T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞI İÇİN YÜKSEK RİSK GRUBUNDA YER ALAN KİŞİLERİN KLİNİK VE NÖROGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mine Sezgin

DANIŞMAN

Doç. Dr. Başar Bilgiç

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren her zaman yanımda olan, tecrübe, bilgi ve birikimlerini her zaman benimle paylaşan başta Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr. Hakan Gürvit olmak üzere İTF Nöroloji Anabilim dalının tüm değerli öğretim üyelerine,

Aynı anda çok iyi bir klinisyen ve çok iyi bir araştırıcı olabilmenin imkanlı olduğunu gösteren, tez çalışması süresince ve diğer her konuda hep yanımda olan, yol gösteren, sabrı ve hoşgörüsü ile kendimi ifade etmeme her daim imkan veren ve analitik düşünmenin esas olduğunu öğreten, karşıma çıkardığı fırsatlar ile vizyonumu değiştiren saygıdeğer hocam ve *ağabeyim* Doç. Dr. Başar Bilgiç'e,

Desteğini ve birikimini olabilecek en dostane şekilde benimle paylaşan, tecrübesi ile hayatın her alanında yanımda olan çok değerli hocam ve *arkadaşım* Prof. Dr. Betül Baykan'a,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, engin bilgisi ile alana duyduğum ilgiyi her daim canlı tutan ve öğrencisi olduğum için hep çok şanslı hissettiğim sevgili danışman hocam Prof. Dr. Haşmet Hanağası'na,

Özgürlükçü ve adilane yaklaşımı ile kliniğimizi eşi bulunmaz bir yer haline getiren, mimarı olduğu Perşembe toplantıları ve erişilmez bilgi birikimi ile asistanlık eğitimimi aynı zamanda entellektüel bir macera haline getiren Prof. Dr. Hakan Gürvit'e –iki kez-,

Eğitimim süresince bana katkıları sonsuz olan, anlayışları ve dostça tavırları için minnettar olduğum Prof. Dr. Yeşim Parman, Prof. Dr. Nerses Bebek, Doç. Dr. Murat Kürtüncü, Doç. Dr. Elif Kocasoy Orhan ve Doç. Dr. Hacer Durmuş'a

Asistanlık süresi boyunca ve sonrasında hep beraber olduğumuz çok değerli dostlarım Bedia Samancı, Çağrı Ulukan, Güneş Altıokka Uzun, Serkan Emekli, Erdi Şahin, Arman Çakar, Merih Karbay ve Devlet Khalilov olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışma süresince bize Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Laboratuvarının kapılarını açan, sonsuz destek, özveri ve eşsiz katkıları için Prof. Dr. Tamer Demiralp, Ani Kicik, Elif Kurt, Çiğdem Ulaşoğlu, Kardelen Eryürek ve Ali Bayram'a,

Bu çalışmanın gerçekleşmesine imkan veren ve bilgi paylaşımda bulunan İTF Çocuk Metabolizma Kliniğine, genetik analizlerin gerçekleştiği İTF Genetik Laboratuvarına,

Klinikte birlikte görev aldığımız, çalışmamıza değerli vakitlerini de ayıran başta Gülnür Evmek olmak üzere, tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca koşulsuz sevgi ve destekleri ile yanımda olan, bana yaşamı sevmeyi ve direngenliği öğreten annem ve biricik kız kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Mine Sezgin/İstanbul 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ... **ii**

İÇİNDEKİLER ... **iii**

ŞEKİL LİSTESİ ... **v**

TABLO LİSTESİ ... **vi**

KISALTMALAR ... **vii**

ÖZET ... **1**

SUMMARY ... **3**

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER ... **5**

1.1. Parkinson Hastalığı ... 5

1.1.1. Parkinson Hastalığı kısa tarihçesi ... 5

1.1.2. PH'nın Epidemiyolojisi ve Demografisi ... 5

1.1.3. PH Patofizyolojisi ... 6

1.1.4.PH'nın Klinik Özellikler ... 8

1.1.5. PH'nın Tanı Kriterleri ... 10

1.2. PH da Nörogörüntüleme ... 11

1.2.1. Dinlenim Durumu Ağları ... 14

1.2.2. Fonksiyonel Bağlantısallık ... 14

1.2.3. PH'da fMRG çalışmaları ... 15

1.3. PH ve *GBA* geni ilişkisi ... 16

1.3.1 *GBA* mutasyonu ile giden PH'da klinik özellikler ... 17

2. AMAÇLAR ... **19**

3. GEREÇ VE YÖNTEM ... **20**

3.1.Örneklem ... 20

3.1.1. Kontrol Grubu ... 20

3.2.Verilerin toplanması ... 21

3.2.1. Klinik Görüşme ... 21

3.2.2. Standardize Mini Mental Test/ Minimental Durum Değerlendirmesi Testi ... 21

3.2.3. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ... 21

3.3. Genetik Analiz 21
3.3.1. Kan örneklerinin toplanması 21
3.3.2 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Solüsyon Hazırlanması 21
3.3.3-Dizi PZR Reaksiyonu 23
3.3.4-Kapiller Elektroforez 24
3.3.5-Kapiller Elektroforez Sonuçları ve Değerlendirmeleri 24
3.4. MRG incelemesinin yapılması 25
3.4.1. fMRG Kayıt Sistemi 25
3.4.2. Anatomik Verilerin Toplanması 25
3.4.3. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Toplanması 25
3.5. Veri Analizi 25
3.5.1. Analiz Öncesi fonksiyonel görüntülerin ön işlenmesi 25
3.5.2. Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri 26
3.5.3. Bağımsız Bileşen Analizi 29
3.5.4. Ak Madde Lezyonlarının Değerlendirilmesi 29
3.6 İstatistiksel Değerlendirme 29
4. BULGULAR 31
4.1-Demografik veriler 31
4.2. Genetik Analiz 31
4.3-Klinik Sorgulama ve Klinik Değerlendirme Sonuçları 32
4.3.1. UPDRS Motor Bölüm değerlendirme Sonuçları 33
4.4. MRG Görüntüleme 33
4.4.1-Yapısal MRG 33
4.4.2 Fonksiyonel MRG 34
4.4.2.1. Bağımsız Bileşen Analizi 34
4.4.2.2. Fonksiyonel Bağlantısallık Analizlerinine Ait Bulgular 38
4.4.3. Ak Madde Lezyonlarının değerlendirilmesi 40
5. TARTIŞMA 41
5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları 47
6. SONUÇ 49
7. KAYNAKLAR 50

8. EKLER 59

Ek-1: Etik Kurul Onayı 59

Ek-2 Onam Formu 60

9. ÖZGEÇMİŞ. 62

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1- Tohum temelli fonksiyonellik analizi için belirlenen tohum bölgeleri 28
Şekil-2.İnsular ağ. 34
Şekil-3. Sensorimotor ağ 34
Şekil-4. Serebellar ağ 35
Şekil-5. Primer görsel ağ 35
Şekil-6. Görsel ağ 1 35
Şekil-7. Görsel ağ 2 35
Şekil-8.Yürütücü kontrol ağı: sağ frontoparyetal bileşen 36
Şekil-9..Dorsal dikkat ağı 36
Şekil-10. Olağan durum ağı Posterior singulat korteks bileşeni 36
Şekil-11.Yürütücü kontrol ağı sol frontoparyetal bileşen 36
Şekil-12. Olağan durum ağı posterior bileşen 37
Şekil-13. Dikkat çekerlik ağ 37
Şekil-14. Dil ağı 37
Şekil-15. Sol temporal bileşen 37
Şekil-16. Parahippokampal bileşen 38
Şekil-17. Olağan durum ağı 38
Şekil-18. Olağan durum ağı: prekuneal bileşen 38
Şekil-19. Sol posterior putamen tohumu fonksiyonel bağlantısallık analizi 39
Şekil-20. Sağ anterior putamen tohumu fonksiyonel bağlantısallık analizi 40

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo-1: Polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan GBA geni primerleri 22
Tablo-2: Demografik Veriler 31
Tablo-3: GBA grubundaki katılımcıların mutasyon analiz sonuçları 32
Tablo-4: Tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analiz sonuçları 39

KISALTMALAR

BBA : Bağımsız bileşen analizi

BG : bazal gangliya

BOLD : blood oxygen level dependent (kan oksijen seviyesine bağımlı)

DDA : Dinlenim durumu ağı

E : Erkek

FB : Fonksiyonel bağlantısallık

FDR : False discovery rate

fMRG : Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

GBA : Glukozil seramidaz beta

GIFT : Group ICA fMRI Toolbox

GPE : globus pallidus eksterna

GPİ : Globus pallidus interna

Het : Heterozigot

Hom : Homozigot

K : Kadın

MMSE : Standardize Mini Mental Testi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

n : sayı

NAA : N asetil aspartat

PH : Parkinson Hastalığı

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

REMBD : Rem uykusu davranış bozukluğu

SMA : Suplementer motor alan

SMP : İstatistiksel Parametrik Haritalama

Ss : Standart sapma

STN : Subtalamik nukleus

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

ÖZET

Parkinson Hastalığı için Yüksek Risk Grubunda Yer Alan Kişilerin Klinik ve Nörogörüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirilmesi

Amaç; Bu çalışmada, PH gelişimi için ciddi bir risk yaratan glukoserebrosidaz (*GBA)* heterozigot mutasyon taşıyıcıları ile bu mutasyonu taşımayan sağlıklı bireylerin fonksiyonel MRG aracılığı ile dinlenim durumu ağlarında farklılık gösterip göstermediği araştırılacaktır.

Hastalar ve yöntemler: Gaucher hastalığı tanısı kesinleşmiş hastaların heterozigot *GBA* mutasyonu taşıyıcısı olması beklenen asemptomatik 21 ebeveyni ile bu bireylere yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş sağlıklı 18 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik görüşme, nörolojik muayene, MMSE ve UPDRS testleri ile hastaların klinik ve demografik verileri değerlendirilmiştir. Ebeveynlerin serumlarından elde edilen DNA örneklerinde *GBA* geni analizleri yapılmıştır. Her iki gruba ait dinlenim durumu fonksiyonel MRG verileri veri güdülü yöntem ve tohum bazlı yöntemler ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: *GBA* grubunda yaş ortalaması 42.10 (±1.75), kontrol grubunda 43.17 (±2.03) idi. *GBA* grubunda 10 kadın (%47,6), 11 (%52.3) erkek; kontrol grubunda 9 (%50) kadın, 9 (%50) erkek katılımcı vardı. *GBA* heterozigot mutasyon taşıyan bireylerin MMSE skoru ortalaması 28.8 (±0.25), kontrol grubunda 29.9 (±0.05) idi. Her iki grup farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.00$). MRG analizine dahil edilen 18 bireyin 12'sinde (%63) heterozigot p.L483P; 5'inde (%32) heterozigot p.N409S; 1'inde (%5) heterozigot p.R392G mutasyonları saptandı. Her iki grup arasında bağımsız bileşen analizi ile DDA'ları arasında fark bulunmadı. Tohum temelli analiz ile *GBA* grubunda, sol posterior putamen ile sol postsantral girus, precuneus ve superior pariyetal lobul arasında fonksiyonel bağlantısallık (FB) artışı kontrol grubuna kıyasla anlamlıydı ($p_{FDR\text{-}düz}$=0.048). Sağ anterior putamen ile sol superior ve orta frontal giruslar arasında *GBA* grubunda kontrol grubuna kıyasla FB'ta anlamlı azalma saptandı ($p_{FDR\text{-}düz}$=0.016).

Sonuç: Asmptomatik GBA taşıyıcılarında striatuma atılan tohumlar ile olağan durum, sensorimotor ve eksekütif ağlarda bağlantısallık değişiklikleri izlenmiştir. Bu değişiklikler Parkinson hastalığının presemptomatik evresinde geniş ölçekli beyin ağlarındaki bozuklukların çok erken dönemde başladığını göstermektedir. Ağ analizleri dejeneratif

süreçlerin daha iyi anlaşılması için umud vaade eden yöntemler olduğu kadar riskli bireylerin taranmasına da yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, GBA, fonksiyonel MRG, fonksiyonel bağlantısallık, dinlenim durumu ağları

SUMMARY

Evaluation of High Risk Individuals for Parkinson's Disease with Clinical and Neuroimaging Methods

Aim: In this study, glucoserobrosidase (GBA) heterozygous mutation carriers, which poses a serious risk for PH development, will be investigated to determine whether differ in resting state networks (RSN) through functional MRI (fMRI).

Patients and methods: Twenty-one parents of confirmed Gaucher disease patients expected to have heterozygous GBA mutation and 18 healthy individuals matched with age and gender were included in the study. Clinical interviews, neurological examination, standardized mini mental test and UPDRS tests were used to assess the clinical and demographical data of the subjects. GBA genomic analyzes were performed on the DNA samples obtained from the sera. Resting state fMRI data of both groups were compared with data-driven and seed-based methods.

Findings: The mean age of the GBA group was 42.10 (± 1.75) and the control group was 43.17 (± 2.03). In the GBA group, 10 women (47.6%) and 11 (52.3%) were men. There were 9 (50%) female and 9 (50%) male participants in the control group. The mean MMSE score of individuals carrying the GBA heterozygous mutation was 28.8 (± 0.25) and 29.9 (± 0.05) in the control group. The difference between two groups was statistically significant (p <0.00). Heterozygous p.L483P mutation were detected in 12 (63%), heterozygous p.N409S in 5 (32%), and heterozygous p.R392G in 1 (5%) of the 18 subjects included in the fMRI analysis. There was no difference in RSN of the two groups with independent component analysis. In the GBA group with seed-based analysis, the increase in functional connectivity (FC) between left posterior putamen and the left ventricular gyrus, precuneus, and superior parietal lobule was significant compared to the control group ($p_{FDRcor-}$= 0.048). There was a significant decrease in FC between the right anterior putamen and the left superior and middle frontal recesses in the GBA group compared to the control group ($p_{FDR-cor}$= 0.016).

Conclusion: Connectivity changes were observed in the default mode, sensorimotor and executive networks with using striatal seeds in asymptomatic GBA carriers These changes indicate that connectivity alterations in large-scale brain networks begin in the very early stage of presymptomatic Parkinson's disease. Network analysis can help screen for

individuals at risk and can be a possible method for better understanding of neurodegenerative processes.

Key words: Parkinson's Disease, GBA, functional MRI, functional connectivity, resting state networks

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1 Parkinson Hastalığı

1.1.1 Parkinson Hastalığının kısa tarihçesi

James Parkinson, "Shaking Palsy" isimli monografını 1817 yılında yayımlamış ve bu monografta hastalığın birçok klinik özelliğini tanımlanmıştır. (1) 1912 yılında Fritz Jakob Heinrich Lewy, Parkinson Hastalığı'nın (PH) patolojik karakteristik bulgusu olan Lewy Cisimciklerini göstermiştir. Nikolaevich Tretiakoff, histopatolojik olarak daha önce vagusun dorsal motor nükleusu, Meynert'in bazal nükleusu, globus pallidus, talamusun lateral ve perviventriküler nükleuslarında tanımlanan Lewy cisimciklerinin substantia nigrada da bulunduğunu göstermiştir. (2,3) Bu bulgunun ardından substantia nigra dejenerasyonunun parkinsonizme neden olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır. Yaklaşık 40 yıl sonra, striatumda dopamin seviyesinin azalmış olduğu anlaşılmış ve takiben geliştirilen levodopa molekülünün parkinsonizm semptomlarında kısmi düzelmeler sağladığı klinik olarak pek çok hastada gözlemlenmiştir.

Moleküler ve hücre düzeyindeki araştırma teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte 1997 yılında alfasinuklein proteinin Lewy cisimciklerini oluşturan kor yapının parçası olduğu, bunun ardından da alfasinükleini kodlayan SNCA geni ile PH arasındaki ilişki gösterilmiştir. 1998'de PH'da Parkin gen mutasyonlarının saptanmasının ardından (4), PH patofizyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığını gösteren araştırmalar birbirini takip etmiş ve uzun yıllar sporadik bir hastalık olarak kabul edilen PH'nın genetik bir alt grubunun olduğu anlaşılmıştır. Bunun ardından da LRRK2, MAPT, PINK2, GBA genlerindeki mutasyonların hastalığa yatkınlık yarattığı ortaya konmuştur. (5)

1.1.2. PH'nın epidemiyolojisi ve demografisi

PH tüm dünyada nörodejeneratif hastalıklar arasında ikinci sıklıkla görülmektedir. PH'nın tüm dünyadaki prevelansı 360/100.000, insidansı 18/100.000'dir. (6) Türkiye'de, 2013 yılında yayınlanan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk faktörleri çalışmasında PH'nın tüm populasyondaki sıklığı %0,3; 65 yaş üzeri popülasyondaki sıklığı ise %2 olarak bulunmuştur. (7)

PH'nın görülme sıklığı yaş ile artmaktadır. Dünyada 85 yaş üstü popülasyonda görülme sıklığı %4-5'e kadar çıkmaktadır. PH olgularının %90'ı sporadiktir. Hastalığın başlangıç yaşı düştükçe sporadik PH görülme sıklığı azalır.(8) Başlangıç yaşı 50 yaş altında olan hasta grubunda genetik nedenler ön plana çıkmaya başlar.

PH'nın kadın ve erkek cinsiyetler arasında dağılımını inceleyen pek çok epidemiyolojik araştırma mevcuttur. Bu araştırmaların büyük kısmında PH riskinin her iki cinsiyet için de benzer olduğu görülmüştür. (6)

Sigara, alkol ve kafein tüketim alışkanlıkları ile PH ilişkisi uzun yıllardır pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Literatürde birbiri ile çelişen çalışmalar bulunmaktadır ancak pek çok araştırmaya göre sigara ve kafein tüketimi PH riskini azaltmaktadır.

Toplum sağlığını tehdit eden bir diğer konu olan demir, mangan, kurşun, bakır ve alüminyum gibi ağır metal maruziyetinin PH riskini arttırdığı gösterilmesine rağmen yeterince güçlü bilimsel epidemiyolojik kanıt henüz ortaya konmamıştır. (6)

1.1.3-PH Patofizyolojisi

PH, motor ve non-motor semptomları ile pek çok sistemi birlikte tutan progresif ve nörodejeneratif bir hastalıktır. PH, hareketin başlatılması, sonlandırılması, amplitüdünün ve hızının ayarlanmasında görevli olan bazal gangliya (BG) yapılarını etkilemektedir. BG, serebellumun derininde gri maddeden oluşan, 5 anatomik yapının histokimyasal ve fonksiyonel ilişki içinde bulunduğu bir bütün olarak değerlendirilmektedir. Putamen, kaudat nükleus, globul pallidus interna, globus pallidus eksterna, substansia nigra ve subtalamik nükleus, bazal gangliayı oluşturan ana bileşenlerdir. Putamen ve globus pallidus birlikte striatum ismi ile anılmaktadır.

BG kendi alt bileşenleri arasında ve beynin korteks ve serebellum gibi diğer yapıları ile yoğun ve karmaşık bağlantılara sahiptir. Afferent bağlantıları, büyük ölçüde korteks, talamus, locus coeroleus ve raphe nükleustan kaynaklanmaktadır. Afferent bağlantılar esas olarak putamene projekte olmaktadır. BG efferent bağlantıları ise globus pallidus interna ile substansia nigradan kaynaklanmaktadır. Buradan doğan bağlantılar ise başlıca talamus ve pedinkülopontin nükleusa projekte olmaktadır.

BG hem kendi içinde hem de talamus ve korteks yapıların pek çok devrenin birlikte çalışması ile oluşan kompleks bir sistemdir. 1989'da Alexander ve ark. tarafından ortaya konulan ve hala kabul gören devreler modeline göre; okulomotor, motor, dorsolateral, lateral orbitofrontal ve limbik sistemleri içeren 5 ayrı kapalı devre sistemi bulunmaktadır. Her bazal ganglia devresi içinde benzer karmaşık bir yapılanmaya sahip olduğu bilinmektedir. Motor devrede klasik anlayışa göre direkt, indirekt ve hiperdirekt yolaklar tanımlanmıştır. (9)

Direkt yolakta serebral korteksteki nöronlar putamendeki nöronları aktive ederek, globus pallidus internanın inhibe edilmesi sağlar. Globus pallidus internanın (GPİ) talamus üzerindeki inhibisyonu, putamenden gelen inhibitor uyarılar ile baskılanır. Sonuç olarak

talamustan motor kortekslere aktivasyon yönünde uyarılar gider. Direkt yolağın ana çıktısının etkisi hareketin gerçekleşmesi, kolaylaşmasıdır.

İndirekt yolakta ise korteks tarafından uyarılan putamenden globus pallidus eksternaya (GPE) inhibisyon yönünde uyarı gider. GPE'nin inhibisyonu sonucu subtalamik nukleus (STN) üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve bu etki ile GPİ aktive olur, GPİ aktivasyonu sonrası talamusa inhibisyon yönünde uyarılar gider ve talamustan motor kortekslere giden çıktılar baskılanır. İndirekt yolağın nihai etkisi hareketin baskılanmasıdır. İndirekt yolağın etkisini kaybetmesi ile istemsiz hareketler (örneğin kore) gözlenir.

Beyindeki ana nörotransmitterlerden biri olan, hareketin oluşturulması ve planlanmasında aktif rol oynayan dopaminerjik sistem de, BG'daki direkt ve indirekt yolaklara göre farklılaşmıştır. Direkt yolakta D1 reseptörleri baskınken, indirekt yolakta D2 reseptörleri ön plandadır.

Bu teori bazı temel klinik antiteleri açıklamaya yardımcı olsa da PH'nın klinik özelliklerini tümünü açıklamada yetersizdir (örneğin diskinezi). PH'nın klasik motor bulguları olan rijidite, tremor, bradikinezi posterior putamendeki dopamin kaybı %60-70'e ulaştığında ortaya çıkar ve motor devre ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PH'da ana patolojik bulgu substantia nigradaki nöron kaybıdır. Substantia nigradaki nörodejenerasyon sonrası dopaminerjik nöron kaybı olur, bu kayıp neticesinde direkt indirekt yolaklar arasındaki ilişki indirekt yolak lehine ilerler ve bradikinezinin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

BG yapısını ve işleyişini açıklayamaya çalışan başka modeller de vardır. Bir diğer model olan merkez çevre modelinde devreler modeli baz alınmıştır. Merkez çekirdek GPİ'dir, indirek yolak ise inhibitör çevreyi oluşturur. (10) Bir diğer modelde ise BG'nın osilatuvar aktivitesi üzerinde durulur. GPİ, STN ve substantia nigrada B frekansındaki anormal ossilasyonların PH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (10) Subtalamik nükleusa uygulanmış derin beyin stimulasyonu tedavisi almış veya levodopa tedavisi almış hastalar ile tedavisiz hastaların STN, GPİ ve kortekstеki frekanslarının birbirinden farklı olduğu, tedavi altındaki gruplarda B band ossilasyonlarının 60-80 Hz aralığında olduğu gösterilmiştir. (11)

Hücresel düzeyde ise PH'nın nöropatolojik tanısında alfasinüklein immünopozitif Lewy nöritleri ve Lewy cisimcikleri önemli rol oynar. Lewy cisimcikleri, sinaptik bir protein olan alfasinüklein ve ubiquitin isimli proteinden zengin agretgatlardır. Ubiquitin monomerleri, hücredeki pek çok proteinin hücre içi trafiğini düzenlenmesinde ve yıkım yolaklarında rol alan küçük proteinlerdir. Lewy cisimcikleri PH için patognomonik değildir. Alfasinükleinin patolojik formları hücre içinde birikerek multimerize olur ve fibriller yapıda agregatlar oluşturur. Bu yapıların ekstraselüler salınımı inflamasyona, prion benzeri yayılıma neden

olur. Bu prion benzeri yayılımın Lewy cisimciklerinin yayılımına neden olduğu düşünülmektedir. (12) Ancak bu agregatların dağılımı çeşitli hastalık süreçlerinde ve hastalığın farklı evrelerinde değişkenlik göstermektedir. PH'da Lewy cisimcikleri, beyin sapında kolinerjik ve monoaminerjik nöronlarda, olfaktör sistemde, limbik sistemde ve neokortikal bölgelerde görülür. Alzheimer hastalığında ise daha çok limbik bölgelerde birikir. (13)

Alfasinüklein oluşumu ve yıkımına ilişkin yolaklar, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalar, oksidatif stres, kalsiyum homeostazındaki bozukluklar, aksonal transport ile ilişkili yolaklar PH patogenezinden sorumlu tutulan başlıca moleküler yollardır. (13)

Braak ve Braak yaptıkları sınıflandırma da nörodejenerasyonun vagal sinirin dorsal motor nükleusundan başladığını, asendan bir yol izleyerek beyin sapına yayıldığını, özellikle substantia nigra pars kompaktayı tutarak, daha sonra temporal mezokorteks, prefrontal korteks, korteks ve asosiasyon bölgelerine yayıldığını göstermiştir. Bu tutulum zaman içinde giderek artmakta ve belirli bir anatomik yolu izlemektedir. Bu evrelemeye göre PH'da 6 evre tanımlanmıştır. Evre 1'de medulla oblangatadaki dorsal IX ve X. motor nükleuslarda ya da intermediate retiküler zonda tutulum vardır. Evre 2'de lezyonlar kaudal raphe nükleusuna, gigantosellüler retiküler nükleusa ve coerulous-subcoeruleus kompleksine yayılmıştır. Yüzyılı aşkın süredir PH patogenezinden sorumlu tutulan substantia nigra pars kompakta tutulumu evre 3'te görülmektedir. Evre 4'te, kortikal etkilenme başlamıştır. Temporal mezokortekstekı transentorinal bölge ve allokorteks etkilenmişken, neokorteks korunmuştur. Evre 5'te prefrontal ve neokortekste sensoriyel assosiasyon alanlarının etkilendiği görülmektedir. Son evre olan 6. Evrede premotor alana ek olarak primer sensoriyel alan ve primer motor alanda da tutulum görülebilmektedir. (14)

Patolojik tutulma ilişkin verileri bir kısmı yeni fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile doğrulanmakta ve yeni bilgiler eklenmektedir. Bu bilgilere PH ve nörogörüntüleme bölümünde değinilecektir.

1.1.4 PH Klinik Özellikleri

PH tanısı halen klinik bir tanıdır. Tanı için bradikineziye ek olarak PH kardinal semptomları olarak kabul edilen, istirahat tremoru, rijidite ve postural instabilite bulgularından en az birinin daha bulunması gerekir. (15) Bradikinezi hareketin yavaşlaması ve tekrarlayan hareketlerde amplitüdün ve frekansının giderek azalması olarak tanımlanabilir.

Bradikinezi vücudun pek çok yerinde gözlenebilir; yüz ifadesinde donukluk, mimiklerde azalma (bradimimi) hastaları tanımada yardımcı olmaktadır. Mikrografi el yazısında küçülmeye verilen isimdir, PH'da görülen bir diğer bulgudur, kimi sadece el yazısında küçülme veya okunaksız yazma şikayetleri ile hekime başvurabilir.

Rijidite eklemin pasif hareketine karşı kaslarda oluşan direnç olarak tanımlanmaktadır. Rijidite günlük pratikte hastalar tarafından katılık olarak ifade edilmektedir. Rijiditenin hafif olduğu ya da bulunmadığı durumlarda, karşı taraftaki ekstremitenin hareketi ile birlikte muayene tekrar edildiğinde rijidite saptanabilir.

Rijidite eklem hareketlerinde kısıtlılığa neden olabilmektedir. Kimi olgularda aksiyel rijidite daha belirgindir. Rijidite ağrıya neden olabilir.

PH'nın en bilinen bulgularından biri tremordur. Hastaların %70'inde tremor görülmektedir. Distalden başlar, proksimale ve zaman içinde karşı tarafa yayılabilir. Frekansı 4-6 Hz'dir. El parmaklarında pronasyon-supinasyon ekseninde, PH için klasik olan istirahat halinde gözlenen tremor hap yapma tremoru olarak adlandırılmaktadır.

İstirahat tremoru dikkat gerektiren eylemlerde ya da sayı sayma gibi mental aktivitelerde artma eğilimindedir.

Postural instabilite hastanın yaşamını önemli ölçüde etkileyen bir diğer semptomdur. Hastalığın ileri evrelerinde görülmesi beklenmektedir. İlk yıllarda ortaya çıkan postural instabilte ve düşmeler parkinsonizm ile giden diğer nörodejeneratif hastalıkları akla getirmektedir.

Yürüyüş PH için hastalığın tüm evrelerinde farklı özellikler barındırmaktadır. Hastalığın başlangıcında kolların asosiye hareketlerinde bozulma, ellerdeki istirahat tremorunu yürürken belirginleşmesi gibi bulgular görülebilmektedir. Hastalık ilerledikçe hastanın postürü değişir, öne bazen yana doğru eğilir. Adım aralığı küçülür, dönüşler bir kaç adımda gerçekleştirilebilir. Daha ileri evrelerde yürümeyi başlatmada güçlük, donma, festinasyon gibi motor fenomenler tabloya eklenmektedir.

PH motor bulguları ile bilinen bir hastalık olsa da hastaların semptomları ortaya çıkmadan yıllar önce non-motor semptomların ortaya çıktığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Non-motor semptomlar, affektif bozukluklar, otonomik bozukluklar, kognitif disfonksiyon, yorgunluk, gastrointestinal sistem bulguları, uyku bozuklukları, duyu problemleri, üriner bozukluklar gibi pek çok sistemi ilgilendirmektedir. Tanı sırasında hastaların yaklaşık yarısında depresyon görülebilir. Anksiyete, apati ve anhedoni sıkça görülen diğer afektif bozukluklardır. (15)

Bradifreni, dikkat problemleri, kelime bulma güçlüğü ve bellek bozuklukları en sık görülen kognitif bozukluklardır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ileri evrelerde yürütücü işlev ve dikkat bozukluğunun ön planda olduğu demansiyel tablolar gelişmektedir.

Hastaların yaklaşık ¼'ünde artmış gündüz uykuluğu vardır. Yaklaşık %28 hastada Rem uykusu davranış bozukluğu (REMDB) ve canlı rüyalar görülür. (15)

Duysal bozukluklardan en sık bilineni koku duyusundaki kayıptır. Hastaların yaklaşık %46'sında koku duyusunda azalma (hiposmi) görülmektedir ve bu durum motor semptomlardan daha önce ortaya çıkmaktadır. Tat duyusu da hastaların %14'ünde azalmıştır. (15)

1.1.5 PH Tanı Kriterleri

PH tanısı yukarıda bahsedilen klinik bulgular ile konur. Tanı için asimetrik başlangıç önemlidir. Pek çok tanı kriteri tanımlanmıştır, tüm dünyada en sık kullanılan kriterlerden biri olan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tablo kriterlerine (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) göre 3 basamaklı bir değerlendirme ile tanı koyulmaktadır. İlk basamakta bradikineziye ek olarak; 4-6 Hz frekansında istirahat tremoru, rijidite ve postural instabilite bulgularından en az biri bulunmalıdır. İkinci basamakta şu durumların olmadığı gösterilmelidir;

-Tekrarlayan inmeler ile birlikte basamaksı parkinsonizm,

-Tekrarlayan kafa travması,

-Ensefalit öyküsü,

-Şikayetlerin başlangıcında nöroleptik kullanımı,

-Birden fazla etkilenmiş akraba (bu kriter son dönemde kullanılmamaktadır),

-Remisyon periyodlarının olması,

-Okülerjik krizler,

-Erken ve ağır otonomik tutulum,

-Dil, bellek ve praksi bozuklukları ile giden erken ağır demans tablosu,

-1-metil-4 fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) maruziyeti,

-3 yıl sonunda tek taraflı tutulumun devam etmesi,

-Yüksek doz levodopata cevapsızlık,

-Supranükleer bakış parezisi,

-Serebellar bulgular,

-Babinski bulgusu,

-Görüntülemede beyin tümörü veya komünikan hidrosefali saptanması.

Üçüncü basamakta destekleyici kriterlerden en az üçünün bulunması gerekmektedir. Bu kriterler; tek taraflı başlangıç, istirahat tremoru ile başlangıç, ilerleyici hastalık, başlangıç tarafında daha belirgin kötüleşme ile birlikte asimetrik tutulumun devam etmesi, levodopaya kesin cevap, levodopa ile indüklenen kore, levodopa cevabının en az 5 yıl olması, hastalık sürecinin 10 yıl ve fazlası olması olarak sıralanabilir.

PH tanısı koyarken dikkat edilmesi gereken kırmızı bayraklar; hastalık başlangıcında belirgin otonomik disfonksiyonun varlığı, hastalık başlangıcından itibaren simetrik tutulum, semptomların hızlıca kötüleşmesidir.

PH tanısı almış olguların %90'ı sporadiktir. Başlangıç yaşı <50 olan hastalarda genetik nedenleri düşünmek gerekmektedir.

1.2 PH'da Nörogörüntüleme

Günümüzde PH tanısı klinik bir tanı olarak değerlendirilmektedir. Görüntüleme yöntemleri, her hasta için tanı aşamasında gerekmemektedir. Görüntüleme yöntemleri parkinsonizme neden olan kitle, metabolik hastalıklar, ilaca bağlı parkinsonizm, normal basınçlı hidrosefali gibi ikincil durumları dışlamak için kullanılmaktadır. (16)

Son yıllarda artan bilgi birikimi ile hastalığın patofizyolojisini aydınlatmak ve biyobelirteç olarak kullanmak için ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. (17–19)

2011'de onay almış ve klinik kullanıma girmiş olan bir yöntem olan DAT-SPECT dopamin reseptörleri üzerinden değerlendirme yapmaya izin vermesi ile diğer yöntemlerden ayrılarak tanısal süreçlerde rol oynamaya başlamıştır. İyoflupan I-123 maddesi, presinaptik dopamin reseptörlerine bağlanarak striatumdaki dopamin seviyesi hakkında bilgi verir. Bu yöntem parkinsonizme neden olan nörodejeneratif süreçler arasında ayrım yapmaktan ziyade ilaca bağlı parkinsonizm ve esansiyel tremor gibi PH ile karışabilen diğer durumların ayrıcı tanısında ek bir bilgi kaynağı olarak kullanılmaktadır. (15)

Postsinaptik ve presinaptik reseptörleri hedefleyen radyonüklid maddeler yardımıyla nigrostriatal yollar ve bu yollarda bulunan dopaminerjik sistem Pozisyon emisyon tomografi (PET) ile değerlendirilmektedir. (20) PH'da putamen posterior bölümü anterior bölümden daha belirgin olmak üzere ^{18}F-dopa alımında azalma olduğu gösterilmiştir. (21) Bir başka çalışmada putamendeki ^{18}F-dopa alımınındaki azlığın motor bulguların ağırlığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. (22) Parkinsonizm ile giden hastalıkları ayırmak için FDG-PET'in kullanıldığı çalışmalarda subkortikal ve kortikal yapılardaki glukoz metabolizmasının hastalık gruplarında farklılık gösterdiği bildirilmiştir. (23)

MR traktografi beyaz maddedeki lifleri görüntülemeyi sağlayan bir yöntemdir. MR

traktografi ile PH'da substantia nigra ve putamen arasındaki bağlantının azaldığı gösterilmiştir. (24,25) 2017 yılında difüzyon tensor görüntüleme (DTG) çalışmalarını değerlendirlen bir meta analiz ile 1087 PH tanılı birey ile 768 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Substansiya nigra, korpus kallozum, singulat korteks ve temporal kortekste her iki grup arasında fraksiyonel anizotropi ve ortalama diffüzite değerlerinini farklı olduğu ancak bu değişkenliğin hastalık progresyonu ile korelasyon göstermediği gösterilmiştir. (26)

PH patolojisinde rol oynayan anatomik yapılara paralel olarak sıklıkla substantiya nigra (SN) ve bazal gangliya yapılarının değerlendirildiği gözlenmektedir. Minati ve ark., SN'da hacim kaybını göstermiştir. DTG ve konvansiyonel MR birlikte kullanılarak SN, pars retikülata ve pars kompakta parçalarına ayırılabilmektedir. (27) Castallenos ve ark., yaptıları çalışma ile PH 'nı sağlıklı bireylerden ayırmada SN pars kompaktadaki atrofinin, diğer subkortikal yapılar ile karşılaştırıldığında duyarlılığı en yüksek anatomik bölge olduğunu göstermiştir. (28)

Birden fazla görüntüleme yöntemini birlikte kullanıldığı çalışmalar nörodejeneratif süreçlere dair daha kapsamlı bilgiler verebilmektedir. MR relaksometri, DTI ve MR morfometreleri birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, PH grubunda kontrol grubuna göre substantia nigrada gri maddedeki demir birikimin bir göstergesi olan R2 değerlerinde artış ve substantia nigra ile talamusta fraksiyonel anizotropide azalma olduğu gösterilmiştir. Voksel bazlı analizlerde bu bulguları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışma ile farklı MR araçlarının birlikte kullanımı ile subkortikal yapıların özellikleri değerlendirerek, PH grubu ile sağlıklı bireyleri ayırmak mümkün olabileceği önerilmektedir. (29)

Bunu destekler nitelikte parkinsonizme neden olan diğer hastalıklar ile PH arasında ve PH ile sağlıklı bireylerarasında DTG yöntemlerini kullanarak ayrım yapılabileği öne sürülmektedir. (30–32)

Literatürde farklı çalışmalarda zaman zaman birbiri ile çelişen bulguların varlığı, hastalığın heterojenitesi ve kullanılan yazılım programlarının farklılığı ile açıklanmaktadır

MR spektroskopi, beyindeki N asetil aspartat (NAA), kolin, laktat, glutatyon, glutamin ve GABA gibi metabolitleri kantitatif olarak değerlendirmeye olanak veren bir yöntemdir. N asetil aspartatın nöronal metabolizma, kolin içeren bileşenlerin membran yenilenmesi ve inflamasyon, miyoinozitolün gliozis ve demiyelinazyon hakkında bilgi verdiği bilinmektedir. (20) PH'da NAA/kreatin oranında putamen ve globus pallidusta azalma ve SN'da artış olduğu gösterilmiştir. (33,34) SN'nın derindeki lokalizasyonu nedeniyle metabolit ölçümleri zorlayıcı olabilmektedir (17).

PH'da demir birikiminde artış olduğu bilinmektedir. Demir birikimi MR relaksometri ve SWI yöntemleri ile ölçülmektedir. (17)

MR volumetre analizi ile sağ temporal lob ak madde volümünde azalma olduğu putamen volümunun erken ve ileri evre PH'da azaldığı ve klinik bulguların ağırlığı ile putamen volümünde azalmanın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. (35) MR volumeteri analizi ile yapılan diğer çalışmalarda, PH'da sol inferior frontal girus, superior temporal girus, insula ve parietal bölgeler gibi kortikal yapılarda atrofi olduğu gösterilmiştir. (36,37) PH'da kortikal tutulum hastalığın ileri evrelerinde görüldüğü düşünülmektedir. Buna paralel olarak temporal korteks tutulumunun kognitif bozukluk ile ilişkili olduğu savunanan çalışmalar bulunmaktadır. (38) Kognitif olarak etkilenmemiş ve erken evre PH grubunda inferior frontal girus, pars triangularis, medial ve inferior oksipital girus, lingual ve fusiform girus, kalkarin sulkusta kortikal incelme olduğu gösterilmiştir. (39) Voksel bazlı morfometri ile PH'da kaudat ve putamen hacimlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. (40)

Genetik PH'da yapılan çalışmalar özellikle asemptomatik bireyler ile erken ve ileri evre hastaları karşılaştırma imkanı vermektedir. Parkin gen mutasyonu taşıyan bireyler ile yapılan bir çalışmada erken evre Parkin mutasyonun pozitif bireyler; erken başlangıçlı mutasyon negatif PH'ları, geç başlangıçlı mutasyon negatif PH'ları ve sağlıklı, mutasyon taşımayan bireyler ile karşılaştırılmıştır. Parkin mutasyonu taşıyan grupta BG yapılarındaki volum değişimlerinin daha belirgin olduğu bulunmuştur. (41)

Bir diğer görüntüleme yöntemi fMRG ile fonksiyonların gösterilmesi ve beynin içsel ağlarının görüntülenmesi amaçlanmaktadır. (17) fMRG noninaviz olması, radyasyon içermemesi nedeni klinik araştırmalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Aynı zamanda fMRG'nin, PET'e göre temporal ve spasyal çözünürlüğü daha fazladır. fMRG, BOLD (blood oxygenation level dependent) sinyali üzerinden bilgi verir. Bu sinyal kanın oksijenizasyon seviyesine bağlı olarak hemoglobin molekülünün farklı manyetik özellikte davranması ile oluşur. Nöronal ateşlenme ile mikro çevredeki elektrolit ve asit baz dengesinde değişiklikler vazodilatasyona neden olur. Böylece aktif olan bölgelere kan akımı artar. Aktif bölgelerdeki venöz uçtaki oksihemoglobin/deoksihemoglobin oranındaki artış BOLD sinyalindeki artışa neden olur, bu durum da T2 ağırlıklı sekanslarda sinyal artışı olarak kendini gösterir. Bu da beynin aktif olan çalışan bölgelerinde sinyal artışı anlamına gelmektedir. (42) Özetle BOLD sinyal artışı nöronal aktivasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

fMRG ile yapılan nörokognitif çalışmalarda ödev bazlı yaklaşım ve dinlenim durumu fMRG olmak üzere iki temel yaklaşım vardır. Dinlenim durumu fMRG'de görev bazlı fMRG'dan farklı olarak aktifleştirilmesi planlanan özel bir beyin bölgesi ve bunun için özel

olarak hazırlanmış bir deney düzeneği yoktur. Burada amaçlanan beynin içsel ağlarını görüntülemek ve bu ağların çeşitli klinik durumlardaki davranışlarını incelemektir. (43)

Dinlenim durumu görüntülemesi için kimi merkezlerde gözleri açık kimisinde gözler kapalı olarak planlanan bu çekimde hastalardan sakince ve mümkün olduğunca düşünmeden kalmaları istenir. Çekim bitiminde hastanın çekim süresince uyumadığından emin olunmalıdır. (43)

Uzun yıllar beynin dinlenim halinde aktif olmadığı düşünülmüştür. 2000'li yıllardan bu yana yapılan çalışmalar ile beynin dinlenim durumunda da aktif bölgelerinin olduğunu ve bu bölgelerin oldukça yüksek miktarda enerji tükettiğini göstermiştir. Dinlenim durumunda aktif olan bu bölgelerin herhangi bir görev ile, örneğin vizüel alanları içeren bir görev durumunda, aktivasyon halinin son bulması, yani ölçülebilir bir deaktivasyon göstermesi bu durumun bir diğer kanıtı olarak değerlendirilmektedir. (44,45)

1.2.1 *Dinlenim Durumu Ağları*

Dinlenim durumunda her hangi bir özel iş/görev yapılmazken, beynin anatomik olarak birbirinden uzak bölgeleri arasında organize olmuş, spontan/kendiliğinden, düşük frekanslı (0.01-0.1 Hz) BOLD sinyalindeki fluktuasyonlar/dalgalanmalar dinlenim durumu ağlarını oluşturur. BOLD sinyal fluktuasyonları yüksek derecede temporal korelasyon gösteren bölgeler bu nöral ağları gösterir. (45–47) Bu ağlar beyindeki fonksiyonel organizasyonu ve işleyişi anlamayı sağlarlar.

De Luca ve ark., probabalistik bağımsız bileşen analizi yöntemini kullanarak bu ağların fizyolojik, özellikle hemodinamik süreçlere bağlı artefaktların neden olduğu fluktuasyonlar olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada sağlıklı bireylerde tekrar edilebilir nitelikte, 5 ayrı paternde dinlenim durumu ağı (DDA) belirlenmiştir; DDA-1; ağırlıklı olarak oksipital ve temporoparitetal bölgelerin olduğu posteior ağ, DDA-2; prekuneus ve prefrontal lob ile parietal bölgelerin dahil olduğu posterior lateral ağ, DDA-3; talamus, hippokampüs ve presantral ve postsantral girusların dahil olduğu ağ, DDA-4: dorsal parietal ve lateral prefrontal korteksin dahil olduğu ağ ve DDA-5; inferior oksipital korteks, temporal ve prefrontal kortekslerin dahil olduğu ventral ağ olarak tanımlanmıştır. (48) Söz konusu ağlar farklı araştırma gruplarında farklı isimlerle anılabilmektedir. Primer vizüel, somatomotor ve işitsel ağların varlığı yenidoğanlarda da gösterilmiştir. (49)

1.2.2 Fonksiyonel Bağlantısallık

Beyinde birbirinden bağımsız konumlanmış farklı nöral sistemlerin operasyonel işbirliği içinde eşlenik olarak çalışması kabaca fonksiyonel bağlantısallık (FB) olarak

tanımlanabilir. (50) FB anatomik olarak birbirinden bağımsız bir iki ya da daha fazla zaman serilerinin (times series) istatistiksel olarak ilişkili ya da 'bağlantılı' olması olarak da tanımlanabilir. (51) Burada bilinmesi gereken bir diğer önemli bilgi FB'ın bir nedensellik ve yön ilişkisi ve bilgisi içermediğidir. FB'yi değerlendirmek için çeşitli istatistiksel yöntemler ve bu yöntemleri kullanan farklı yazılımlar mevcuttur (CONN vb).

FB, beyinde dinlenim durumundan veya görev bazlı veri setleri (event related or block design) gibi farklı koşullarda edinilmiş fMRG datasında değerlendirilebilir.

Tohum bazlı dinlenim durumu FB'da (seed based functional connectivity), araştırılması planlanan anatomik bölge tohum bölgesi olarak belirlenir. Tohum bölgesi olarak belirlenen bu anatomik bölgenin, belirlenen diğer tohum bölgeleri ya da beynin tüm diğer voksellerin BOLD sinyalleri, zaman serilerinin ve aralarındaki korelasyonun hesaplanması ile FB'ın değerlendirilmesi amaçlanır. (46)

1.2.3 PH'da fMRG Çalışmaları

MRG teknolojisindeki gelişmeler özellikle nörodejeneratif hastalıklarda patofizyolojik mekanizmaları anlama ve biyobelirteç geliştirme çabalarına hız kazandırmıştır.

Hacker ve ark (2012) çalışmasında PH tanısı almış bireyler kontrol grubu ile karşılaştırmıştır, tohum olarak belirlenen sol anterior putamen, sol posterior putamen ve sol kaudat nükleusun beyin sapı ile FB'ın azaldığını, sensorimotor ve vizüel korteks ile FB'ın arttığını göstermiştir. (52) Benzer şekilde bir başka çalışmada PH grubunda, kontrol grubuna göre putamen ve SMA arasında FB'da artış olduğu gösterilmiştir. (53)

Helmich ve ark. (2010) ise erken evre PH olgularında posterior putamen ile somatosensoriyel ve motor alanlar arasındaki FB'yı azalmış, anterior putamen ve motor bölgeler arasındak FB'nin arttığını bulmuştur. (54)

Wu ve ark., ise presensorimotor (preSMA) korteks ve motor kortekstеki FB'ı artmış, preSMA ile inferior parietal lobül, insula ve putamen arasındaki FB'ı azalmış olarak bulmuş ve bunun PH tanılı olgularda hareketi başlatma güçlüğü ile ilişkili olabileceğini tartışmıştır. (55)

Bir diğer çalışmada PH'lı bireylerde UPDRS skorları ile korele olarak subtalamik nükleus ve sensorimotor arasındaki FB'da artış bulunmuştur. (56)

Erken başlangıçlı PH tanılı bireylerde striatum ile sensorimotor korteks, medial frontal girus, superior ve inferior parietal lobüller arasındaki FB'nın arttığını bulmuştur. Geç başlangıçlı PH hastalarında serebellostriatal devrede FB artmış, striatum ve orbitofrontal girus arasında FB azalmış olarak bulunmuştur. Ayrıca erken başlangıç PH grubu ile kaduat ve

sensorimotor korteks arasındaki FB artışı ile UPDRS skorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Yazarlar erken başlangıçlı PH grubundaki bu bulguları, kompensatuar değişiklikler olarak değerlendirmiştir. Ayrıca erken başlangıçlı PH ile yaş cinsiyet eşlenik sağlıklı kontrollerde hem sağ hem sol anterior kaudat nükleusun bilateral postsantral ve presantral girus ile FB'ta artmış bulmuştur. (57)

Öte yandan levodopa tedavisi altında ileri evre PH tanılı olgular ile yapılan FB çalışmalarında, levodopanın uzun dönemde beynin tüm içsel ağlarını ve özellikle kortikostriatal bağlantıları değiştirebileceğini, bu nedenle ilaç kullanmayan ya da yaklaşık 12 saatlik ilaçsızlık durumundaki hastalarla çalışmanın önemli olduğunu vurgulanmıştır. (58)

PH'da motor semptomların dışındaki diğer bulgularını değerlendirmek için de çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle kognitif bozukluklar üzerinde durulmaktadır. Kaudat nükleusun başı PH'da kognitif semptomlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. (59)

Erken evre PH'da, BG'nin FB'ı motor disfonksiyon ve kognitif bozukluk ile bağlantılı olarak değişim göstermektedir. Daha ağır motor tutulumu olan hastalarda, anterior putamen ve beyin sapı arasındaki FB'nın azaldığı, özellikle bellek ve vizyospasyal domainleri içeren kognitif bozukluğu olan hastalarda dorsal kauadat ve sağ anterior singulat korteks arasındaki FB'nın arttığı gösterilmiştir. (59)

PH'nin heterojen kliniği ile hastalığın evresi ile ilişkili olarak nörogörüntüleme ve FB bilgileri değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte esas patolojik değişimlerin BG motor devreleri ve kortikostriatal ağlar arasında olduğu anlaşılmaktadır.

1.3 PH ve GBA geni ilişkisi

Glukozil seramidaz beta (*GBA*) geni 1. kromozomun uzun koluna (1q22) yerleşmiştir. Bu gen, 11 ekzon ve 10 introndan oluşmuştur. *GBA* geni, glukoserebrosidaz enzimini kodlamaktadır. Günümüzde *GBA* geninde 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu genin homozigot mutasyonunda bir lizozomal depo hastalığı olan Gaucher hastalığı görülmektedir. Karaciğer, kemik, kemik iliği gibi pek çok sistemi birden tutan Gaucher hastalığının nörolojik tutulumu olan ve olmayan farklı fenotipleri mevcuttur.

GBA genindeki mutasyonlar Gaucher hastalığı dışında PH ve Lewy Cisimcikli Demans tablolarına da yol açar. hem homozigot hem heterozigot *GBA* mutasyonlarının PH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (60)

PH hastalarında *GBA* mutasyonu görülme sıklığı popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. Schapira ve ark.'nın (2008) yaptığı çalışmada PH tanısı ile izlenen hastaların

yaklaşık %10-15 in *GBA* mutasyonu saptanmıştır. (61) *GBA* mutasyonlarını penetransı ve yaşam boyu PH gelişme riski yaşa göre değişiklik göstermektedir. Beavan and Schapira'ya göre 80 yaş üstü PH hastalarında *GBA* mutasyon sıklığı yaklaşık %30'dur. (62) Başka bir çalışmada ise PH populasyonunda *GBA* geninde mutasyon görülme sıklığı %3.72 ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında odds oranı 15'tir. (63)

PH'da nörodejenerasyona neden olan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasında *GBA* gen mutasyonları önemli rol oynamaktadır. Tayebi ve ark., Gaucher ve parkinsonizm ile takip edilen 4 hastanın postmortem beyin dokusu incelemeleri sonucunda substantia nigrada pigmente nöron kaybı ile Lewy cisimcikleri varlığını göstermiştir. (64)

GBA mutasyonu taşıdığı kanıtlanmış PH'larında postmortem analizlerde substansiya nigrada *GBA* enzim aktivitesinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. (65)

Glukoserebrosidaz enzim miktarındaki azalma, alfasinüklein depolanmasında artışa neden oluyor olabilir. (61) Glukoserebrosidazın substratı olan glukozilseramidin oligomerik alfasinüklein stabilizasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. (66) Wong ve ark., insan mezensefalon kültürlerinde yaptıkları çalışmada, B glukoserebrosidaz aktivitesindeki azalmanın alfasinüklein akümülasyonunu ve toksisitesini arttırdığını ve alfasinüklein artışının lizozomda B glukosidaz trafiğini bozarak lizozomal B glukosidaz aktivitesini azalttığını göstermiştir. Bu bulgular ışında glukoserebrosidaz enzimi ile alfasinüklein miktarları arasında resiprokal bir ilişki olduğu düşünülmektedir. (67)

1.3.1 *GBA* mutasyonu ile giden PH'da klinik özellikler

GBA mutasyonu ile giden PH klinik özelliklerine dair birbirinden farklı sonuçlara sahip pek çalışma bulunmaktadır.

Bir grup araştırmacıya göre, *GBA* mutasyonu ile giden PH ile idiyopatik PH'lar arasında patolojik, klinik ve tedavi açısından belirgin fark yoktur. (61,68) Ancak *GBA* ilişkili PH daha erken yaşta başladığını ve kognitif yıkım görülme riskinin bu bireylerde daha fazla olduğunu savunan çalışmalar vardır. (69) Alcalay ve ark., Gaucher hastalığına sahip olan bireyler ile *GBA* heterozigot mutasyon taşıyan bireyleri PH başlangıç yaşı açısından karşılaştırmıştır. Gaucher hastalığı olan bireylerde ortalama başlangıç yaşı 54.2 iken, *GBA* heterozigot mutasyon taşıyan bireylerde başlangıç yaşı 65.2 olarak bulunmuştur ($p=0.003$). (70) Bu görüşü destekleyen bir diğer çalışmada *GBA* mutasyonu taşıyan bireylerin, taşımayan bireylere göre Parkinson motor semptomlarının 6-7 yıl daha önce başladığı gösterilmiştir. (71)

Klinik olarak PH özelliği göstermeyen *GBA* homozigot ve heterozigot mutasyonu taşıyan bireyler; bu mutasyonları taşımayan bireyler ile karşılaştırıldığında koku duyusunda ve kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. (72) Benzer şekilde, *GBA* mutasyonu pozitif bireylerde, koku duyusu, kognitif fonksiyonlar ve REM uyku davranış bozukluğu parametrelerinde 2 yıllık takip sonucunda, kontrol grubuna göre belirgin kötüleşme olduğunu bulmuştur. (62)

Brockmann ve ark., 2015 yılında yaptıkları çalışmada *GBA* mutasyonu taşıyan ve taşımayan PH tanılı bireyleri 3 yıl izlemiştir. Bu izlem sonunda *GBA* mutasyonu taşıyan bireylerde UPDRS-III skorlarında ve Hoenh&Yahr evrelemesi *GBA* mutasyonu taşımayan bireylere göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir artış bulunmuştur. Aynı çalışmada *GBA* mutasyonu taşıyan bireylerin 3 yıl sonunda levodopa ihtiyaçlarının daha fazla olduğunu da gösterilmiştir. (73)

Pal ve ark., *GBA* mutasyonu taşıyan grupta; taşıyıcı olmayanlara göre kognitif bozukluk prevalansının daha yüksek olduğunu, var olan kognitif bozukluğun daha hızlı kötüleştiğini, görsel bellek görevlerinde daha belirgin bozukluk geliştirdiklerini, motor semptomlar açısından değerlendirildiğinde başlangıç bulgularının daha simetrik olabildiğini, motor fluktuasyon ve diskinezilerin daha erken görülebildiğini göstermiştir. (74)

GBA mutasyonu taşıyan PH tanılı bireylerde hastalık başlangıç yaşı daha erken, otonomik disfonksiyon, kognitif bozukluk ve nöropsikiyatrik bulgular gibi non-motor semptomlar daha ağır seyrettiği bulunmuştur. (73)

Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, *GBA* mutasyonu taşıyan bireylerde gelişen PH'ının ortalama 6-9 yıl önce başladığı, kognitif fonksiyonların hızlıca kötüleştiği, semptomatik tedavi için gereken Levodopa dozunun daha yüksek olduğu ve tedavi ile ortaya çıkan motor komplikasyonların daha sık olduğu görülmektedir.

2. AMAÇLAR

Bu çalışmada PH gelişimi için önemli bir risk faktörü olan asemptomatik *GBA* heterozigot mutasyon taşıyıcıları ile bu mutasyonu taşımayan sağlıklı bireylerin MRG aracılığı ile elde edilecek dinlenim durumu ağları karşılaştırılacaktır.

PH'da etkilendiği daha önceki bilimsel çalışmalarda gösterilmiş orta frontal girus, presantral girus, suplementer motor alan, supramarjinal girus, anguler girus, kaudat, anterior ve posterior putamen ve beyin sapı bölgeleri tohum bölgesi olarak belirlenecek ve belirlenen tohum bölgelerinin bu iki grup arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimleri araştırılacaktır.

Nörodejeneratif süreçler ile ilişkili olduğu düşünülen kortikostriatal bağlantısallıktaki erken değişikliklerin gösterilmesinin altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayacağı ve söz konusu değişikliklerin riskli bireylerin takibi ve tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Örneklem

Bu araştırmaya İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Metobolizma Anabilim Dalı tarafından takip edilen genetik analiz veya glukosererosidaz enzim düzeyi ile Gaucher hastalığı tanısı kesinleşmiş hastaların heterozigot *GBA* mutasyonu taşıyıcısı olması beklenen 21 ebeveyni ile bu bireylere yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş sağlıklı 18 birey dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden bireylerin ayrıntılı anamnezleri alınmış ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanmayan, yapılan değerlendirme sonucu Parkinson hastalığı tanısı almayan ve dışlama kriterlerini karşılamayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1 Kontrol Grubu

Hasta grubu için belirlenen bireylere yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş, bilinen herhangi sistemik ve nörolojik hastalığı olmayan, ailesinde Gaucher hastalığı veya ailesel PH hastası olmayan bireyler seçilmiştir. Bu bireyler onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2 Dışlama Kriterleri

Heterozigot taşıyıcı grup ile sağlıklı kontrol grubu için belirlenen dışlama kriterleri şunlardır:

1-Ciddi, bilinç kaybına neden olmuş kafa travması öyküsü olması,

2-Majör psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması,

3-Majör nörolojik hastalık öyküsü olması,

4-Alkol ve madde bağımlılığı öyküsü olması.

Bu kriterlere ek olarak, fonksiyonel görüntüleme analizlerini etkileyeceği için kontrol grubu için antidepresan kullanımı bir dışlama kriteri olarak alınmıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme için kontraendikasyon olan kardiyak pacemaker, intrakranyal anevrizma klipsleri, vücudun diğer bölgelerdeki metal protezler ve penil implant benzeri metal implantlara sahip bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Gebe ve emzirme dönemindeki bireyler de çalışmaya dahil edilmemiştir.

İki katılımcıya kapalı alanda kalma korkuları nedeniyle ve bir katılımcıya intrakranyal lezyon öyküsü nedeniyle MR çekimi yapılamamıştır.

3.2-Verilerin Toplanması

3.2.1-Klinik Görüşme

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ayrıntılı öyküleri alınmıştır. Sistemik ve nörolojik hastalık ve ameliyat geçmişi sorgulamaları yapılmış ve kullanılan ilaçlar ve madde kullanımı değerlendirilmiştir. Katılımcı ve katılımcı ailesinde nörodejeneratif hastalık öyküsü sorgulanmıştır.

3.2.2-Standardize Mini Mental Test/ Minimental Durum Değerlendirmesi Testi

Hem günlük klinik pratikte hem bilimsel çalışmalarda kullanılan, Güngen ve ark., (2002) yaptığı çalışma ile Türk toplumunda demans taramasında duyarlı ve özgül olduğu gösterilen Standardize Mini Mental Testi (SMMT-MMSE), çalışmaya katılan her bireye kognitif durum değerlendirmesi ve demans taraması için standart yönergeler verilerek uygulanmıştır.

3.2.3. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Parkinson hastalarının klinik değerlendirmesinde ve bilimsel araştırmalarda hastalığın seviyesine ilişkin bilgi veren Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) testi hastalığın klinik bulgularını niceliksel değerlere çevirmektedir. Dört ana kısımdan oluşmaktadır. Kognitif fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri, motor bulguları ve tedavi komplikasyonları gibi pek çok modaliteyi değerlendirmektedir. Çalışmamızda hastaların eksptramidal bulgularını değerlendirmek adına sadece 3. bölüm olan motor bulgular kısım kullanılmıştır.

3.3. Genetik Analiz

3.3.1 Kan örneklerinin toplanması

Genetik analiz için tüm katılımcılardan periferik kan örnekleri toplanmıştır. Kan örnekleri mor kapaklı tüplere (K_3EDTA) alınmıştır. Kapalı otomatik sistemde (MagNA Pure, Roch) DNA izolasyonları gerçekleştirilmiş, konsantrasyon ve saflık ölçümleri yapılarak -20°C'de dondurularak test için saklanmıştır.

3.3.2 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Solüsyon Hazırlanması

Her bir PZR reaksiyonu için 1X tampon solüsyonu [10X $(NH4)_2SO_4$] (ThermoScientific), 25 mM $MgCl_2$ (ThermoScientific), %0-10 DMSO (Biomatik Corporation), 200 µMdNTP (ThermoScientific), 0,2/0,5µM, ileri ve geri primerler ve 0.5 U

Taq polimeraz enzimi (ThermoScientific) ve 200 ng DNA kullanılmıştır ve bidistile su (dH_20) ile 50 µl'ye tamamlanarak hazırlanmıştır. Tüm çalışmalar buz üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her PZR çalışmasında amplifiye edilen her bir bölge DNA içermeyen kontrol PZR (negatif kontrol)'ı ile birlikte çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan primerler, çoğaltıkları ekzonlar ve sekansları tabloda yer almaktadır.

Tablo-1: Polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan GBA geni primerleri

İsim	Ekzon	Sekans
GBA-F1Y	Exon 2-3	5'-CAT TCT CCA TGC AAA TCT GTG TTC T-3'
GBA-R1		5'-CCA CTG CAC TCC AGC CCA-3'
GBA-F2Y	Exon 4-5	5'-CAT GCT GGC AAG GCA GGT-3'
GBA-R2		5'-GGG AGA TCA CAC CAC TGC ACT-3'
GBA- F2SEQ		5'-GGA GTT TCC CGC TGG GTA CT-3'
GBA-F3Y	Exon 6-8	5-GGG TTC AGG TGA TTC TCC TGT CT-3'
GBA-R3Y		5'-GGG TCA ACT GAT TCT CCC TTC TCA-3'
GBA-F3		5'- CAG GTG CCA GCC TCC ACA-3'
GBA-F3seq-1		5'-GAT GCA CTG GTT GGG CT-3'
GBA-F3seq-2		5'-CAG GTG TGA GCC ACC ACA-3'
GBA-F4Y	Exon 9-12	5'-GAG CGA GAC TCC ATC TCG A-3'
GBA-R4		5'- CGC ATG TTC ACA TAA GCA T-3'
GBA-F4seq-1		5'-CCT ACA ACA GGA ACT AGA-3'
GBA-F4seq-2		5'-GTG ACC CTT ACC TAC ACT CT-3'
GBA F4seq-3		5'-GGA GTT ATG GGG TGG GT-3'
GBA R4seq-4		5'-CTG GGA AGT GGG CTG AAG A-3'

PZR; 95°C de 10 dk denatürasyon, ardından 95°C de 30 sn denatürasyon, primerlerin Tm (Temparature of Melting)'e göre değişen 64°C den 52°C ye kadar ve 30 sn'lik bağlanma ısılarında ve 70°C de 45-90 sn (1 kb / 1 dk) uzama basamaklarından oluşan toplam 35-40 döngü ve son olarak 70°C de 10 dk lık uzama ile, PZR yöntemi kullanılarak, termal döngü cihazlarında (MJ Research PTC-200 ve DNA Engine-BIORAD-T100) gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon sonrasında PZR örneklerinden 5 µl alınarak, 50 baz çift (bç)'lik merdiven markörü (Sigma) paralelinde 8 µg/ml etidyum bromür içeren %1.2'likagaroz (Sigma) jelde, 1X TBE tamponunda, 120 V da, 20 dk yürütülerek beklenen bç uzunluğuna göre ayrılması sağlanmıştır. Ultraviyole ışık altında elde edilen bantlar görüntülendi ve kayıt edilmiştir.

PZR Saflaştırma işlemi için Exonuclease-I (Lot:00173016-Thermo Scientific) enzimi ve Rapid Alkaline Fosfataz (04898133001-Roche) enzimleri kullanılmıştır. Termal döngü cihazında PZR protokolü ile 37 °C de 15 dakika, 85°C de 15 dakika ardından 4°C ye getirilmiştir. Saflaştırılan ürünler cihazdan alınarak bir sonraki işlem için +4°C'de karanlıkta saklanmıştır.

3.3.3-Dizi PZR Reaksiyonu

PZR yöntemi ile çoğaltılan ve ardından saflaştırılan amplikonların dizi analizi, ABI3500 otomatik sekiz kapilerli elektroforezinde (AppliedBiosystem) gerçekleştirilmiştir.

Dizi analizi reaksiyonu, saflaştırılan PZR ürünleri ile termal döngü cihazında yapılmıştır. Çalışmaların tümü buz üzerinde gerçekleştirilmiştir.

5X tampon solüsyonu olan BigDye buffer (PZR için gerekli kimyasalları içerir), BigDye v3.1 (ddNTPleri ve AmpliTaq DNA polimeraz içermektedir), Primer (PZR da kullanılan primerlerden biri ya da iki çifti ayrı yönlü olarak (dizi okuma kalitesi için seçilir) saflaştırılmış, PZR ürünü ve dH_2O ilavesiyle final hacmi 10µl olacak şekilde plak (plate - USA Scientific-800-522-8477) üzerinde bir kuyucuğa bir ürün gelecek şekilde hazırlanmıştır. Karışım termal döngü cihazında yürütülmüştür. Protokol toplam 25 döngüde; 96°C de 10 sn ile denatürasyon, 50°C de 5 sn ile bağlanma ve 60°C de 4 dk ile sonlanma basamakları ile oluşturulmuştur. 4°C ye gelen cihazdan dizi reaksiyon ürünleri alınmıştır.

BigDye dizi reaksiyonu ürünlerinin kullanılmayan primer ve diğer reaktiflerden temizliği için plak içerisinde ürün başına 1 µl 125 mM EDTA, 1 µl 3M sodyum asetat ve 25 µl %100 etanol eklenmiştir. Plak alüminyum koruyucu yapışkan bantla (seal) kapatılarak oda ısısında 15 dakika beklenip ve 3810 rpm'de 45 dak. santrifüj yapılmıştır. Plak üzerindeki koruyucu yapışkan bant açılarak kuyucuk ağızları üste gelecek biçimde çevrilmiştir ve 1100 rpm'de 30 sn. kısa santrifüj yapılmıştır. Her bir kuyucuğa 35 µl %70'lik etanol eklenmiştir. Plak koruyucu yapışkan bant ile kapatılmış ve 3460 rpm'de 15 dak. santrifüj edilmiştir. Plak üzerindeki koruyucu yapışkan bant açılarak 1170 rpm'de 60 sn. kısa santrifüj yapılmıştır. Her bir kuyucuğa 10 µl injeksiyon buffer'ı [(dH_2O ya da HiDi formamid (Highly Deionized formamid)] eklenmiştir. Örnekler 95 °C de 5 dak.denatüre edildi, 2 dak. buz üzerinde bekletilmiş ve ABI3500'de yürütülmüştür.

3.3.4-Kapiller Elektroforez

Saflaştırılan örnekler ABI3500 cihazı için uygun olan plak (USA Scientific-800-522-8477) her bir kuyuya bir örnek gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Plak santrifüjünde (BIOSAN LMC300) 1200 RPM de 2 dakika çevrilmiştir. Santrifüj bitince, plak ABI3500 cihazına yerleştirilip yürütme işlemine geçilmiştir. Cihaz yürütme işleminde kalibrasyonu yapılmış dizileme boya seti olan Dyeset seçilmiştir.

Yürütme voltajı: 13,4 kVolts, ön yürütme voltajı: 15 kVolts, injeksiyon voltajı:1,6 kVolts, yürütme süresi:2.520 sn, ön yürütme süresi:180 sn, injeksiyon zamanı:8 sn ve veri gecikmesi (data delay): 250 sn. 'ye ayarlanarak ürünler yürütülmüştür.

3.3.5-Kapiller Elektroforez Sonuçları ve Değerlendirmeleri

Kapiller Elektroforezi sonucunda alınan piklerin rengine göre değerlendirme yapılmıştır. Elektroferogramda pik rengi, Adenin ise yeşil, Guanin ise siyah, Sitozin ise mavi ve Timin ise kırmızı ile gösterilmiştir.

Pikler ABI Sequencing Analysis v5.4 yazılım ve SeqScape v2.7 (ABI) programlarında bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu/index.html), Ensembl Genome Browser (http://www.ensembl.org/index.html) vb. Çeşitli web sitelerinden yararlanılmıştır.

SeqScape v2.7 programında analiz aşamasına geçmeden önce programa referans dizi yüklenmiştir ve tanıtılan transkriptin ekzon ve intronik bölgeleri program içerisinde gösterilmiştir. Dizileme işleminden sonra Fasta formatına alınan olgu dizisi programa yüklenmiştir ve analiz komutu verilmiştir. Bu işlemden sonra, olgu dizisinin hedef gen bölgesi üzerindeki yeri, dizilendiği primerin yönünün doğruluğu (ileri ya da geri primer veya her ikisi), saflaştırma kalitesi, dizilenen baz sayısı, görüntülenen pik kalitesi, pik yüksekliği ve arka alan kirliliği olup olmadığı kontrol edilerek değerlendirilmiştir. Belirtilen kontrollerden sonra herhangi birinde farklılık var ise çalışma PZR aşaması veya yeterli örnek mevcutsa, dizi saflaştırma aşamasından itibaren tekrarlanmıştır. SeqScape v2.7 programında analiz aşamasında, elde edilen olgu dizisi ile referans dizi karşılaştırılarak tanımlanmış değişimler NCBI Entrez SNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP),HGMD (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php) ve ENSEMBL GeneSNPView(www.ensembl.org/genesnpview) gibi veritabanları kullanılarak programda işaretlenmiştir.

3.4-MRG incelemesinin yapılması

3.4.1-fMRG Kayıt Sistemi

MRG kayıtları İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörobilim Birimi'nde bulunan 3 Tesla MRG cihazı (Philips-Achieva 3.0T Quasar Dual Gradient 32 kanal MR sistemi, Philips Healthcare, Best, Hollanda) ile yapılmıştır.

3.4.2-Anatomik Verilerin Toplanması

Anatomik görüntüler yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı 3D TFE sekansı ile alınmıştır. T1 ağırlıklı görüntüler içim toplam kayıt süresi 05:54.8 dakika, TR=8500 ms; TE=3900 ms; yatış açısı 8 derece; aksiyal kesit sayısı: 180; kesit kalınlığı:1 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 1 mm3; görüş alanı (field of view, FOV): 250 x 250 mm; veri toplama matrisi: 252 x 227 olarak belirlenmiştir.

3.4.3 Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme - Verilerinin Toplanması

Fonksiyonel imgeler T2* ağırlıklı eko-planar (echo planar imaging, EPI) FE sekansı ile alınmıştır. Toplam kayıt süresi 07:31.9 dakika, TR=2000 ms; TE=30 ms; yatış açısı 77 derece; aksiyal kesit sayısı: 36; kesit kalınlığı:4 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 2x2x4 mm^3; görüş alanı (FOV): 224x240 mm; veri toplama matrisi: 112 x 177 olarak belirlenmiştir.

Hastalardan çekim boyunca özel bir konuyu düşünmemeleri, hesap yapmamaları ve uyumamaları istenmiştir. Fonksiyonel çekim boyunca gözler kapalı tutulmuştur. Çekim sonunda, hastaların çekim sırasında uyumadıkları teyit edilmiştir.

3.5-Veri Analizi

3.5.1-Analiz Öncesi fonksiyonel görüntülerin ön işlenmesi

fMRG ile dinlenim durumunda toplanan görüntüler DİCOM formatından NiFTI formatına dönüştürülmüştür. Ön işleme için MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) (https://www.mathworks.com/products/matlab.html) ortamında çalışan SPM 8 (Statistical parametric mapping/İstatistiksel Parametrik Haritalama) (75) (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8) yazılımı kullanılmıştır.

Ön işleme basamakları amaçlanan analiz yöntemine göre değişkenlik gösterebilir. Çalışmamızda 5 basamaklı ön işleme şu sırayla uygulanmıştır;

1-Realignment/Sıralama: MR çekimi süresinde başın hareketsizce durması gerekmektedir. Sadece istemli hareketler değil, solunum ve dolaşım gibi fizyolojik süreçler de başın MR içinde hareket etmesine neden olmaktadır. Tüm bu hareketler görüntüleme süresi boyunca zaman içinde kaymalara neden olabilmektedir. Bu kaymaları en aza indirmek ve analizi güvenli hale getirebilmek için 'hareket düzeltmesi' yapılmaktadır. Her bir beyin kesitinin 3 translasyonel ve 3 rotasyonel eksendeki konumları hesaplanır ve bu hesaplamalar ile tüm kesitler bir referans görüntüye göre yeniden sıralanır. Böylece hareketin veri üzerindeki etkisinin en aza indirilmesi hedeflenmektedir. Referans görüntü olarak çoğunlukla elde edilen ilk kesit/görüntü seçilmektedir. Çalışmamızda her bir birey için translasyonel ve rotasyonel eksenlerdeki grafikler kontrol edilerek 2mm üzerinde sapma gösteren veriler çalışmaya dahil edilmemiştir.

2-Coregistration: Aynı bireye ait anatomik görüntüler ile fonksiyonel görüntülerin spasyal çözünürlükleri farklıdır. Analiz ve bu analizlerin yorumlanması için anatomik verinin referansına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu aşamada çözünürlükleri farklı bu iki veri grubu birbiri ile bağdaştırılmaktadır.

3-Segmentasyon: Beynin homojen olmayan yapısı gereği analize dahil olacak ve olmayacak bölümlerin belirlenmesi gerekmektedir. Beyinde hacim kaplayan 3 temel doku olan gri madde, ak madde ve beyin omurilik sıvısı, MR'daki sinyal özellikleri ile 'doku olasılık haritaları' (tissue probabilistic maps) kullanılarak ayrıştırılmaktadır.

4-Normalizasyon: Bu işlemin amacı bireylerin beyin şekil ve hacimlerindeki farklılıkları en aza indirmek ve gruplar arası karşılaştırmalara uygun hale getirmektir. Bu amaçla her bir bireye ait veri seti şablon beyin yardımıyla aynı ortak uzaya getirilmektedir. Çalışmamızda Montreal Enstitüsü tarafından oluşturulmuş ICBM 152 şablonu kullanılmıştır. Bunun için translasyonal, rotasyonel, pozisyonel değişiklikler uygulanmaktadır. İkinci aşamada ise daha ince ayar için 'nonlinear registration/ unwarping' uygulanmaktadır.

5-Smoothing/yumuşatma: Bu işlem ile her bir voksele ait sinyal, kendisinin ve komşusunun ortalaması ile düzeltilerek yeniden hesaplanmaktadır. Bunun için ham datanın Gaussion Fonksiyonu kullanılmaktadır. Smoothing ile gürültü azaltılarak sinyal/gürültü oranı arttırılmaktadır. Ayrıca bireyler arası anatomik farklılıkların mikroskobik düzlemde azaltılmasına katkıda bulunulmaktadır.

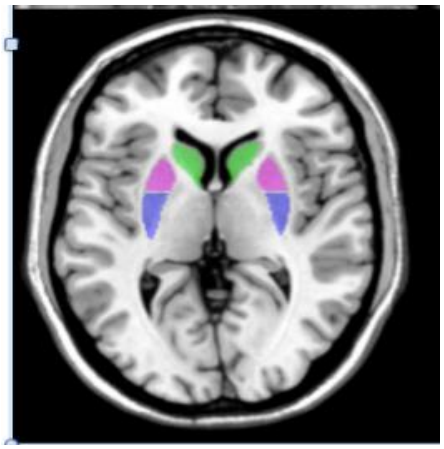
3.5.2-Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri

Tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizleri MATLAB (https://www.mathworks.com/products/matlab.html) ortamında CONN

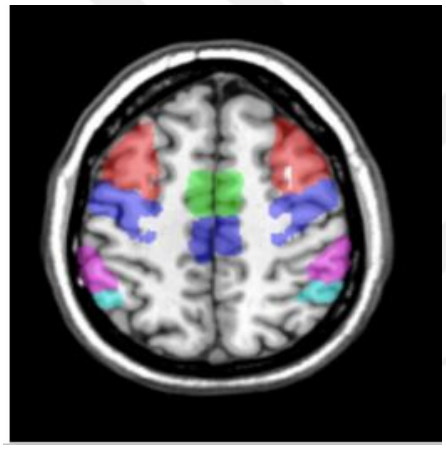
(https://www.nitrc.org/ projects/conn) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sağ ve sol orta frontal girus, presantral girus, suplementer motor alan, supramarjinal girus, anguler girus, kaudat, anterior ve posterior putamen ve beyin sapı olmak üzere toplam 17 adet tohum bölgesi (seed region) CONN içinde yer alan FSL Harward-Oxford Atlasına göre belirlenmiştir (Şekil 1). Fonksiyonel veri 0.01-0.1 Hz aralığında filtrelenmiş, ayrıca ak madde, serebrospinal sıvı, hareket parametreleri ve dinlenim koşulunun genel etkisinden kaynaklı karıştırıcı değişkenlerin etkisi veriden temizlenmiştir.

Seçilen her bir tohum bölgesi ile beyindeki diğer tüm voksellere ait ortalama zaman serileri arasındaki korelasyon katsayıları hesaplanmıştır ve gruplar arası karşılaştırmalarda kullanılmıştır. Grup karşılaştırmaları sonucunda, küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p<0,001$ ve küme düzeyinde FDR (false discovery rate) düzeltilmiş $p<0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren bulgular rapor edilmiştir.

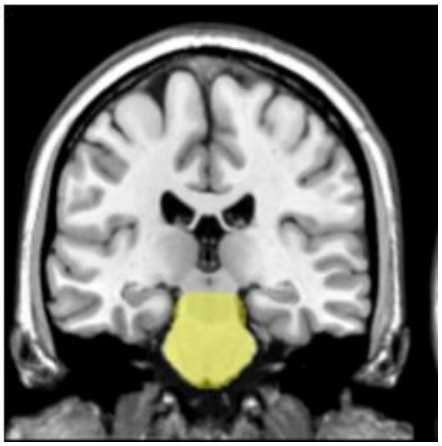
Şekil 1: Tohum temelli fonksiyonellik analizi için belirlenen tohum bölgeleri



- Yeşil: Kaudat nükleus
- Pembe: Putamen anterior
- Mor: Putamen posterior



- Kırmızı: Orta frontal girus
- Mor: Presantral girus
- Yeşil:Suplementer motor alan
- Pembe:Supramarjinal



- Sarı: Beyin sapı

3.5.3-Bağımsız Bileşen Analizi

Bağımsız bileşen analizi (BBA) belirlenmesi için "Group ICA fMRI Toolbox" (GIFT) yazılımı kullanılmıştır (Calhoun ve ark., 2001). (http://mialab.mrn.org/software/gift) GIFT yazılımı MATLAB bazlı çalışan ve SPM uyumlu olduğu için tercih edilmiştir.

Bu çalışmada, işlevsel veriler BBA analizi ile 30 bileşene ayrıştırılmıştır. Ayrıştırılan 30 bileşen içinden artefaktlar ve bilinen herhangi bir fonksiyonel ağı karşılamayan bileşenler çıkarılmıştır. Geriye kalan bileşenler gruplar arasında karşılaştırma için kullanılmıştır. Karşılaştırma işlemi aynı yazılımın ''SPM stats'' alt birimi/fonksiyonu kullanılarak yapılmıştır.

Birinci basamakta her bir grubun BBA'ları için tek örneklem t-testi uygulanmıştır. "t-test eşiği (t-test threshold) >6" olarak belirlenmiştir. Bu eşiği aşan değerler maske olarak kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar iki örneklem t testi ile gerçekleştirilmiştir.

3.5.4-Ak Madde Lezyonlarının Değerlendirilmesi

Fazekas skalası ak madde lezyonlarının değerlendirilmesi ve evrelenmesi için kullanılmaya başlanmıştır (76). Bu evrelemeye göre periventriküler ve derin ak madde lezyonları sayı ve dağılımlarına göre evrelenmiştir. Her iki gruptaki katılımcıların FLAIR sekanslarının aksiyel kesitleri Fazekas evrelemesine göre değerlendirilip grup karşılaştırmaları yapılmıştır.

Fazekas evrelemesi aşağıda özetlenmiştir;

A-Periventriküler ak madde lezyonları;

0= Yok

1= ''caps'' veya ince çizgi

2= Yumuşak halo

3= Düzensiz periventriküler derin ak maddeye de yayılmış sinyal artışları

B-Derin ak madde lezyonları

0= Yok

1= Noktasal odak

2= Konfuluens başlamış

3= Büyük konfüluant alanlar

3.6-İstatistiksel Değerlendirme

Demografik ve klinik verilerin değerlendirilmesi için SPSS *(Statistical Package For The Social Sciences)* versiyon 23 paket programı kullanılmıştır.

Normal dağılım değerlendirmesi için Kolmogov-Smirnov/ Shapiro Wilk testleri kullanılmıştır. Niceliksel verilerde verilerin normal dağılmadığı görülmüştür ve normal dağılmayan veri analizinde gruplar arası karşılaştırmalarda Man Whitney U testi kullanılmıştır.

Niteliksel verilerde KiKare testi kullanılmıştır, 2x2 tablolardaki değerlerden herhangi biri <5 olduğunda Fisher testi değerlendirmeye alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, *GBA* heterozigot mutasyon taşıyıcısı (*GBA* grubu) 21 birey ile yaş ve cinsiyet eşlenmiş 18 sağlıklı bireyin klinik özellikleri ile değerlendirilmiştir. *GBA* grubuna ait 21 bireyden 3'ü yukarıda belirtilmiş olan klostrofobi gibi kontraendikasyonlar nedeniyle fMRG değerlendirmesine dahil edilmemiştir.

4.1-Demografik veriler

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin yaş ortalaması 42.59 (±1.31) idi. Bu bireylerin 19'u kadın (%48,7) 20'si (%51.2) erkekti. *GBA* grubunda yaş ortalaması 42.10 (±1.75) idi. *GBA* grubundaki katılımcıların 10'u (%47,6) kadın, 11'i (%52.3) erkekti. Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 43.17 (±2.03) idi, bu gruptaki kadın katılımcı sayısı 9 (%50), erkek katılımcı sayısı 9 (%50) idi. Her iki grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. *GBA* grubundaki bireylerin ortalama eğitim yılı; 9.9 (±1.23), kontrol grubunun ortalama eğitim yılı 15.2 (±0.98) idi. İki grubun eğitim yılı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0.012). Demografik veriler Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Demografik Veriler

	GBA Grubu (n=21)	Kontrol grubu (n=18)	p
Yaş (ortalama, ss)	42.10 (±1.75)	43.17 (±2.03)	0.69
Cinsiyet (E;K) (sayı, yüzde)	11(%52.3);10	9(%50);9	0.88
Eğitim (ortalama, ss)	9.9 (±1.23)	15.2 (±0.98)	p=**0.012***

n: sayı, ss: Standart sapma, E: erkek, K: kadın *: istatistiksel olarak anlamlı

4.2. Genetik Analiz

Genetik analizler sonucunda *GBA* grubundaki 21 kişiden 2'sinin kan örneği teknik nedenlerle çalışılamamıştır. MRG analizine dahil edilen tüm bireyler heterozigot mutasyonu taşıyıcısı olarak bulunmuştur. Genetik analiz sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. İki kişide birden fazla mutasyon saptanmıştır. *GBA* mutasyon taşıyıcısı olan 19 kişiden 1'i homozigot 18'i heterozigot mutasyon taşıyıcı olarak saptanmıştır. Homozigot mutasyona sahip birey ve birden fazla mutasyonu olan birey klostrofobi nedeniyle MRG analizine dahil edilememiştir.

Genetik mutasyon analizi sonucunda 12 kişide heterozigot p.L483P mutasyonu; 5 kişide heterozigot p.N409S mutasyonu 1 kişide homozigot p.N409S mutasyonu; 1 kişide

heterozigot p.R392G mutasyonu saptanmıştır. Mutasyonlar %63'ü L483p, %32'si N409S ve %5'ini R392G mutasyonu olarak dağılmıştır.

Tablo-3: *GBA* grubundaki katılımcıların mutasyon analiz sonuçları

Taşıyıcı	cinsiyet	Mutasyon
#1	K	het.Ex10; c.1226A>G; p.N409S
#2	E	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
#3	K	het. Ex11 ; c.1448T>C; p.L483P
#4	K	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
#5	E	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
#6	E	het. Ex9; c.1174C>G; p.R392G
#7	E	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
#8	K	het. Ex11; c.1448T>C; p.L483P
#9	E	het. Ex11 ; c.1448T>C; p.L483P
#10	K	het. Ex11 ; c.1448T>C; p.L483P
#11	E	*
#12	K	het. Ex11 ; c.1448T>C; p.L483P het. Ex11; c.1483G>C; p.A495P het.Ex11;c.1483_1497delGCTGTTGTGGTCGTGinsCCTGTTGTGGTCGTC
#13	E	het. Ex11 ; c.1448T>C; p.L483P
#14	K	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S
#15	K	het. Ex11 ; c.1448T>C; p.L483P
#16	E	het. Ex11 ; c.1448T>C; p.L483P
#17	K	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S het. Ex11; c.1495G>A; p.V499M
#18	E	hom. Ex10; c.1226A>G; p.N409S hom. Ex11; c.1495G>A; p.V499M
#19	E	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S
#20	K	het. Ex10; c.1226A>G; p.N409S
#21	K	*

#; sayı E: erkek; K: kadın; het: heterozigot hom: homozigot

*Teknik veya kan problemleri nedeniyle çalışılamadı.

4.3-Klinik Sorgulama ve Klinik Değerlendirme Sonuçları

GBA geninde heterozigot mutasyon taşıyan 2 hastada postural tremor, 5 hastada Myerson bulgusu pozitif saptandı. Bu bulgular dışında tüm katılımcıların somatik nörolojik

muayenesi normal sınırlar içinde değerlendirildi. Tremor varlığı gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.49 Ki kare). Myerson bulgusu ise mutasyon taşıyan grupta daha sık olarak saptandı (p=0.035).

Katılımcılar klinik olarak Rem Uykusu Davranış Bozukluğu (REMDB), hiposmi, ortostatik hipotansiyon ve konstipasyon gibi otonom bulguların varlığı açısından değerlendirildi. Hiçbir katılımcıda bu bulgular saptanmadı.

GBA grubunda 2 kişinin ikinci derece akrabasında PH tanısı vardı. Beş kişinin birinci veya ikinci derece akrabalarında tremor öyküsü mevcuttu. İki kişinin ailesinde demans öyküsü vardı. Kontrol grubunda ise sadece bir kişi 2. derece akrabasında tremor varlığını bildirdi. Her iki grupta ailede tremor, ailede demans ve ailede PH sıklığı benzerdi (sırasıyla p=0.41; p=0.49 ;p=0.23). İstatistiksel olarak anlamlı bir farka yol açmamış olsa da *GBA* grubunda ailede tremor ve PH öyküsünün daha sık olduğu görülmekteydi.

Yapılan sorgulamada, *GBA* grubunda 6 kişi, kontrol grubunda 1 kişi unutkanlığı olduğunu belirtti. Unutkanlık bildiren katılımcı oranı iki grupta da benzerdi (p=0.98). *GBA* heterozigot mutasyon taşıyan bireylerin MMSE skoru ortalaması 28.8 (±0.25), kontrol grubundaki bireylerin ortalaması 29.9 (±0.05) olarak hesaplandı. Her iki grup ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.00). Her iki grup arasında MMSE skorları arasındaki farkın eğitim düzeylerindeki farklılık ile ilişkili olabileceği düşünüldü, eğitim yılları kovaryant alınarak analiz tekrar edildiğinde ilk sonuç ile benzer şeklinde her iki grup arasında MMSE test skorlarının anlamlı ölçüde farklı olduğu bulundu (p<0.00).

4.3.1-UPDRS Motor Bölüm değerlendirme Sonuçları

Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm katılımcıların yapılan değerlendirmeleri sonucunda sadece *GBA* mutasyon taşıyıcısı gruba dahil tek bir katılımcının UPDRS motor skoru tremor nedeniyle 3 olarak bulunmuştur. Diğer katılımcıların UPDRS motor bölüm skoru toplamı beklenen şekilde 0 olarak bulunmuştur.

4.4-MRG Görüntüleme

4.4.1-Yapısal MRG

Her iki gruba ait bireyler için yapısal MRG incelemeleri değerlendirilmiştir. Elde edilen 3-boyutlu T1 ve aksiyel plandaki FLAIR sekansındaki görüntülerde yapısal ve dekstruktif lezyon izlenmemiştir ve hareket artefktı mevcut değildi. Tüm katılımcılara ait veriler fonksiyonel analize uygun olarak değerlendirilmiştir.

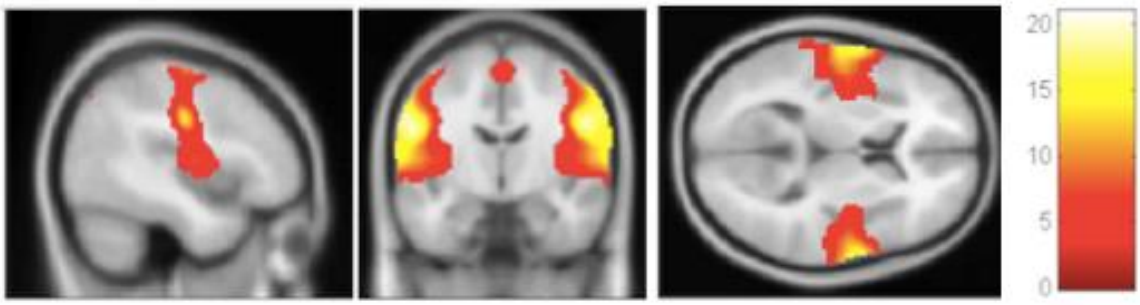
4.4.2 Fonksiyonel MRG

4.4.2.1-Bağımsız Bileşen Analizi

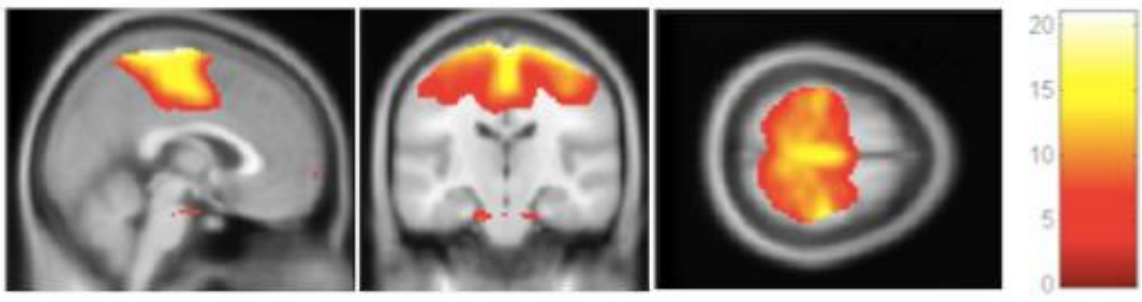
Her iki gruptaki hastaların dinlenim durumu fonksiyonel MRG'leri Bağımsız Bileşen Analizi (BBA) ile analiz edildi ve 30 adet bileşene ayrıldı. Artefaktlar değerlendirme dışında bırakıldığında 17 adet bileşen değerlendirmeye alındı. Söz konusu bileşenler; 1-İnsular ağ, 2-Sensorimotor ağ 3- Serebellar ağ, 4-Primer görsel ağ, 5- Görsel ağ 1, 6- Görsel ağ 2, 7-Yürütücü kontrol ağı: sağ frontoparyetal bileşen, 8-Dorsal dikkat ağı, 9- Olağan durum ağı posterior singulat korteks bileşeni, 10- Yürütücü kontrol ağı: sol frontoparyetal bileşen, 11-Olağan durum ağı posterior bileşen 12-Dikkat çekerlik ağı 13- Dil ağı 14-İşitsel ağ sol temporal bileşen 15- Olağan durum ağı parahippokampal bileşen 16-Olağan durum ağı 17-Olağan durum ağı prekuneal bileşen.

Heterozigot taşıyıcıları ve sağlıklı kontrol grubundaki bireyler arasında her bir bileşen için bağımsız t testi analizleri yapıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Değerlendirme kapsamına alınan bileşenler aşağıda şekillerde gösterilmişir:

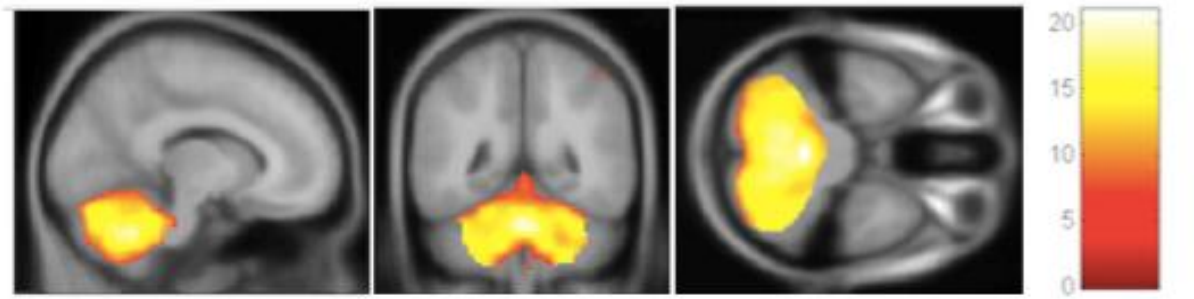
Şekil- 2: İnsular ağ



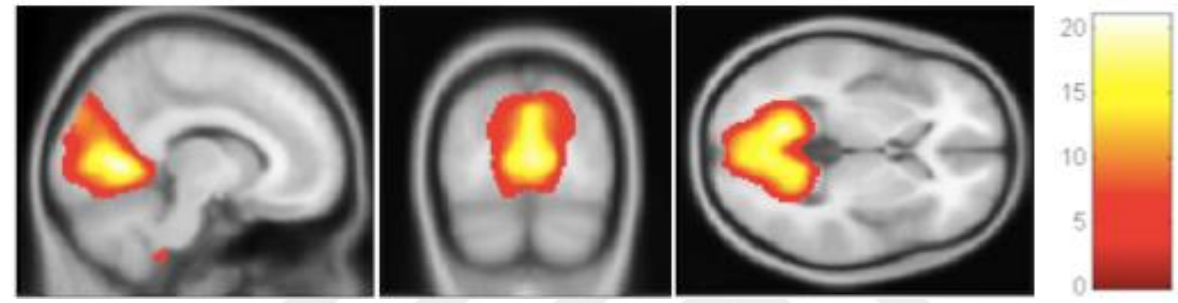
Şekil-3: Sensorimotor ağ



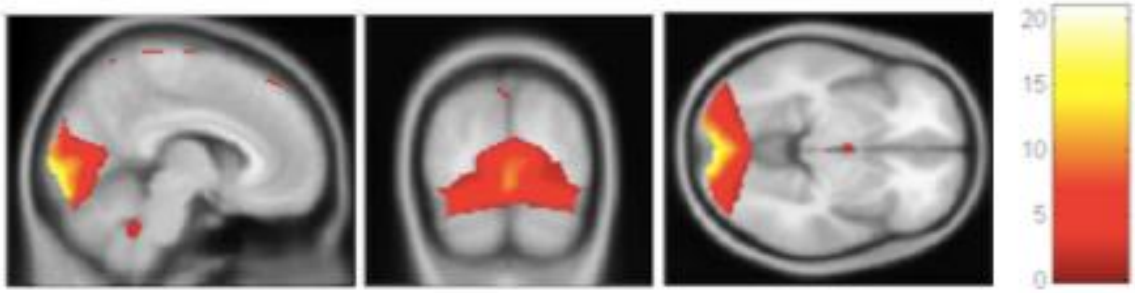
Şekil-4: Serebellar ağ



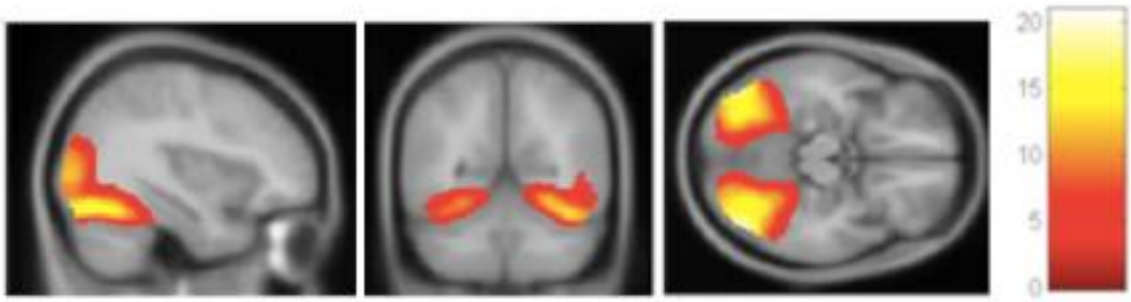
Şekil-5: Primer görsel ağ



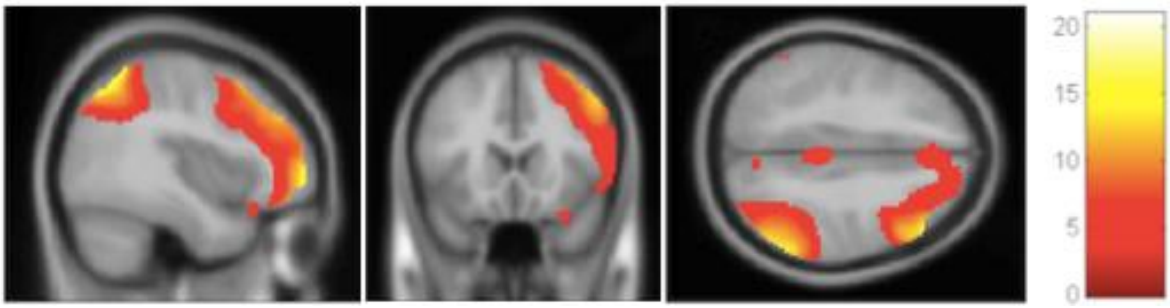
Şekil-6: Görsel ağ 1



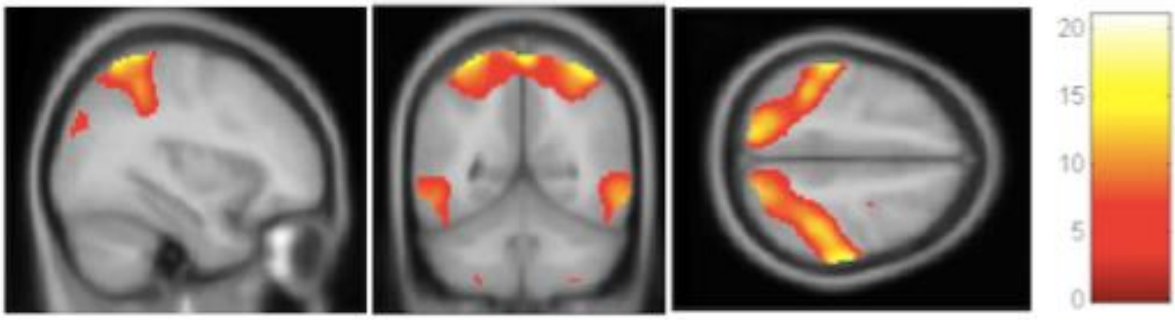
Şekil-7: Görsel ağ 2



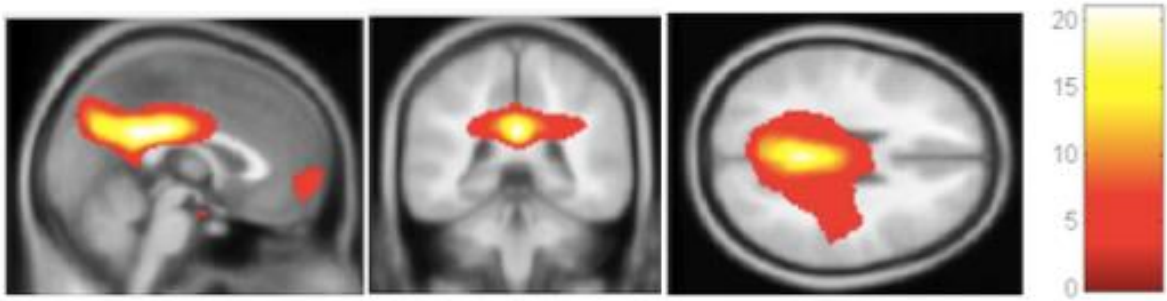
Şekil-8: Yürütücü kontrol ağı: sağ frontoparyetal bileşen



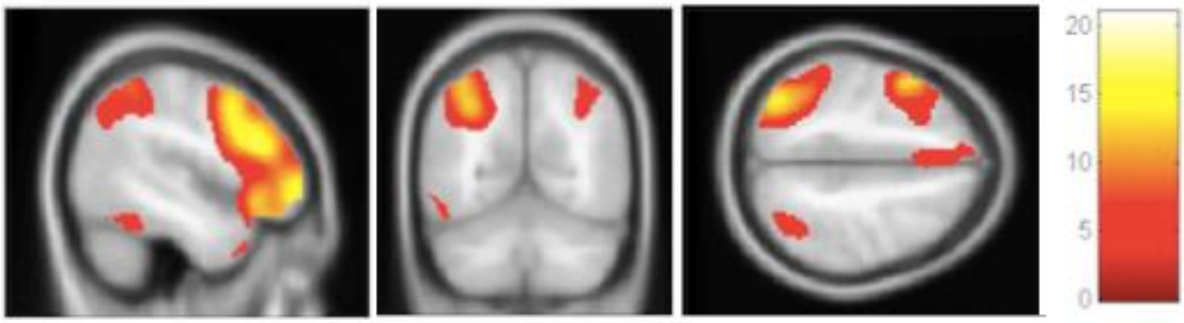
Şekil-9: Dorsal dikkat ağı



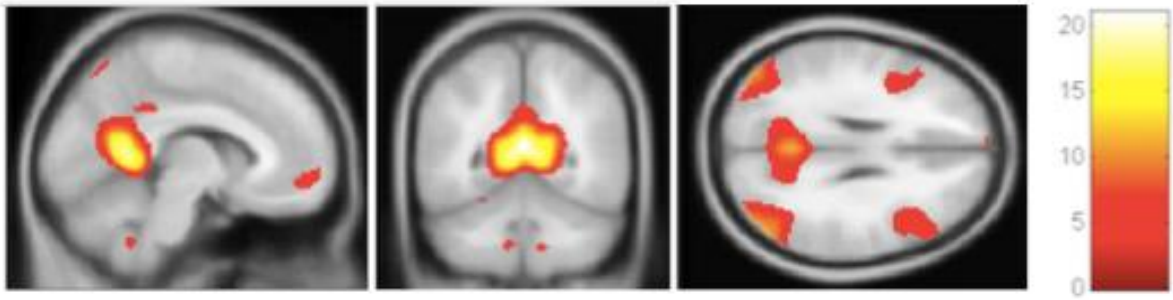
Şekil-10: Olağan durum ağı Posterior singulat korteks bileşeni



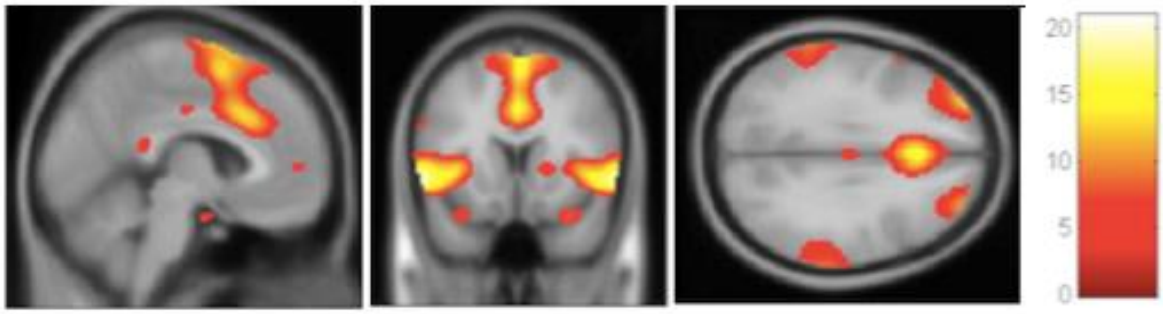
Şekil-11: Yürütücü kontrol ağı: sol frontoparyetal bileşen



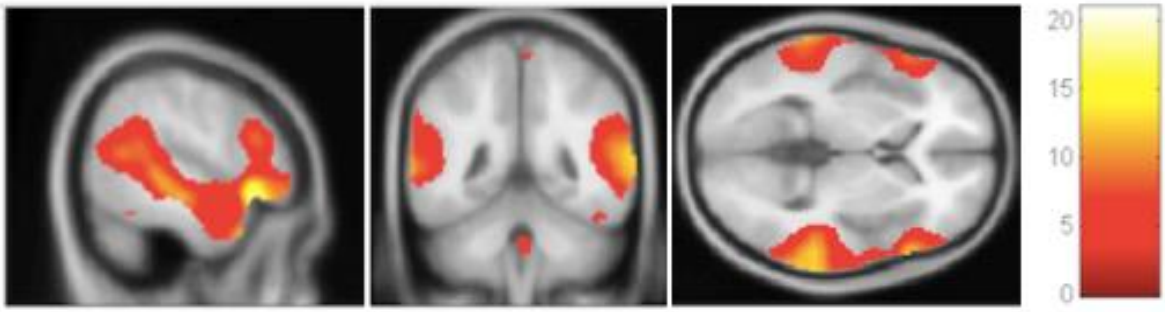
Şekil-12: Olağan durum ağı: posterior bileşen



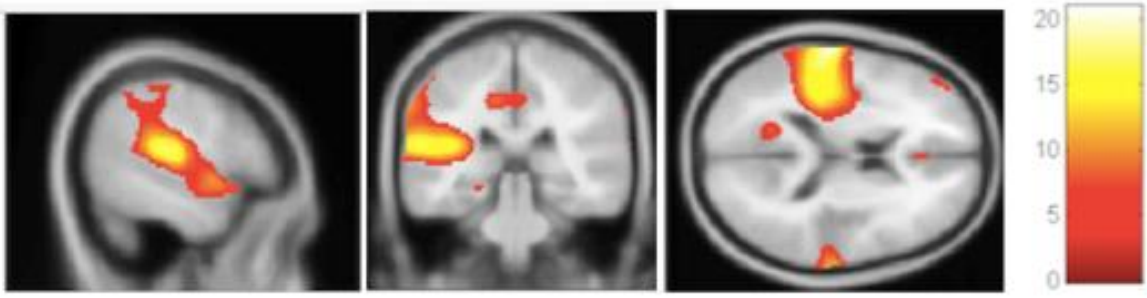
Şekil-13: Dikkat çekerlik ağı



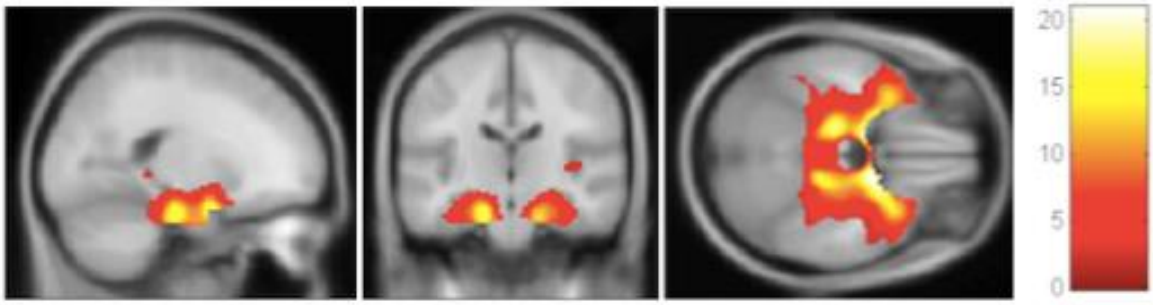
Şekil-14: Dil ağı



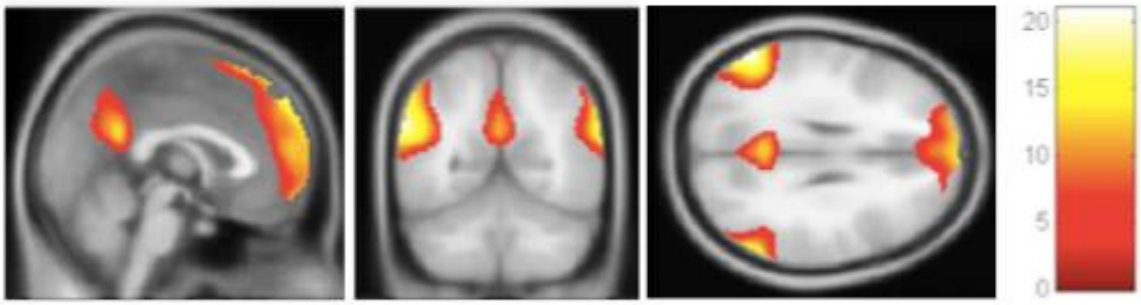
Şekil-15: Sol temporal ağ



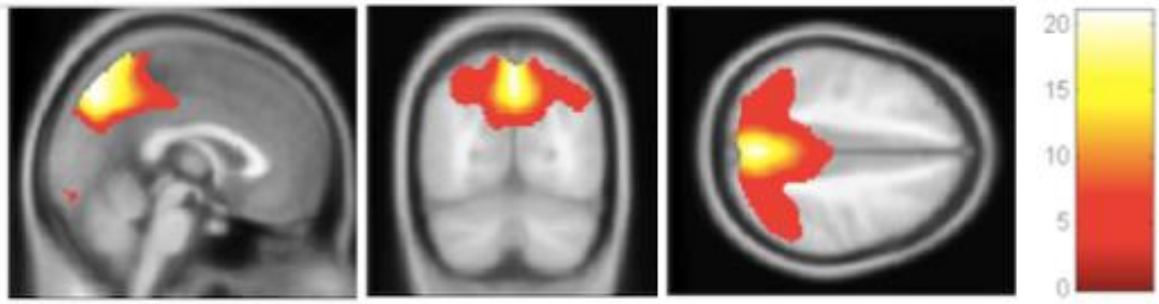
Şekil-16: Parahippokampal bileşen



Şekil-17: Olağan durum ağı



Şekil-18: Olağan durum ağı prekuneal bileşen



4.4.2.2-Fonksiyonel Bağlantısallık Analizlerinine Ait Bulgular:

On yedi tohum bölgesi kullanılarak gerçekleştirilen tohum temelli analiz sonucunda, sol posterior putamen ve sağ anterior putamenin beynin diğer bölgeleri ile olan bağlantısallığında *GBA* heterozigot mutasyon taşıyıcısı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4).

GBA grubunda, sol posterior putamen ile sol postsantral girus, prekuneus ve superior pariyetal lobulü kapsayan 212 voksellik bölge arasında fonksiyonel bağlantısallıkta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p_{FDR\text{-}düz}$=0.048) (Şekil 19).

Sağ anterior putamen ile sol superior ve orta frontal girusu kapsayan 199 voksellik bölge arasında ise *GBA* grubunda kontrol grubuna kıyasla fonksiyonel bağlantısallıkta istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p_{FDR\text{-}düz}$=0.016) (Şekil 20).

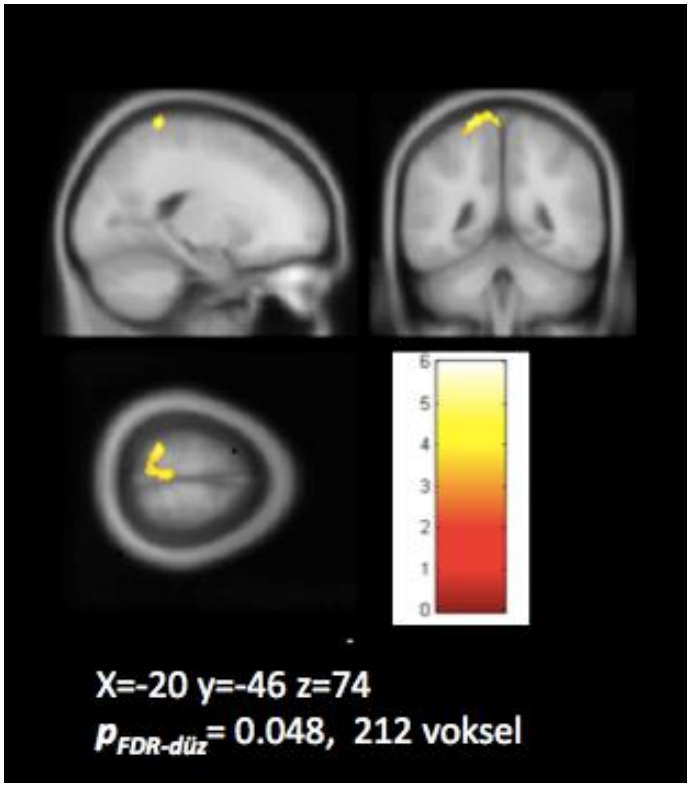
Tablo-4: Tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analiz sonuçları

Tohum Bölgesi	**Bağlantısallık farkı gösteren bölgeler**	**Grup Kontrastı**	**Tepe koordinatı**	**Voksel sayısı**	**T**	$p_{FDR\text{-}düz}$
Sol posterior putamen	Sol postsantral girus, prekuneus ve superior pariyetal lobul	*GBA* > K	-20 -46 74	212	5.13	0.048
Sağ anterior putamen	Sol superior ve orta frontal girus	*GBA* < K	-28 40 22	199	4.71	0.016

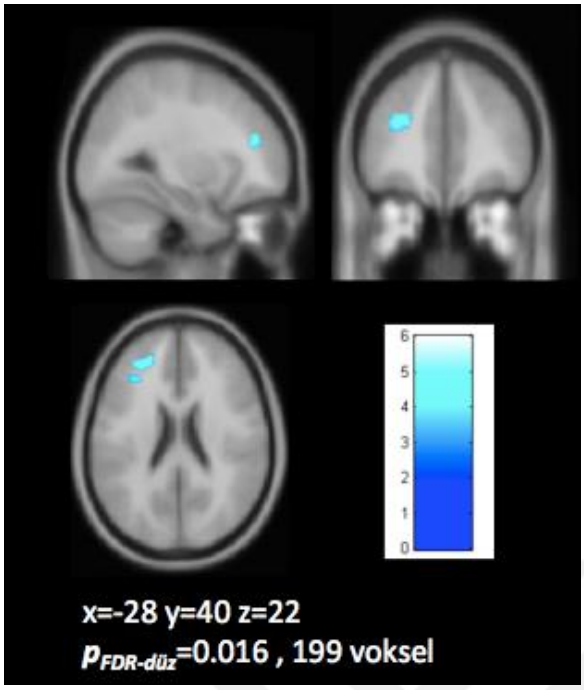
GBA: *GBA* geni mutasyon taşıyıcısı grup K: kontrol grubu, p_{FDR}: false discovery rate

Diğer tohum bölgeleri olan presantral girus, suplementer motor alan, supramarjinal girus, anguler girus, kaudat ve beyin sapı analizlerinde ile her iki grup arasında anlamlı farklılığa ulaşan FB ilişkisi gösterilememiştir.

Şekil-19: Sol posterior putamen tohumu fonksiyonel bağlantısallık analizi



Şekil-20: Sağ anterior putamen tohumu fonksiyonel bağlantısallık analizi



4.4.3- Ak Madde Lezyonlarının değerlendirilmesi

Her iki gruptaki FLAIR sekansları incelendiğinde GBA grubunda 5 kişide Fazekas 1 ile uyumlu ak madde lezyonları saptandı. Kontrol grubundaki tüm bireylerin Fazekas skoru ise 0 idi. Her iki grup arasındaki Fazekas skor ortalamaları karşılaştırıldığında fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0.163, Man Whitney U testi).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada PH ve Lewy Cisimcikli demansla (LCD) için riskli grubu oluşturan GBA taşıyıcıları, presemptomatik dönemde istirahat durum beyin ağları ve beynin ak maddesinde farklılıklar göstermiştir.

Genetik mutasyon analizi sonucunda 12 kişide heterozigot p.L483P mutasyonu; 5 kişide heterozigot p.N409S mutasyonu 1 kişide homozigot p.N409S mutasyonu; 1 kişide heterozigot p.R392G mutasyonu saptanmıştır. Mutasyonlar %63 L483P, %32 N409S ve %5 R392G olarak dağılmıştır. *GBA* mutasyonlarının dağılımı farklı etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Örneğin Aşkenazi topluluğunda en sık görülen mutasyon p.N409S mutasyonu iken, bizim grubumuzda p.L483P mutasyonu en sık mutasyon olarak bulunmuştur. (69) Dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta ise literatürde mutasyon isimlendirmedeki değişme nedeniyle daha eski yayınlarda L444P mutasyonu olarak adlandırılan mutasyon ile L483p ve N370S mutasyonunun N490S mutasyonu ile aynı olduğudur.

Farklı mutasyonların klinikle ilişkisi de değişkenlik göstermektedir. p.L483P mutasyonlarının LCD ile ilişkisinin daha belirgin olduğunu ve p.N409S mutasyonlarının PH ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar vardır. Benzer durum Gaucher hastalığı (GH) alt tipleri için de geçerlidir, nörolojik tutulum mutasyon tipine göre değişkenlik gösterebilmektedir. (77) LCD'ta görülen mutasyon taşıyıcılarında erkek cinsiyetin daha sık olduğu bulunmuştur. (78) İsveç'te yapılan bir çalışmada PH populasyonunda L483P ve N490S mutasyon yüzdeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastaların %2.2'sinde L483p; %0.63'ünde N490S mutasyonu saptanmıştır ve L483P için tahmini relatif risk (odds ratio) 9.33 olarak hesaplanmıştır. Her iki mutasyonu taşıyan hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde L483P taşıyıcılarının hastalık başlangıç yaşının kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu bulunmuşken, N490S mutasyon taşıyıcılarının başlangıç yaşı kontrol grubu ile benzer olarak bulunmuştur. (79) L483p mutasyonlarının N409S mutasyonlarına göre kognitif bozukluğa ve PH'a daha sık ve daha erken yol açtığı düşünülmektedir. (80) Bizim çalışmamızda da en sık izlenen mutasyon L483P olduğundan mevcut GBA taşıyıcı grubumuz ileri dönemde kognitif bozukluk ve PH geliştirme açısından oldukça riskli bir grup olarak belirmektedir.

Çalışmamızda hastaların kognitif durumları bir kognitif tarama aracı olan MMSE ile değerlendirilmiş ve GBA grubunda ılımlı ama anlamlı skor azalması izlenmiştir. Bu farklılık eğitim ile açıklanamayacak bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu düşük kognitif performansın altında yatan faktör fMRI ile gösterdiğimiz ağ değişiklikleri olabilir. Kognitif

durumu daha detaylı tespit etmek için kapsamlı bir nöropsikolojik batarya kullanılmaması çalışmamızın zayıf noktalarından birisidir.

Fonksiyonel MRG analizinde, dinlenim durumu ağlarına yönelik ilk olarak veri güdülü BBA analizi yapılmıştır. Artefaktlar dışarıda bırakıldığında 17 BBA bileşeni elde edilmiştir. Buna karşın elde edilen BBA bileşenleri arasında her iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmamıştır.

Tohum temelli analiz yöntemi ile ise sağ ve sol orta frontal girus, presantral girus, suplementer motor alan, supramarjinal girus, anguler girus, kaudat, anterior ve posterior putamen ve beyin sapı olmak üzere toplam 17 adet tohum bölgesinin tüm beyin ile bağlantısallığındaki farklılıklar araştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda sol posterior putamen ile sol postsantral girus, prekuneus ve superior pariyetal lobul arasında *GBA* grubunda FB'ta artış olduğu gösterilmiştir. Sağ anterior putamen ile sol superior ve orta frontal giruslar arasında ise FB'ın azaldığı bulunmuştur. Diğer tohum bölgeleri olan presantral girus, suplementer motor alan, supramarjinal girus, anguler girus, kaudat ve beyin sapı analizlerinde ile her iki grup arasında anlamlı farklılığa ulaşan FB ilişkisi gösterilememiştir.

PH'da dinlenim durumu ağları pek çok araştırıcının ilgisini çekmiştir. Çalışmaların farklı yöntemleri ve farklı popülasyonlarda yapılması nedeni ile tek bir paternde ağ değişikliklerinden söz etmek zordur. Bizim çalışmamızdaki benzer sonuçları Helmich ve arkadaşları yaptıkları tohum temelli bir çalışmada da göstermiştir. (54) Bu çalışmada posterior putamen ile bilateral primer ve sekonder somatosensoriyel korteks ve inferior parietal korteks arasında bağlantısallıkta azalma; anterior putamen ile ve SMA başta olmak üzere motor korteks ile FB'ta artış olduğunu bulunmuştur. Başka bir tohum temelli çalışmada, PH grubunda BG yapılarının fonksiyonel intrinsik bağlantısallığında ve BG yapıları ile sensorimotor korteksler arasında anatomik bağlantısallıkta azalma olduğu gösterilmiştir. (25) Bu bulgular bizim çalışmamızdaki ağlar ile örtüşmektedir. Buna karşın çalışmacılar posterior putamen ile bilateral primer ve sekonder somatosensoriyel korteks ve inferior parietal korteks arasında bağlantısallıkta azalma bulmuşken bizim çalışmamızda posterior putamen ile sensoriyerl korteks arasındaki bağlantısallık artışı mevcuttur. Çalışmamıza katılan taşıyıcıların asemptomatik olması, PH'nın çok erken dönemlerinde bazal ganglia ve sensorimotor alanlar arasında daha sonradan azalacak bir bağlantısallığının erken dönemde kompansatuar olarak arttığına işaret edebilir.

Çalışmamızda foksiyonel bağlantı artışı gösteren bir alan da prekunues olarak karşımıza çıkmıştır. Prekuneus olağan durum ağının posterior parçasının ana bileşenidir. Olağan durum ağının etkilendiği diğer çalışmalar ile de gösterilmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında demansı olmayan ve dopamin replasman tedavisi alan PH grubunda, olağan durum ağının posterior singulat, orta prefrontal ve inferior parietal bileşenlerinde bağlantısallıkta azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada yürütücü kontrol ağı her iki grup arasında benzer özellik göstermektedir. (81) Bu çalışmayı destekler nitelikte bir sonuç tohum temelli analiz yöntemi ile gösterilmiştir. Gorges ve ark., levodopa tedavisi altında, PH grubunda orta prefrontal korteks ve posterior singulat korteks arasında bölgesel bağlantısallığın azaldığını göstermiştir. (82) Her iki çalışmaya dopamin replasman tedavisi (DRT) altındaki hastalar dahil edilmiştir. DTR'nin özellikle kortikastriatal ağlar üzerinde etkisinin belirgin olduğu ve sensorimotor bağlantılardaki fonksiyonel bozukluğu düzelttiği de gösterilmiştir. (83) Tessitore ve arkadaşları da PH'da olağan durum ağı bileşenleri olan sağ orta temporal ve lob ve bilateral inferior parieyal lobta bağlantısallıkta azalma olduğunu göstermiştir. (84) Aynı çalışma grubu donma fenomeni gösteren hastalarda, frontoparietal ağ ile görsel ağda bağlantısallık değişiklikleri olduğunu da göstermiştir. (85) Kwak ve ark.'nın tohum temelli çalışmasında olağan durum ağının bileşenler olarak bilinen ventromedial prefrontal korteks, anterior ve superior frontal girus ile putamen arasındaki FB'ın arttığını ve bu hiperkonnektivite durumunun levodopa ile normalize olduğunu göstermiştir. (86) PH'nın klinik fenotipi de olağan durum ağı bağlantısallık değişiklikleri ile ilişkli olabilmektedir. Akinetik rijid baskın PH, tremor baskın PH ve sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği bir çalışmada akinetik rijid grupta diğer iki gruba kıyasla olağan durum ağında, inferior parietal korteks ve posterior singulat kortekste FB'ta azalma saptanmıştır. Tremor baskın grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında ise bu fark gözlenmemiştir. (87)

Olağan durum ağ bağlantısallık değişikliklerinin PH'da davranışsal ve kognitif sorunlarla ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Yao ve arkadaşları görsel halüsinasyonu olan PH'larında olmayanlara göre olağan durum ağı içinde sağ orta frontal girus ve posterior singulat girus ve prekuneusta bağlantısallığın arttığı göstermiştir. (88) BBA ile yapılan başka bir dinlenim durumu fMRG çalışmasında, hafif kognitif bozukluğu olan PH hastaları, kognitif açıdan normal olan PH ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, PH ve PH-hafif kognitif bozukluk gruplarındaki olağan durum ağında sağ inferior parietal korteks ve posterior singulat korteks bağlantısallığı sağlıklı kontrol grubuna göre azalmıştır. Hafif kognitif bozukluğu olan PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sol frontoparyetal ağda

prefrontal kortekste bağlantısallıkta azalma olduğu da gösterilmiştir. (89) Tohum temelli bir fMRG çalışmasında olağan durum ağının bileşenleri olan prekuneus, anterior ve posterior singulat, orta frontal ve temporal ve inferior parietal korteksler tohum bölgesi olarak belirlenmiş ve PH grubunda posterior singulat ve orta temporal lob arasındaki bağlantısallıkta azalma bulunmuştur. Olağan durum ağı içindeki bu bağlantısallık değişimlerinin kognitif skorlardaki düşüklük ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (90) Çalışmamızda izlenen posterior putamen ve prekuneus arasındaki bağlantısallık artışı PH'da izlenen motor bulguların asemptomatik dönemdeki karşılığı olabileceği gibi, mutasyon taşıyıcılarındaki mevcut veya ileride belirmesi muhtemel kognitif bulgular ile de ilişkili olabilir. Zira GBA taşıyıcı grubumuzun MMSE skorları normal aralık içinde yer alsa da kontrol grubuna göre eğitimden bağımsız bir farklılık vardır. Bu nedenle mevcut popülasyonun klinik ve nörogörüntüleme takibinin yapılması ile toplanacak sonuçlar bu konuya ışık tutacaktır.

Literatürde bazal ganglia tohumu kullanılarak yapılan çalışmalarda PH ile ilşkili olarak beliren diğer ağ yapılarının sensorimotor ağ ve frontoparyetal kontrol ağı olduğu görülmektedir. Bazal ganlia yapısı olan putamenin hareketin düzenlenmesi, verbal bellek ve yürütücü işlevlerde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. PH'da putamenin kortikal bağlantılarındaki etkilenme olması bunu desteklemektedir. Bu konudaki çalışmalara bakıldığında Wu ve ark, SMA ile putamen, inferior parietal lobül, premotor korteks bağlantısallığında azalma göstermiştir. (91) Sensorimotor ağ içinde yer alan SMA-premotor korteks bağlantısallık değişimleri akinetik rijid PH hastalarında harekete hazırlık ve başlatmaya ilişkin problemler ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. (91) Putamen-SMA arasındaki bağlantısallık değişimlerini gösteren bir diğer çalışmada, PH'da sensorimotor ağlar ve bağlantısallıkları karşılaştırılmıştır. Tohum temelli olan bu araştırmada, putamen ve SMA bölgeleri arasındaki FB'ta artış bulunmuştur. Putamen-SMA ilişkisinin spontan veya bir bir uyaranla başlatılan hareketlerde hareketi başlatma ile ilgili olduğu düşünülmektedir. (53) Bir diğer çalışmada PH'da putamen ve primer motor korteks (M1) ile serebellum arasında FB'ın arttığı gösterilmiştir. Ayrıca levodopa sonrası yapılan çekim ve analizlerde serebelllum ile putamen arasındaki bağlantısallığın normalleştiği ancak M1 alanındaki FB değişimlerinin normale gelmediği görülmüştür. Bu nedenle putamen ve M1 arasındaki ilişkinin kompensatuar bir durum olmadığı, altta yatan fizyopatolojik süreçleri yansıtan bir bulgu olduğu tartışılmıştır. Ayrıca bu çalışmada putamen ile superior temporal girus ve angular girus arasındaki FB arttığı görülmüştür. (92)

Olde Dubbelink ve ark, yaptığı çalışmada PH grubunda orta frontal girus, presantral girus, postsantral girus, süperior, orta ve inferior oksipital giruslarda, kuneusta, kalkarin kortekste ve orta temporal girusta bağlantısallığın azaldığı görülmüştür. Aynı hasta grubunun 3 yıl sonraki değerlendirmesinde zaman içinde presantral girus, postsantal girus, oksipital girus ve kuneus başta olmak üzere bağlantısallığın giderek kötüleştiği bulunmuştur. Posterior yapılardaki kötüleşmenin özellikle kognitif alanda olmak üzere klinik kötüleşme ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. (93) Bu çalışma ile nörodejenaratif süreç ve klinik kötüleşmenin bağlantısallık değişimleri ile paralel ilerlediği ortaya konulmuştur.

Sensorimotor ağ değişikliklerinin klinik ile ilişkili olduğu da ortaya konmuştur. PH'lı bireylerde UPDRS skorları ile ilişkili olarak subtalamik nükleus ve sensorimotor korteksler arasındaki FB'da artış bulunmuştur. (56) Bu değişim hastalık grubunda sensorimotor ağlardaki kompansatuar değişimler olarak yorumlanmıştır.

Sensorimotor ağdaki bağlantısallık değişiklikleri farklı bir analiz yöntemi (graph teori) ile yapılan fMRG çalışmasında da gösterilmişitir. Yakın dönemli bir çalışmada erken evre PH hastalarında beynin içsel topolojik organizasyonun değiştiği ve bilateral pallidum, inferior parietal lobül ve süperior frontal girusta nodal santralitede artma; kaudat nucleus, SMA, presantral girus ve orta frontal girusta nodal santralitede azalma gözlenmiştir. Bir diğer deyişle olağan durum ağ bileşenlerinde nodal santralitede artma; sensorimotor ağ ve frontopariyetal ağ bileşenlerinde santralitede azalma gözlenmiştir. (94)

Çalışmamız tohum temelli yaklaşım ile sensorimotor ağın postsantral bileşeni ile bir bağlantısallık değişikliği ortaya koymuştur. Buna karşın sensorimotor ağın diğer bileşenleri çalışmamızın her iki grubunda da benzer bulunmuştur. Bu bulgu hastalığın presemptomatik evresinde sensorimotor ağ değişikliklerinin minör değişiklikler olarak sensorimotor ağın sensoriyel bileşeninde belirerek kendini gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Ağın motor bileşenlerindeki bağlantısallık değişiklikleri motor semptomlar belirdikten sonra ya da motor semptomların belirmesine daha yakın bir süre zarfında kendini gösteriyor olabilir. Bu sorunun cevabı mevcut popülasyonun uzunlamasına izlenmesi ile verilebilecektir.

İlk kez Robinson ve ark., bazan ganliya ve talamusun dahil olduğu ve diğer çalışmalarda gösterilmemiş bir dinlenim durum ağı öne sürmüştür. Bazal ganliya motor devresi olarak isimlendirilen bu ağa pallidum, putamen, subtalamik nucleus ve substantia nigranın dahil olduğu ve ağın transverse temporal girus ve SMA'ya projeksiyonlarının

bulunduğu gösterilmiştir. (95) Çalışmamız kapsamında yapılan BBA'de bu ağ kendini belli etmemiştir.

Literatürde, çalışmamızın konusu olan *GBA* mutasyon taşıyıcılarının değerlendirildiği nörogörüntüleme çalışmaları yapısal MRG, DTI, transkranyal sonografi, PET ve fonksiyonel MR çalışmalarından oluşmaktadır. Fonksiyonel değerlendirmede PET çalışma yoğunluğu dikkati çekmektedir ve az sayıda fonksiyonel MRG çalışması bulunmaktadır.

Asemptomatik olan ancak ailede PH öyküsü bulunan 11 *GBA* mutasyonu taşıyıcısının da değerlendirildiği bir PET çalışmasında, Flurodopa PET ile dopamin düzeyleri ölçülmüş ve grup karşılaştırmaları yapılmıştır. Bu karşılaştırmalar sonucunda Parkinsonizmi olan Gaucher hastaları grubunun dopamin kaybı paterni sporadik PH'na benzer şekilde bulunmuştur. (96) ^{18}F Pet görüntülemesi ile yapılan bir diğer çalışmada 1 parkinsonizmi olan Gaucher hastalısı, 2 *GBA* mutasyon taşıyıcı olan Parkinson hastası, 3 parkinsonizmi olmayan *GBA* taşıyıcısı ile 10 sağlıklı kontrolü değerlendirilmiştir. *GBA* mutasyon taşıyıcılarının FDG tutulumunun SMA'da azaldığı bulunmuştur. *GBA*-PH grubunda ek olarak parietooksipital kortekste hipometabolizma gösterilmiştir. (97) Yapılan PET çalışmaları *GBA* geni ilişkili PH patogenezinde, idiyopatik PH'a benzer şekilde, striatal yapılar ile kortikostriatal bağlantıların sorumlu olduğunu göstermiştir.

Bir başka FDG-PET çalışmasında da *GBA*-PH grubunda lateral parietooksipital kortekse ve prekuneusta iki yanlı dinlenim durumunda serebral kan kan akımının azaldığını göstermiştir. (98) Prekenusun olağan durum ağının posterior bileşenlerinden biri olduğu ve daha çok bellek fonksiyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda *GBA* grubunun MMSE sonuçlarının kontrol grubundan düşük olması ve bellek fonksiyonları ile ilişkili olduğu bilinen prekuneusun FB'da artış olması akla kompansatuar mekanizmaları getirmektedir.

GBA taşıyıcıları ile yapılmış ilk fMRG çalışmasında, *LRRK-2* mutasyon taşıyıcısı asemptomatik 21 birey, *GBA* geninde mutasyon taşıyan 10 birey ile mutasyon taşımayan 22 sağlıklı görev bazlı fMRG ile değerlendirilmiştir. Stroop testi ve ''N back working memory'' testleri ile bu üç grubun aktivasyon paternleri incelenmiştir. Stroop testi görevinde *GBA* grubunda, LRKK2 grubun ve sağlıklı kontrol gruplarına göre sağ orta frontal girus aktivitesinde artış olduğu, sol lingual girus aktivitesinde azalma olduğu bulunmuştur. Hem *GBA* hem *LRRK-2* grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre sol orta frontal girus, sol superior frontal girus ve sağ presantral giruslardaki aktivasyon paterninde farklılık gösterilmiştir.

Ayrıca *GBA* grubunda taşıyıcı olmayan sağlıklı bireylere göre, sol orta frontal girus ve bilateral presantral girus aktivitelerinde artış olduğu gösterilmiştir. (99)

Bizim çalışmamızda sağ anterior putamen ile sol superior ve orta frontal giruslar arasında *GBA* grubunda FB'ın azaldığı bulunmuştur. Ayrıca sol posterior putamen ile sol postsantral girus FB'da artış olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar birbiri ile çelişir gibi görünmekle birlikte her iki çalışmada dinlenim durumu ve görev temelli olmak üzere temel yöntemsel farklılıklar mevcuttur. Ayrıca presemptomatik evre ile semptomatik evre arasındaki fark ve levodopa tedavisinin kortikostriatal bağlantısallık üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak her iki çalışmada da *GBA* grubunda orta frontal girus aktivitesinde kontrol grubuna göre farklılık olduğu dikkati çekmektedir. Orta frontal girus frontoparietal kontrol ağının bileşenlerinden biri olarak bilinmektedir. Orta frontal girus aktivitesinde bağlantısallığındaki ve frontoparietal ağ değişimleri daha önce değinildiği gibi BBA ile idiyopatik PH'da bildirilmiştir.

PH'da yapılan dinlenim durumu fMRG çalışmalarındaki değişken sonuçlara bakıldığında, bunun altında yatan nedenlerden birincisinin bir çok faktörün dinlenim durumu ağı üzerinde değişikliklere yol açması veya açma potansiyelinde olmasıdır. PH'da klinik fenotip, kognitif etkilenme, eşlik eden motor fenomenler, görsel halüsinasyonlar, levodopa tedavisi altında olma ve farklı evredeki hastaların varlığı birbirinden farklı sonuçlara yol açıyor gibi görünmektedir. Tüm bunlara rağmen biriken bilgiler ışığında fMRG çalışmaları bu hastalıktaki ana ağ değişikliklerin sensorimotor ağ başta olmak üzere yürütücü kontrol ağı frontoparietal bileşenini içerdiğini ve kognitif durum ile ilişkili olarak olağan durum ağının etkilenmiş olduğunu göstermektedir. (100,101) Çalışma popülasyonumuzdaki benzer yaş ve eğitime sahip *GBA* taşıyıcıları henüz ilaç kullanmamaktadır ve klinik fenotip henüz belirmemiştir. Buna karşın hastalarda mevcut hafif düzeydeki kognitif tutulum ve farklı mutasyon tipleri bizim popülasyonumuzu da heterojen kılmaktadır ve dinlenim durumu ağlarında bireysel farklılıklar olabileceğini düşündürtmektedir. Tüm bu faktörlere karşın literatürde belirtilen ve PH esnasında izlenen ağ değişikliklerinin PH açısından yüksek risk taşıyan bireylerde presemptomatik dönemde ortaya çıktığı görülmektedir.

5.1-Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızda yaş ortalamasının 42.5 olması nörodejeneratif hastalıklar için erken olarak düşünülebilir. Ancak amacımız presemptomatik evredeki değişiklikleri izlemek olduğu için erken yaş grubu tercih edilmiştir.

Kognitif bozukluğu gösterebilmek ve bozukluk paternini daha ayrıntılı inceleyebilmek için gerekli olan bataryaları içeren kapsamlı nöropsikiyatrik incelemenin yokluğu çalışmanın zayıf yönlerinden biridir.

GBA heterozigot mutasyonları sadece PH için değil LCD için de bir risk faktörüdür. Peraza ve ark yaptığı LCD hastaları ve PH demansı hastaları ile sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği fMRG çalışmasında olağan durum ağı, frontoparietal ağ ve motor ağ bileşenleri tohum bölgesi olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada söz konusu tohum bölgeleri için her iki hasta grubu ve sağlıklı kontroller ile FB değişimleri ortaya konmuş ancak LCD ve PH demansı grupları arasında FB değişimleri benzer paternde bulunmuştur. (102) Buna karşın PH demansı ve LCD tabloları bölgesel homjenite (ReHO) yöntemi ile karşılaştırıldığında PH demansı olan grupta frontal bölgelerin daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. (103) Başka bir çalışmada ise LCD olgularında Alzheimer hastalığı ile karşılaştırıldığında precuneusu ve dorsal dikkat ağı bileşenleri arasında FB'ta artış bulunmuştur. (104) Kenny ve ark., ise LCD'de putamen ile frontal, temporal ve parietal korteks bölgeleri arasında FB'ta artış olduğnun göstermiştir. (105) Bu nedenlerle sonuçları değerlendirirken bu değişimlerin her iki hastalıkla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır Ancak hastalık başlangıç yaşı düşünüldüğünde 4. dekadta görülen bu değişimlerin PH ile ilişkili olma ihtimali daha yüksektir. Ya da bulduğumuz farklı ağlardan sensorimotor ağ ile ilişkili olanlarının ileride belirebilecek motor semptomlar ile ilişkili, olağan durum ağı ve yürütücü işlev ağ değişikliklerinin ileride belirebilecek kognitif ve davranışsal semptomlar ile ilişkili olabileceği spekülasyonu yapılabilir.

GBA ilişkili çalışmalarda katılımcı sayısının azlığı dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamız literatürdeki en geniş *GBA* geni mutasyonu taşıyıcısı içeren fMRG çalışmasıdır. Ayrıca asemptomatik bireyler ile çalışılması ile pek çok fonksiyonel MRG ve PET çalışmasından ayrılmaktadır. Bizim bilgimiz dahilinde, literatürde görev bazlı fMRG ile *GBA* mutasyon taşıyıcıları değerlendirilmiş iken dinlenim durumu ağlarının ve dinlenim durumundaki FB değişimlerinin araştırıldığı başka bir çalışma yoktur. Bu da çalışmamızı orijinal kılmaktadır. Çalışmamızın asemptomatik bireyleri hedeflemesi, katılımcı sayısının fazlalığı ve dinlenim durumu fMRG yöntemini kullanması ile literatürde ilk olacaktır. Bu yönlerine rağmen gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalar (çok merkezli, çok ulusl vs) ile bulgularımızın doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda GBA heterozigot mutasyon taşıyıcı grubun MMSE test skorları kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Her iki grup arasında dinlenim durumu ağları arasında fark saptanmazken, tohum temelli analizlerde anterior ve posterior putamenin kortikal yapılarla olan FB değişimlerinin her iki grup arasında farklı olduğu gösterilmiştir.

Hipotezimiz ile aynı doğrultudaki bu sonuç, heterozigot mutasyon taşıyıcısı bireylerin kortikostriatal bağlantılarının asemptomatik evrede dahi farklılık gösterdiğini ve nörodejeneratif süreçlerin belirlenmesi ve takibinde kortikostriatal FB değişimlerinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking palsy. London; 1817.
2. Cooney JW, Stacy M, Eckert T, Tang C, Eidelberg D, Abeliovich A, et al. 100 years of Lewy pathology. Nature. 2013;9(1):445–54.
3. Holdorff B. Friedrich Heinrich Lewy (1885–1950) and His Work. J Hist Neurosci. 2002 Mar 1;11(1):19–28.
4. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinso's Disease. Science. 1997 27;276(5321):2045-47.
5. Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2013;9(8):445–54.
6. Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's Disease. Lancet Neurol. 2006;5:525–35.
7. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörlerinini Sıklığı Çalışması, Temel Bulgular. Sağlık Bakanlığı, Ankara; 2013.
8. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease.Hum Mol Genet. 2017;16(2):183–94.
9. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits lingin basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci. 1986;9:357–81.
10. DeLong M, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol. 2007;1;64(1):20–4.
11. Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: Character and functional significance in the human. Clin Neurophysiol. 2017;1;116(11):2510–9.
12. Abeliovich A, Gitler AD. Defects in trafficking bridge Parkinson's disease pathology and genetics. Nature. 2016;539(7628):207–16.
13. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Volkmann J, Schrag A, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017;23;3:17013.
14. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2017;1;24(2):197–211.
15. Hess CW, Okun MS. Diagnosing Parkinson Disease Treating the Motor Symptoms of Parkinson Disease. Contin Lifelong Learn Neurol. 2016;22:1064–85.
16. Pahwa R, Lyons K. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from

diagnostic clinical guidelines. Am J Manag Care. 2010;16:94–9.

17. Pyatigorskaya N, Gallea C, Garcia-lorenzo D, Vidailhet M. A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord. 2014;7(4):206–20.
18. Baglieri A, Marino MA, Morabito R, Lorenzo G Di, Bramanti P, Marino S. Differences between conventional and non-conventional MRI techniques in Parkinson's disease. Funct Neurol. 2013;28(2):73–82.
19. Ofori E, Pastemak O, Planetta P. Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of Parkinson's disease. Brain. 2015;138:2322–31.
20. Saeed U, Compagnone J, Masellis M. Imaging biomarkers in Parkinson ' s disease and Parkinsonian syndromes : current and emerging concepts. Transl Neurodegene. 2017;6:8.
21. Nurmi E, Bergman J, Eskola O, Solin O, Hinkka S, Sonninen P, et al. Reproducibility and effect of levodopa on dopamine transporter function measurements [18F]CFT PET study. J Cereb Blood Flow Metab. 2000;20:1604–09.
22. Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, Garcia-Larrea L, Pollak P, Croisile B. The relation of putamen and caudate nucleus 18 F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 1999;166:141–51.
23. Eckert T, Tang C, Eidelberg D. Assessment of the progression of Parkinson's disease: a metabolic network approach. Lancet Neurol. 2007;6(10):926–32.
24. Menke RA, Scholz J, Miller KL, Deoni S, Jbabdi S, Matthews PM, et al. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. Neuroimage. 2009;47:435–41.
25. Sharman M, Valabregue R, Perlbarg V, Marrakchi-kacem L. Parkinson's Disease Patients Show Reduced Cortical-Subcortical Sensorimotor Connectivity. Mov Disord. 2013;28(4):447–54.
26. Atkinson-clement C, Pinto S, Eusebio A, Coulon O. Clinical Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease : Review and meta-analysis. NeuroImage Clin. 2017;16:98–110.
27. Menke RA, Jbabdi S, Miller KL, Matthews PM, Zarei M. NeuroImage Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson ' s disease. Neuroimage. 2010;52(4):1175–80.
28. Castellanos G, Fernandez-Seara MA, Lorenzo-Betancor O, Ortega-Cubero S, Puigvert M, Uranga J, et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(7):945–52.

29. Peran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Stefani A, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. Brain. 2010;133:3423–33.
30. Prodoehl J, Burciu RG, Vaillancourt DE. Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging in Parkinson's Disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14:448–56.
31. Schocke M, Seppi K, Esterhammer R. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. Neurology. 2002;58(4):575–80.
32. Schocke M, Seppi K, Esterhammer R. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. Neuroimage. 2004;21(4):1443–51.
33. Firbank M, Harrison R, O'Brien J. A comprehensive review of proton magnetic resonance spectroscopy studies in dementia and Parkinson's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. Dement Geriatr Cogn Disord. 2002;14:64–76.
34. Gröger A, Bender B, Wurster I, Chadzynski G, Klose U, Berg D. Differentiation between idiopathic and atypical Parkinsonian syndromes using three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:644–9.
35. Geng D, Li Y-X, Zee C-S. Magnetic Resonance Imaging-Based Volumetric Analysis of Basal Ganglia Nuclei and Substantia Nigra in Patients with Parkinson's Disease. Neurosurgery. 2006;58(2):256–62.
36. Pan PL, Song W, Shang HF. Voxel-wise meta-analysis of gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2012;199–206.
37. Yu F, Barron DS, Tantiwongkosi B, Fox P. Patterns of gray matter atrophy in atypical parkinsonism syndromes : a VBM meta-analysis. Brain Behav. 2015;329:1–10.
38. Carlesimo GA, Piras F, Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease: a multimodal imaging study. Neurology. 2012;78(24):1939–45.
39. Tinaz S, Courtney MG, Phil D. Focal Cortical and Subcortical Atrophy in Early Parkinson's Disease Subjects Region of Interest Analysis. Mov Disord. 2011;26(3):436–41.
40. Pitcher TL, Melzer TR, Anderson TJ. Reduced striatal volumes in Parkinson ' s disease : a magnetic resonance imaging study Participants. Transl Neurodegener. 2012;1(1):1–17.

41. Bilgic B, Bayram A, Bilgin A, Hanagasi H, Dursun B, Gurvit H, et al. Parkinsonism and Related Disorders Differentiating symptomatic Parkin mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson ' s disease : Contribution of automated segmentation neuroimaging method. Park Relat Disord. 2012;18(5):562-6.
42. Tinaz Ş, Stern CE. Principles of Functional Magnetic Resonance Principles of Functional Magnetic Resonance Imaging and its Applications in Cognitive Neuroscience. Turkish J Neurol. 2005;11(1):8–26.
43. Lindquist MA, Wager TD. Principles of functional Magnetic Resonance Imaging. In: Ombao H, Lindquist M, Thompson W, Aston J, editors. Handbook of Neuroimaging Data Analysis. FL: Chapman & Hall, CRC Press.; 2014. p. 3–48.
44. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(2):676–82.
45. Greicius M, Krasnow B, Reiss A, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(1):253.
46. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. Proc Natl Acad Sci. 2005;102(27):9673–8.
47. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med. 1995;34(4):537–41.
48. De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. Neuroimage. 2006;29(4):1359–67.
49. Fransson P, Skiold B, Horsch S, Nordell A, Blennow M, Lagercrantz H, et al. Resting-state networks in the infant brain. Proc Natl Acad Sci. 2007;104(39):15531–6.
50. Rogers BP, Morgan Lv, Newton AT, John CG. Assessing Functional Connectivity in the Human Brain by FMRI. Magn Reson Imaging. 2007;25(10):1347–57.
51. Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. Hum Brain Mapp. 1994;2(1–2):56–78.
52. Hacker CD, Perlmutter JS, Criswell SR, Ances BM, Snyder AZ. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. Brain. 2012;135(12):3699–711.
53. Yu R, Liu B, Wang L, Chen J, Liu X. Enhanced Functional Connectivity between

Putamen and Supplementary Motor Area in Parkinson's Disease Patients. PLoS One 2013;8(3):e59717.

54. Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in parkinson's disease. Cereb Cortex. 2010;20(5):1175–86.
55. Wu T, Wang J, Wang C, Hallet M, Zang Y, Wu X, et al. Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. Neurosci Lett. 2012;541(1):55–9.
56. Kurani AS, Seidler RD, Burciu RG, Comella CL, Corcos DM, Okun MS, et al. Subthalamic nucleus - sensorimotor cortex functional connectivity in de novo and moderate Parkinson's disease A.S. Neurobiol Aging. 2015;36(1):462–9.
57. Hou Y, Yang J, Luo C, Ou R, Song W. Patterns of striatal functional connectivity differ in early and late onset Parkinson ' s disease. J Neurol. 2016;263(10):1993–2003.
58. Buhmann C, Glauche V, Stürenburg HJ, Oechsner M, Weiller C, Büchel C. Pharmacologically modulated fMRI - Cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. Brain. 2003;126(2):451–61.
59. Manza P, Zhang S, Li CSR, Leung HC. Resting-state functional connectivity of the striatum in early-stage Parkinson's disease: Cognitive decline and motor symptomatology. Hum Brain Mapp. 2016;37(2):648–62.
60. Schapira AH V. Molecular and Cellular Neuroscience Glucocerebrosidase and Parkinson disease : Recent advances. Mol Cell Neurosci. 2015;66:37–42.
61. Schapira AH V. Glucocerebrosidase and Parkinson disease : Recent advances. Mol Cell Neurosci. 2015;66(00):37–42.
62. Beavan M, Uk M, Mcneill A, Proukakis C. Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a glucocerebrosidase mutation positive cohort. JAMA Neurol. 2015;72(2):201–8.
63. Huang C-L, Wu-Chou Y-H, Lai S-C, Chang H-C, Yeh T-H, Weng Y-H, et al. Contribution of glucocerebrosidase mutation in a large cohort of sporadic Parkinson's disease in Taiwan. Eur J Neurol. 2011;18(10):1227–32.
64. Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, Orvisky E, Lamarca ME, Wong K, et al. Gaucher disease with parkinsonian manifestations : does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? Mov Disord. 2003;79:104–9.
65. Gegg ME, Burke D, Heales SJR, Cooper JM, Hardy J, Wood NW, et al. Glucocerebrosidase Deficiency in Substantia Nigra of Parkinson Disease Brains. 2012;72(3):455–63.

66. Mazzulli JR, Xu Y, Krainc D. Gaucher ' s Disease Glucocerebrosidase and α synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies Depletion of GCase compromises protein degradation capacity and increases α-syn levels in neurons. Cell. 2011;146(1):37–52.
67. Wong YC, Krainc D. Lysosomal Trafficking Defects Link Parkinson's Disease With Gaucher's Disease The Epidemiological Link : Parkinson's and Gaucher's Diseases. Mov Disord. 2016;31(11):1610–8.
68. Ziegler SG, Eblan MJ, Gutti U, Hruska KS, Stubblefield BK, Goker-Alpan O, et al. Glucocerebrosidase mutations in Chinese subjects from Taiwan with sporadic Parkinson disease. Mol Genet Metab. 2007;91(2):195–200.
69. Sidransky E, Nalls MA, Ph D, Aasly JO, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multi-center analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease. N Engl J Med. 2010;361(17):1651–61.
70. Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Saranaka K, Levy O, Waters C, et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish Gaucher patients and GBA heterozygotes. JAMA Neurol. 2014;71(6):752–7.
71. Wang C, Cai Y, Gu Z, Ma J, Zheng Z, Tang B-S, et al. Clinical profiles of Parkinson's disease associated with common leucine-rich repeat kinase 2 and glucocerebrosidase genetic variants in Chinese individuals. Neurobiol Aging. 2014;35(3):725.e1-6.
72. Mcneill A, Uk M, Duran R, Proukakis C, Uk M, Hughes D, et al. Hyposmia and Cognitive Impairment in Gaucher Disease Patients and Carriers. Mov Disord. 2012;27(4):526–32.
73. Brockmann K, Srulijes K, Schulte C, Maetzler W. GBA -Associated Parkinson ' s Disease : Reduced Survival and More Rapid Progression in a Prospective Longitudinal Study. Mov Disord. 2015;30(3):407–11.
74. Pal G, Robertson E, Keefe JO, Hall D. The Neuropsychiatric and Motor Profile of GBA -Associated Parkinson's Disease : a Review. Mov Disord. 2015;3(1):25–39.
75. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline C. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. Hum Brain Mapp. 1995;2:189–210.
76. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol. 1987;149(2):351–6.
77. Cilia R, Tunesi S, Marotta G, Cereda E, Siri C, Tesei S, et al. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters. Ann Neurol.

2016;80(5):662–73.

78. Gamez-Valero A, Prada-Dacasa P, Santos C, Adame-Castilo C, Campdelacreu J, Rene R, et al. GBA Mutations Are Associated With Earlier Onset and Male Sex in Dementia With Lewy Bodies. Mov Disord. 2016;31(7):1066–70.
79. Ran C, Brodin L, Forsgren L, Westerlund M, Ramezani M, Gellhaar S, et al. Strong association between glucocerebrosidase mutations and Parkinson's disease in Sweden. Neurobiol Aging. 2016;45:5–16.
80. Gan-Or Z, Mirelman A, Postuma RB, Arnulf I, Bar-Shira A, Dauvilliers Y, et al. GBA mutations are associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(9):941–5.
81. Disbrow EA, Carmichael O, He J, Lanni KE, Dressler EM, Zhang L, et al. Resting state functional connectivity is associated with cognitive dysfunction in non-demented people with Parkinson's disease. J Parkinsons Dis. 2014;4(3):453–65.
82. Gorges M, Muller H-P, Lule D, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Kassubek J. To rise and to fall: functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2015;36(4):1727–35.
83. Esposito F, Tessitore A, Giordano A, De Micco R, Paccone A, Conforti R, et al. Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naive patients with Parkinson's disease by levodopa. Brain. 2013;136(3):710–25.
84. Tessitore A, Giordano A, de Micco R, Russo A, Tedeschi G. Sensorimotor connectivity in Parkinson's disease: The role of functional neuroimaging. Front Neurol. 2014;5:1–5.
85. Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(6):781–7.
86. Kwak Y, Peltier S, Bohnen NI, Müller MLTM, Dayalu P, Seidler RD, et al. Altered Resting State Cortico-Striatal Connectivity in Mild to Moderate Stage Parkinson's Disease. Front Syst Neurosci. 2010;4:1–25.
87. Karunanayaka PR, Lee EY, Lewis MM, Sen S, Eslinger PJ, Yang QX, et al. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. Cortex. 2016;81:239–50.
88. Yao N, Shek-Kwan Chang R, Cheung C, Pang S, Lau KK, Suckling J, et al. The default mode network is disrupted in Parkinson's disease with visual hallucinations. Hum Brain Mapp. 2014;35(11):5658–66.

89. Amboni M, Tessitore A, Esposito F, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, et al. Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neurol. 2015;262(2):425–34.
90. Lucas-Jimenez O, Ojeda N, Pena J, Diez-Cirarda M, Cabrera-Zubizarreta A, Gomez-Esteban JC, et al. Altered functional connectivity in the default mode network is associated with cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease. Park Relat Disord. 2016;33:58–64.
91. Wu T, Long X, Zang Y, Wang L, Hallett M, Li K, et al. Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease. Hum Brain Mapp. 2009;30(5):1502–10.
92. Simioni AC, Dagher A, Fellows LK. Compensatory striatal – cerebellar connectivity in mild – moderate Parkinson ' s disease. NeuroImage Clin. 2016;10:54–62.
93. Olde Dubbelink KTE, Schoonheim MM, Deijen JB, Twisk JWR, Barkhof F, Berendse HW. Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. Neurology. 2014;83(22):2046–53.
94. Sang L, Zhang J, Wang L, Zhang J, Zhang Y, Li P, et al. Alteration of Brain Functional Networks in Early-Stage Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study. PLoS One. 2015;10(10):0141815.
95. Robinson S, Basso G, Soldati N, Sailer U, Jovicich J, Bruzzone L, et al. A resting state network in the motor control circuit of the basal ganglia. BMC Neurosci. 2009;10:137.
96. Goker-Alpan O, Masdeu JC, Kohn PD, Ianni A, Lopez G, Groden C, et al. The neurobiology of glucocerebrosidase-associated parkinsonism: A positron emission tomography study of dopamine synthesis and regional cerebral blood flow. Brain. 2012;135(8):2440–8.
97. Kono S, Ouchi Y, Terada T, Ida H, Suzuki M, Miyajima H. Functional brain imaging in glucocerebrosidase mutation carriers with and without parkinsonism. Mov Disord. 2010;25(12):1823–9.
98. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. J Med Genet. 2004;41(12):937–40.
99. Bregman N, Thaler A, Mirelman A, Helmich RC, Gurevich T, Orr-Urtreger A, et al. A cognitive fMRI study in non-manifesting LRRK2 and GBA carriers. Brain Struct Funct. 2017;222(3):1207-18.
100. Cerasa A, Novellino F, Quattrone A, Tahmasian M, Bettray LM, Eimeren T Van, et al. Connectivity Changes in Parkinson's Disease. Cortex. 2016;30(4):119–38.

101. Prodoehl J, Burciu RG, Vaillancourt DE. Resting state functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(6):448.
102. Peraza LR, Colloby SJ, Firbank MJ, Greasy GS, Mckeith IG, Kaiser M, et al. Resting state in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies : commonalities and differences. Int J Geriatr Psychiatry. 2015;30(11):1135–46.
103. Borroni B, Premi E, Formenti A, Turrone R, Alberici A, Cottini E, et al. Parkinsonism and Related Disorders Structural and functional imaging study in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Park Relat Disord. 2015;21(9):1049–55.
104. Franciotti R, Walter N, Bonanni L, Anzellotti F, Maruotti V, Comani S, et al. Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition : an Alzheimer disease dementia with Lewy bodies comparison. Neurobiol Aging. 2013;34(4):1148–58.
105. Kenny ER, Brien JTO, Firbank MJ, Blamire AM. Subcortical connectivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Br J Psychiatry. 2013;203(3):209–14.

EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

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

Sayı : 1898 Tarih : 18.11.2015

Konu : Doç. Dr. Başar BİLGİÇ

Sayın Doç. Dr. Başar BİLGİÇ
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi :Nöroloji Anabilim Dalının 05/11/2015 gün ve 45103048 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Mine SEZGİN' in yürüteceği 2015/1862 dosya numaralı "Parkinson Hastalığı için Yüksek Risk Grubunda Yer Alan Kişilerin Klinik ve Nörogörüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 13/11/2015 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EKLER

EK-2: ONAM FORMU

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

Parkinson hastalığı (PH) tüm dünyada ikinci en sıklıkta görülen nörodejeneratif hastalıktır. Başlıca klinik bulguları bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterize olup semptomatik tedavisi son yıllarda büyük ilerleme kaydetmiştir. Gaucher hastalığı GBA geni homozigot mutasyonlarını neden olduğu bir lizozomal depo hastalığıdır. Kalıtımsal bir hastalık olan Gaucher hastalığına ilişkin GBA geninin heterozigot olarak (çocuğun) anne ve babasında bulunması beklenmektedir. GBA geninin hem homozigot hem de heterozigot mutasyonlarının Parkinson hastalığı için risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda öncelikle serum örneğiniz alınarak GBA geni için genetik analiz yapılacaktır. Serum örneği elde etmek için yapılan kan alma işlemi sonucunda morarma, kanın damar dışına sızması, sonucu rahatsızlık hissi ve ağrı, hematom, tromboflebit (kan alınan vende gelişen yüzeyel enfeksiyon), senkop (bayılma) gibi çok nadir karşılaşılan komplikasyonlar görülebilir. Kısa bir görüşmenin ardından hiç bir girişimsel işlem gerektirmeyen, soru cevap temelinde olan mental durum testleri yapıldıktan sonra kapsamlı bir nörolojik muayene yapılacaktır. Nörolojik muayene ve diğer değerlendirmeler sonrasında parkinsonizm bulgusu saptanmamış katılımcılara yaklaşık 30 dakika süren beyin manyetik rezonans görüntülemesi yapılacaktır. Bu görüntelemenin katılımcılar için herhangi bir riski yoktur ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri radyasyon içermemektedir. Vücudunda MR ile uyumlu olmayan implant, protezleri anevrizmatik klipsler, kalp pili gibi manyetik alandan etkilenecek maddelere sahip olan kişiler, klostrofobisi (kapalı alan korkusu) olan kişiler araştırmaya dahil edilmeyecektir. MR çekimi öncesinde çıkarılabilen tüm protezler (diş, duyma cihazları vb) ile saç tokaları, gözlük ve takıların çıkarılması istenecektir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırıcı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da daha sonra, ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Dr MİNE SEZGİN tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.
Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

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

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mine Sezgin'i 0212 4142000-32578 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.
Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:
Adres, tel/fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:
Görevi, Adres, tel/fax:

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı: Mine

Soyadı: Sezgin

Doğum yeri: Kütahya

Doğum tarihi: 05.05.1988

e-posta adresi: szgnmn@gmail.com

Yabancı dil: İngilizce

Eğitim

2013-halen İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı

2006-2012 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hakemli Dergilerde Yayınlar

1. Kıraç L B, Sezgin M, Baykan B. Pilomotor seizures: An update on this rare semiologic manifestation and its etiology J. Neurol Sci. (Turk) 2015;32(4):789-96.
2. Kırac L B, Tuzun E, Erdag E, Ulusoy C, Yavuz E N V, Ekizoglu E, Peach S, Sezgin M, Bebek N, Gurses C, Gokyıgıt A, Vincent A, Baykan B. Neuronal autoantibodies in epilepsy patients with peri-ictal autonomic findings J Neurol 2016;263(3):455-66.
3. Sezgin M, Baykan B. Temporal Lobe Epilepsy and autoimmunity. Epilepsi 2016;22(Suppl. 1):46-52.
4. Sezgin M, Çıkrıkçılı U, Kulaksızoğlu IB, Vanlı-Yavuz EN, Tüzün E, Baykan B. The Psychiatric Profiles Of Patients With Temporal Lobe Epilepsy Associated With Neuronal Auto-Antibodies. J. Neurol Sci. (Turk) Basım aşamasında.

Ulusal ve Uluslarası Toplantılarda Sunumlar:

1. Sezgin M, Samancı B, Durmus H, Özoguz A, Oflazer Serdaroglu P, Deymeer F, Parman Y.Amyotrofik Lateral Skleroz Hastalarını klinik ve gentik özellikleri. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi Özet Kitabı. sayfa 59-60. Sözel sunum, Antalya, Kasım, 2014
2. Sezgin M, Bebek N, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A. Startle Epilepsy. 31th International Epilepsy Congress. September, 2015. Epilepsia 2015;56(Supp 1):141.

3. Sezgin M, Tuzun E, Kırac LB, Vanlı Yavuz EN, Bebek N, Gürses C, Baykan B. Pilomotor Nöbetler Ve Psikozla Giden Temporal Lob Epilepsili Olguda İlk Kez Saptanan Gaba-A Reseptörüne Karşi Oto-Antikorlar 51. Ulusal Nöroloji Kongresi Özet Kitabı. Sözel sunum, Antalya, Kasım, 2015
4. Sezgin M, Ekizoglu E, Barlas Yesilot N, Tuncay R, Coban O. Farkli Serebrovasküler Hastalik Tiplerinin Görüldüğü Sistemik Lupus Eritromatozus: Olgu Sunumu 51. Ulusal Nöroloji Kongresi Özet Kitabı. Sözel sunum, Antalya, Kasım, 2015
5. Samancı B, Sezgin M, Karbay M, Sen C, Samanci Y, Kocasoy-Orhan E, Orhan KS, Baykan B. Olfactory dysfunction in patients with mesial temporal lobe epilepsy: what is the difference of the problem? 12th European Congress on Epileptology, Prague, September, 2016, pp.135-135
6. Sezgin M, Vanli Yavuz EN, Bilgiç B, Tüzün E, Hanagasi H, Tanor OO, Baykan B. Anti Nöronal Otoantikor Pozitif Temporal Lob Epilepsili Hastaların Nöropsikolojik Profillerinin Seronegatif Olgularla Karşılaştırılması 10. Ulusal Epilepsi Kongresi, Sözel sunum, İzmir, Mayıs, 2016 (İkincilik Ödülü)
7. Durmus H, Sezgin M, Samancı B, Ozuguz A, Deymeer F, Serdaroglu P, Basak N, Parman Y. Clinical and genetic heterogenity in Familyal ALS Patients from Turkey. 68th ANN Annual Meeting, Vancouver, April, 2016.
8. Sezgin M, Bebek N, Gürses C Tüzün E, Baykan B. Nöronal Oto-Antikorlarla İlişkili Dirençli Epilepsi Olgularinda Otoimmun Tedavi Deneyimi Ve Eeg Üzerine Etkisi. 33. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Nisan, 2017.
9. Sezgin M, Topaloğlu-Tektürk P, Taşkın A , Yapıcı Z. Distonik Status ile SeyredenSubakut Sklerozan Panensefalit Olgusu. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, Poster sunum, Antalya, Kasım, 2016.
10. Vanlı-Yavuz EN, Tüzün E, Sezgin M, Ulusoy C, Küçükali Cİ, Bebek N, Gürses C, Sencer S, Baykan B. İki Yanlı Hipokampal Skleroz Olgularında Nöronal Oto-antikorların Sıklığı Tek Yanlı Olgulardan Daha Yüksek midir? 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Sözel sunum, Antalya, Kasım, 2017
11. Şahin İ, Sezgin M, Gündüz T, Kürtüncü M. Kalıtımsal Nörolojik Hastalıkların Tanısında Ne Kadar İleri Gidilmeli? Bir CARASIL Olgusunun Analizi. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2017
12. Sezgin M , Kocasoy-Orhan E. Nadir Bir Tuzak: Posterior İnterosseoz Nöropati. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2017
13. Sezgin M ,Tüzün E, , Ulusoy C, Küçükali Cİ, Bebek N, Gürses C, Sencer S, Baykan B

Are the neuropsychological profiles of temporal lobe epilepsy patients with neuronal auto-antibodies different? 12th European Congress on Epileptology (ECE), Poster presentation, Prague, September 2016.

Kitap Bölümü ve Çeviriler

1- Nörobilimin Temelleri (Principles of Neuroscience, Fifth edition) Editörler: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Türkçe Çeviri Editörü; Gürvit H, Sezgin M. 17. Bölüm Sinir Hücrelerinden Kognisyona: Mekan ve Eylemin İçsel Temsilleri. Bölüm çevirmeni. Hazırlık aşamasında.
2- Nörobilimin Temelleri (Principles of Neuroscience, Fifth edition) Editörler: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Türkçe Çeviri Editörü; Gürvit H. Bölüm çevirmeni; Sezgin M, 7. Bölüm, Yayılan Sinyal: Aksiyon Potansiyeli. Hazırlık aşamasında.
3- The Neurologic Examination; Scientific Basis for Clinical Diagnosis. Editörler: Shibasaki H, Hallett M. Çeviri editor; Yapıcı Z, Bölüm çevirmeni; Sezgin M, 18. Bölüm, İstemsiz Hareketler. Hazırlık aşamasında
4- The Neurologic Examination Scientific Basis for Clinical Diagnosis. Editörler: Shibasaki H, Hallett M. Çeviri editor; Yapıcı Z, Bölüm çevirmeni; Sezgin M, 27. Bölüm, Talamus. Hazırlık aşamasında.
5- Küme Başağrısı. Sezgin M. Nörolojide Ayırıcı Tanı. Editör: Bebek N. İstanbul 2017.
6- Progresif Miyoklonik Epilepsiler, Sezgin M, Baykan B. Çoçuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara yaklaşım Rehber Kitabı 2015. Editörler; Dervent A, Ayta S, Çokar Ö, Uludüz Ö, Türk Nöroloji Derneği 2015

Stajlar ve kurslar

1- Clinical Neurosciences Imaging Center (CNIC), Yale School of Medicine.
Araştırma görevlisi, Ekim 2016-Nisan 2017
2- 11th Baltic Sea Summer School on Epilepsy, Tartu Estonia, September 2017.

Hizmet ve üyelikler

1- Üye, Türk Nöroloji Derneği
2- Türk Tabipler Birliği, İstanbul Tabip Odası