

İlayda Demir

İLAYDA DEMİR

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2021

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

**PRİMER PROGRESİF AFAZİLİ HASTALARDA
LEKSİKO-SEMANTİK SÜRECİN GÖZ İZLEME VE
NÖROGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İLAYDA DEMİR

DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP
DR. ÖĞR. ÜYESİ MUSTAFA SEÇKİN

SİNİRBİLİM ANABLİM DALI
SİNİRBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2021

İTHAF

Rahmetli dedem Mustafa Demir'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tezde emeği büyük olan, karşılaştığım tüm güçlükleri çözmemde sabırla yardım eden, bilgi birikimine ve zekasına hayranlık duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tamer Demiralp'e

Sadece tez sürecimde değil birlikte çalıştığımız beş yıl boyunca bilgisi ve deneyimlerinden sürekli faydalandığım, çalıştığım alanı daha çok sevmemi sağlayan hem akademik hem de kişisel hayatımda mentorum olarak gördüğüm ikinci tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Seçkin'e

Hem ders hem tez dönemimde nörogörüntüleme alanında edindiğim bilgiler ve FreeSurfer programını öğrenme aşamasında paylaştığı tüm bilgi ve deneyimlerinden dolayı sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali Bayram'a

FreeSurfer programını öğrenmemde büyük emeği olan, yardıma ihtiyaç duyduğumda hiçbir zaman beni geri çevirmeyen sevgili meslektaşım Uzm. Psk. Ulaş Ay'a

Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım Dr. Çiğdem Ulaşoğlu Yıldız, Uzm. Psk. Kardelen Eryürek, Dr. Elif Kurt ve Dr. Ani Kıcık'e

İstanbul Tıp Fakültesi Nörolojik Bilimler'de çalıştığım dönem boyunca bilgi birikimine ve herkesten farklı olan bakış açısına hayran olduğum, her zaman yol gösterici olan ve desteğini esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. İ. Hakan Gürvit'e

Afaziyolojiye olan ilgimin daha da derinleşmesini sağlayan, çalışma azmiyle öğrenmeye ve öğretmeye duyduğu bitmeyen sevgisiyle en büyük idollerimden biri olan sevgili hocam Prof. Dr. Öget Öktem Tanör'e

Klinik alanda kazandığım deneyimin mimarlarından olan, sadece kariyerimde değil yaşamımda da emeği büyük olan, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim canım hocam Dr. Şükriye Akça Kalem'e

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, onlar olmadan bu yolculuğu tamamlayamayacağımı bildiğim yol arkadaşlarım ve meslektaşlarım Uzm. Psk. Öznur Altuntaş ve Psk. Mert Tütenkan'a

Sabırla uzun değerlendirme sürecini tamamlayan katılımcılara

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan aileme

Ve son olarak bu yola çıkmamı sağlayan kişi olan bilgisiyle, deneyimiyle, öğretme şekli, çalışma ahlakı ve mentorluğuyla kendisine büyük bir hayranlık duyduğum hem akademide hem hayatta en büyük idolüm ve yol göstericim olan Doç. Dr. Murat Kurt'a

TÜBİTAK 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı'na verdiği destek için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	II
BEYAN.....	III
İTHAF.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XII
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Primer Progresif Afazi.....	3
2.2. PPA'nın Alt Grupları	5
2.2.1 Agramatik PPA.....	5
2.2.2 Semantik PPA.....	6
2.2.3 Logopenik PPA.....	8
2.3. PPA'da Nöropsikolojik Değerlendirme.....	10
2.4. PPA'nın Evreleri.....	11
2.5. PPA'nın Nöroanatomisi ve Nörogörüntüleme Bulguları.....	14
2.6. PPA'nın Nöropatolojisi.....	17
2.7. Dil İşlevlerini Değerlendirmede Göz İzleme Yöntemi ve Görsel Dünya Paradigması.....	18
2.8. Çalışmanın Amacı.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Etik Kurul Onayı.....	20
3.2. Katılımcılar.....	20
3.3. Nöropsikolojik Değerlendirme.....	21
3.3.1 Şifre Testi (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)	21
3.3.2 Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT; Judgement of Line Orientation Test)	22

3.3.3 Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Face Recognition Test)	22
3.3.4 İşaretleme Testi (Verbal and Nonverbal Cancellation Test)	22
3.3.5 Harf Eksiltme Testi (Letter Cancellation Test)	22
3.3.6 Navon Testi (Navon Task)	23
3.3.7 Poppelreuter İç İç Geçmiş Şekiller Testi (Poppelreuter-Ghent's Overlapping Figures Test)	23
3.3.8 Sayı Mezili Testi (SMT; Digit Span Test)	23
3.3.9 Diadokokinezi Testi.....	23
3.3.10 Oral Apraksi Testi.....	23
3.3.11 Standardize Mini Mental Test (SMMT; Mini-Mental State Examination; MMSE)	23
3.3.12 Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test; BNT)	24
3.3.13 DİLKOM Afazi Dil Değerlendirme Bataryası (DİLKOM ADD) ...	24
3.3.14 Semantik ve Leksikal Akıcılık Testleri.....	24
3.3.15 Üç Şekil Üç Kelime Testi (3W3S; 3 Words 3 Shapes)	24
3.3.16 Saat Çizimi Testi (Clock Drawing Test)	25
3.3.17 İz Sürme Testi (Trail Making Test)	25
3.4. Göz İzleme Deney Paradigması	25
3.4.1 Kelime-Nesne Eşleştirme Görevi	25
3.4.2 Ekipman	29
3.4.3 Göz Hareketlerinin Kaydı	30
3.4.4 Nesne Adlandırma Görevi	33
3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	33
3.5.1 Yapısal Görüntüleme	33
3.5.2 Yapısal Görüntülerin Ön Analizleri	34
3.5.2.1. Kafatası Sıyırma Hatası	34
3.5.2.2. Segmentasyon Hatası	34
3.5.2.3. İntensite Normalizasyon Hatası	35
3.5.2.4. Pıl Yüzey Yerleştirme Hatası	35
3.5.2.5. Topolojik Hatalar	35
3.6. İstatistiksel Analiz	35
3.6.1 Göz Hareketlerinin İstatistiksel Analizi	35
3.6.2 Kortikal Kalınlık Analizi	36

3.7. İşlem	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Özellikler	37
4.2. Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçları	37
4.3. Göz İzleme Deneyi Sonuçları	45
4.3.1 Kelime-Nesne Eşleştirme Görevi	45
4.3.1.1. Davranışsal Sonuçlar	45
4.3.1.2. Bakış Süresi Analizi	47
4.3.1.3. Çeldiricilere Bakış Süresi	48
4.3.1.4. Bakılan Nesne Sayısı	49
4.3.1.5. Hedef Nesneden Önce Bakılan Nesne Sayısı	51
4.3.1.6. Refiksasyon Sayısı.....	52
4.3.1.7. Nesne Adlandırma Görevi	53
4.4. Kortikal Kalınlık Analizi Sonuçları	54
5. TARTIŞMA	58
5.1. Kortikal Kalınlık Farkları	58
5.2. Göz İzleme Görevi Bulguları	59
5.2.1 Nesne Adlandırma Görevi	59
5.2.2 Kelime-Nesne Eşleştirme Görevi	59
5.2.3 Kelime-Nesne Eşleştirme Görevi’ndeki Tepki Süreleri	60
5.2.4 Tepki Süresinin Uyarılara Göre Dağılımı	60
5.2.5 Çeldiricilere Bakış Süresi	61
5.2.6 Bakılan Nesne Sayısı	62
5.2.7 Refiksasyon Sayıları.....	63
5.2.8 Sonuç	63
KAYNAKLAR	65
ETİK KURUL KARARI	76
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	80
ÖZGEÇMİŞ	81

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: PPA Tanı Kriterleri	4
Tablo 3-1: Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	20
Tablo 4-1: Katılımcıların Demografik Özellikleri	37
Tablo 4-2: Katılımcıların Nöropsikolojik Testlerden Aldıkları Puanların Ortalama ve Standart Sapmaları	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: PPA Progresyonunun Evreleri.....	12
Şekil 3-1: Kelime-Nesne Eşleştirme Görevinin İlk Denemesi	27
Şekil 3-2: Kelime-Nesne Eşleştirme Görevi Akışı	28
Şekil 3-3: Kelime-Nesne Eşleştirme Görevindeki Nesnelerin Eliptik Düzlemdeki Yerleşimleri.....	29
Şekil 3-4: Eyelink 1000 Masaüstü Yerleşimli Göz Takip (Eye-Tracking) Sistemi.....	30
Şekil 3-5: Göz İzleme Deneyi Öncesinde Kalibrasyon İşlemi.....	31
Şekil 3-6: Göz Hareketlerinin Analizinde Kullanılan İlgi Alanları.....	32
Şekil 4-1: P1-P7 Katılımcılarının Spontan Yazı Örnekleri	39
Şekil 4-2: P8-P11 Katılımcılarının Spontan Yazı Örnekleri	40
Şekil 4-3: Katılımcıların Kelime-Nesne Eşleştirme Görevindeki Doğru Yanıtlarının Yüzdelik Oranları	45
Şekil 4-4: Katılımcıların Kelime-Nesne Eşleştirme Görevinde Verdikleri Tepkilerin Türü	46
Şekil 4-5: Katılımcıların Kelime-Nesne Eşleştirme Görevindeki Tepki Süreleri	46
Şekil 4-6: Her Bir Uyarana Ortalama Bakış Oranları	47
Şekil 4-7: Her Bir Çeldiriciye Ortalama Bakış Süresi	48
Şekil 4-8: Bakılan Nesne Sayısı	49
Şekil 4-9: Bakılan Nesne Sayısı Örneği	50
Şekil 4-10: Bakılan Çeldirici Sayısı	51
Şekil 4-11: Toplam Refleksasyon Sayısı	52
Şekil 4-12: Nesne Adlandırma Görevi İsimlendirme ve Tanımlama Puanları	53
Şekil 4-13: Tek Tek Katılımcıların Kortikal Atrofi Örüntüleri (PPA hastası 1-6)	54
Şekil 4-14: Tek Tek Katılımcıların Kortikal Atrofi Örüntüleri (PPA hastası 7-11)	55
Şekil 4-15: PPA Grubunun Atrofi Haritası	57

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

3W3S: Üç Şekil Üç Kelime Testi

AD: Alzheimer Hastalığı

AG: Angular Gyrus

AİA: Anlamsal İpucuyla Adlandırma

aMCC: Middle-Anterior Part of the Cingulate Gyrus and Sulcus

ATL: Anterior Temporal Lob

BA: Brodmann Alanı

BNT: Boston Naming Test

CSa: Anterior Collateral Sulcus

ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi

DİLKOM ADD: Dilkom Afazi Değerlendirme Bataryası

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Cortex

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

dPCC: Posterior-Dorsal Part of the Cingulate Gyrus

FDR: False Discovery Rate

FFG: Fusiform Gyrus

FTLD: Frontotemporal Lobar Dejenerasyon

FTLD-tau: Tau Pozitif Frontotemporal Lobar Dejenerasyon

FTLD-TDP: Ubikuitin Pozitif Tau Negatif Frontotemporal Lobar Dejenerasyon

FTLD-U: Ubikuitin Pozitif Tau Negatif Frontotemporal Lobar Dejenerasyon

GLM: Genel Lineer Model

HBB: Hafif Bilişsel Bozulma

IFG: Inferior Frontal Girus

ITG: Inferior Temporal Gyrus

İST: İz Sürme Testi

İT: İşaretleme Testi

KA: Kendiliğinden Adlandırma

LOSc: Caudal Lateral Orbital Sulcus

MFG: Middle Frontal Gyrus

MMSE: Standardize Mini Mental Test

MoFG: Middle Orbitofrontal Gyrus

MOG: Middle Occipital Gyrus

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTG: Middle Temporal Gyrus

NAT: Northwestern Anagram Test

NAVS: Northwestern Assessment of Verbs and Sentences

OLD20: Ortografik Levenstein Uzaklığı

ON: Ortografik Yakınlık

PCUN: Precuneus

PHC: Parahippocampal Gyrus

PoCG: Postcentral Gyrus

PoFG: Posterior Orbitofrontal Gyrus

pMCC: Middle-Posterior Part of the Cingulate Gyrus and Sulcus

PPA: Primer Progresif Afazi

PPA-G: Agramatik Varyant Primer Progresif Afazi

PPA-L: Logopenik Varyant Primer Progresif Afazi

PPA-NS: Semantik Olmayan Primer Progresif Afazi

PPA-S: Semantik Varyant Primer Progresif Afazi

PPT: Pyramids and Palm Tree Test

PPVT: Peabody Picture Vocabulary Test

PrCG: Precentral Gyrus

REC: Gyrus Rectus

RNA: Ribonükleik Asit

SİA: Sessel İpucuyla Adlandırma

SFG: Superior Frontal Gyrus

SMG: Supramarginal Gyrus

SMT: Sayı Menzili Testi

SMMT: Standardize Mini Mental Test

STG: Superior Temporal Gyrus

STS: Superior Temporal Sulcus

TPB: Temporoparyetal Bileşke

TPJ: Temporoparyetal Junction

WAB: Western Aphasia Battery

WMS-R: Wechsler Bellek Ölçeği – Gözden Geçirilmiş

ÖZET

Demir, İ. (2021). Primer progresif afazili hastalarda leksiko-semantic sürecin göz izleme ve nörogörüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans. İstanbul.

Primer progresif afazi (PPA), dil işlevlerinin birincil olarak etkilendiği, diğer bilişsel becerilerin görece korunduğu nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalar anlama bozukluğunun ön planda olduğu semantik varyant PPA (PPA-S) veya anlamının korunduğu ancak konuşmanın tutuk ve/veya agramatik olduğu semantik olmayan (non-semantic) PPA (PPA-NS) şeklinde görülebilir. Ancak hastalık ilerledikçe nonsemantic olgularda inferior frontal girus (IFG) ve temporoparyetal bileşkeyi (TPB) ön planda etkileyen kortikal atrofinin sol anterior temporal loba (ATL) da yayılması sonucunda kelime-nesne asosiasyonu bozularak anlama bozulabilir ve karma tip PPA ortaya çıkabilir.

Çalışmanın amacı PPA hastalarında kelime-nesne asosiasyonundaki erken dönem bozulmaları tespit etmek ve hastalığın atrofi paternlerini belirlemektir.

Çalışmaya kelime-anlama becerileri korunan 11 PPA hastası ve 10 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılara 24 denemeden oluşan kelime-nesne eşleştirme görevi verilmiştir. Görevde katılımcılardan ekran üzerinde ilk olarak bir anahtar kelime gösterildikten sonra beliren eliptik düzlem üzerindeki 16 nesneden anahtar kelimeye karşılık gelene dokunmaları istenmiştir. Her denemede kullanılan 15 çeliriciden 7'si aynı semantik kategoriden (kategori içi), 8'iye başka semantik kategoriden (kategori dışı) seçilmiştir. Görev sırasında göz hareketleri EyeLink 1000 kamerası kullanılarak kaydedilmiştir. Ayrıca katılımcıların yapısal beyin görüntüleri FreeSurfer programıyla işlenerek kortikal kalınlık haritaları oluşturulmuştur.

Kortikal kalınlık ölçümlerinde PPA hasta grubunda IFG ve TPB atrofisinin yanı sıra semantik PPA'ya özgü ATL atrofisinin de olduğunu gösterilmiştir. Kelime-nesne eşleştirme görevinde kontrol grubu %99.5, PPA grubuysa %90.6 oranında doğru yanıt verdi. Ancak, göz hareketlerinin analizi PPA hastalarının hedef nesneye oranla çeldiricilere daha uzun süre baktıklarını ve kategori içi çeldiricilerin her birini kategori dışı çeldiricilere göre daha uzun sürede eleterek hedef nesneyi bulabildiklerini göstermektedir.

Bulgular henüz klinik olarak anlama bozukluğu gelişmemiş PPA olgularında atrofinin ATL düzeyine ulaşmasının karma tipte PPA'ya gidişin anatomik bulgusu olabileceğini, göz hareket analiziyle tespit edilen kelime-nesne asosiasyon bozukluğununsa anlama bozukluğunun preklinal belirtici olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörodejenerasyon, primer progresif afazi, nöropsikoloji, göz izleme, MRG

ABSTRACT

Demir, İ. (2021). Evaluation of the lexico-semantic process in patients with primary progressive aphasia by eye tracking and neuroimaging methods. İstanbul University, Institute of Health Science, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Neuroscience, Master's Degree Thesis, İstanbul.

Primary progressive aphasia (PPA) is a neurodegenerative disease, in which language functions are primarily affected, while other cognitive skills are relatively preserved. Patients may present semantic variant PPA (PPA-S) with predominant comprehension deficit, or non-semantic PPA (PPA-NS) with preserved understanding but non-fluent and/or agrammatic speech. With disease progression, as a result of the spread of atrophy to the inferior frontal gyrus (IFG), the temporoparietal junction (TPJ) and the left anterior temporal lobe (ATL), word-object associations and comprehension may be impaired, leading to mixed-type PPA.

The aim of this study is to detect early impairments in word-object association in PPA and to identify the atrophy pattern of the disease.

Eleven non-semantic PPA patients and 10 healthy controls had to perform a word-object matching task, which consisted of 24 trials. The participants were asked to touch the corresponding target among 16 objects on an elliptical plane on the touch-sensitive computer screen after the target word was displayed. In each trial, 7 distractors from the same semantic category (related distractor), and 8 from another semantic category (unrelated distractor) were included. Eye movements were recorded using the EyeLink 1000 eye-tracking device. In addition, cortical thickness maps were computed by analyzing structural brain MRI images of the participants with the FreeSurfer software.

IFG and TPJ atrophy was observed in the PPA patient group in addition to the ATL atrophy specific to semantic PPA. In the word-object matching task, 99.5% of the control group and 90.6% of the PPA group gave correct answers. However, analysis of the eye movements showed that PPA patients looked longer at the distractors than at the target objects and could find the target object by eliminating specifically each of the related distractors.

These findings show that atrophy spreading to the ATL in PPA cases, who did not yet develop clinical comprehension impairments, may be the anatomical finding of the progression to mixed-type PPA, and word-object association impairment detected by eye tracking analysis may be a preclinical symptom of the comprehension impairment.

Key Words: Neurodegeneration, primary progressive aphasia, neuropsychology, eye-tracking, MRI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer progresif afazi (PPA); genellikle frontotemporal lobar dejenerasyon veya Alzheimer patolojisi nedeniyle ortaya çıkan, birincil ve baskın olarak dil işlevlerinin ilerleyici şekilde bozulduğu, diğer kognitif becerilerin erken evrede görece korunduğu ancak zamanla bu becerilerdeki bozulmanın da tabloya eklendiği nörodejeneratif bir hastalıktır (Mesulam 1987; Mesulam 1990; Mesulam 2000; Mesulam 2001; Mesulam 2003).

PPA'nın üç varyantı bulunmaktadır. Agramatik varyantta (PPA-G), sol inferior frontal girus atrofisinin ön planda olduğu, gramatik becerilerin bozulduğu, konuşmadaki akıcılığın azaldığı, konuşma apraksisinin sık sık görüldüğü bir tablo mevcuttur (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Mesulam ve ark. 2012; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Logopenik varyant ise (PPA-L) sol temporo-parietal bileşkedeki atrofisinin fonolojik döngüyü bozması nedeniyle ortaya çıkan kelime bulma güçlüğü ve tekrarlama becerisinin bozulması ile karakterizedir (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Semantik varyantta (PPA-S); sol anterior temporal kutup atrofisi sonucunda kelime anlama güçlüğü ortaya çıkar. Bu bozulmanın altında leksiko-semantik süreçlerdeki bağlantıların bozulmasına bağlı olarak aynı kategoriye ait kelimeleri birbirinden ayırt etmenin güçleştiği kategori içi bulanıklaşma (İng.: taxonomic blurring) yatar (Bonner ve ark. 2010; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013; Mesulam ve ark. 2009; Mesulam ve ark. 2013). Bu çerçevede, PPA-S'nin birincil tanısal özelliklerini tek kelime anlama, kelime-nesne eşleştirme ve konfrontasyon adlandırma becerilerindeki bozulmalar oluşturur (Gorno-Tempini ve ark. 2011).

Nörodejenerasyonun ilerlemesi ve atrofisinin komşu kortikal alanlara yayılmasıyla dil işlevleri kademeli olarak bozulmaya devam eder ve erken evrede dil işlevlerindeki bozulma PPA alt tiplerine göre farklılık gösterirken nörodejenerasyonun ilerlemesiyle korunan beceriler de bozulur. Örneğin; PPA-L ve PPA-G varyantlarında atrofisinin isimlendirmeye aracılık eden alanlara yayılmasıyla tek kelime anlama ve konfrontasyon adlandırma becerilerinde de bozulmalar görülür (Mesulam 1990; Mesulam 2001; Faria ve ark. 2020).

Leksiko-semantik süreçlerde bozulma kelime-nesne eşleştirme ve isimlendirme testleri ile değerlendirilir. Bu testlerde genellikle davranışsal tepkiler ve sözel ifadeler

kalem-kağıt testleriyle hastaların vermiş olduğu yanıtların "Doğru" veya "Yanlış" olmasına göre değerlendirilir. Oysa bu görevler sırasında hastanın görevi anlayıp yanıtı karar verene kadar olan bilişsel sürecini değerlendirmek, bir başka deyişle hastanın o görev sırasında "ne düşündüğünü" anlayabilmek, hastalığın bilişsel nörobiyolojisi hakkında yanıtların doğru veya yanlışlığından çok daha fazla bulgu içerir. Bu şekilde, örneğin hastanın doğru yanıtı bulabildiği hafif düzeydeki bozukluklarda dahi sağlıklı bireylerden farklı bir bilişsel strateji izlediği tespit edilebilir (Mesulam 2001; Kertesz ve ark. 2003; Mesulam 2003; Rogalski ve Mesulam 2009).

Psikolinguistik çalışmalarda yanıtlara karar verme sırasındaki bu bilişsel süreçleri "göz izleyici" olarak adlandırılan bir cihaz aracılığıyla kalem-kağıt testlerine göre daha detaylı şekilde değerlendirmek olanaklıdır. Görev esnasında ortaya çıkan bakış örüntüleri nasıl bir bilişsel strateji kullanıldığını anlamamıza yardımcı olur. Kelime-nesne eşleştirme görevi sırasında göz hareketlerinin izlendiği ve kaydedildiği bir göz izleme çalışmasında, bu yöntemin görev esnasındaki bilişsel süreci ölçülebilir hale getirebildiği ortaya konmuştur (Seçkin, Mesulam, Rademaker ve ark. 2016). Aynı yöntemin kullanıldığı başka bir çalışmada PPA-S'deki kategori içi bulanıklaşmanın toplam fiksasyon sayısı, hedef nesneye bakış süresi, hedef nesneyle aynı kategoriden çeldiricilere bakış sayısı ve süresi değerlerinde anlamlı bir artışa ve göz hareketlerinde özgün bir örüntüye yol açtığı saptanmıştır (Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. 2016).

Hastalığın nörodejeneratif doğası göz önünde bulundurulduğunda leksiko-semantik süreçlerin görece sağlam olduğu kabul edilen PPA-G ve PPA-L varyantlarında (nonsemantik PPA olgularında) dahi henüz subklinik düzeyde bir bozulmanın olabileceği düşünülmektedir. Bu tezin temel amacı, klasik bilişsel muayene ile saptanamayan nonsemantik PPA olgularındaki bu bozulmanın kelime-nesne eşleştirme görevi sırasında göz hareketlerinin incelenmesi ile tespit edilmesidir. Bunun yanı sıra incelenen olguların MR görüntülerinden elde edilen kortikal kalınlık ölçümleriyle atrofi paternlerinin tanımlanması ve bunların davranışsal bulgularla ilişkilendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Progresif Afazi

Primer progresif afazi (PPA); birincil ve dominant olarak dil işlevlerinden bir veya birkaçının etkilendiği bir demans sendromudur. Diğer kognitif alanların (görsel-mekansal beceriler, yürütücü-yönetici işlevler, dikkat, bellek), özellikle açık belleğin dil işlevlerine kıyasla görece korunuyor olmasıyla diğer demans sendromlarından farklılaşır. Diğer demans türlerinden farklı şekilde bellek işlevlerinin primer olarak etkilenmemesi sebebiyle “atipik demans” olarak adlandırılan PPA, “Frontotemporal Demans” spektrumunda yer alır (Mesulam 2001). Semptomlar genellikle presenil dönemde (55-65 yaşları arasında) ortaya çıkmaya başlar. Bununla birlikte 50 yaş öncesi ve 70 yaş sonrası başlangıç gösteren olgular da mevcuttur (Mesulam 2001; Mesulam 2003).

PPA’nın başlangıç evresinde dil işlevleri izole ve belirgin şekilde bozulur; bu disfonksiyonu takiben dil becerisi gerektiren günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) işlevsel kayıplar görülmeye başlar (Tablo 2-1). Dil becerileri gerektirmeyen GYA’lar (banyo yapma, tuvalet kullanımı, giyinme, yemek yeme vb.) görece korunur. Erken evrede görece korunan dil dışındaki kognitif beceriler (bellek, görsel-mekansal beceriler, dikkat, yürütücü-yönetici işlevler) nörodejenerasyonun ilerlemesiyle kademeli olarak bozulur. Klinik tabloya diğer kognitif fonksiyonlardaki bozulmalar eklense de dil işlevlerindeki bozulma en belirgin etkilenmenin olduğu alan olarak kalır (Mesulam 2001; Bonner ve ark. 2010; Gorno-Tempini ve ark. 2011).

Tanı kriterleri arasında yer alan 2 yıl kuralına göre kesin tanının konulabilmesi için dil işlevlerindeki ilerleyici bozulmanın 2 yıl süre ile dominant ve izole semptom olarak kalması ve kötü bir prognoz göstermesi gerekmektedir. Bu kuralın PPA tanısının doğruluğu açısından kullanışlı olduğu belirtilse de boylamsal çalışmalar tüm PPA hastalarında dil işlevlerinin 2 yıl boyunca dominant ve izole bozulma gösterdiğini kanıtlamamıştır. Bu sebeple bu tanı kriteri son yıllarda tartışma konusu haline gelmiştir (Mesulam ve ark. 2012; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013).

Tablo 2-1: PPA Tanı Kriterleri

Tanı Kriterleri (Mesulam, Wieneke ve ark. 2009)
• Kelime bulma, isimlendirme, gramer ve/veya tek kelime anlama becerilerindeki bozulma ile ortaya çıkan sinsî başlangıçlı ve kademeli olarak artan ilerleyici bozulma mevcuttur. • Dil işlevlerindeki bozulma en belirgin klinik özelliktir. • Dil işlevlerindeki yıkım günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede ortaya çıkan güçlüklerin temel açıklayıcısı olmalıdır. • Dil işlevlerindeki bozulma semptomların ortaya çıkışından itibaren 2 yıl süreyle klinik tablodaki ana bulgu olmalıdır. • Diğer kognitif bileşenlerde ilk 2 yılın ardından bozulma ortaya çıkabilir, bununla birlikte dil işlevlerindeki bozulma her zaman en belirgin olandır ve diğer bileşenlere göre hasar daha hızlı ilerler. • Klinik tablonun başka bir nörolojik (örneğin; inme, tümör) ya da psikiyatrik hastalıkla daha iyi açıklanamaz. • İlk 2 yılda öne çıkan apati, disinhibisyon, yakın zaman olaylarında unutkanlık, vizyospasyal bozulma, görsel tanıma hasarı ya da sensori-motor disfonksiyon görülmemeli.
Agramatik Varyant (PPA-G) (Gorno-Tempini ve ark. 2011)
• Sözlü ve/veya yazılı dilde gramatik becerilerin bozulmasına işaret eden özellikler mevcuttur. • Akıcılık genellikle bozulmuştur, konuşma efor gerektirir ve duraksamalar mevcuttur. • Kompleks cümleleri anlama becerisinde bozulma mevcuttur. • Tek kelime anlama korunur. • Nesne bilgisi korunur.
Semantik Varyant (PPA-S) (Gorno-Tempini ve ark. 2011)
• Tek kelime anlama becerisi bozuktur. • Nesne bilgisi bozuktur. • Nesne adlandırma bozuktur. • Konuşmanın motor ve gramatik bileşenleri görece korunur. • Tekrarlama korunur.
Logopenik Varyant (PPA-L) (Gorno-Tempini ve ark. 2011)
• Kelime bulma duraksamaları ve fonemik parafiziler ön plandadır. • Spontan konuşmada ve isimlendirmede geri getirme anomisi görülür. • Tekrarlama bozuktur. • Spontan konuşmada ve isimlendirmede fonemik parafizi görülür.

- Tek kelime anlama ve nesne bilgisi korunur.
- Agramatizm yoktur.

2.2.PPA'nın Alt Grupları

2.2.1.Agramatik PPA

Agramatik varyantta agramatizm ve tutuk konuşma olarak iki çekirdek özellik belirtilmektedir (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Agramatizm, cümle yapısının dilbilgiselliğinde bozulma olarak tanımlanmaktadır. Yazılı ve sözlü dilde sentaks yapısında bozulma (hatalı kelime sırası), bağımlı biçimbirimlerin (örn; kelime sonu ekleri, zaman çekimleri) yanlış kullanımı, özne-yüklem uyumunun sağlanamaması, kısa ve basit yapıda cümle kullanımı agramatizmin en belirgin özellikleridir (Mesulam 1990; Mesulam 2003; Ash ve ark. 2009; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Mesulam ve ark. 2012; Thompson ve Mack 2014).

İkinci temel özellik akıcı olmayan ve efor gerektiren konuşmadır (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Spontan konuşma sırasında bir dakikada telaffuz edilen kelime sayısı azalır. Konuşma çaba gerektiren bir hale gelir ve belirgin duraksamalar görülür ve telegrafik ve kısa konuşma biçimi oluşur (Mesulam 1990). Agramatik PPA'da görülen bir başka özellik artikülasyon becerisinde meydana gelen bozulmadır. Özellikle çok heceli kelimelerin yanlış telaffuzu erken evreden itibaren en sık karşılaşılan bulgulardan biridir (Mesulam ve ark. 2012). Artikülasyona ek olarak prozodide bozulma ortaya çıkabilir (Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Cümle anlama becerisi karmaşık yapıdaki cümle düzeyinde bozulma gösterirken basit yapıli cümleleri anlama becerisi korunur. Bu nedenle hastalar günlük konuşmaları anlamakta genellikle zorlanmazlar (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam ve ark. 2012; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013).

Bu grup hastada tek kelime anlama becerisi ve nesne bilgisi korunur (Mesulam ve ark. 2012). Nesneleri isimlendirme becerisini ölçen Boston Adlandırma Testi'nde alınan skorlar norm değerlerine uygundur. Hastalar isimlendiremedikleri nesneleri doğru şekilde tanımlayabilirler (Gorno-Tempini ve ark. 2004). Bazı hastalarda isimlendirme güçlüğü olsa da bu genellikle nesne adlandırma sırasında değil fiil adlandırma sırasında ortaya çıkmaktadır (Mesulam 1990). Buna karşın, kelime öbeklerini ve cümleleri tekrarlama

becerisi bozulur (Mesulam ve ark. 2012) ve tekrarlama görevlerinde morfoloji ve sentaks hataları sıklıkla ortaya çıkar (Gorno-Tempini ve ark. 2004).

Agramatik varyantta konuşmanın doğru üretimi için gerekli olan motor hareketlerin planlanması ve sıralanması becerilerindeki bozulma nedeniyle konuşma apraksisi ortaya çıkabilir. Konuşma apraksisi tutuk konuşmanın ana sebebi olabilir (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Ardışık, hızlı ve dönüşümlü hareketleri koordine etme becerisindeki etkilenme (disdiadokokinezi) nedeniyle hece dizilerinin tekrarlanmasında (örn: pa-ta-ka-pa-ta-ka) bozulma görülür (Ogar ve ark. 2007).

Yazma becerisinde genellikle belirgin bir bozulma mevcuttur. Hastaların yazı örneklerinde gramerdeki bozulmaya işaret eden hatalar bulunur (Harciaek ve Kertesz 2011). Hastalık ilerledikçe okuma becerisi de bozulmaya başlar. Okuma sırasında morfoloji ve sentaks hataları görülebilir. (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Harciarek ve Kertesz 2011).

2.2.2.Semantik PPA

Semantik varyantın ana özellikleri tek kelime anlama, isimlendirme ve semantik asosiyasyon becerilerindeki bozulmadır (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013; Harciarek ve Kertesz 2011).

Tek kelime anlama özellikle kullanım sıklığı düşük kelimeler için bozulmuştur ve bu özellik erken dönemdeki tek semptom olabilir (Caine ve ark. 2009; Gorno-Tempini ve ark. 2011). Erken evrede hastalar günlük konuşmaları leksikal-semantik boşluklar (İng.: lexical-semantic lacunes) haricinde takip edebilirler. Günlük konuşmalar sırasında kafası karışmış bir şekilde bir nesneyi ifade eden kelimenin ne olduğunu sorabilirler (Mesulam 1990). Bu tarz sorular bozulmanın primer belirtilerindendir (Kertesz ve ark. 2010). Tek kelime anlama bozukluğu zamanla sıklığı yüksek kelimelerde de görülmeye başlar. “Kedi nedir?”, “Telefon nedir?” gibi sorular hastanın sıklıkla sorduğu soru kalıbı haline gelir (Kertesz ve ark. 2010).

Semantik PPA’da şiddetli düzeyde isimlendirme bozukluğu (anomi) görülür. Hastalar kendilerine gösterilen nesneyi ya da nesnenin resmini adlandıramazlar. Bununla birlikte nesnenin ismi ipucu olarak verildiğinde nesneyi çeldiricilerin arasında bulmakta da başarılı olamazlar. Semantik anomni olarak adlandırılan bu isimlendirme bozukluğu

nesne ile kategori-içi semantik bilginin geri getirilememesinden kaynaklanmaktadır (Mesulam 1990; Mesulam 2001; Mesulam 2003; Gorno-Tempini ve ark. 2004; Hodges ve Patterson 2007; Gorno-Tempini ve ark. 2011).

Hastalar anomi sebebiyle nesneleri isimlendiremedikleri için kullanmak istedikleri kelime yerine sık sık “şey” ifadesini kullanırlar (Meteyard ve Patterson 2009; Harciarek ve Kertesz 2011). Konuşmalar sırasında sık sık semantik parafaziler (örneğin; “elma” yerine “domates”) de görülmektedir (Mesulam 1990; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013; Mesulam ve ark. 2012).

Amodal semantik temsillerin etkilenmesiyle semantik genelleşme son derece sınırlı bir hal alır. Bu nedenle katılımcı evde her gün gördüğü bir nesneyi (örn: çatal) isimlendirebilirken, muayene sırasında aynı nesnenin şekil ya da materyal bakımından farklı bir hali (örn: plastik çatal) gösterildiğinde isimlendirmekte zorlanabilir (Lambon Ralph ve Patterson 2008).

Bu grup hastada semantik assosiyasyon becerisi, nesnelerin kullanım ve özellik bilgileri de bozulur. İsimlendirme ve semantik asosiyasyon becerilerindeki bozulma sebebiyle Boston Adlandırma Testi ve semantik asosiyasyon testlerinden (örn; Piramit Palmiye Testi) en düşük puanları alırlar (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Hodges ve Patterson 2007).

Kelimelerin anlamları zamanla kaybolursa da konuşmanın akıcılığı görece korunur (Harciarek ve Kertesz 2011). Kelime bulma duraksamalarını engellemek amacıyla ya da anomi sebebiyle isimlendiremedikleri nesneleri işaret etmek için “şey” gibi belirsiz kelimeler (İng.: substitution by fillers) ve yüksek kategori isimleri (örneğin, “elma” yerine “meyve” ya da “yiyecek” gibi basitleştirmeler) sıklıkla kullanılmaktadır (Mesulam 2001; Gorno-Tempini ve ark. 2004; Meteyard ve Patterson 2009; Harciarek ve Kertesz 2011). Bununla birlikte isimlendirme becerisindeki bozulma sebebiyle dolambaçlı konuşma (çevresel ifade; İng.: circumlocution) ve kelime arama duraksamaları (İng.: word-finding pauses) ortaya çıkabilir. Bu nedenle zaman zaman akıcı olmayan, tereddütlü, çevresel ifadelerin kullanıldığı konuşmalar da görülebilir. Hastalar konuşma sırasında fiil ve zamirleri, frekansı yüksek kelimeleri daha fazla kullanırlar. Konuşma çıktısı normal seviyede, artikülasyon iyi ve gramatik olarak doğru yapıdadır (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2004; Harciarek ve Kertesz 2011; Mesulam ve ark. 2012; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013).

Okuma ve yazma becerileri sıklıkla bozulmuştur, ancak hastalığın erken dönemlerinde konuşma diliyle karşılaştırıldığında görece korunmuş durumdadırlar (Mesulam 1990). Semantik varyantta kelimelerin anlam içeriği progresif olarak kaybolduğundan hastalar kelimeleri anlamlarına göre okumazlar. Bu nedenle okuma sırasında yüzeysel disleksi (İng: surface dyslexia) ve yazma becerisinde bozulma (disgrafi) ortaya çıkabilir (Mesulam 1990; Bonner ve ark. 2010; Harciarek ve Kertesz 2011; Mesulam ve ark. 2012).

Tekrarlama becerisiyse kelime ve cümle düzeyinde korunur (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Harciarek ve Kertesz 2011; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Ayrıca, gramatik becerilerin de korunduğu semantik varyantta hastalar en karmaşık sentaks yapılarını dahi anlamakta zorlanmazlar. Bu grup hastada gramer becerilerini ölçen testlerden alınan skorlar normal sınırlar içerisindedir (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2004; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013).

2.2.3.Logopenik PPA

Logopenik varyantın temel özellikleri kelime bulma güçlüğü ve tekrarlama becerisindeki bozulmadır. Kelime bulma güçlüğü bu varyantın en belirgin özelliklerinden biridir. Hastalar sıklıkla “dilimin ucunda” fenomeninden (İng.: word-on-the-tip-of-my-tongue) yakınırlar.

Konfrontasyon adlandırmada bozulma (anomi) mevcuttur. Ancak isimlendirmedeki bozukluk daha çok geri getirme güçlüğü (İng.: retrieval anomia) şeklindedir. Boston Adlandırma Testi gibi konfrontasyon adlandırma testlerinde zayıf performans gösterirler. İsimlendirmede yapılan hatalar genellikle fonemik parafazilerden kaynaklanmaktadır. Sessel ipuçları isimlendirmedeki performansın artmasına yardımcı olur. İsimlendirilemeyen nesneleri tanımada ise yüksek başarı gösterirler (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2004; Gorno-Tempini ve ark. 2008; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Leyton ve Hodges 2013; Mesulam ve ark. 2015). Semantik varyantın aksine logopenik varyantta hastalar adı söylenen bir nesneyi çeldiricilerin arasından bulabilirler ve nesnenin ne olduğunu, nasıl kullanıldığını tanımlayabilir ya da pandomimle gösterebilirler (Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013).

İkinci ana özellik tekrarlamanın bozulmuş olmasıdır. Hastalar kısa kelimeleri tekrarlama problem yaşamazlar. Tekrarlamadaki bozulma cümle düzeyinde ya da çok

heceli kelimelerde (örn: hipopotam) ortaya çıkmaya başlar, tekrarlama sırasında fonolojik hatalar görülebilir (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Leyton ve Hodges 2013; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013; Mesulam ve ark. 2015).

Geri getirme anomisi ve bu anominin sebep olduğu kelime bulma duraksamalarıyla karakterize akıcılığı azalmış konuşma görülür (Mesulam 1990; Gorno-Tempini ve ark. 2004; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Leyton ve Hodges 2013; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013; Mesulam ve Weintraub 2014; Mesulam ve ark. 2015). Konuşma sırasındaki bu duraksamalar akıcılığı azalttığı için logopenik varyant ile agramatik varyantı birbirinden ayırmak güç olabilir (Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Dakikada telaffuz edilen ortalama kelime sayısı, hastalar bazı durumlarda çok miktarda çevresel ifade kullandığı, bazı durumlarda da kelime bulma duraksamaları gösterdikleri için bilgi verici olmayabilir (Mesulam ve ark. 2012). Konuşma örnekleri incelendiğinde artikülasyonun korunuyor olması ve açık sentaks hatalarının olmaması sebebiyle agramatik varyanttan ayırt edilebilirler (Gorno-Tempini ve ark. 2011; Mesulam ve ark. 2015).

Logopenik PPA olgularında tek kelime anlama ve semantik asosiyasyon becerileri korunmuştur (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Mesulam ve ark. 2015). Cümleleri ve uzun kelime gruplarını anlama becerisiyse bozuktur (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam ve ark. 2015). Cümle anlamadaki bozulma, sentaks yapılarını anlama güçlüğünden değil, verbal çalışma belleğinin işlevini yerine getirememesinden kaynaklanır. Cümleler işlemlemeye yetecek kadar süre boyunca çalışma belleğinde tutulamaz (Teichmann ve ark. 2013).

Bu grup hasta genellikle gramatik olarak basit ama doğru yapılar kullanır. Artikülasyon, prozodi, fonoloji, motor konuşma ve gramer korunmaktadır (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Gorno-Tempini ve ark. 2008; Gorno-Tempini ve ark. 2011; Leyton ve Hodges 2013; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013; Mesulam ve ark. 2015).

Okumada fonolojik aleksi (sahte sözcükleri okumaya özgü) ile uyumlu bir patern tanımlanmaktadır (Mesulam ve ark. 2015). Hesaplama becerisinde diğer varyantlarla karşılaştırıldığında en düşük skorları logopenik olgular alır (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam ve ark. 2015).

2.3.PPA’da Nöropsikolojik Değerlendirme

Afazinin değerlendirilmesi ve PPA’nın sınıflandırılması için dil işlevlerini tek tek ya da birlikte ölçümleyen kantitatif ölçüm aracı olarak nöropsikolojik testler kullanılır. Standardize nöropsikolojik testler PPA’nın erken tanısında kritik rol oynamaktadır (Weintraub ve ark. 1990; Mesulam 2001; 2003). PPA’nın sınıflandırılmasında inceleme temel olarak gramer kurallarına uygunluk, tek kelime anlama, sentaks anlama (İng.: syntactic comprehension), isimlendirme, nesne bilgisi (İng.: object knowledge), tekrarlama, okuma, yazma, konuşmanın fonolojik bütünlüğü (İng.: phonologic integrity of speech) ve motor bileşenler için yapılır (Mesulam ve ark. 2012).

Kelime nesne eşleştirme görevi olan Peabody Resim Kelime Testi (Peabody Picture Vocabulary Test; PPVT) tek kelime anlama becerisini değerlendirmek için kullanılır (Dunn ve Dunn 1997). PPA’lı hastaların kelime-nesne asosiyasyonları Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test, BNT) ve PPVT testleriyle değerlendirilmektedir. BNT konfrantasyon adlandırmayı, PPVT tek kelime anlama becerisini değerlendirmektedir (Dunn ve Dunn 1997; Kaplan ve ark. 1978). PPA’lı hastaların bu iki testteki performansı PPA’nın varyantına spesifik özellikler göstermektedir. Semantik PPA’lar her iki testten en düşük puanı alan grubu oluştururlar. Kendilerine gösterilen nesneleri verilen anlamsal ve sessel ipuçlarına rağmen isimlendiremezler. Bunun yanında adı ipucu olarak verilen bir nesneyi çeldiricilerin arasından bulamazlar. Agramatik varyanttaki hastalar isimlendirmede leksiko-semantik asosiyasyonlardan kaynaklanan bir bozulma göstermezler; üç varyant arasından BNT ve PPVT puanları en yüksek olan gruptur. Bununla birlikte artikülasyonda meydana gelen bozulma isimlendirmede zaman zaman zorlanmalarına neden olabilir. Logopenik varyantta yer alan hastaların BNT ve PPVT puanları diğer iki varyanttaki katılımcıların arasındadır. Hastalar geri getirme anomisi nedeniyle nesneleri isimlendirmekte zorlansalar da sessel ipuçlarından faydalanırlar ve PPVT testinde kendilerine ipucu olarak verilen kelimenin karşılığı olan nesneyi çeldiricilerin arasından bulabilirler (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Gorno-Tempini ve ark. 2008; Rogalski ve ark. 2008; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Mesulam 2009; Teichmann ve ark. 2013).

Öte yandan, verbal olmayan nesne bilgisini değerlendirmek amacıyla Piramit Palmiye Testi (Pyramids and Palm Tree Test; PPT) kullanılmaktadır (Howard ve

Patterson, 1992). Resim tanımlama görevi (picture description task) aracılığıyla elde edilen konuşma çıktısı örneği de PPA'nın varyantının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Wilson ve ark. 2010). Western Afazi Bataryası (Western Aphasia Battery; WAB) konuşma, işitsel anlama, tekrarlama, adlandırma, okuma ve yazma, praksi ve konstrüksiyon becerilerinin değerlendirilmesini içeren, afazi hakkında genel bir değerlendirme yapan test bataryasıdır (Shewan ve Kertesz 1980). Cümle anlama becerisinin değerlendirilmesinde NAVS (Northwestern Assessment of Verbs and Sentences) kullanılmaktadır (Cho-Reyes ve Thompson 2012). NAT (Northwestern Anagram Test) konuşmanın üretimi, kelime anlama ve/veya kelime bulma güçlükleri veya çalışma belleği bozukluğu olan hastalarda cümle üretiminde sentaksın (sözdizimi) doğruluğunu test etmek amacıyla kullanılmaktadır (Weintraub ve ark. 2009).

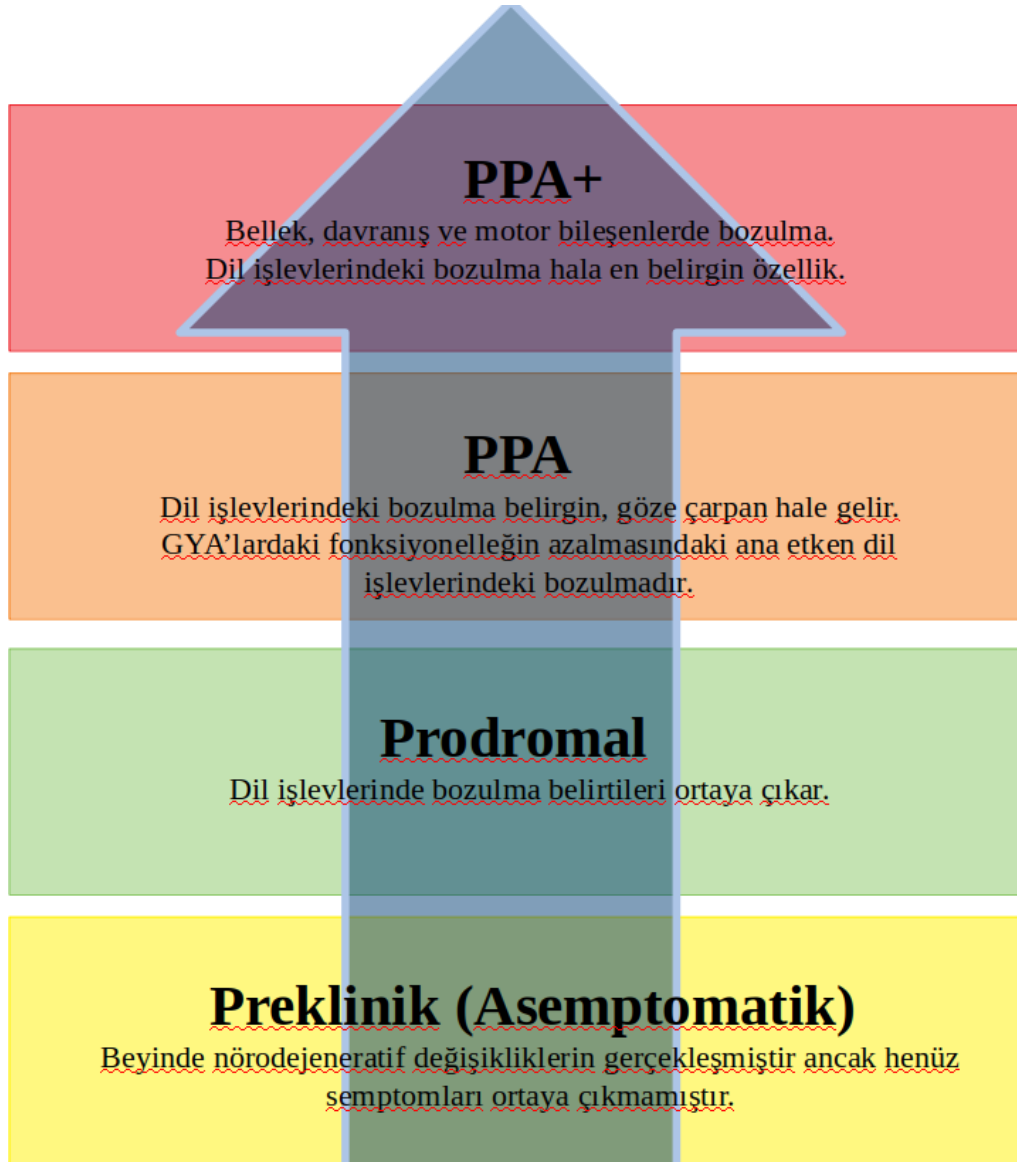
Literatürde sıklıkla kullanılan bu testlerden PPVT, WAB, NAT, ve NAVS'ın Türkiye popülasyonu için uyarlanmış formları bulunmamaktadır. Bununla birlikte nöropsikolojik testlerin büyük bir kısmı sözlü yönergeler, sözel cevaplara ve sözlü muhakemeye bağlı olduğundan afazik bireyleri değerlendirmede büyük bir dezavantaj yaratmaktadır (Rogalski ve Mesulam 2009). Bu nedenle lisan işlevlerine dayalı olan nöropsikolojik değerlendirme araçlarının zaman zaman hem dil hem dil dışındaki alanların değerlendirilmesinde hatalı sonuçlar ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir (Mesulam 2001; Kertesz ve ark. 2003; Mesulam 2003).

2.4.PPA'nın Evreleri

PPA'nın gelişimi literatürde dört evrede tanımlanmaktadır (Şekil 3-1). Dickerson (2011) tarafından yapılan sınıflandırmada prelinik (asemptomatik) dönem olarak adlandırılan evrede dil işlevlerinde herhangi bir bozukluk görülmez. Birçok nörodejeneratif hastalıktaki gibi PPA'da da patofizyolojik ilerleme semptomların ortaya çıkışından yıllar önce meydana geldiğinden, bu evrede beyinde nörodejeneratif değişiklikler gerçekleşmiştir ancak henüz semptomlar ortaya çıkmamıştır (Dickerson 2011).

Bir sonraki dönem Rogalski ve Mesulam (2009) tarafından prodromal (erken) evre olarak tanımlanmıştır. Bu dönemde dil işlevlerinde bozulma belirtileri ortaya çıkmaya başlar. Hastalar kelime bulmakta zorlandıklarından yakınabilirler. Ancak hastalar geri getiremedikleri kelimenin yerine daha az uygun bir başka kelime koyabildiği için belirgin kelime bulma duraksamaları görülmeyebilir. Bazı hastalarda seçici olarak

geometrik şekilleri, beden parçalarını ve sık kullanılmayan nesneleri ifade eden kelimeleri kapsayan bir isimlendirme güçlüğü mevcut olabilir (Mesulam 2003; Rogalski ve Mesulam 2009; Dickerson 2011). Giderek daha çok çaba gerektiren konuşma hastanın yakınma sebebi olabilir. Bazı hastalarda ise PPA'nın ilk tezahürleri zaman zaman yapılan yazım yanlışları, okumada yavaşlama, nadiren ortaya çıkan kelime sırası hataları ve kelime anlamlarını yanlış yorumlama şeklindedir (Rogalski ve Mesulam 2009; Dickerson 2011).



Şekil 2-1: PPA Progresyonunun Evreleri

Dil işlevlerinde ortaya çıkmaya başlayan bu erken belirtilere rağmen hastalar dil işlevlerini değerlendiren testlerde iyi performans gösterebilirler. Diğer kognitif becerilere ilişkin (görsel-mekansal işlevler, bellek, yürütücü-yönetici işlevler, dikkat) yakınma bulunmaz ve bu işlevlerin değerlendirildiği testlerdeki performans iyi durumdadır (Rogalski ve Mesulam 2009; Dickerson 2011).

Hastanın yakındığı durumlar aile ve iş arkadaşları tarafından fark edilemeyebilir. Bu belirtiler yakın çevre tarafından fark edilse de geçici nitelikleri nedeniyle göz ardı edilebilir ya da stres sebebiyle ortaya çıktığı düşünülebilir (Rogalski ve Mesulam 2009). Bu aşamada birçok hasta kompleks aktivitelerdeki fonksiyonelliğini korumaktadır (Dickerson 2011). Subjektif prodromal evre olarak adlandırılan bu süreç 1 yıl kadar sürebilmektedir (Rogalski ve Mesulam 2009).

Hafif semptomatik evrede hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramaları genellikle normal sınırlar içinde olmasına rağmen, belirli kortikal bölgelerin dikkatli görsel muayenesi sıklıkla klinisyene lisan ağının kritik bölgelerinde hafif atrofi kanıtı sağlayabilir (Dickerson 2011).

Progresyonun ilerlemesi ile birlikte Primer Progresif Afazi bölümünde açıklanan tanı kriterlerine uygun belirtiler ortaya çıkar. Lisan işlevlerindeki bozulmanın belirgin, göze çarpan hale gelmesi ve bunun GYA’lardaki fonksiyonelleğin azalmasında ana etken olması PPA tanısının konmasını sağlar. Bu nedenle bu dönem de PPA evresi olarak adlandırılır (Rogalski ve Mesulam 2009). Hastalar agramatik, logopenik ve semantik varyantlara uygun özellikler gösterir. Bu dönemde iletişim yeteneklerine dayanan faaliyetler dışında çoğu faaliyette işlevsel bağımsızlık korunur (Rogalski ve Mesulam 2009).

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte dil işlevlerindeki bozulma şiddetlenir. Buna bellek, davranış ve motor bileşenlerdeki bozuklukların eklenmesiyle “PPA+” olarak isimlendirilen ileri evreye geçilir (Rogalski ve Mesulam 2009). Bu evrede lisan işlevlerindeki bozulma hala en belirgin özelliktir (Rogalski ve Mesulam 2009).

Bir çok hastada, PPA’nın hangi varyantı olduğu fark etmeksizin, anlama ve konuşma becerileri global afazi tablosuna uyacak şiddette bozulmuş, konuşmanın akıcılığı tamamen kaybolmuştur. Konuşma çıktısı tek kelime, palilalik heceler ya da anlamsız homurdanmalardan ibaret hale gelebilir. Hastalar, konuşmaları, jest ve

mimikleri anlayamaz ve hatta kendi isimlerine tepki veremezler (Mesulam 1990; Mesulam 2001). Son evrede konuşma ve anlama becerisindeki şiddetli bozulma hastaların diğer kognitif beceriler bakımından değerlendirilebilmesini de olanaksız hale getirebilir. Bu sebeple hastaların global demans olduğuna dair yanlış bir izlenim oluşabilir (Mesulam 1990; Mesulam 2001).

Hastaların davranışları apati ve ajitasyon alanlarında değişiklik gösterebilir, disinhibisyon, iritabilite, hiperoralite, tatlılara düşkünlük, garip yiyecek seçimleri ortaya çıkabilir. Bunların yanı sıra ileri evrelerde dini ritüellere bağlılık, giyinişte değişiklik ve absürd bir giyim tarzı görülebilir. Zayıf muhakeme becerisi, içgörü kaybı, empati yoksunluğu, kullanma davranışı (İng.: utilization behavior), mental esnekliğin kaybolması ve kompulsyonlar ileri evrelerde ortaya çıkan davranışsal bulgulardandır (Harciares ve Kertesz 2011; Mesulam 1990; 2001; 2003).

Görsel-mekansal becerilerde konstrüksiyon bozukluğu, prosopagnozi, asosiyatif agnozi (Mesulam 1990; Mesulam ve ark. 2009; Mesulam ve Weintraub 2014), ideomotor (genellikle bukkofasyal) apraksi veya hesaplama güçlüğü (diskalküli) görülebilir (Mesulam 1990; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013). Vücudun genellikle sağ yarısında hafif piramidal ve ekstrapiramidal bozulmalara dair semptomlar ortaya çıkabilir (Mesulam 1990). Zamanla varolan semptomların ağırlaşması ve yenilerinin ortaya çıkması ile dil işlevlerine dayalı olmayan GYA'larıdaki fonksiyonellik de bozulmaya başlar. Fonksiyonelliğin azalması ile birlikte GYA'ları yerine getirebilmek için refakate ihtiyaç duyan hasta, zamanla bakım verene tamamen bağımlı hale gelir (Dickerson 2011; Nickels ve Croot 2014). Bu aşamada nörodejenerasyon artık spesifik değildir, geniş alanlara yayılmıştır (Rogalski ve Mesulam 2009).

2.5.PPA'nın Nöroanatomisi ve Nörogörüntüleme Bulguları

Primer progresif afazili hastalarda dil işlevlerinde dominant olan hemisferin (genellikle sol hemisfer) perisilviyen alanında fokal atrofi, EEG'de yavaşlama, SPECT'te hipoperfüzyon, PET'te hipometabolizma görülür. Yapısal ve fonksiyonel anomaliler lisan ağının etrafındaki frontal, insular, temporal ve parietal komşu alanlara yayılabilir (Mesulam 1990). Kortikal kalınlık çalışmalarında PPA'nın agramatik varyantı için sol inferior frontal girusta (IFG) özellikle pars opercularis ve pars triangularis kısımları (BA 44, 45; Broca alanı) en belirgin atrofi alanları olarak tanımlanmıştır (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Rohrer ve ark. 2010; Spolsky ve ark., 2010;

Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub ve ark. 2011; Mesulam ve ark. 2012). Bazı çalışmalarda bu alana pars orbitalis'in (BA 47) de dahil olduğu görülmektedir (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009). IFG ile birlikte sol insula, superior frontal girus, orta frontal girusun (MFG; BA8) posterior kısmı ve bu alandan inferior presantral girus ve sulkusa (BA4, BA6) yayılan pik atrofi alanları tanımlanmıştır (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Mesulam ve ark. 2012). Bazı hastalarda dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), presantral girus, superior temporal ve anterior parietal lobda ek atrofi alanları görülmüştür (Rohrer ve ark. 2010; Spolsky ve ark., 2010; Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub ve ark. 2011).

Yapılan çalışmaların bütününe bakıldığında sağ hemisferde PPA-G için tanımlanmış spesifik bir atrofi paterni bulunmamaktadır (Mesulam ve ark. 2012). PPA'da atrofının yayılımını boylamsal olarak değerlendiren bir çalışmada PPA-G'de ilk MRG'de sol IFG, bilateral DLPFC, sol temporoparietal korteksin pik atrofi alanları olduğu tespit edilmiştir. İki yıl sonra yapılan ikinci görüntülemeye atrofının DLPFC'in dorsal ve ventral alanlarına yayıldığı, temporoparietal alandaki atrofının genişlediği, anterior temporal lob atrofisinin de tabloya eklendiği bulgulanmıştır. İlk görüntülemeye anlamlı atrofının bulgulanmadığı sağ hemisferde DLPFC'de atrofi görülmüştür (Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub ve ark. 2011). Başka bir longitudinal çalışmada ise ilk MRG'de PPA-G'de sol hemisferde IFG, kaudal orta frontal girus, superior ve orta temporal girus, inferior temporal girusun anterior kısmı en anlamlı atrofi alanları olarak tespit edilmiş sağ hemisferin görece korunduğu görülmüştür. İkinci MRG'de ise atrofının anterior temporal alana yayıldığı saptanmıştır (Rogalski ve ark. 2014).

Logopenik varyantın nörogörüntülemedeki en karakteristik özelliği sol temporoparietal bileşkedeki atrofidir. Sol hemisferde inferior parietal lobun supramarginal ve angular girusları, süperior ve orta temporal girusların posterior alanları korteksteki incelmenin en anlamlı olduğu alanlar olarak sıralanmaktadır (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Rohrer ve ark. 2010; Spolsky ve ark., 2010; Harciarek ve Kertesz 2011; Mesulam ve ark. 2012; Rohrer ve ark. 2012; Mesulam ve ark. 2015). Daha az anlamlı olmakla birlikte sol superior parietal korteks, sol temporal kutup, anterior temporal lob, kontralateral temporoparietal korteks, medial temporal ve parietal korteks, sol posterior singulat, sol dorsolateral ve inferior frontal alanlarda da

atrofi görülmektedir (Rohrer ve ark. 2010; Harciarek ve Kertesz 2011; Mesulam ve ark. 2012; Rohrer ve ark. 2012; Teichmann ve ark. 2013 Mesulam ve ark. 2015).

Logopenik varyantta sağ hemisfer tutulumu da görülebilmektedir, ancak sağ hemisferdeki atrofi alanlarına dair literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda posterior superior temporal lob, inferior parietal lob, temporo-okspital kortekste atrofi bölgelerine rastlanmıştır (Mesulam ve ark. 2012; Rohrer ve ark. 2012). Boylamsal çalışmalar Logopenik PPA ilk nörogörüntülemelerde sol temporoparietal bileşkede ve ek olarak sağ posterior temporalde lobda küçük bir alan anlamlı atrofi bulgularına, 2 yıl aranın ardından yapılan 2 görüntülemelerde ise atrofinin sol hemisferde dorsolateral prefrontal korteks, inferior frontal girus (IFG) da dahil olmak üzere perisilviyan korteksin büyük bir kısmına yayıldığı görülmüştür. Sağ hemisferde ise temporoparietal bileşkede atrofi saptanmıştır (Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub ve ark. 2011).

Başka bir boylamsal çalışmada, ilk MRG’de PPA-L’de temporoparietal bileşke, süperior, orta ve inferior temporal giruslarda, posterior inferior frontal girusta ve kaudal orta frontal girusta atrofi görülmüştür. Sağda ise minimal olmakla birlikte posterior süperior temporal girus, supramarginal girus ve inferior parietal alanlarda atrofi saptanmıştır. İkinci MRG’de PPA-L her iki hemisferde de neredeyse tüm kortekse yayılmış bir atrofi haritasıyla karakterizedir (Rogalski ve ark. 2014).

Semantik PPA’nın nörogörüntülemdeki en karakteristik özelliği sol asimetrik bilateral anterior temporal kutup atrofisidir. Bununla beraber sol superior, orta ve inferior temporal girusların (BA 38/20/21) anterior kısımlarında, yani anterior temporal lobda (ATL) da anlamlı atrofi görülür (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Rohrer ve ark. 2009; Rohrer ve ark. 2010; Spolsky ve ark., 2010; Agosta ve ark. 2015). Temporal lobdaki atrofi medial yüzeyde de görülebilmektedir (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009). Sağ hemisferde anlamlılığı daha az olmak üzere inferior temporal lobun anterior alanında atrofi ortaya çıkabilir (Rohrer ve ark. 2010; Agosta ve ark. 2015). Bilateral olarak amigdala, anterior hipokampus, parahipokampal alan ve fusiform girus (BA37) atrofi alanlarına dahil olabilmektedir (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Rohrer ve ark. 2009; Rohrer ve ark. 2010). Nörodejenerasyon ilerledikçe temporal lobun ventral ve lateral alanları ve fusiform girus atrofi alanlarına dahil olur (Harciarek ve Kertesz 2011).

Boylamsal bir çalışmada PPA-S tanılı katılımcılarda ilk MRG’de sol baskın bilateral ATL, temporal kutup atrofini saptanmıştır. Yapılan ikinci nörogörüntülemelerde atrofisinin sol hemisferde temporal korteksin tamamına, temporoparietal bileşkeye ve inferior frontal girusa yayıldığı gözlenmiştir (Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub ve ark. 2011).

Başka bir boylamsal çalışmada yapılan nörogörüntülemelerde MRG’de bilateral hemisferde süperior, orta ve inferior temporal giruslarda ve fusiform girusa atrofi görülmüştür. İkinci nörogörüntülemelerde atrofisinin solda daha baskın olmak üzere temporal lobların posterior alanlarına ve sol hemisferde temporoparietal alana yayıldığı saptanmıştır (Rogalski ve ark. 2014).

2.6.PPA’nın Nöropatolojisi

Postmortem çalışmalar ve in vivo amiloid görüntülemeler PPA’da Alzheimer hastalığı (AD) ve fronto temporal lobar dejenerasyon (FTLD) nöropatolojilerinin görüldüğünü göstermektedir (Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Matias-Guiu ve Garcia-Ramos 2013; Rogalski, Weintraub ve Mesulam, 2013). Alzheimer Hastalığı patolojisi amiloid beta birikimine bağlı oluşan amiloid plaklar ve tau-proteini birikimiyle meydana gelen nörofibriller yumaklar ile karakterizedir (Saka 2010).

FTLD nöropatolojik olarak anormal protein birikintileri ile karakterizedir. FTLD patolojisi biriken proteinler temel alınarak 3 gruba ayrılmaktadır. Bu üç gruptan PPA’ya sebep olan FTLD patolojileri tau pozitif (FTLD-tau) ve ubikuitin pozitif tau negatif (FTLD-TDP/FTLD-U) olan türlerdir. FTLD-tau’da küresel yapılı tau pozitif nöronal sitoplazma içi inklüzyonlar görülür (Haass ve Neumann 2016). FTLD-U nöropatolojisinde RNA ve DNA bağlayıcı protein olan TDP-43 içeren ubikutinlenmiş nükleer ve sitoplazmik inklüzyonlar mevcuttur (Mann ve Snowden 2017).

FTLD patolojileri vakaların %60-70 gibi görece daha büyük bir kısmında PPA’ya neden olurken, diğer hastalarda da Alzheimer hastalığı patolojisi rol oynar (Mesulam 1990; Mesulam ve Weintraub 2014). Varyantlar ayrı ayrı incelendiğinde agramatik PPA’nın FTLD-tau patolojisi ile; semantik PPA’nın FTLD-U patolojisi ile; logopenik PPA’nı ise AD patolojisi ile daha korele olduğu görülmüştür (Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Grossman 2010). Bu korelasyon hasta popülasyonunun %60-70’i için geçerlidir. Örneğin semantik varyantta ağırlıklı olarak FTLD-U patolojisi görülmesine rağmen

yapılan çalışmalar nadir olarak AD patolojisinin de bu varyantı ortaya çıkarabildiğini göstermektedir (Dickerson 2011; Harciarek ve Kertesz 2011).

2.7.Dil İşlevlerini Değerlendirmede Göz İzleme Yöntemi ve Görsel Dünya Paradigması

Göz hareketleri, göz izleyici (İng.: eye tracker) olarak adlandırılan bir cihaz aracılığıyla kaydedilebilir ve üzerinde ölçümler yapılabilir. Göz hareketleri gözlerin bir süre için durakladığı, hareket etmediği “sabitleme” (odaklanma, fixation) ve sabitlemelemenin olduğu noktalar arasında yapılan sıçramalar (sakkad) olarak isimlendirilir.

Göz izleme yöntemi temporal rezolüsyonu yüksek bir yöntemdir ve isimlendirme bozukluklarının değerlendirilmesinde duyarlı bir yöntemdir. Araştırmalar, davranışsal görevler sırasındaki göz hareketlerine dair alınan ölçümlerin isimlendirme sürecinin altında yatan mekanizmaları incelemek için faydalı olduğunu göstermiştir (Ungrady ve ark. 2019).

Göz izleme cihazı ile yapılan çalışmalarda kullanılan görev türlerinden biri görsel dünya paradigmasıdır. Psikolinguistik çalışmalarda kullanılmak amacıyla 1974 yılında geliştirilen görsel dünya paradigması, göz hareketlerinin ölçüm aracı olarak kullanıldığı bir yöntemdir. Yöntem, bakışların odaklandığı noktanın görsel dikkatin odaklandığı noktaya işaret ettiği hipotezine dayanmaktadır. Görsel uyarının eşliğinde işitsel sözel uyarı sunulan katılımcının işitsel uyarı doğrultusunda görsel dizini nasıl incelediği araştırılır. Paradigma hedef nesnelerin yanı sıra dikkat dağıtıcı (çeldirici) nesneleri de içerir. Görev sırasında katılımcıların göz hareketleri daha sonra analizleri yapılmak üzere kaydedilir. 1900’lü yılların sonlarına doğru psikolinguistik çalışmalarda (cümle işleme, edimbilim ve diyalog çalışmaları, prozodi, dilsel görecelik, fonolojik/fonetik işleme, kelime anlama vb.) sıkça kullanılmaya başlanmıştır (Cooper 1974; Huettig ve ark. 2011; Huettig ve ark. 2006; Tanenhaus ve ark. 1995).

Görsel dünya paradigması sırasında katılımcılara isimlendirme görevi verilmese bile genellikle kendilerine sunulan nesnelerin adlarına erişirler. Fonolojik haritalama hipotezine göre fonolojik temsiller hem sözlü sözcükler hem de görsel nesneler (yani ekrandaki nesnelerin isimleri) tarafından etkinleştirilir. İşitsel ve görsel modalitelerdeki

uyaranlar aracılığıyla geri getirilen fonolojik temsillerdeki eşleşme, uygun görsel uyaranın konumuna doğru artan sakkad sıklığı ile sonuçlanır (Huettig ve ark. 2011).

Görsel dünya paradigmasının isimlendirme ve anlama becerilerinde bozulma olan sol ATL ve ATP atrofi karması tip PPA kriterlerini sağlayan katılımcıda anomi mekanizmasını göstermede başarılı ve duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (Seçkin, Mesulam, Rademaker ve ark. 2016). Seçkin, Mesulam, Voss ve ark.'nın (2016) çalışmasında ise aynı yöntemin PPA'nın semantik varyantındaki taksonomik bulanıklaşmayı göstermede başarılı olduğu gösterilmiştir. Kelime-nesne asosiyasyonlarında bozulma olduğu bilinen semantik PPA grubunun agramatik ve logopenik varyantlara göre farklı bir göz hareketi örüntüsü gösterdiği saptanmıştır. Böylelikle kullanılan yöntemin PPA'da gelişen leksiko-semantik bozulmayı göstermede başarılı olduğu bir kez daha doğrulanmıştır.

2.8.Çalışmanın Amacı

Tüm bunlar göz önüne alındığında semantik olmayan PPA hastalarında da kelime-nesne asosiyasyonlarındaki bozulmanın önemli bir bulgu olduğu görülmektedir. Hastalığın nörodejeneratif doğası göz önünde bulundurulduğunda leksiko-semantik süreçlerin görece sağlam olduğu kabul edilen PPA-G ve PPA-L varyantlarında (nonsemantik PPA olgularında) dahi subklinik bozulmanın olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada klasik bilişsel muayene ile saptanamayan nonsemantik PPA olgularındaki bu subklinik bozulmanın kelime-nesne eşleştirme görevi sırasındaki göz hareketlerinin incelenmesiyle tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Agramatik ve logopenik PPA'lı hastaların ve sağlıklı kontrollerin kelime-nesne eşleştirme görevi sırasındaki bakış paternleri karşılaştırıldığında PPA grubunda sağlıklı kontrollerden farklı olarak kategori içi bulanıklaşmaya (taxonomic blurring) işaret eden bulgular ortaya çıkacağı düşünülmektedir. İkinci olarak PPA'lı hastaların MR görüntülerinden elde edilen kortikal kalınlık ölçümleriyle atrofi paternlerinin tanımlanması ve bunların davranışsal bulgularla ilişkilendirilmesi amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Etik Kurul Onayı

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.01.2020 tarihli ve 85 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2.Katılımcılar

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar sağlıklı kontrol ve PPA olarak iki gruba ayrılmaktadır. PPA grubu 2016-2019 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran PPA tanılı gönüllü hastalardan oluşmaktadır. Sağlıklı kontrol grubu katılımcıları çalışmaya gönüllü olarak katılmak istediklerini belirten kişilerden oluşmaktadır ve katılımcılara bilişsel fonksiyonların detaylı değerlendirilmesi dışında herhangi bir teşvik sunulmamıştır. Katılımcılar Tablo 2-1'de belirtilen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre çalışmaya alınmıştır.

Tablo 3-1: Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

PPA Grubunun Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	• 55-80 yaş aralığında olmak. • En az lise mezunu olmak. • Anadilin Türkçe olması. • Sağ elin dominant olarak kullanılıyor olması. • Mesulam (2001) ve Gorno-Tempini ve ark. (2011) kriterlerine göre agramatik veya logopenik PPA tanısı almış olmak. • Yapılan nöropsikolojik değerlendirmeye göre anlama bozukluğunun bulunmaması.
PPA Grubunun Dışlanma Kriterleri	• PPA öncesi veya PPA ile birlikte gelişen başka bir nörolojik (örneğin; inme, epilepsi, travmatik beyin hasarı, ensefalit), psikiyatrik öykünün bulunması. • Psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması. • Gelişimsel gerilik ve/veya öğrenme güçlüğü öyküsünün bulunması. • Alkol ve/veya madde kullanımı öyküsü bulunması. • Medikal cihaz ile telafi edilemeyen görme ve/veya işitme problemlerinin olması.
Sağlıklı Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	• 55-80 yaş aralığında olmak. • En az lise mezunu olmak. • Anadilin Türkçe olması. • Sağ elin dominant olarak kullanılıyor olması.
Sağlıklı Kontrol Grubunun Dışlanma Kriterleri	• Nörolojik muayene ve nöropsikolojik değerlendirme sonucunda hafif bilişsel bozulma (HBB) olduğu düşünülen bulguların olması. • Subjektif bellek yakınmasının olması. • Psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması.

-
- Gelişimsel gerilik ve/veya öğrenme güçlüğü öyküsünün bulunması.
 - Alkol ve/veya madde kullanımı öyküsü bulunması.
 - Medikal cihaz ile telafi edilemeyen görme ve/veya işitme problemlerinin olması.
-

PPA grubunda 11 (6 kadın, 5 erkek), sağlıklı kontrol grubunda 10 (6 kadın, 4 erkek) katılımcı bulunmaktadır.

3.3.Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöropsikolojik değerlendirme katılımcılar ve aileleriyle yapılan ön görüşmede gönüllü onam formu imzalandıktan sonra katılımcıların değerlendirildiği ilk basamaktır.

PPA grubu katılımcılarının korunan ve dejenerasyondan etkilenen bilişsel işlevlerini tespit etmek, hasarın bu işlevlere hangi düzeyde etki ettiğini belirlemek amacıyla geniş bir nöropsikolojik değerlendirme bataryası kullanılmıştır. Bu amaçla basit ve karmaşık dikkat, görsel-mekansal, lisan, bellek ve yürütücü-yönetici işlevleri değerlendirmek için aşağıdaki testler uygulanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu katılımcılarında ise test bataryası herhangi bir bilişsel fonksiyonda bozulma olup olmadığını görebilmek ve var olabilecek hafif bilişsel bozulma (HBB) durumunda katılımcıları gruptan eleyebilmek amacıyla uygulanmıştır.

3.3.1.Şifre Testi (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)

Şifre Testi, Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği-III'ün (Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WAIS-III) alt testlerinden biridir. Test dikkat ile birlikte kompleks görsel tarama ve takip etme, algısal hız, motor hız ve bellek becerilerini de gerektirir (Strauss ve ark. 2006). Test materyali tek sayfadan oluşmaktadır. Sayfanın en üst kısmında 9 adet soyut sembol mevcuttur ve her sembolün altına 1'den 9'a kadar rakamlar sıra ile yerleştirilmiştir. Sayfanın kalanında semboller rastsal (random) sıralanmış ve sayılarla eşleştirilmemiş şekilde bulunurlar. Katılımcıdan 90 saniye içinde mümkün olduğunca hızlı ve doğru şekilde, sırayla her sembole uygun rakamı o sembolün altındaki boşluğa yazması istenir.

3.3.2.Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT; Judgement of Line Orientation Test)

Benton ve ark. (1978) tarafından geliştirilen Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT) sağ parietal lobun görsel mekansal algı bileşenlerinden yönelim ve görselleştirme

becerilerine dair ölçüm yapmayı sağlayan bir testtir. Testte 30 madde bulunmaktadır. Her maddede çizgisiz kağıt üzerinde yer alan farklı yön ve doğrultuda 2 doğrusal çizgi bulunmaktadır. Katılımcıdan bu iki doğrusal çizginin, anahtar kartta yer alan her biri farklı yönde ve doğrultuda olan 11 farklı doğrusal çizgiden hangi ikisi ile aynı yönde ve doğrultuda olduğunu bulması istenir (Benton ve ark. 1978; Kurt 1998; Kurt ve Karakaş, 2000; Strauss ve ark. 2006).

3.3.3.Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Face Recognition Test)

Benton ve ark. (1994) tarafından geliştirilen Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Facial Recognition Test) tanıdık olmayan yüzleri tanıma süreçleri ve sağ hemisferin özellikle posterior alanlarının faaliyeti hakkında bilgi verir (Benton 1983; Strauss ve ark. 2006). Bu çalışmada testin 27 maddelik kısa formu kullanılmıştır (Levin ve ark. 1975; Benton ve ark. 1994; Mesulam 2000; Keskinkılıç 2008).

3.3.4.İşaretleme Testi (Verbal and Nonverbal Cancellation Test)

Weintraub ve Mesulam (1985) tarafından geliştirilen İşaretleme Testi (İT) görsel-mekansal tarama, tepki hızı ve dürtüsellik ile ilgili bilgi verir. İT'nin Düzenli Harfler, Düzenli Şekiller, Düzensiz Harfler ve Düzensiz Şekiller olmak üzere 4 alt testi bulunmaktadır. Katılımcıya harflerin/şekillerin düzenli ve düzensiz olarak yerleştirildiği bu formlar sırayla verilir ve formdaki hedef uyaranların hepsinin daire içine alınarak işaretlenmesi istenir (Karakaş ve ark. 2013). İT'nin güvenirlik çalışmasında tarama süresi puanlarının korelasyon katsayılarının alt testlere göre 0,7-0,8 arasında değişmekte olup $p<0,01$ düzeyinde anlamlı olduğu bulunmuştur (Cantez ve ark. 1996).

3.3.5.Harf Eksiltme Testi (Letter Cancellation Test)

Yarı alan ihmal ve simultanagnozi varlığını test etmek için kullanılan testte hedef olarak çoğunlukla "A" harfinin kullanıldığı testte hedef uyaranlardan bir kısmı diğer hedef uyaranlardan daha büyüktür ve uyaranlar random olarak yerleştirilmiştir. Hedef belirtildikten sonra katılımcıdan hedef uyaranların hepsini işaretlemesi istenir. Simultanagnozisi olan hastaların işaretleme sırasında daha büyük olan harfleri kaçırdıkları görülür (Mesulam, 1998).

3.3.6.Navon Testi (Navon Task)

Navon (1977) tarafından geliştirilen görev, görsel-mekansal alandaki uyaranların global işleme sürecinin ve global üstünlük etkisinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

3.3.7.Poppelreuter İç İç Geçmiş Şekiller Testi (Poppelreuter-Ghent's Overlapping Figures Test)

Poppelreuter (1917) tarafından geliştirilen ve günümüzde hala kullanımı devam eden, iç içe geçmiş dört adet iki boyutlu nesne çiziminden meydana gelen testte, nesne tanıma aperseptif agnozi değerlendirmesi için kullanılır (Sala ve ark. 1995; Sells ve Lerner 2011; McCarthy ve Warrington 1990)

3.3.8.Sayı Mezili Testi (SMT; Digit Span Test)

Wechsler (1987) tarafından geliştirilen Wechsler Bellek Ölçeği – Gözden Geçirilmiş (WMS-R)'nin alt testlerinden biri olan Sayı Menzili Testi (SMT) basit dikkati değerlendirmek için kullanılmaktadır (Öktem 1994; Wechsler 1987). Testte katılımcıya 1'de 9'a kadar olan sayılar önceden belirlenmiş sahte-rastal bir sıra ile verilir ve katılımcıdan sayıları aynı sıra ile tekrarlaması istenir. WMS'nin Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları BİLNOT projesi kapsamında yürütülmüş olup testin orijinalindeki gibi geçerli ve güvenilir olduğu bulunmuştur (Karakaş ve ark. 2013).

3.3.9.Diadokokinezi Testi

Bu test Apraxia Battery for Adults-2 (ABA-2)'nin alt testidir (Dabul 2000). Diadokokineziyi derecelendirmenin amaçlandığı bir test olup anlamız hece ve hece dizilerinin 5 saniye boyunca tekrarlanması görevini içermektedir.

3.3.10.Oral Apraksi Testi

ABA-2'nin alt testlerinden biri olan testte orofasiyal apraksinin derecelendirmesi yapılır (Dabul 2000).

3.3.11.Standardize Mini Mental Test (SMMT; Mini-Mental State Examination; MMSE)

Folstein ve ark. (1975) tarafından nörolojik olguları psikiyatrik olgulardan ayırt etmek amacıyla geliştirilmiştir. Test zaman ve mekan oryantasyonu, dikkat ve hesaplama, dil işlevleri (isimlendirme, tekrarlama, anlama, okuma, yazma ve kopyalama), anlık ve gecikmeli geri getirme süreçlerini değerlendiren maddeler içermektedir (Folstein ve ark.

1975; Strauss ve ark. 2006). Testin Türk toplumu için pek çok uyarlaması yapılmış olup bu çalışmada Güngen ve ark. (2002) tarafından yapılmış uyarlama kullanılacaktır. İlgili çalışmada SMMT'in Türk toplumunda hafif demansı ölçme gücü değerlendirilmiştir.

3.3.12. Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test; BNT)

Konfrantasyon adlandırma becerisini değerlendiren testin 30 maddelik kısa şekli kullanılmıştır (Kaplan ve ark. 1978; Williams ve ark. 1989). Testte her bir sayfada bir adet olacak şekilde siyah beyaz nesne çizimleri yer almaktadır. Katılımcıdan her bir çizimde gösterilen nesnenin adını, eğer adını bilmiyorsa işlevini söylemesi istenir.

3.3.13. DİLKOM Afazi Dil Değerlendirme Bataryası (DİLKOM ADD)

Maviş ve Toğram (2009) tarafından geliştirilen test bataryası afazili hastalarda lisan işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan standardizasyon çalışmasında testin Türk toplumundaki afazi vakalarında geçerli ve güvenilir olduğunu göstermektedir (Toğram ve Maviş 2012). Bataryanın Sözcük Okuma, Dikte Yoluyla Sözcük Yazma, Evet/Hayır Sorularının Anlaşılması, Resimli Anlatım Değerlendirme, Yazma Değerlendirmesi ve Tekrarlama alt testleri kullanılmıştır. Tekrarlama alt testinde bulunan 10 madde İstanbul Tıp Fakültesi Afazi Değerlendirme Bataryası'nın (yayınlanmamış) tekrarlama alt testinin 8 maddesiyle birleştirilerek kullanılmıştır.

3.3.14. Semantik ve Leksikal Akıcılık Testleri

Lezak (1976) tarafından geliştirilen testler yürütücü şebeke işlevlerinin kullanımını gerektirir. Semantik akıcılık sürümünde katılımcıdan 1 dakika içinde mümkün olduğunca hızlı şekilde ve fazla sayıda hayvan ismi sayması istenir. Leksikal akıcılık sürümünde katılımcıdan 1 dakika içinde belirtilen harf ile başlayan mümkün olduğunca fazla kelime sayması istenir. Testin orijinalinde F-A-S harfleri kullanılırken, ülkemizde Türkçe'de K harfiyle başlayan kelime sayısının daha fazla olması nedeniyle F harfi yerine K harfi kullanılmaktadır (Öktem 1994).

3.3.15. Üç Şekil Üç Kelime Testi (3W3S; 3 Words 3 Shapes)

Weintraub ve ark. (2000) tarafından geliştirilen test, öğrenme, bellek, geri getirme ve tanıma becerilerini değerlendirir. Testin orijinal formu dışında kısa sürümünü de bulunmaktadır. Testin Türkçe'ye uyarlanması ve standardizasyonu Kudiaki ve Aslan (2007) tarafından yapılmıştır. Mevcut çalışmada testin Türkçe versiyosunun paralel formu kullanılmıştır (Kudiaki ve ark. 2018).

3.3.16.Saat Çizimi Testi (Clock Drawing Test)

Saat Çizimi Testi vizyospasyal, konstrüksiyonel ve yürütücü/yönetici ağların becerilerini gerektirir (Strauss ve ark. 2006). Bu çalışmada testin 1986'da geliştirilen versiyonu ve puanlama sistemi kullanılmıştır (Shulman ve ark. 1986). Testin standardizasyon çalışmaları Türk toplumunda geçerli ve güvenilir olduğunu ortaya koymuştur (Emek-Savaş ve ark. 2018).

3.3.17.İz Sürme Testi (Trail Making Test)

Test set değiştirme, çalışma belleği, karmaşık dikkat ve planlama gibi yönetici işlevleri değerlendirir ve görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızı ve motor becerileri gerektirir (Crowe 1998; Reitan 1955). Testin Türkçe'ye uyarlanması ve standardizasyonu Cangöz ve ark. (2007) tarafından yapılmıştır. Testin A Formu'nda bir sayfa üzerine dağınık şekilde yerleştirilmiş rakamlar bulunur ve katılımcıdan sayıları sırayla ve mümkün olan en hızlı şekilde birleştirmesi istenir. B Formu'nda rakamlarla beraber harfler bulunmaktadır. Katılımcıdan bu formda yer alan uyaranları her rakamdan sonra bir harf olacak şekilde birleştirmesi istenir.

3.4. Göz İzleme Deney Paradigması

3.4.1. Kelime-Nesne Eşleştirme Görevi

Mevcut çalışmadaki kelime-nesne eşleştirme görevi, Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. (2016) çalışmasında geliştirilen kelime-nesne eşleştirme görevi Türkçe'ye adapte edilerek hazırlanmıştır.

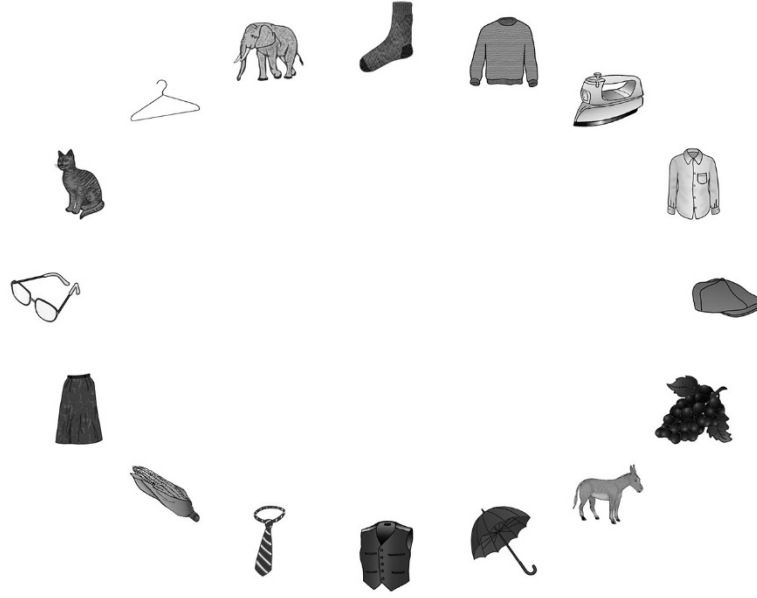
Orijinal çalışmadaki kelime-nesne eşleştirme görevi, görsel dünya paradigması formatı esas alınarak hazırlanmıştır. Görevi zorlaştırmak ve katılımcıların görev sırasındaki bakış örüntülerine ilişkin daha fazla ölçüm almak amacıyla katılımcılara sunulan uyaran sayısı arttırılmıştır.

Görevin Türkçe'ye adaptasyonu sırasında orijinal görevde olduğu gibi Snodgrass ve Vanderwart (1980) nesne veritabanından alınan 122x122 piksel çözünürlükte 48 nesne resmi kullanılmıştır. Nesneler 4 farklı kategoriden (hayvanlar, kıyafetler, sebze-meyve, aletler) eşit sayılarda seçilmiştir. Veritabanında renkli olan resimlerin renk bilgisinin nesne tanıma sürecindeki etkisini ortadan kaldırmak amacıyla Rossion ve Pourtois (2004) tarafından revize edilmiş siyah-beyaz sürüm tercih edilmiştir.

Görevde hedef ve çeldirici olarak kullanılan uyaranlar seçilirken Türk toplumundaki psikolinguistik ve görsel özellikler dikkate alınmıştır. Türkçe'deki kelimelerin leksikal işleme sürecinde frekans (Forster ve Chambers 1973), fonem sayısı, ortografik yakınlık (ON; Andrews 1997), ortografik Levenstein uzaklığı (OLD20; Yarkoni ve ark. 2008) ve kazanım yaşı (Morrison ve Ellis 1995) özellikleri etkilidir. Seçilen kelimelerin yukarıda belirtilen özellikleri KelimetriK (Erten ve ark. 2014) adlı Türkçe'deki kelimelerin psikolinguistik özelliklerini barındıran veritabanı kullanılarak belirlenmiştir. Yapılan yinelenmiş ölçümler için ANOVA testine göre denemelerdeki hedef ve çeldirici olarak seçilen kelimeler, frekans ($F(2,117)=0,033$, $p=0,968$), harf sayısı ($F(2,117)=0,002$, $p=0,998$), ON ($F(2,117)=0,418$, $p=0,659$) ve OLD20 ($F(2,117)=0,293$, $p=0,747$) değerleri açısından anlamlı farklılık göstermemektedir.

Nesne tanıma süreci öznel ve nesnel görsel karmaşıklık, imge tutarlılığı (İng.: image agreement), isimlendirmedeki tutarlılık (İng.: name agreement), kazanım yaşı (İng.: age of acquisition) değişkenlerinden etkilenmektedir (Carroll ve White 1973; Rossion ve Pourtois 2004; Raman ve ark. 2014). Nesne seçimi sırasında bu beş özellik dikkate alınmıştır. Bu değişkenlere dair ilgili veri tabanlarından elde edilen değerler yinelenmiş ölçümler için ANOVA testiyle değerlendirilmiştir (Székely ve Bates 2000; Raman ve ark. 2014). Bu analize göre denemelerde hedef ve çeldirici gruplarındaki nesneler öznel görsel karmaşıklık ($F(2,117)=0,396$, $p=0,674$), nesnel görsel karmaşıklık ($F(2,115)=0,619$, $p=0,540$), isimlendirmedeki tutarlılık ($F(2,117)=0,018$, $p=0,983$), nesnenin resmi ile zihinsel imgesi arasındaki uyumluluk ($F(2,117)=0,626$, $p=0,531$) ve kazanım yaşı ($F(2,117)=0,117$, $p=0,838$) değerleri açısından anlamlı farklılık göstermemektedir.

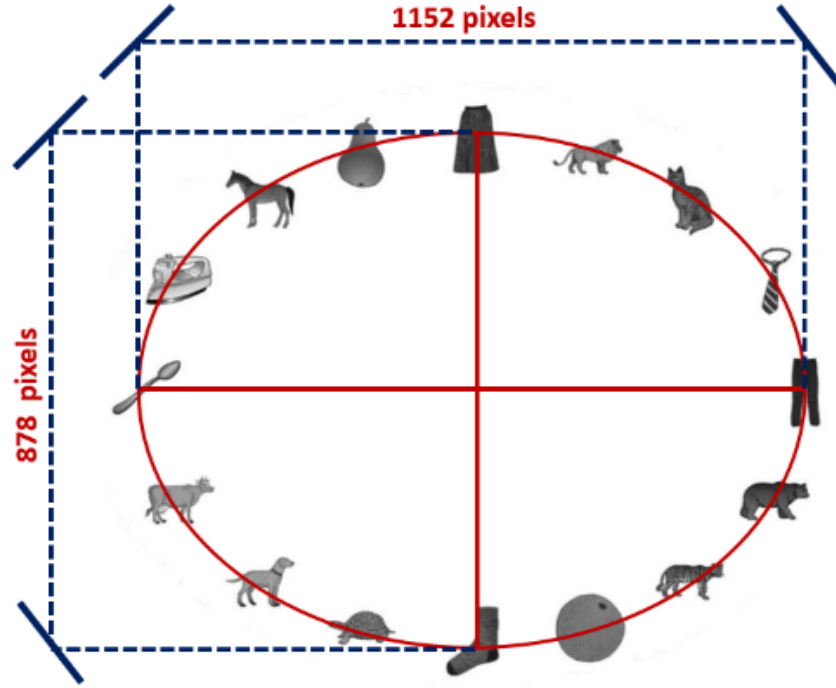
Görev için seçilen 48 uyaranın 24'ü denemelerde hedef nesne olarak kullanılmıştır. 24 hedef nesne hedef olmadıkları denemelerin 3'ünde kategori-içi, 4'ünde kategori-dışı çeldirici olarak kullanılmıştır. Böylece her bir nesne 8'er kez kullanılarak herbirinde biri hedef, 7'si hedefle aynı kategoriden çeldirici (kategori-içi çeldirici) ve 8'i hedefle farklı kategorilerden çeldirici (kategori-dışı çeldirici) olmak üzere toplam 16 nesne temsili bulunduran 24 deneme oluşturulmuştur. Görevde kullanılan toplam nesne sayısı ve bunların kategorilere dağılımında orijinal çalışmaya sadık kalınmıştır. Şekil 2-1'de denemelerden biri örnek olarak gösterilmiştir.



Şekil 3-1: Kelime-Nesne Eşleştirme Görevinin İlk Denemesi.

Şekilde görevin ilk denemesi gösterilmektedir. Bir hedef nesne (gözlük), 7 kategori içi çeldirici (çorap, kazak, gömlek, şapka, yelek, kravat, etek) ve 8 kategori dışı çeldirici (ütü, üzüm, eşek, şemsiye, mısır, kedi, askı, fil) bulunmaktadır.

Görevdeki 24 denemenin her biri 2.0 sn süresince ekranda kalan bir fiksasyon işareti ile başlar (Şekil 2-2). Fiksasyon işareti olarak “+” kullanılmış, beyaz zemin üzerine siyah font ve 40 punto ile ekranın tam orta noktasına yerleştirilmiştir. Bu işaretin ardından 2.5 sn boyunca ekranda kalacak nesne adı belirir. Kelime beyaz zemin üzerine siyah font, 40 punto ve küçük harflerle yazılarak ekranın tam ortasında olacak şekilde konumlandırılmıştır. Kelimeyi takiben bir fiksasyon noktası 0.5 saniye boyunca ekranda kalacak şekilde yeniden katılımcıya sunulur. Bu aşamadaki fiksasyon noktasının amacı sürenin bitiminde ekranda belirecek nesne temsillerini tüm katılımcıların aynı noktadan başlayarak taramasını sağlamaktır. Fiksasyon noktasını takiben hedef ve çeldiricilerden oluşan 16 nesne eliptik bir düzlemde gösterilir. Bu nesneler katılımcı tepki verene kadar ekranda kalır. Alınan tepkinin doğruluğu ve yanlışlığı hakkında katılımcı bilgilendirilmez. Deneklere ekranda okudukları kelimeye karşılık gelen hedef nesneyi yine ekran üzerinde bulup dokunmaları talimatı verilir.



Şekil 3-3: Kelime-nesne eşleştirme görevindeki nesnelerin eliptik düzlemedeki yerleşimleri.

3.4.2.Ekipman

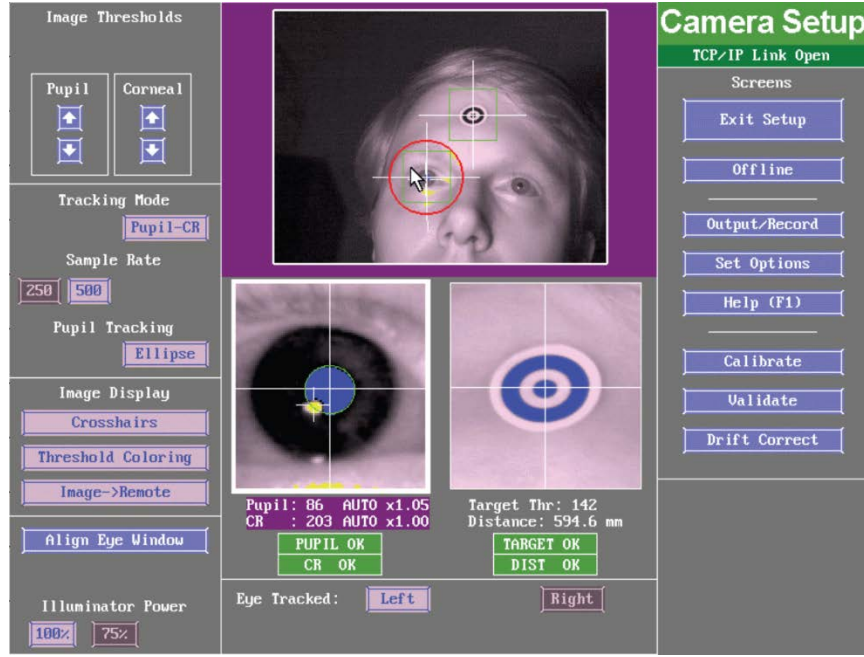
Katılımcıların göz hareketleri EyeLink 1000 (SR Research, Mississauga, ON, Canada) masaüstü yerleşimli göz takip sistemi kullanılarak kaydedilmiştir (Şekil 2-4). “Presentation” (Neurobehavioral Systems, Inc, Albany, CA, US) deney tasarım yazılımı kullanılarak hazırlanan paradigma 1920x1080 piksel çözünürlüğü olan ve katılımcıya 50-55 cm uzaklıkta konumlanan dokunmatik ekran üzerinde sunulmuştur. Her bir katılımcının monitörle arasında olan mesafeyi sabitlemek ve görev sırasındaki kafa hareketlerinden kaynaklanacak kalibrasyon hatalarını önlemek amacıyla, monitörün bulunduğu masaya sabitlenmiş bir çenelik kullanılmıştır.



Şekil 3-4: Eyelink 1000 masaüstü yerleşimli göz takip (eye-tracking) sistemi.

3.4.3.Göz Hareketlerinin Kaydı

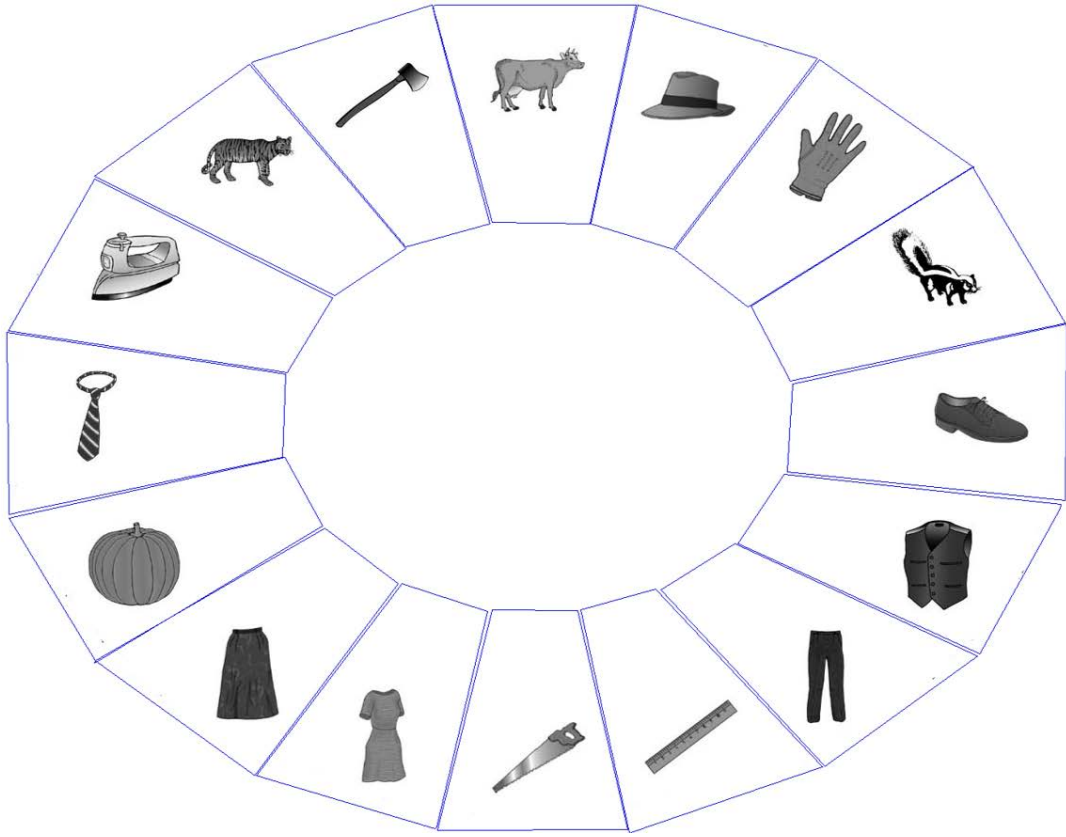
Göz hareketlerine dair ölçümler toplanırken bakış pozisyonlarının daha iyi hesaplanması için görev paradigması başlamadan hemen önce katılımcıların ekran üzerindeki beş farklı noktaya bakışlarını fikse etmesi sırasında bakışın odak noktasının hedef noktadan sapmasına göre gerekli düzeltmenin yapıldığı bir kalibrasyon işlemi uygulanmıştır (Şekil 2-5).



Şekil 3-5: Göz izleme deneyi öncesinde kalibrasyon işlemi.

Deney sırasında elde edilen göz hareketlerine ait verilerin toplanması için “Presentation” (Neurobehavioral Systems, Inc, Albany, CA, US) deney tasarım yazılımı kullanılmıştır. Göz hareketlerine ait verileri içeren her bir zaman aralığı, nesnelerin gösterildiği andan katılımcıların ekrana dokunarak hedef nesneyi işaret etmesi arasında geçen süre olarak tanımlanmıştır. Göz hareketleri 1000 Hz örnekleme hızında kaydedilmiştir. Sürekli göz hareketleri, fiksasyon, sakkad ve göz kırpma zaman serilerine dönüştürülmüştür. Pupilin saptanmadığı durumlar göz kırpma durumu olarak tanımlanmıştır. Bakış pozisyonlarının analizi için fiksasyon göz pozisyonunun 40 ms ve üzerinde sabit kalması şeklinde tanımlanmıştır. Sakkadların tanımlanmasında hareket, hız ve ivme olmak üzere üç eşik değeri bulunmaktadır. Hareket eşiği, göz önemli ölçüde hareket edene kadar sakkad başlangıcını geciktirmede kullanılır. Hız eşiği bir sakkadın saptanabilmesi için gereken göz hareket hızıdır. Göz hareketinin ivmesiye, küçük sakkadların tespitinde önemlidir. Mevcut çalışmada paradigmanın orijinalinde olduğu gibi bu değerler sırayla 0.15° , 30° ve $8000^\circ/\text{sn}^2$ olarak belirlenmiştir.

Bakış pozisyonuna ve fiksasyona ait örüntülerin analizi için her bir nesnenin bulunduğu bölgenin ayrı ayrı parsellendiği 16 ilgi alanı (İng.: areas of interest, AOI) oluşturulmuştur (Şekil 2-6). İlgi alanlarının dışında bulunan fiksasyonlar yapılan hesaplamalara dahil edilmemiştir.



Şekil 3-6: Göz Hareketlerinin Analizinde Kullanılan İlgi Alanları

Bakış örüntülerini değerlendirmek için 5 değişkene dair ölçüm alınmıştır: 1) hedef ve çeldiricilere bakmak için harcanan zamanın yüzdesi, 2) bakılan toplam nesne sayısı, 3) bakılan çeldirici sayısı, 4) hedef nesneden önce bakılan çeldirici sayısı, 5) daha önce bakılan çeldiriciye geri dönme sayısı (refleksasyon). Hedef ve çeldiricilere bakmak için harcanan zamanın yüzdesi, hedef nesnenin bulunduğu ilgi alanına bakış süresi total bakış süresine bölünerek elde edilmiştir. Kategori içi ve kategori dışı çeldiricilere bakış süresinin yüzdesi hesaplanırken de aynı yöntem kullanılmıştır. İkinci değer olan görüntülenen nesne sayısını belirlemek için fiksasyonun bulunduğu ilgi alanları sayılmıştır. Bakılan çeldirici sayısı hedef nesnenin bulunduğu ilgi alanının dışındaki bakışların fikse olduğu ilgi alanlarının sayısı toplanarak elde edilmiştir. Bakılan total çeldirici sayısı dışında görüntülenen kategori-içi ve kategori-dışı çeldiricilerin sayısı da aynı yöntemle hesaplanmıştır. Hedef nesneye yönelik ilk bakış tespit edilerek, bu fiksasyondan önce fikse olunan ilgi alanlarının sayısı toplanarak hedeften önce bakılan çeldirici sayısı hesaplanmıştır. Daha önce bakılan çeldiriciye geri dönme sayısı, çeldirici

bir kez görüntüledikten sonra tekrar kaç kez bakıldığını belirtir. Bu değişken kategori içi ve kategori dışı çeldiriciler için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

3.4.4.Nesne Adlandırma Görevi

Kelime-nesne eşleştirme görevi sırasında kaydedilen bakış örüntüleri katılımcının nesnelerin isimlerini bilmiyor olmasından kaynaklanabilir. Bu etkiyi ortadan kaldırmak için göz izleme görevinin ardından verilecek bir nesne adlandırma görevi kullanılmıştır.

Nesne Adlandırma Testi 24 adet siyah-beyaz nesne tasvirinden oluşturulmuştur. Testteki uyaranlar, göz izleme cihazı eşliğinde uygulanan kelime-nesne eşleştirme görevindeki hedef nesneler ile aynıdır. Test sırasında katılımcı kendisine tek tek, sırayla sunulan nesne tasvirlerini isimlendirmekle görevlendirilir. Katılımcının ilgili nesne tasvirini isimlendiremediği durumda, nesnenin doğası ve kullanımı ile ilgili bilgileri aktarması istenir.

3.5.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Görüntüleme işlemi İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörogörüntüleme Birimi'nde, Phillips-Achieva 3.0 Tesla Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) cihazı (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) ve 32 kanallı kafa bobini kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm MRG ölçümleri nöropsikolojik test ve göz izleme paradigması uygulamalarını takip eden 7 gün içerisinde tamamlanmıştır.

MR analizleri sırasında kontrol grubunda yeterli istatistiksel güce ulaşabilmek için, göz izleme görevine dahil edilen sağlıklı kontrol grubuna ek olarak Ay ve ark. (2020) çalışmasındaki kognitif olarak sağlıklı 19 bireyin MR verisi de çalışmaya dahil edilmiştir.

Normallik analizinin sonuçları doğrultusunda yaş değişkeni için bağımsız gruplar için t testi, eğitim değişkeni için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

3.5.1.Yapısal Görüntüleme

Yapısal görüntüleri elde etmek için T1 ağırlıklı yüksek çözünürlüklü 3D MPRAGE sekansı (repetition time/TR=8,2 ms; echo time/TE=3,2 ms; field of view/FOV= 256x256 ; flip angle= 7 derece ; kesit sayısı= 176 ; kesit kalınlığı= 1 mm ; vokselle boyutu= 1x1x1 mm) kullanılmıştır.

3.5.2.Yapısal Görüntülerin Ön Analizleri

MRG verileri FreeSurfer (versiyon 6.0.0) programı (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) kullanılarak analiz edilmiştir. FreeSurfer, özellikle yapısal MRG verilerinin nicel analizi ve görselleştirilmesi için kullanılan açık erişimli bir yazılım paketidir (Fischl 2012). Bu yazılım aracılığıyla verileri işleyebilmek için öncelikle uygun dosya formatına dönüştürmek gerekir. Bu nedenle DICOM formatındaki veriler MRICron (<https://www.mccauslandcenter.sc.edu/crnl/tools/mricron>) yazılımı kullanılarak NIfTI formatına dönüştürülmüştür. Uygun formata dönüştürülen verilere otomatik rekonstrüksiyon işlemi uygulanmıştır. Bu işlem hacim ve yüzey temelli ön analizler bütünü olup katılımcıların bireysel anatomik modellerini karakterize etmektedir. Otomatik rekonstrüksiyon işlemi sırasında ortaya çıkabilecek 5 hata türü tanımlanmıştır. Aşağıda tanımlanan bu hatalar her bir katılımcıda, kesitler tek tek incelenerek tespit edilmiş ve elle düzeltilmiştir.

3.5.2.1.Kafatası Sıyırma Hatası

Kortikal yüzey rekonstrüksiyonu sırasında korteksin sınırının belirlenmesi işlemi hatalı şekilde gerçekleşebilir. Kafatası ve dura mater korteks sınırlarının içine dahil edilmiş olabilir. Bununla birlikte kortikal yüzeyde yer alması gereken bir alan kafatası, dura veya beyin-omurilik sıvısı alanlarından birine dahil edilmiş olabilir. Kafatası ve dura materin korteks sınırlarına dahil edildiği durumlarda “graph cut” (g-cut) yöntemi kullanılarak kafatası sıyırma işlemi tekrarlanmıştır. Bu yöntemin yeterli olmadığı durumlarda “watershed” yöntemi kullanarak bir eşik değeri belirlenmiş ve işlem tekrar edilmiştir. Kortekse ait bir alanın korteks sınırları dışında kalması şeklinde bir hata ise saptanmamıştır.

3.5.2.2.Segmentasyon Hatası

Otomatik rekonstrüksiyon sırasında ak maddenin segmentasyonunda iki tip hata ortaya çıkabilir: Ak madde olması gereken alan ak madde sınırının dışında tutulmuş olabilir ya da gri madde ak madde sınırları içine dahil edilmiş olabilir. Bu hataları tespit edebilmek için her kesitteki ak madde sınırları tek tek kontrol edilmiştir. Hatanın olduğu alanlardaki hacim birimleri (vokseller) elle etiketlenerek ak madde sınırlarına dahil edilmiştir.

3.5.2.3.İntensite Normalizasyonu Hatası

İntensite normalizasyonu ak madde ve gri madde arasındaki sınırı belirlemek için bir eşğin kullanıldığı ön analizdir. Normalizasyonun hatalı olduğu durumlarda intensite değerine göre ak madde olduğu kesin olan voksel grubu gri madde olarak etiketlenebilir. İntensite değerine göre ak madde olup gri madde sınırı içinde kalan alanlar tespit edilip “kontrol noktası” kullanılarak işaretlenmiştir. Bu işlemin ardından intensite normalizasyonu yeniden yapılarak hatalar ortadan kaldırılmıştır.

3.5.2.4.Pial Yüzey Yerleştirme Hatası

Bazı durumlarda (örn; ak madde sınırının hatalı olması) pial yüzeyin sınırları gri madde olmayan alanları (örn; dura mater, beyin omurilik sıvısı) kapsayabilir. Bu hatanın tespit edildiği durumlarda korteks olmayıp pial yüzey sınırlarına dahil edilen vokseller elle silinmiştir.

3.5.2.5.Topolojik Hatalar

Üç boyutlu anatomik topoloji haritası oluşturulurken ak maddenin doğru segmente edilmemesi nedeniyle ortaya çıkan hatalar topolojik hata olarak adlandırılır. Ak madde olup sınırlar dahiline alınmayan alanlar 3 boyutlu harita üzerinde delik şeklinde, ak madde olmayıp sınırlar dahiline alınan alanlar ise köprü şeklinde yüzey defekti oluştururlar. Bu hatanın düzeltilmesi için hatalı voksel gruplarının koordinatları 3 boyutlu yüzey üzerinden belirlenmiştir. 2 boyutlu kesitler üzerinde karşılığı bulunan hata alanlarındaki ak madde vokselleri alan içerisine dahil edilerek düzeltilmiştir.

3.6.İstatistiksel Analiz

3.6.1.Göz Hareketlerinin İstatistiksel Analizi

Her bir değişkene ait veriler öncelikle Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile incelenmiş, normal dağılımda olan değişkenler bağımsız gruplar için t testi ile, normal dağılımı olmayan değişkenlerse parametrik olmayan Mann-whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

Göz hareketlerinden elde edilen ölçümlerde katılımcı grupları (PPA ve Kontrol) ile çeldiricinin türünün (kategori içi ve kategori dışı çeldiriciler) etkileşimini incelemek için 2x2 faktörlü ANOVA kullanılmıştır.

3.6.2.Kortikal Kalınlık Analizi

FreeSurfer (versiyon 6.0.0) yazılımı (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) aracılığıyla her bir katılımcı için yüzey temelli kortikal kalınlık değerlendirilmesi yapılmıştır. Kortikal kalınlık, gri/beyaz madde sınırı ve pial yüzey arasındaki mesafe olarak hesaplanmıştır (Fischl ve ark. 1999; Fischl ve Dale 2000).

Gruplar arasındaki kortikal kalınlık farklılıklarını hesaplamak için kortikal yüzey boyunca yer alan her vertex üzerinde genel doğrusal model (GLM) uygulanmış ve istatistiksel yüzey haritaları oluşturulmuştur. Çoklu karşılaştırmalarda hata düzeltmesi için False Discovery Rate (FDR) yöntemi kullanılmıştır. PPA'lı hastalarda kontrollere kıyasla pik atrofi alanlarını belirlemek için FDR eşik değeri $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde uygulanmıştır (Genovese ve ark. 2002).

Grup düzeyindeki kortikal kalınlık farklarının yanı sıra her bir PPA'lı katılımcı için de bireysel atrofi haritaları oluşturulmuştur. Bu haritaları oluştururken yukarıdaki yöntemin aynısı kullanılmıştır.

3.7.İşlem

Katılımcılar öncelikle araştırma konusunda bilgilendirilmiştir. Araştırmaya katılmak için gönüllü olan katılımcılara Gönüllü Onam Formu imzalatılmıştır. Nöropsikolojik test bataryası hem PPA hem kontrol grubuna uygulanmıştır. Standardize olmayan testlerde normal aralığı tanımlamak için yaş ve eğitim bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol katılımcılarına da tüm NPT bataryası uygulanmış ve skorları PPA grubu ile karşılaştırılmıştır. Ardından göz izleme cihazı eşliğinde kelime-nesne eşleştirme görevi tamamlanmıştır. Görev tamamlandıktan hemen sonra nesne adlandırma testi uygulanmıştır. Klinik değerlendirmenin tamamlanmasının ardından MR görüntüleme işlemi gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.Demografik Özellikler

Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4-1’de gösterilmiştir. PPA ve kontrol grupları yaş ve eğitim değişkenlerine göre karşılaştırılmıştır. Yaş değişkeni için yapılan t testinde PPA ($ort=62,29$, $SD=5,6$) ve kontrol ($ort= 61,73$, $SD= 4,2$) grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($t(19)=0,257$, $p=0,8$). İki grubun eğitim düzeylerine ilişkin veriler Kolmogorov-Smirnov Testi’ne göre normal dağılıma sahip olmadığından parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda PPA ($Mdn=13,5$) ve kontrol ($Mdn=9,05$) grupları arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($U(21)=76,5$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,132$).

Tablo 4-1: Katılımcıların Demografik Özellikleri

	PPA	Kontrol
	N=11	N=10
Yaş	62,29 ± 5,63	61,73 ± 4,21
Eğitim	13,18 ± 2,96	15,1 ± 2,47

Nörogörüntüleme verilerinde, kontrol grubuna 19 sağlıklı daha eklendiği için demografik analizler nörogörüntüleme verisi için tekrarlandığında, yaş dağılımında kontrol ve PPA grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir ($t(38)= 1,239$, $P=0,223$). Kontrol ($Mdn=20,24$) ve PPA ($Mdn= 21,18$) grupları arasında eğitim açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($U(11,29)=152$, $p=0,835$).

4.2.Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçları

Katılımcıların NPT değerlendirme sonuçlarından aldıkları puanlar Tablo. 4-2’de gösterilmiştir.

Boston Adlandırma Testi’nde kendiliğinden adlandırma (KA) puanları PPA ve kontrol grupları arasında Mann-Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür ($U(21)=91$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,001$). PPA grubunun isimlendirme puanı ($Mdn= 6,4$), kontrol grubunun puanından ($Mdn=14,6$) anlamlı derecede daha düşüktür.

Boston Adlandırma Testindeki kendiliğinden adlandırma (KA) ve sessel ipucuyla adlandırma (SİA) puanlarının toplamı (KA + SİA) Mann-Whitney U Testi ile gruplar

arasında değerlendirilmiştir. Testin sonucunda PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($U(21)=102,5$, $N1=11$, $N2=10$, $p<0,001$). PPA grubunun KA + SİA puanları ($Mdn=6,68$) kontrol grubunun puanlarından ($Mdn=15,75$) anlamlı derecede düşüktür.

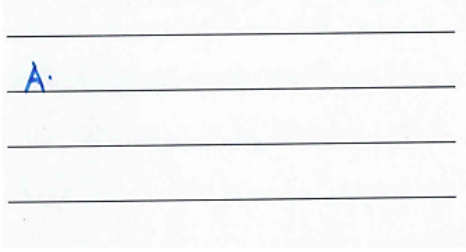
KA + SİA puanına, anlamsal ipucuyla adlandırma (AİA) puanları da dahil edilerek gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Mann-Whitney U Testinin sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($U(21)=104$, $N1=11$, $N2=10$, $p<0,001$). PPA grubunun KA + SİA + AİA puanının ($Mdn=6,65$), kontrol grubununkine ($Mdn=15,9$) göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür.

Boston Adlandırma Testi'ndeki semantik parafazi puanları bağımsız gruplar için t testi kullanılarak PPA ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. T testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($t(11,772)=2,529$, $p=0,027$). PPA grubunun semantik parafazilerin ($ort=5,4$, $ss=3,84$), kontrol grubuna ($ort=2,1$, $ss=1,53$) göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

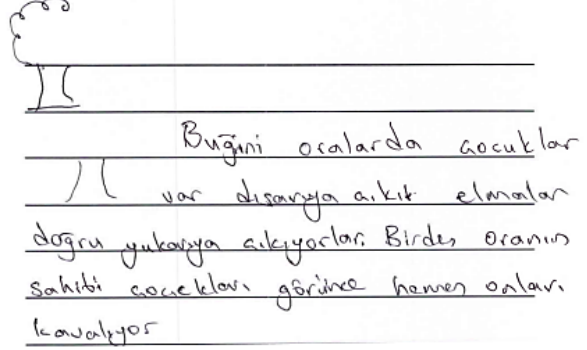
Katılımcıların cümle düzeyinde anlama becerisini değerlendirmek için kullanılan Evet/Hayır Soruları'nda Mann-Whitney U Testine göre gruplar arası anlamlı fark gözlenmiştir ($U(21)=95$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,004$). PPA grubu katılımcılarının testten elde ettiği puanlar ($Mdn=7,36$) kontrol grubu katılımcılarının puanlarına ($Mdn=15$) göre daha düşüktür. Test sonucunda gruplar arası farklılık ortaya çıkmış olsa dahi PPA grubunun testteki başarısının %84.4 düzeyinde olması cümle düzeyinde anlama becerisinin korunmakta olduğunu göstermektedir.

DİLKOM ADD Bataryasının Okuma alt testinden alınan puanlar Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($U(21)=86,5$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,024$). PPA grubunun Okuma Testi puanları ($Mdn=8,14$) kontrol grubunun puanlarına ($Mdn=14,15$) göre daha düşüktür. Evet/Hayır Soruları Testi'nde olduğu gibi bu testten elde edilen puanlarda da gruplar arasında farklılık bulunmuş olmasına rağmen PPA grubunun testin %83.6'sında başarılı olması okuma becerisinin korunuyor olduğunu göstermektedir.

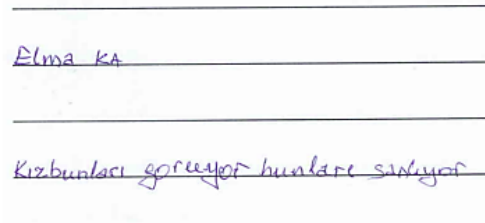
P8



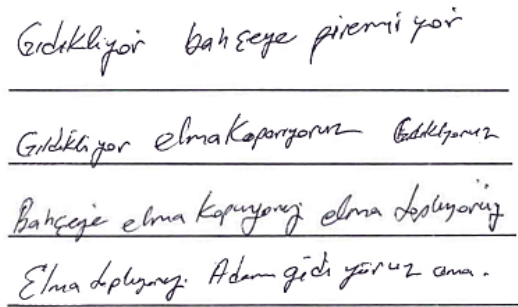
P9



P10



P11



Şekil 4-2: P8-P11 katılımcılarının spontan yazı örnekleri.

Mann Whitney U Testi ile analiz edilen Tekrarlama Testi puanlarında gruplar arası anlamlı farklılık görülmüştür ($U(21)=110$, $N1=11$, $N2=10$, $p<0,001$). Kontrol grubunun tekrarlama becerisi korunurken ($Mdn=16,5$), PPA grubunda ($Mdn=6$) tekrarlama becerisinde bozulmaya işaret eden düşük puanlar mevcuttur.

Disdiadokokinezi Testinden alınan puanlar Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($U(21)=95$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,004$). PPA grubu ($Mdn=7,36$) kontrol grubuna ($Mdn=15$) göre daha düşük puan almıştır. Oral Apraksi Testinde Mann-Whitney U Testiyle yapılan analize göre PPA grubunda ($Mdn=7,86$) kontrol grubuna ($Mdn=14,45$) göre anlamlı düşüş saptanmıştır ($U(21)=89,5$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,013$).

Semantik Akıcılık Testi puanları Mann-Whitney U Testi ile analiz edilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($U(20)=99$, $N1=10$, $N2=10$, $p<0,001$). Kontrol grubu semantik akıcılık skorlarının ($Mdn=15,4$) PPA grubunun skorlarına ($Mdn=5,6$) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Leksikal Akıcılık Testi

bağımsız gruplar için t testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($t(18)=7,920$, $p<0,001$). İlgili testte PPA grubunun skorlarının ($ort=13,3$, $ss=10,23$), kontrol grubuna ($ort=62,8$, $ss=16,9$) göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

İşaretleme Testinin Düzensiz Şekiller Formunda işaretlenen hedef sayısı puanları Mann-Whitney U Testi kullanılarak PPA ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Analiz sonucuna göre gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($U(20)=91$, $N1=10$, $N2=10$, $p=0,001$). PPA grubunun işaretlediği hedef sayısının ($Mdn=6,4$), kontrol grubuna ($Mdn=14,6$) göre anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. Testi Tamamlama Süresi için yapılan Mann-Whitney U Testine göre PPA grubunun ($Mdn=16$) testi kontrol grubuna ($Mdn=5,5$) göre anlamlı olarak daha uzun sürede tamamladığı saptanmıştır ($U(20)=0$ $N1=10$, $N2=10$, $p<0,001$). Hatalı işaretleme sayısı ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($U(20)=30$, $N1=10$, $N2=10$, $p=0,143$).

Çizgi Yönünü Belirleme Testi puanları Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($U(19)=84$, $N1=9$, $N=10$, $p=0,001$). PPA grubunun testten aldığı puanların ($Mdn=5,67$) kontrol grubunun puanlarına ($Mdn=13,9$) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Benton Yüz Tanıma Testi'nden alınan puanlar bağımsız gruplar için t testi ile analiz edilmiştir. Testin sonucunda PPA ($ort=43,82$, $ss=5,81$) ve kontrol ($ort=49,8$, $ss=2,97$) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($t(17)=2,921$, $p<0,001$).

Simultanagnozi Testinin Harf Eksiltme alt testinden elde edilen küçük "a" harfi işaretleme puanı Mann-Whitney U Testi ile gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Testin sonucunda küçük "a" harfi işaretleme puanı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($U(21)=60$ $N1=11$, $N=10$, $p=0,756$). Büyük "A" harfi işaretleme puanı ise her iki gruptaki tüm katılımcıların tam puan alması nedeniyle skorlar sabit değer oluşturduğu için istatistiksel analiz uygulanmamıştır. Simultanagnozi Testinin Global ve Lokal Harfler alt testinden alınan puanlar Mann-Whitney U Testi ile analiz edilmiştir. Kılavuz çizgilerin olmadığı formdan alınan puanlarda gruplar arası anlamlı fark saptanmıştır ($U(21)=94$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,005$). PPA grubundaki puanların ($Mdn=7,45$) kontrol grubuna ($Mdn=14,9$) göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kılavuz çizgilerin olduğu koşulda ise her iki gruptaki tüm katılımcılar tam puan almıştır ve veri sabit değerden oluşmaktadır.

İz Sürme Testinin A Formu skoru Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($U(21)=70$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,314$). Yapılan hata sayısında da kontrol ($Mdn=9$) ve PPA ($Mdn=12,82$) grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($U(21)=35$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,173$). A Formu Süre skorları bağımsız gruplar için t testi kullanılarak karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($t(11,979)=7.178$, $p<0,001$). PPA grubunun testi tamamlama süresinin ($ort=123,45$, $ss=36,49$), kontrol grubuna ($ort=40,6$, $ss=11,04$) göre anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmüştür.

İz Sürme Testi'nin B Formunda yapılan doğru işaretlemelerin sayısı Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($U(15)=50$, $N1=5$, $N2=10$, $p=0,001$). PPA grubu skorlarının ($Mdn=3$), kontrol grubuna ($Mdn=10,5$) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. B Formu hata puanlarının gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($U(15)=1,5$, $N1=5$, $N2=10$, $p<0,001$). PPA grubu hata puanlarının ($Mdn=12,7$), kontrol grubuna ($Mdn=5,65$) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. B Formu'nu tamamlama süresi Mann-Whitney U Testi ile analiz edilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($U15=0$, $N1=5$, $N2=10$, $p=0,001$). Kontrol grubunun ($Mdn=5,5$) testi PPA grubuna ($Mdn=13$) göre daha kısa sürede tamamladığı görülmüştür.

Bağımsız gruplar için t testi, Sayı Menzili Testinde ileriye sayımlarda gruplar arasında anlamlı fark olduğunu göstermiştir ($t(17)=6,965$, $p<0,001$). PPA grubunun puanlarının ($ort=3,86$, $ss=0,9$), kontrol grubuna ($ort= 6,4$, $ss=0,84$) göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Geriye sayımlar için yapılan t testi PPA grubundaki test skorlarının ($ort=2,86$, $ss=0,69$) kontrol grubuna ($ort=5,5$, $ss=0,85$) göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir ($t(15)=6,79$, $p<0,001$).

Şifre Testindeki toplam puanlar bağımsız gruplar için t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($t(17)=11,062$, $p<0,001$). Kontrol grubunun ($ort=50,2$, $ss=5,24$) PPA grubuna ($ort=16,44$, $ss=7,92$) göre anlamlı olarak daha yüksek puanlar aldığı görülmüştür. Şifre Testindeki doğru eşleştirme puanları bağımsız gruplar için t testi kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık görülmüştür ($t(17)=10,716$, $p<0,001$). Kontrol grubundaki doğru eşleştirme puanlarının ($ort=48,7$, $ss=5,31$), PPA grubuna ($ort=14,11$,

ss=8,55) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Testteki hata puanları Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında PPA ($Mdn=11,89$) ve kontrol ($Mdn=8,3$) grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($U(19)=$, $N1=9$, $N2=10$, $p=0,182$).

Saat Çizimi Testinden alınan puanlar Mann-Whitney U Testiyle değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($U(21)=4$, $N1=11$, $N2=10$, $p>0,001$). PPA grubunda ($Mdn=15,64$), kontrol grubuna ($Mdn=5,9$) göre anlamlı olarak daha yüksek puanlar alındığı tespit edilmiştir.

Görsel ve sözel belleğin değerlendirilmesinde kullanılan 3 Şekil 3 Kelime Testinin kopyalama bölümünde tüm katılımcılar tam puan alıp veri sabit olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. PPA ve kontrol grupları şekil (PPA, $ort=15$, $ss=0$; Kontrol, $ort=15$, $ss=0$) ve kelime (PPA, $ort=15$, $ss=0$; Kontrol, $ort=15$, $ss=0$) kopyalama görevlerinden aldıkları puanlar açısından farklılık göstermemektedir. Şekilleri anlık serbest hatırlama kısmında Mann-Whitney U Testine göre anlamlı farklılık saptanmıştır ($U(19)=66$, $N1=9$, $Mdn=7,67$, $N2=10$, $Mdn=12,1$, $p=0,095$). Anlık serbest hatırlamanın kelime kısmından alınan puanları Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($U(19)=84$, $N1=9$, $N2=10$, $p=0,001$). PPA grubu puanlarının ($Mdn=5,67$), kontrol grubuna ($Mdn=13,9$) göre anlamlı olarak daha az olduğu bulgulanmıştır.

Gecikmeli serbest hatırlama şekiller kısmından alınan puanlar Mann-Whitney U Testi ile analiz edildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür ($U(19)=$ $N1=9$, $Mdn=7,78$, $N2=10$, $Mdn=12$, $p=0,113$). Gecikmeli serbest hatırlamanın kelime kısmından alınan puanlarda Mann-Whitney U Testine göre gruplar arası anlamlı fark bulunmaktadır ($U(19)=78$, $N1=9$, $N2=10$, $p=0,006$). Kontrol grubundaki puanların ($Mdn=13,3$), PPA grubuna ($Mdn=6,33$) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

3 Şekil 3 Kelime Testindeki tanıma puanları karşılaştırıldığında ise her iki gruptaki tüm katılımcıların nesne tanımadan tam puan aldığı görülmüştür. Verinin sabit nitelikte olması sebebiyle istatistiksel analiz yöntemi uygulanmamıştır. Kelime tanıma puanları Mann-Whitney U Testi kullanılarak değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir ($U(19)=60$, $N1=9$, $Mdn=8,33$, $N2=10$, $Mdn=11,5$, $p=0,243$).

Tablo 4-2: Katılımcıların nöropsikolojik testlerden aldıkları puanları ortalama ve standart sapmaları.

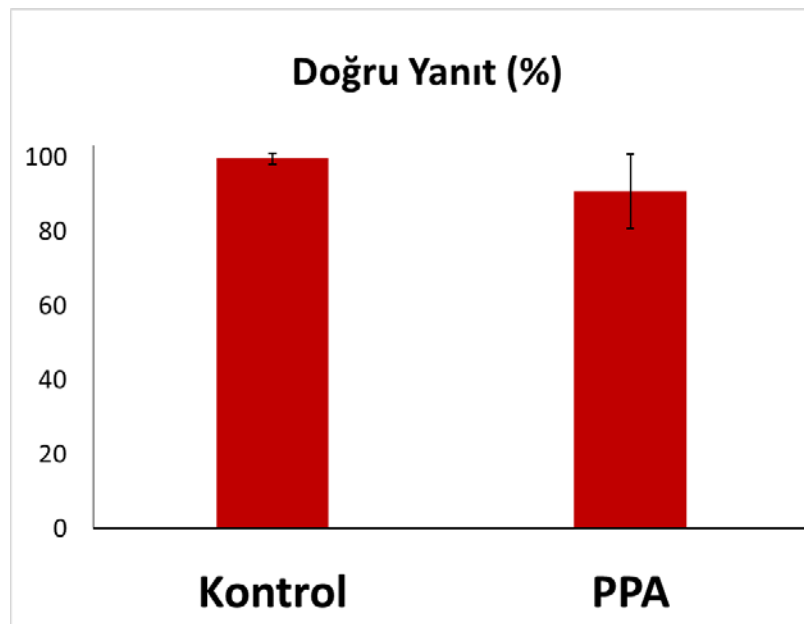
	PPA	Kontrol
	N=11	N=10
Sayı Menzili Testi (İleri)	3.86 ± 0.9	6.4 ± 0.84
Sayı Menzili Testi (Geri)	2.86 ± 0.69	5.5 ± 0.85
Boston Adlandırma Testi (KA)	19.40 ± 8.47	30.2 ± 1.13
Boston Adlandırma Testi (KA + Sİ)	22.7 ± 7.3	30.7 ± 0.67
Boston Adlandırma Testi (KA + Sİ + AİA)	23 ± 7.29	30.9 ± 0.32
Benton Yüz Tanıma Testi	44.56 ± 5.59	49.8 ± 2.97
Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi	16.11 ± 5.33	26.20 ± 4.42
İz Sürme Testi A Formu	24 ± 0	24 ± 0
İz Sürme Testi B Formu	12 ± 4.53	24 ± 0
İşaretleme Testi	42.4 ± 16.46	58.7 ± 2.83
MMSE (30)	16.9 ± 8.14	28.5 ± 1.5
Disdiadokokinezi (5)	4.09 ± 0.7	5 ± 0
Oral Apraksi (50)	38.45 ± 13.03	49.10 ± 2.23
Evet/Hayır Soruları (10)	8.44 ± 1.81	10 ± 0
Tekrarlama (18)	13.7 ± 2.21	18 ± 0
Leksikal Akıcılık	13.3 ± 10.23	62.8 ± 16.91
Semantik Akıcılık	10.4 ± 6.69	29.1 ± 7.34
3 Kelime 3 Şekil Testi (Kopyalama) Kelime	15 ± 0	15 ± 0
3 Kelime 3 Şekil Testi (Kopyalama) Şekil	15 ± 0	15 ± 0
3 Kelime 3 Şekil Testi (Anlık Hatırlama) Kelime	5 ± 5	13.8 ± 2.57
3 Kelime 3 Şekil Testi (Anlık Hatırlama) Şekil	8.44 ± 6.78	14.6 ± 0.84
3 Kelime 3 Şekil Testi (Gecikmeli Hatırlama) Kelime	8.11 ± 5.88	14.6 ± 1.26
3 Kelime 3 Şekil Testi (Gecikmeli Hatırlama) Şekil	11.67 ± 5.85	15 ± 0
3 Kelime 3 Şekil Testi (Tanıma) Kelime	2.44 ± 0.88	3 ± 0
3 Kelime 3 Şekil Testi (Tanıma) Şekil	3 ± 0	3 ± 0
Okuma (10)	8.36 ± 1.96	9.9 ± 0.32
Dikte Yoluyla Yazma (10)	8.36 ± 2.66	10 ± 0

4.3.Göz İzleme Deneyi Sonuçları

4.3.1.Kelime-Nesne Eşleştirme Görevi

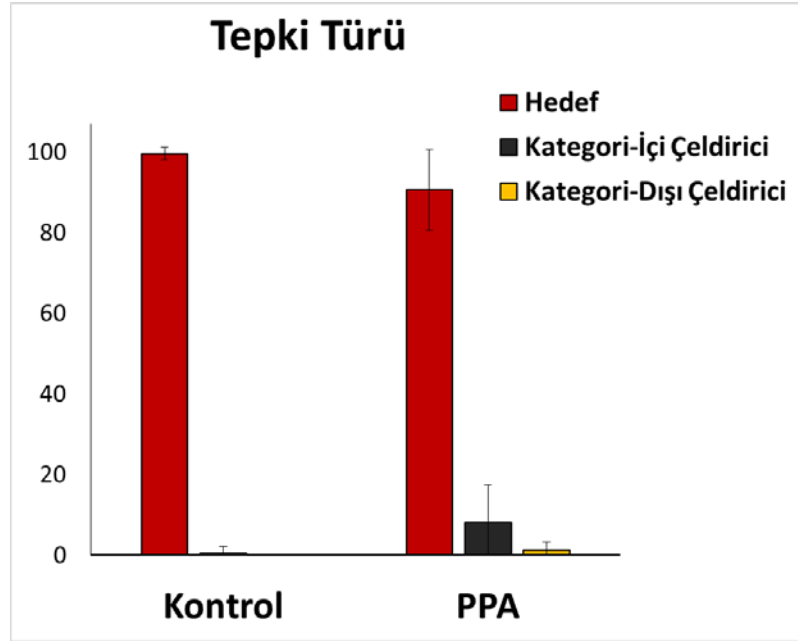
4.3.1.1.Davranışsal Sonuçlar

Kelime-nesne eşleştirme görevi sırasında her iki gruptaki katılımcıların dokunma tepkilerinin doğruluğu Şekil 4-3’de gösterilmiştir. Kontrol grubu denemelerin %99.5’inde doğru yanıt verirken, PPA grubu %90.6’sında doğru yanıt vermiştir.



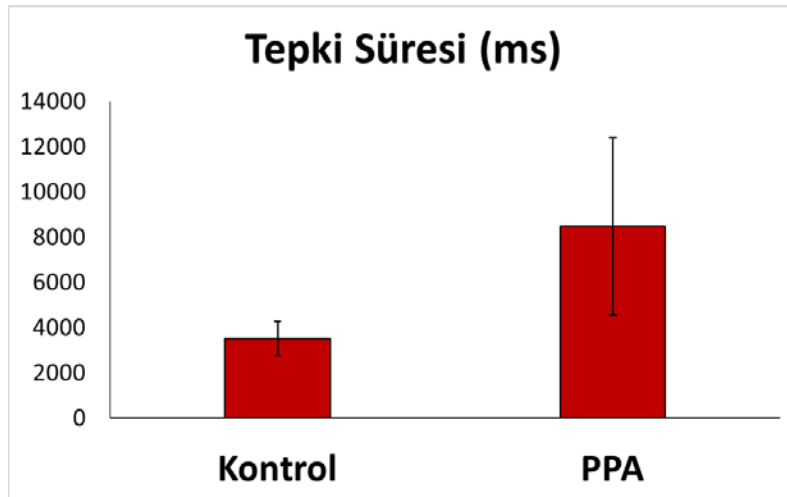
Şekil 4-3: Katılımcıların Kelime-Nesne Eşleştirme Görevindeki Doğru Yanıtlarının Yüzdelik Oranları

PPA grubundaki hataların %8.2’sinde kategori-içi çeldiriciyi, %1.2’sinde kategori-dışı çeldiriciyi seçmiştir (Şekil 4-4). Yanlış yanıtların %87.62’sinde kategori-içi çeldirici, %12.38’inde kategori dışı çeldirici seçilmiştir.



Şekil 4-4: Katılımcıların kelime-nesne eşleştirme görevinde verdikleri tepkilerin türü

İki grubun ortalama reaksiyon süreleri Bağımsız Gruplar için T Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu bulgulanmıştır ($t(19) = 3,94, p = 0.001$). PPA grubu (ort=8,46; ss=3,9), kontrol grubundan (ort=3,51; ss=0,78) daha yavaş tepki vermiştir (Şekil 4-5).



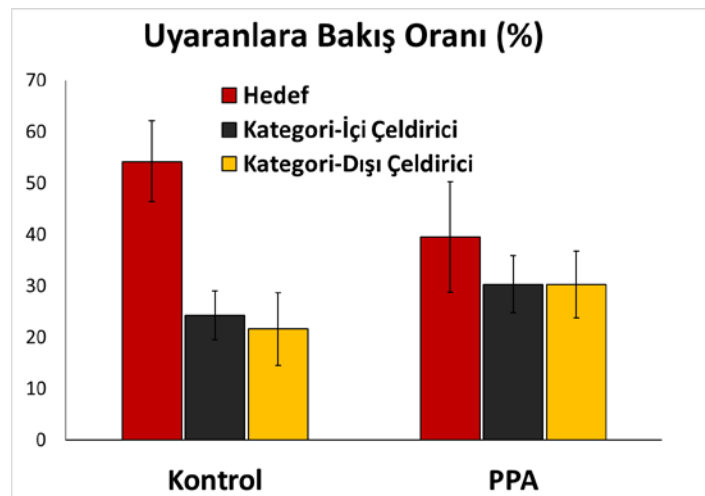
Şekil 4-5: Katılımcıların kelime-nesne eşleştirme görevindeki tepki süreleri

4.3.1.2.Bakış Süresi Analizi

Şekil 4-6’da iki gruptaki katılımcıların bir denemeyi tamamlama süresinin hedef ve çeldiricileri görüntülemek için kullanılan kısımları yüzdelik olarak gösterilmiştir. Bağımsız Gruplar için T Testi’ne göre PPA ve kontrol grupları arasında tepki süresinin hedef nesneyi görüntülemeye kullanılan yüzdesi açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($t(17)=3,785$, $p<0,001$). PPA grubu tepki süresinin ortalama %39,45’ini ($ss=10,72$) hedef nesneyi görüntülemek için kullanırken kontrol grubu tepki süresinin ortalama %54,2’sini ($ss=6,87$) kullanmıştır.

Bir denemeyi tamamlama süresinin çeldiricileri görüntülemeye kullanılan kısmı, 2x2 faktörlü karma desenli ANOVA kullanılarak analiz edilmiş, katılımcı grupları ve çeldiricilerin ilintililik düzeyine göre değişimi incelenmiştir.

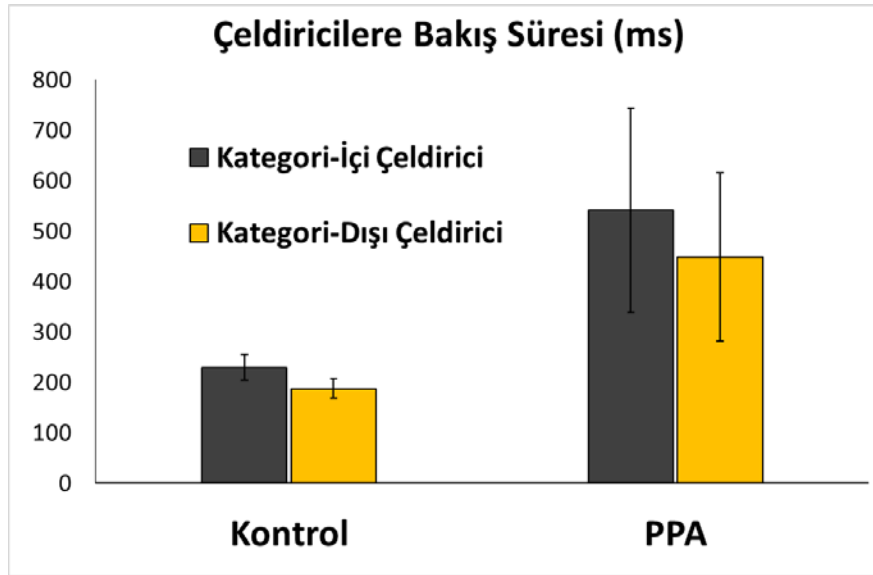
2x2 faktörlü karma desenli ANOVA, PPA ve kontrol grupları için anlamlı bir gruplar arası fark olduğunu göstermiştir ($F(1, 19)=13,740$, $p=0,001$). PPA grubu ($ort=60,55$, $ss=10,72$) kontrol grubuna ($ort=45,8$, $ss=6,88$) göre tepkinin süresinin daha büyük bir kısmında bakışlarını çeldiriciler üzerine odaklamıştır. Çeldirici türünün ana etkisi için anlamlı bir grup içi fark görülmemiştir ($F(1,19)=1,521$, $p=0,232$). Katılımcılar tepki sürelerinin benzer yüzdelik kısımlarını kategori-içi ve kategori-dışı çeldiriciler için kullanmışlardır. Gruplar arası ve grup içi faktörler arasında etkileşim etkisi bulunmamaktadır ($F(1,19)=1,461$, $p=0,242$). Sonuç olarak, PPA grubu tepki süresinin daha büyük bir yüzdesini türü fark etmeksizin çeldiricileri görüntülemeye kullanmıştır.



Şekil 4-6: Her bir uyarana ortalama bakış oranları

4.3.1.3.Çeldiricilere Bakış Süresi

PPA ve kontrol gruplarının bir çeldiriciye ortalama kaç ms baktığını karşılaştırmak için 2x2 faktörlü karma desenli ANOVA kullanılmıştır. Şekil 4-7’de ortalama bakış süresinin gruplara ve çeldirici türüne göre değerleri gösterilmiştir. Analiz sonucunda PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı bir gruplar arası fark bulunmuştur ($F(1,19)=24,045$, $p<0,001$). PPA grubu bir çeldiriciye ortalama 989.74 ms ($ss=369.22$) bakarken, kontrol grubu ortalama 418.08 ms ($ss=43.93$) bakmaktadır. PPA grubunun bir çeldiriciye ortalama bakış süresinin, kontrol grubundaki katılımcılara göre anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüştür.



Şekil 4-7: Her bir çeldiriciye ortalama bakış süresi

Bakış sürelerinde çeldirici türünün ana etkisine dair anlamlı bir grup içi fark görülmüştür ($F(1,19)=44,613$, $p<0,001$). İlişki çeldirici grubundaki nesnelere ortalama bakış süresi (ort=771,40, $ss=227,15$) kategori-dışı çeldirici grubunda olanlara göre (ort=636,42, $ss=186,0$) daha uzun olduğu belirlenmiştir. Gruplar arası ve grup içi faktörler arasında etkileşim etkisi bulunmaktadır ($F(1,19)=6,502$, $p=0,02$).

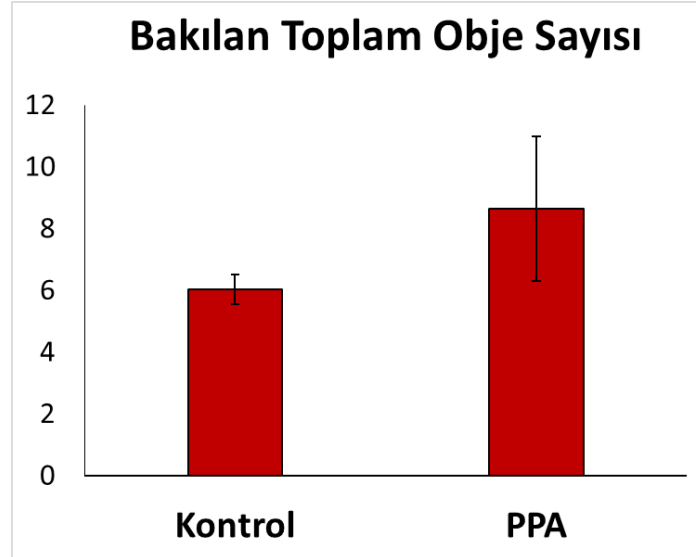
Post-hoc analizlere göre kategori-içi çeldiricilere bakış süresi açısından PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($t(19)=4,828$, $p<0,001$). PPA grubu katılımcılarının kategori-içi çeldiricilere bakış süresi kontrol grubu katılımcılarına göre

anlamlı olarak daha uzundur. İlişkisiz çeldiriciye bakış süresi açısından PPA ve kontrol grupları arasında fark saptanmıştır ($t(19)=4,885$, $p<0,001$). PPA grubu katılımcılarının kategori-dışı çeldiricilere bakış süresi kontrol grubu katılımcılarına göre anlamlı derecede daha fazladır.

PPA grubunun çeldiricilere bakış sürelerinde çeldirici türünün anlamlı etkisi bulunmaktadır ($t(10)=5,022$, $p<0,001$). Bu grubun katılımcıları kategori-içi çeldiricilere daha uzun süre bakmaktadır. Kontrol grubunda da bakış sürelerinde çeldirici türünün anlamlı etkisine rastlanmıştır ($t(9)=7,588$, $p<0,001$). Katılımcılar kategori-içi çeldiricilere daha uzun süre bakmaktadır.

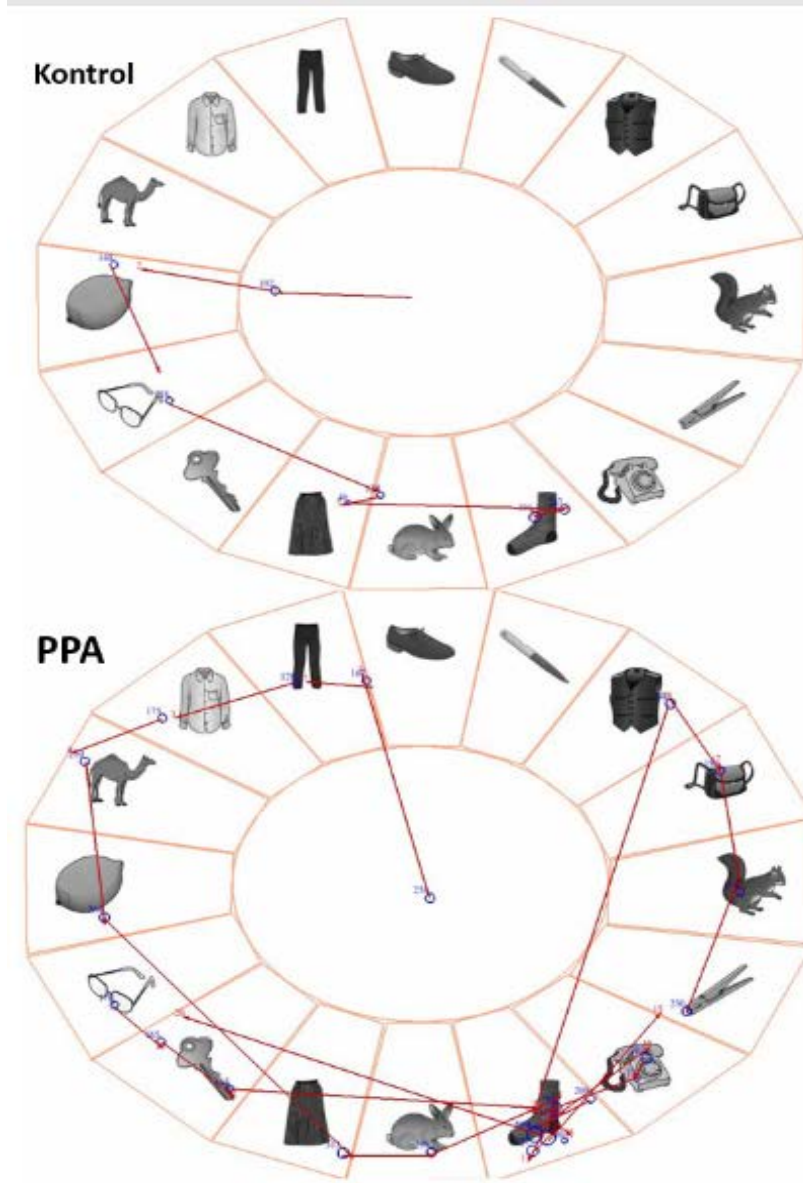
4.3.1.4.Bakılan Nesne Sayısı

Katılımcıların bir deneme boyunca bakışlarını odakladıkları ortalama nesne sayısı Şekil 4-8’de gösterilmiştir. Bağımsız gruplar için t testi ile bakışların odaklandığı ortalama nesne sayısının gruplara göre değişimi incelenmiştir. Analiz sonucunda PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($t(17)= 3,46$, $p<0,01$). Her bir deneme sırasında hedef nesne aranırken bakılan ortalama nesne sayısı PPA grubunda (ort=8,65, ss=2,34) kontrol grubuna (ort=6,03, ss=0,47) göre daha fazladır.



Şekil 4-8: Bakılan nesne sayısı

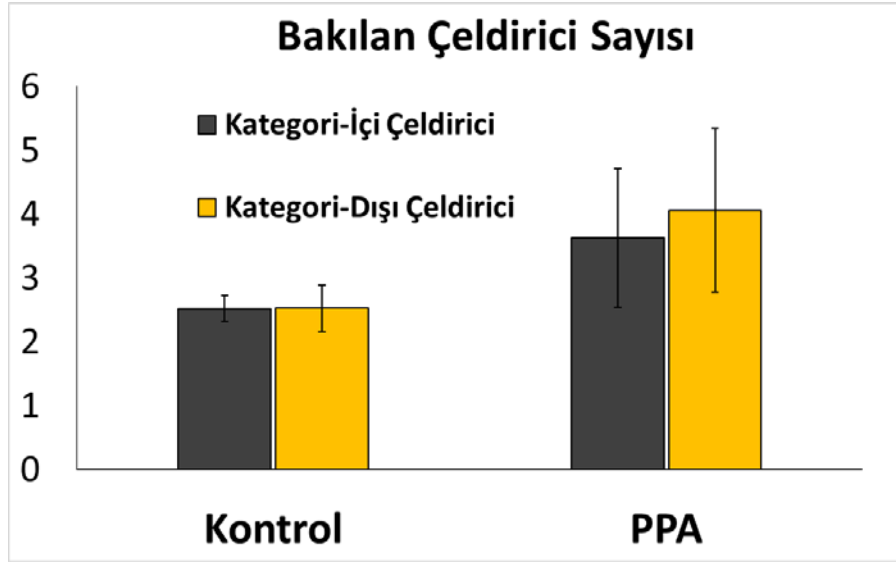
Şekil 3.9’da PPA ve kontrol grubundan birer katılımcının hedefin “çorap” olduğu deneyi tamamlarken sergiledikleri göz hareketleri görülmektedir. Kontrol grubu katılımcısı 6 fiksasyonla taradığı 5 nesnenin ardından hedef nesneyi bulmuştur. PPA grubu katılımcısının örneğinde ise birçok fiksasyon ile sunulan nesnelerin neredeyse hepsi taranarak hedef nesneye ulaşılmıştır.



Şekil 4-9: Bakılan nesne sayısı örneği.

Şekilde kontroi ve PPA grubundan birer katılımcının hedef nesnenin “çorap” olduğu deneyi tamamlarken ortaya çıkan fiksasyon ve sakkadlar görülmektedir.

Bakılan ortalama çeldirici sayısının katılımcı grupları (PPA-Kontrol) ve çeldiricilerin ilintililik düzeyine (kategori içi çeldirici - kategori dışı çeldirici) göre değişimini değerlendirmek amacıyla 2x2 faktörlü karma desenli ANOVA kullanılmıştır.



Şekil 4-10: Bakılan çeldirici sayısı.

PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F(1,19)=12,221$, $p=0,002$). PPA grubu ($ort=7,69$ $ss=2,34$) kontrol ($ort=5,03$ $ss=0,45$) grubuna göre daha fazla çeldiriciye odaklanmıştır. Varyans analizine göre bakılan nesne sayısında çeldirici türüne göre anlamlı bir fark saptanmıştır ($F(1,19)=5,957$, $p=0,025$). Faktörler arasında anlamlı etkileşim etkisi bulunmamıştır ($F(1,19)=2,232$, $p=0,152$).

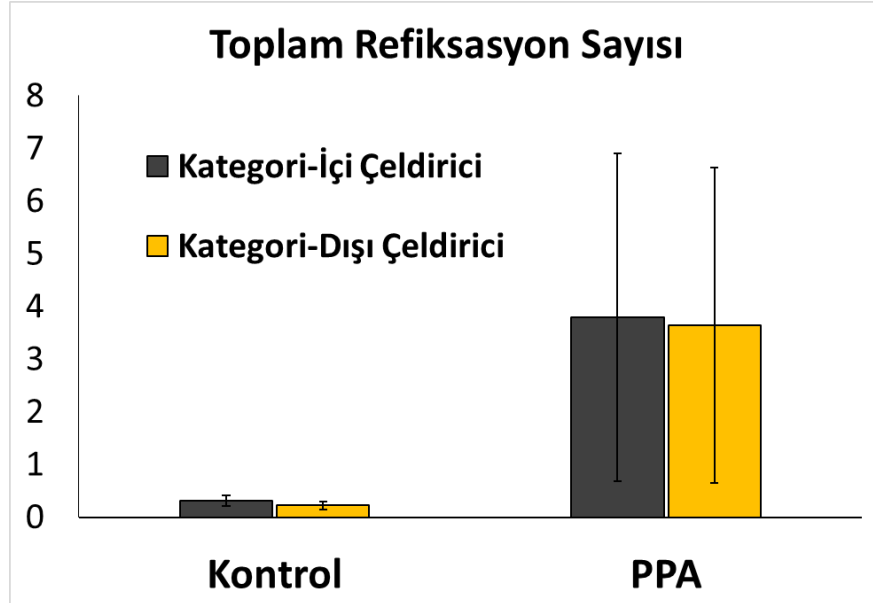
4.3.1.5.Hedef Nesneden Önce Bakılan Nesne Sayısı

PPA ve kontrol gruplarındaki katılımcılar hedef nesneden önce bakılan ilgi sayısı bakımından karşılaştırılmıştır. Bağımsız gruplar için t testine göre PPA ($ort= 5,221$, $ss=1,439$) ve kontrol ($ort=4,433$, $ss=0,507$) grubu arasında anlamlı fark yoktur ($t_{(12,656)}=1,703$, $p=0,113$).

4.3.1.6. Refiksasyon Sayısı

Refiksasyon; bakışların daha önce sabitlenmiş olduğu bir nesneye görme alanındaki başka bir noktaya baktıktan sonra tekrar fikse olmak olarak tanımlanmaktadır. PPA ve kontrol grubu katılımcılarındaki hedef nesneye yönelik refiksasyon sayılarını karşılaştırmak amacıyla bağımsız gruplar için t testi kullanılmıştır. Yapılan analize göre PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($t_{(11,391)}=3,204$, $p=0,008$). PPA grubunun hedef nesneye refiksasyon sayısı (ort=0,946, ss=0,606) kontrol grubuna göre (ort=0,341, ss=0,153) daha fazladır.

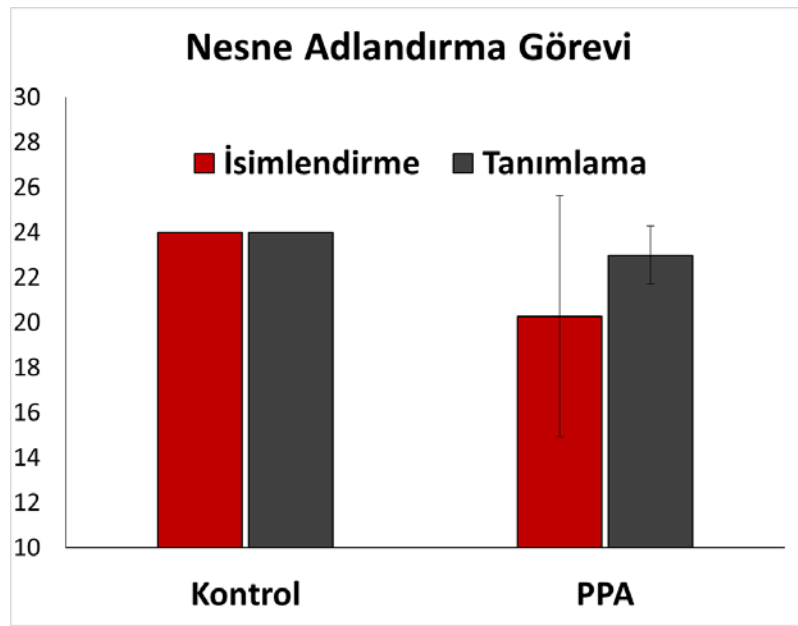
Refiksasyon sayısının grup ve çeldirici türüne göre değişimini görebilmek için 2x2 faktörlü karma desen ANOVA kullanılmıştır. Analiz sonucuna göre çeldiricilere yönelik refiksasyonlarda PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($F(1,19)=12,717$ $p=0,002$). Refiksasyon sayısının çeldirici türüne göre de anlamlı olarak değişiklik göstermediği saptanmıştır ($F(1,19)=2,670$, $p=0,119$). Grup içi ve gruplar arası faktörler arasında etkileşim etkisi bulunmamaktadır ($F(1,19)=0,152$, $p=0,701$). Analiz sonucuna göre PPA grubu türü fark etmeksizin çeldiricilere daha fazla refiksasyon yapmıştır.



Şekil 4-11: Toplam refiksasyon sayısı

4.3.1.7.Nesne Adlandırma Görevi

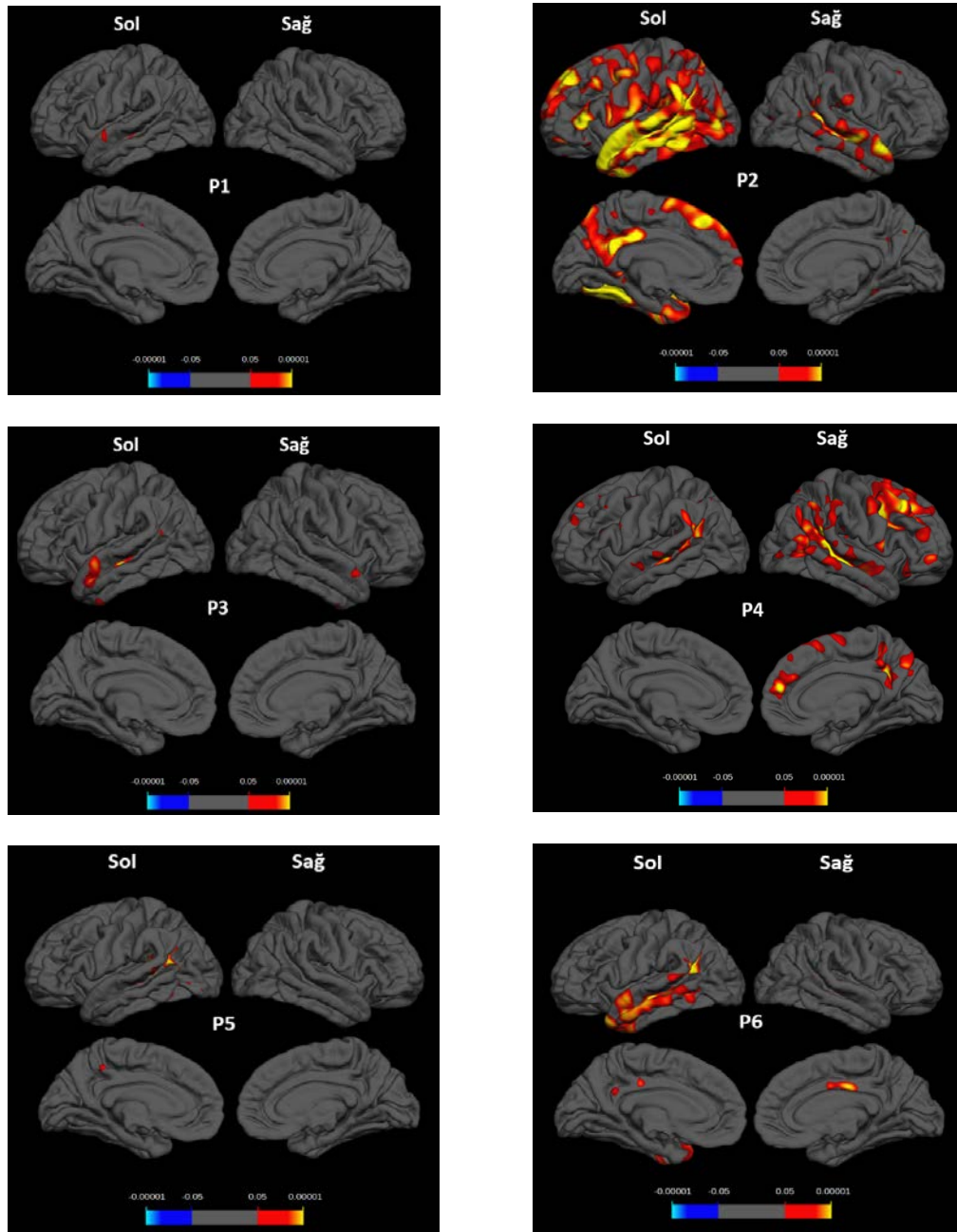
Nesne Adlandırma Görevinden elde edilen isimlendirme ve tanımlama puanları Şekil 4-12’de gösterilmiştir. İsimlendirme puanları Mann Whitney U testi ile analiz edildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($U(21)=90$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,013$). Kontrol grubu ($Mdn=14,5$), PPA grubuna ($Mdn=7,82$) göre isimlendirmede daha başarılıdır. Tanımlama puanları Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde PPA grubunun ($Mdn=8,27$) kontrol grubuna ($Mdn=14$) göre anlamlı olarak daha düşük puan aldığı saptanmıştır ($U(21)=85$, $N1=11$, $N2=10$, $p=0,036$).



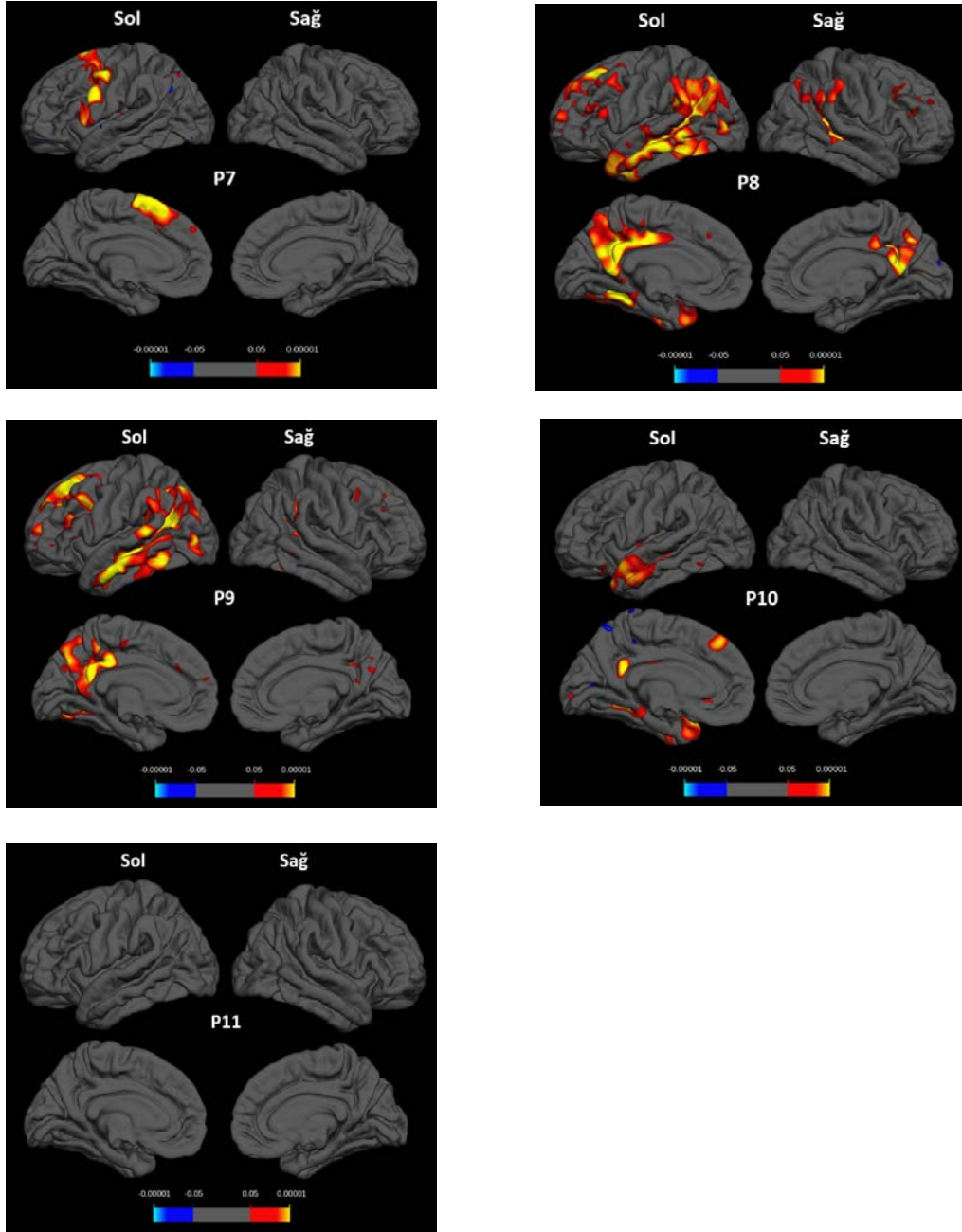
Şekil 4-12: Nesne adlandırma görevi isimlendirme ve tanımlama puanları.

4.4.Kortikal Kalınlık Analizi Sonuçları

Şekil 4-13 ve 4-14'te 11 PPA hastasının kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucunda elde edilen haritalar bulunmaktadır. Atrofi haritalarında bireyler arasında büyük değişkenlik olduğu görülmekle birlikte sol hemiferdeki ATL, orta temporal girus, TPB, süperior ve orta frontal giruslar atrofi görülen alanlardır.



Şekil 4-13: Tek tek katılımcıların kortikal atrofi örüntüleri (PPA hastası 1-6).



Şekil 4-14: Tek tek katılımcıların kortikal atrofi örüntüleri (PPA hastası 7-11).

Şekil 4-24'de PPA katılımcılarının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda elde edilmiş atrofi haritası bulunmaktadır. Atrofi ağırlıklı olarak sol hemisferde dağılım göstermiştir.

Sol frontal lobda inferior frontal girusun pars triangularis ve opercularis alanları, inferior frontal sulkus, inferior presentral sulkus, orta frontal girus, orta frontal sulkus, süperior frontal girus, süperior frontal sulkus, transvers frontopolar girus ve sulkus atrofinin en yoğun olduğu bölgelerdir. Frontal lobda orbital sulkus, fronto-marginal sulkus alanlarında da daha anlamlı düzeyde atrofi saptanmıştır.

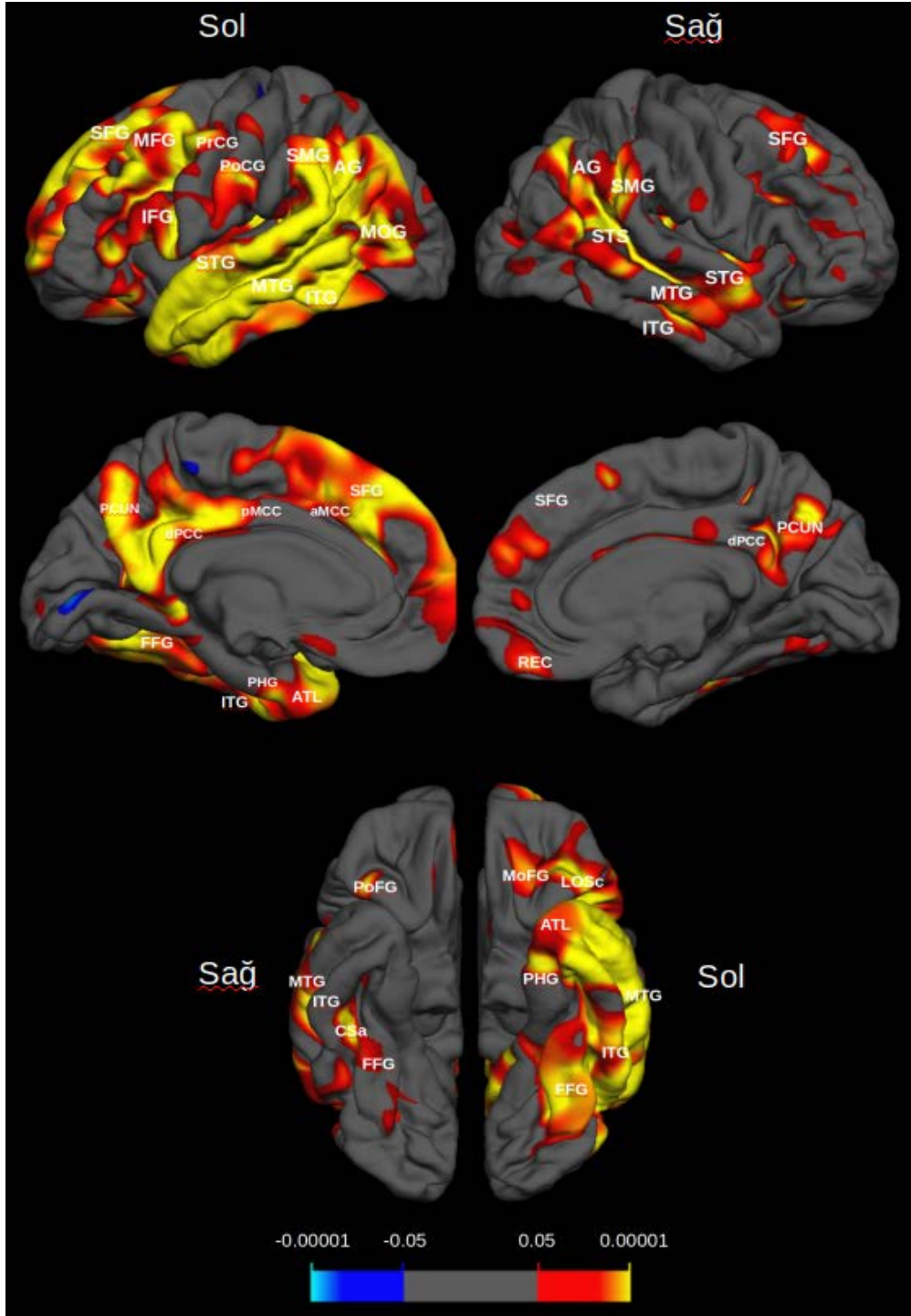
Sol hemisferin medial yüzeyi atrofi açısından değerlendirildiğinde singulat korteksin posterior dorsal ve ventral alanlarında pik atrofi olduğu görülmüştür. Anterior ve posterior dorsal singulatta küçük bir bölgeyi kaplayan pik atrofi alanı tespit edilmiştir.

Sol temporal lobun lateral kısmında yaygın pik atrofi alanları saptanmıştır. Süperior ve orta temporal girus, süperior temporal sulkus, anterior temporal kutup, inferior temporal girusun anterior ve posterior alanlarında yaygın pik atrofi tespit edilmiştir. Sol temporal lobun medial yüzeyinde fusiform girusun en yoğun atrofi alanı olduğu görülmüştür. Bu alanlar kadar yoğun olmamakla birlikte inferior temporal sulkus, parahipokampal girus, medial occipito-temporal girusun parahipokampal alanlarında da atrofi bulgulanmıştır.

Sol parietal lobda supramarginal ve angular giruslarda, intraparietal, subparietal ve parieto-okspital sulkuslarda pik atrofi alanları saptanmıştır. Postsentral girus ve sulkusta, subsentral girusta görece daha az yoğunluğu olan atrofi alanları tespit edilmiştir.

Sol hemisferdeki prekuneus'un medial yüzeyinde, superior ve transvers sulkuslarda pik atrofi alanları saptanmıştır. Anterior lateral sulkusun vertikal ramus segmentinde, sirkular sulkusun superior ve inferior alanlarında pik atrofi alanları görülmüştür.

Sağ hemisferde süperior ve orta frontal girusların birleştiği alanda atrofi görülmüştür. Temporal lobda süperior temporal sulkusta ve orta oksipito-temporal sulkusta pik atrofi alanı saptanmıştır. Süperior temporal girusun anterior kısmında görece daha zayıf bir atrofi alanı bulgulanmıştır. Orta temporal girusun posterior kısmında ve inferior temporal sulkusta olup orta ve inferior temporal sulkuslara yayılan yine görece hafif bir atrofi alanı tespit edilmiştir. Parietal lobun supramarginal ve angüler giruslarında ve prekuneusta pik atrofi alanı mevcut saptanmıştır.



Şekil 4-15: PPA grubunun atrofi haritası.

SFG: Superior frontal gyrus, MFG: Middle frontal gyrus, IFG: Inferior frontal gyrus, PrCG: Precentral gyrus, PoCG: Postcentral gyrus, AG: Angular gyrus, SMG: Supramarginal gyrus, STS: Superior temporal sulcus, STG: Superior temporal gyrus, MTG: Middle temporal gyrus, ITG: Inferior temporal gyrus, ATL: Anterior temporal lobe, MOG: Middle occipital gyrus, MoFG: Middle orbitofrontal gyrus, PoFG: Posterior orbitofrontal gyrus, CSa: Anterior collateral sulcus, PCUN: Precuneus, dPCC: Posterior-dorsal part of the cingulate gyrus, pMCC: Middle-posterior part of the cingulate gyrus and sulcus, aMCC: Middle-anterior part of the cingulate gyrus and sulcus, FFG: Fusiform gyrus, REC: Gyrus rectus, LOSc: Caudal lateral orbital sulcus, PHG: Parahippocampal gyrus.

5.TARTIŞMA

5.1.Kortikal Kalınlık Farkları

Literatürde logopenik, agramatik ve semantik PPA varyantlarının pik atrofi alanları sırasıyla temporoparietal bileşke (TPB), inferior frontal girus (IFG) ve bilateral anterior temporal lob (ATL) olarak görülmektedir. Bu atrofi alanları varyantlar için karakteristik niteliktedir (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub ve ark. 2011; Mesulam ve ark. 2012; Rohrer ve ark. 2010; Sapolsky ve ark. 2010; Mesulam ve ark. 2015).

Mevcut çalışmada literatürle uyumlu olarak PPA grubunun kortikal kalınlık haritasında IFG ve TPJ alanları atrofının en yoğun ve anlamlı olduğu alanlardır. Sol hemisferde inferior presentral sulkus, orta frontal girus, süperior frontal girus, transvers frontopolar girus ve sulkus, supramarginal ve angular giruslar, intraparietal sulkus, subparietal sulkus, parieto-okspital sulkus, postsentral girus ve sulkus atrofi görülen diğer alanlardır. Sağ hemisferde süperior ve orta frontal girusların birleşiminde, parietal korteksin supramarginal ve angüler giruslarındaki atrofi alanları literatürle uyumludur (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Mesulam, Wieneke ve ark. 2009; Rohrer ve ark. 2010; Harciarek ve Kertesz 2011; Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub ve ark. 2011; Mesulam ve ark. 2012; Rohrer ve ark. 2012; Mesulam ve ark. 2015; Sapolsky ve ark. 2010).

Mevcut çalışmadaki PPA grubunun kortikal kalınlık haritası PPA-S'de görülen atrofi parterniyle benzer alanlar göstermektedir. Sol temporal kortekste süperior ve orta temporal girus, anterior temporal kutup, inferior temporal girusun anterior ve posterior alanları ve fusiform girusta belirgin atrofi alanları olduğu görülmüştür. Sağ temporal kortekste süperior temporal sulkusta, orta temporal girusun posterior kısmında görece hafif bir atrofi alanı tespit edilmiştir. Literatürdeki boylamsal çalışmalar PPA-G ve PPA-L varyantlarında nörodejenerasyonun ilerlemesiyle atrofının temporal lobda yayıldığını göstermiştir (Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub ve ark. 2011; Rogalski, Cobia, Martersteck ve ark. 2014).

5.2.Göz İzleme Görevi Bulguları

5.2.1.Nesne Adlandırma Görevi

Mevcut çalışmada Nesne Adlandırma Görevi'nde PPA grubunun isimlendirme puanları kontrollere göre anlamlı olarak düşüktür. Ancak hastalara isimlendiremedikleri nesneleri tanımlama fırsatı verildiğinde başarılı oldukları görülmektedir.

Literatürün geneline bakıldığında PPA gruplarının isimlendirme görevlerinde sergiledikleri performansın değişiklik gösterdiği göze çarpmaktadır. Bazı çalışmalarda logopenik ve agramatik varyant PPA'ların isimlendirme performansında sağlıklı kontrollerden farklılaşmadığı görülmektedir. Bununla birlikte diğer çalışmalarda bu iki varyantın isimlendirme testlerinde sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (Thompson ve ark. 2012; Nelson ve ark. 2020).

İsimlendirme puanlarındaki düşüşün her varyantta farklı sebepleri vardır. Logopenik varyantta geri getirme güçlüğü ve fonemik hatalar nedeniyle hastaların isimlendirme becerileri etkilenir. Agramatik varyantta artikülasyonun bozulması sebebiyle isimlendirme etkilenebilir (Mesulam 2009).

Bununla birlikte PPA grubuna tanımlama fırsatı verildiğinde başarı oranı %95'e kadar çıktığı görülmüştür. Bu bulgu mevcut çalışmadaki PPA hastalarının isimlendirme performansındaki düşüşün kelime-nesne asosiyasyonlarındaki bozulmaya bağlı olmadığını düşündürmektedir. Hastaların isimlendirmedeki bozulmanın geri getirme ya da artikülasyon probleminden kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu önermenin doğru ya da yanlış olduğunu görmek için daha detaylı veri incelemesine gerek vardır. Bu sebeple aşağıdaki bulgular önem kazanmaktadır.

5.2.2.Kelime-Nesne Eşleştirme Görevi

Literatürdeki çalışmalarda PPA-G ve PPA-L gruplarının kelime-nesne eşleştirme testindeki başarıları %90'ın üzerinde olduğu saptanmıştır (Nelson ve ark. 2020; Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. 2016).

Mevcut çalışmada kontrol grubu denemelerin %99.5'inde doğru yanıt verirken, PPA grubu %90.6'sında doğru yanıt vermiştir. PPA grubundaki katılımcılar denemelerin %8.2'sinde ilişkili çeldiriciyi, %1.2'sinde kategori-dışı çeldiriciyi seçmiştir.

Mevcut çalışmadaki verilen doğru tepkilerde PPA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulgulanmıştır. Bununla birlikte Mesulam ve ark. (2012)'ye göre kelime-nesne eşleştirme testindeki performansın %80'in altına düşmesi semantik bozulmaya işaret etmektedir. Bu sebeple göz izleme paradigmasındaki doğru yanıt miktarları katılımcıların kelime-nesne eşleştirme becerisinde bozulmaya işaret etmemektedir.

5.2.3.Kelime-Nesne Eşleştirme Görevindeki Tepki Süreleri

Literatürde görsel dünya paradigmasındaki tepki sürelerinin PPA'nın tüm varyantlarında kontrollere göre anlamlı olarak daha uzun olduğu bilgisi mevcuttur. Bununla birlikte sırasıyla PPA-S grubunun semantik olmayan varyantlara göre tepki hızının anlamlı olarak daha yavaş olduğu, PPA-G ve PPA-L gruplarının görece daha hızlı olup bu varyantlar arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür (Nelson ve ark. 2020; Seçkin, Mesulam, Rademaker ve ark. 2016; Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. 2016).

Mevcut çalışmada da literatürle uyumlu olarak PPA grubundaki tepki süresinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzadığı görülmüştür.

5.2.4.Tepki Süresinin Uyarılara Göre Dağılımı

Literatürde görsel dünya paradigmasıyla yapılan göz izleme çalışmalarında sağlıklı katılımcıların tepki süresinin daha büyük bir kısmını hedef nesneyi görüntülemek için kullandıkları saptanmıştır. PPA'lı hastaların ise varyantlara göre farklılık gösterdiği; PPA-S varyantının tepki süresi boyunca daha çok kategori-içi çeldiricilere baktığı, PPA-G ve PPA-L gruplarının ise sağlıklı katılımcılara benzer şekilde tepki süresinin büyük bir kısmında hedef nesneyi görüntüledikleri tespit edilmiştir (Seçkin, Mesulam, Rademaker ve ark. 2016; Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. 2016).

Çeldiricilerin türüne göre bir karşılaştırma yapıldığında ise sağlıklı katılımcıların hedef nesneden sonra en çok kategori-içi çeldiriciye baktıkları, kategori-içi ve kategori-dışı çeldirici türleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Nelson ve ark. 2020; Seçkin, Mesulam, Rademaker ve ark. 2016; Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. 2016). Bu durum literatürde taksonomik enterferans olarak tanımlanmaktadır. Katılımcılar hedef nesneyle aynı kategoriden olan nesnelere daha fazla bakma eğiliminde olurlar (Thompson ve ark. 2012). PPA-S grubunda ise taksonomik enterferans semantik bozulma sebebiyle uç değerler göstermektedir. Bu varyanttaki hastaların davranışsal olarak doğru yanıt

verdikleri denemelerde dahi hedef kategori-içi çeldiricilere daha fazla baktıkları bilgisi yapılan çalışmalarla elde edilmiştir (Seçkin, Mesulam, Rademaker ve ark. 2016; Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. 2016). Taksonomik enterferansın bu kadar belirgin hale gelmesi PPA-S varyantında aynı kategoriden olan, semantik olarak yakın özellikler gösteren kavramları birbirinden ayırmadaki güçlüğü yani taksonomik bulanıklaşmayı ifade etmektedir.

Taksonomik enterferans sağlıklı insanlarda da görülen bir durumdur. Ancak belirgin hale gelmesi bozulmaya işaret etmektedir. Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. (2016)'ya göre PPA-G ve PPA-L varyantlarında da taksonomik enterferans saptanmış ancak sağlıklı katılımcılardan anlamlı olarak farklılaşmadığı tespit edilmiştir. Nelson (2020)'de hedef nesnenin isimlendirilmesinde fonemik parafizinin olduğu durumlarda PPA-G taksonomik enterferansın bulunduğu, PPA-L'de ise anlamlı bir farklılığa rastlanmadığı görülmüştür. İsimlendirmede fonemik parafazinin mevcut olmadığı hedef nesneler için PPA-G, PPA-L ve sağlıklı kontrol katılımcıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İlk çalışmadaki bulguların semantik olmayan varyantlarda korunan kelime-nesne bağlantılarına işaret ettiği düşünülmektedir. İkinci çalışmadaki sonuçlar ise PPA-G'de görülen taksonomik enterferans kelime-nesne eşleştirme ve isimlendirme sırasında ortaya çıkan fonolojik kelime formlarının kısmi bozulması olarak yorumlanmıştır.

Mevcut çalışmada tepki süresinin uyarın türüne göre dağılımı incelendiğinde kontrol grubunun tepki süresinin büyük kısmını hedef nesneye bakmak için ayırdıkları görülmüştür. PPA grubu ise tepki süresinin büyük kısmını çeldiricilere bakmak için kullanmıştır. Ancak çeldirici türü arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu PPA grubunda taksonomik enterferans etkisinin ortaya çıkmadığını göstermektedir.

5.2.5.Çeldiricilere Bakış Süresi

Literatürde PPA-L, PPA-G, PPA-S ve sağlıklı katılımcı gruplarının tamamında her bir çeldiricinin görüntülenme süresinin çeldirici türüne göre anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Tüm gruplarda kategori-içi kategoriden bir çeldiriciye bakışların yöneltildiği toplam süre kategori-dışı kategoriden olan bir çeldiriciye yöneltilenden anlamlı olarak daha uzundur. Bununla birlikte sadece PPA-S grubu katılımcılarının her bir kategori-içi çeldiriciyi görüntüleme süresi diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermekte olup taksonomik bulanıklaşmaya işaret etmektedir (Seçkin, Mesulam, Voss

ve ark. 2016). Semantik olmayan PPA varyantlarının kategori-içi çeldiriciye bakış süresi ise sağlıklı kontrollerden farklılaşmamaktadır.

Mevcut çalışmada çeldiricilere bakış süresinin iki grupta anlamlı olarak farklılaştığı görülmüştür. PPA grubu katılımcılarının çeldiricilere yönelik fiksasyon süreli kontrol grubuna göre daha uzundur. Her iki grup katılımcılarının da kategori-içi çeldiricilere yaptıkları fiksasyonların ortalama süresi kategori-dışı çeldiricilere yapılanlardan anlamlı olarak daha uzundur.

Semantik bozulmanın olduğu durumlarda nesne algılama sırasında yukarıdan aşağıya işleme desteğinin kesilmesi aşağıdan yukarıya görsel nesne tanıma modelinin ortaya çıkmasına neden olur (Reilly ve ark. 2020; Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. 2016; Ungrady ve ark. 2019). Aşağıdan yukarıya görsel arama, daha fazla görsel fiksasyon, daha yüksek sakkad genliği ve daha fazla fiksasyon dispersiyonu ile karakterize edilir (Reilly ve ark. 2020; Seçkin, Mesulam, Rademaker ve ark. 2016).

İlişkili çeldiricilere yapılan fiksasyonların ortama süresi PPA grubunda anlamlı olarak daha uzundur. Literatürdeki çalışmalarda sağlıklı kontrol katılımcılarının kategori-içi çeldiricilere bakış süresinin kategori-dışı çeldiricilere olandan daha uzun olduğu gösterilmiş ve bu patern relatedness effect olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte PPA-S tanılı hastalarda bu etkinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha belirgin bir hale geldiği ve taksonomik bulanıklaşmanın göstergesi olduğu düşünülmektedir (Seçkin, Mesulam, Rademaker ve ark. 2016; Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. 2016). PPA-S’de ortaya çıkan bu etkiyi burada semantik olmayan PPA gruplarında da görüyoruz. Bu da taksonomik bulanıklaşmanın başladığına işaret ediyor olabilir.

5.2.6.Bakılan Nesne Sayısı

Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. (2016)’ya göre bakılan çeldirici sayısı açısından farklılık bulunmaktadır. Sağlıklı katılımcılar ve PPA grubu daha fazla sayıda kategori-içi tür çeldiriciye bakmıştır. Çeldirici türleri arasındaki bu fark PPA-S, sağlıklı kontroller ve semantik olmayan PPA’lar arasında anlamlı olarak değişmediği gözlenmiştir.

Mevcut çalışmada da PPA grubu katılımcıları çeldirici türleri arasında fark olmaksızın kontrollerden daha fazla çeldiriciye bakmıştır.

Ungrady ve ark. (2019) çalışmasında semantik işlemedeki global bir bozulmanın, yukarıdan aşağıya işleme sürecinden gelen katkıyı azaltacağı ve aşağıdan yukarıya işleme yapılıp yatırımı arttıracakı saptanmıştır. Aşağıdan yukarıya işleme temelli bir arama sırasında nesnelerin tanısal ve dikkat çekici özelliklerini belirlemek için görüntülerin etrafında düzensiz arama yapılabileceği belirtilmiştir. Literatürdeki bu çalışma doğrultusunda hedef nesneyi ararken daha fazla nesneyi ziyaret eden PPA'lı hastaların kelime-nesne asosiyasyonlarındaki bozulma sebebiyle aşağıdan yukarıya işleme yaptığı düşünülmektedir.

5.2.7.Refiksasyon Sayıları

Seçkin, Mesulam, Voss ve ark. (2016) çalışmasında PPA-S grubunun semantik olmayan PPA ve sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha fazla refiksasyon yaptığı görülmüştür. Mevcut çalışmada PPA grubu katılımcılarının hedef nesneye ve çeldiricilere yönelik refiksasyonlarında anlamlı bir artış saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar nesnelerin anlamları bilindiğinde nesnelere yapılan fiksasyon sayılarının azaldığını göstermektedir

. Bununla birlikte anlamları yitirmeye başlayan nesnelere yapılan fiksasyon sayısı yükselir. Hastaların nesnenin önemli özelliklerini bulmak için bakışlarını birçok farklı yere sabitlenerek öğeyi adlandırmaya çalışırlar (Ungrady ve ark. 2019).

Nitekim Reilly ve ark. (2020)'de PPA-S ve PPA-L'de nesne adlandırma görevinde bir nesneye yapılan fiksasyon sayısındaki artışın, bu hasta grubunda anlamlı kelime dağarcığının yordayıcısı olduğuydu görülmüştür (Reilly ve ark. 2020).

Kelime-nesne bağlantıları aşındıkça, hastaların resim adlandırma sırasında aşağıdan yukarıya bir görsel arama stratejisi izlemeye zorlanacağını düşünülmüş (Reilly ve ark. 2020). Mevcut çalışmada arttığı görülen refiksasyon sayılarının logopenik ve agramatik varyant PPA'larda leksiko-semantik bozulmanın işareti olduğu düşünülmektedir.

5.2.8.Sonuç

Kortikal kalınlık ölçümleri PPA hasta grubunda IFG ve TPB atrofisinin yanı sıra semantik PPA'ya özgü ATL atrofisinin de olduğunu göstermektedir. Kelime-nesne eşleştirme görevinde kontrol grubu %99.5, PPA grubu ise %90.6 oranında doğru yanıt vermiştir. Görevden elde edilen bu veriler PPA grubunda kelime-nesne

asosiyasyonlarının korunduğu izlenimini yaratmaktadır. Ancak, göz hareketlerinin analizi PPA hastalarının tepki süresinin uzadığını ve hedef nesneye oranla çeldiricilere daha uzun süre baktıklarını göstermiştir. Bu da, PPA grubunun kategori içi çeldiricilerin her birini kategori dışı çeldiricilere göre daha uzun sürede eleyerek hedef nesneyi bulabildiklerini göstermektedir. PPA grubunun nesneleri anlamlandırmak için ihtiyaç duydukları sürenin uzadığı, hedef nesneyi bulabilmek için nesneleri tekrar tekrar görüntüleyerek karşılaştırma yapma ihtiyacı duydukları anlaşılmaktadır.

Bu bulgular henüz kliniğe yansımış bir anlama bozukluğu görülmeyen PPA olgularında atrofinin ATL düzeyine ulaşmasının karma tipte PPA'ya gidişin anatomik bulgusu olabileceğini, göz hareket analizi ile tespit edilen kelime-nesne asosiasyon bozukluğunun ise anlama bozukluğunun prelinik belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

Agosta, F., Ferraro, P. M., Canu, E., Copetti, M., Galantucci, S., Magnani, G., ... & Filippi, M. (2015). Differentiation between subtypes of primary progressive aphasia by using cortical thickness and diffusion-tensor MR imaging measures. *Radiology*, 276(1), 219-227.

Andrews, S. (1997). The effect of orthographic similarity on lexical retrieval: Resolving neighborhood conflicts. *Psychonomic bulletin & review*, 4(4), 439-461.

Ay, U., Evin, G. K., Kurt, E., Yıldız, Ç. U., Eryürek, K., Bayram, A., ... & Demiralp, T. (2020). *Comparison of surface based and voxel based approaches in cortical thickness calculations. Anatomy: International Journal of Experimental & Clinical Anatomy*, 14.

Benton, A. L. (1983). Facial recognition: Stimulus and multiple choice pictures; contributions to neuropsychological assessment. Oxford University Press.

Benton, A. L., Abigail, B., Sivan, A. B., Hamsher, K. D., Varney, N. R. ve Spreen, O. (1994). Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual. Oxford University Press, USA.

Benton, A. L., Varney, N. R. ve Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of neurology*, 35(6), 364-367.

Bonner, M. F., Ash, S. ve Grossman, M. (2010). The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Current neurology and neuroscience reports*, 10(6), 484-490.

Caine, D., Breen, N. ve Patterson, K. (2009). Emergence and progression of ‘non-semantic’ deficits in semantic dementia. *Cortex*, 45(4), 483-494.

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

Cantez, E., Akça, Ş. ve Akkapulu, F. (1996). BİLNOT bataryası testlerinden İşaretleme Testi ve Sayı Dizisi Öğrenme Testi'nin test-tekrar test güvenilirlik çalışması. 9. Ulusal Psikoloji Kongresi, İstanbul, 58.

Carroll, J. B. ve White, M. N. (1973). Word frequency and age of acquisition as determiners of picture-naming latency. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 25(1), 85-95.

Cho-Reyes, S. ve Thompson, C. K. (2012). Verb and sentence production and comprehension in aphasia: Northwestern Assessment of Verbs and Sentences (NAVS). *Aphasiology*, 26(10), 1250-1277.

Cooper, R. M. (1974). The control of eye fixation by the meaning of spoken language: A new methodology for the real-time investigation of speech perception, memory, and language processing. *Cognitive Psychology*, 6(1), 84-107.

Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of clinical psychology*, 54(5), 585-591.

Dabul, B. (2000). *Apraxia Battery for Adults: Examiner's Manual*. Pro-ed.

Dickerson, B. C. (2011). Quantitating severity and progression in primary progressive aphasia. *Journal of Molecular Neuroscience*, 45(3), 618-628.

Dunn, L. M., ve Dunn, L. M. (1997). *PPVT-III: Peabody picture vocabulary test*. American Guidance Service.

Emek-Savaş, D. D., Yerlikaya, D. ve Yener, G. G. (2018). Saat Çizme Testinin İki Farklı Puanlama Sisteminin Türkiye Normları ve Geçerlik-Güvenirlilik Çalışması. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*, 24(2).

Erten, B., Bozsahin, C. ve Zeyrek, D. (2014, May). Turkish Resources for Visual Word Recognition. In *LREC* (pp. 2106-2110).

Faria, A. V., Meyer, A., Friedman, R., Tippet, D. C. ve Hillis, A. E. (2020). Baseline MRI associates with later naming status in primary progressive aphasia. *Brain and language*, 201, 104723.

Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774-781.

Fischl, B. ve Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11050-11055.

Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. ve Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human brain mapping*, 8(4), 272-284.

Folstein, M. F., Folstein, S. E. ve McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.

Forster, K. I. ve Chambers, S. M. (1973). Lexical access and naming time. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 12(6), 627-635.

Genovese, C. R., Lazar, N. A. ve Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*, 15(4), 870-878.

Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., ... & Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71(16), 1227-1234.

Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., ... & Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 55(3), 335-346.

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... & Manes, F. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014.

Grossman, M. (2010). Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nature Reviews Neurology*, 6(2), 88-97.

Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R. ve Engin, F. (2002). Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(4), 273-281.

Haass, C. ve Neumann, M. (2016). Frontotemporal dementia: from molecular mechanisms to therapy. *Journal of neurochemistry*, 138, 3-5.

Harciaiek, M. ve Kertesz, A. (2011). Primary progressive aphasia and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. *Neuropsychology Review*, 21(3), 271.

Hodges, J. R. ve Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *The Lancet Neurology*, 6(11), 1004-1014.

Huetting, F., Rommers, J. ve Meyer, A. S. (2011). Using the visual world paradigm to study language processing: A review and critical evaluation. *Acta Psychologica*, 137(2), 151–171.

Huetting, F., Quinlan, P. T., McDonald, S. A. ve Altmann, G. T. M. (2006). Models of highdimensional semantic space predict language-mediated eye movements in the visual world. *Acta Psychologica*, 121(1), 65–80.

Iordanescu, L., Grabowecky, M. ve Suzuki, S. (2011). Object-based auditory facilitation of visual search for pictures and words with frequent and rare targets. *Acta Psychologica*, 137(2), 252-259

Kaplan, E. F., Goodglass, H. ve Weintraub, S. (1978). *The Boston Naming Test*. Boston: E. F. Kaplan & H. Goodglass.

Karakaş, S., Erdoğan Bakar, E. ve Doğutepe Dinçer, E. (2013). BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları BİLNOT Yetişkin, Konya. Eğitim Yayınevi.

Kertesz, A., Jesso, S., Harciarek, M., Blair, M. ve McMonagle, P. (2010). What is semantic dementia?: a cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Archives of neurology*, 67(4), 483-489.

Kertesz, A., Davidson, W., McCabe, P., Takagi, K. ve Munoz, D. (2003). Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 9(5), 710.

Keskinkılıç, C. (2008). Standardization of Benton face recognition test in a Turkish normal adult population. *Turkish Journal of Neurology*, 14(3), 179-190.

Kudiaki, Ç. ve Aslan, A. (2007). The three words–three shapes test: normative data for the Turkish elderly. *Archives of clinical neuropsychology*, 22(5), 637-645.

Kudiaki, Ç., Aslan, A., & Dinc, D. (2018). Comparison of the original and parallel forms of the three words-three Shapes test. *Turk J Neurol*, 24(3), 252-258.

Kurt, M. (1998). Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı nöropsikolojik testlerin faktör yapısının incelenmesi. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Ankara, Hacettepe Üniversitesi.

Kurt, M. ve Karakaş, S. (2000). Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 8(4), 251-265.

Lambon Ralph, M. A. ve Patterson, K. (2008). Generalization and differentiation in semantic memory: insights from semantic dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 61-76.

Levin, H. S., Hamsher, K. D. S. ve Benton, A. L. (1975). A short form of the test of facial recognition for clinical use. *The Journal of Psychology*, 91(2), 223-228.

Leyton, C. E. ve Hodges, J. R. (2013). Towards a clearer definition of logopenic progressive aphasia. *Current neurology and neuroscience reports*, 13(11), 396.

Leyton, C. E., Landin-Romero, R., Liang, C. T., Burrell, J. R., Kumfor, F., Hodges, J. R. ve ark. (2019). Correlates of anomia in non-semantic variants of primary progressive aphasia converge over time. *Cortex*, 120, 201-211.

Lezak, M. D. (1976). *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.

Mann, D. M. A. ve Snowden, J. S. (2017). Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain Pathology*, 27(6), 723–736.

Matias-Guiu, J. A. ve García-Ramos, R. (2013). Primary progressive aphasia: from syndrome to disease. *Neurología (English Edition)*, 28(6), 366-374.

Maviş, İ. ve Toğram, B. (2009). Afazi Dil Değerlendirme Testi (ADD) kullanım yönergesi. *Ankara: Detay Yayınları*.

McCarthy, R. A. ve Warrington, E. K. (2013). Cognitive neuropsychology: A clinical introduction. *Academic press*.

Mesulam, M.-M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11(6), 592–598.

Mesulam, M. M. (1987). Primary progressive aphasia—differentiation from Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 22(4), 533-534.

Mesulam, M. (1990). Essentials of primary progressive aphasia. *Turkish Journal of Neurology*, 13(1), 52-67.

Mesulam, M. M. (2000). Principles of behavioral and cognitive neurology. Oxford University Press.

Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 49(4), 425-432.

Mesulam, M. M. (2003). Primary progressive aphasia—a language-based dementia. *New England Journal of Medicine*, 349(16), 1535-1542.

Mesulam, M. ve ark. (2009). Neurology of anomia in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain*, 132(9), 2553-2565.

Mesulam, M. M., Thompson, C. K., Weintraub, S. ve Rogalski, E. J. (2015). The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. *Brain*, 138(8), 2423-2437.

Mesulam, M. M. ve Weintraub, S. (2014). Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia? *Neurology*, 82(13), 1108–1109.

Mesulam, M. M., Wieneke, C., Hurley, R., Rademaker, A., Thompson, C. K., Weintraub, S. ve ark. (2013). Words and objects at the tip of the left temporal lobe in primary progressive aphasia. *Brain*, 136(2), 601-618.

Mesulam, M., Wieneke, C., Rogalski, E., Cobia, D., Thompson, C. ve Weintraub, S. (2009). Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Archives of neurology*, 66(12), 1545-1551.

Mesulam, M. M., Wieneke, C., Thompson, C., Rogalski, E. ve Weintraub, S. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*, 135(5), 1537-1553.

Meteyard, L. ve Patterson, K. (2009). The relation between content and structure in language production: An analysis of speech errors in semantic dementia. *Brain and language*, 110(3), 121-134.

Morrison, C. M. ve Ellis, A. W. (1995). Roles of word frequency and age of acquisition in word naming and lexical decision. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21(1), 116.

Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive psychology*, 9(3), 353-383.

Nelson, W. W. ve Loftus, G. R. (1980). The functional visual field during picture viewing. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 6(4), 391.

Nelson, M. J., Moeller, S., Basu, A., Christopher, L., Rogalski, E. J., Greicius, M. ve ark. (2020). Taxonomic Interference Associated with Phonemic Paraphasias in Agrammatic Primary Progressive Aphasia. *Cerebral Cortex*, 30(4), 2529-2541.

Nickels, L. ve Croot, K. (2014). Understanding and living with primary progressive aphasia: Current progress and challenges for the future. *Aphasiology*, 28(8-9), 885–899.

Ogar, J. M., Dronkers, N. F., Brambati, S. M., Miller, B. L. ve Gorno-Tempini, M. L. (2007). Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21(4), S23-S30.

Öktem, Ö. (1994). Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*, 9(33), 33-44.

Philips Medical Systems. Philips Achieva 3.0T with Quasar Dual gradients: product data January 2006. Best, the Netherlands: Philips Medical Systems, 2006; 7

Poppelreuter, W. (1917). *Die psychischen Schädigungen durch Kopfschuss im Kriege 1914/17: Die Herabsetzung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Arbeitswillens durch Hirnverletzung im Vergleich zu Normalen und Psychogenen* (Vol. 2). Voss

Raman, I., Raman, E. ve Mertan, B. (2014). A standardized set of 260 pictures for Turkish: Norms of name and image agreement, age of acquisition, visual complexity, and conceptual familiarity. *Behavior research methods*, 46(2), 588-595.

Reilly, J., Flurie, M. ve Ungrady, M. B. (2020). Eyetracking during picture naming predicts future vocabulary dropout in progressive anomia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1-19.

Reitan, R. M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of consulting psychology*, 19(5), 393.

Rogalski, E., Cobia, D., Harrison, T. M., Wieneke, C., Thompson, C. K., Weintraub, S. ve ark. (2011). Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. *Journal of Neuroscience*, 31(9), 3344-3350.

Rogalski, E., Cobia, D., Harrison, T. M., Wieneke, C., Weintraub, S. ve Mesulam, M. M. (2011). Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*, 76(21), 1804-1810.

Rogalski, E., Cobia, D., Martersteck, A., Rademaker, A., Wieneke, C., Weintraub, S. ve ark. (2014). Asymmetry of cortical decline in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*, 83(13), 1184-1191.

Rogalski, E. J., & Mesulam, M. M. (2009). Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA). *Current Alzheimer Research*, 6(4), 331-336.

Rogalski, E., Rademaker, A., Mesulam, M. ve Weintraub, S. (2008). Covert processing of words and pictures in nonsemantic variants of primary progressive aphasia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 22(4), 343..

Rohrer, J. D., Ridgway, G. R., Crutch, S. J., Hailstone, J., Goll, J. C., Clarkson, M. J. ve ark. (2010). Progressive logopenic/phonological aphasia: erosion of the language network. *Neuroimage*, 49(1), 984-993.

Rohrer, J. D., Rossor, M. N. ve Warren, J. D. (2012). Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiology of aging*, 33(4), 744-752.

Rohrer, J. D., Warren, J. D., Modat, M., Ridgway, G. R., Douiri, A., Rossor, M. N. ve ark. (2009). Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 72(18), 1562-1569.

Rossion, B. ve Pourtois, G. (2004). Revisiting Snodgrass and Vanderwart's object pictorial set: The role of surface detail in basic-level object recognition. *Perception*, 33(2), 217-236.

Saka, E. (2010). Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi: Deneyisel ve Genetik Bulgular. *Turkish Journal of Geriatrics*, 3, 21-26.

Sala, S. D., Laiacona, M., Trivelli, C. ve Spinnler, H. (1995). Poppelreuter-Ghent's overlapping figures test: its sensitivity to age, and its clinical use. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10(6), 511-534.

Sapolsky, D., Bakkour, A., Negreira, A., Nalipinski, P., Weintraub, S., Mesulam, M. M. ve ark. (2010). Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. *Neurology*, 75(4), 358-366.

Seçkin, M., Mesulam, M. M., Rademaker, A. W., Voss, J. L., Weintraub, S., Rogalski, E. J. ve ark. (2016). Eye movements as probes of lexico-semantic processing in a patient with primary progressive aphasia. *Neurocase*, 22(1), 65-75.

Seçkin, M., Mesulam, M. M., Voss, J. L., Huang, W., Rogalski, E. J., & Hurley, R. S. (2016). Am I looking at a cat or a dog? Gaze in the semantic variant of primary progressive aphasia is subject to excessive taxonomic capture. *Journal of neurolinguistics*, 37, 68-81.

Sells, R. ve Larner, A. J. (2011). The Poppelreuter figure visual perceptual function test for dementia diagnosis. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 15(2), 17-21.

Shewan, C. M. ve Kertesz, A. (1980). Reliability and Validity Characteristics of the Western Aphasia Battery (WAB). *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 45(3), 308.

Shulman, K. I., Shedletsky, R. ve Silver, I. L. (1986). The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. *International journal of geriatric psychiatry*, 1(2), 135-140..

Snodgrass, J. G. ve Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of experimental psychology: Human learning and memory*, 6(2), 174.

Strauss, E., Sherman, E. M. ve Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. American Chemical Society.

Székely, A. ve Bates, E. (2000). Objective visual complexity as a variable in studies of picture naming. *Center for Research in Language Newsletter*, 12(2), 3-33.

Tanenhaus, M. K., Spivey-Knowlton, M. J., Eberhard, K. M. ve Sedivy, J. C. (1995). Integration of visual and linguistic information in spoken language comprehension. *Science*, 268(5217), 1632-1634.

Teichmann, M., Kas, A., Boutet, C., Ferrieux, S., Nogues, M., Samri, D. ve ark. (2013). Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain*, 136(11), 3474-3488.

Thompson, C. K. ve Mack, J. E. (2014). Grammatical impairments in PPA. *Aphasiology*, 28(8-9), 1018-1037.

Thompson, C. K., Cho, S., Price, C., Wieneke, C., Bonakdarpour, B., Rogalski, E., ve ark. (2012). Semantic interference during object naming in agrammatic and logopenic primary progressive aphasia (PPA). *Brain and language*, 120(3), 237-250.

Thorpe, S. J., Gegenfurtner, K. R., Fabre-Thorpe, M. ve BuÈlthoff, H. H. (2001). Detection of animals in natural images using far peripheral vision. *European Journal of Neuroscience*, 14(5), 869-876.

Toğram, B. ve Maviş, İ. (2012). Afazi Dil Değerlendirme Testi'nin Geçerlik, Güvenirlik ve Standardizasyon Çalışması. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*, 18(3).

Ungrady, M. B., Flurie, M., Zuckerman, B., Mirman, D. ve Reilly, J. (2019). Naming & Knowing Revisited: Eyetracking Correlates of Anomia in Progressive Aphasia. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 354.

Wechsler, D. (1987). Wechsler Memory Scale Revised Manual. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.

Weintraub, S. ve Mesulam, M.M. (1985). Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. In M.M. Mesulam (Ed), *Principles of behavioral neurology*. Philadelphia: F.A Davis Company.

Weintraub, S., Mesulam, M. M., Wieneke, C., Rademaker, A., Rogalski, E. J. ve Thompson, C. K. (2009). The northwestern anagram test: measuring sentence production in primary progressive aphasia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 24(5), 408-416.

Weintraub, S., Peavy, G. M., O'Connor, M., Johnson, N. A., Acar, D., Sweeney, J. ve ark. (2000). Three words three shapes: a clinical test of memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(2), 267-278.

Weintraub, S., Rubin, N. P. ve Mesulam, M. M. (1990). Primary progressive aphasia: longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Archives of Neurology*, 47(12), 1329-1335.

Williams, B. W., Mack, W. ve Henderson, V. W. (1989). Boston naming test in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 27(8), 1073-1079.

Wilson, S. M., Henry, M. L., Besbris, M., Ogar, J. M., Dronkers, N. F., Jarrold, W. ve ark. (2010). Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain*, 133(7), 2069-2088.

Yarkoni, T., Balota, D. ve Yap, M. (2008). Moving beyond Coltheart's N: A new measure of orthographic similarity. *Psychonomic bulletin & review*, 15(5), 971-979.

Libre Office	Orta
FreeSurfer	İyi
PEBL	İyi
SuperLab	Orta
DataViewer	Çok İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PRİMER PROGRESİF AFAZİLİ HASTALARDA LEKSİKO-SEMANTİK SÜRECİN GÖZ İZLEME VE NÖROGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ_2

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 6	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.docstoc.com İnternet Kaynağı	% 1
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	TAHİROĞLU, Mustafa. "İlkokul sosyal bilgiler dersinde yardımseverlik değerinin geliştirilmesine yönelik performans görevi uygulaması", İletişim Hizmetleri, 2013. Yayın	<% 1
6	okul.selyam.net İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1