



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞINDA BOZULAN ÇALIŞMA BELLEĞİ
KAPASİTESİ İLE EEG'DE GÖZLENEN THETA/GAMMA
DALGA ORANI İLİŞKİSİ**

ABDÜLKADİR YILDIZ

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL – 2022

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)
Anabilim Dalı : Sinirbilim
Tez Sahibi : Abdülkadir YILDIZ
Tez Başlığı : PARKİNSON HASTALIĞI'NDA BOZULAN ÇALIŞMA
BELLEĞİ KAPASİTESİ İLE EEG'DE GÖZLENEN
THETA/GAMMA DALGA ORANI İLİŞKİSİ
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kuzey Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 25.07.2022

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

<u>Danışman</u>	<u>Kurumu</u>	<u>İmza</u>
Prof.Dr. Lütfü HANOĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi	

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Zübeyir BAYRAKTAROĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof.Dr. Gürkan ÖZTÜRK	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof.Dr. Burak YULUĞ	Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Prof. Dr. Zehra Betül YALÇINER	İstanbul Okan Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

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

Abdülkadir Yıldız

TEŞEKKÜR

Üniversite öğrenimimin başından beri, tüm sabır ve tecrübesiyle bana yol gösteren, çalıştığım alanla ilgili herşeyi sevmemi sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na,

Doktora eğitimim boyunca ve tez sürecinde desteklerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu'na,

Öğrencilik yıllarımı beraber geçirdiğim, iyi-kötü anılarımın hemen hepsinde yer alan sevgili arkadaşlarım Dr. Ali Behram Salar ve Dr. Taha Hanoğlu'na,

Desteklerini her daim hissettiğim annem Selma, babam Mustafa ve kardeşlerim Can ve Hilal'e,

Neşesiyle hayatımı renklendiren, bilgeliğiyle bana yol gösteren, sınırsız sabrı ve her daim pozitif tutumuyla beni şaşırtan biricik eşim Zeynep'e,

sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Yürütücü İşlevler.....	5
4.1.1. Çalışma belleği.....	5
4.1.1.1. Çalışma belleği, dikkat ve Stroop testi.....	9
4.2. Parkinson Hastalığı	11
4.2.1. Tanımı ve tarihçe.....	11
4.2.2. Epidemiyoloji.....	12
4.2.3. Klinik özellikler	12
4.2.3.1. Motor bulgular	12
4.2.3.2. Motor olmayan bulgular.....	12
4.2.4. Parkinson hastalığına tanısal yaklaşım	13
4.2.5. Parkinson hastalığı ve çalışma belleği	14
4.3. Elektroensefalografi	14
4.3.1. Tanım	14
4.3.2. EEG osilasyonlarının sınıflandırılması ve beyin fonksiyonları ile ilişkisi.....	15
4.3.3. Frekanslar-arası-kuplaj.....	18

4.3.4. Faz genlik kuplaj ölçüm yöntemleri.....	21
4.3.5. Çalışma belleği, EEG ve MEG	22
5. MATERYAL VE METOT	23
5.1. Amaç	23
5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer	23
5.3. Çalışmanın Katılımcıları	23
5.3.1. Dahil edilme kriterleri	23
5.3.2. Dışlanma kriterleri	24
5.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	24
5.5. Veri Toplama Araçları	26
5.5.1. Demografik ve klinik verilerin kaydedilmesi	26
5.5.2. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi.....	26
5.5.2.1. Stroop Test	26
5.5.2.2. Sözel akıcılık testleri.....	27
5.5.2.3. Saat çizme testi.....	28
5.5.2.4. Benton çizgi yönü tanıma testi.....	29
5.5.2.5. Öktem-sözel bellek süreçleri testi	29
5.5.2.6. WBÖ görsel bellek alt testi	29
5.5.2.7. Mini mental durum testi (MMSE)	30
5.5.2.8. Yesavage geriatric depresyon ölçeği	30
5.5.2.9. Nöropsikiyatrik envanter (NPI).....	30
5.5.3. Parkinson hastalığı değerlendirme testleri	31
5.5.3.1. Hoehn Yahr parkinson evreleme ölçeği	31
5.5.3.2. UPDRS	31
5.6. EEG protokolü	31
5.7. EEG veri analizi	32

5.7.1. Önişleme	32
5.7.2 Frekanslar-arası-kuplaj analizi	32
5.7.3. Modülasyon indeksinin grup düzeyinde analizi.....	34
5.8. İstatistiksel Analiz.....	34
6. BULGULAR	37
6.1. Demografik ve Klinik Veri Bulguları	37
6.2. Nöropsikometri Bulguları	37
6.3. EEG Bulguları	40
6.3.1. EEG kanal düzeyinde modülasyon endeksi analizi bulguları	41
6.4. EEG Grup Analizi Bulguları	42
6.4.1. Kanal düzeyinde grup analizi sonuçları	42
6.4.2. Konsolide edilmiş kanallar düzeyinde grup analiz sonuçları.....	45
7. TARTIŞMA	48
7.1 Nöropsikometri Bulguları	48
7.2 EEG Bulguları	53
7.3 Çalışmanın Sınırlılıkları	59
8. SONUÇ.....	60
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER.....	80
11. ETİK KURUL ONAYI.....	81
12. ÖZGEÇMİŞ.....	84

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACC: Anterior Cingulat Cortex

ADP: Afterdepolarization

b-ÇB: Çalışma belleği kapasitesi bozulmuş hasta grubu

BİLNOT: Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test Bataryası

CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

CFC: Cross-Frequency Coupling

CI: Confidence Interval

EEG: Elektroensefalografi

EOG: Elektrokülografi

fİNCAN: Fonksiyonel Görüntüleme ve Kognitif Afektif Nörobilim Laboratuvarında

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği

HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk

HYE: Hoehn Yahr Evrelemesi

k-ÇB: Çalışma belleği kapasitesi korunmuş hasta grubu

KSB: Kısa Süreli Bellek

MEG: Manyetoensefalografi

MMSE: Mini Mental Durum Testi

NPI: Nöropsikiyatrik Envanter

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PH: Parkinson Hastalığı

SAT: Scholastic Aptitude Test

SABİTA: Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SS: Standart Sapma

TÜBİTAK: Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu

UKPDBB: UK Parkinson's Disease Society Brain Bank

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

USA: United States of America

USB: Uzun Süreli Bellek

WBÖ: Weschler Bellek Ölçeği



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1.1.1. Kane ve Engle'in çalışma belleğini betimlemek için kullandıkları diagram.....	7
Şekil 4.1.1.2. Baddeley ve Hitch'in çalışma belleğini betimlemek için kullandıkları diagram.....	7
Şekil 4.1.1.3. Çürüme, bilgilerin çalışma belleğinden zamanla silindiği hipotezine dayanmaktadır. Bir bilginin çalışma belleğinde tutulabilme süresi vardır, bu süre diğer bilgilerden bağımsızdır. Bilgilerin çözünme süresinden önce tekrar edilmesiyle çözünmesinin önüne geçilebilir. Bu teoriye göre çalışma belleğinin tutabildiği bilgi miktarından öte, muhafaza edebildiği süreye dair bir limiti vardır.....	8
Şekilde 4.1.1.4. Kaynak kısıtlılığı, çalışma belleğinde belirli miktarda kapasitenin olduğu, yeni bir bilginin girdisi için halihazırda bellekte bulunan bilgilerden birinin silinmesi gerekliliği hipotezine dayanır. Bellekte tutulabilen ve işlenebilen bilgi sayısı, çalışma belleğinin kapasitesini belirlemektedir.	8
Şekil 4.3.2.1. Beyinde gözlemlenen temsili osilasyonlar. (12) numaralı referanstan uyarlanmıştır.	16
Şekil 4.3.2.2 EEG kanallarından elde edilen dalgalar, farklı frekanstaki sinyallerden oluşur. (81).....	18
Şekil 4.3.3.1. Farklı frekanslar arasındaki muhtemel etkileşimlerin temsili gösterimi. B) X ve Y1 dalgası incelendiğinde birinin genliğindeki değişim ile diğerinin de genliğinin değiştiği görülmektedir. C) X ve Y2 dalgası incelendiğinde birinin fazı ile diğerinin de fazının aynı siklusu takip ettiği görülmektedir. D) X dalgasının faz siklusu ile Y3 dalgasının genliğindeki değişim arasındaki ilişki görülmektedir. E) X dalgasının faz siklusu ile Y4 dalgasının frekansı arasındaki ilişki gözlemlenebilmektedir. F) X dalgasında meydana gelen genlik değişimi ile Y5 dalgasının frekans değişimi arasındaki ilişki gözlemlenebilmektedir. G) Y5 ve Y6 dalgalarının frekans değişimleri arasındaki ilişki görülebilmektedir.....	19
Şekil 5.7.2.1 Kuplaj analizinin ilk adımının temsili. Datadan rastgele kesilerek ayrılmış kısa bir EEG kaydını içermektedir.....	33
Şekil 5.8.1. Kanalların gruplandırılması.....	35

Şekil 6.3.1.1. Elde edilen komodülagramlara örnek olması amacıyla seçilmiş iki tablo. Söz konusu komodülagramlar çalışma belleği bozulmuş Parkinson hastalarından birinin rastgele kanallarından ikisine aittir.....	42
Şekil 6.4.1.1. İki gruba ait komodülagramların F4 kanalında 7 Hz ve 50-65 Hz frekansları arasında, çalışma belleği bozuk hastalarda, korunmuş hastalara kıyasla daha düşük şiddette kuplaj olduğu gözlemlenmiştir (p = 0,005).	43
Şekil 6.4.1.2. Cz kanalında ise 5 Hz ve 35-45 Hz frekansları arasında, çalışma belleği bozuk hastalarda, korunmuş hastalara kıyasla daha yüksek miktarda kuplaj olduğu gözlemlenmiştir (p = 0,007).....	43
Şekil 6.4.1.3. Her bir kanala ait komodülagramların bölgesel gösterimi. * işaretli komodülagramlar için p < 0,05'tir.	44
Şekil 6.4.2.1. Merkez parietal bölgeye ait çalışma belleği bozulmuş ve korunmuş Parkinson hastaları arasındaki kuplaj derecesi farkını gösteren komodülagram. 7 Hz ve 40-50 Hz frekans aralığında çalışma belleği bozulmuş Parkinson hastalarında, korunmuşlara kıyasla daha kuvvetli derecede kuplajın olduğu gözlemlenmiştir (p = 0.042).	45
Şekil 6.4.2.2. Oksipital bölgeye ait çalışma belleği bozulmuş ve korunmuş Parkinson hastaları arasındaki kuplaj derecesi farkını gösteren komodülagram. 4-5 Hz ve 40-70 Hz frekans aralığında çalışma belleği bozulmuş Parkinson hastalarında, korunmuşlara kıyasla daha kuvvetli derecede kuplajın olduğu gözlemlenmiştir (p = 0,029).	46
Şekil 6.4.2.3. Beyin bölgelerine ait ortalama komodülagramların bölgesel temsili gösterimi. * işaretli komodülagramlar için p < 0,05'tir.	47
Şekil 7.1. Baddeley'nin çok-bileşenli çalışma belleği modelinin basit tasviri. Chai ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır (156).	48

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.3.2.1. Beyinde gözlemlenen osilasyonlara ait görevler ve lokasyonlar	17
Tablo 4.3.4.1. Faz-zaman ve genlik-zaman verisinin oluşturulmasında kullanılan prosedür.....	21
Tablo 5.4.1. Stroop Testi Çapa Formu'nun Geçerlik-Güvenirlik ve Norm Çalışmasında hesaplanan Stroop D Süresi Norm Değerleri (111).....	25
Tablo 5.4.2. Stroop Testi Çapa Formu'nun Geçerlik-Güvenirlik ve Norm Çalışması norm değerlerine göre (111) hesaplanan kesme puanları	25
Tablo 6.1.1. Grupların demografik ve klinik özellikleri.	37
Tablo 6.2.1. Nöropsikolojik değerlendirme bulguları.....	38
Tablo 6.3.1. Grupların kanal seviyesinde modülasyon indeks değerlerininin ortalama, standart sapma ve medyan değerleri	40

1. ÖZET

PARKINSON HASTALIĞINDA BOZULAN ÇALIŞMA BELLEĞİ KAPASİTESİ İLE EEG'DE GÖZLENEN THETA/GAMMA DALGA ORANI İLİŞKİSİ

Çalışma belleği kapasitesi ve beyin osilasyonları arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Parkinson hastalığı patofizyolojisi ve çalışma belleği benzer nöral korelatları paylaştığı için Parkinson hastalarından elde edilen osilasyonlar bu ilişkinin incelenmesi için iyi bir kaynak oluşturmaktadır. Bu çalışmada Parkinson hastalarının beyin osilasyonları kıyaslanarak, dinlenim durumu elektroensefalografisinde (EEG) teta gama dalgalarının değişikliklerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmada, çalışma belleği kapasitesi bozulmuş (b-ÇB) 14 Parkinson ve çalışma belleği kapasitesi korunmuş (k-ÇB) 14 Parkinson hastasının dinlenim durumu EEG kayıtlarından elde edilen osilasyonların teta gama kuplaj güçleri kıyaslanmıştır. Osilasyon kuplaj analizi sonucunda b-ÇB hastalarının dorsolateral prefrontal kortekslerinde, k-ÇB hastalarına göre anlamlı derecede azalmış kuplaj tespit edilmiştir. Bununla beraber k-ÇB hastalarında ise b-ÇB hastalarına kıyasla superior parietal bölgede anlamlı derecede azalmış kuplaj saptanmıştır. Gruplanmış kanallar düzeyinde yapılan analizde ise b-ÇB hastalarının posterior beyin bölgelerinde k-ÇB hastalarına kıyasla artmış kuplaj gücü gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, bu bulgular Parkinson hastalarında dorsolateral prefrontal kortekste dinlenim durumunda nöron grupları arasındaki iletişimin zayıfladığını ve bu durumun EEG'ye modüle edici osilasyonlar ile modüle edilen osilasyonlar arasındaki kuplajın azalması şeklinde yansıdığını, bunun da Parkinson hastalığında görülen çalışma belleği bozulmasının patofizyolojisinde rol aldığını göstermektedir. Buna karşın beyin posterior bölgelerinde görülen teta gama kuplajı gücünün artışı, frontal bölgeden kaynaklanan regülasyonun azalmasına yanıt olarak, lokal regülasyonun dominant hale geldiğini işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Dinlenim durumu ağları, kuplaj, osilasyon, santral yürütücü,

2. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN IMPAIRED WORKING MEMORY CAPACITY AND THETA/GAMMA RATIO IN PARKINSON'S DISEASE

The relationship between working memory capacity and brain oscillations are not fully discovered yet. Because Parkinson's disease pathophysiology and working memory share similar neural correlates, oscillations gathered from Parkinson's diseases are an efficient resource for this kind of analysis. In this study, it is aimed to investigate theta gamma wave changes in resting state electroencefalography (EEG), via comparing Parkinson's disease patients' brain oscillations. Resting state EEG data from 14 Parkinson's disease patients with impaired working memory capacity, 14 Parkinson's disease patients with preserved working memory capacity were used in this study; theta gamma coupling strengths were compared. . As the result, patients with impaired working memory showed less theta gamma coupling in dorsolateral prefrontal cortex. Additionally, patients with preserved working memory capacity showed stronger theta gamma coupling in superior parietal region. The analysis made on grouped channels revealed stronger coupling in the posterior regions of the brain in patients with impaired working memory capacity. In conclusion these results indicate that the regulation between regulating and regulated neuron clusters were weaker in Parkinson's disease patients with impaired working memory, which resulted in weaker theta gamma coupling in EEG. Therefore, weakening of the regulation between neuron clusters in dorsolateral prefrontal cortex at rest may play an important role in the pathophysiology of working memory impairment in Parkinson's disease. However, as a response to the weakening of the regulation from the frontal areas of the brain, the posterior regions of the Parkinson's disease patients with impaired working memory showed stronger theta gamma coupling, which indicates that the local regulation becomes more dominant.

Key Words: Central executive, coupling, oscillation, resting state networks

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) temelde motor sistemi etkileyen, uzun-dönem dejenerasyonla ilerleyen bir santral sinir sistemi hastalığıdır (1). PH'nın erken dönemlerinde tremor, kaslarda rijidite, harekette yavaşlama, ve yürüme güçlüğü gibi motor semptomlar ön plandadır (2). Bu kardinal semptomlara; demans, halüsinasyon, apati, REM uyku davranış bozukluğu, anosmi, kabızlık gibi motor olmayan semptomların da eşlik edebileceği bilinmektedir (3). Bilişsel işlevlerdeki bozulma, motor olmayan semptomlar arasında klinik açıdan sık bildirilen ve prognoz açısından da önem arz eden semptomlardan biridir. (2). Bu bilişsel değişiklikler, dejenerasyon sebebi ile demansa kadar ilerleyebilse de, hastalığın erken dönemlerinde bile nöropsikometrik değerlendirme ile ortaya koyulabilen özel tipte bir bilişsel bozulma paterni ile tespit edilebilmektedir (4,5).

Modern konsept, demans öncesinde ara, geçiş dönemi gibi görünen, bellek yakınmasının olduğu ancak günlük işlevlerin etkilenmediği bilişsel durumu, hafif bilişsel bozukluk (HBB) olarak tanımlamaktadır (6,7). PH'de, ortaya çıkan bilişsel bozulma paterninin en önemli bileşenlerinden birinin, HBB veya demans evresinde olması farketmeksizin, yürütücü işlevlerde izlenen bozulma olduğu bilinmektedir (8). PH hastalarının yaklaşık %30'unda yürütücü işlevlerde bozulma gözlemlenmektedir (9,10). PH'nın önemli komponentlerinden biri olan yürütücü işlevlerdeki bozulmanın temelinde kaudat nükleus-prefrontal korteks yolağındaki fonksiyonel ve anatomik bozukluklar olabileceği düşünülmektedir (11). Bu yolaktaki aktivite, yürütücü işlevlerden biri olan çalışma belleği performansı ile ilişkilendirilmiştir. PH'de ortaya çıkan sekonder tipteki bellek bozukluğu, HBB'den demansın ileri evrelerine kadar geçen süreçte, çalışma belleğindeki değişiklikler üzerinden izlenebilmektedir. Böylece parkinsoniyen demansiyel süreçte hem çalışma belleğinin rolü hem de çalışma belleğinin fenomenolojik doğası daha iyi anlaşılabilir.

Teta ve gama dalgaları EEG'de sınıflandırılmış olan dalgalardan ikisidir (12). Teta dalgaları gama dalgalarından daha düşük frekans değerine sahip dalgalardır (12). Lisman ve Buzsaki 2008 yılında yaptıkları çalışmada EEG'de bir gamma dalgası içine sığan teta dalgalarının sayısının çalışma belleği kapasitesi ile ilişkili olabileceğini iddia etmiştir (13). Farklı çalışmalarla da teta/gama dalgalarının oranı ile çalışma belleği kapasitesi arasındaki anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Ancak PH'da gözlenen çalışma

belleği bozukluğu ile, EEG'de dinlenim durumu teta/gama dalgası oranı ve aralarındaki ilişki kantitatif olarak araştırılmamıştır. Bu ilişkinin ortaya konulması, hastalığın bilişsel yönünün temel elemanı gibi görünen yürütücü işlevler üzerinden yeni bir elektrofizyolojik biyobelirteç geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bu tezin amacı, PH'de farklı bilişsel durumlarda izlenen çalışma belleği değişimleri ile EEG'de ortaya çıkan teta/gama dalgaları arasındaki ilişkinin bir korelasyon gösterip göstermediğini araştırmaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Yürütücü İşlevler

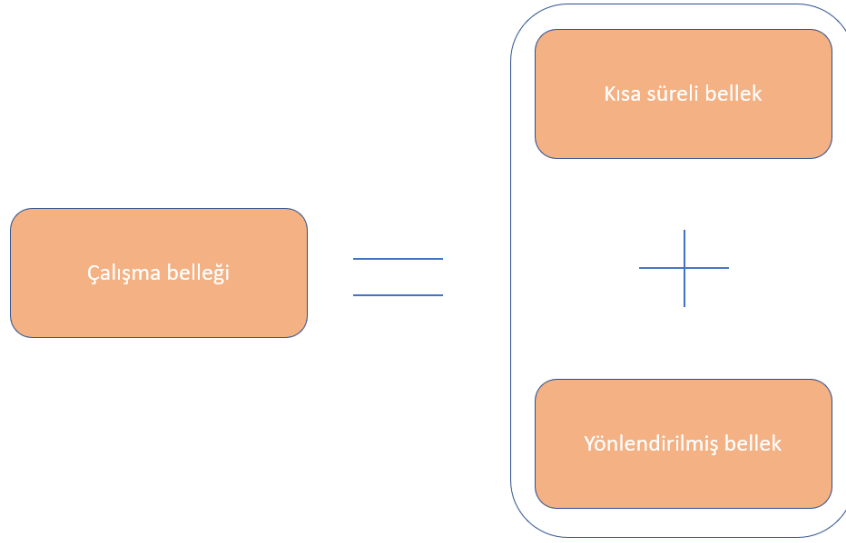
Dikkat gerektiren, dolayısıyla otomatize bir şekilde yapılamayan aksiyonları gerçekleştirmek için kullanılan bir grup yukarıdan-aşağıya bilişsel süreç ya da fonksiyonların tümü yürütücü işlevler olarak adlandırılır (14,15). Literatürde temel yürütücü işlevlerin inhibisyon ve enterferans kontrolü, çalışma belleği, ve kognitif esneklik olmak üzere üç ana kategoriye ayrılacağı yönünde genel bir fikir birliği vardır (16,17); Muhakeme, problem çözme, ve planlama gibi daha üst düzey olan yürütücü işlevlerin ise beyindeki fonksiyonel organizasyonda bu işlevlerin üzerine inşa edildiği düşünülmektedir (18,19).

4.1.1. Çalışma belleği

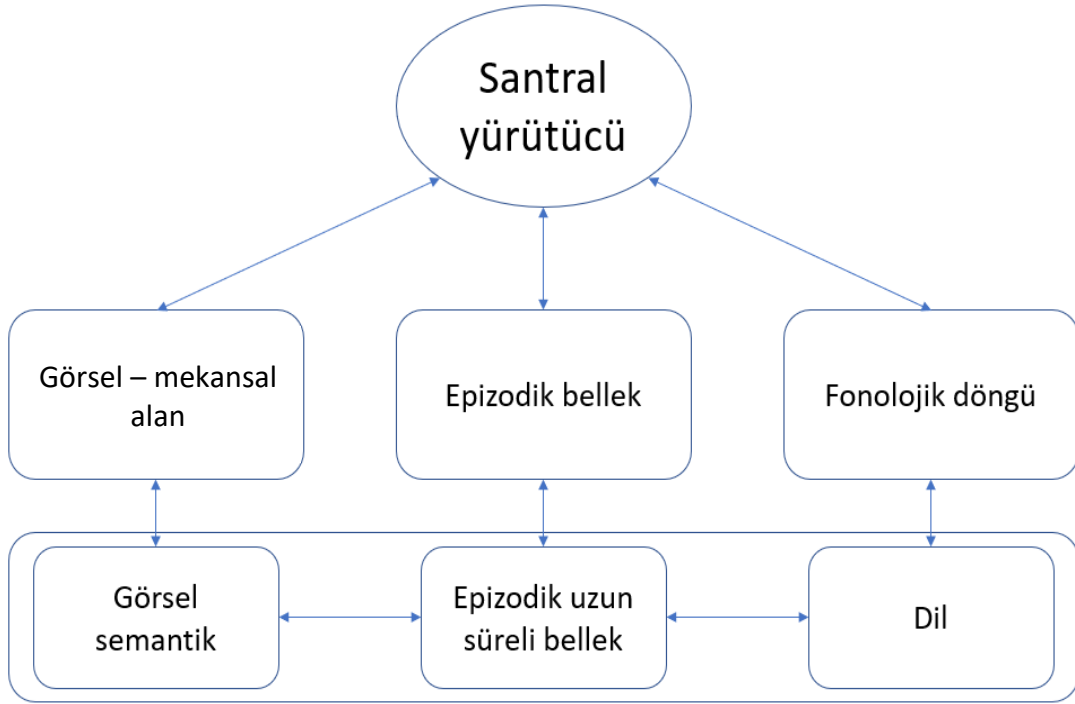
Bellekle ilgili ilk modern bilgilerimiz, William James'in ikili bellek modeline, Hebb'in nörolojik açıklamalarına, Ebbinghaus'un unutma eğrisine, Llyod Peterson ve Margerat Intons-Peterson'ın deneysel çalışmalarına ve H.M, K.F, K.C gibi vaka çalışmalarına dayanmaktadır. Bu kült çalışmaların her biri bellek işlevlerinin tek bir süreç olmadığı ve birden fazla komponenti içerisinde barındırdığının altını çizmektedir. Bellek süreçleri ile ilgili yapılan ilk ayırım kısa süreli bellek (KSB) ve uzun süreli bellek (USB) olmak üzere zamansal bir sınıflamadır. KSB bilginin geçici olarak saklandığı sınırlı kapasiteye sahip geçici bir depo olarak, USB ise sınırsız kapasiteye sahip olduğu düşünülen kalıcı bir depo olarak tanımlanmaktadır. Bu iki bellek tipinin nöroanatomik korelatları H.M ve K.F vakaları ve devamında yapılan araştırmalarla gösterilmiş; böylece davranışsal bulgulardan yola çıkarak geliştirilen ikili bellek modelinin nörobiyolojik mekanizması da aydınlatılmıştır. Ancak, Baddeley ve arkadaşları belleği basitçe KSB ve USB olarak ayıran ikili bellek sistemi görüşüne karşı çıkmış (20) ve "çalışma belleği" modelini önermişlerdir. Baddeley, KSB'nin bilgileri pasif bir şekilde depolayan ve USB'ye gönderen ya da kaydeden basit bir istasyon olduğu görüşünü eleştirmiştir. Bu görüşün yerine, çoklu görev kapasitesi, görevler arasında geçiş yapma, seçici bir şekilde dikkatini verme ve inhibe etme kabiliyetlerinin tamamını çalışma belleği çerçevesinde değerlendirmiştir. Bu modelde çalışan bellek, bilgiyi geçici olarak tutan ve düzenleyen bir sistem olarak tanımlanmaktadır (21).

Baddeley ve Hitch'in çok bileşenli çalışma belleği modeli, sözel kavrama için içsel konuşmayı tutan bir tekrarlama alanı olarak tanımlanan fonolojik döngü (phonological loop), görsel imgeleri tekrarlamadan ve onları geçici olarak saklamadan sorumlu olan görsel-mekansal alan (visuo-spatial sketch pad) ve dikkatle ilgili faaliyetleri koordine eden, tepkileri yöneten, düzenleyen ve denetleyen bir merkezi yürütücüden (central executive) oluşmaktadır. Daha sonra modele farklı modalitelerden ve kaynaklardan gelen bilgilerin yeni epizodik anılar oluşturmak üzere bir araya getirildiği kısım olarak tanımlanan epizodik tampon (episodic buffer) da eklenmiştir (22) (Şekil 4.1.1.4.). Nörogörüntüleme çalışmaları bahsi geçen çalışma belleği modelini desteklemektedir (23). Bir çalışmada fonolojik döngü PET ile ölçülmüş ve bu faaliyetin bilateral frontal ve parietal alanlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Santral yürütücü işlevlerin önemli görevlerinden biri olan, görevler arasında geçiş yapmada ise dorsolateral prefrontal kortekste güçlü aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir (25). Görsel-mekansal çalışma belleği ile ilgili yapılan bir çalışmada ise (26) oksipital korteksin bir bölümü, posterior parietal lob, frontal lobun premotor ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerinde fonksiyonel aktivite artışı gözlemlenmiştir (27).

Çalışma belleği ve KSB terimleri her ne kadar literatürde uzunca bir süre birbirleri yerine kullanılmış olsa da, temel yaklaşım bu iki fonksiyonun birbiri ile ilişkili, fakat iki farklı bellek işlevi olduğu yönündedir. Yapılan küme analizleri, iki fonksiyonun birbirinden farklı anatomik ve fonksiyonel bağlantısallık özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir (28,29). Ayrıca bu iki bellek sistemi farklı nöral sistemler üzerinden bağlantılıdır. Nörogörüntüleme çalışmaları, çalışma belleğinin daha çok dorsolateral prefrontal korteks üzerinden işlediğini, bilgilerin hafızada manipüle edilmeden tutulmasının ise (KSB) dorsolateral prefrontal korteks aktivitesini gerektirmediğini göstermiştir (23,30,31). Kane ve Engle ise çalışma belleği ve KSB terimleri arasında bir seçim yapmak yerine, KSB'yide içine alan, ancak KSB'den farklı olarak kontrollü dikkat süreçlerini de içeren; böylece hem bilginin kısa vadede bellekte tutulmasını hem de USB'de ihtiyaç duyulan bilgilere erişimi sağlayan bir çalışma belleği sistemi tariflemiştir (32,33).



Şekil 4.1.1.1. Kane ve Engle'in çalışma belleğini betimlemek için kullandıkları diagram

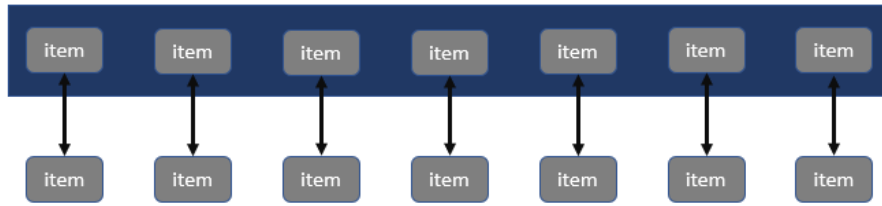


Şekil 4.1.1.2. Baddeley ve Hitch'in çalışma belleğini betimlemek için kullandıkları diagram.

Çalışma belleğinin temel unsurlarından biri limitli kapasitesidir. Her ne kadar çalışma belleğinin bir kapasitesinin olduğuna dair literatürde fikirbirliği olsa da, limitlerini belirleyen etkenlerin neler olduğuna dair ve bu limitin tanımına dair farklı görüşler mevcuttur (34,35). Çalışma belleği sistemlerinin işlemleri için gerekli dikkate dayalı nöronal kaynakların limitli olduğu ve bu limitin çalışma belleğinin kapasitesini belirlediği hipotezi bunlardan biridir (36). Diğer açıklamalar ise, bilgi işleme hızı (37), bilgiyi yeterince hızlı bir şekilde kaydetme ve geri çağırma (38,39), ve ilgisiz bilgilerin baskılanabilmesi kabiliyeti (40,41) gibi konulara odaklanmaktadır. Oberauer ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları makalede, çalışma belleği kapasitesinin limitlerini belirleyen etmenlere dair teorileri üç ana başlıkta özetlemiştir (35); çürüme (decay), kaynak (resource), enterferans.



Şekil 4.1.1.3. Çürüme, bilgilerin çalışma belleğinden zamanla silindiği hipotezine dayanmaktadır. Bir bilginin çalışma belleğinde tutulabilme süresi vardır, bu süre diğer bilgilerden bağımsızdır. Bilgilerin çözünme süresinden önce tekrar edilmesiyle çözünmesinin önüne geçilebilir. Bu teoriye göre çalışma belleğinin tutabildiği bilgi miktarından öte, muhafaza edebildiği süreye dair bir limiti vardır.



Şekilde 4.1.1.4. Kaynak kısıtlılığı, çalışma belleğinde belirli miktarda kapasitenin olduğu, yeni bir bilginin girdisi için halihazırda bellekte bulunan bilgilerden birinin silinmesi gerekliliği hipotezine dayanır. Bellekte tutulabilen ve işlenebilen bilgi sayısı, çalışma belleğinin kapasitesini belirlemektedir.

Çalışma belleği kapasitesinin değerlendirilmesinde, yaygın olarak ikili görev (dual-task) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde verilen iki görev önemli ölçüde çalışma belleği ile ilişkili olmalıdır ve genel olarak iki görevin birlikte nasıl yapılabileceği, ve aralarında herhangi bir rekabet veya müdahale olup olmadığı

değerlendirilir. Eğer verilen iki görev birbirini etkilemiyorsa, görevlerin ayrı zihinsel mekanizmalara veya kaynaklara dayandığı, bir görev diğerini her zaman bozuyorsa, muhtemelen aynı zihinsel kaynakları kullandıkları ve iki görev bazı durumlarda birbiriyle çakışıyor, zihinsel kaynakların kısmen paylaşıldığı sonucuna varılır. İkili görev yönteminden elde edilen bulgular, çalışma belleği kaynaklarının limiti aşıldığında merkezi yürütücünün bilgileri etkin bir şekilde işleme yeteneğinin bozulduğunu göstermektedir (42,43). Bir diğer yöntem ise bireysel farklılıklar yaklaşımıdır. Bu yöntem çalışma belleği ile ilişkili bir kişiden diğerine farklılık gösteren, ölçülebilen ve diğer bilişsel faktörlerle ilişkili olan bireysel özelliklere odaklanmaktadır. Bu yöntemde, bilginin sadece saklandığı basit menzil testlerinden farklı olarak, hem bilginin saklanması hem de bilginin işlenmesini değerlendiren çalışma belleği menzili görevleri (working memory span) kullanılmaktadır. Çalışma belleğinin bireysel farklılıklar yaklaşımı ile değerlendirildiği klasik bir çalışmada, çalışma belleği menzili ile Scholastic Aptitude Test (SAT) skorları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (44). Ayrıca, çalışma belleği becerilerinin pratikle değişebileceğine dair bazı kanıtlar da vardır (45,46).

Sonuç olarak, çalışma belleği hem bilişsel bir konsept olarak hem de nöroanatomik korelatları ile birlikte ele alındığında bilginin sadece saklandığı bir bellek tipinden ziyade; bilginin çevrimiçi tutulduğu, manipüle edildiği ve dönüştürüldüğü sınırlı kapasiteye sahip bir bellek tipi olarak özetlenebilir. Özellikle bilinç, dikkat işlevleri ve birbiri ardına gelen bilgileri veya süreçleri anlamada kritik öneme sahiptir. Çünkü bir önce gelen olay ile sonra gelen arasındaki ilişkiyi kurmak, bu tip süreçleri anlamak için gereklidir. Dolayısıyla, yazılı ya da sözlü dili anlamak için doğru işleyen bir çalışma belleği şarttır. Bunun yanında matematik işlemi yapmak için, veya farklı öğeleri sıralamak, alınan yönergeleri aksiyona dönüştürmek, aksiyonu yeni yönergeler doğrultusunda güncellemek, alternatifler bulmak ya da parçalardan tüme varmak için çalışma belleği kullanılır (21).

4.1.1.1. Çalışma belleği, dikkat ve Stroop testi

Çalışma belleğinin doğasını anlamak için araştırmacılar çalışma belleği testleri ile diğer karmaşık bilişsel testler arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Long ve Prat 2002 yılında yayınladıkları makalelerinde Stroop testi ile okuma-menzili kapasitesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir (34). Yaptıkları çalışma sonrasında okuma-menzili dar

olan kişilerin Stroop enterferans testinde daha kötü performans sergilediklerini göstermiştir.

Benzer bir şekilde Kane ve Engle 2003 yılında sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında (32) çalışma belleği kapasiteleri farklı olan kişilerin Stroop testinde farklı performans sergilediğini keşfetmiştir. Çalışma belleği kapasitesi düşük kişilerin verilen görevi akılda tutarken, aynı zamanda renk ve kelime okuma işlemlerini yapmakta güçlük çektiğini, bu sebeple de cevap vermede geciktikleri yorumunu yapmıştır. Bu bağlamda çalışma belleğinin yürütücü/dikkat yönlendirici komponentinin çalışma belleği ve diğer üst düzey fonksiyonların ölçümleri arasındaki kovaryasyonu açıkladığını belirtmiştir. Stroop testinin ise dikkati yönlendirmenin yanında, verilen görevi deney süresince akılda tutabilmeyi de gerektirdiğine ve bu sebeple ikili bir doğasının olduğuna dikkat çekmiştir.

Baddeley ve Hitch (20,47) çalışma belleğini, bellek ve dikkat kontrolünün karmaşık biliş için kullanılması olarak betimlemiştir. Gerçekten de çalışmalar, çalışma belleği kapasitesindeki farklılıkların aynı zamanda başka bir takım bilişsel fonksiyonların kapasitelerinin de öngördürücüsü olduğunu göstermiştir. Kane ve Engle de benzer biçimde tüm bunları göz önünde bulundurarak çalışma belleğini kısa süreli bellek ve kontrollü dikkat yönlendirmesi olarak tariflemiştir (Şekil 4.1.1.1.).

Literatürde kullanılan çalışma belleği testleri ağırlıklı olarak kısa süreli bellek kapasitesini ölçmektedir. Ancak bunun yanında, çalışma belleğinin, kısa süreli bellekten farklı olarak hafızada tutulan bilgileri diğer uyarıcıları göz ardı ederek hafızada korumaya çalışması gibi bir görevi de vardır. Çalışma belleğinin dikkat-kontrol mekanizması, yüksek yürütücü işlevlerle olan ilişkisini açıklayabilir (32).

Shallice dikkat kontrolünü, verilen görevdeki hedef, dış uyaranlar ve iyi öğrenilmiş şemalar arasındaki çakışma esnasında dikkati yönlendiren sistem olarak tanımlamıştır (48). Bu açıdan bakıldığında, dikkat kontrolü ile çalışma belleğinin çok yakın, ve hatta iç içe geçmiş olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Nitekim, daha sonra yapılan bir dikotik dinleme çalışmasında çalışma belleği kapasitesinin düşüklüğünde dikkat kontrolünün nasıl etkilendiği gösterilmiştir. Çalışma belleklerine göre iki gruba ayrılan hastalara, iki kulaktan iki farklı işitsel uyaran verilmiş ve bunlardan yalnızca birine odaklanmaları söylenmiştir. Odaklanmamaları gereken kulaktan ise diğer uyarıların yanı sıra, nadiren hastaların isimleri okunmuştur.

Çalışma belleği kapasitesi düşük katılımcılar, çalışma belleği korunmuşlara kıyasla anlamlı miktarda kendi isimlerini duyduklarını rapor etmişlerdir (49). Bu durum çalışma belleği kapasitesi düşük olan katılımcıların dış uyaranları dikkat dışına itmede problem yaşadıklarını göstermektedir.

Sahllıce'in verilerine benzer bir kanıt da 2001 yılında Conway ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir (49). Herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik tanısı bulunmayan katılımcılara yaptıkları dikotik dinleme çalışmasında, çalışma belleği kapasitesi yüksek olan katılımcıların %20'si ilgisiz kanaldan kendi isimlerinin çağırıldığını raporlarken, bu oran çalışma belleği kapasitesi düşük olan katılımcılarda %65 olarak ölçülmüştür. Bununla beraber, tüm katılımcılara kendi isimleri dışında başka bir isim de yine ilgisiz kanaldan dinletilmiştir. Ancak katılımcıların hiçbiri bu ismi duyduklarını rapor etmemiştir. Ayrıca çalışma belleği kapasitesi yüksek olan hastalar düşük olanlara kıyasla ilgili kanaldan verilen bilgileri geriçağırma da anlamlı derecede daha iyi performans sergilemiştir. Aynı çalışmadaki dikkat çekici bir başka sonuç ise çalışma belleğinin inhibisyon ve dikkat süreçleri ile ne kadar ilişkili olduğunu göstermektedir; çalışma belleği kapasitesi düşük olan katılımcılar kendi isimleri okunduğu sırada verilen görevlerde diğer katılımcılara kıyasla anlamlı derecede başarısız olmuştur. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, çalışma belleği kapasitesinin, santral yürütücü merkeze hizmet eden bir kaynak olduğu ve bu kaynağın ilgili bilginin muhafaza edilirken ilgisiz bilginin baskılanmasında kullanıldığı söylenebilir (50). Bununla beraber çalışma belleğinin kapasitesinin, çalışma belleğinin içeriği ile ilgili olduğu ve inhibisyon kabiliyetinin de bu içeriği regüle ettiği, dolayısıyla da çalışma belleğinin kapasitesini belirlediği söylenebilir (41). Bu bulgularla paralel bir şekilde, Periañez ve arkadaşları 2020 yılında sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında özellikle Stroop renk isimlendirme testinin açık bir biçimde çalışma belleği performansını yansıttığını belirtmiştir (51). Bizim çalışmamızda da stroop testi hasta gruplarını oluşturmak amacıyla bu bağlamda kullanılmıştır.

4.2. Parkinson Hastalığı

4.2.1. Tanımı ve tarihçe

Parkinsonizm ilk kez paralizi ajitans olarak James Parkinson tarafından 1817 yılında tanımlanmıştır (52). Parkinsonizm sendromu farklı etiyolojilere bağlı olarak

ortaya çıkabilir. Genel olarak tremor, akinezi, kas rijiditesi ve istemli hareketlerde yavaşlama görülür. Parkinson Hastalığı (PH) ise kronik ilerleyici nörodejeneratif bir hareket bozukluğudur, parkinsonizm olgularının %80'ini Parkinson hastalığı oluşturur.

4.2.2. Epidemiyoloji

Hastalığın belirtileri 40-70 yaşları arasında, sıklıkla da 60'lı yaşlarda ortaya çıkar. Tüm PH hastalarının sadece %5'inde hastalık başlangıç yaşı 20-40 yaşları arasındadır. Hastalığın genç yaş grubunda ortaya çıktığı olgularda genetik nedenler söz konusu olabilir. PH erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık görülür. Toplumda bir yılda yeni PH tanısı konulma oranı 1000'de 1 ya da 2 kişidir. Dünyanın her yanında ve her türlü sosyoekonomik koşulda rastlanabilen hastalığın görülme sıklığı ülkelere göre farklılıklar gösterir. Toplumda 65 yaş üzerinde her 100 kişiden birinin Parkinson hastası olduğu kabul edilmektedir.

4.2.3. Klinik özellikler

PH'de klinik semptomlar; motor ve motor olmayan bulgular olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

4.2.3.1. Motor bulgular

Dört motor bulgu PH'nin kardinal bulguları olarak kabul edilmektedir; tremor, bradikinezi, rijidite, ve postural dengesizlik (2). Klinik olarak en çok istirahat halinde elde düşük frekanslı tremor gözlemlenir (2). Bu tremor istemli hareketle beraber azalır. Tipik olarak başlangıçta tek taraflıdır, ancak hastalık ilerledikçe diğer elde de tremor başlayabilir. Bradikinezi hemen tüm PH vakalarında gözlemlenir ve en kısıtlayıcı semptomlardan biridir. Hareketin motor planlamadan, hareketi başlatıp sonuçlandırmaya kadar tüm süreçlerinde meydana gelen bozulmalardan kaynaklanır. Sıralı ve eşzamanlı hareket performansı bozulmuştur (53). Rijidite, kaslardaki artmış tonüsten kaynaklı katılık ve harekete karşı direnç sonucu ortaya çıkar (2). Postural dengesizlik ise tipik olarak hastalığın geç dönemlerinde görülür (54).

4.2.3.2. Motor olmayan bulgular

Her ne kadar hastalığın ilk dönemlerinde motor bulgular ön planda olsa da, motor olmayan semptomların da PH'nin ilk dönemlerinde ve hatta tanı öncesinde

ortaya çıkabileceği bilinmektedir (2). Tanı anında hastaların %42.5'inde HBB mevcuttur (55). Hastalık ilerledikçe motor olmayan bulguların görülme sıklığı artar (2,56).

Psikoz motor olmayan bulgulardan biridir. Hastaların %26 ila %83'ünde görülür (57,58). Görsel halüsinasyonlar ve delüzyonlar PH hastalarında sık görülür. Görsel halüsinasyonlar basit görsel halüsinasyonlardan kompleks halüsinasyonlara kadar çeşitlilik gösterebilir. Parkinson hastalarında işitsel halüsinasyonlar nadirdir.

Davranış ve duygulanım bozuklukları da Parkinson hastalarında sık görülen motor olmayan bulgulardandır. Kognitif bozulma olmaksızın meydana gelen davranış ve duygulanım bozuklukları genel popülasyona kıyasla Parkinson hastalarında daha sık görülür. En sık görülenleri depresyon, apati ve anksiyetedir (2).

Parkinson hastalarında hafiften şiddetliye, farklı nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir (2). En sık rastlanan kognitif bozulma, yürütücü işlev disfonksiyonudur. Bu kognitif bozulma; planlama, kognitif esneklik, soyut düşünme, inhibisyon, amaçlı aksiyon alma, çalışma belleği, ve dikkat yönlendirme gibi fonksiyonlarda aksama şeklinde ortaya çıkabilir (56,59). Bunların yanında hastalarda kognitif işleme hızında azalma, hafızanın, algının ve zaman algısının bozulması da gözlemlenebilir (56,59). PH'ye sahip bir hasta, normal popülasyona göre 6 kat artmış demans riski altındadır (2,56). PH'de demans prevalansı yaşla ve hastalık ilerledikçe artar.

Davranış ve duygulanım bozuklukları da Parkinson hastalığında sık görülen motor olmayan semptomlardandır. En sık görülenleri depresyon, apati ve anksiyetedir (2). Parkinson hastalığında gözlemlenen dopamin, serotonin, ve noradrenajik hormonlardaki değişikliklerin bu bozukluklara yol açtığı bilinmektedir (57).

Uyku bozuklukları, ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans, değişmiş cinsel fonksiyon, narkolepsi gibi çok çeşitli bulgular da yine Parkinson hastalığında gözlemlenebilir. Konstipasyon, yaşam kalitesini düşüren ve hatta mortaliteye kadar gidebilen süreçler yol açabilen ciddi motor olmayan semptomlardan biridir (60).

4.2.4. Parkinson hastalığına tanısal yaklaşım

PH tanısı dikkatle alınmış bir anamnez ve nörolojik muayene ile başlar (2). Bradikinezinin varlığında, kaslarda rijidite, istirahat tremoru ve postural insitabilite semptomlarından birinin olması çoğunlukla tanı için yeterlidir (61). Amaç özellikle

motor semptomların doğrulanmasıdır. PH tanısı hastalık sürecinde devamlı gözden geçirmeyi gerektirir. Zira, kimi zaman tanıyı değiştirmek gerekebilir (2,62).

4.2.5. Parkinson hastalığı ve çalışma belleği

PH'nin patofizyolojisinin temelinde substansia nigradaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu yatmaktadır (63). Bu bozulma kortikostriatal döngünün dengesinin bozulmasına, ve bu alanlardaki dopamin seviyelerinin azalmasına neden olur (64,65). PH'de ortaya çıkan motor bozukluklarda kortiko-striatal ve nigro-striatal döngülerin işlevi iyi bilinmektedir. Bunların yanında dorsal-striatumdaki bozukluklar ile ilgili çalışmaların artışı ile, PH'de gözlemlenen motor olmayan bulguların ve özellikle bazı bilişsel semptomların patofizyolojisinin daha net anlaşılması sağlanmıştır (66).

Çalışmalar, çalışma belleğinin yoğunlukla geniş frontoparietal sinir ağları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (67,68). Dolayısıyla çalışma belleğinin anatomik ve fonksiyonel yapısında striatumun önemli bir yeri vardır. Bu sebeple, PH'de çalışma belleğine bağlı bilişsel eksikliklerin sık bildirildiği düşünülmektedir. (69). Çalışma belleği, sağlıklı yetişkinlerde şimdiye kadar en çok çalışılmış dorsal striatum ile ilgili kognitif fonksiyonlardan biridir (70–72).

4.3. Elektroensefelografi

4.3.1. Tanım

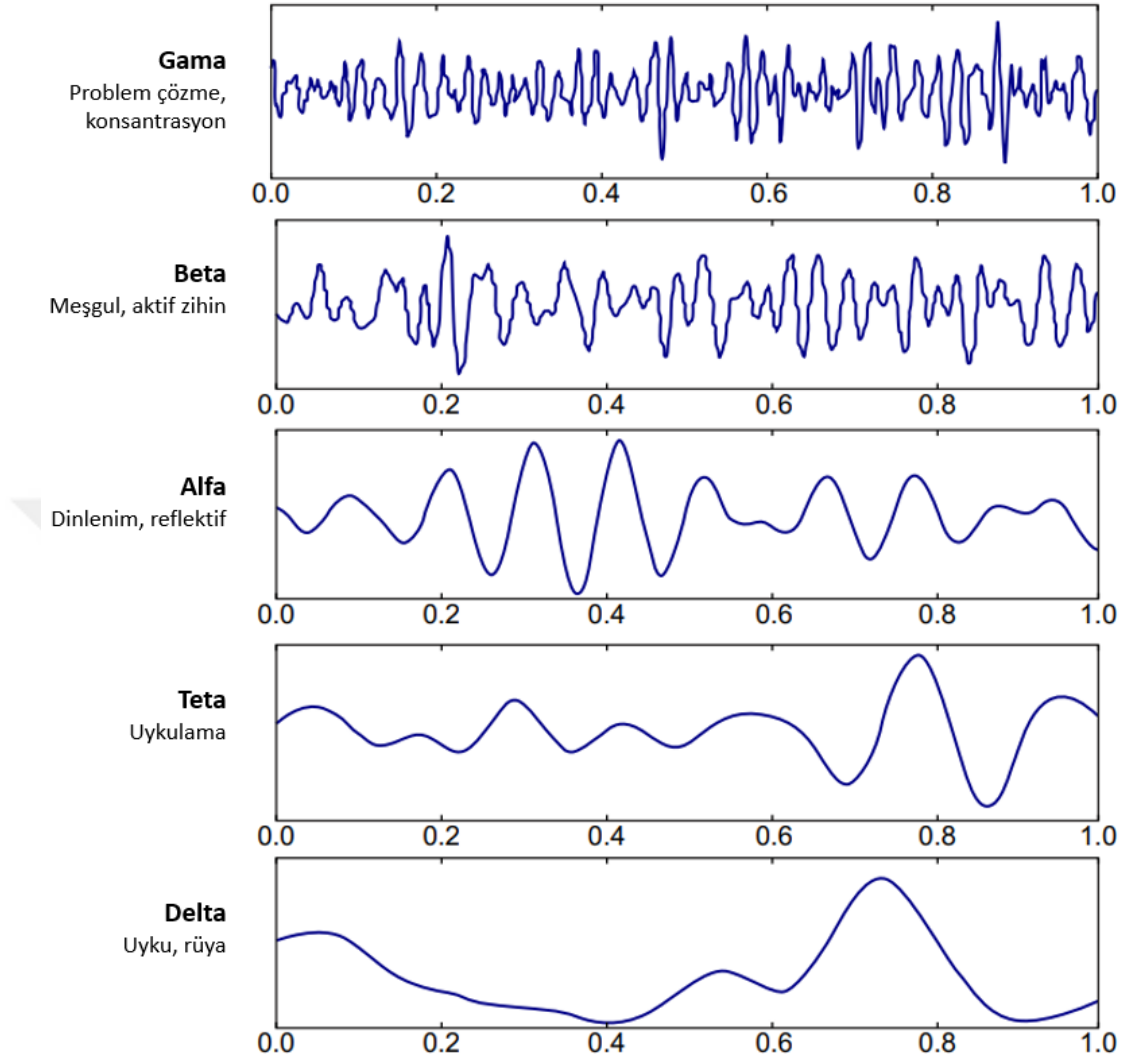
EEG, beynin iki farklı bölgesinin anlık voltaj farkının grafiksel gösterimidir (73). EEG'ye akan bu bilginin kaynağı kayıt alan elektrot yakınında bulunan dokuda meydana gelen akımdır (73). Akson boyunca ve nöronlar arasında meydana gelen elektriksel akımdan kaynaklanan voltaj değişikliği, kayıt elektrodu tarafından kaydedilip, zaman-voltaj grafiği halinde görselleştirilebilir. Dolayısıyla EEG, beyin dokusu içerisinde meydana gelen elektriksel aktiviteyi gösteren bir araç olarak tanımlanmaktadır (74). Bu özelliği ile EEG tıpta bir takım nörolojik hastalıkların, tanısı ve sınıflandırılması için kullanılmasının yanısıra, tedavi seçimi ve tedavinin değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır (74). Ayrıca, EEG'nin, beyin-bilgisayar arayüzleri ve nöropazarlama gibi alanlarda da kullanımı yaygınlaşmıştır (74).

4.3.2. EEG osilasyonlarının sınıflandırılması ve beyin fonksiyonları ile ilişkisi

Beyin osilasyonları, genlikleri genelde 0.5 – 100 microvolt aralığında değişen, değişken frekansa sahip sinüzoidal yapıda dalgalardır (75). Ritmik sinirsel aktivite sonucu meydana gelirler. Literatürde “beyin dalgaları”, “beyin osilasyonları” ve “EEG osilasyonları” terimleri birbirleri yerine kullanılmaktadır (76).

Beyin dalgalarının in vivo ve in vitro gözlemlenmesi sonucunda farklı beyin ağlarının ateşlenmelerinin farklı özelliklere sahip olduğu görülmüştür (77). Kimi ağlar dışarıdan bir uyarana gerek duymadan, uyku ve uyanıklık halindeyken kendi kendine ateşlenebilme özelliğine sahiptir (78). Bunun yanında, aktive olması için uyarılması gereken ağlar da vardır (79). Bölgesel olarak senkronize şekilde farklı frekans bantlarında osilasyon oluşturan sinir ağları tipik olarak kognitif performans gerektiren durumlarda (bilgi, öğrenme ve bellek süreçleri gibi) gözlemlenebilir (80). Fourier transform ile değişken frekansa sahip bir voltaj-zaman grafiği, frekans-genlik spektrumuna dönüştürülebilir. Bu sayede beyin dalgasını oluşturan farklı frekanstaki sinyallerin genlikleri karşılaştırılabilir ve farklı bilişsel durumlarda farklı frekansların dominant genliğe sahip olduğu gözlemlenebilir (75).

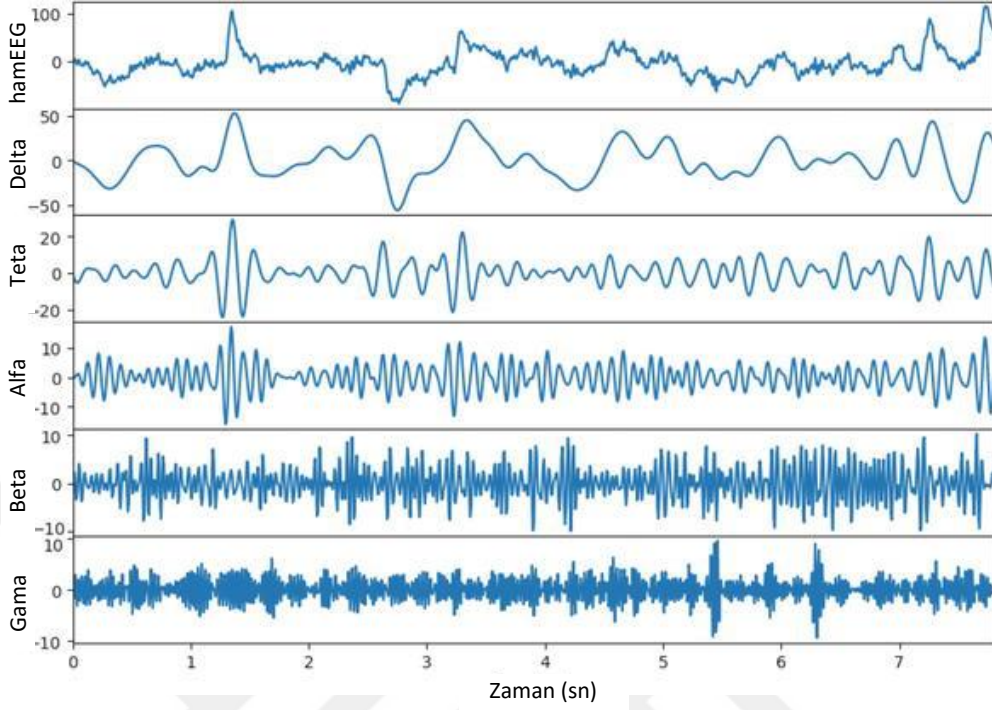
EEG’de gözlemlenen beyin dalgaları, Şekil 4.3.2.2’de gösterildiği gibi farklı frekanstaki sinyallerin kombinasyonundan oluşmaktadır. Çalışmalar, belirli frekans bantlarının bazı beyin fonksiyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin, gözleri kapalı, dinlenim durumunda olan birinin oksipital beyin bölgelerine denk gelen elektrodlarından alınan kayıta, 8-12 Hz aralığındaki dalgaların genliklerinin diğer frekans aralıklarına kıyasla daha dominant olduğu gözlemlenmiştir. Bu frekans aralığı alfa bant olarak adlandırılmaktadır. Alfa bant gibi, başka beyin fonksiyonları ile ilişkili frekans bantları da mevcuttur. Diğer bantlara ilişkin aralıklar ve temsili dalgalar Şekil 4.3.2.1.’de ve Tablo 4.3.2.1.’te gösterilmiştir.



Şekil 4.3.2.1. Beyinde gözlemlenen temsili osilasyonlar. (12) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Tablo 4.3.2.1. Beyinde gözlemlenen osilasyonlara ait görevler ve lokasyonlar

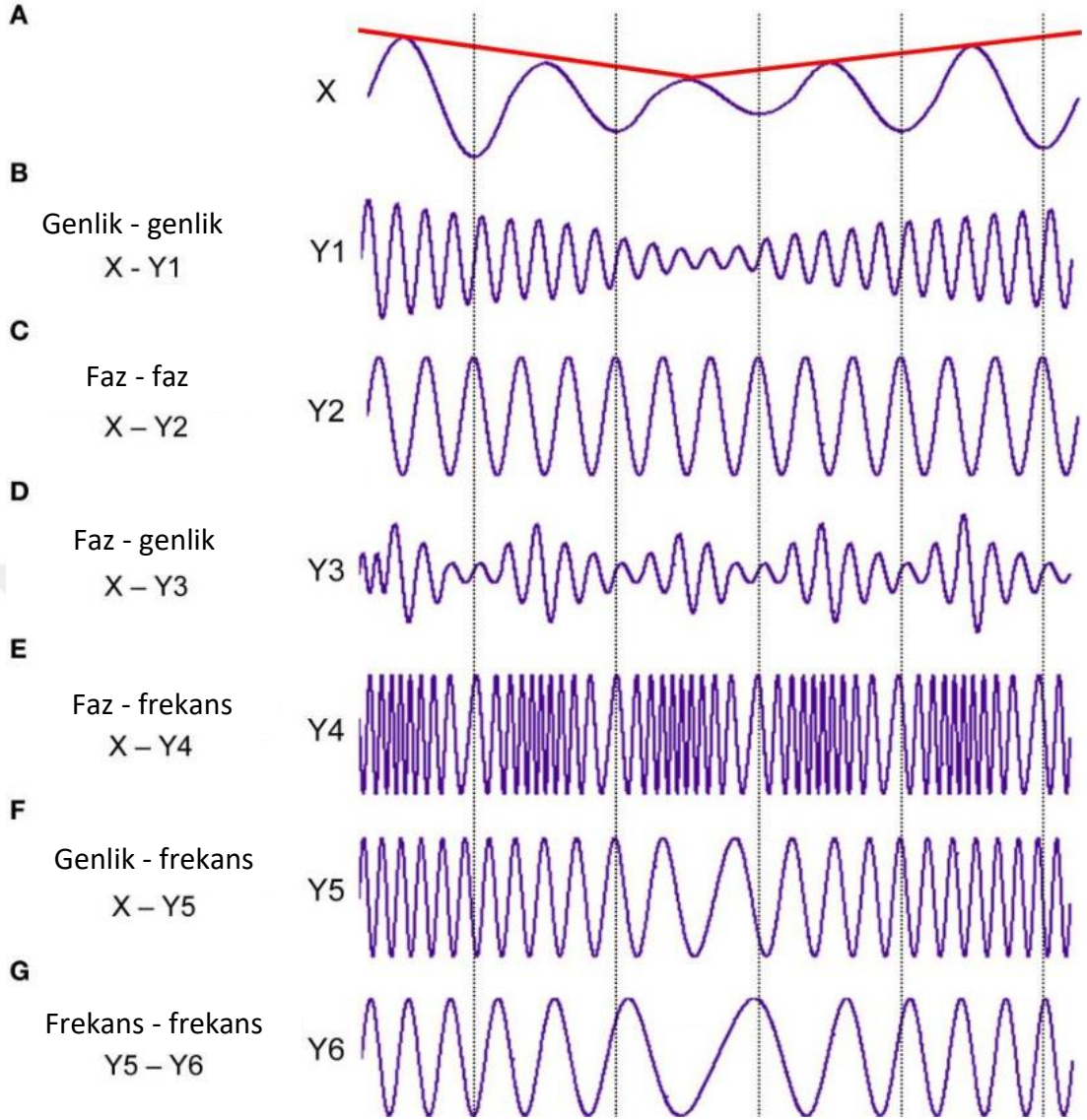
	Teta (4-7 Hz)	Alfa (8-12 Hz)	Beta (13-30 Hz)	Gama (30-200 Hz)
Lokasyon	Hipokampüs, prefrontal korteks, duyuşal korteks, limbik sistem	Tüm kortikal yapılar, talamus, hipokampüs	Tüm kortikal yapılar, subtalamik nükleus, hipokampüs, çekirdekler, olfaktör bulbus	Tüm kortikal yapılar, hipokampüs, retina, olfaktör bulbus, tektum, basal çekirdekler
Fonksiyon	Bellek, sinaptik plastisite, yukarıdan-aşağı kontrol uzak-bölge senkronizasyonu	İnhibisyon, dikkat, uzak-bölge senkorinasyonu	Duyusal filtreleme, dikkat yönlendirmesi, motor kontrol, uzak-bölge senkorinasyonu, yukarıdan-aşağı kontrol, bilinç	Algı, dikkat, bellek, bilinç, sinaptik plastisite, motor kontrol



Şekil 4.3.2.2 EEG kanallarından elde edilen dalgalar, farklı frekanstaki sinyallerden oluşur. (81)

4.3.3. Frekanslar-arası-kuplaj

İnsan beyninin farklı zamansal ve mekansal düzlemlerinde osilasyonların gözlemlenmesi bu osilasyonların mekaniği ve fonksiyonelliği ile ilgili çeşitli hipotezlerin ortaya atılmasına sebep olmuştur. Gözlemlerden biri, bazı biyolojik süreçlerde osilasyonların farklı fiziksel özelliklerindeki değişimin (frekans, genlik veya faz) kendi diğer fiziksel özelliklerinde veya diğer osilasyonların fiziksel özelliklerinde değişime yol açtığı yönündedir. Bu fenomen sıklıkla frekanslar arası kuplaj (cross-frequency coupling, CFC) olarak adlandırılmaktadır (82). Frekanslar arasındaki bu etkileşimin temsili örnekleri Şekil 4.3.3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3.3.1. Farklı frekanslar arasındaki muhtemel etkileşimlerin temsili gösterimi. B) X ve Y1 dalgası incelendiğinde birinin genliğindeki değişim ile diğerinin de genliğinin değiştiği görülmektedir. C) X ve Y2 dalgası incelendiğinde birinin fazı ile diğerinin de fazının aynı siklusu takip ettiği görülmektedir. D) X dalgasının faz siklusu ile Y3 dalgasının genliğindeki değişim arasındaki ilişki görülmektedir. E) X dalgasının faz siklusu ile Y4 dalgasının frekansı arasındaki ilişki gözlemlenebilmektedir. F) X dalgasında meydana gelen genlik değişimi ile Y5 dalgasının frekans değişimi arasındaki ilişki gözlemlenebilmektedir. G) Y5 ve Y6 dalgalarının frekans değişimleri arasındaki ilişki görülebilmektedir.

Osilasyonlar sahip oldukları bu fiziksel özellikler bağlamında incelendiğinde farklı tipte frekanslar-arası kuplajlardan söz etmek mümkündür. Örneğin, bir osilasyonun fazında görülen değişim diğer bir osilasyonun genliğini etkileyebilir, ya da ortak bir değişken bu iki değişkeni birlikte etkiliyor olabilir. Bu ikili etkileşimi osilasyonların farklı özellikleri üzerinden incelemek mümkün olduğu gibi, osilasyonlar arası ya da osilasyonun kendi içerisindeki değişim bağlamında incelemek de mümkündür.

Frekansların faz/genlik ilişkisine dair gözlemlerin ilklerinden biri Lisman ve Idiart tarafından gerçekleştirilmiştir (83). Asetilkolin ve serotoninin uyarım sonrası depolarizasyonu (afterdeloparization, ADP) artırdığı ve bu sayede ilgili nöronların uyarılabilirliğini artırdığı tezi üzerine, Lisman ve Idiart bu çalışmalarında bir nöron ağı simülasyonu kurdu. ADP tek başına çalışma belleğinde girdilerin belirli bir süre tutulmasından sorumlu olamayacak kadar kısa bir etkiye sahip. Ancak nöronları belirli periyodlarla uyarın daha düşük frekanslı (örneğin tetra-alfa frekansı, 5-12 Hz) bir uyarının olması ikinci döngüde ADP'nin tekrar aktif olup nöronların daha uzun bir süre uyarılabilir kılmasını sağladığı hipotezini kurdu. Böylelikle eşik üzerinde uyarın ile bir defa uyarılan nöronlar, diğer döngülerde normalde eşik altında olan bir uyarınla tekrar tekrar uyarılabilirler. Lisman ve Idiart simülasyonlarında bir grup nöronun beraber uyarılmasının çalışma belleğinde bir öğeye tekabül ettiği hipoteziyle (84) çalışmıştır. Bu birlikte uyarım ise beyin osilasyonlarında yüksek frekanslı dalga olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm bunlarla beraber düşük frekanslı tetra-alfa frekansının bir döngüsü boyunca uyarılabilecek yüksek frekanslı gama sinyali sayısının yaklaşık 7 olmasını da insanlarda çalışma belleği kapasitesinin yaklaşık 7 olması ile bağdaştırmışlardır (83). Lisman ve Idiart'ın bu çalışması daha sonra Jensen'in 2006 yılında yaptığı çalışma ile desteklenmiştir (85).

Yukarıda bahsedilen sonuçları destekleyen farklı çalışmalarla (86–90) beyin osilasyonlarının fiziksel özellikleri arasındaki ilişkinin rastgele olmadığı gösterilmiştir. Frekanslar arasındaki bu ilişkinin matematiksel gösterimi ve ispatı için farklı yöntemler geliştirilmiştir.

Bahsi geçen bu ilişkinin incelenmesinde bugüne kadar literatür faz-genlik kuplajı üzerine yoğunlaşmıştır (82). Tort ve arkadaşları, 2008 yılında yayınladıkları makalede, sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada tetra dalgaları ile yüksek frekanslı

dalgalar arasında nasıl bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Sıçanlar yollarını bulmaları ve karar verme mekanizmalarını kullanmaları gereken bir deneye maruz bırakılmış, bu esnada striatum ve hipokampüsten sinyal kaydı alınmıştır. Yapılan sinyal analizi sonrasında teta dalgalarının fazı ile yüksek frekanslı dalgaların genliklerinin modüle edildiği ortaya konmuştur (91).

Frekanslar arası kuplaj ile ilgili ortaya atılan hipotezlerden biri; osilasyonlar arasındaki kuplajın nöron sistemlerinin birbirlerini regüle etmelerini sağladığı yönündedir (92). Özellikle teta gibi yavaş osilasyonlar geniş bir temporal aralığa yayıldıkları için beyinde daha geniş bölgeleri aktive ederler, bununla beraber beta ve gama gibi hızlı osilasyonlar ise küçük bölgeleri ve dolayısıyla daha lokal aktiviteyi harekete geçirirler (93–95). Yavaş osilasyonların fazı ise genelde hızlı osilasyonların gücünü modüle eder (94). Osilasyon dinamikleri arasında teta fazı - gama gücü kuplajı formunda gözlemlediğimiz bu organizasyon özellikle çalışma belleği için tipiktir (95,96).

4.3.4. Faz genlik kuplaj ölçüm yöntemleri

Literatürde faz genlik kuplajını hesaplamak için kullanılan farklı yöntemler mevcuttur. Ancak temelde takip edilen adımlar birbirleri ile benzerlik göstermektedir. Tüm analiz yöntemlerinin ilk basamağını oluşturan, faz-zaman ve genlik-zaman verisinin oluşturulmasında kullanılan prosedür Tablo 4.3.4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.3.4.1. Faz-zaman ve genlik-zaman verisinin oluşturulmasında kullanılan prosedür

1.	İlgili frekans aralıklarındaki sinyalleri elde etmek için bandpass filtresi kullanılır.
2.	Bu sayede düşük frekans f_x ve yüksek frekans f_y olmak üzere iki farklı sinyal elde edilir.
3.	x ve y sinyallerinin analitik dönüşümlerini elde etmek için bir Hilbert yöntemi uygulanır. Bu dönüşümle sinyallerin karmaşık sayılı denklemleri elde edilir.
4.	x sinyalinin fazı (Φ_x) ve y sinyalinin genliği (a_y) karmaşık sayılı sinyallerden çıkarılır.
5.	Elde edilen bu iki dağılımdan kompozit bir zaman serisi oluşturulur.

Bu noktadan sonra bu iki dağılım arasındaki ilişkinin incelenmesi için farklı yöntemler kullanılabilir. Bunlardan biri modülasyon indeksidir. Bu yöntem 2006 yılında Canolty ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (97).

4.3.5. Çalışma belleği, EEG ve MEG

Çalışma belleğini EEG ve MEG ile değerlendiren bilimsel çalışmalar incelendiğinde, Sternberg mekansal çalışma belleği, mental aritmetik, Simon görevi, geciktirilmiş eşleme, harf sayı sıralama ve n-geri testleri gibi testlerin kullanıldığı görülebilir. Genel olarak sağlık kohortlarda yapılan çalışmalarda EEG ve MEG’de gama osilasyonlarının, teta osilasyonlarının ve teta gama kuplajının arttığı tespit edilmiştir. Bu değişimlerin özellikle santral/oksipital, frontal ve temporal/parietal bölgelerde gerçekleştiği görülmektedir (98–107). Frontal/prefrontal aktivite asıl çalışma belleği süreçlerini (bilginin bellekte muhafaza veya manipülasyonu) gösterirken, frontotemporal ve oksipital aktivasyon ise özel tipteki bilginin (örneğin, görsel) muhafazasını veya manipülasyonunu işaret eder (108,109). Çalışma belleği defisitine sebebiyet veren çeşitli patolojilerde ise benzer beyin bölgelerinde gama osilasyonlarında ve teta-gama kuplajında anormal ölçümler tespit edilmiştir.

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Amaç

Bu çalışmada, PH'de görülen çalışma belleği bozukluğu ile EEG'de gözlemlenen teta gama dalgalarının faz-genlik kuplajı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışmadaki EEG kayıtları ve nöropsikolojik değerlendirmeler Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi Klinik Elektrofizyoloji, Nörogörüntüleme ve Nöromodülasyon Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. EEG analizleri ise İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABİTA), Fonksiyonel Görüntüleme ve Kognitif Afektif Nörobilim Laboratuvarında (fİNCAN) yürütülmüştür. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01/06/2022 tarihinde E-10840098-772.02-3147 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

5.3. Çalışmanın Katılımcıları

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Parkinson ve Hareket Bozuklukları Polikliniği'ne başvuran, "United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank" kriterlerine göre PH hastalığı tanısı almış, gönüllü olur formunu imzalayarak çalışmaya dahil edilmeyi kabul etmiş, 28 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu katılımcılar aynı zamanda "Nörodejeneratif Hastalıklarda Olaya İlişkin EEG-Beyin Osilasyonları Biyobelirteçleri" isimli ve 214S111 numaralı (başvuru sahibi Prof. Dr. Bahar Güntekin) başlıklı TÜBİTAK projesine dahil olan katılımcılardır. Hastaların tedavileri aynı biçimde sürdürülmüştür.

5.3.1. Dahil edilme kriterleri

Çalışmamıza Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria) (110) kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı almış, 50-80 yaş aralığında, nöropsikolojik değerlendirmede benzer yaş, cinsiyet, CDR ve eğitim kategorisindeki hastalar dahil edildi.

5.3.2. Dışlanma kriterleri

Hastalarda demans olduğuna dair bulguların olması, bilişsel işlevlerde değişikliğe yol açacak ilaç kullanımı, alkol-madde kullanımı, inme, beyin travması, epilepsi öyküsü veya bilişsel işlevleri etkileyebilecek Parkinson hastalığı dışındaki nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalık olması, ilaçla tetiklenen parkinsonizm, serebrovasküler parkinsonizm, Parkinson hastalığı ilaçlarına yanıt vermeyen atipik parkinsonizm dışlanma kriterleridir.

5.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya alanında deneyimli nörologlar tarafından UKPDSBB kriterlerine göre PH tanısı alan, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan katılımcılar dahil edilmiştir. Katılımcılar çalışma belleği performanslarına göre iki gruba ayrılmıştır. Çalışma belleğinin değerlendirilmesi Stroop Test Çapa Formu ile yapılmıştır. Yapılan operasyonel tanım gereğince, kriter olarak enterferans/bozucu etkiye direnç puanı (Stroop D) alınmıştır. Enterferans puanı, uyumsuz mürekkep renkleri ile yazılmış renk isimlerinin okunma süresinden (Stroop B), uyumsuz mürekkep renklerinin söylendiği sürenin (Stroop C) çıkartılması ile elde edilmektedir. Stroop Testi Çapa formu'nun 2020 yılında yapılan geçerlik-güvenirlik ve norm çalışmasında sunulan yaş ve eğitim seviyesine göre belirlenen enterferans süresi ortalama değerlerinden iki standart sapma üzerinde olanlar bozulmuş çalışma belleği grubuna, ortalamanın bir standart sapma üzerinde ve altında olanlar da korunmuş çalışma belleği grubuna dahil edilmiştir (Tablo 5.4.1. ve Tablo 5.4.2). Grupların oluşturulmasında kriter olarak sadece enterferans süresi puanları alınmış olsa da, Stroop A, Stroop B ve Stroop C puanları da norm değerlerine göre kontrol edilmiş ve D puanlarına göre oluşturulan grupların bu değerlerinde herhangi bir tutarsızlık gözlenmemiştir. Ayrıca hata ve spontan düzeltme sayıları da göz önünde bulundurulmuştur. Yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi gibi demografik değişkenlere ve hastalık süresi, UPDRS motor alt puanı, HYE evresi, MMSE puanı, GDÖ puanı ve NPI puanları gibi klinik değişkenlere göre gruplar eşlenmiştir.

Tablo 5.4.1. Stroop Testi Çapa Formu'nun Geçerlik-Güvenirlilik ve Norm Çalışmasında hesaplanan Stroop D Süresi Norm Değerleri (111)

		Eğitim Grupları		
		Düşük	Orta	Yüksek
Yaş Grupları				
40-50 Yaş	Ortalama ± SS	45,85 ± 12,19	44,42 ± 13,8	41,03 ± 14,63
	Ortanca	45	44	38
60-69 Yaş	Ortalama ± SS	48,47 ± 18,37	53,46 ± 16,15	41,75 ± 11,31
	Ortanca	45	51,5	41
+70 Yaş	Ortalama ± SS	47,36 ± 16,89	50,68 ± 14,93	53,14 ± 15,16
	Ortanca	44,5	51	54

Düşük Eğitim: 5-8 Yıl, Orta Eğitim: 9-11 Yıl, Yüksek Eğitim: +12 Yıl

Tablo 5.4.2. Stroop Testi Çapa Formu'nun Geçerlik-Güvenirlilik ve Norm Çalışması norm değerlerine göre (111) hesaplanan kesme puanları

Grupların Oluşturulmasında Kullanılan Kesme Puanları	
40-50 Yaş / Düşük Eğitim	70,23
40-50 Yaş / Orta Eğitim	72,02
40-50 Yaş / Yüksek Eğitim	70,29
60-69 Yaş / Düşük Eğitim	85,21
60-69 Yaş / Orta Eğitim	85,76
60-69 Yaş / Yüksek Eğitim	64,37
+70 Yaş / Düşük Eğitim	81,14
+70 Yaş / Orta Eğitim	80,54
+70 Yaş / Yüksek Eğitim	84,46

Düşük Eğitim: 5-8 Yıl, Orta Eğitim: 9-11 Yıl, Yüksek Eğitim: +12 Yıl

5.5. Veri Toplama Araçları

5.5.1. Demografik ve klinik verilerin kaydedilmesi

Hastalardan alınan detaylı anamnez, demografik veri formu ve İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği epikriz raporları ile hastaların demografik ve klinik verileri kaydedilmiştir. Bu bağlamda yaş, cinsiyet, eğitim seviyeleri, hastalık süreleri, UPDRS motor puanları, HYE evreleri kaydedildi.

5.5.2. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi

Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik test bataryası kullanılmıştır. Nöropsikolojik test bataryası uygulama sırası ile Öktem- Sözel Bellek Süreçleri Testi, WBÖ Görsel Bellek Testi, Stroop Testi, Sözel Akıcılık Testleri, Saat Çizme Testi, Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi, MMSE, GDÖ ve NPI testlerini içermektedir. Nöropsikolojik değerlendirme dikkati dağıtabilecek etkenlerin mümkün olduğunca azaltıldığı, sessiz bir ortamda uzman nöropsikologlar tarafından gerçekleştirilmiştir.

5.5.2.1. Stroop Test

Stroop Test, odaklanmış/seçici dikkat, bilişsel esneklik, olağan olmayan bir davranışı yapabilme, alışılmış davranış örüntüsünü bastırabilme ve bilgi işleme hızı gibi yürütücü işlevleri değerlendiren bir testtir. Yaygın olarak frontal lob hasarına duyarlı bir test olarak bilinmektedir. Stroop Test ilk olarak J.R. Stroop Tarafından 1935 yılında geliştirilmiştir. Daha sonra farklı uyaran ve görev sayılarına sahip farklı formları düzenlenmiştir. Ancak farklı formlar olsa da farklı versiyonların hepsi otomatik bir davranışın baskılanması sonucu tepki süresinde uzamaya yol açma olarak tanımlanan Stroop etkisini ortaya çıkarmaktadır. Stroop Testi TBAG formu, Stroop Testi ile Victoria Formu'nun birleşiminden oluşmaktadır ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları BİLNOT bataryası kapsamında yapılmıştır. Bu çalışmada ise Türkiye'deki kliniklerde ve deneysel amaçlarla da yaygın olarak kullanılan versiyonu olan Stroop Testi Çapa Formu kullanılmıştır. Stroop Testi Çapa Formu Weintraub (2000) tarafından geliştirilen formun, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇAPA) nöropsikoloji laboratuvarına uyarlanmasıdır ve güvenilirlik-geçerlik çalışmaları 2020 yılında yapılmıştır.

Stroop Test Çapa formu, 6 satırda 10 madde olacak şekilde toplam 60 madde içeren 3 bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde kırmızı, mavi ve yeşil renklerde küçük dikdörtgenler bulunmaktadır. Bu bölümde katılımcıdan soldan sağa doğru dikdörtgen renklerini söylemesi istenir. Eğer bu bölümde renk körlüğü gibi bir görme kusuru tespit edilirse test sonlandırılır. İkinci bölümde uyumsuz mürekkep renkleri ile yazılmış renk isimlerinin mümkün olduğunca hızlı şekilde okunması istenir. Üçüncü bölümde ise katılımcıdan uyumsuz mürekkep renkleri ile yazılmış renk isimlerini okuması yerine mürekkep renginin söylenmesi istenir. Tüm bölümlerde kronometre ile süre tutulur. Üçüncü bölümü tamamlama süresi (Stroop C) toplam süre, üçüncü bölümde yanlış söylenen mürekkep renkleri hata sayısını, yanlış söylenen fakat kendiliğinden düzeltilen mürekkep rengi sayısı spontan düzeltme sayısını ve üçüncü bölümü tamamlama süresinden (Stroop C) ikinci bölümü tamamlama süresinden (Stroop B) çıkartılarak elde edilen süre de enterferans süresini (Stroop D) vermektedir.

5.5.2.2. Sözel akıcılık testleri

Sözel akıcılık testleri, belirli bir zaman içerisinde spesifik bir kategoride kelime üretme becerisini ölçer (112). Sözel akıcılık performansının, genel dil becerisi ve semantik bellek işlevlerinin (112–114) yanı sıra dikkat, çalışma belleği, bilgi işleme hızı gibi yürütücü işlevler ile de ilişkili olduğu (115,116) bildirilmiştir. Sözel akıcılık performansının yaş (117,118), eğitim seviyesi (119,120), kültür (121–123) ve cinsiyet farkından (Nogueira ve ark. 2016), etkilendiği geçmiş çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak sözel bellek performansında cinsiyetin etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (124,125).

Bu çalışmada kullanılan sözel akıcılık testleri; sırası ile semantik akıcılık, fonemik akıcılık ve dönüşümlü akıcılık alt testlerinden oluşmaktadır. Semantik akıcılık görevinde katılımcıdan 60 sn. içerisinde verilen semantik kategoride olabildiğince fazla kelime üretmesi istenir. Sıklıkla kategori olarak hayvan isimleri verilmektedir (126), bu çalışmada da semantik akıcılığın değerlendirilmesinde hayvan isimleri kullanılmıştır. Hayvan isimleri yerine, meyve ve araç isimleri gibi farklı kategoriler de kullanılabilir. Fonemik akıcılık testinde ise katılımcıdan 60 sn. içerisinde verilen harf ile başlayan ve özel isim olmayan kelimeler üretmesi istenir. Bu çalışmada fonemik akıcılığın değerlendirilmesinde sırası ile K, A ve S harfleri

verilmiştir. Fonemik akıcılık performansının kısa süre içerisinde tekrar değerlendirilmesi gereken durumlarda öğrenme etkisinden kaçınmak için verilen harfler zorluk derecesi de göz önünde bulundurularak değiştirilebilmektedir (121,126). Son olarak dönüşümlü akıcılık olarak tanımlanan meyve-isim akıcılığı testi uygulanmıştır. Bu testte katılımcıdan 60 sn. içerisinde bir meyve bir de insan ismi çifti üretmesi istenmiştir. Dönüşümlü akıcılık testinin uygunsuz yanıtı inhibe etme ve değişen sırayı takip etme gibi bilişsel işlevleri de ölçen daha zorlayıcı bir test olduğu bildirilmiştir (127,128). Semantik akıcılık ve fonemik akıcılık testlerinde her üretilen doğru kelime 1 puan olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca perseverasyon ve kategori dışı kelime sayıları kaydedilmektedir. Dönüşümlü akıcılıkta ise üretilen her doğru kelime çifti 1 puan alınabilir, perseverasyonlar ve kategori dışı kelime çiftleri sayıları kaydedilir.

5.5.2.3. Saat çizme testi

Saat çizme testi bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan basit ve geçerli bir testtir (129,130). Saat çizme görevi; oryantasyon, seçici ve sürekli dikkat, çalışma belleği, görsel bellek, yapılandırma, görsel-uzaysal işlevler, praxis ve yürütücü işlevler olmak üzere çeşitli bilişsel işlevsellemlerle ilişkilidir (129,131). Bilişsel işleyişin global değerlendirilmesinde hızlı ve uygulaması kolay bir araçtır. Ayrıca testin uygulanması için yapılandırılmış bir ortama ihtiyaç yoktur, bu da yatakbaşı uygulamalarına olanak sağlar. Demografik ve kültürel farklılıklardan MMSE benzeri testlere kıyasla daha az etkilendiği bildirilmiştir. Sağlıklı bireyler ile, HBB ve demansiyel süreçleri ayırt etmede iyi bir duyarlılığa sahip olduğu rapor edilmiştir.

Saat çizme testinin farklı versiyonları vardır. Farklılıklardan biri yuvarlağın hazır verilmesi ya da katılımcıya çizdirilmesidir. Bu çalışmada katılımcıya yuvarlak hazır olarak verilmemiş ve kendisinden çizmesi istenmiştir. Bir diğer fark çizilmesi istenen saat ile ilgilidir. 2:45, 3:00, ve 11:10 gibi farklı saatler kullanılabilir. Bu çalışmada 11:10 saatinin çizilmesi istenmiştir. Son farklılık ise puanlama sistemleri ile ilgilidir. Saat çizim testinde uygulanabilecek niteliksel, yarı-niceliksel ve niceliksel çeşitli puanlama yöntemleri vardır. Bu çalışmada ise dört puan yöntemi kullanılmıştır. Tam olarak çizilmiş saatin dış çevresi 1 puan, rakamların doğru konumda ve pozisyonda olması 1 puan, 12 rakamın tamamının bulunması 1 puan, ve akrep ile

yelkovanın 11:10 göstermesi 1 puan olarak değerlendirilmektedir. Bu puanlama yönteminden alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 4'tür. Test materyalleri boş bir kağıt, kurşun kalem ve silgiden oluşmaktadır. Test yönergesi ise "Aşağıdaki boş alana bir saat resmi çizin ve rakamları doğru konumda olacak şekilde yerleştirin. Ardından, saatin akrep ve yelkovanın on biri on geçeyi gösterecek şekilde çizin."dir. Saat çizim testinin bu çalışmada kullanılan versiyonun geçerlik-güvenirlilik çalışmaları 2006 yılında yapılmıştır (132).

5.5.2.4. Benton çizgi yönü tanıma testi

İki kısmi çizgi parçası bir sayfada birlikte sunulur ve sınava giren kişiden bu bölümlerin yönünü çoktan seçmeli yanıt kartındakilerle eşleştirmesi istenir (112). Yanıt seçenekleri, yarım daire şeklinde düzenlenmiş, birbirinden 18 derece aralıklı 11 tam çizgiden oluşur. Uyaran çizgileri (kısmi çizgi bölümleri) tam çizgilerin yakın ("düşük", "L"), orta ("M") veya uzak (yüksek, "H") bölümünü (üçte biri) temsil eder. Sınava girene, üzerinde hatalı yanıtların düzeltildiği beş örnek madde ve ardından geri bildirim olmaksızın sunulan 30 test maddesi sunulur (133).

5.5.2.5. Öktem-sözel bellek süreçleri testi

Sözel bellek süreçleri testi, geçerlik ve güvenirlik çalışması 1992 yılında Öktem tarafından yapılmış, bellekle ilgili farklı değişkenleri ölçebilen bir testtir (134,135). Testte ilgisiz 15 farklı kelime (ev, nehir, anne vb.) yer almaktadır. Kelimeler katılımcılara birer saniye ara ile okunur, ardından katılımcının tekrar etmesi istenir. Sıralama önemli değildir. İlk denemede doğru tekrar edilen kelime sayısı anlık kayıt puanını verir. Bu işlem 10 defa uygulanır. Tüm tekrarlar sonrasındaki puanların toplamı ise toplam öğrenme puanını verir. Daha sonra farklı testler uygulanmaya devam edilir. Aradan 30 dakika geçtikten sonra katılımcıdan kelimeleri tekrar etmesi istenir. Doğru bilinen kelime sayısı kendiliğinden geri getirme puanını oluşturur. Daha sonra, hatırlanamayan kelimeler ile ilgili tanıma listesi gösterilerek hangi kelimelerin listede olduğu sorulur. Bu aşamada doğru bilinen kelime sayısı ise tanıma puanını verir.

5.5.2.6. WBÖ görsel bellek alt testi

WBÖ bellek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılan testlerden biridir (136). Katılımcıya 10 saniye süresince artan karmaşıklıkta 4 geometrik şekil gösterilir.

Daha sonra katılımcıdan bu şekilleri kağıda aktarması istenir. Bu çizim sonrasında alınan puan, anlık kayıt puanıdır. Aradan 30 dakika geçtikten sonra şekillerin yeniden çizilmesi istenir. Buradan alınan puan ise uzun süreli bellek performansını yansıtmaktadır.

5.5.2.7. Mini mental durum testi (MMSE)

Mini mental durum testi, yönelim, bellek, dikkat, hesap yapma, ve lisan alanlarını hızlı değerlendirmeyi sağlayan, klinikte sıklıkla kullanılan bir ölçüm yöntemidir (137). Tek başına herhangi bir tanının yapılmasını sağlamasa da, bilişsel bozulmanın progresyonunu ve şiddetini ölçmek için kullanılır. 5-10 dakika içinde gerçekleştirilebilen testten alınabilecek maksimum değer 30'dur.

5.5.2.8. Yesavage geriatrik depresyon ölçeği

GDÖ depresyonun geriatrik popülasyonda değerlendirilmesi için kullanılır (138). Katılımcılara geçen hafta nasıl hissettiklerine dair 30 adet evet/hayır sorusu sorulur. Dolayısıyla GDÖ, öz bildirim dayalı bir testtir. Soruların yirmisi pozitif, onu negatiftir. Cevaplardan depresyon bulgusu ile uyumlu olanlar için 1 puan verilirken, uyumsuz olanlar için 0 puan verilir. Tüm sorulardan alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 30'dur. Katılımcılar 30-20, 19-10, 9-0 puan aralıklarına göre sırasıyla, şiddetli depresyon, orta şiddetli depresyon ve normal şeklinde kategorilendirilir.

5.5.2.9. Nöropsikiyatrik envanter (NPI)

Demansla ortaya çıkan davranışsal belirtilerin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. NPI 1994 yılında Cummings ve arkadaşları tarafından geliştirilirken, Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 2005 yılında yapılmıştır (139,140). Değerlendirme bakın veren ile yapılmaktadır. Hezeyanlar, halüsilasyonlar, anksiyete, apati, anormal motor davranış, uyku davranışları, iştah ve yeme değişimleri, ajitasyon ve agresyon, depresyon, öfori, apati, disinhibisyon olmak üzere 12 davranışsal alt birimden oluşmaktadır. Her alt birim için tarama soruları yöneltilir. Alt birim ile ilgili sorun olduğunun raporlanması durumunda bu alt birim ile ilgili tüm sorular yöneltilir. Semptomların sıklığı ve şiddeti sorulardan alınan puanlarla ölçümlenir.

5.5.3. Parkinson hastalığı değerlendirme testleri

5.5.3.1. Hoehn Yahr parkinson evreleme ölçeği

Hoehn Yahr Evreleme ölçeği, Parkinson hastalığının semptomlarının progresyonunu tariflemek için kullanılan bir sistemdir. 1967 yılında Margaret Hoehn ve Melvin Yahr tarafından yayınlanmıştır (141). Çoğunlukla UPDRS ile birlikte kullanılır. 1'den 5'e kadar evreler tanımlanmıştır, daha sonra modifiye edilen evrelemede 1.5 ve 2.5 evreleri de eklenmiştir. Birinci evrede tek taraflı etkilenme mevcuttur. Ancak bu etkilenme genelde minimal düzeydedir ve hastanın fonksiyonelliğini bozmaz. İkinci evrede iki taraflı etkilenme vardır, ancak denge kaybı yoktur. Üçüncü evrede ise hem bilateral etkilenme vardır, hem de postural refleksler bozulmuştur. Dördüncü evreye gelindiğinde, hastanın etkilenmesi ileri boyutta olmasına rağmen hala yardım almaksızın yürüebilir, ya da ayakta durabilir. Beşinci ve son evrede ise hasta yatağa bağımlıdır ya da ancak tekerlekli sandalye kullanabilir.

5.5.3.2. UPDRS

UPDRS Parkinson hastalığının boylamsal progresyonunu takip etmek için sıklıkla kullanılan bir evrelemedir. 4 alt birimden oluşur. Birinci alt birim davranış ve duygudurum; ikincisi konuşma, yutma, el yazısı, giyinme, hijyen, yürüme gibi günlük aktivitelerin değerlendirilmesi; üçüncüsü motor değerlendirme; dördüncü alt birim ise tedavi komplikasyonlarını değerlendirir. Toplam 42 sorudan oluşur, artan puan klinik bulguların daha şiddetli olduğuna işaret eder.

5.6. EEG protokolü

EEG kayıtları, hafifçe aydınlatılmış, ses geçirmeyen, ve elektromanyetik olarak izole edilmiş odalarda, uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre yapılmıştır. Hastalar kayıt esnasında gözleri açık, istirahat halinde, herhangi bir komut veya uyaran verilmeksizin bekletilmiştir. Kayıt için EasyCap (EasyCap GmbH) 30 Ag/AgCl elektrodları kullanılmıştır. İki kulak memesine bağlanmış ve fiziksel olarak birbirlerine bağlı olan iki elektrot referans olarak alınmıştır. Toprak elektrodu sağ kulak memesinin arkasına, göz artefaktlarını belirlemek amacıyla elektrookülogram (EOG) ise iki göze bağlanmıştır. Kayıtlarda 500 örneklem/saniye frekansı ve 0.01-250 Hz analog girdi filtresi ile BrainAmp-DC amplifikatör (Brain Product GmbH,

Almanya) cihazı kullanılmıştır. Empedansların referans ve toprak elektrotları için 0-5 KOhm, diğer elektrotlarda ise 0-10 KOhm aralığında olması sağlanmıştır.

5.7. EEG veri analizi

EEG verilerinin önışlemlenmesi MATLAB (versiyon R2021b) üzerinde EEGLAB (versiyon 2022.0) fonksiyonları ve MATLAB'ın (Matworks Inc, USA) temel fonksiyonları kullanılarak yapılmıştır. Daha sonra, önışlemlenmesi yapılmış veriler MATLAB'dan dışarı aktarılmıştır. Bu veriler Python3 dilinde yazılan komut dizisi ile ileri analize tabi tutulmuştur. Bu analiz ile hasta başına elde edilen veriler ise daha sonra istatistiksel grup analizleri için MATLAB'da Robert A. Seymour ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan komut dizisinin bu çalışma için düzenlenmiş bir versiyonu ile işlemlenmiştir.

5.7.1. Önışlemlenme

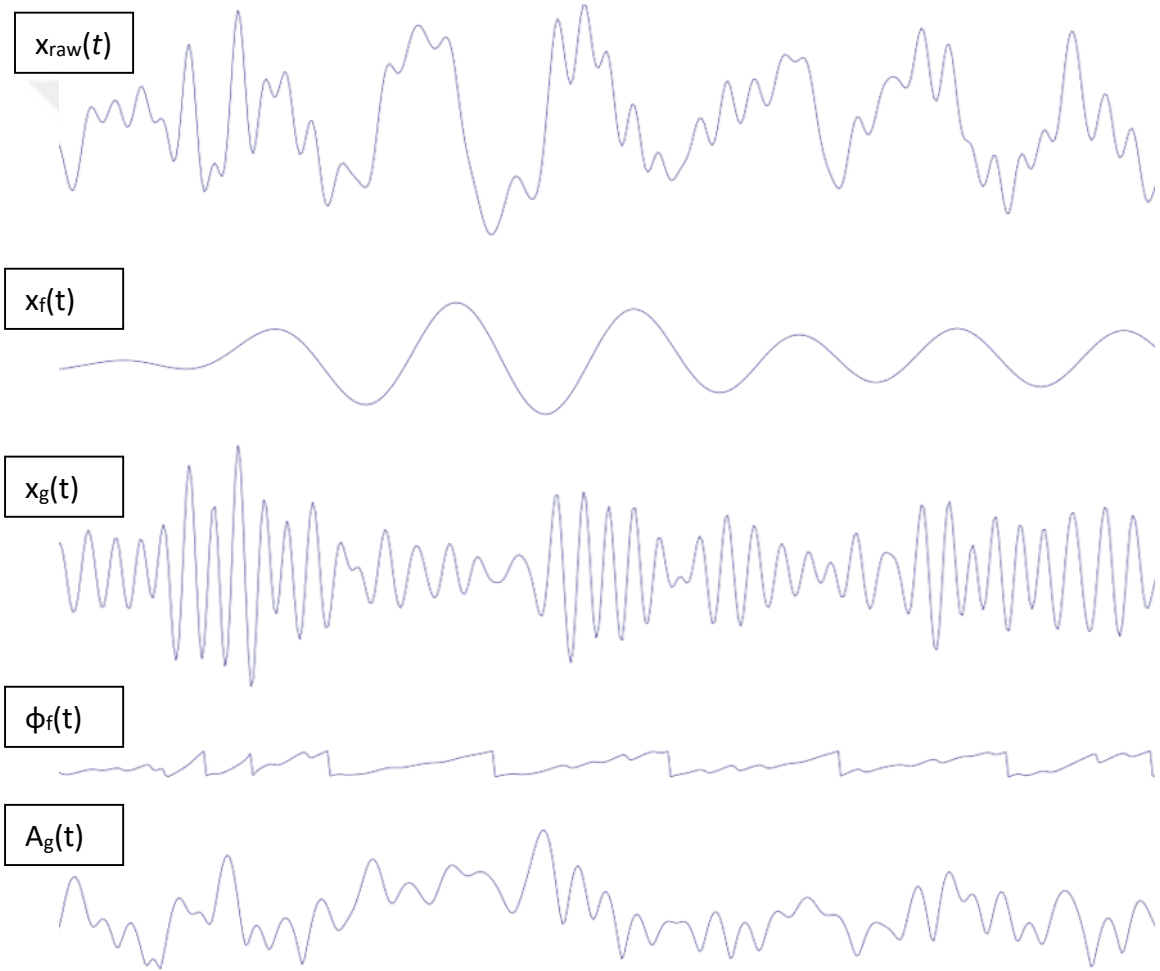
Önışlemlenmede öncelikle veriler 1 ve 45 Hz frekanslarında üst ve alt sınırlardan Hamming pencere filtresi ile filtrelenmiştir. Daha sonra şehir şebekesi kaynaklı gürültüyü veriden ayıklamak için 50 Hz Notch filtresi kullanılmıştır. Filtrelenmiş ve şehir şebekesi gürültüsünden temizlenmiş datanın, göz ve kas artefaktlarından arındırılması için bağımsız bileşen analizi gerçekleştirilmiştir. Göz ve kas artefaktlarının otomatik rejeksiyonu için %85 güven sınırı kullanılmıştır. Bu şekilde, kas veya göz artefaktı olan sinyaller otomatik olarak temizlenmiştir. Otomatik rejeksiyonun tespit edemediği artefaktlar son olarak manuel olarak veriden ayıklanmıştır.

5.7.2 Frekanslar-arası-kuplaj analizi

Gürültüden temizlenmiş olan EEG verilerinin kuplaj analizi için Python3 yazılım dilinde yazılmış bir dizi kod kullanılmıştır. Kuplaj analizi her hastanın 30 elektrodundan alınan veriler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

- 1- Öncelikle ham dataya ($x_{raw}(t)$) iki frekans bandında bandpass filtre uygulandı. Bunun sonucunda $x_g(t)$ ve $x_f(t)$ olmak üzere iki sinyal elde edildi.
- 2- Daha sonra hilbert dönüşümü yöntemi ile faz zaman serisi ($\phi_f(t)$) ve genlik zaman serisi ($A_g(t)$) hesaplandı.

- 3- $\phi_f(t)$ ve $A_g(t)$ kullanılarak birleştirilmiş bir zaman serisi oluşturuldu. Bu bize her bir faz ritmine karşılık gelen frekans bandının genlik değerini sağlamış oldu.
- 4- Bunun ardından, $\phi_f(t)$ 20 derecelik 18 adet pakete bölündü ve her bir pakete denk gelen ortalama genlik değerleri hesaplandı.
- 5- Son olarak, her bir pakete denk gelen ortalama genlik değeri, tüm paketlerin ortalamasına bölünerek normalize edilmiş değeri hesaplandı.



Şekil 5.7.2.1 Kuplaj analizinin ilk adımının temsili. Datadan rastgele kesilerek ayrılmış kısa bir EEG kaydını içermektedir.

Bu noktada ilgili kanaldaki osilasyon için farklı fazlarda genliğin hangi değerleri aldığı hesaplanmış oldu. Ancak bu hesap bu kanaldaki osilasyonun kuplaj derecesini belirtmek için tek başına yeterli değildir. Bu nedenle Tort ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan makalesinde (142) Kullback-Leiber uzaklığı yönteminin bir adaptasyonu kuplaj derecesini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Kullback-Leiber uzaklığı iki dağılım arasındaki farklılık derecesini belirlemek için kullanılır (143). Tort ve arkadaşları ise faz ve genliğe ait bu iki dağılımın farklılığını hesaplamak için Kullback-Leiber uzaklığı yöntemini sıfır ila bir arasında bir değer alacak şekilde adapte etmişlerdir.

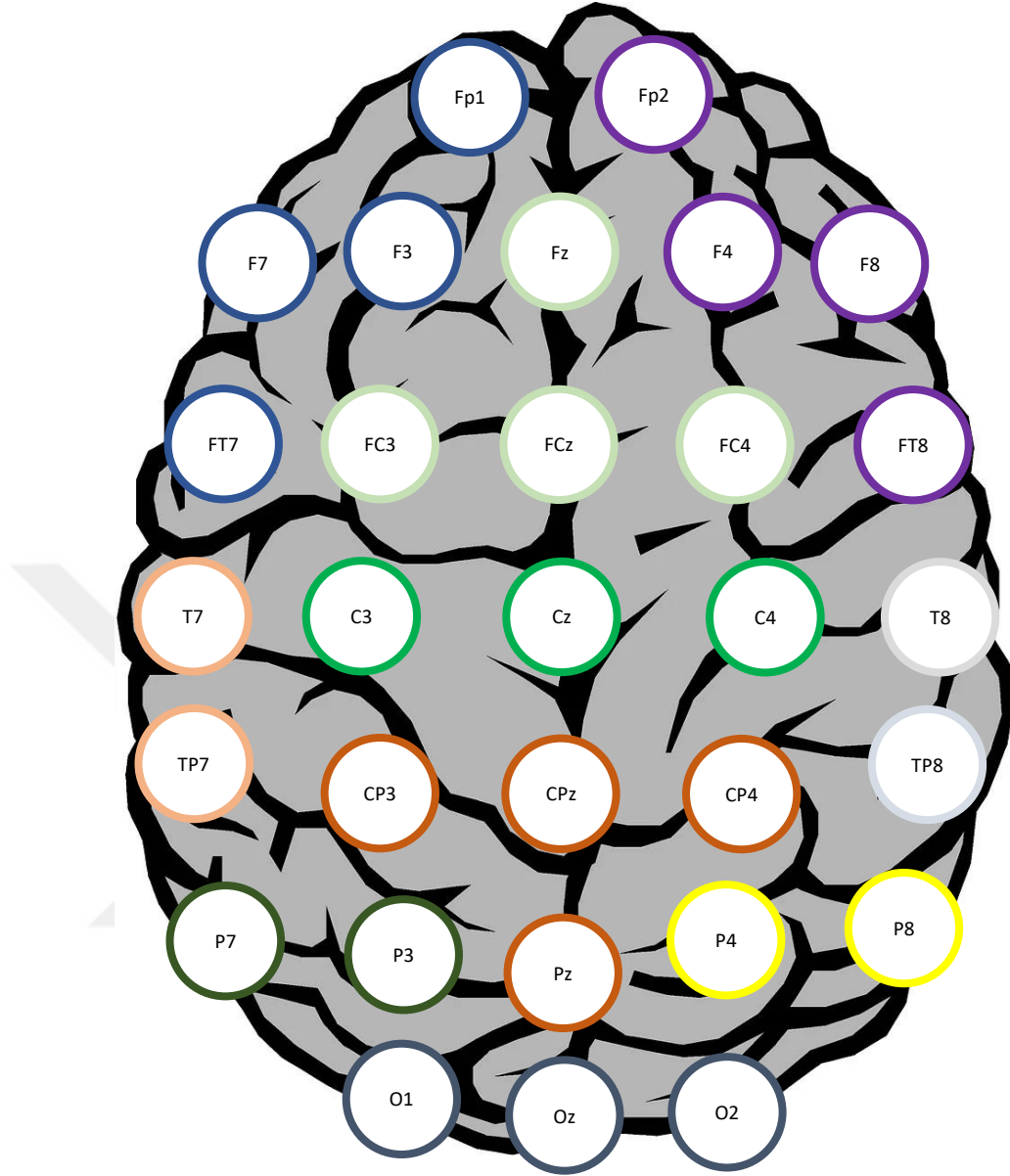
5.7.3. Modülasyon indeksinin grup düzeyinde analizi

Elde edilen komodülogramlar her hastanın her bir kanalı düzeyindeki kuplajı kabaca göstermek için yeterli olsa da iki grubun kuplaj güçleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığının tespiti için bir dizi istatistiksel yöntemin kullanılması gerekti.

Öncelikle kanal başına elde edilen komodülogramlar beyin bölgelerine göre on gruba bölündü. Fp1, F3, F7, FT7 kanalları sol frontal; Fz, FC3, FCz, FC4 kanalları santral frontal; Fp2, F4, F8, FT8 kanalları sağ frontal; T7 ve TP7 kanalları sol temporal; T8 ve TP8 kanalları sağ temporal; C3, Cz, C4 kanalları santral, CP3, CPz, CP4, Pz kanalları santral parietal; P7 ve P3 kanalları sol parietal; P4 ve P8 kanalları sağ parietal ve son olarak O1, Oz, O2 kanalları ise oksipital kanallar olarak gruplandı (Şekilde 5.5.6.3.1).

5.8. İstatistiksel Analiz

Demografik, klinik ve nöropsikometrik verilerin istatistiksel analizleri SPSS (IBM Inc., ABD) 25.0 yazılımı ile Windows işletim sistemi üzerinde yapılmıştır. Normallik, basıklık ve eğrilik değerleri ve Shapiro-Wilk testinin sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Normallik kriterini karşılayan değişkenlerde parametrik testlerden t-test, karşılamayan değişkenlerde ise parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 5.8.1. Kanalların gruplandırılması.

Her kanal grubu için kanallara ait komodülogramların ortalamaları alındı. Elde edilen kanal gruplarının modülasyon indeksleri gruplar düzeyinde parametrik olmayan küme tabanlı istatistik testi ile değerlendirildi. Bu yaklaşımın tip I hatayı kontrol edebildiği Maris ve Oostenveld tarafından 2007 yılında yayınlanan makalede gösterilmiştir (144). Öncelikle %5 anlamlılık düzeyini geçen tüm değerlerden bir küme oluşturuldu. Her bir küme için maksimum t değeri hesaplamaya dahil edildi. Sonrasında iki gruba ait hastaların etiketleri 5000 defa randomize edildi ve her bir permutasyona ait en büyük kümenin en büyük t değeri hesaplandı. Daha sonra orijinal datada yer alan t değerleri yokluk dağılımdaki t değerleri ile kıyaslandı. Anlamlılık

değeri 0.05'i açan kümeler anlamlı kabul edildi. Bu protokolün aynısı her bir kanal düzeyinde de gerçekleştirildi yukarıda bahsedilen protokolden farklı olarak, bu analizde ise tip I hata kontrolü için alfa değeri 30 kanal için optimize edildi.



6. BULGULAR

6.1. Demografik ve Klinik Veri Bulguları

Gruplar yaş, cinsiyet, eğitim seviyeleri, hastalık süreleri, UPDRS motor puanları, HYE evreleri, MMSE puanları, GDÖ puanları ve NPI puanları açısından eşleme yöntemi ile oluşturulmuştur, $p > .05$. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6.1'de özetlenmiştir. Katılımcıların el tercihlerini belirlemek için Edinburg el tercihi anketi kullanılmıştır. Katılımcıların tamamında sağ el baskındır.

Tablo 6.1.1. Grupların demografik ve klinik özellikleri.

	k-ÇB	b-ÇB	<i>p</i> değeri
	(n=14)	(n=14)	
	Ortama (SS)	Ortama (SS)	
Yaş	61.64 (6.08)	67.5 (9.43)	.064
Cinsiyet (K/E)	5/9	3/11	.403
Eğitim seviyesi	7.43 (3.92)	5.86 (2.77)	.74
Hastalık süresi (ay)	81.64 (66.82)	59.57 (46.68)	.32
UPDRS motor	16.15 (7.022)	19.57 (9.52)	.302
HYE ^a	2	2	.528
MMSE	25.85 (1.91)	24.29 (2.84)	.109
GDÖ	14 (7.49)	9.38 (5.85)	.093
NPI sıklık şiddet	9.36 (10.82)	3.71 (4.2)	.08
NPI sıkıntı	6.64 (7.23)	2.93 (4.94)	.21

^a Medyan değerleri gösterilmiştir.

6.2. Nöropsikometri Bulguları

Grupların; Stroop enterferans süresi, SBST anlık bellek, SBST toplam öğrenme, SBST tanıma, WBÖ görsel anlık Bellek, WBÖ USB, meyve-isim akıcılığı, semantik akıcılık, Saat Çizme Testi, Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olup olmadığını sınamak için ilişkisiz

örneklem t-test yapılmıştır. Stroop hata sayısı, Stroop spontan düzeltme sayısı, fonemik akıcılık ve Benton Çizgi Yönü puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olup olmadığını test etmek içinse Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Yapılan nöropsikometrik değerlendirmelerden elde edilen bulgular Tablo 6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 6.2.1. Nöropsikolojik değerlendirme bulguları.

	k-ÇB	b-ÇB	<i>p</i> değeri
	(n=14)	(n=14)	
	Ortama (SS)	Ortama (SS)	
Stroop Enterferans Süresi (sn.)	51 (17.96)	100.79 (21.27)	<.001***
Stroop Hata Sayısı	1 (1.18)	12.29 (14.74)	.023*
Stroop Spontan Düzeltme Sayısı	3.57 (3.57)	5 (5.07)	.513
SBST Anlık Kayıt Puanı	4 (1.58)	3.08 (2.11)	.229
SBST Toplam Öğrenme	89.64 (22.59)	69.07 (26.96)	.038*
SBST USB	10.14 (4.47)	7.64 (3.87)	.126
SBST Tanıma	2.71 (2.09)	4.86 (2.6)	.024*
WBÖ Görsel Anlık Bellek	7.93 (2.67)	5.71 (3.45)	.069
WBÖ USB	8.36 (3)	5.71 (4.21)	.067
Fonemik Akıcılık	26.57 (18.38)	21.64 (13.02)	.386
Meyve İsim Akıcılığı	7.64 (2.47)	6.07 (3.05)	.146
Semantik Akıcılık	20.21 (5.61)	14.36 (3.43)	.003*
Benton Çizgi Yönü	21 (5.5)	18.69 (5.59)	.339
Saat Çizme Testi	3.79 (.43)	3.15 (.99)	.049*

Not. **p* < .05, ***p* < .01, *p* < .001 ***

Gruplar Stroop Testi enterferans süresi ve hata sayısı alt puanlarından alınan puanlar doğrultusunda oluşturulduğu için beklendiği üzere, k-ÇB grubunun Stroop Enterferans süresi ortalaması ($\bar{x} = 51$, $SS = 17.96$) ile b-ÇB grubunun Stroop enterferans süresi ortalaması ($\bar{x} = 100.79$, $SS = 21.27$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir, $t(26) = -6.69$, $p < .001$, 95% CI [-65.08, -34.49]. Benzer şekilde, k-ÇB grubunun Stroop hata sayısı (Ortanca = 1) ile b-ÇB grubunun Stroop

hata sayısı (Ortanca = 8.5) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır. ($U = 30, p > .05$). Ancak, k-ÇB grubunun Stroop spontan düzeltme sayısı (Ortanca = 2.5) ile b-ÇB grubunun Stroop spontan düzeltme sayısı (Ortanca = 4.5) arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($U = 55.5, p > .05$).

k-ÇB grubunun SBST anlık kayıt puan ortalaması ($\bar{x} = 4, SS = 1.58$), ile b-ÇB grubunun SBST anlık kayıt puan ortalaması ($\bar{x} = 3.08, SS = 2.11$), arasında anlamlı fark yoktur, $t(23) = 1.236, p > .05, 95\% CI [-.617, 2.451]$. Ancak, k-ÇB grubunun SBST toplam öğrenme puan ortalaması ($\bar{x} = 89.64, SS = 22.59$), ile b-ÇB grubunun SBST toplam öğrenme puan ortalaması ($\bar{x} = 69.07, SS = 26.96$), arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir, $t(26) = 2.188, p < .05, 95\% CI [1.247, 39.9]$. k-ÇB grubunun SBST USB puan ortalaması ($\bar{x} = 10.14, SS = 4.47$), ile b-ÇB grubunun SBST USB puan ortalaması ($\bar{x} = 7.64, SS = 3.87$), arasında anlamlı fark bulunamamıştır, $t(26) = 1.581, p > .05, 95\% CI [-.75, 5.75]$. k-ÇB grubunun SBST tanıma puan ortalamaları ($\bar{x} = 2.71, SS = 2.09$), ile b-ÇB grubunun SBSTS tanıma puan ortalamaları ($\bar{x} = 4.86, SS = 2.6$), arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir. $t(26) = -2.404, p < .05, 95\% CI [-3.975, -.311]$.

k-ÇB grubunun WBÖ görsel anlık bellek puan ortalaması ($\bar{x} = 7.93, SS = 2.67$), ile b-ÇB grubunun WBÖ görsel anlık bellek puan ortalaması ($\bar{x} = 5.71, SS = 3.45$), arasında anlamlı fark bulunamamıştır, $t(26) = 1.898, p > .05, 95\% CI [-.184, 4.613]$. Benzer şekilde, k-ÇB grubunun WBÖ USB puan ortalaması ($\bar{x} = 8.36, SS = 3$), ile b-ÇB grubunun WBÖ USB puan ortalaması ($\bar{x} = 5.71, SS = 4.21$), arasında anlamlı fark yoktur, $t(26) = 1.911, p > .05, 95\% CI [-.2, 5.485]$.

k-ÇB grubunun fonemik akıcılık puanları (Ortanca = 19), ile b-ÇB grubunun fonemik akıcılık puanları (Ortanca = 16) arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($U =$

52, $p > .05$). Benzer şekilde, k-ÇB grubunun meyve-isim akıcılığı puan ortalaması ($\bar{x} = 7.64$, $SS = 2.47$), ile b-ÇB grubunun meyve-isim akıcılığı puan ortalaması ($\bar{x} = 6.07$, $SS = 3.05$), arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır, $t(26) = 1.499$, $p > .05$, 95% CI [-.584, 3.727]. Ancak, k-ÇB grubunun semantik akıcılık puan ortalaması ($\bar{x} = 20.21$, $SS = 5.61$), ile b-ÇB grubunun semantik akıcılık puan ortalaması ($\bar{x} = 14.36$, $SS = 3.43$), arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır, $t(26) = 3.334$, $p < .01$, 95% CI [2.246, 9.468].

k-ÇB grubunun Benton çizgi yönü testi puanı (Ortanca = 23), ile b-ÇB grubunun Benton çizgi yönü testi puan ortalaması (Ortanca = 19), arasında anlamlı fark bulunamamıştır, ($U = 50.5$, $p > .05$). Son olarak, k-ÇB grubunun saat çizim testi puan ortalamaları ($\bar{x} = 3.79$, $SS = .43$), ile b-ÇB grubunun saat çizim testi puan ortalamaları ($\bar{x} = 3.15$, $SS = .99$), arasında anlamlı fark gözlenmemiştir, $t(25) = 2.188$, $p < .05$, 95% CI [.004, 1.26].

6.3. EEG Bulguları

Grupların; Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8, T7, C3, Cz, C4, T8, TP7, CP3, CPz, CP4, P4, P8, O1, Oz ve O2 kanallarının modülasyon indeks değerlerinin ortalama, standart sapma ve medyan değerleri Tablo 6.3'te gösterilmiştir.

Tablo 6.3.1. Grupların kanal seviyesinde modülasyon indeks değerlerinin ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

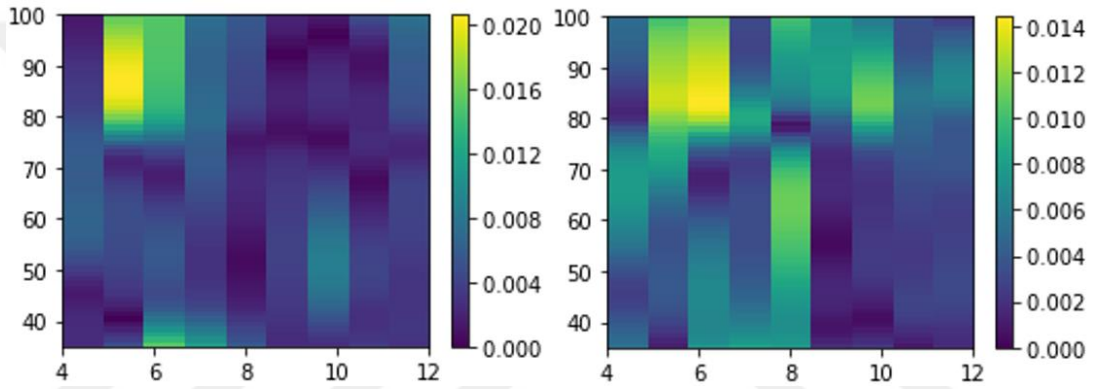
	k-ÇB (n=14)		b-ÇB (n=14)	
	Ortalama (SS)	Medyan	Ortalama (SS)	Medyan
1. Fp1	0,0155 (0,0025)	0,0069	0,0079 (0,0046)	0,0068

2. Fp2	0,0047 (0,0029)	0,0092	0,0088 (0,0056)	0,0089
3. F7	0,0061 (0,0035)	0,0074	0,0098 (0,0097)	0,0077
4. F3	0,0077 (0,0048)	0,0091	0,0092 (0,0044)	0,009
5. Fz	0,0119 (0,0029)	0,0072	0,0076 (0,0035)	0,0065
6. F4	0,0033 (0,0058)	0,0076	0,0087 (0,0045)	0,0093
7. F8	0,0103 (0,0278)	0,0087	0,01 (0,0061)	0,0087
8. FT7	0,0114 (0,002)	0,008	0,009 (0,0083)	0,0084
9. FC3	0,0099 (0,0057)	0,0078	0,0077 (0,0039)	0,0059
10. FCz	0,0152 (0,0041)	0,007	0,0071 (0,0036)	0,0072
11. FC4	0,0244 (0,0069)	0,0095	0,0105 (0,0069)	0,0098
12. FT8	0,0537 (0,0049)	0,0074	0,0084 (0,0056)	0,0072
13. T7	0,0097 (0,004)	0,0074	0,008 (0,0031)	0,0074
14. C3	0,0049 (0,0046)	0,0075	0,0076 (0,0034)	0,0067
15. Cz	0,0073 (0,0043)	0,0072	0,0079 (0,0036)	0,0076
16. C4	0,052 (0,0053)	0,0079	0,0099 (0,0089)	0,0064
17. T8	0,0104 (0,0039)	0,0049	0,0103 (0,0039)	0,0096
18. TP7	0,0004 (0,0048)	0,0086	0,0098 (0,0047)	0,0086
19. CP3	0,0068 (0,0031)	0,0079	0,0073 (0,004)	0,0068
20. CPz	0,0195 (0,0035)	0,0064	0,0079 (0,0055)	0,0071
21. CP4	0,0414 (0,0043)	0,0082	0,0106 (0,0066)	0,0094
22. TP8	0,0161 (0,0065)	0,0085	0,0091 (0,0093)	0,006
23. P7	0,0144 (0,0077)	0,0078	0,007 (0,0044)	0,0055
24. P3	0,0075 (0,0032)	0,0075	0,0077 (0,0039)	0,0071
25. Pz	0,0109 (0,0039)	0,009	0,0088 (0,0041)	0,0091
26. P4	0,018 (0,0033)	0,0064	0,0058 (0,004)	0,0044
27. P8	0,0073 (0,0056)	0,0083	0,008 (0,005)	0,0062
28. O1	0,0162 (0,0048)	0,006	0,0091 (0,0045)	0,0087
29. Oz	0,0039 (0,0028)	0,0071	0,0076 (0,0041)	0,0076
30. O2	0,0072 (0,0043)	0,0067	0,01 (0,0038)	0,0101

6.3.1. EEG kanal düzeyinde modülasyon endeksi analizi bulguları

Katılımcıların 30 kanalına ait faz genlik kuplajlarıdaki farklılıklar incelendi. Daha spesifik olarak, teta bandı fazı ile gama bandı genliği arasında çalışma belleği

bozulmuş ve korunmuş Parkinson hastalarında anlamlı bir değişiklik olup olmadığını anlamak için bir dizi test uygulandı. Bunun için öncelikle her bir katılımcının 30 kanalı için kanal düzeyinde faz frekansı (4-8 Hz) ve genlik frekansı (35-100 Hz) aralığında her frekans çiftine denk gelen modülasyon indeksleri hesaplandı. Bu hesaplama için daha önce tarif edildiği şekliyle Özkurt yöntemi kullanıldı. Sonrasında hesaplanan modülasyon indeksleri kullanılarak komodülogramlar oluşturuldu. Bunlardan iki tanesine ait grafikler şekilde 6.3.1.1.'de görülebilir. Modülasyon indeksi 0 ila 1 arasında değişiklik gösterir. 0'dan 1'e doğru kuplaj miktarı artmaktadır. Dolayısıyla bu örnekler için teta frekansları ile yüksek gama frekansları arasında diğer frekans çiftlerine kıyasla daha yoğun kuplaj olduğu söylenebilir.

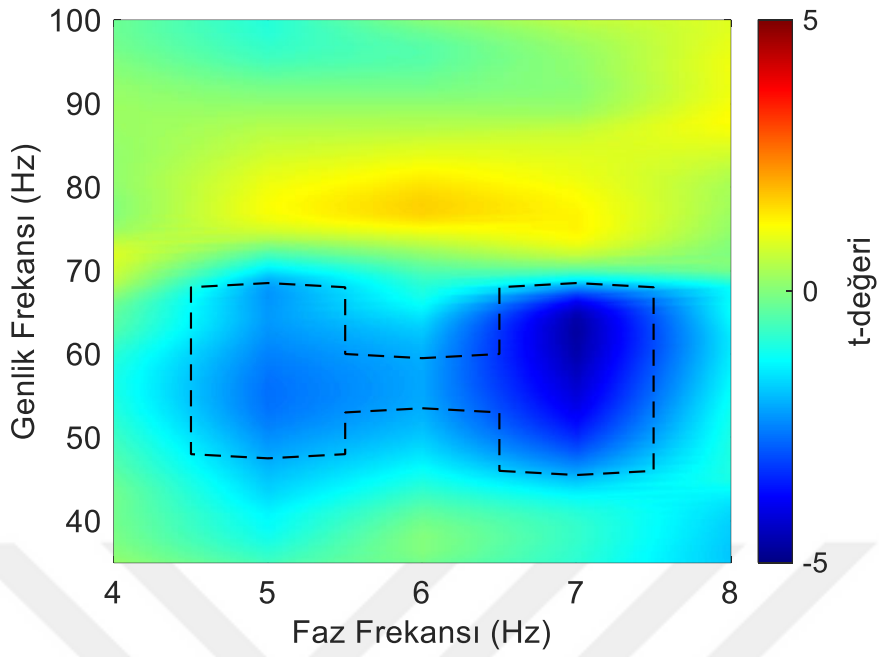


Şekil 6.3.1.1. Elde edilen komodülogramlara örnek olması amacıyla seçilmiş iki tablo. Söz konusu komodülogramlar çalışma belleği bozulmuş Parkinson hastalarından birinin rastgele kanallarından ikisine aittir.

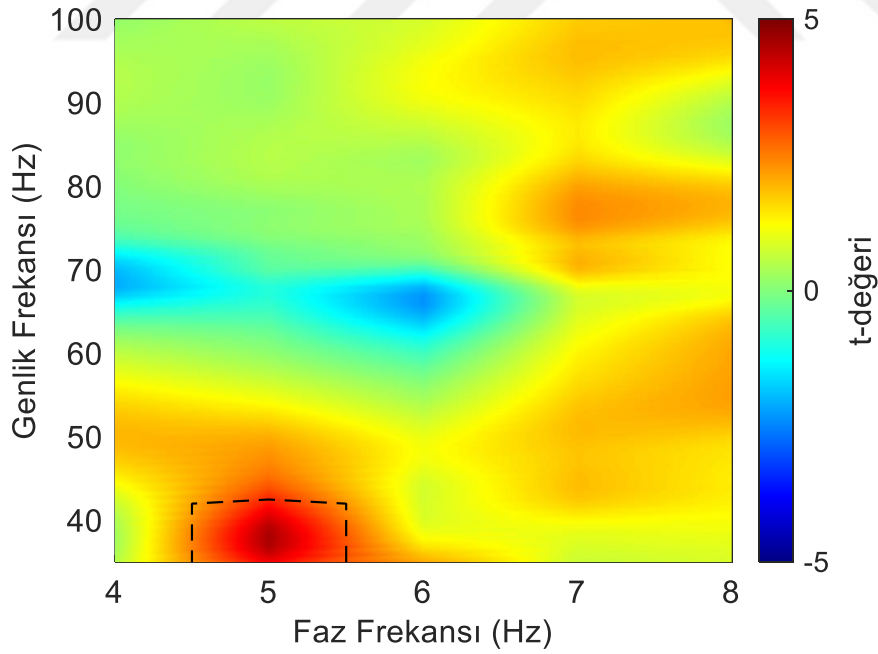
6.4. EEG Grup Analizi Bulguları

6.4.1. Kanal düzeyinde grup analizi sonuçları

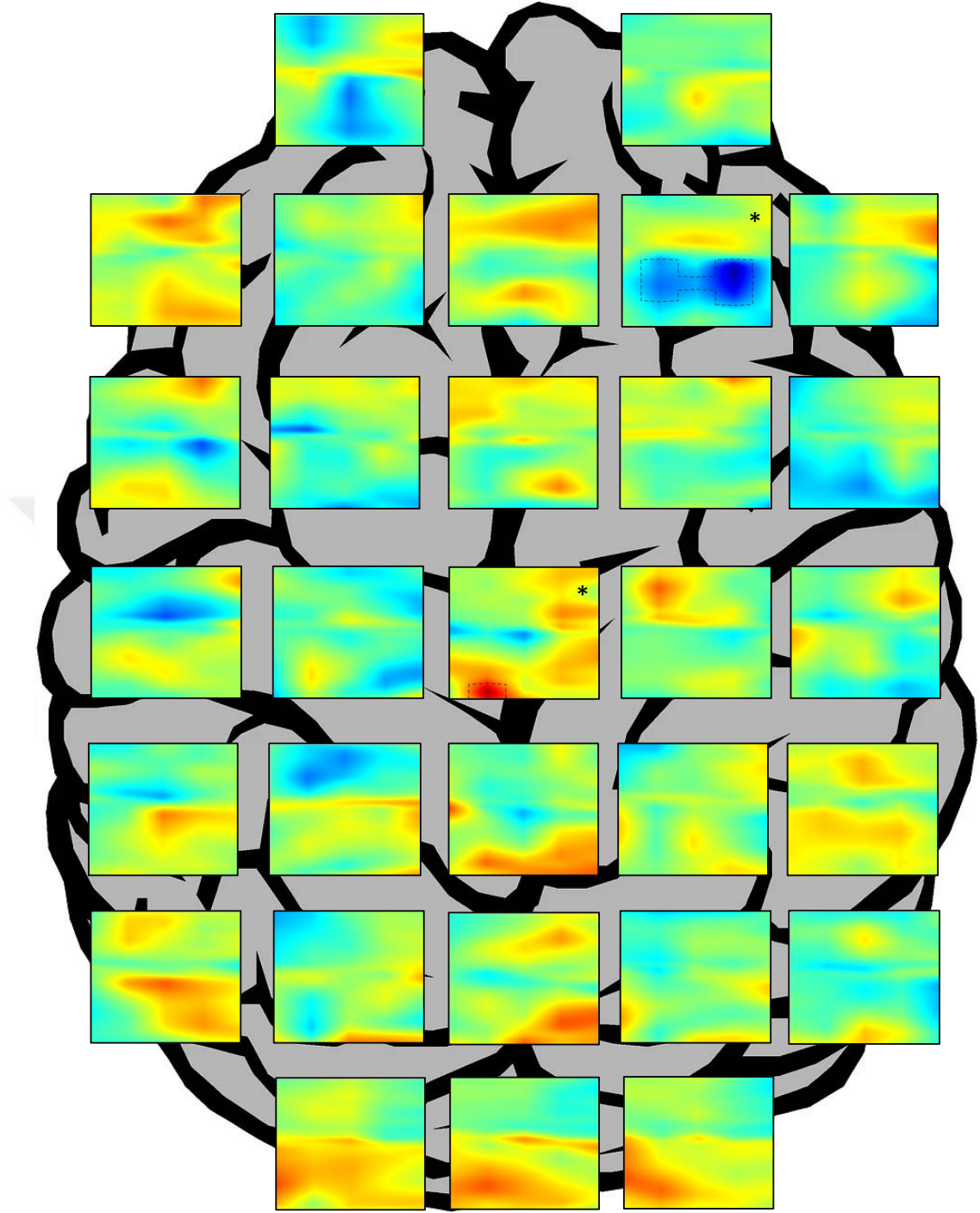
Katılımcıların 30 EEG kanalından elde edilen komodülogramların gruplar arasında anlamlı farklılık gösterip göstermediğini test etmek için parametrik olmayan küme tabanlı istatistik testi kullanıldı. Sağ dorsolateral prefrontal bölgeye denk gelecek biçimde, F4 (Şekil 6.4.1.) ve anterior santral pariyetal bölgeye denk gelecek şekilde Cz (6.4.2.) kanallarında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Bunun dışında kalan kanallarda her ne kadar kümeler tespit edilse de bu kümeler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.



Şekil 6.4.1.1. İki gruba ait komodülogramların F4 kanalında 7 Hz ve 50-65 Hz frekansları arasında, çalışma belleği bozuk hastalarda, korunmuş hastalara kıyasla daha düşük şiddette kuplaj olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0,005$).



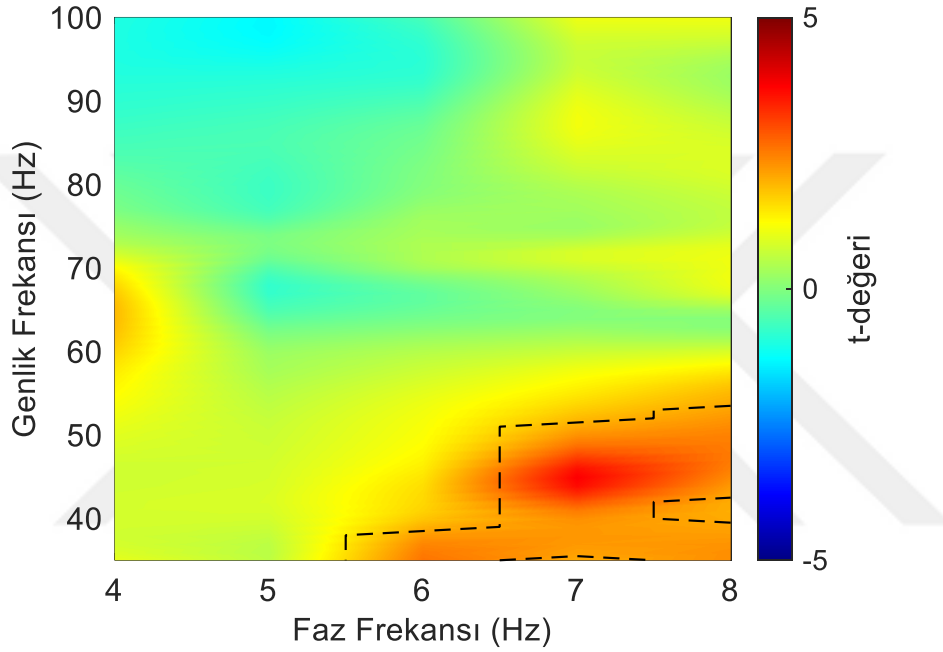
Şekil 6.4.1.2. Cz kanalında ise 5 Hz ve 35-45 Hz frekansları arasında, çalışma belleği bozuk hastalarda, korunmuş hastalara kıyasla daha yüksek miktarda kuplaj olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0,007$).



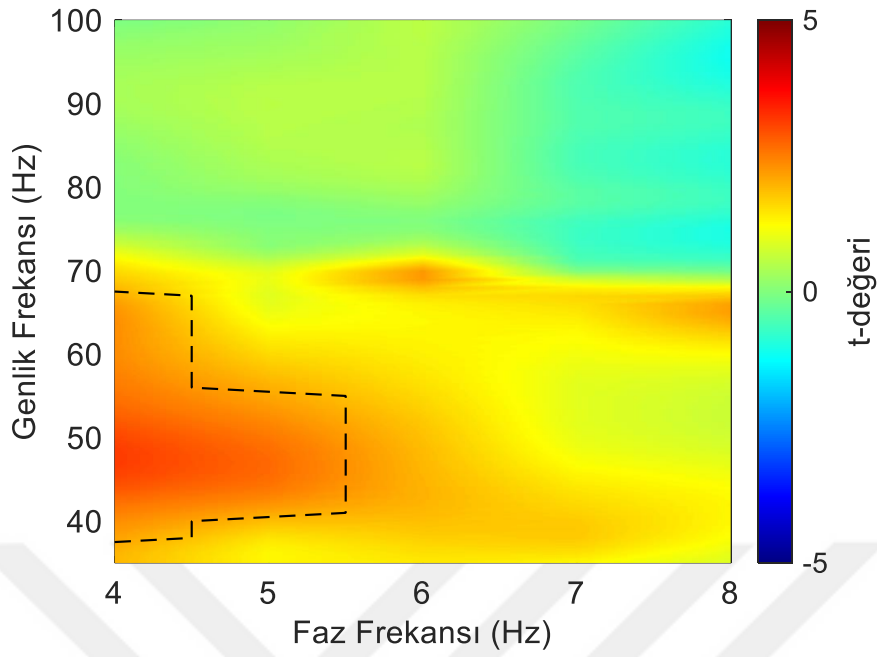
Şekil 6.4.1.3. Her bir kanala ait komodüagramların bölgesel gösterimi. * işaretli komodüagramlar için $p < 0,05$ 'tir.

6.4.2. Konsolide edilmiş kanallar düzeyinde grup analiz sonuçları

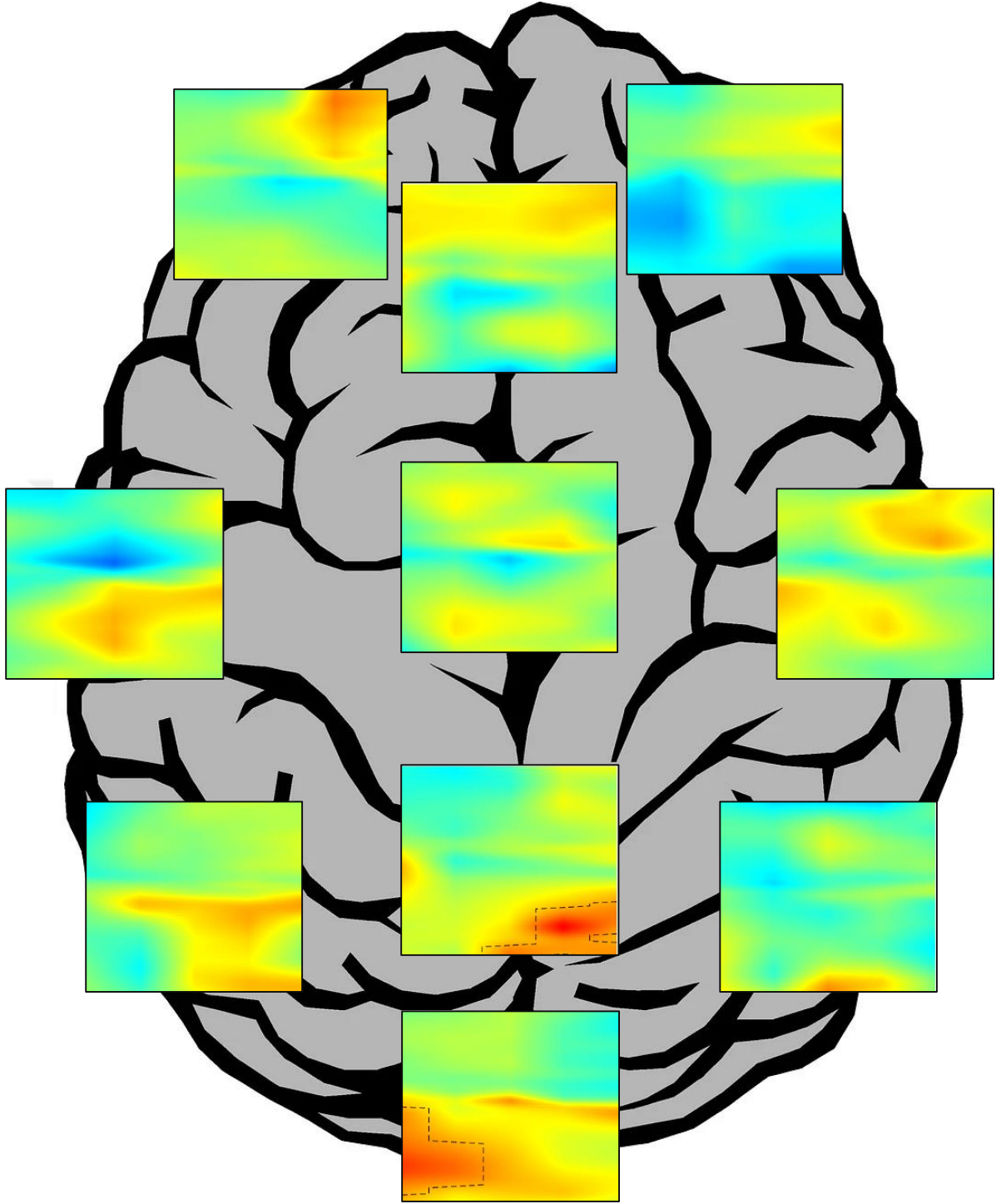
Katılımcıların 30 EEG kanalından elde edilen beyin bölgelerine göre konsolide edilmiş gruplar arasında anlamlı farklılık gösterip göstermediğini test etmek için parametrik olmayan küme tabanlı istatistik testi kullanıldı. Oksipital ve merkez parietal bölgelerinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Bunun dışında kalan kanallarda her ne kadar kümeler tespit edilse de bu kümeler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.



Şekil 6.4.2.1. Merkez parietal bölgeye ait çalışma belleği bozulmuş ve korunmuş Parkinson hastaları arasındaki kuplaj derecesi farkını gösteren komodülagram. 7 Hz ve 40-50 Hz frekans aralığında çalışma belleği bozulmuş Parkinson hastalarında, korunmuşlara kıyasla daha kuvvetli derecede kuplajın olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0.042$).



Şekil 6.4.2.2. Oksipital bölgeye ait çalışma belleği bozulmuş ve korunmuş Parkinson hastaları arasındaki kuplaj derecesi farkını gösteren komodülagram. 4-5 Hz ve 40-70 Hz frekans aralığında çalışma belleği bozulmuş Parkinson hastalarında, korunmuşlara kıyasla daha kuvvetli derecede kuplajın olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0,029$).



Şekil 6.4.2.3. Beyin bölgelerine ait ortalama komodüagramların bölgesel temsili gösterimi. * işaretli komodüagramlar için $p < 0,05$ 'tir.

testlerden yararlanılmıştır. Gruplar yaş, cinsiyet, eğitim seviyeleri, hastalık süreleri, UPDRS motor puanları, HYE evreleri, MMSE puanları, GDÖ puanları ve NPI puanlarına göre eşleme yöntemi ile oluşturulduğu için bu demografik ve klinik değişkenlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark izlenmemiştir. Öte yandan b-ÇB grubunun, k-ÇB grubuna kıyasla Stroop Test alt puanlarından biri olan enterferans süresinde uzama gözlenmiştir. Benzer şekilde b-ÇB grubunun hata sayısı k-ÇB grubuna kıyasla anlamlı derecede fazladır. İzlenen bu fark, çalışma belleğinin operasyonel tanımı ve bu tanımla oluşturulan eşlenmiş gruplardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada, çalışma belleği performansı Stroop test ile ölçülmüş ve gruplar Stroop testten alınan puanlar doğrultusunda oluşturulmuştur. Bununla birlikte grupların Stroop test spontan düzeltme alt puanları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgu, spontan düzeltme puanının çalışma belleği performansına duyarlı olmadığı şeklinde değerlendirilebilir. Çalışmaların, çoğunlukla Stroop test toplam süre, enterferans süresi ve hata sayısı puanlarına odaklandığı ve tek başına spontan düzeltme puanlarının değerlendirildiği çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Yaşlılarda enterferans süresindeki uzama; bilişsel esneklikteki bozulma, bilgi işleme hızındaki yavaşlama ve çalışma belleği işlevlerinde düşük performans ile ilişkili olarak açıklanmakla birlikte; olası bir açıklama olarak da “yavaş başlama (slowstarting) fenomeni” öne sürülmüştür (157–159). Yavaş başlama fenomenine göre yaşla birlikte yeni otomatik süreçler geliştirme veya mevcut otomatik süreçleri manipüle etme güçleşmektedir. Ayrıca yeni ve tanıdık olmayan durumlarda ihtiyatlılık artmaktadır. Artan bu temkinliliğin davranışsal düzeyde tepki süresinde uzama ve hata sayısında azalma olarak gözlenmesi beklenmektedir. Gruplar yaş açısından eşit olduğu için, yavaş başlama fenomenine göre temkinlilik düzeylerinin de benzer seviyede olduğu, bu sebeple de spontan düzeltme puanlarında anlamlı fark gözlenmediği düşünülebilir. Ancak, bir çalışmada yaşlı katılımcıların genç katılımcılara kıyasla daha fazla hata ve spontan düzeltme yaptığı gösterilmiştir. Bu bulgu daha yaşlı katılımcıların çeldiricileri daha temkinli bir şekilde işlemelerine rağmen, çeldirici uyarıyı bastırmak için engelleyici mekanizmalar kullanmada başarısız oldukları şeklinde yorumlanmıştır (158). Bir diğer olası açıklama ise hata izleme ve hata tespit etme ile ilişkili olabilir. Birçok uyarının bir arada olduğu günlük yaşamda, kişi görevi yerine getirmek için görevi ayırt etmeli, görevle ilgili süreçlere

odaklanmalı ve ilgisiz olanları inhibe edebilmelidir. Ayrıca kişi tepkilerinin amaca uygunluğunu izlemeli, tepki ve hedef arasında uyumsuzluk tespit edildiğinde ise kompanze edebilecek stratejiler geliştirebilmelidir (160). Stroop testte de benzer şekilde katılımcı m¼rekkep rengini s¼yleme g¼revinde, renge odaklanmalı ve okumayı inhibe edebilmelidir. M¼rekkep rengi ile tepkinin uyumsuz olduğu durumda, uyumsuzluğu fark eder ve d¼zeltir ise spontan d¼zeltme, fark etmez devam ederse hata yapmış sayılmaktadır. Bu bakış açısı ile spontan d¼zeltme ¼zelinde gruplarımızın tespit edilen hatanın kompanze edilmesi s¼recinde anlamlı farka sahip olmadığı s¼ylenebilir. Bir diğer olası açıklama ise kompanzasyon bozulduğunda spontan d¼zeltme yerine hata sayısının artması olabilir. Yani b-ÇB grubunun hatayı izleme, tespit etme ve hatayı kompanze etme s¼reçleri k-ÇB grubuna kıyasla daha fazla bozulmuş olabilir ve bunun sonucunda da hata d¼zeltilemedięi için spontan d¼zeltme yerine hata sayılarında artış gözlenmiş olabilir. Ancak bu varsayımın sınanması için farklı d¼zeylerde çalışma belleği bozukluğuna sahip gruplarda; hata izleme, tespit etme ve kompanze etme s¼reçlerinin değerlendirildiği ayrı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

PH hastalarında bellek çekirdekli demansiyel s¼reçlerden farklı olarak, tanınmanın korunduğu sekonder tipte bellek bozukluğu izlenmektedir. Bu bozukluk kodlama bozukluğundan ziyade geri getirme güçlükleri ile ilişkilidir. Çünkü ipucu yardımı ile hatırlamanın korunmuş olması, materyalin bir dereceye kadar kodlanabildiğini göstermektedir. Ayrıca, bilişsel işlevlerde yavaşlamanın (bilişsel akinezi) bir sonucu olarak, PH hastalarının gecikmeli bellek g¼revlerinde anlık bellek g¼revlerine kıyasla daha iyi performans gösterdikleri bildirilmiştir (161–163). Bizim bulgularımız da benzer şekilde b-ÇB grubunda, k-ÇB grubuna kıyasla öğrenmenin uzadığı, ancak b-ÇB grubu ile k-ÇB gruplarının uzun süreli bellek performansları arasında anlamlı fark izlenmediği gör¼lm¼şt¼r. Diğer çalışmalardan elde edilen benzer bulgular ve bizim bulgularımız beraber ele alındığında PH hastalarında ortaya çıkan bellek bozukluklarının nedeninin yürüt¼c¼ işlev bozukluğu olduğu d¼ř¼n¼lebilir (163,164). PH n¼ropatolojisi basal ganglion devrelerindeki dopaminerjik inervasyon kaybı ile ilgilidir ve basal ganglionlar ile frontal alanların oluşturduğu devreler de PH hastalığında etkilenir (64,165). ¼zellike DLPFC'ye projeksiyonların yoğun olduğu kaudat çekirdekteki b¼lgede, yoğun şekilde dopaminerjik inervasyon kaybı bildirilmiştir. Bu bulgular, PH'de ortaya çıkan yürüt¼c¼ işlev bozuklukları, ¼zellikle

de yürütücü işlevlerden biri olan çalışma belleğindeki güçlükleri açıklayabilir. Çünkü çalışma belleği ile ilgili anatomik bölgeler, PH nöropatolojisi ile ilgili beyin bölgeleri ile yakından ilişkilidir (166). Bu nöroanatomik benzerliğin yanı sıra, bir çalışmada frontal korteksteki dopaminerjik inervasyon ile çalışma belleği görevlerindeki performansının ilişkili olduğu bulunmuştur (167). Başka bir çalışmada ise PH ilaçlarının kesilmesinin ardından basit dikkatin korunduğu ancak, çalışma belleğinde bozulma olduğu gözlenmiştir (168). PH hastalarındaki bellek bozukluğu ve çalışma belleği arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise bellek bozukluklarının çalışma belleğindeki güçlüklerle açıklanabileceği iddia edilmektedir (169). Çalışma belleği bozukluklarının bellek problemlerine nasıl yol açtığı sorusu kesin olarak aydınlatılmış olmasa da olası açıklamalardan biri kısa süreli bellekte bilginin manipüle edilme kapasitesinin azalmasıdır. Semantik kodlamada olduğu gibi, bilgi işleme derinliği arttığında geri getirme performansının da arttığı, yüzeysel işlemede ise geri getirme performansının azaldığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (170–172). Çalışma belleğindeki bozukluklar bilginin geçici depoda sınırlı manipülasyonu sebebi ile derin düzeyde işlenmesini engelliyor olabilir. Bir diğer olası açıklama ise bilgi yeterince kodlanmış olsa bile arama stratejilerindeki bozuklukların bilginin geri çağırılmasını engellemesidir (169).

Sözel akıcılık testlerinde ortaya çıkan performansın sözel geri getirme süreçlerinin yanı sıra bilişin uygun olmayan uyarıyı inhibe etme, kendini izleme (self-monitoring), çaba gerektiren kendi kendine başlatma (self-initiation) süreçleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (114). Sözel akıcılık testlerinden biri olan fonemik akıcılık görevlerinin sağlıklı katılımcılarda frontal girus ve anterior singulat alanları içeren bir ağı (173), sözel akıcılık testlerinden bir diğeri olan semantik akıcılığın ise frontal alanlara ek olarak, temporal ve parietal alanları aktive ettiği (174) bilinmektedir. Çalışmalar PH hastalarının kontrol gruplarına kıyasla sözel akıcılık görevlerinde düşük performans sergilediklerini göstermektedir (175–179). PH hastalarında ortaya çıkan sözel akıcılık görevlerindeki düşük performansın sözel zekadan bağımsız ve motor bradikineziye paralel olarak gelişen bilişsel bradifreni ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (180). Ancak fokal kortikal lezyonları olan hastaların sözel akıcılık performanslarının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, frontal lob hasarı ile PH hastalarının benzer sözel akıcılık performansları gösterdiği bulunmuştur (181).

Bu bulgu PH’de izlenen sözel akıcılık performansındaki bozukluğun temelde yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (116). Birçok çalışmada semantik akıcılığın fonemik akıcılığa kıyasla daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (176,182,183). Örneğin demansı olmayan PH hastalarının fonemik akıcılık performanslarının incelendiği bir çalışmada, PH grubunun sağlıklı kontroller ile benzer düzeyde fonemik akıcılık performansına sahip olduğu, ancak semantik akıcılık testinde PH grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük performans gösterdiği bulunmuştur (183). Benzer şekilde, başka bir çalışmada PH hastalarında fonemik akıcılığın korunurken, semantik akıcılığın önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir (176). Bu bulguların, depolama ve kodlama süreçlerindeki bozukluklardan ziyade semantik bilgiye erişme ile ilgili süreçlerdeki bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (116). Bizim sonuçlarımız da geçmiş çalışmaların sonuçları ile uyumlu biçimde, b-ÇB grubunun semantik akıcılığının k-ÇB grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığını göstermektedir. Bu bulgu, çalışma belleğinin işlevleri göz önüne alındığında PH hastalarının semantik akıcılık performanslarında ortaya çıkan bozulmanın semantik bellekteki depolama süreçlerinden çok; kontrollü dikkat, ilgisiz uyaran inhibisyonu ve geri çağırma stratejilerindeki eksiklikler ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Saat çizme testinin vizuo-konstrüktif beceriler, dili anlama, seçici/kontrollü dikkat, yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlere duyarlı bir test olduğu bildirilmiştir. PH’de ise demansiyel süreç yokluğunda bile; ön planda yürütücü işlevlerde özellikle de seçici dikkat, muhakeme, bilişsel esneklik ve planlama becerilerinde bozulmaların ortaya çıktığı rapor edilmiştir (184,185). Bunlara ek olarak hastalığın erken evrelerinde, vizuo-konstrüktif/spasyal, bellek ve dil işlevlerinde bozuklukların olabileceği gösterilmiştir (20). PH’ye özgü bu nöropsikometrik profilin heterojen doğası göz önünde bulundurulduğunda, PH’de saat çizme performansının bozulması beklenebilir. Bu varsayımı test eden çalışmalardan birinde PH hastalarının vizuo-spasyal/konstrüktif ve organizasyon becerilerinde bozulma olduğu gösterilmiştir (186). Başka bir çalışmada ise PH hastalarının saat çizme performanslarındaki bozukluk yürütücü işlevlerdeki güçlüklerle atfedilmiştir. Alzheimer hastaları ile PH hastalarının saat çizim performanslarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, PH grubunun, Alzheimer hastalarına kıyasla daha fazla planlama hatası yaptığı

bulunmuştur (187). Başka bir çalışmada da demansı olmayan PH hastalarının saat çizim testinde yalnızca sayıların mekansal organizasyonunda bozukluklara sahip olduğu gösterilmiştir (188). PH hastalarının, saat çiziminde gözlenen bu görsel-algısal planlama ve organizasyonu kusurları, yürütücü işlev bozuklukları ile açıklanabilir (185,189,190). Bizim bulgularımız da geçmiş bulgularla uyumlu biçimde, b-ÇB grubunda k-ÇB grubuna kıyasla bozulmuş saat çizme performansı gözlenmiştir. Bu bulgu, demansı olmayan PH hastalarında gözlenen saat çizme performansındaki bozuklukları yürütücü işlev bozukluğuna atfeden geçmiş açıklamaları destekler niteliktedir. Hatta daha spesifik olarak, yürütücü işlevlerden biri olan çalışma belleğinin saat çizme testinde rol oynadığını göstermektedir. PH'de vizuo-spasyal bozukluğun çalışma belleğinin hangi bileşeninden ya da bileşenlerinden kaynaklandığının ikili görev yöntemi ile incelendiği bir çalışmada, PH'de ortaya çıkan vizuo-spasyal bozukluğun görsel mekansal alan ve merkezi yürütücüdeki bozukluktan kaynaklandığı bulunmuştur. Ayrıca hastalığın erken evrelerinde merkezi yürütücüdeki bozuklukların belirgin olduğu, ancak hastalığın orta evrelerinde görsel-mekansal alanlardaki bozuklukların belirginleştiği bildirilmiştir (191). Her ne kadar çalışmamızda çalışma belleğini oluşturan bileşenler ayrı ayrı değerlendirilmiş olmasa da, bu çalışmanın sonuçları ve kendi sonuçlarımız beraber ele alındığında, b-PH grubunda gözlemlenen saat çizme performansındaki bozulmanın çalışma belleğinin görsel mekansal alan ve merkezi yürütücü bileşenlerine atfedilebileceği düşünülebilir.

7.2 EEG Bulguları

Elektrofizyolojik bilgi tek hücre kayıtlarından, ya da yüzbinlerce nöronu kaydeden subdural elektrokortigogramlardan, ya da EEG ve MEG gibi milyonlarca hücreyi içeren beyin bölgelerinden elde edilebilir. Her bir kademedeki elde edilen bilgi, farklı ölçekteki nöron organizasyonuna dair ipuçları barındırmaktadır. Benzer ölçeklendirmenin beyin fonksiyonları için de var olduğu söylenebilir. Farklı bilişsel süreçler için beyindeki işleyişin de farklı sayıdaki nöronların bir araya gelmesiyle kimi fonksiyonlar için lokal, kimi fonksiyonlar için ise farklı beyin bölgelerini içerecek şekilde organize olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla beyinde bilgi ve işlemlenin nöron organizasyonlarıyla entegre olmuş bir biçimde gerçekleştiği söylenebilir. Çalışma belleği süreçleri gibi yüksek bilişsel süreçler farklı beyin fonksiyonlarının paralel ve seri biçimde kullanılması sonucunda başarıyla yürütülebilir. Dolayısıyla

yüksek bilişsel süreçlerin beynin farklı bölgelerindeki, farklı fonksiyonlara sahip nöron gruplarının aktivasyonu sayesinde gerçekleştiği söylenebilir. Yüksek bilişsel süreçlerdeki bahsi geçen paralel ve seri işleyişin gerçekleşebilmesi için beynin farklı bölgeleri arasında bir çeşit iletişimin olması gereklidir. Bu bağlamda yüksek bilişsel süreçlerde rolü olan farklı yapıda ve büyüklükteki nöron organizasyonları bir çeşit regülasyona sahip olmalıdır. Bu regülasyonun göstergelerinden biri osilasyonlarda gözlemlenebilen değişimler ya da osilasyonlar arasında gözlemlenebilen etkileşim olabilir. Bu varsayımları sınamak amacıyla EEG sinyal analizi üzerine uzun süredir yapılan çalışmaların, farklı frekans bantlarının genlik, frekans ve faz gibi fiziksel özellikleri arasında bir korelasyon olabileceğine dikkat çekmelerinin ardından, farklı bilişsel durumlarda ve farklı tanılara sahip hastalarda bu korelasyon incelenmiştir (192–194). Araştırmacılar bahsi geçen bu potansiyel korelasyonun incelenmesi için çeşitli yöntemler geliştirmiş olsalar da, optimal olarak ölçülmesi için belirlenmiş bir altın standart henüz mevcut değildir.

Giriş bölümünde de belirtildiği gibi, frekanslar arası kuplaj farklı frekans bantlarının fiziksel özelliklerinin nasıl bir korelasyon içerisinde olduğunu test eden araçlardan biridir. Beynin elektrofizyolojik kaydının sinyal analizi sonucunda tespit edilebilen bu korelasyonun, farklı nöron popülasyonları arasındaki etkileşim ve/veya nöronal hesaplamalar sonucu ortaya çıktığı söylenebilir (195). Örneğin, bir beyin bölgesinin ritmik olarak ateşlenmesi sonrasında ortaya çıkan bir uyarım farklı bir beyin bölgesini regüle ediyor olabilir. Dolayısıyla bazı nöronal osilasyonlar kortikal eksitabiliteyi regüle eden ritmik değişiklikler olarak yorumlanabilir (196). Dolayısıyla elektrofizyolojik kayıtlarda görülen ritmik değişiklikler stimulusun zamanlamasına bağlı olarak, işleme sürecini değiştiriyor olabilir. Örneğin, eksitabiliteye yol açan ritmik bir değişikliğin pik yaptığı noktada bölgesel bir ağ da aktif olmaya yaklaşırsa, bu ağın daha hızlı ya da daha kuvvetli aktive olması sağlanıyor olabilir (196). Ritmik değişiklikler yoluyla gerçekleşen bu etkileşim bir beyin bölgesi ile sınırlı olabileceği gibi, uzak bölgeler arasında regülasyonun sağlanması için de kullanılıyor olabilir (197,198).

Çalışma belleği ile ilgili yapılan çalışmalarda frekanslar arası kuplaj yoğunlukla katılımcılara verilen bir görev esnasında farklı frekans bantlarının fiziksel

özelliklerinin birbirleri olan korelasyonu incelenmiştir. Aynı analizi istirahat halindeki hastalarda gerçekleştirmiş olan çalışmalar sınırlıdır. Her ne kadar dinlenme durumu ağlarının genel olarak çalışma belleği ile ilgili olduğu ve dolayısıyla çalışma belleğinin altında yatan bir takım nöral mekanizmaları içerdiği rapolanmış olsa da (199,200), çalışma belleğinin alt süreçleriyle dinlenme durumu ağları arasındaki ilişki henüz net bir şekilde gösterilmemiştir (201). Piccoli ve arkadaşları, dinlenme durumu ağları ile çalışma belleği görevi esnasında aktif olan beyin bölgelerini inceledikleri çalışmanın bir sonucu olarak, dinlenme durumu ağlarının muhtemelen yalnızca istirahat durumunda aktive olan beyin bölgelerinden oluşmadığını, diğer bir takım bilişsel süreçler için de basal aktiviteye katkı sağlıyor olabileceğini iddia etmişlerdir (201). Dinlenme durumu ağları ve çalışma belleği arasındaki bu potansiyel ilişki göz önünde bulundurulduğunda, istirahat halinde kayıt edilen beyin aktivitesinde osilasyonların fiziksel özellikleri arasındaki korelasyonun çalışma belleği perspektifinden değerlendirilmesi bu pencereye farklı bir ışık tutması bakımından önemlidir.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, çalışma belleği görevleri esnasında korteksin farklı bölgelerinde artmış frekanslar arası kuplaj bildirilmiştir. Canolty ve arkadaşları çeşitli davranışsal testlerde 5 epilepsi hastasından aldıkları kayıtlarda, korteksin birçok alanında artmış teta gama kuplajı tespit etmiştir. Bunun yanında görevin bilişsel yükünün artışıyla kuplaj derecesi arasında anlamlı korelasyon tespit etmiştir (97). Hipokampüste gözlemlenen frekanslar arası kuplaj ile ilgili yapılan iki çalışmada ise çalışma belleği görevleri esnasında teta gama arasında artmış kuplaj tespit edilmiştir (202,203). Bu çalışmalardan hareketle beyinde belirli bir fonksiyon (bu örneklerde çalışma belleği ile ilgili görevler) esnasında farklı nöron grupları arasında iletişimin ya da regülasyonun arttığı ve bunun da elektrofizyolojik kayıtlara kuplaj derecesinde artış şeklinde yansıdığı yorumu yapılabilir.

Çalışma belleği ile frekanslar arası kuplajın ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada ise Griesmayr ve arkadaşları çalışma belleği görevi esnasında katılımcıların Fz ve F4 kanallarında artmış şiddette kuplaj olduğunu gözlemlemiştir (204). Kısa süreli bellek görevinde bahsi geçen kanallarda daha çok teta dalgalarının güçlerinde artış görülürken, bellekteki bilginin manipülasyonunu içeren aktivitelerde teta ve gama dalgaları arasında kuplajın anlamlı derecede arttığı raporlanmıştır. Park ve arkadaşları

tarafından yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Çalışma belleği ve kontrol görevi ile test edilen bir grup katılımcıdan elde ettikleri elektrofizyolojik kayıtlar üzerinde yaptıkları analizde çalışma belleği görevi esnasında frontal beyin bölgelerinde kontrol görevine kıyasla artmış teta gama genliği ve kuplajı tespit etmiştir (104). Yenilikçi bir başka çalışmada ise Brooks ve arkadaşları, literatürde çalışma belleği kapasitesini ölçtüğü raporlanmış bir dizi nöropsikometrik test ile teta gama kuplajı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (205). 2-geri testi esnasında alınan EEG kaydında frontal beyin bölgesinde meydana gelen kuplajı ölçümlenmiştir. 2-back testi performansı ile teta gama kuplajı arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen, özellikle sıralama yapılmasını gerektirmeyen çizgi yönü testi, Boston isimlendirme testi ve rakam sembol kodlama testi performansları ile kuplaj derecesi arasında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir. Ancak 2-geri, PASAT, iz sürme testleri gibi bilginin sıralama yoluyla manipülasyonunu gerektiren diğer değerlendirmeler ile kuplaj arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, çalışma belleğinin komponentlerinden birinin frontal lob ile ilişkili olduğunu, çalışma belleği aktivitesinin frekanslar arası kuplaj yöntemi ile tespit edilebileceğini işaret etmektedir. Benzer biçimde, bizim çalışmamızda da çalışma belleği bozulmuş Parkinson hastalarının çalışma belleği korunmuş olanlara kıyasla frontal lob bölgelerinde azalmış kuplaj kümeleri tespit edilmiştir. Özellikle sağ dorsolateral prefrontal alanlarında anlamlı derece azalmış kuplaj olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, Parkinson hastalığında görülen çalışma belleği bozulmasının altında yatan mekanizmalardan birinin dorsolateral prefrontal kortekste modüle edici sinyallerin azalması ya da modüle edici sinyale tepki olarak oluşması gereken sinyalin ortaya çıkmaması olduğu yönünde yorumlanabilir. Kehagia ve arkadaşları tarafından Parkinson hastalığında görülen kognitif yıkımın alt korelatlarını açıklamak için öne sürülen ikili sendrom hipotezinde iki farklı defisitten bahsedilmektedir (206); erken dönemde görsel-mekansal, semantik akıcılık, ve epizodik bellekte görülen bozulma ile ilişkilendirilen kolinerjik yıkım ve hastaların daha büyük bölümünde görülen yürütücü işlevler ve çalışma belleğinde bozulma ile ilişkilendirilen dopaminerjik yıkım. Dopaminerjik yıkımın daha çok frontostriatal ağ ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışma belleğinin girift yapısı düşünüldüğünde, hastaların çalışma belleği kapasitelerinin bu iki tipteki yıkımdan da etkilendiğini

söylemek mümkündür. Ancak hastaların daha büyük bölümünde gözlemlenen dopaminerjik yıkımın çalışma belleğinin frontal lob ile ilgili korelatlarını etkilediği iddia edilebilir. Bizim çalışmamızdaki bulgular da göz önünde bulundurulduğunda, Parkinson hastalarında görülen bellek bozukluklarının temelini oluşturan patolojinin, belleğin depolanmasından öte, geriçağırılması ve işlenmesi kaynaklı olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda grupların oluşturulmasında Stroop testi kullanılmıştır. Stroop testi, çalışma belleğine hassas nöropsikometrik testlerden biridir (51). Stroop renk kelime testinin; çalışma belleğinin bilgileri kısa süreli olarak bellekte tutma fonksiyonunun yanında, doğru veriyi ve girdiyi seçebilme, göreve dayalı aksiyon alabilme ve inhibisyon gibi bilişsel işlemlere duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu açıdan yaklaşıldığında Baddeley'in çok sistemli çalışma modelinin daha çok santral yürütücü bileşenini test eden bir yapısı vardır. Yine Baddeley'in çalışma belleği modelinde de santral yürütücü merkezin daha çok prefrontal korteks ile ilişkilendirilmesi (156), bulgularımızla tutarlıdır.

Dinlenim durumu ve çalışma belleği görevi anında çekilen EEG'leri karşılaştıran bir çalışmada Ahn ve arkadaşları, bu iki durumun farklı metotlarla gerçekleştirilmiş sinyal analizleri bakımından farklı olup olmadığını test etmiştir (207). Sağlıklı katılımcılar üzerinde yapılan çalışmada hastalardan önce dinlenim durumu kaydı alınmıştır. Ardından belleklerinde tutmaları için 10 adet hedef maddenin resmini gösteren ekrana 1 dakika boyunca bakmaları sağlanmış, ardından 5 dakika kadar gözleri kapalı bekletilmiş ve sonrasında 30 resim arasından daha önce gösterilen 10 hedef maddeyi tanımları istenmiştir. Teta-gama kuplaj analizi sonucunda dinlenim durumu ile çalışma belleği görevi esnasında her ne kadar bazı kanallarda kuplaj artışı tespit edilse de anlamlı fark bulunamamıştır. Teta-gama kuplajının görevin zorluğu ile korele olduğu bilinmektedir (208). Ancak bahsi geçen çalışmada kullanılan çalışma belleği görevi bilgi manipülasyonundan daha çok kısa süreli bellekte bilginin muhafaza edilmesi ile ilişkilidir. Ayrıca bilginin muhafaza edilme süresi göreceli olarak uzun tutulmuştur (5 dk). Teta gama kuplajının çalışma belleği görevlerinin farklı fazlarında (belleğe kayıt, bellekte muhafaza, bilginin manipülasyonu, bellekten çağırma) değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Bu bilgi ışığında, Ahn ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma sonuçları da değerlendirildiğinde, çalışma belleği görevi kullanılarak yapılan araştırmalarda analizlerin çalışma belleği

süreçlerinin farklı fazlarını göz önünde bulunduracak şekilde yapılması gerektiği söylenebilir. Zira farklı fazlarda aynı beyin bölgesinde görülen kuplajlar arasındaki negatif korelasyon, sürecin bütün olarak analiz edilmesi durumunda anlamlılığın ortadan kalkmasına yol açıyor olabilir. Piccoli ve arkadaşlarının da çalışmalarında belirttiği gibi (201), dinlenim durumunda aktive olan bazı beyin bölgeleri, çalışma belleği süreçlerinin bazal aktivitesini oluşturuyor olabilir. Dolayısıyla, dinlenim durumu ve çalışma belleği görevi esnasında gruplar arasında kuplaj gücü bakımından anlamlı bir fark bulunamamış ya da fark anlamlılığa ulaşabilecek sayıda örnekleme ulaşılamamış olabilir. Bizim çalışmamızda ise grupların çalışma belleği bozuk ve korunmuş olarak oluşturulmuş olması aradaki kontrastın kanal bazında daha net görülmesini sağlamış olabilir.

Kanal bazında yaptığımız analizde sağ dorsolateral prefrontal kortekste azalmış ve superior parietal kortekste artmış kuplaja dair bulgular ile kanalları beyin bölgelerine göre gruplandırdığımızda elde ettiğimiz bulgular farklılık gösterdi. Özellikle frontal bölgedeki kanalların gruplanması sonucunda sağ dorsolateral prefrontal kortekste görülen anlamlı farkın gruplanmış kanallarda görülmediğini gözlemledik. Ancak kanalların gruplandığı analizde bu defa beynin posteriorunda çalışma belleği bozulmuş hastalarda daha geniş alanlarda artmış kuplaj tespit ettik. Demansiyel süreçlerde beynin ön-arka bağlantısallığının azaldığı bilinmektedir (209). Bizim çalışmamızda gözlemlenen bu durum, ön-arka bağlantılılığı azalmış kortekste, frontal bölgelerden gelen regüle edici sinyallerin azalmasına yanıt olarak posterior alanlarda lokal regülasyonun ön plana çıkması şeklinde yorumlanabilir. Nitekim, Wang ve arkadaşları 2017 yılında sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında Alzheimer hastaları ile sağlıklı gönüllülerin dinlenim durumu EEG'lerini karşılaştırmışlardır (210). Yaptıkları çalışma sonucunda korteksin posterior medial kısmında Alzheimer hastalarında artmış teta gama kuplajı tespit etmişlerdir.

Çalışma belleğinin tanımına tarihsel perspektiften yaklaştığımızda; önceleri kısa süreli bellek ile eşdeğer anlama sahip, daha sonra kısa süreli bellek tanımını kapsayacak ancak buna ek olarak kısa süreli bellekte muhafaza edilen bilginin manipülasyonu ile yeni bilgilerin üretilebildiği ve bunların da depolanabildiği daha üst düzey bir bilişsel fonksiyona doğru evrildiğini görebiliriz. Yapılan çok sayıda

çalışmaya rağmen hala çalışma belleğinin tanımı konusunda bir fikir birliği mevcut değildir. Elle tutamadığımız, gözle göremediğimiz kavramları anlamlandırabilmek için bunların elle tutabildiğimiz ya da gözle görebildiğimiz materyaller üzerindeki etkilerini ölçeriz. Çalışma belleğinin tanımlanabilmesi için de beynin elektrofizyolojik kaydının incelenmesi kıymetlidir. Teta gama kuplajı çalışma belleğine ışık tutan fenomenlerden biri olabilir. Çalışmamızda literatürle uyumlu bir biçimde çalışma belleği korunmuş hastalarda frontal alanlarda artmış kuplaj gözlemlenmesi, bu alanın istirahat halindeki aktivitesinin de çalışma belleğinde rol aldığını göstermektedir. Bununla beraber, kuplaj analizinin bölgesel kayıtlar üzerinde yapılmış olması, nöronlar arası lokal regülasyonun çalışma belleği süreçlerinde önemli olduğu tezini desteklemektedir. Bunun yanında posterior alanlarda çalışma belleği bozulmuş hastalarda artmış kuplaj, frontal alanlardan kaynaklanan azalmış regülasyonun lokal olarak kompanze edilme çabası şeklinde yorumlanabilir. Parkinson hastalığında gözlenen bilişsel bozulmanın özellikle yürütücü işlev çekirdekli olduğu bilinmektedir. Bu yönüyle Parkinson hastalığı bilişsel bozukluğunun çalışma belleğinin depolama fonksiyonlarından daha çok merkezi yürütücü fonksiyonları ile ilgili olduğu, bizim çalışmamızda gözlemlenen sonuçların da bunu desteklediği söylenebilir.

7.3 Çalışmanın Sınırlılıkları

İleriki çalışmalarda çalışma belleğini oluşturan bileşenlere spesifik görevlerin kullanılması ve çalışma belleği bileşenlerinin birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesi önerilmektedir. Ayrıca kuplaj analizlerinde kullanılan farklı hesaplamaların avantaj ve dezavantajlarının iyi tanımlanmasının güvenilir ve geçerli veriler ortaya koymak için önemli görünmektedir.

8. SONUÇ

Çalışma belleği karmaşık birçok mekanizmayı ve dolayısıyla farklı beyin bölgelerini içermesi sebebiyle, değerlendirilmesi ve sınıflandırılması zor beyin işlevlerinden biridir. Çalışma belleği görevlerinin farklı fazlarının, çalışma belleğinin farklı alt komponentlerini aktive edebileceği bilinmektedir, Ortaya koyulan nöropsikometri bulguları da çalışma belleğinin çok-bileşenli, karmaşık ve birbirleri ilişkili bileşenlerin organizasyonunu desteklemektedir. Nöropsikometri ve EEG bulguları beraber ele alındığında, Parkinson hastalığında sık bildirilen çalışma belleği bozukluğunun altında yatan beyin bölgelerinden birinin dorsolateral prefrontal korteks olduğu söylenebilir. PH hastalarının çalışma belleklerinde gözlenen bozulma dorsolateral prefrontal korteksteki elektrofizyolojik aktivitenin azalması sonucu oluşabileceği gibi, aynı bölgedeki nöronlar arasındaki regülasyonun azalması sonucu da ortaya çıkıyor olabilir. Bu regülasyon ya da elektrofizyolojik aktivite azalması ise teta gama kuplaj ölçümü ile tespit edilebilir.

Sonuç olarak, Parkinson hastalarında görülen çalışma belleği bozukluğunun çeşitli nöropsikometrik testler ile tespit edilebileceği ve çalışma belleği bozukluğunun özellikle frontal alanlardaki elektrofizyolojik dinlenme durumu kuplaj gücünde azalma ve medial-parietal alanlardaki dinlenme durumu kuplaj gücünde artma ile ilişkili olduğu görülmüştür. Medial-parietal alanlardaki gözlenen kuplaj gücündeki artış kompanzasyon mekanizması olarak yorumlanmıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, vd. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*. 3(1):1-21, 2017.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79(4):368-76, 2008.
3. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 15(s1):14-20, 2008.
4. Roheger M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I. Progression of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 8(2):183-93, 2018.
5. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *J Neuropsychol*. 7(2):193-224, 2013.
6. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, ffytche DH, Weintraub D, vd. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 13(4):217-31, 2017.
7. Cosgrove J, Alty J. Cognitive deficits in Parkinson's disease: current perspectives. *J Park Restless Legs Syndr*. Volume 8:1-11, 2018.
8. Balestrino R, Schapira A h. v. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 27(1):27-42, 2020.
9. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, vd. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 132(11):2958-69, 2009.
10. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, vd. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*. 75(12):1062-9, 2010.
11. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 11(12):1136-43, 2001.
12. Abhang PA, Gawali BW, Mehrotra SC. Chapter 2 - Technological Basics of EEG Recording and Operation of Apparatus. İçinde: Abhang PA, Gawali BW, Mehrotra SC, editörler. *Introduction to EEG- and Speech-Based Emotion Recognition [Internet]*. Academic Press; 2016 [a.yer 21 Mayıs 2022]. Erişim adresi:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128044902000026>

13. Lisman J, Buzsaki G. A Neural Coding Scheme Formed by the Combined Function of Gamma and Theta Oscillations. *Schizophr Bull.* 34(5):974-80, 2008.
14. Espy KA. Using developmental, cognitive, and neuroscience approaches to understand executive control in young children. *Dev Neuropsychol.* 26(1):379-84, 2004.
15. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 24:167-202, 2001.
16. Lehto JE, Juujärvi P, Kooistra L, Pulkkinen L. Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *Br J Dev Psychol.* 21(1):59-80, 2003.
17. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol.* 41(1):49-100, 2000.
18. Collins A, Koechlin E. Reasoning, Learning, and Creativity: Frontal Lobe Function and Human Decision-Making. *PLoS Biol.* 10(3):e1001293, 2012.
19. Lunt L, Bramham J, Morris RG, Bullock PR, Selway RP, Xenitidis K, vd. Prefrontal cortex dysfunction and “Jumping to Conclusions”: bias or deficit? *J Neuropsychol.* 6(1):65-78, 2012.
20. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. İçinde: Bower GH, editör. *Psychology of Learning and Motivation* [Internet]. Academic Press; 1974 [a.yer 19 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079742108604521>
21. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 64:135-68, 2013.
22. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci.* 4(11):417-23, 2000.
23. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science.* 283(5408):1657-61, 1999.
24. Cabeza R, Nyberg L. Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol.* 13(4):415-21, 2000.
25. Kane MJ, Engle RW. The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychon Bull Rev.* 9(4):637-71, 2002.

26. Jonides J, Smith EE, Koeppel RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*. 363(6430):623-5, 1993.
27. Courtney SM, Petit L, Maisog JMa, Ungerleider LG, Haxby JV. An Area Specialized for Spatial Working Memory in Human Frontal Cortex. *Science*. 279(5355):1347-51, 1998.
28. Alloway TP, Gathercole SE, Willis C, Adams AM. A structural analysis of working memory and related cognitive skills in young children. *J Exp Child Psychol*. 87(2):85-106, 2004.
29. Gathercole SE, Pickering SJ, Knight C, Stegmann Z. Working memory skills and educational attainment: evidence from national curriculum assessments at 7 and 14 years of age. *Appl Cogn Psychol*. 18(1):1-16, 2004.
30. D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn*. 41(1):66-86, 1999.
31. Eldreth DA, Patterson MD, Porcelli AJ, Biswal BB, Rebbeschi D, Rypma B. Evidence for multiple manipulation processes in prefrontal cortex. *Brain Res*. 1123(1):145-56, 2006.
32. Kane MJ, Engle RW. Working-memory capacity and the control of attention: The contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *J Exp Psychol Gen*. 132(1):47-70, 2003.
33. Working Memory Capacity as Executive Attention - Randall W. Engle, 2002 [İnternet]. [a.yer 25 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/1467-8721.00160>
34. Long DL, Prat CS. Working memory and Stroop interference: An individual differences investigation. *Mem Cognit*. 30(2):294-301, 2002.
35. Oberauer K, Farrell S, Jarrold C, Lewandowsky S. What limits working memory capacity? *Psychol Bull*. 142(7):758-99, 2016.
36. Lovett MC, Reder LM, Lebiere C. Modeling Working Memory in a Unified Architecture: An ACT-R Perspective. İçinde: Miyake A, Shah P, editörler. *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control* [İnternet]. Cambridge: Cambridge University Press; 1999 [a.yer 26 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://www.cambridge.org/core/books/models-of->

working-memory/modeling-working-memory-in-a-unified-architecture-an-actr-perspective/76468084C4E27A8F5727F371286C9010

37. Kieras DE, Meyer DE, Mueller S, Seymour T. Insights into working memory from the perspective of the EPIC architecture for modeling skilled perceptual-motor and cognitive human performance. *İçinde: Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. New York, NY, US: Cambridge University Press; 1999.
38. Ericsson KA, Delaney PF. Long-term working memory as an alternative to capacity models of working memory in everyday skilled performance. *İçinde: Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. New York, NY, US: Cambridge University Press; 1999.
39. Ericsson KA, Kintsch W. Long-term working memory. *Psychol Rev.* 102(2):211-45, 1995.
40. Rosen VM, Engle RW. Working memory capacity and suppression. *J Mem Lang.* 39(3):418-36, 1998.
41. Stoltzfus E, Hasher L, Zacks R. Working Memory and Aging: Current Status of the Inhibitory View. *İçinde: Work Mem Hum Cogn.* 1996.
42. Logie RH, Zucco GM, Baddeley AD. Interference with visual short-term memory. *Acta Psychol (Amst).* 75(1):55-74, 1990.
43. Levy J, Pashler H, Boer E. Central Interference in Driving: Is There Any Stopping the Psychological Refractory Period? *Psychol Sci.* 17(3):228-35, 2006.
44. Daneman M, Carpenter PA. Individual differences in working memory and reading. *J Verbal Learn Verbal Behav.* 19(4):450-66, 1980.
45. Feng J, Spence I, Pratt J. Playing an action video game reduces gender differences in spatial cognition. *Psychol Sci.* 18(10):850-5, 2007.
46. Verhaeghen P, Cerella J, Basak C. A Working Memory Workout: How to Expand the Focus of Serial Attention From One to Four Items in 10 Hours or Less. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 30:1322-37, 2004.
47. Baddeley AD. *Working memory*. Oxford [Oxfordshire]; New York: Clarendon Press ; Oxford University Press; 1986.
48. Shallice T. *From Neuropsychology to Mental Structure* [İnternet]. Cambridge: Cambridge University Press; 1988 [a.yer 29 Mayıs 2022]. Erişim adresi:

<https://www.cambridge.org/core/books/from-neuropsychology-to-mental-structure/EC50DDFA1C20683B98DC1D731D578468>

49. Conway ARA, Cowan N, Bunting MF. The cocktail party phenomenon revisited: The importance of working memory capacity. *Psychon Bull Rev.* 8(2):331-5, 2001.
50. Conway ARA, Engle RW. Working memory and retrieval: A resource-dependent inhibition model. *J Exp Psychol Gen.* 123(4):354-73, 1994.
51. Periañez JA, Lubrini G, García-Gutiérrez A, Ríos-Lago M. Construct Validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of Speed of Visual Search, Verbal Fluency, Working Memory, Cognitive Flexibility, and Conflict Monitoring. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 36(1):99-111, 2021.
52. Lees AJ. Unresolved issues relating to the Shaking Palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov Disord.* 22(S17):S327-34, 2007.
53. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 373(9680):2055-66, 2009.
54. Yao SC, Hart AD, Terzella MJ. An evidence-based osteopathic approach to Parkinson disease. *Osteopath Fam Physician.* 5(3):96-101, 2013.
55. Domellöf ME, Walton L, Boraxbekk CJ, Bäckström D, Josefsson M, Forsgren L, vd. Evaluating a frontostriatal working-memory updating-training paradigm in Parkinson's disease: the iPARK trial, a double-blinded randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 20(1):337, 2020.
56. Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord.* 22(S17):S358-66, 2007.
57. Han JW, Ahn YD, Kim WS, Shin CM, Jeong SJ, Song YS, vd. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci.* 33(47):e300, 2018.
58. Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, vd. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 13(2):81-95, 2017.
59. Parker KL, Lamichhane D, Caetano MS, Narayanan NS. Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. *Front Integr Neurosci.* 7:75, 2013.

60. Barichella M, Cereda E, Pezzoli G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 24(13):1881-92, 2009.
61. Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick CE, Woolley R, Wheatley K, vd. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria [Internet]. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). NIHR Journals Library; 2016 [a.yer 26 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379754/>
62. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 [a.yer 21 Mayıs 2022]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447153/>
63. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet.* 386(9996):896-912, 2015.
64. Owen AM, Doyon J, Dagher A, Sadikot A, Evans AC. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain.* 121(5):949-65, 1998.
65. Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 35(4):519-32, 1997.
66. Shepherd GMG. Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat Rev Neurosci.* 14(4):278-91, 2013.
67. Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, Bergström F, Nyberg L. Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron.* 88(1):33-46, 2015.
68. Rottschy C, Langner R, Dogan I, Reetz K, Laird AR, Schulz JB, vd. Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage.* 60(1):830-46, 2012.
69. Salmi J, Ritakallio L, Fellman D, Ellfolk U, Rinne JO, Laine M. Disentangling the Role of Working Memory in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 12, 2020 [a.yer 21 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2020.572037>

70. Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 1(2):137-60, 2001.
71. Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biol Psychiatry.* 69(12):e113-25, 2011.
72. Bäckman L, Nyberg L. Dopamine and training-related working-memory improvement. *Neurosci Biobehav Rev.* 37(9, Part B):2209-19, 2013.
73. Olejniczak P. Neurophysiologic Basis of EEG: *J Clin Neurophysiol.* 23(3):186-9, 2006.
74. Lai CQ, Ibrahim H, Abdullah MZ, Abdullah JM, Suandi SA, Azman A. Literature survey on applications of electroencephalography (EEG). *AIP Conf Proc.* 2016(1):020070, 2018.
75. Teplan M. FUNDAMENTALS OF EEG MEASUREMENT. *Meas Sci Rev.* 2:11, 2002.
76. Buskila Y, Bellot-Saez A, Morley JW. Generating Brain Waves, the Power of Astrocytes. *Front Neurosci* [Internet]. 13, 2019 [a.yer 26 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.01125>
77. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science.* 304(5679):1926-9, 2004.
78. Buzsáki G. *Rhythms of the Brain* [Internet]. Oxford University Press; 2006 [a.yer 13 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001/acprof-9780195301069>
79. Onitsuka T, Oribe N, Kanba S. Neurophysiological findings in patients with bipolar disorder. İçinde: *Supplements to Clinical Neurophysiology* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013 [a.yer 13 Haziran 2022]. (Supplements to Clinical Neurophysiology). Erişim adresi: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=84876984426&partnerID=8YFLogxK>
80. Ward LM. Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn Sci.* 7(12):553-9, 2003.

81. Bajaj N. Wavelets for EEG Analysis [Internet]. Wavelet Theory. IntechOpen; 2020 [a.yer 26 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/undefined/state.item.id>
82. Tour TD la, Tallot L, Grabot L, Doyère V, Wassenhove V van, Grenier Y, vd. Non-linear auto-regressive models for cross-frequency coupling in neural time series. *PLOS Comput Biol*. 13(12):e1005893, 2017.
83. Lisman JE, Idiart MAP. Storage of 7 ± 2 Short-Term Memories in Oscillatory Subcycles. *Science*. 267(5203):1512-5, 1995.
84. Fuster JM. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol*. 36(1):61-78, 1973.
85. Jensen O. Maintenance of multiple working memory items by temporal segmentation. *Neuroscience*. 139(1):237-49, 2006.
86. VanRullen R, Koch C. Is perception discrete or continuous? *Trends Cogn Sci*. 7(5):207-13, 2003.
87. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci*. 30(4):150-8, 2007.
88. Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K. Infralow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101(14):5053-7, 2004.
89. Schack B, Vath N, Petsche H, Geissler HG, Möller E. Phase-coupling of theta-gamma EEG rhythms during short-term memory processing. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 44(2):143-63, 2002.
90. Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Lenz D, Junge S, Busch NA, Maess B, vd. Gamma amplitudes are coupled to theta phase in human EEG during visual perception. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 64(1):24-30, 2007.
91. Tort ABL, Kramer MA, Thorn C, Gibson DJ, Kubota Y, Graybiel AM, vd. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(51):20517-22, 2008.
92. Fries P. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*. 88(1):220-35, 2015.

93. Boudewyn MA, Carter CS. Electrophysiological correlates of adaptive control and attentional engagement in patients with first episode schizophrenia and healthy young adults. *Psychophysiology*. 55(3):e12820, 2018.
94. Buzsáki G, Watson BO. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 14(4):345-67, 2012.
95. Cavanagh JF, Frank MJ. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci*. 18(8):414-21, 2014.
96. Roux F, Uhlhaas PJ. Working memory and neural oscillations: alpha–gamma versus theta–gamma codes for distinct WM information? *Trends Cogn Sci*. 18(1):16-25, 2014.
97. Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science*. 313(5793):1626-8, 2006.
98. Holz EM, Glennon M, Prendergast K, Sauseng P. Theta-gamma phase synchronization during memory matching in visual working memory. *NeuroImage*. 52(1):326-35, 2010.
99. Honkanen R, Rouhinen S, Wang SH, Palva JM, Palva S. Gamma Oscillations Underlie the Maintenance of Feature-Specific Information and the Contents of Visual Working Memory. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 25(10):3788-801, 2015.
100. Itthipuripat S, Wessel JR, Aron AR. Frontal theta is a signature of successful working memory manipulation. *Exp Brain Res*. 224(2):255-62, 2013.
101. Jokisch D, Jensen O. Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 27(12):3244-51, 2007.
102. Kaiser J, Rieder M, Abel C, Peters B, Bledowski C. Pre-encoding gamma-band activity during auditory working memory. *Sci Rep*. 7:42599, 2017.
103. Lutzenberger W, Ripper B, Busse L, Birbaumer N, Kaiser J. Dynamics of gamma-band activity during an audiospatial working memory task in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 22(13):5630-8, 2002.

104. Park JY, Jhung K, Lee J, An SK. Theta-gamma coupling during a working memory task as compared to a simple vigilance task. *Neurosci Lett.* 532:39-43, 2013.
105. Rajji TK, Zomorodi R, Barr MS, Blumberger DM, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Ordering Information in Working Memory and Modulation of Gamma by Theta Oscillations in Humans. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 27(2):1482-90, 2017.
106. Roux F, Wibral M, Mohr HM, Singer W, Uhlhaas PJ. Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 32(36):12411-20, 2012.
107. Senkowski D, Schneider TR, Tandler F, Engel AK. Gamma-band activity reflects multisensory matching in working memory. *Exp Brain Res.* 198(2-3):363-72, 2009.
108. Hokkanen H, Andalibi V, Vanni S. Controlling Complexity of Cerebral Cortex Simulations-II: Streamlined Microcircuits. *Neural Comput.* 31(6):1066-84, 2019.
109. Kaiser J, Ripper B, Birbaumer N, Lutzenberger W. Dynamics of gamma-band activity in human magnetoencephalogram during auditory pattern working memory. *NeuroImage.* 20(2):816-27, 2003.
110. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl.* 39:165-72, 1993.
111. Emek-Savas DD, Yerlikaya D, Yener GG, Oktem Tanor O. Validity, Reliability and Normative Data of The Stroop Test Capa Version. *Turk J Psychiatry [Internet].* , 2019 [a.yer 19 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <http://www.turkpsikiyatri.com/default.aspx?modul=doi&doi=u23549>
112. Lezak P of NP and NMD, Lezak MD, Howieson AP of N and PDB, Howieson DB, Loring P of NDW, Loring DW, vd. *Neuropsychological Assessment.* Oxford University Press; 1038 s.2004.
113. Aita SL, Beach JD, Taylor SE, Borgogna NC, Harrell MN, Hill BD. Executive, language, or both? An examination of the construct validity of verbal fluency measures. *Appl Neuropsychol Adult.* 26(5):441-51, 2019.
114. Ruff RM, Light RH, Parker SB, Levin HS. The psychological construct of word fluency. *Brain Lang.* 57(3):394-405, 1997.

115. Baldo JV, Shimamura AP, Delis DC, Kramer J, Kaplan E. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsychol Soc.* 7(5):586-96, 2001.
116. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia.* 42(9):1212-22, 2004.
117. Auriacombe S, Fabrigoule C, Lafont S, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Letter and Category Fluency in Normal Elderly Participants: a Population-Based Study. *Aging Neuropsychol Cogn.* 8(2):98-108, 2001.
118. Brickman AM, Paul RH, Cohen RA, Williams LM, MacGregor KL, Jefferson AL, vd. Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 20(5):561-73, 2005.
119. Kosmidis MH, Tsapkini K, Folia V, Vlahou CH, Kiosseoglou G. Semantic and phonological processing in illiteracy. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 10(6):818-27, 2004.
120. Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers AH. COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol.* 8(3):161-6, 2001.
121. Abdel Aziz K, Khater MS, Emara T, Tawfik HM, Rasheedy D, Mohammedin AS, vd. Effects of age, education, and gender on verbal fluency in healthy adult Arabic-speakers in Egypt. *Appl Neuropsychol Adult.* 24(4):331-41, 2017.
122. Khalil MS. Preliminary Arabic normative data of neuropsychological tests: The verbal and design fluency. *J Clin Exp Neuropsychol.* 32(9):1028-35, 2010.
123. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, vd. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 24(4):395-411, 2009.
124. Benito-Cuadrado MM, Esteba-Castillo S, Böhm P, Cejudo-Bolívar J, Peña-Casanova J. Semantic Verbal Fluency of Animals: A Normative and Predictive Study in a Spanish Population. *J Clin Exp Neuropsychol.* 24(8):1117-22, 2002.
125. Mathuranath PS, George A, Cherian PJ, Alexander A, Sarma SG, Sarma PS. Effects of Age, Education and Gender on Verbal Fluency. *J Clin Exp Neuropsychol.* 25(8):1057-64, 2003.

126. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency: FAS and Animal Naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 14(2):167-77, 1999.
127. Santos Nogueira D, Azevedo Reis E, Vieira A. Verbal Fluency Tasks: Effects of Age, Gender, and Education. *Folia Phoniatr Logop Off Organ Int Assoc Logop Phoniatr IALP*. 68(3):124-33, 2016.
128. Rm B, L K, L C, R C, Tb J, Pa B, vd. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage [Internet]*. 49(1), 2010 [a.yer 27 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632335/>
129. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 15(6):548-61, 2000.
130. Pinto E, Peters R. Literature Review of the Clock Drawing Test as a Tool for Cognitive Screening. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 27(3):201-13, 2009.
131. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64(5):588-94, 1998.
132. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K, Akdemir A, Ergun U. P3-034: Standardization study of Clock Drawing test on Turkish adults and elderly (ages 50 and over). *Alzheimers Dement*. 2(3S_Part_12):S382-S382, 2006.
133. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol*. 35(6):364-7, 1978.
134. Tanör ÖÖ. Öktem sözel bellek süreçleri testi. (Öktem-SBST) el kitabı. [Internet]. Türk Psikologlar Derneği; 2011 [a.yer 23 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <http://acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080/xmlui/handle/11446/477>
135. ÖKTEM Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST). *Nöropsikiyatri Arş*. 29(4):196-206, 1992.
136. Elwood RW. The Wechsler Memory Scale—Revised: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev*. 2(2):179-201, 1991.
137. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry*. 13(4):273-81, 2002.

138. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, vd. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 17(1):37-49, 1982.
139. Gürvit İH, Baran B. Demanslar ve kognitif bozukluklarda ölçekler. *Nöropsikiyatri Arş.* 44(2):58-65, 2007.
140. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 44(12):2308-14, 1994.
141. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 17(5):427-427, 1967.
142. Tort ABL, Komorowski R, Eichenbaum H, Kopell N. Measuring Phase-Amplitude Coupling Between Neuronal Oscillations of Different Frequencies. *J Neurophysiol.* 104(2):1195-210, 2010.
143. Kullback S, Leibler RA. On Information and Sufficiency. *Ann Math Stat.* 22(1):79-86, 1951.
144. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods.* 164(1):177-90, 2007.
145. Ramos AA, Machado L. A Comprehensive Meta-analysis on Short-term and Working Memory Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neuropsychol Rev.* 31(2):288-311, 2021.
146. Egli T, Coynel D, Spalek K, Fastenrath M, Freytag V, Heck A, vd. Identification of Two Distinct Working Memory-Related Brain Networks in Healthy Young Adults. *eNeuro [Internet].* 5(1), 2018 [a.yer 18 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.eneuro.org/content/5/1/ENEURO.0222-17.2018>
147. Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain J Neurol.* 124(Pt 5):849-81, 2001.
148. Müller NG, Machado L, Knight RT. Contributions of subregions of the prefrontal cortex to working memory: evidence from brain lesions in humans. *J Cogn Neurosci.* 14(5):673-86, 2002.
149. Owen AM, Herrod NJ, Menon DK, Clark JC, Downey SPMJ, Carpenter TA, vd. Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci.* 11(2):567-74, 1999.

150. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: Cogn Affect Behav Neurosci. 3(4):255-74, 2003.
151. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Orbitofrontal contributions to human working memory. Cereb Cortex N Y N 1991. 21(4):789-95, 2011.
152. Guerin SA, Miller MB. Parietal cortex tracks the amount of information retrieved even when it is not the basis of a memory decision. NeuroImage. 55(2):801-7, 2011.
153. Jennings JR, van der Veen FM, Meltzer CC. Verbal and spatial working memory in older individuals: A positron emission tomography study. Brain Res. 1092(1):177-89, 2006.
154. Malhotra P, Coulthard EJ, Husain M. Role of right posterior parietal cortex in maintaining attention to spatial locations over time. Brain J Neurol. 132(Pt 3):645-60, 2009.
155. Postle BR, Berger JS, D'Esposito M. Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. Proc Natl Acad Sci. 96(22):12959-64, 1999.
156. Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. Front Psychol [Internet]. 9, 2018 [a.yer 23 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2018.00401>
157. Rush MC, Panek PE, Russell JE. Analysis of individual variability among older adults on the Stroop Color Word Interference Test. Int J Aging Hum Dev. 30(3):225-36, 1990.
158. Klein M, Ponds RWHM, Houx PJ, Jolles J. Effect of test duration on age-related differences in stroop interference. J Clin Exp Neuropsychol. 19(1):77-82, 1997.
159. Dulaney CL, Rogers WA. Mechanisms underlying reduction in Stroop interference with practice for young and old adults. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 20(2):470-84, 1994.
160. Kaplan GB, Şengör NS, Gürvit H, Güzeliş C. Modelling the Stroop effect: A connectionist approach. Neurocomputing. 70(7):1414-23, 2007.

161. Sagar HJ, Sullivan EV, Gabrieli JD, Corkin S, Growdon JH. Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 111 (Pt 3):525-39, 1988.
162. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain J Neurol.* 109 (Pt 5):845-83, 1986.
163. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Subcognitive processing in the frontocaudate "complex loop": the role of the striatum. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 4(3):150-60, 1990.
164. Cooper JA, Sagar HJ, Sullivan EV. Short-term memory and temporal ordering in early Parkinson's disease: Effects of disease chronicity and medication. *Neuropsychologia.* 31(9):933-49, 1993.
165. Saint-Cyr JA, Taylor AE. The mobilization of procedural learning: The "key signature" of the basal ganglia. İçinde: *Neuropsychology of memory*, 2nd ed. New York, NY, US: Guilford Press; 1992.
166. Brown S. Aetiology of Parkinson's disease. *N Z Med J.* 110(1045):216-7, 1997.
167. Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, vd. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol.* 57(4):470-5, 2000.
168. Fournet N, Moreaud O, Roulin JL, Naegele B, Pellat J. Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology.* 14(2):247-53, 2000.
169. Higginson CI, King DS, Levine D, Wheelock VL, Khamphay NO, Sigvardt KA. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 52(3):343-52, 2003.
170. Craik FIM, Lockhart RS. Levels of processing: A framework for memory research. *J Verbal Learn Verbal Behav.* 11(6):671-84, 1972.
171. Craik FIM, Tulving E. Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *J Exp Psychol Gen.* 104(3):268-94, 1975.
172. Rogers TB, Kuiper NA, Kirker WS. Self-reference and the encoding of personal information. *J Pers Soc Psychol.* 35(9):677-88, 1977.

173. Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A, Brammer MJ, Williams SCR, Giampietro VP, vd. Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses. *Hum Brain Mapp.* 20(1):29-40, 2003.
174. Pihlajamäki M, Tanila H, Hänninen T, Könönen M, Laakso M, Partanen K, vd. Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: A functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol.* 47(4):470-6, 2000.
175. Azuma T, Bayles KA, Cruz RF, Tomoeda CK, Wood JA, McGeagh A, vd. Comparing the difficulty of letter, semantic, and name fluency tasks for normal elderly and patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 11(4):488-97, 1997.
176. Auriacombe S, Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Hurtig HI. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 7(2):182-92, 1993.
177. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. "Tip-of-the-tongue" phenomenon in Parkinson disease. *Neurology.* 32(5):567-567, 1982.
178. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain J Neurol.* 114 (Pt 5):2095-122, 1991.
179. Flowers KA, Robertson C. Perceptual abnormalities in Parkinson's disease: top-down or bottom-up processes? *Perception.* 24(10):1201-21, 1995.
180. Flowers KA, Robertson C, Sheridan MR. Some characteristics of word fluency in Parkinson's disease. *J Neurolinguistics.* 9(1):33-46, 1995.
181. Henry JD, Crawford JR. A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Performance in Patients With Traumatic Brain Injury. *Neuropsychology.* 18(4):621-8, 2004.
182. Koerts J, Tucha L, Bangma D, Colman KSF, Lange KW, Tucha O. Verbal fluency tests in Parkinson's disease: 10th International Congress on Non-Motor Dysfunctions in Parkinson's Disease and Related Disorders. 2014.
183. Raskin SA, Sliwinski M, Borod JC. Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 30(1):95-9, 1992.
184. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal

- circuitry. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 16(4):193-210, 2003.
185. Stoffers D, Berendse HW, Deijen JB, Wolters EC. Deficits on Corsi's block-tapping task in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 10(2):107-11, 2003.
186. Bradley VA, Welch JL, Dick DJ. Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 52(11):1228-35, 1989.
187. Cahn-Weiner DA, Williams K, Grace J, Tremont G, Westervelt H, Stern RA. Discrimination of Dementia With Lewy Bodies From Alzheimer Disease and Parkinson Disease Using the Clock Drawing Test. *Cogn Behav Neurol*. 16(2):85-92, 2003.
188. Dal Pan G, Stern Y, Sano M, Mayeux R. Clock-Drawing in Neurological Disorders. *Behav Neurol*. 2(1):39-48, 1989.
189. Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 111 (Pt 2):323-45, 1988.
190. Pillon B, Deweer B, Vidailhet M, Bonnet AM, Hahn-Barma V, Dubois B. Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia*. 36(1):1-9, 1998.
191. Kemps E, Szmalec A, Vandierendonck A, Crevits L. Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: evidence for diminished visuo-spatial sketch pad and central executive resources. *Parkinsonism Relat Disord*. 11(3):181-6, 2005.
192. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*. 2(4):229-39, 2001.
193. Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*. 2(10):704-16, 2001.
194. Jacobs J, Kahana MJ. Direct brain recordings fuel advances in cognitive electrophysiology. *Trends Cogn Sci*. 14(4):162-71, 2010.
195. Canolty RT, Knight RT. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci*. 14(11):506-15, 2010.
196. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 9(10):474-80, 2005.

197. van Elswijk G, Maij F, Schoffelen JM, Overeem S, Stegeman DF, Fries P. Corticospinal beta-band synchronization entails rhythmic gain modulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 30(12):4481-8, 2010.
198. T W, Jm S, R O, W S, R D, Ak E, vd. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science [Internet].* 316(5831), 2007 [a.yer 21 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17569862/>
199. Vilberg KL, Rugg MD. Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia.* 46(7):1787-99, 2008.
200. Ts W, E F, Pd M, Y T, Ds M. Epoch-specific functional networks involved in working memory. *NeuroImage [Internet].* 65, 2013 [a.yer 21 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041527/>
201. Piccoli T, Valente G, Linden DEJ, Re M, Esposito F, Sack AT, vd. The Default Mode Network and the Working Memory Network Are Not Anti-Correlated during All Phases of a Working Memory Task. *PLoS ONE.* 10(4):e0123354, 2015.
202. Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107(7):3228-33, 2010.
203. Chaieb L, Leszczynski M, Axmacher N, Höhne M, Elger CE, Fell J. Theta-gamma phase-phase coupling during working memory maintenance in the human hippocampus. *Cogn Neurosci.* 6(4):149-57, 2015.
204. Griesmayr B, Gruber WR, Klimesch W, Sauseng P. Human frontal midline theta and its synchronization to gamma during a verbal delayed match to sample task. *Neurobiol Learn Mem.* 93(2):208-15, 2010.
205. Brooks H, Goodman MS, Bowie CR, Zomorodi R, Blumberger DM, Butters MA, vd. Theta-gamma coupling and ordering information: a stable brain-behavior relationship across cognitive tasks and clinical conditions. *Neuropsychopharmacology.* 45(12):2038-47, 2020.
206. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis.* 11(2):79-92, 2013.

207. Ahn JS, Heo J, Oh J, Lee D, Jhung K, Kim JJ, vd. The Functional Interactions between Cortical Regions through Theta-Gamma Coupling during Resting-State and a Visual Working Memory Task. *Brain Sci.* 12(2):274, 2022.
208. Barr MS, Rajji TK, Zomorodi R, Radhu N, George TP, Blumberger DM, vd. Impaired theta-gamma coupling during working memory performance in schizophrenia. *Schizophr Res.* 189:104-10, 2017.
209. Tao W, Sun J, Li X, Shao W, Pei J, Yang C, vd. The Anterior-posterior Functional Connectivity Disconnection in the Elderly with Subjective Memory Impairment and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 17(4):373-81, 2020.
210. Wang J, Fang Y, Wang X, Yang H, Yu X, Wang H. Enhanced Gamma Activity and Cross-Frequency Interaction of Resting-State Electroencephalographic Oscillations in Patients with Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 9, 2017 [a.yer 19 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00243>

10. EKLER

EK - 1

STROOP TESTİ

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

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

Süre :

RENKLİ KELİME OKUMA

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

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

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

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-3147

01/06/2022

Konu: Etik Kurulu Kararı

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalığında Bozulan Çalışma Belleği Kapasitesi ile EEG'de gözlenen THETA/GAMMA Dalga Oranı İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	ABDÜLKADİR YILDIZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Sinirbilim Doktora Öğrencisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden BE61A43AX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Sa



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No:496	Tarih: 25/05/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. İknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden BE61A43AX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

COVID-19 (Pandemi) nedeniyle etik kurulumuz sanal olarak toplanmış olup kurul üyelerimizden uygunluk kararı sanal ortamda alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (Pandemi) sonrası ıslak imzalı karar formu ayrıca hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden BE61A43AX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.