egzersizin Bilişsel İşlevler ve Beyin Hemodinamisine Etkisi, VIII. Özel Çalışma Modülü (ÖÇM) Sempozyumu, 2014

Orta Şiddetli Akut Egzersizin Bilişsel İşlevler ve Beyin Hemodinamisine Etkisi, 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 2014
Statik Egzersizin Beyin Hemodinamisine Etkisi, 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 2014
Supramaksimal Egzersizin Kognisyon ve Beyin Oksijenlenmesi Üzerine Etkisi, 14. Ulusal Spor Hekimliği Kongresi, 2013
Kallmann Sendromu Tanılı Olgularda Olfaktör Bulbus Volümleri ile Objektif ve Subjektif Koku Testinin Sonuçları, 17. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 2013
Clinical Features of Kallmann Syndrome and the Importance of Smell Tests and Brain Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis: Report of Five Adolescents, 52. European Society of Pediatric Endocrinology Meeting, 2013
Farklı Bilinç Durumlarında Beyin Ölçümü, 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 2013
Uygulamalı Biyofizik: Dokuz Eylül Üniversitesi Örnekleri, 1.ODTÜ Sinirbilim Günleri, 2013
Uyarlanmış Bellek Bataryası: Uykuda Bellek Ölçümü, 13. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi, 2012
Kelimeye İlişkin Anlamsal Etkilerin OİP Tasarımli Bir Seyrek Uyarın Paradigması ile İncelenmesi, 17. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı (BİYOMUT), 2012
Delta Oscillatory Responses to Somatosensory Stimuli in Sleep, 7th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HEALTH INFORMATICS AND BIOINFORMATICS, 2012
The Chemosensory Responses in Blind, Deaf and Healthy Humans, Human Chemosensation 2010, 2011
El tercihi ile sağ ve sol el yeteneklerinin karşılaştırılması: Ön bulgular, V. ÖÇM Sempozyumu, 2011
Davranışsal Tat Duyusu Verilerinin İncelenmesi, V. ÖÇM Sempozyumu, 2011
Bimodal Sensory Processing in Auditory Disabled, 51st Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research, 2011
The evaluation of learning via event-related tactile potentials, International Organization of Psychophysiology 2010 Congress, 2010
Görme Engelli Bireylerde Dokunsal Uyarılara Karşı Oluşan Delta Yanıtları, 14. Ulusal Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, 2009
Farklı Ele Uygulanan Basit Dokunsal Uyanların Oluşturduğu Delta Uyarılma Potansiyeli, II. Özel Çalışma Modülü Sempozyumu, 2008
Slow Oscillatory Responses to Tactile Stimuli, 14. World Congress of Psychophysiology, 2008
Optimal mismatch negativity applied in schizophrenia patients, 1st Schizophrenia International Research Society Conference, 2008
Beyinde Multimodal Alfa Yanıtları, 13. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı Biyomut 2008, 2008
Event-Related Delta Oscillatory Responses by Tactile Stimuli, Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştay, 2008
Event-Related Oscillatory Responses By Tactile Stimuli, Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştay, 2008
Doç. Dr. Adile Öniz, Çağdaş Gündücü, Serhat Taşlıca, Gonca İnanç, Prof. Dr. Murat Özgören, "Uygulamalı Biyofizik: Dokuz Eylül Üniversitesi Örnekleri", 1. ODTÜ Sinirbilim Günleri, ÇANKAYA, Şubat 2013

- Öniz A, Kısacık E, Güdücü Ç, İnanc G, Özgören M,"Uyarlanmış Bellek Bataryası: Uykuda Bellek Ölçümü",13. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi, ANTALYA, Aralık 2012
- Dumlu SN, Güdücü Ç, Öniz A, Özgören M, Gökçay D,"Kelimeye İlişkin Anlamsal Etkilerin OİP Tasarımlı Bir Seyrek Uyarın Paradigması ile İncelenmesi",17. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı (BİYOMUT), İSTANBUL, Ekim 2012
- Ozgoren M, Guducu C, Bezircioglu T, Inanc G, Oniz A,"Multimodal Sensory Evoked Potentials in Blind, Deaf and Healthy Individuals","International Journal of Psychophysiology, 85/3/427/2012",16th World Congress of Psychophysiology, İTALYA, Eylül 2012
- Inanc G, Guducu C, Ozgoren M, Oniz A,"Delta Oscillatory Responses to Somatosensory Stimuli in Sleep",7th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HEALTH INFORMATICS AND BIOINFORMATICS, ÜRGÜP, Nisan 2012
- Ozgoren M, Guducu C, Oniz A,"The Chemosensory Responses in Blind, Deaf and Healthy Humans",Human Chemosensation 2010, ALMANYA, Aralık 2011
- Oniz A, Guducu C, Ozgoren M,"Bimodal Sensory Processing in Auditory Disabled","Psychophysiology, Issue Supplement s1",51st Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research, AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ, Eylül 2011
- Öniz A., Güdücü Ç, Bayazıt O., Özgören M.,"The evaluation of learning via event-related tactile potentials","77/3/297/2010, International Journal of Psychophysiology",International Organization of Psychophysiology 2010 Congress, MACARİSTAN, Eylül 2010
- Öniz A., Aydın B., Güdücü Ç, Özgören M.,"Görme Engelli Bireylerde Dokunsal Uyarılara Karşı Oluşan Delta Yanıtları",14. Ulusal Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, İZMİR, Mayıs 2009
- Öniz A., Güdücü Ç., Aydın B., Özgören M.(2008). Slow Oscillatory Responses to Tactile Stimuli. 14th World Congress of Psychophysiology The Olympics of the Brain, IOP2008, St.Petersburg, Russia.
- Öniz A., Özgören M., Taşlıca S., Güdücü Ç., Aktener A., Akdede B., Alptekin K. (2008) Modified MMN and Dichotic Linguistic Paradigm Applied in Schizophrenia Patients. 14th World Congress of Psychophysiology The Olympics of the Brain, IOP2008, St.Petersburg, Russia.
- Öniz A., Özgören M., Taşlıca S., Güdücü Ç., Aktener A., Akdede B., Alptekin K. (2008) Optimal Mismatch Negativity Applied in Schizophrenia Patients. 1st Schizophrenia International Research Society Conference, Venice, Italy (P167).
- Hız Kurul S., Güdücü Ç., Kocaaslan S. (2008) Ayna Hareketleri Olgusunun Elektroensefalografik Analizi. Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştay, DEÜ, İzmir (P30).
- Öniz A., Güdücü Ç., Aydın B., Özgören M. (2008) Event-Related Oscillatory Responses By Tactile Stimuli. Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştay, DEÜ, İzmir (P25).
- Güdücü Ç., Öniz A., Aydın B., Özgören M. (2008) Beyinde Multimodal Alfa Yanıtları. 13. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, BİYOMUT 2008, ODTÜ, Ankara (P57).

Diğer yayınlar

- In Which Direction is Music Heading? Cultural and Cognitive Studies in Turkey, Brain Responsiveness to Tonal and Atonal Chords: An EEG Study, ISBN: 978-1-4438-7610-0, 2015
- The Applied Brain Biophysics, Kavram haritaları ve beyin biyofiziği alanı tanımları, ISBN: 978-975-441-259-8, 2009
- Turan Onur Bayazıt, Sibel Kocaaslan, Burcu Aydın, Reha Uğraş Erdoğan, Çağdaş Güdücü, Serhat Taşlıca. Kavram haritaları ve beyin biyofiziği alanı tanımları. The Applied Brain Biophysics,

ISBN:978-975-441-259-8, DEÜ Rektörlük Matbaası, (2009), Syf.343-365.

Düzenleme Tarihi :24/12/2015