

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER
HASTALARI İLE GEÇ BAŞLANGIÇLI
ALZHEİMER HASTALARININ SPONTAN EEG
BULGULARI VE NÖROPSİKOLOJİK
PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ARİFE GÖKÇEOĞLU BAYRAK

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR - 2017

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc- 2014970183

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER
HASTALARI İLE GEÇ BAŞLANGIÇLI
ALZHEİMER HASTALARININ SPONTAN EEG
BULGULARI VE NÖROPSİKOLOJİK
PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ARİFE GÖKÇEOĞLU BAYRAK

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Görsev YENER

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc- 201497018

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans programı öğrencisi Arife Gökçeoğlu Bayrak'ın **“ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALARI İLE GEÇ BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALARININ SPÖNTAN EEG BULGULARI VE NÖROPSİKOLOJİK PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI”** konulu Doktora/Yüksek Lisans tezini 28.12.2017 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.


Prof. Dr. Görsev Yener
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

BAŞKAN

Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı


ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Burak ERDENİZ
İzmir Ekonomi Üniversitesi Fen Edebiyat
Fakültesi Psikoloji Bölümü


ÜYE

Prof. Dr. Şermin GENÇ
Sağlık Bilimler Enstitüsü Sinirbilimler
Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Hatice MAVIOĞLU
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	viii
TEŞEKKÜR.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	3
1.2. Araştırmanın Amacı	5
1.3. Araştırmanın Hipotezi	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Beynin Elektrofizyolojik İncelemeleri	7
2.1.1. Spontan Elektroensefalografi	7
2.2. Alzheimer Hastalığı.....	9
2.2.1. Tarihçe.....	10
2.2.2. Tanımı ve Tanı Kriterleri	10
2.2.3. Patofizyoloji	11
2.2.4. Genetik	12
2.2.5. Elektrofizyolojik İncelemeler.....	13
2.2.5.1. Spontan Elektroensefalografi	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1. Araştırmanın Tipi	16
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	16
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	16

3.3.1. Alzheimer Hasta Grupları ile Sağlıklı Kontrollerin Dâhil Edilme ve Dışlama Kriterleri	17
3.4. Çalışma Materyali	19
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	19
3.6. Veri Toplama Araçları.....	19
3.6.1. Klinik Değerlendirme.....	19
3.6.2. Nöropsikolojik Değerlendirme.....	19
3.6.2.1. Epizodik Bellek	20
3.6.2.2. Görsel Bellek.....	20
3.6.2.3. Dikkat	20
3.6.2.4. Yürütücü İşlevler.....	21
3.6.2.5. Boston Adlandırma Testi	21
3.6.2.6. Genel kognitif durum	21
3.6.2.7. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği	22
3.6.3. Elektrofizyolojik Ölçümler	24
3.6.3.1. Elektrofizyolojik Kayıtlama.....	24
3.6.3.2. Fourier Dönüşümü ile EEG’ nin Güç Spektrumunun Hesaplanması.....	25
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi	25
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	25
3.8.2. Frekansa göre Spontan EEG Osilasyon Yanıtlarının Değerlendirilmesi	26
3.8.3. Nöropsikolojik Test Skorları ve Spontan EEG Bulgularının Korelasyonu.....	26
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	26
3.10. Etik Kurul Onayı	26
4. BULGULAR	27
4.1. Genç ve Yaşlı Sağlıklı Kontrol Gruplarında Spontan EEG Frekanslarına Göre Güç Analizleri	27

4.2. Erken Başlangıçlı AH ve Genç Sağlıklı Kontrol Gruplarında Spontan EEG Frekanslarına Göre Güç Analizleri	29
4.2.1. Spontan Delta Gücü (0.5-3.9 Hz) Değerleri	31
4.2.2. Spontan Teta Gücü (3.9-7.8 Hz) Değerleri	32
4.2.3. Spontan Alfa Gücü (7.8-12.6) Değerleri	33
4.2.4. Spontan Beta Gücü (12.6-30) Değerleri	33
4.2.5. Spontan Alfa 1 Gücü (7.8-10.3) Değerleri	34
4.2.6. Spontan Alfa 2 Gücü (10.3-12.6) Değerleri	35
4.2.7. Spontan Beta 1 Gücü (12.6-20) Değerleri	35
4.2.8. Spontan Beta 2 Gücü (20-30) Değerleri	36
4.3. Geç Başlangıçlı AH ve Yaşlı Sağlıklı Kontrol Gruplarında Spontan EEG Frekanslarına Göre Güç Analizleri	37
4.3.1. Spontan Delta Gücü (0.5-3.9 Hz) Değerleri	38
4.3.2. Spontan Teta Gücü (3.9-7.8 Hz) Değerleri	39
4.3.3. Spontan Alfa Gücü (7.8-12.6 Hz) Değerleri	40
4.3.4. Spontan Beta Gücü (12.6-30 Hz) Değerleri	40
4.3.5. Spontan Alfa 1 Gücü (7.8-10.3 Hz) Değerleri	41
4.3.6. Spontan Alfa 2 Gücü (10.3-12.6 Hz) Değerleri	41
4.3.7. Spontan Beta 1 Gücü (12.6-20 Hz) Değerleri	42
4.3.8. Spontan Beta 2 Gücü (20-30 Hz) Değerleri	42
4.4. Erken Başlangıçlı AH ve Geç Başlangıçlı AH Gruplarında Spontan EEG Frekanslarına Göre Güç Analizleri	43
4.4.1. Spontan Delta Gücü (0.5-3.9 Hz) Değerleri	45
4.4.2. Spontan Teta Gücü (3.9-7.8 Hz) Değerleri	46
4.4.3. Spontan Alfa Gücü (7.8-12.6 Hz) Değerleri	47
4.4.4. Spontan Beta Gücü (12.6-30 Hz) Değerleri	47
4.4.5. Spontan Alfa 1 Gücü (7.6-10.3 Hz) Değerleri	47

4.4.6. Spontan Alfa 2 Gücü (10.3-12.6 Hz) Değerleri	47
4.4.7. Spontan Beta 1 Gücü (12.6-20 Hz) Değerleri	47
4.4.8. Spontan Beta 2 Gücü (20-30 Hz) Değerleri	47
4.5. Frekans Bantlarındaki Güç Değerlerinin Nöropsikolojik Test Skorları ile Korelasyonu .	47
5. TARTIŞMA	52
5.1. Alzheimer Hastalığı'nda Spontan EEG Gücü Değerleri	53
5.2. Alzheimer Hastalığı'nda Spontan EEG Spontan Osilasyonları ile Nöropsikolojik Test Skorları Arasındaki İlişki	54
5.3. Güçlü Yönler ve Sınırlılıklar	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	70
EK-1 Etik Kurul Onayı	70
EK-2 Özgeçmiş	73
Ek-3 Gönüllü Bilgilendirme Formu	75
EK-4 Nöropsikolojik Test Bataryası	77

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Katılımcı bilgilerine ait veriler, ortalama ve standart sapmaları.....	17
Tablo 2. EBAH ve genç sağlıklı kontrollerin nöropsikolojik test skorları.....	22
Tablo 3. GBAH ve yaşlı sağlıklı kontrollerin nöropsikolojik test skorları	23
Tablo 4. EBAH ve GBAH gruplarının nöropsikolojik test skorları.....	24
Tablo 5. Araştırma takvimi	25
Tablo 6. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan delta gücü (0.5-3.9 Hz) değerleri.....	31
Tablo 7. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan teta gücü (3.9-7.8 Hz) değerleri.....	32
Tablo 8. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan alfa gücü (7.8 Hz-12.6) değerleri	33
Tablo 9. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı olgularının spontan alfa 1 gücü (7.8-10.3 Hz) değerleri.....	34
Tablo 10. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı olgularının spontan alfa 2 gücü (10.3-12.6 Hz) değerleri.....	35
Tablo 11. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol grubunun spontan teta gücü (3.9-7.8 Hz) değerleri.....	39
Tablo 12. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrollerin spontan alfa gücü (7.8-12.6 Hz) değerleri.....	40
Tablo 13. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrollerin spontan alfa 1 gücü (7.8-10.3 Hz) değerleri.....	41
Tablo 14. Erken başlangıçlı AH ve yaşlı başlangıçlı AH gruplarının spontan delta gücü (0.5-3.9 Hz) değerleri.....	45
Tablo 15. Erken başlangıçlı AH ve yaşlı başlangıçlı AH gruplarının spontan teta gücü (3.9-7.8 Hz) değerleri.....	46
Tablo 16. Nöropsikolojik test skorları ile frekans bantlarındaki (delta, teta, alfa, beta) güç değerlerinin korelasyonu	49
Tablo 17. Nöropsikolojik test skorları ile frekans bantlarındaki (alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2) güç değerlerinin korelasyonu	50
Tablo 18. Spontan EEG osilasyonlarına göre EBAH, GBAH ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması	52

SEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Elektroensefalogram işaretlerinin frekansa göre dalga biçimleri (Malmivuo ve Plonsey, 1995).....	8
Şekil 2. 1.5 tesla MR cihazı kullanılarak 3 boyutlu T1 ağırlıklı MR görüntülerinin a) genç sağlıklı kontrol b) yaşlı sağlıklı kontrol c) erken başlangıçlı AH d) geç başlangıçlı AH koronel düzlemle örnek kesitler	18
Şekil 3. Genç ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG osilasyon yanıtlarının genel ortalamaları.....	27
Şekil 4. Genç sağlıklı ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının tüm elektrot bölgelerinden ölçülen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) spontan EEG osilasyonlarının ortalamaları	28
Şekil 5. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG osilasyon yanıtlarının genel ortalamaları (EBAH ile genç sağlıklı kontrol grubunun, * spontan delta (0.5-3.9 Hz), †spontan teta (3.9-7.8 Hz), ‡ spontan alfa (7.8-12.6), § spontan alfa 1 (7.8-10.3), # spontan alfa 2 (10.3-12.6 Hz) gücü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) bulunan kanalları göstermektedir).....	29
Şekil 6. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının tüm elektrot bölgelerinden ölçülen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) spontan EEG osilasyonlarının ortalamaları ($p<0.05$)	30
Şekil 7. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG osilasyon yanıtlarının genel ortalamaları (GBAH ile yaşlı sağlıklı kontrol grubunun, †spontan teta (3.9-7.8), ‡ spontan alfa (7.8-12.6), § spontan alfa 1 (7.8-10.3) gücü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) bulunan kanalları göstermektedir).	37
Şekil 8. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının tüm elektrot bölgelerinden ölçülen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) spontan EEG osilasyonlarının ortalamaları ($p<0.05$).	38
Şekil 9. Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG osilasyon yanıtlarının genel ortalamaları (GBAH ile EBAH'ların, *spontan delta (0.5-3.9 Hz), † spontan teta (3.9-7.8) gücü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) bulunan kanalları göstermektedir).....	43

Şekil 10. Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının tüm elektrot bölgelerinden ölçülen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) spontan EEG osilasyonlarının ortalamaları ($p<0.05$). 44



KISALTMALAR

AH	Alzheimer Hastalığı
EBAH	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
GBAH	Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
GDS	Geriatrik Depresyon Ölçeği
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
Hz	Hertz
vMRG	Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	Milisaniye
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SS	Standart Sapma
SPECT	Tek Foton Emisyon Tomografisi

Semboller

μV^2	Mikrovolt kare
-----------------------------------	----------------

Terimlerin İngilizce Karşılıkları

ANOVA: Analysis of Variance

Bağımsız Örneklem T-Testi: Independent Sample T-Test

Çalışma Belleği: Working Memory

Eşleştirilmiş Örneklem T-Testi: Paired Sample T-Test

Genel Ortalama: Grand Average

Hafif Kognitif Bozukluk: Mild Cognitive Impairment

Hızlı Fourier Dönüşümü: Fast Fourier Transformation, FFT

Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği: Clinical Dementia Rating Scale (CDR)

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP): Event Related Potentials (ERP)

Olaya İlişkin Osilasyonlar (OİO): Event Related Oscillations (ERO)

Özne Ortalaması: Subject Average

SPECT: Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)

Uyarılmış: Evoked

Uyarılmış Potansiyeller (UP): Evoked Potential (EP)

TEŞEKKÜR

Çok değerli hocam Prof. Dr. Görsev Yener'e yüksek lisans eğitimim süresince bana kazandırdıkları için çok teşekkür ediyorum. Kendisini tanımış olmaktan ve hayatıma kattığı değerlerden minnettarım.

Desteğini ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç.Dr. Derya Durusu Emek Savaş'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Her zaman birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli arkadaşlarım Deniz Yerlikaya, Duygu Hünerli, Ezgi Fide, Yağmur Özbek, Miray Özdemir ve Seren Düzenli Öztürk'e dostlukları ve destekleri için teşekkür ediyorum.

Eğitim hayatım boyunca her türlü desteği benden esirgemeyen ve her şeyden önce sevgileri ile hayatıma anlam katan değerli aileme ve sevgili eşim Alper Bayrak'a çok teşekkür ediyorum.

Arife GÖKÇEOĞLU BAYRAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Sinirbilimler Anabilim Dalı

Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans Programı

ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALARI İLE GEÇ BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALARININ SPONTAN EEG BULGULARI VE NÖROPSİKOLOJİK PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Arife GÖKÇEOĞLU BAYRAK

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı

arifegokceoglu@gmail.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, erken başlangıçlı Alzheimer hastaları (EBAH), geç başlangıçlı Alzheimer hastaları (GBAH) ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin spontan EEG aktiviteleri ve nöropsikolojik profillerinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmamıza EBAH tanısı almış 18 hasta (ortalama yaş, 57.39) ile 18 genç sağlıklı katılımcı (ortalama yaş, 57.89), ve GBAH tanısı almış 18 hasta (ortalama yaş, 76.22) ile 18 yaşlı sağlıklı katılımcı (ortalama yaş, 74.72) olmak üzere toplam 72 kişi dâhil edilmiştir. Katılımcıların nöropsikolojik test uygulaması yapıldıktan sonra, EEG ve MRG kayıtları alınmıştır. Spontan EEG kaydı uluslararası 10-20 sistemine göre, gözler kapalı şekilde yapılmıştır. Grupların delta, teta, alfa ve beta osilasyonları ölçülmüştür.

Bulgular: EBAH ve genç sağlıklı kontroller arasında delta, teta, alfa, alfa 1 ve alfa 2 spontan osilasyonları açısından anlamlı fark elde edilmiştir. GBAH ve yaşlı sağlıklı kontroller arasında ise teta, alfa ve alfa 1 spontan osilasyonları açısından anlamlı fark bulunmuştur. EBAH ve GBAH grupları arasında da delta ve teta spontan osilasyonları açısından farklar tespit edilmiştir. Tüm grupların dahil edilerek yapılan korelasyon analizlerinde spontan delta ve teta osilasyonları arasında negatif, alfa ve beta osilasyonları arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, spontan EEG ölçümlerine göre EBAH ve GBAH, sağlıklı kontrollerden grup olarak belirgin biçimde farklılık göstermektedir. EBAH grubunda izlenen değişiklikler, GBAH grubunda izlenen EEG değişikliklerinden daha fazla oranda ve yaygın olarak izlenmektedir. Bu bulguların, hastalığın erken dönemindeki patolojik değişikliklerin EBAH olgularında kortikal bölgede, GBAH olgularında ise limbik sistemde bulunmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Erken başlangıçlı AH, geç başlangıçlı AH, spontan EEG, osilasyon, delta, teta, alfa.

**A COMPARISON OF CHANGES IN SPONTANEOUS EEG AND
NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILES OF EARLY-ONSET ALZHEIMER'S
DISEASE AND LATE-ONSET ALZHEIMER'S DISEASE**

Arife GÖKÇEOĞLU BAYRAK

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı

arifegokceoglu@gmail.com

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to compare spontaneous EEG activities and neuropsychological profiles of early-onset Alzheimer's disease (EOAD), and late-onset Alzheimer's disease (LOAD) with regards to matched healthy controls of age, gender and education.

Method: In our study; 18 patients (average age, 57.39) who were diagnosed with EOAD and 18 young healthy participants (average age, 57.89) and 18 patients with LOAD (average age, 76.22), 18 healthy participants (average age, 74.72) were included. EEG and MRI recordings were taken after the participants were subjected to neuropsychological testing. Spontaneous EEG recording was done with eyes closed, according to the international 10-20 system. Delta, theta, alpha, and beta oscillations were measured.

Results: There was a significant difference in the spontaneous oscillations of delta, theta, alpha, alpha 1 and alpha 2 between EOAD and young healthy participants. Significant differences were found in the spontaneous oscillations of theta, alpha and alpha 1 in LOAD and elderly healthy participants. Differences between delta and theta spontaneous oscillations were found between EOAD and LOAD groups. In correlation analysis, negative correlation was found between spontaneous delta and theta oscillations and positive correlation was found between alpha and beta oscillations, with all groups included.

Conclusion: As a result, EOAD and LOAD differ significantly from the spontaneous EEG measurements as a group of healthy participants. The changes in EOAD group are more common and widespread than the GBAH group that observed in the EEG changes. These findings were thought to be related to the early pathological changes in the cortical region in EOAD cases and the limbic system in LOAD cases.

Keywords: Early onset AD, late onset AD, oscillation, delta, theta, alfa

1. GİRİŞ ve AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Sağlık alanındaki gelişmeler ve yaşam koşullarının iyileşmesi ile insan ömrü uzamıştır. İnsan ömrünün uzamasıyla demans gibi hastalıklar her geçen gün toplumun daha büyük bir sorunu haline gelmektedir. Demans, yaşlı popülasyonda en sık görülen hastalıklardan biridir. Alzheimer Hastalığı (AH) ise demansın en sık görülen nedenidir (Ferri, ve ark., 2006). Son çalışmalar, dünyada yaklaşık 47 milyon insanın demans ile yaşadığını göstermektedir (Alzheimer's Association, 2015). Bu sayının her yirmi yılda bir iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (Ferri, ve ark., 2006; Alzheimer's, 2015).

AH bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler ve dil becerileri gibi bilişsel işlevlerde gerilemelerinin görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır (Tierney, ve ark., 1996; Petersen ve ark., 1999a; Galvin ve ark., 2005; Petersen ve ark., 2006). Günümüzde, araştırmalar erken tanı ve etkili tedavi ajanlarına odaklanmaktadır.

AH hastalığı sıklıkla 65 yaş ve üzeri popülasyonda görülmektedir; ancak 65 yaş ve altında da ortaya çıkabilir (Harvey ve ark., 2003) ve bu durum, erken başlangıçlı AH (EBAH) olarak adlandırılır. EBAH, geç başlangıçlı AH'ye (GBAH) göre daha nadirdir ve tüm vakaların %1-6'sını oluşturur (Birth, 2015; Hollingworth ve ark., 2011). Hebert ve ark.'nın (2013) çalışmasında, AH'nin görülme sıklığı 65 yaş altında %4 iken, 65-75 yaşları arasında %15 civarındadır; bu oran 75 yaş üzerinde ise %43'e çıkmaktadır.

AH tanısında, nöropsikolojik değerlendirme ile yapısal ve fonksiyonel MRG, pozitron emisyon tomografisi, elektroensefalografi gibi beyin görüntüleme yöntemleri sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak bu yöntemlerin tek başına kullanılması tanı için yeterli değildir. Bu yüzden yöntemlerin bir arada kullanılması önemlidir.

AH'nin, özellikle erken evrelerde nörolojik bulgusu zayıftır; bu nedenle, nöropsikolojik testler hastalığın tanı ve progresyonunun belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. İleri yaşta görülen AH'nin genel karakteristik özelliği, ilerleyici bellek bozukluğuyla başlaması ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte tüm bilişsel işlevlerde gözlenen yaygın bozulma ile devam etmesidir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastaları, geç başlangıçlı hastalar ile karşılaştırıldığında nöropsikolojik açıdan daha farklı bir profil sergilemektedir. GBAH'da bellek süreçleri ve yürütücü işlevlerdeki bozulma daha ön plandayken, EBAH'da bellekle

ilişkili olmayan bozukluklar ve özellikle dil becerilerindeki bozulma daha sık izlenmektedir (Koedam ve ark., 2010; Koss ve ark., 1996; Sá ve ark., 2012). Aynı zamanda, EBAH'larda bilişsel bozukluk çeşitliliği daha yüksektir (Loring ve Lergen, 1985). Yapısal MRG çalışmalarında, EBAH'lardaki kortikal atrofinin GBAH'lara oranla daha fazla olduğu raporlanmıştır (Grady ve ark., 1987; Jagust ve ark., 1990; Yasuno ve ark., 1998; Salmon ve ark., 2000; Sakamoto ve ark., 2002; Kemp ve ark., 2003; Frisoni ve ark., 2005; Kim ve ark., 2005; Karas ve ark., 2007). Ayrıca, genç sağlıklılarla karşılaştırıldığında EBAH hastalarında azalmış amigdala hacmi bildirilmiştir; hipokampal atrofi ise her iki AH grubunda da belirgin olup, erken ve geç başlangıçlı AH hastaları arasında fark bulunmamıştır (Cavedo ve ark., 2014). Patolojik değişikliklerin farklı nöroanatomik yerleşimleri sonucu, EBAH'da GBAH'a göre bellek bozukluklarının yanında apraksi ve Gerstmann sendromu gibi farklı bilişsel bozukluklar da görülebilmektedir (Seltzer ve Sherw, 1983). Çalışma belleği, ileri ve geri sayı menzili, kategorik akıcılık ve stroop enterferans duyarlılığı gibi yürütücü işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada, EBAH hastaları GBAH hastalarına kıyasla daha düşük bir performans göstermiş; diğer yandan, GBAH hastaları adlandırma ve tanıma belleğinde daha düşük skorlar almıştır (Kaiser ve ark., 2012).

EEG, klinik ve araştırma ortamlarında sıklıkla kullanılan, zamansal çözünürlüğü yüksek, güvenilir ve düşük maliyetli bir araçtır. Özellikle son yıllarda, AH ve onun öncülü olarak kabul edilen Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) ile ilgili ve hastalıkla birlikte beynin elektriksel aktivitesindeki değişimleri gösteren EEG çalışmaları artmıştır (Babiloni, 2009). Özellikle AH'nin EEG ile ölçülebilir değişiklikleri birçok çalışma ile analiz edilmiştir (Jeong, 2004; Dauwels ve ark., 2010; Vecchio ve ark., 2013). EEG, AH hastalarının zemin ritimlerindeki yavaşlama, delta - teta frekanslarındaki artış ve alfa - beta frekanslarındaki azalma uzun yıllardır bilinmektedir (Letemendia ve Pampiglione, 1958; Soininen ve ark., 1982, 1989; Coben ve ark., 1990; Besthorn, ve ark., 1997; Bennys ve ark., 2001; Jeong, 2004). Bu yavaşlama, genel olarak sinir ağlarındaki bozulma ve asetilkolin azalmasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca, AH'de EEG anormalliklerinin bilişsel bozukluklar ve bölgesel serebral kan akımındaki değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Brenner ve ark., 1988; Kaszniak ve ark., 1979; Johannesson ve ark., 1979; Huang ve ark., 2000; Jeong, 2004; Babiloni ve ark., 2004a).

Literatürde EBAH ve GBAH hastalarının karşılaştırıldığı spontan EEG çalışmaları az sayıdadır. Schreiter-Gasser ve ark.'nın (1993), küçük bir EBAH örneklemini ile yaptıkları

çalışmada yavaş frekans bantlarında artış ve hızlı frekans bantlarında düşüş bulunmuştur. Ancak, bu çalışmada erken ve geç başlangıçlı AH hastaları karşılaştırılmamıştır. Waal ve ark.'nın (2011) daha geniş bir örneklem ile yaptıkları çalışmada ise, her iki grupta da yavaş aktivitede artış ve hızlı aktivitede azalma saptanmıştır. Ancak, EBAH hastaları GBAH hastalarına kıyasla daha fazla EEG anormalliği göstermiştir. Bunun yanında, EBAH hastalarının Mental Durum Değerlendirme Testi (MMDT) puanları GBAH hastalarına göre daha düşüktür. Ayrıca, iki AH grubu da sağlıklı kontrollere oranla daha fazla EEG anormalliği göstermiştir (Waal ve ark., 2011).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, erken başlangıçlı AH hastaları, geç başlangıçlı AH hastaları ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin spontan EEG aktivitelerinin karşılaştırılmasıdır. Böylece, AH'de hastalık başlangıç yaşına bağlı olarak değişen beyin dinamiklerinin incelenmesi hedeflenmektedir. Erken başlangıçlı AH'nin tanınması ve nitelendirilmesi klinik açıdan önemlidir. Bu hastalarda mesleki ve sosyal işlevlerdeki muhtemel güçlükler, bilişsel bozukluğu olan diğer hasta gruplarından daha fazla olabilmektedir. Bu açıdan EBAH'a özgü nöropsikolojik profilin ve ayırt edici diğer belirteçlerin belirlenmesi önem taşımaktadır. Literatürde yukarıda söz edilen çalışmalar dışında, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı AH hastaları ile yapılmış az sayıda çalışma vardır.

Tüm dünyada ve ülkemizde yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak AH prevalansı hızla artmaktadır. Bu yüzden AH'nin erken tanısı ve tedavi süreçlerinin izlenmesi çok önemlidir. Nöropsikolojik testler ve elektrofizyolojik ölçümler bir arada kullanılmasıyla hastalığın doğru tanısı pre-klinik evrede saptanmasını sağlayabilmektedir. Tek başına testler, nöral kayıpları saptayamamaktadır. Ancak görüntüleme yöntemleri nöral kayıpları hastalık klinik bulgulara yansımazken bilgi verebilmektedir. Bu üç yöntemin bir arada kullanılmasıyla tedavi daha erken evrede başlatılarak hastalığın ilerleyişi kontrol edilebilmektedir (Norfray, 2004).

1.3. Araştırmanın Hipotezi

Bu çalışmada erken ve geç başlangıçlı AH ve sağlıklı kontrollerin spontan EEG aktiviteleri ve nöropsikolojik profillerinin karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada ilk hipotezimiz, erken başlangıçlı AH ile geç başlangıçlı AH ve sağlıklı kontrollerin spontan EEG dinamiklerinin birbirinden farklı olacağı yönündedir.

İkinci hipotezimiz ise, grupların nöropsikolojik test skorları ile spontan EEG bulguları arasında bir ilişki olacağı yönündedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beynin Elektrofizyolojik İncelemeleri

Merkezi sinir sistemi (MSS), kraniyal boşluktaki beyni ve spinal boşluktaki omuriliği kapsamaktadır. Nöron ve glia hücrelerinden oluşmaktadır. Nöronlar arasındaki elektriksel uyarımlar aracılığıyla bilgi aktarımı gerçekleşmektedir. MSS'nin elektriksel aktivitesinin EEG ile ölçümü, elektrotların saçlı deri üzerine yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir (Başar, 1998). Beynin dinamik etkinliği, duysal uyarılmış potansiyeller, duysal uyarılmış osilasyonlar (DUO), olaya ilişkin potansiyeller (OİP) ve olaya ilişkin osilasyonlar (OİO) gibi pek çok elektrofizyolojik yöntem aracılığıyla incelenebilmektedir. Duysal uyarımların yanı sıra, beynin sürekli varolan spontan elektriksel aktivitesi de ölçülebilmektedir. EEG'de bilişsel ve psikolojik süreçler güvenilir bir şekilde genlik, latans ve topoğrafya değişiklikleri ile gösterilebilmektedir (Llinas ve Ribary, 1992; Picton, 1988).

2.1.1. Spontan Elektroensefalografi

Elektroensefalografi (EEG), sinir hücre gruplarının elektriksel aktivitesini yansıtmaktadır. İlk kez tavşan ve maymun beyinlerinin elektrofizyolojik aktivitesi Richard Caton (1875) tarafından kaydedilmiştir. 1920'li yılların sonlarında ise ilk kez Hans Berger, insan beyninin elektriksel aktivitesinin bir elektrot aracılığıyla saçlı deriden ölçülebileceğini ve voltaj değişikliklerinin kaydedilebileceğini göstermiştir (1929).

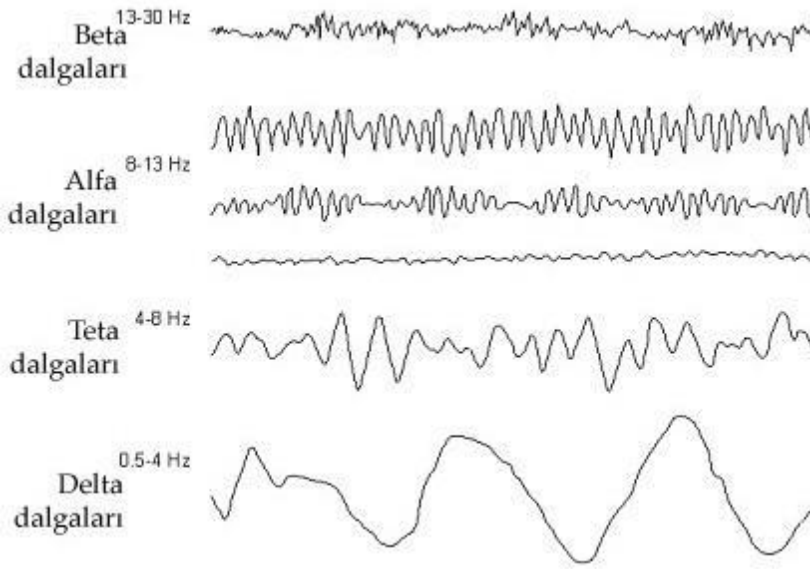
Kafatası, saçlı deri, beyin zarı, beyindeki sıvılar gibi yalıtkan yapılar, elektrot aracılığıyla EEG'den alınan sinyalleri önemli ölçüde azaltmasına rağmen, elektrotlar özel iletkenler yardımıyla yükseltici ve kaydedici cihazlara bağlanır, böylece serebral kortekste çok sayıdaki nöronun eş zamanlı potansiyel değişimlerindeki küçük voltaj akımları EEG ile ölçülebilir (Regan, 1989; Başar, 1998).

Beyin canlı olduğu sürece elektriksel etkinliği de devam eder. EEG, non-invaziv olarak, yüzeye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla, birbirine paralel halde dizili piramidal hücrelerin dendritleri boyunca oluşan hücre dışı akımların toplamını kaydeder (Regan, 1989; Olejniczak, 2006). Piramidal olmayan hücrelerin ve glia hücrelerin, EEG oluşumuna katkısı daha azdır (Steriade, 2005).

Elektrodların sayısı çalışmanın amacına göre değişebilmesine rağmen, genellikle uluslararası 10-20 sisteminde kabul edilmiş yerleştirme düzenine göre oluşturulur. Bu sistemde kulağa bağlanan elektrot referans noktası olarak kullanılır (Guyton ve Hall, 2011).

Spontan EEG çekiminde kortikal EEG ritimleri, kafa derisine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla hesaplanır. Yaşla birlikte tipik olarak değişen beyin aktiviteleri ise EEG ölçümü sonrası elde edilen verilerle yapılan matematik hesaplamalar sonucu tespit edilir (Rossini ve ark., 2007).

Spontan EEG kaydı, farklı frekans aralıklarına sahip olan dalgaların üst üste binmesi ile oluşmaktadır. Duysal bir giriş ya da motor çıkış etkinliği yoktur. Ritmik olan bu dalgalar (Delta, teta, alfa, beta ve gama) 0,5 Hz ile 100 Hz'i aşan frekans aralığındadır. Bu dalgalar, EEG kaydına filtreleme uygulanarak ayrı ayrı tespit edilebilir.



Şekil 1. Elektroensefalogram işaretlerinin frekansa göre dalga biçimleri (Malmivuo ve Plonsey, 1995).

EEG'nin klasik frekans bandlarından delta, 0.5-3.5 Hz frekans aralığında yer alır ve genlikleri 20-200 μ v olarak ölçülür. Teta'nın frekans 4-7 Hz aralığındadır ve genlikleri 5-100 μ v ölçülmektedir. Delta ve teta frekans bandları yeni doğan hariç, uyanıklıkta çok nadir gözlenen yavaş frekanslardır (Başar, 1998). Gözlenmesi durumunda bir patoloji düşündürür.

Alfa, 8-13 Hz frekans aralığında, genlikleri, elektrotlar ile 5-100 μ v olarak ölçülen salınımlardır. Sağlıklı yetişkinlerde, sessiz bir odada, gözler kapalı ve dinlenme durumunda baskın olan ritimdir (Başar, 1998). Özellikle parietal ve oksipital bölgede baskın olarak gözlenir. Gözlerin açılması ya da zihinsel bir işlem yapılması ile alfa blokajı olabilir (Guyton, 2011). Genç kişilerde oksipital bölgede görülürken, yaşlı kişilerde frontal bölgede baskın olarak görülmektedir. Alzheimer, Parkinson gibi nörodegeneratif hastalıklarda alfa dalgalarının frekansı düşebildiği için klinik alanda tanı aracı olarak kullanılabilir.

Beta, 15-30 Hz frekans aralığında var olan, genlikleri, 2-20 μ v olarak ölçülen salınımlardır. Uyanık halde gözlenen bu dalgalar, beyin ön ve parietal bölgelerinden elde edilir. Uyanık haldeki kişi dikkatini zihinsel bir etkinliğe yönelttiğinde, alfa dalgaları yerini beta dalgalarına bırakır (Guyton, 2011). Gamma, 28-48 Hz frekans aralığında var olan, genlikleri, elektrotlar ile 2-10 μ v olarak ölçülmektedir (Başar, 1998).

Yaklaşık bir asırdır gelişen teknolojiyle birlikte günümüze kadar güncelliğini ve etkinliği koruyan EEG'de kafa derisinin farklı bölgelerine yerleştirilmiş elektrotlar beyin elektriksel aktivitesini diğer nörogörüntüleme yöntemlerine kıyasla, zaman çözünürlüğü yüksek, maliyeti düşük ve invaziv (girişimsel) olmayan şekilde ölçer. Bir diğer önemli avantajı ise taşınabilir oluşudur (Schroeter ve ark., 2009; Babiloni ve ark., 2013a; Babiloni ve ark., 2016).

Klinik alanda özellikle demans, epilepsi ve ansefalopatiler gibi hastalıkların tanısında kullanılan spontan EEG, beyin elektriksel aktivitesini dinlenme durumunda, gözler açık ya da gözler kapalı şekilde ölçen bir yöntemdir. Spesifik durumlara ait beyin aktivitesinin incelenmesi ise ancak verinin avarajlanması ve filtrelenmesi sonucunda mümkün olmaktadır.

2.2. Alzheimer Hastalığı

Demans, yaşlı popülasyonda en sık görülen hastalıklardan biridir. Özellikle bellek süreçlerinde bozulma ile başlayan ve zaman içerisinde semantik bellek, yürütücü işlevler,

dikkat ve daha sonra dil, görsel-uzamsal beceriler gibi diğer tüm bilişsel alanlarda da yaygın bozulmaların görüldüğü nörodejeneratif bir hastalık olan AH, (Tierney, ve ark., 1996; Petersen ve ark., 1999a; Ralph ve ark., 2003; Petersen ve ark., 2006; Joubert ve ark., 2007; Kang ve ark., 2015) demansın en sık görülen nedenidir (Ferri, ve ark., 2006). AH, zamanla hastanın günlük yaşam aktivitelerini de etkiler ve hasta giderek bağımsız karar verme, kendi kendini yönetebilme yetisini yitirir (Marshall, 2015).

2.2.1. Tarihçe

Alois Alzheimer, 1901 yılında takibini yaptığı 51 yaşındaki hastası August D. üzerinde yaptığı incelemelerle, Alzheimer hastalığını klinik ve patolojik açıdan tanımlamıştır. Hastanın muayenesinde yönelim ve bellek bozukluğu ile yazma ve okuma güçlüğü izlemiştir. Aynı zamanda hastanın günlük işlerini yapamadığını, belirtilerin hızla ilerlediğini ve başka bilişsel bozuklukların da eklendiğini gözlemiştir. Bu gözlemlerden yaklaşık 6 ay sonra vefat eden hastaya, Alzheimer otopsi incelemesi yapmış ve sonucunda hastanın korteksinin incelendiğini ve senil plaklarda anormal artış olduğunu raporlamıştır. Buna ek olarak, nörofibriler yumakları, AH'nin temel patolojik ögesi olarak tanımlamıştır (Alzheimer, 1906; Berrios, 1990; Katzman R, ve Saitoh T., 1991; Hardy ve Higgins, 1992; Maurer ve ark., 1997; Cipriani ve ark., 2011).

2.2.2. Tanımı ve Tanı Kriterleri

Alzheimer hastalığı (AH), yaygın olarak 65 yaş sonrası görülmeye başlayan, öncelikle medial temporal lobda görülen patolojik tutulumla bağlı olarak gelişen, bellek bozukluğunun eşlik ettiği, yavaş ilerleme gösteren ve sinsi başlangıçlı bir hastalıktır. Dikkat, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler ve dil becerileri gibi bilişsel işlevlerde görülen bozukluklar ise neokortikal tutulum ile başlamaktadır (Gürevit, 2004; Salmon ve Bondi, 2001).

AH tanısı, beyin dokusunun patolojik incelemesi sonucunda yüksek doğruluk oranıyla konulabilir, ancak, tanı için öncelikle hastadan ve yakınlarından alınacak detaylı bir hastalık öyküsü şarttır. AH tanısı için bellekte görülen bozulmanın yanı sıra hastada en az bir bilişsel alanda daha işlevselliğini yitirecek ölçüde bozulma görülmesi gerekmektedir. Sıklıkla diğer bozulma görülen alanlar ise dikkat ve soyutlamadır (Öktem, 2003).

AH genellikle kalıtıma ya da başlangıç yaşına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Kalıtıma bağlı olarak, birinci derece akrabalarda görülen demansa eşliğinde gelişen ailesel

Alzheimer hastalığı (AAH), mendel kalıtımına uymayan ailesel yığılma gösteren Alzheimer hastalığı ve aile öyküsü olmadan kendiliğinden oluşan sporadik Alzheimer hastalığı olmak üzere üçe ayrılır. Diğer yandan, başlangıç yaşına göre, erken başlangıçlı AH (EBAH) (65 yaş ve altı) ve geç başlangıçlı AH (GBAH) (65 yaş üstü) olarak ikiye ayrılmaktadır.

EBAH vakalarının çoğunda demans 40'lı, 50'li yaşlarda başlamaktadır; ancak, başlangıç yaşının 30'lu yaşlara kadar düştüğü bildirilmiştir (Werner, ve ark., 2009). EBAH ve GBAH'ın ayrı birer hastalık ya da yoğun bir yaşlanma sürecinin bir uzantısı olup olmadığı konusunda ise yeterli bilgi yoktur. (Grady ve ark., 1987; Sakamoto ve ark., 2002; Kemp ve ark., 2003; Frisoni ve ark., 2005; Kim ve ark., 2005; Karas ve ark., 2007). 2012). EBAH'ın prevalansı, GBAH'a göre çok daha nadirdir ve tüm AH vakalarının %1-6'sını oluşturmaktadır (Hollingworth ve ark., 2011). AH yaşamının farklı dönemlerinde gelişmesine rağmen popülasyonda genellikle ileri yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Ancak diğer demans türleri arasında en çok görülen 65 yaş altında gözlenen demansın en sık görülme nedenidir (Harvey ve ark., 2003; Joubert ve ark., 2016). Hebert ve diğerleri 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında, AH'nin görülme sıklığını 65 yaş altı için %4 olarak bildirirken, 65-75 yaşları arasında bu oranı %15 olarak bildirmişlerdir. 75 yaş üzerinde ise bu oran katlanarak %43'e çıkmaktadır.

EBAH ve GBAH'ın ortak nöropatolojik özellikleri (Braak & Braak, 1991), paylaşması ve aynı klinik temele dayanmasına rağmen (McKhann et al., 1984) farklı bilişsel bozukluk örüntüsüne sahip olduğunu gösteren birçok çalışma da vardır (Becker, ve ark., 1988; Faber-Langendoen ve ark., 1988; Filley, ve ark., 1986).

Bu bulgulara dayanarak EEG paternlerinin iki AH grubu arasında farklılık göstereceği, sağlıklı yaşlanmadan daha farklı bir örüntü sergileyeceğini öngördük.

2.2.3. Patofizyoloji

AH patofizyolojisi birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Genetik ve çevresel faktörler AH oluşumunu tetiklemektedir. β amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar ve nöronal hücre ölümleri AH patofizyolojisinde rol oynayan 3 temel bileşendir. Makroskobik bulguları kortekste ve hipokampüste diffüz atrofidir (Elmacı, 2012). Nörofibriler yumaklar, ekstrasellüler yerleşimli amiloid plaklar, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meyert'in bazal nükleusu, hipokampus, asosiasyon kolinerjik hücre kaybı ise histopatolojik

olarak elde edilen önemli bulgulardır (Cole ve Vassar, 2008; Erkol, 2009). Patofizyolojide gerçekleşen bu değişiklikler, klinik olarak bilişsel kayıp, psikiyatrik semptomlar ve işlevsellikte kayıp olarak kendini göstermektedir.

EBAH hastalarında, hastalığın şiddeti ile plak ve yumakların yoğunluğu arasında pozitif anlamlı ilişki bildirilmektedir (Prohovnik ve ark., 2006). Bilişsel yıkım, plak ve yumakların yoğunluğu ve kolinerjik defisitler, EBAH'larda daha belirgin görülmektedir (Roth, 1986). EBAH'da kalıtsal faktörler geç başlangıçlı AH'ye oranla daha belirleyicidir ve hastaların %60'ının aile bireylerinden bir veya birkaçında benzer hastalık öyküsü bildirilmiştir (Bekris ve ark., 2010). EBAH hastalarının yaklaşık %10-15'inin aile öyküsünde otozomal dominant kalıtım olduğu raporlanmıştır (Brickell, ve ark. 2006).

2.2.4. Genetik

AH, kompleks genetiğe sahip bir hastalıktır. AH genetiğinde kesin olarak kanıtlanmış 4 lokus bulunmaktadır. Bunlar 21.kromozomdaki amiloid prekürsör protein (*APP*), 14.kromozomda yer alan presenilin-1 (*PSEN1*), 1.kromozomdaki presenilin-2 (*PSEN2*) ve 19.kromozomdaki apolipoprotein-E (*APOE*) lokuslarıdır (Ertekin, 2010). Kromozom 19'daki *APOE4* (Wolk ve ark., 2010) ve/veya Amiloid Prekürsör Protein (*APP*), 14. kromozomdaki Presenilin 1 ve 1. kromozomdaki Presenilin 2 mutasyonlarının varlığı (Raux ve ark., 2005; Rovelet-Lecrux ve ark., 2006) AH için tanımlanmış kalıtsal risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bu mutasyonların AH'de görülen amiloid plak birikiminin nedeni olduğu bilinmektedir. Birinci derece akrabalarda demans olması AH riskini dört kat artırmaktadır (Reitz ve ark., 2011; Mielke ve ark., 2014).

Çalışmalarda kalıtımla hastalığa neden olan üç gen; *APP*, *PSEN1* ve *PSEN2* olarak bulunmuştur (Hollingworth ve ark., 2011). Erken başlangıçlı ailevi AH'nin en sık rastlanan kalıtsal nedeni *PSEN1* mutasyonları olarak bilinmekte (Sherrington, 1996) ve bu vakaların %50-70'inde bulunmaktadır (Campion ve ark., 1999). *APP* mutasyonları ise erken başlangıçlı ailevi AH'nin %10-15'inden sorumludur (Bali ve ark., 2012). *APOE* geninin E4 aleli ise AH hastalığının başlama yaşı ve gözlenebilir özelliklerinin belirleyicisi olarak görülmektedir ve özellikle GBAH için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Blacker and Tanzi, 1998; Meyer ve ark., 1998; van der Flier ve ark., 2011; Souder ve Beck, 2004; Strittmatter, 1995; Hanağası, 2012).

EBAH'larda 180'den fazla PSEN1 mutasyonu tanımlanmıştır. Tüm durumların %70'inden fazlasında etkili olan PSEN1 genindeki mutasyonlar, ailesel EBAH'ın en yaygın nedenidir (Strooper ve ark., 2007).

2.2.5. Elektrofizyolojik İncelemeler

2.2.5.1. Spontan Elektroensefalografi

Elektrofizyolojik yöntemler, yüksek zamansal çözünürlüğü sayesinde değişen beyin dinamiklerinin görüntülenmesini sağlar. Spontan Elektroensefalogram, OİO, OİP gibi yöntemlerle bilişsel değişiklikler ölçülebilir.

AH'ye özgü spontan EEG çekiminde elde edilen en önemli bulgu; posterior bölgelerde düşük frekans [delta (0.5-4 Hz), ve teta (4-8 Hz)] gücünde artış ile yüksek frekans [alfa (8-13 Hz) ve beta (15-30 Hz)] gücünde azalmadır (Yener ve ark., 1996; Dierks ve ark., 2000; Huang ve ark. 2000; Jeong, 2004; Babiloni ve ark., 2004a, 2006, 2010; Bhattacharya ve ark., 2011). EEG ritimlerinde bu yavaşlamanın genellikle hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

AH'de özellikle limbik, temporal, parietal ve santral alanlarda 8-10.5 Hz yüksek alfa frekans gücünde azalma gösterilmiştir (Babiloni ve ark., 2004). Posterior alfa ritimleri AH'lerde, vasküler demanslı hastalara ve parkinson hastalarına göre daha düşükken, teta ritmi ise daha yüksek güçtedir (Babiloni ve ark., 2004a, 2011a). EBAH'larda hastalığın başlangıç yaşına göre diffüz ve fokal EEG anormalliklerinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (de Waal ve ark., 2011; 2012). Bunun yanı sıra, AH hastalarıyla yapılan EEG çalışmalarında, alfa (8-13 Hz) dalgaları %50'lerden, %10-20' lere düşmektedir (Babiloni, 2009).

Sağlıklı bireylerde parieto-okspital bölgede bulunan alfa ritmi, AH'lerde temporal bölgelerde görülmektedir (Osipova ve ark., 2005). Bunun yanında teta ve delta aktivitesinde temporal ve parietal alanlarda artış gözlenmektedir. Temporal, parietal ve oksipital bölgelerde alfa gücündeki düşüş ise hipokampal atrofi ile ilişkilendirilir (Babiloni ve ark., 2009).

HKB hastaları ile yapılan spontan EEG çalışmalarında ise frontal delta ve oksipital teta'nın sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Babiloni ve ark., 2010). Bunun yanı sıra, HKB hastalarının frontal delta gücü ile MMDT arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Babiloni ve ark., 2006).

Demans üzerine yapılan çalışmalar, beyin dalgalarındaki ilk değişikliklerin teta aktivitesinde artış ve beta aktivitesinde azalma olduğunu göstermektedir. Azalmış alfa aktivitesi bu süreci takip etmektedir. Delta dalgalarındaki artış ise AH'nin ilerleyen evrelerinde gözlenmektedir (Coben, ve ark., 1983; Coben, ve ark., 1985). Genel olarak, ağır demans vakalarında azalmış alfa ve artmış delta aktivitesi görülürken (Penttilä, ve ark., 1985; Coben, ve ark., 1985), hafif demans vakalarında azalmış beta ve artmış teta aktiviteleri bildirilmektedir (Coben, ve ark., 1985). AH hastalarının özellikle sol temporal bölgelerinde yavaş aktivitedeki artış belirgindir (Rice, ve ark., 1990).

Sağlıklı yaşlı grupları, sağlıklı genç grupla karşılaştırıldıkları çalışmalarda yaşlı sağlıklıların alfa güçlerinde (8-13 Hz) düşüş göze çarpmaktadır (Klass and Brenner, 1995; Klimesch, 1999). Daha büyük bir sağlıklı çalışma grubuyla yapılan çalışmada ise yaşa bağlı posterior alanda düşük frekanslı alfa ve delta ritimleri gösterilmiştir (Babiloni ve ark. 2006a).

Spontan EEG çekiminde gözler kapalı koşulunda, kortikal pirimidal nöronların senkronizasyonu sonucu olarak, parietookspital alfa ritimleri büyük olasılıkla beyin ağının baskın osilasyon aktivitelerini yansıtmaktadır (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

Spontan EEG çekiminde gözler açık koşulunda, geniş alanlara yayılmış beyin ağlarında düşük alfa ritimleri gözlenmektedir. Bu durum genel beyin uyarılmasını ve kişinin global dikkatle ilişkili hazır olma halini yansıtmaktadır (Klimesch, 1997; Klimesch ve ark., 1998; Steriade ve Llinas, 1988).

Yüksek frekanslı alfa ritimler ise (10-12 Hz) sensorimotor ve semantik bilgi detaylandırması için daha çok seçici nöron sistemi osilasyonlarını yansıtmaktadır (Klass ve Brenner, 1995; Klimesch, 1997).

EEG'deki yavaşlamanın dışında AH'lerin EEG aktiviteleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha düzenli görülmektedir. Bu durum AH'lerin EEG sinyallerindeki karmaşıklığın azalması ile açıklanmaktadır. Diğer neden ise EEG eşzamanlılığı/senkronizasyonundaki sıklığa bağlı anomaliler olarak rapor edilmektedir (Jeong, 2004; Dauwels ve ark., 2010; Babiloni ve ark., 2011).

Spontan EEG'nin, OİP ya da OİO'lara kıyasla nöral süreçleri değerlendirmede kullanımı zor görülebilir, ancak, AH'lerde gelişen kayıplar nedeniyle hastaların kognitif task gerektiren görevleri yerine getirmesi de oldukça güçtür. Bu durum, birçok hastanın

değerlendirilememesine neden olur. Spontan EEG ise belirli duysal, kognitif ve emosyonel durumlarla ilişkili nöral yanıtları averajlama teknikleriyle bize sunabilir.



3. GEREK ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma kesitsel bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmamız, Eylül 2015 – Şubat 2017 tarihleri arasında, erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerin nörolojik muayeneleri DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'nda, nöropsikolojik değerlendirmeleri ve EEG kayıtları DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Çalışmanın örneklem grubu nörolojik değerlendirme, nöropsikolojik testler ve EEG çekimleri yapılmış sağlıklı kontroller ile erken ve geç başlangıçlı AH olgularından oluşturulmuştur. Çalışmamıza DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran, 36 erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH tanısı almış hasta ile bu hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı AH'nin toplumdaki sıklığına göre güç analizi yapılmış ve örneklem sayısı buna göre belirlenmiştir.

Araştırmaya erken başlangıçlı AH tanısı almış 18 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından bu grupta eşleştirilmiş 18 genç sağlıklı katılımcı; geç başlangıçlı AH tanısı almış 18 hasta ve bu grupta yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş 18 yaşlı sağlıklı katılımcı olmak üzere toplam 72 kişi dâhil edilmiştir. EBAH hastalarının yaş ortalamaları 57.39 ± 3.68 ; eğitim yılı ortalamaları 9.83 ± 6.36 iken, genç sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları 57.89 ± 3.80 , eğitim yılı ortalamaları ise 11.61 ± 3.68 'dir. GBAH hastalarının yaş ortalamaları 76.22 ± 5.15 ; eğitim yılı ortalamaları 7.89 ± 4.76 iken, yaşlı sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 74.3 ± 5.38 , eğitim yılı ortalamaları ise 8.89 ± 5.28 'dir (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcı bilgilerine ait veriler, ortalama ve standart sapmaları

Grup	Yaş (ort±SS) (Aralık)	Cinsiyet	Eğitim(ort±SS) (Aralık)	MMDT (ort±SS) (Aralık)
EBAH	57.39± 3.68 51-63	13 K 5 E	9.83± 6.36 5-22	19.67± 1.16 19-21
Genç Sağlıklı	57.89± 3.80 52-64	10 K 8 E	11.61±3.68 5-17	29.06± .93 27-30
GBAH	76.22± 5.15 66-84	8 K 10 E	7.89± 4.76 0-15	22.14± 3.63 15-25
Yaşlı Sağlıklı	74.72± 5.38 67-87	9 K 9 E	8.89± 5.28 0-18	29.25± .46 29-30

EBAH: Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı, GBAH: Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ort: ortalama, SS: standart sapma

Tablo 1'e göre, EBAH ve genç sağlıklı kontrol grubu yaş, cinsiyet ve eğitim ortalamaları bakımından birbirinden farklılaşmamaktadır.

Tablo 1'e göre, GBAH ve yaşlı sağlıklı kontrol grubu yaş, cinsiyet ve eğitim ortalamaları bakımından birbirinden farklılaşmamaktadır.

3.3.1. Alzheimer Hasta Grupları ile Sağlıklı Kontrollerin Dâhil Edilme ve Dışlama Kriterleri

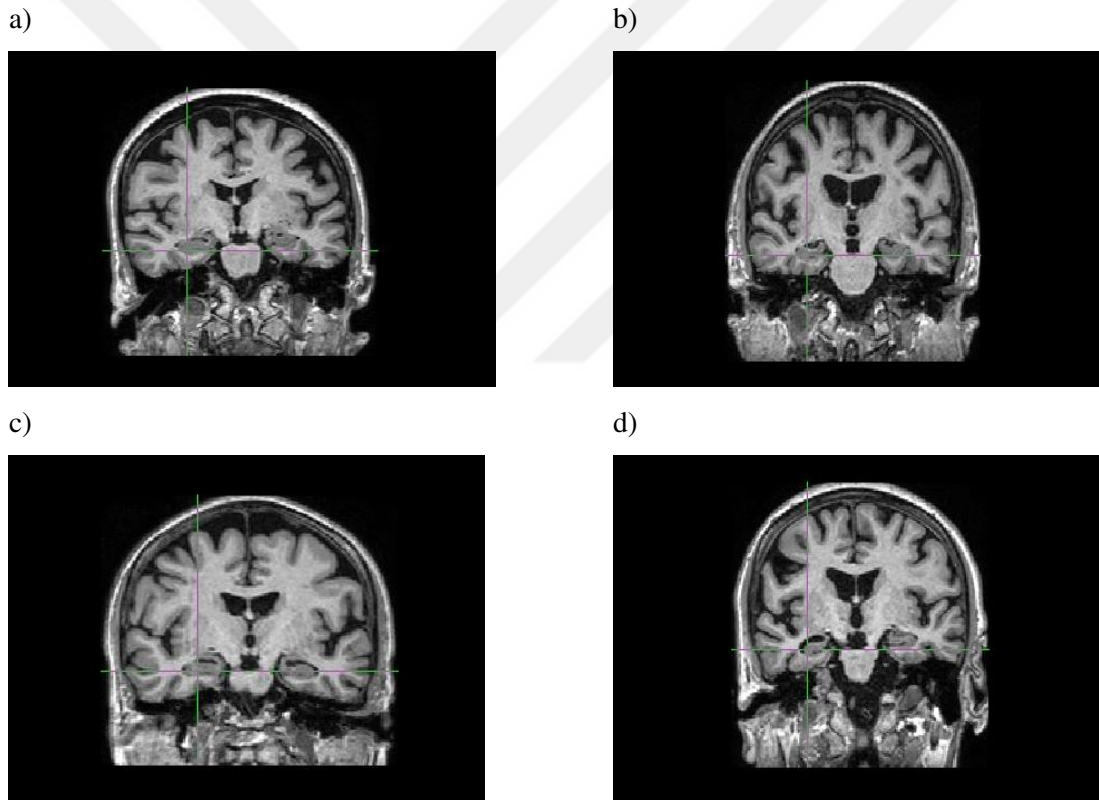
- 1) Hasta grupları için;
 - a. 65 yaş altı erken başlangıçlı Alzheimer tipi demans tanısı almış olmak,
 - b. 65 yaş üstü geç başlangıçlı Alzheimer tipi demans tanısı almış olmak.
- 2) Sağlıklı kontroller için;
 - a. Nöropsikolojik testlerde, değerlendirilen bilişsel işlevlerin yaş, cinsiyet ve eğitim normlarına göre normal/korunuyor olması.

Sağlıklı Kontrollerin Dışlama Kriterleri:

- 1) Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği skorunun 11 ve üzerinde olması,
- 2) Santral sinir sistemini aktif olarak etkileyen ilaç (benzodiazepinler) kullanımı,

- 3) Kronik alkolizm, inme, travmatik beyin hasarı, epilepsi veya bilişsel işlevleri etkileyen psikiyatrik ya da nörolojik bir bozukluğun varlığı,
- 4) Duygudurum düzenleyici, antipsikotik ilaçlar veya madde kötüye kullanım öyküsü,
- 5) MRG’de belirgin serebral atrofi, beyin tümörü veya vasküler lezyonlar.

MRG taramaları, DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı’nda 1.5 Tesla Philips Achieva MR cihazı kullanılarak yapılmıştır. Olguların taramaları, aksiyel T1 ağırlıklı standart protokol uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Herbir katılımcı grubundan birer MR görüntüsü aşağıda gösterilmektedir.



Şekil 2. 1.5 tesla MR cihazı kullanılarak 3 boyutlu T1 ağırlıklı MR görüntülerinin a) genç sağlıklı kontrol b) yaşlı sağlıklı kontrol c) erken başlangıçlı AH d) geç başlangıçlı AH koronel düzlemle örnek kesitler

Çalışmaya katılan sağlıklı bireyler, kognitif açıdan sağlıklı, epizodik bellek skorları normatif veriler doğrultusunda normal ve Klinik Demans Evreleme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) skoru 0 olan bireylerdir.

Depresif komorbiditenin karıştırıcı etkisini dışlamak amacıyla, Geriatrik Depresyon Ölçeği'nden (Geriatric Depression Scale, GDS), 11 üzeri puan alanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışma materyali katılımcılardan alınan EEG kayıtları ve nöropsikolojik değerlendirme verileridir.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.4.1. Bağımsız Değişkenler

Gruplar (EBAH, GBAH, Genç Sağlıklı Kontrol, Yaşlı Sağlıklı Kontrol), anterior-posterior (frontal, santral, parietal, oksipital) ve lateralite (sol, orta, sağ) bağımsız değişken olarak belirlenmiştir.

3.4.2. Bağımlı Değişkenler

Delta, teta, alfa ve beta osilasyonlarının güç spektrumları ve nöropsikolojik test skorları (ÖSBST, Görsel bellek testi, Sayı menzili testi, Stroop test, Sözel akıcılık testleri,) bağımlı değişken olarak belirlenmiştir.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Klinik Değerlendirme

Tüm olguların DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniğinde rutin nörolojik muayeneleri yapılmıştır. MRG çekimine engel teşkil edecek bir durumu olmayan katılımcıların beyin görüntülemeleri alınmıştır.

3.6.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Çalışmadaki tüm katılımcılara, konusunda uzman bir nöropsikolog tarafından ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır.

Tüm katılımcılara genel kognitif durum (MMSE: Mini Mental Değerlendirme Testi, epizodik bellek (Öktem, 1992), görsel bellek (WMS-R Görsel Üretim Alt Testi), dikkat (WMS-R sayı menzil testi), oryantasyon, yürütücü işlevler (Stroop testi, sözel akıcılık testleri, iz sürme testi, WMS-R benzerlikler, atasözleri), görsel-uzamsal yapılandırma becerileri (basit

kopyalama testleri ve saat çizim testi) ve lisan becerilerinin (Boston adlandırma testi) değerlendirildiği ayrıntılı bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Nöropsikolojik test örnekleri Ek 4’te sunulmuştur.

3.6.2.1. Epizodik Bellek

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi’nde (ÖSBST), on beş kelimededen oluşan liste, toplam on kez, her bir kelime bir saniye hızında olmak üzere yüksek sesle okunur. Kişiden her deneme sonunda olabildiğince çok kelimeyi hatırlayıp söylemesi istenir. Aradan yaklaşık 30-40 dakika geçtikten sonra, bu kez kelimeler okunmadan, kişiden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. Hatırlanmayan kelimeler için, katılımcıdan her bir kelimeye karşılık üç kelimenin yer aldığı bir tanıma listesinden tanıma veya zorunlu seçim yapması istenir. Özetle, ÖSBST ile sözel bellek süreçleri üç boyutta değerlendirilmektedir: (1) kısa süreli sözel bellek, (2) uzun süreli sözel bellek ve (3) tanıma. (Tanör, 2011).

3.6.2.2. Görsel Bellek

WMS-R, Görsel Üretim Alt Testi

WMS-R Görsel Alt Üretim Testi’nde onar saniye süre ile üç geometrik şekil sırasıyla gösterilir ve her kart gösterilip kapatıldıktan sonra katılımcıdan şekilleri çizmesi istenir. Hatalı veya eksik çizimlerde, kişinin daha önce gördüğü şekli benzer şekiller arasından tanınması istenir. Yaklaşık 30-40 dakika sonra, şekiller yeniden gösterilmeden, katılımcının aklında kaldığı şekliyle çizmesi beklenir (Wechsler, 1987).

3.6.2.3. Dikkat

WMS-R Sayı Menzili Testi (SMT)

Sayı Menzili Testi (SMT), 8 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan ileri sayı menzili testi ile 7 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan geri sayı menzili testini içermektedir. İleri sayı menzili testi vijilans ve basit dikkat ile bilgi verirken, geri sayı menzili testi karmaşık dikkat süreçleri ve çalışan bellek ile ilgili bilgi vermektedir. İleri sayı menziliinde, üç rakam ile başlanan testte, rakamlar art arda okunur ve aynı sıra ile tekrar etmesi istenir. Her bir doğru tekrarlama sonrasında bir üst menzile geçilir. Aynı menzil içerisinde art arda yapılan iki hata

sonrasında ise test sonlandırılır. Geri sayı menziline ise okunan rakamları sondan başlayarak ilk rakama doğru tersten tekrarlaması istenir.

3.6.2.4. Yürütücü İşlevler

Sözel Akıcılık Testleri (Kategorik ve Leksikal)

Sözel kategorik akıcılık testinde bir dakika içerisinde katılımcıdan olabildiğince çok sayıda hayvan ismi sayması istenir. Sözel leksikal akıcılık testinde ise katılımcıdan birer dakika içerisinde sırasıyla K-A-S harfleri ile başlayan ve özel isim içermeyen kelimeler sayması istenir (Tumaç, 1997).

Stroop Test

Stroop testi enterferansa direnç ve inhibisyon becerisini değerlendirmektedir. Laboratuvarımızda test üç aşama şeklinde uygulanmaktadır. İlk olarak, katılımcıdan “kırmızı, yeşil ve mavi” renklerden oluşan kutucukların sırası ile renklerini söylemesi istenir. İkinci aşamada ise farklı renklerle yazılmış renk isimlerini okuması istenir. Son olarak, farklı renklerle yazılmış renk isimlerinin mürekkep renklerini söylemesi istenir. Her aşamada süre kaydedilir. Kelime rengi söyleme ve kelimeleri okuma süreleri arasındaki fark enterferans süresini belirler. Enterferans süresi, bireyin enterferansa direncini gösterirken, yapılan hata ve spontan düzeltme miktarları inhibisyon becerisini göstermektedir (Stroop, 1935).

3.6.2.5. Boston Adlandırma Testi

Boston Adlandırma Testinin kısa formunda kişiye 15 tane nesnenin resmi gösterilir ve adlandırması istenir. Kişinin kelimeleri nasıl adlandığı (kendiliğinden, semantik ipucu ile veya fonemik ipucu ile) kaydedilir. Sağlıklı bir bireyin en fazla 7 fonemik ipucundan yararlanması gerekmektedir. Bu sayının üzerinde fonemik ipucu kullanımı, adlandırma becerisinde bozulma olarak değerlendirilebilir. Fazla sayıda semantik ipucundan yararlanan bir kişide ise görsel-mekansal işlevlerde bir bozulma düşünülebilir (Kaplan ve ark, 2001).

3.6.2.6. Genel kognitif durum

Mini Mental Durum Testi

Mini Mental Durum Testi (MMDT), genel kognitif durum muayenelerinde oryantasyon, kısa süreli sözel bellek, dikkat, hesaplama, dil becerileri ve konstrüksiyonel praksi gibi

bilişsel işlevleri kısaca değerlendirmek amacıyla kullanılan bir testtir. MMDT, pratik olarak klinikte demans ön tanısında sıklıkla kullanılır. Toplam 30 puan üzerinden değerlendirilir; ancak, kişinin 27'nin altında puan alması ayrıntılı inceleme gerektirir (Güngen ve ark., 2002).

3.6.2.7. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği

Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği, ileri yaştaki bireylerin depresyon açısından risk altında olup olmadığını anlamaya yönelik bir araçtır. Bireyin özbildirimine dayalı 30 sorudan oluşmaktadır. Cevaplar evet veya hayır şeklinde ve depresyon varlığıyla ilişkili cevaplara “1” puan verilmesiyle hesaplanır (Yesavage ve ark.,1983).

Yukarıda bahsedilen testlerden olguların aldığı puanlar bağımsız örneklem t-testi ile analiz edilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirme verilerine göre EBAH ve genç sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur. EBAH grubu MMDT, ÖSBST toplam hatırlama, ÖSBST anlık öğrenme, ÖSBST serbest hatırlama, ÖSBST toplam tanıma, kategorik akıcılık (hayvan sayma), leksikal akıcılık (K-A-S serisi), Boston adlandırma testi, ileri sayı menzili, geri sayı menzili test puanları, genç sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. EBAH ve genç sağlıklı kontrollerin nöropsikolojik test skorları

Nöropsikolojik Testler	EBAH (n=18) Ort. (SS)	Genç Sağlıklı Kontroller (N=18) Ort. (SS)	p değeri
MMDT	18,89 (4.38)	29.00 (.91)	.000
ÖSBST Toplam Hatırlama	46.89 (21.91)	123.44 (10.38)	.011
ÖSBST Anlık Öğrenme	2.61 (1.54)	6.67 (2.11)	.000
ÖSBST Serbest Hatırlama	3.83 (4.22)	13.50 (1.30)	.000
ÖSBST Toplam Tanıma	10.78 (4.85)	15.00 (.00)	.002
Kategorik Akıcılık (Hayvan Sayma)	9.33 (3.61)	22.28 (6.58)	.000
Leksikal Akıcılık (K-A-S Serisi)	16.00 (6.12)	45.88 (14.32)	.000
Boston Adlandırma Testi	12.22 (3.87)	14.89 (.47)	.010
İleri Sayı Menzili	4.00 (.69)	6.11 (1.41)	.000
Geri Sayı Menzili	2.00 (1.24)	4.56 (1.34)	.000

ort.: ortalama, SS: standart sapma, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Yukarıda bahsedilen testlerden olguların aldığı puanlar bağımsız örneklem t-testi ile analiz edilen nöropsikolojik değerlendirme verilerine göre GBAH ve yaşlı sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulgulanmıştır. GBAH grubu MMDT, ÖSBST toplam hatırlama, ÖSBST anlık öğrenme, ÖSBST serbest hatırlama, ÖSBST toplam tanıma, kategorik akıcılık (hayvan sayma), leksikal akıcılık (K-A-S serisi) ve Boston adlandırma testi test puanları, yaşlı sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. GBAH ve yaşlı sağlıklı kontrollerin nöropsikolojik test skorları

Nöropsikolojik Testler	GBAH (n=18) Ort. (SS)	Yaşlı Sağlıklı Kontroller (N=18) Ort. (SS)	p değeri
MMDT	20.61 (5.27)	28.78 (1.16)	.000
ÖSBST Toplam Hatırlama	53.44 (18.23)	115.50 (10.67)	.000
ÖSBST Anlık Öğrenme	3.06 (1.77)	5.50 (1.65)	.000
ÖSBST Serbest Hatırlama	1.78 (2.29)	13.61 (1.09)	.000
ÖSBST Toplam Tanıma	10.61 (3.18)	15.00 (.00)	.000
Kategorik Akıcılık (Hayvan Sayma)	12.61 (4.97)	20.50 (4.74)	.000
Leksikal Akıcılık (K-A-S Serisi)	22.78 (11.45)	41.00 (4.24)	.001
Boston Adlandırma Testi	13.17 (2.31)	14.76 (.56)	.010
İleri Sayı Menzili	5.17 (1.20)	4.94 (.94)	.540
Geri Sayı Menzili	3.28 (1.23)	3.50 (.86)	.534

ort.: ortalama, SS: standart sapma, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Bağımsız örneklem t-testi ile analiz edilen nöropsikolojik değerlendirme verilerine göre EBAH ve GBAH grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur. EBAH grubu kategorik akıcılık (hayvan sayma), ileri sayı menzili ve geri sayı menzili test puanları, GBAH grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. EBAH ve GBAH gruplarının nöropsikolojik test skorları

Nöropsikolojik Testler	EBAH (n=18) Ort. (SS)	GBAH (N=18) Ort. (SS)	p değeri
MMDT	18.89 (4.38)	20.61 (5.27)	.294
ÖSBST Toplam Hatırlama	46.89 (21.91)	53.44 (18.23)	.336
ÖSBST Anlık Öğrenme	2.61 (1.54)	3.06 (1.77)	.426
ÖSBST Serbest Hatırlama	3.83 (4.22)	1.78 (2.29)	.081
ÖSBST Toplam Tanıma	10.78 (4.85)	10.61 (3.18)	.904
Kategorik Akıcılık (Hayvan Sayma)	9.33 (3.61)	12.61 (4.97)	.030
Leksikal Akıcılık (K-A-S Serisi)	16.00 (6.12)	22.78 (11.45)	.248
Boston Adlandırma Testi	12.27 (3.87)	13.17 (2.30)	.380
İleri Sayı Menzili	4.00 (.69)	5.17 (1.20)	.004
Geri Sayı Menzili	2.00 (1.24)	3.28 (1.23)	.001

ort.: ortalama, SS: standart sapma, MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

3.6.3. Elektrofizyolojik Ölçümler

3.6.3.1. Elektrofizyolojik Kayıtlama

EEG kayıtları, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı EEG laboratuvarında, elektrik ve ses yalıtımı bulunan izole bir odada gerçekleştirilmiştir. EEG, elastik bir kep üzerine yerleştirilmiş 30 Ag/AgCl elektrottan uluslararası 10-20 sistemine göre kaydedilmiştir. A1+A2 kulak elektrotları referans olarak kullanılmıştır. Elektrokulogram (EOG), sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmından kaydedilmiştir. Tüm elektrot empedansları 10 kΩ'den az olacak şekilde tutulmuştur. EEG, 0.01 – 250 Hz bant limidi olan BrainAmp 32 kanal DC amplifier cihazı ile 500 Hz örneklem hızında dijital ortama aktarılmıştır.

Tüm katılımcılardan dört dakikalık gözler açık ve dört dakikalık gözler kapalı spontan EEG kaydı alınmıştır. EEG analizleri, Brain Products Vision Analyzer 2 programı kullanılarak yapılmıştır.

EEG kaydı, 2000 ms'lik dilimlere ayrılarak ve artifakt (göz hareketi, terleme vb.) içeren epoklar manuel olarak temizlenmiştir.

3.6.3.2. Fourier Dönüşümü ile EEG' nin Güç Spektrumunun Hesaplanması

Frekans özelliklerinin sayısal değerlendirmesi Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform, FFT) ile yapılmıştır. Saçlı deriden kaydedilen EEG sinyali beyin elektriksel aktivitesindeki dalgalanmaların zaman içerisindeki değişimini göstermektedir. FFT, farklı frekans aralıklarındaki osilasyonları zamansal olarak ayrıştırmak için kullanılmaktadır ve elde edilen veriler ile frekansların farklı zaman dilimleri içerisindeki güç spektrumları hesaplanabilmektedir.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırmaya 2016 yılının Mart ayında olguların klinik ve nöropsikolojik değerlendirmeleri, elektrofizyolojik çekimleri ile başlanmıştır. Araştırmaya olgu alımı Şubat 2016 yılına kadar devam etmiştir (Tablo 2).

Tablo 5. Araştırma takvimi

İş Paketleri	
Elektrofizyolojik veriler	Mart 2016- Şubat 2017
Nöropsikolojik testler	Mart-Nisan 2016
MRG incelemeleri	Mart-Nisan 2016
Elektrofizyolojik verilerin analizi	Mart-Aralık 2016
İstatistiksel Analiz	Mart 2016- Ekim 2017
Rapor ve yayınların hazırlanması	Mart 2016- Ekim 2017
Sunum	Aralık 2017

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

3.8.1. Nöropsikolojik Test Skorlarının Değerlendirilmesi

Sağlıklı kontroller ve AH olgularının nöropsikolojik test skorları, bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır.

3.8.2. Frekansa göre Spontan EEG Osilasyon Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Spontan EEG ölçümünden elde edilen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) yanıtları tekrarlayan ölçümlerle ANOVA ile analiz edilmiştir. Olgu grupları (between subject factor) EBAH, GBAH ve sağlıklı kontrol, olgu içi faktör (within subjects factor) anterior-posterior (4 düzey: frontal, santral, parietal, oksipital), elektrot yerleşimi koronal (3 düzey: sol, orta, sağ) olarak bakılmıştır. Anlamlılık değeri için Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alınmıştır. Post-hoc analizler bağımsız örneklem t testi ile yapılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.8.3. Nöropsikolojik Test Skorları ve Spontan EEG Bulgularının Korelasyonu

Grupların nöropsikolojik test skorları ile elektrofizyolojik ölçümleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Hastalığın başlangıç süreci konusunda hasta yakınlarından güvenilir bilgilere ulaşılamaması araştırmanın sınırlılığıdır.

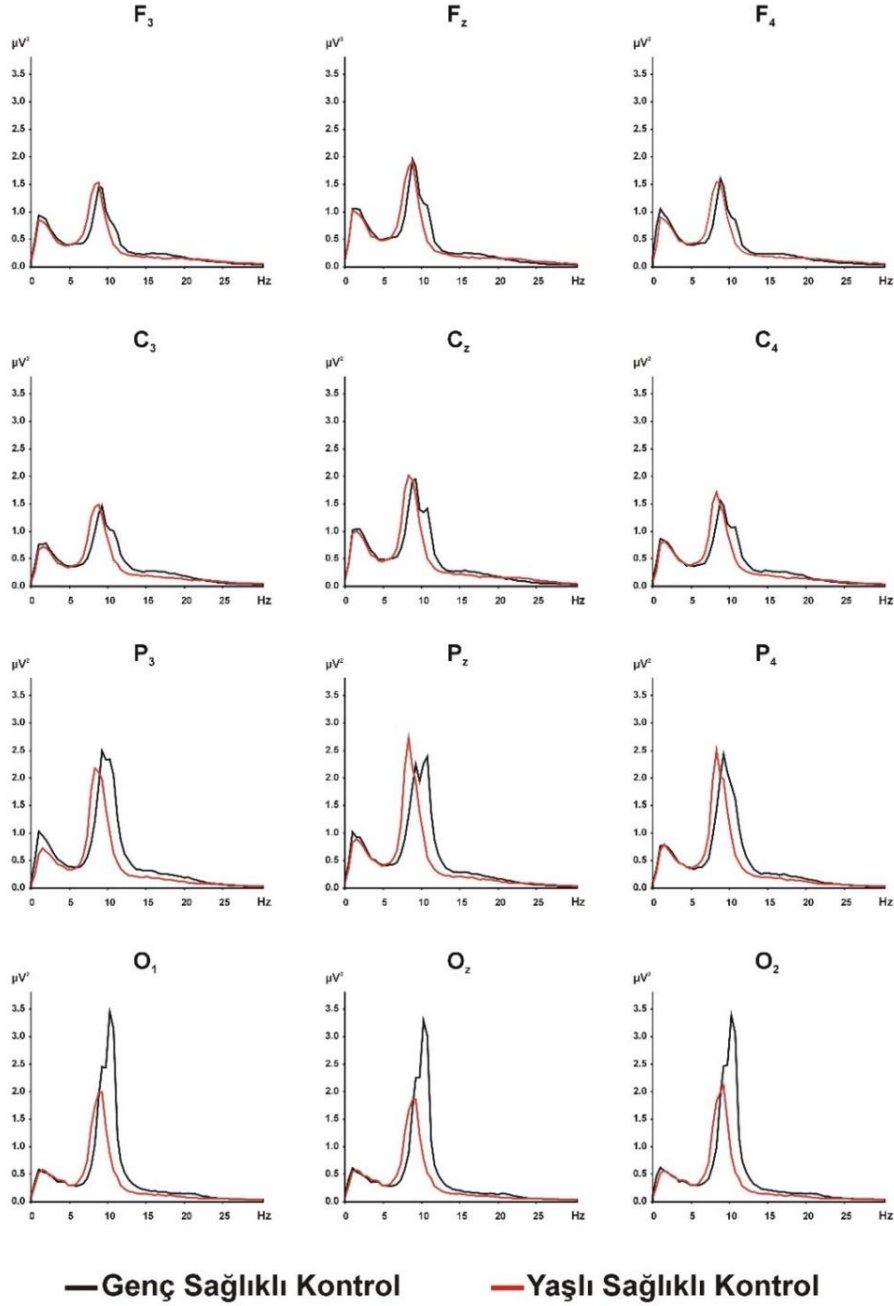
3.10. Etik Kurul Onayı

03.03.2016 tarihli ve 2568-GOA protokol numaralı 2016/06-51 karar numarası ile görüşülen “Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastaları ile Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalarının Spontan EEG Bulguları ve Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması” isimli araştırmamız “Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı” tarafından onaylanmıştır (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm hasta gruplarından bilgilendirilmiş onam formunu doldurmaları istenmiştir. Etik kurul onayı, onam formu örnekleri ekte sunulmuştur. Çalışmamız sağlıklı grubu retrospektif olgu kontrol çalışması olduğu için, daha önce etik kurul izni alınan bir münferit çalışma kapsamındaki hastaların verilerinden oluşmaktadır.

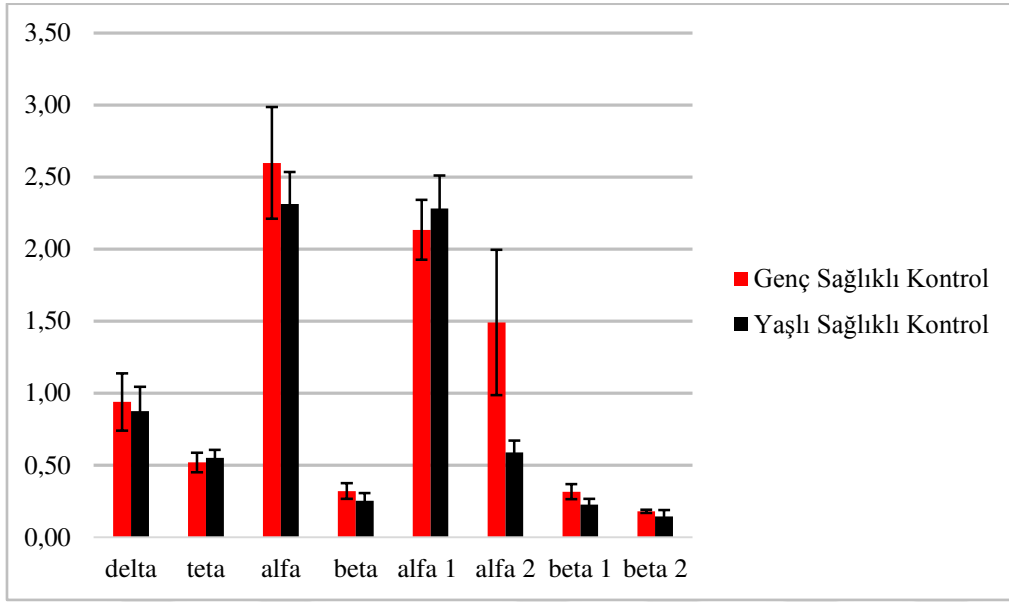
4. BULGULAR

4.1. Genç ve Yaşlı Sağlıklı Kontrol Gruplarında Spontan EEG Frekanslarına Göre Güç Analizleri

Tekrarlanan ölçümler ANOVA analizinde genç sağlıklı yaşlı sağlıklı kontrol grupları arasında spontan EEG osilasyon ortalamaları açısından grup farkı bulunmamıştır. Gruplara ait ortalama değerler Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.



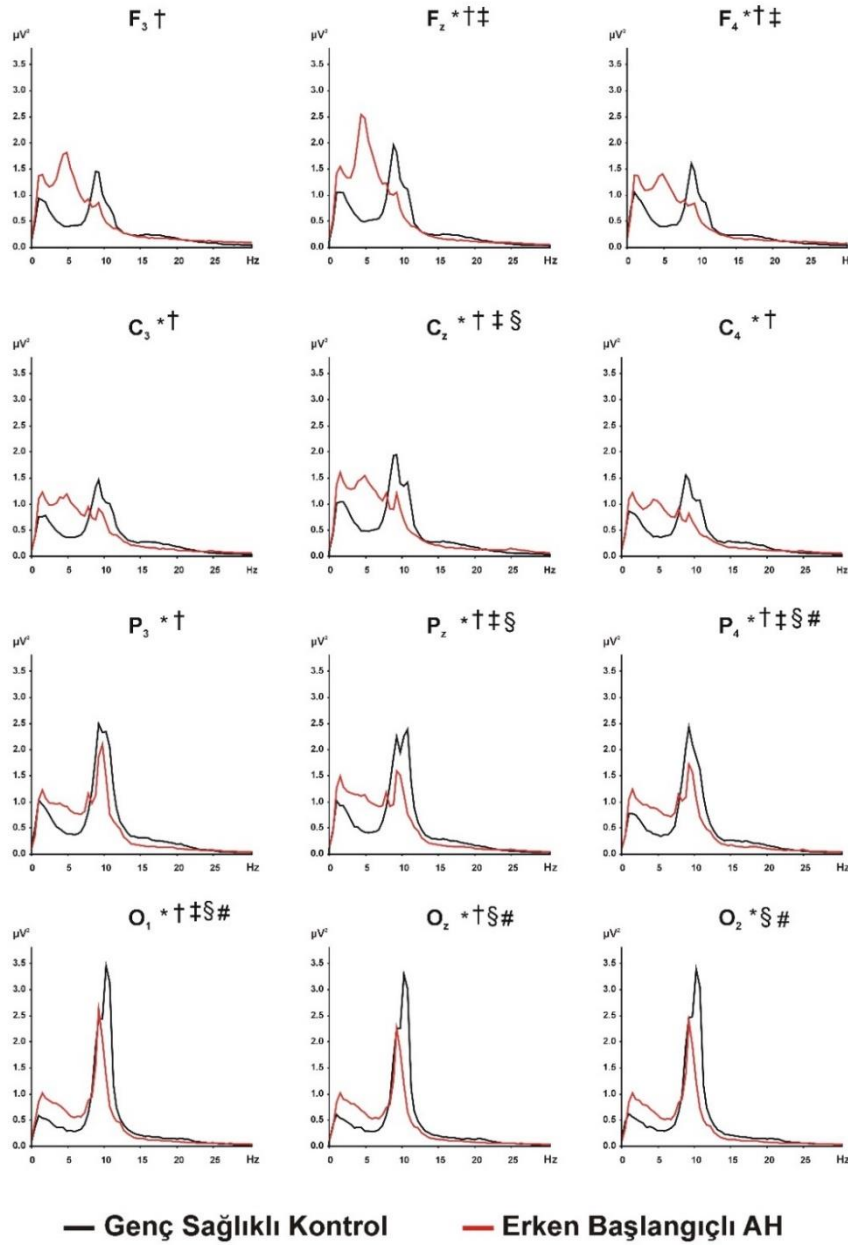
Şekil 3. Genç ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG osilasyon yanıtlarının genel ortalamaları



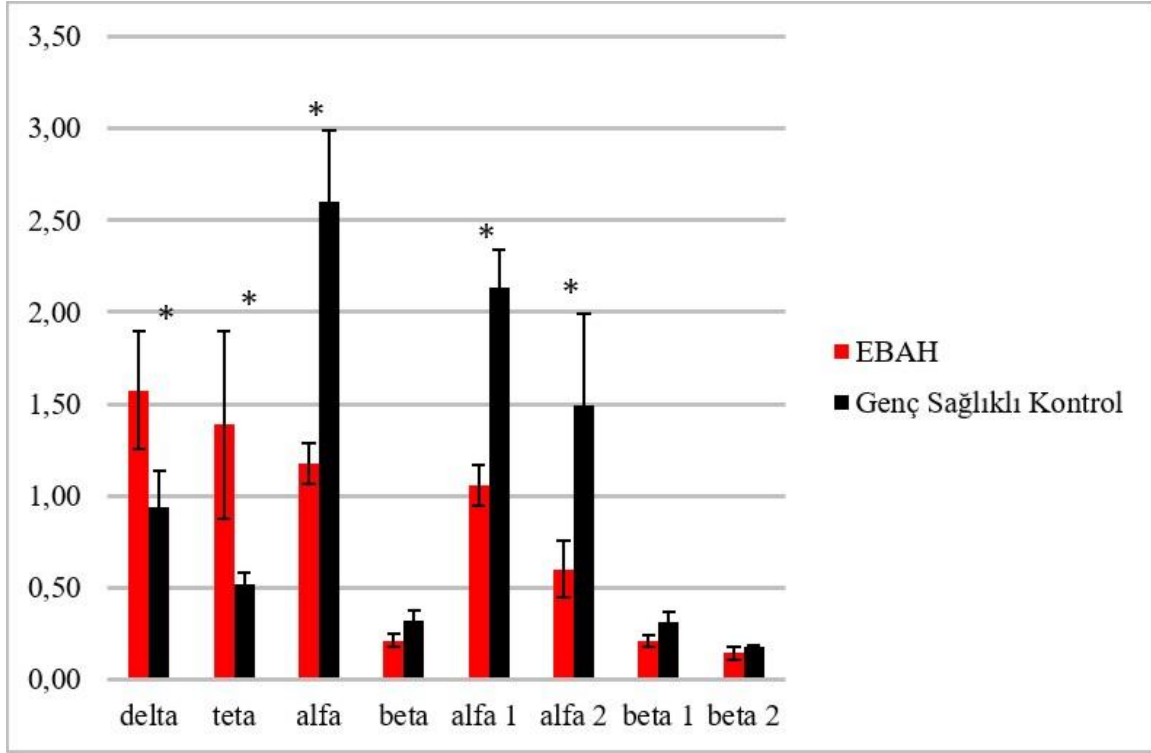
Şekil 4. Genç sağlıklı ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının tüm elektrot bölgelerinden ölçülen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) spontan EEG osilasyonlarının ortalamaları

4.2. Erken Başlangıçlı AH ve Genç Sağlıklı Kontrol Gruplarında Spontan EEG Frekanslarına Göre Güç Analizleri

EBAH ve GBAH gruplarının spontan EEG frekansları delta, teta, alfa, alfa 1, alfa 2, beta, beta 1 ve beta 2 bantlarında karşılaştırılmıştır. Grupların bu frekanslara ait ortalama değerleri Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG osilasyon yanıtlarının genel ortalamaları (EBAH ile genç sağlıklı kontrol grubunun, * spontan delta (0.5-3.9 Hz), †spontan teta (3.9-7.8 Hz), ‡ spontan alfa (7.8-12.6), § spontan alfa 1 (7.8-10.3), # spontan alfa 2 (10.3-12.6 Hz) gücü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) bulunan kanalları göstermektedir).



Şekil 6. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının tüm elektrot bölgelerinden ölçülen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) spontan EEG osilasyonlarının ortalamaları (p<0.05)

4.2.1. Spontan Delta Gücü (0.5-3.9 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait delta gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=6.444$; $p=.001$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, erken başlangıçlı AH olgularının spontan delta gücünün F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_3 , P_z , P_4 , O_1 , O_z ve O_2 genç sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. F_3 elektrotunda erken başlangıçlı AH'lerin delta gücü sağlıklı yaşlılara göre daha yüksek eğilim göstermekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.52$). Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan delta gücü (0.5-3.9 Hz) değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan delta gücü (0.5-3.9 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	EBAH (n=18)	Genç Sağlıklı (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SD)	Ort. μV^2 (SD)	
F_3	1.92 (1.82)	1.01 (.35)	.052
F_z	2.14 (1.64)	1.21 (.46)	.032
F_4	1.69 (.99)	1.09 (.45)	.026
C_3	1.57 (1.09)	.89 (.30)	.020
C_z	1.97 (1.23)	1.20 (.41)	.020
C_4	1.50 (.92)	.95 (.38)	.028
P_3	1.43 (.81)	.87 (.28)	.011
P_z	1.68 (.95)	1.13 (.52)	.038
P_4	1.41 (.85)	.88 (.30)	.021
O_1	1.20 (.73)	.66 (.29)	.008
O_z	1.17 (.71)	.66 (.29)	.010
O_2	1.17 (.70)	.70 (.33)	.014

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.2.2. Spontan Teta Gücü (3.9-7.8 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait teta gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=6.839$; $p=.000$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, erken başlangıçlı AH olgularının spontan teta gücünün F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_3 , P_z , P_4 , O_1 ve O_z genç sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan teta gücü değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan teta gücü (3.9-7.8 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	EBAH (n=18)	Genç Sağlıklı (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SD)	Ort. μV^2 (SD)	
F₃	2.03 (2.05)	.52 (.32)	.006
F_z	2.14 (1.48)	.65 (.41)	.001
F₄	1.6 (1.09)	.50 (.29)	.001
C₃	1.49 (1.36)	.50 (.36)	.007
C_z	1.96 (1.54)	.65 (.41)	.002
C₄	1.42 (1.13)	.46 (.24)	.002
P₃	1.34 (1.42)	.54 (.41)	.033
P_z	1.52 (1.27)	.54 (.27)	.001
P₄	1.00 (.56)	.47 (.24)	.001
O₁	.75 (.38)	.46 (.26)	.011
O_z	.72 (.39)	.47(.34)	.050
O₂	.69 (.36)	.47 (.36)	.068

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.2.3. Spontan Alfa Gücü (7.8-12.6) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=4.201$; $p=.009$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, erken başlangıçlı AH olgularının spontan alfa gücünün F_z , F_4 , C_z , C_4 , P_3 , P_z , P_4 , O_1 ve O_z kanallarında genç sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan alfa gücü değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan alfa gücü (7.8 Hz-12.6) değerleri

Elektrot yerleşimi	EBAH (n=18)	Genç Sağlıklı (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SS)	Ort. μV^2 (SS)	
F_3	1.08 (1.59)	2.13 (1.72)	.064
F_z	1.28 (1.92)	2.89 (2.62)	.042
F_4	1.10 (1.53)	2.31 (1.89)	.043
C_3	1.28 (1.95)	2.12 (1.93)	.207
C_z	1.09 (.93)	2.53 (2.08)	.010
C_4	1.14 (1.61)	2.31 (1.88)	.053
P_3	1.30 (1.47)	2.19 (1.78)	.111
P_z	1.30 (1.31)	2.67 (2.12)	.025
P_4	1.24 (1.57)	3.25 (2.56)	.008
O_1	1.24 (1.19)	3.06 (2.43)	.008
O_z	1.01 (.92)	2.79 (2.26)	.005
O_2	1.13 (1.12)	2.92 (2.23)	.005

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.2.4. Spontan Beta Gücü (12.6-30) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı bulunmamıştır.

4.2.5. Spontan Alfa 1 Gücü (7.8-10.3) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa 1 gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=3.446$; $p=.021$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, erken başlangıçlı AH olgularının spontan alfa 1 gücünün C_z , P_z , P_4 , O_1 , O_z ve O_2 genç sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan alfa 1 gücü değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı olgularının spontan alfa 1 gücü (7.8-10.3 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	EBAH (n=18)	Genç Sağlıklı (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SS)	Ort. μV^2 (SS)	
F_3	1.02 (1.59)	1.93 (1.70)	.104
F_z	1.25 (1.92)	2.48 (2.36)	.096
F_4	1.02 (1.56)	2.03 (1.77)	.079
C_3	1.20 (1.94)	1.78 (1.72)	.351
C_z	0.95 (.93)	2.44 (2.11)	.012
C_4	1.07 (1.62)	1.91 (1.58)	.127
P_3	1.10 (1.35)	1.71 (1.42)	.195
P_z	1.2 (1.29)	2.47 (2.20)	.031
P_4	1.10 (1.56)	2.47 (2.13)	.034
O_1	1.03 (1.12)	2.23 (2.14)	.043
O_z	.85 (.88)	2.02 (1.82)	.021
O_2	.97 (1.08)	2.13 (1.82)	.026

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.2.6. Spontan Alfa 2 Gücü (10.3-12.6) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa 2 gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=3.728$; $p=.015$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, erken başlangıçlı AH olgularının spontan alfa 2 gücünün P_4 , O_1 , O_z ve O_2 genç sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan alfa 2 gücü değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı olgularının spontan alfa 2 gücü (10.3-12.6 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	EBAH (n=18)	Genç Sağlıklı (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SS)	Ort. μV^2 (SS)	
F_3	.40 (.42)	.83 (.96)	.092
F_z	.47 (.40)	1.22 (1.91)	.120
F_4	.41 (.32)	.85 (1.28)	.172
C_3	.52 (.57)	1.13 (1.45)	.111
C_z	.56 (.49)	1.04 (1.03)	.081
C_4	.48 (.44)	1.11 (1.62)	.130
P_3	.81 (.96)	2.27 (3.31)	.088
P_z	.84 (.87)	1.89 (3.19)	.185
P_4	.72 (.75)	1.95 (2.36)	.047
O_1	.76 (.96)	1.90 (2.12)	.048
O_z	.63 (.70)	1.79 (2.12)	.038
O_2	.64 (.73)	1.90 (2.24)	.033

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.2.7. Spontan Beta 1 Gücü (12.6-20) Değerleri

Tekrarlanan ölçümler ANOVA analizinde erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta 2 gücü açısından fark gözlenmemiştir.

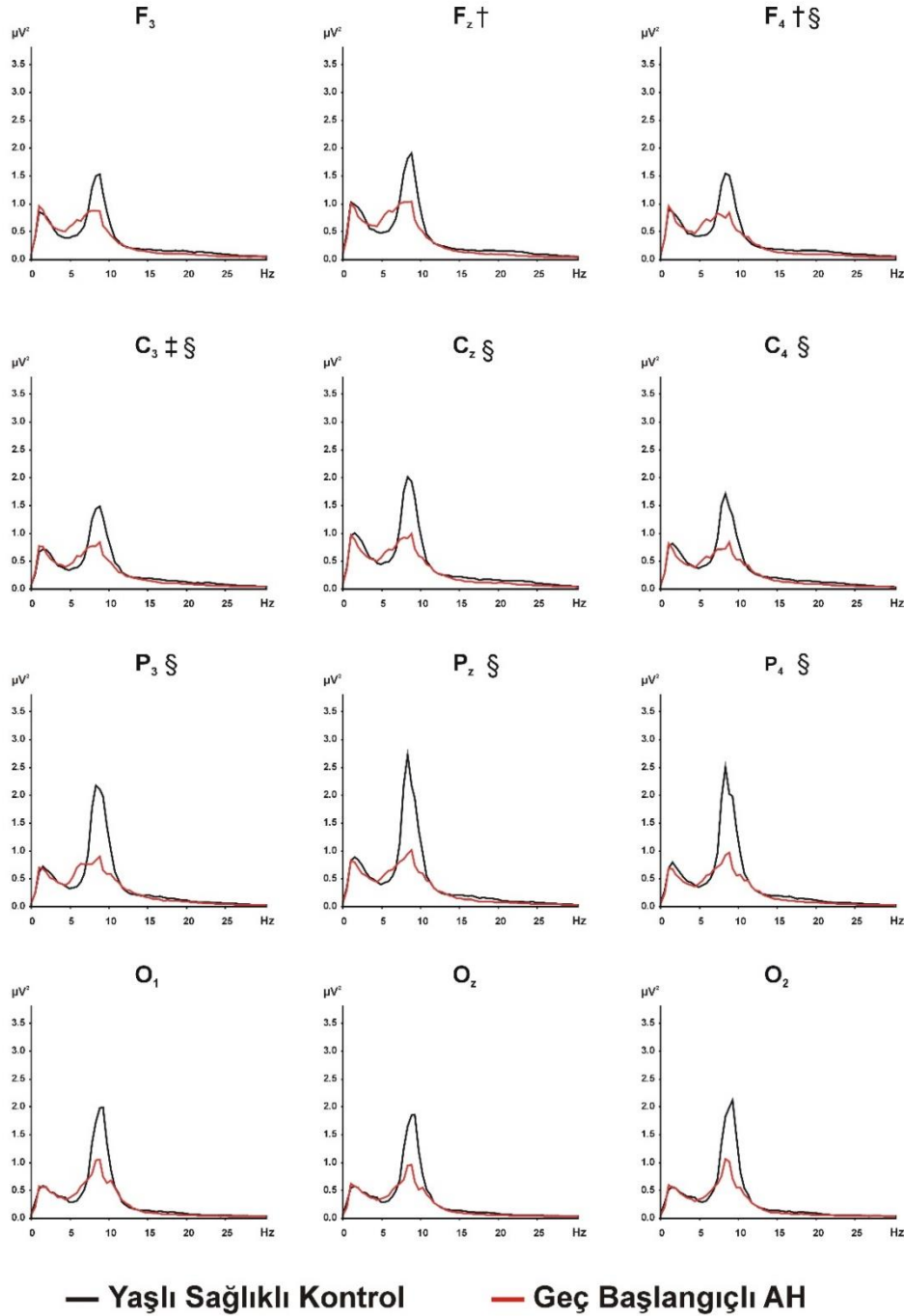
4.2.8. Spontan Beta 2 Gücü (20-30) Değerleri

Tekrarlanan ölçümler ANOVA analizinde erken başlangıçlı AH ve genç sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta 2 gücü açısından fark gözlenmemiştir.

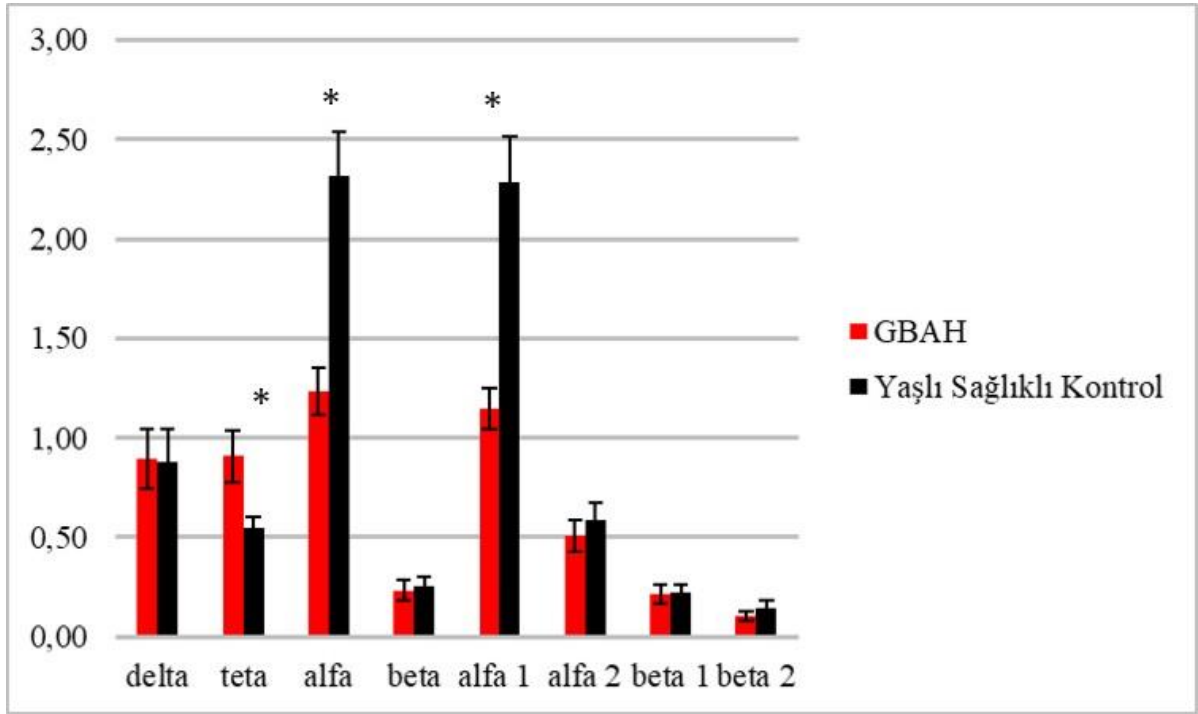


4.3. Geç Başlangıçlı AH ve Yaşlı Sağlıklı Kontrol Gruplarında Spontan EEG Frekanslarına Göre Güç Analizleri

GBAH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG frekanslarına ait osilasyonların ortalamaları Şekil 7 ve 8’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG osilasyon yanıtlarının genel ortalamaları (GBAH ile yaşlı sağlıklı kontrol grubunun, †spontan teta (3.9-7.8), ‡ spontan alfa (7.8-12.6), § spontan alfa 1 (7.8-10.3) gücü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.05) bulunan kanalları göstermektedir).



Şekil 8. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının tüm elektrot bölgelerinden ölçülen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) spontan EEG osilasyonlarının ortalamaları ($p < 0.05$).

4.3.1. Spontan Delta Gücü (0.5-3.9 Hz) Değerleri

Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait delta gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı bulunmamıştır.

4.3.2. Spontan Teta Gücü (3.9-7.8 Hz) Değerleri

Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait teta gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=6.839$; $p=.000$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, GBAH'ların spontan teta gücünün F_z ve F_4 elektrotları yaşlı sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan teta gücü değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol grubunun spontan teta gücü (3.9-7.8 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	GBAH (n=18)	Yaşlı Sağlıklı (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SS)	Ort. μV^2 (SS)	
F_3	.99 (.77)	.56 (.45)	.052
F_z	1.21 (.81)	.69 (.48)	.027
F_4	1.00 (.71)	.57 (.42)	.034
C_3	.83 (.73)	.49 (.38)	.093
C_z	1.00 (.76)	.61 (.43)	.072
C_4	.85 (.65)	.53 (.45)	.098
P_3	.93 (1.12)	.51 (.43)	.153
P_z	.92 (.85)	.56 (.52)	.140
P_4	.81 (.93)	.53 (.49)	.269
O_1	.82 (.87)	.53 (.50)	.226
O_z	.75 (.78)	.51 (.50)	.293
O_2	.79 (.85)	.50 (.50)	.221

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.3.3. Spontan Alfa Gücü (7.8-12.6 Hz) Değerleri

Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=4.201$; $p=.009$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, GBAH'ların spontan alfa gücünün C₃, C_z, C₄ ve P₄ elektrotunda yaşlı sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan alfa gücü değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrollerin spontan alfa gücü (7.8-12.6 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	GBAH (n=18)	Yaşlı Sağlıklı (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SS)	Ort. μV^2 (SS)	
F ₃	1.11 (1.33)	2.09 (1.94)	.085
F _z	1.33 (1.64)	2.57 (2.40)	.079
F ₄	1.12 (1.21)	2.08 (1.80)	.068
C₃	1.03 (1.18)	2.09 (1.71)	.037
C_z	1.28 (1.47)	2.80 (2.47)	.030
C₄	1.10 (1.28)	2.27 (1.96)	.040
P ₃	1.21 (1.34)	2.40 (2.20)	.061
P _z	1.40 (1.56)	2.42 (1.67)	.066
P₄	1.30 (1.62)	2.41 (1.64)	.049
O ₁	1.39 (2.11)	2.25 (1.72)	.186
O _z	1.25 (1.94)	2.08 (1.65)	.177
O ₂	1.32 (2.01)	2.30 (2.04)	.157

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.3.4. Spontan Beta Gücü (12.6-30 Hz) Değerleri

Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı bulunmamıştır.

4.3.5. Spontan Alfa 1 Gücü (7.8-10.3 Hz) Değerleri

Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa 1gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=3.446$; $p=.021$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, GBAH'ların spontan alfa 1 gücünün F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_3 , P_z ve P_4 elektrotunda yaşlı sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan alfa 1 gücü değerleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrollerin spontan alfa 1 gücü (7.8-10.3 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	GBAH (n=18)	Yaşlı Sağlıklı (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SS)	Ort. μV^2 (SS)	
F_3	1.11 (1.32)	2.08 (1.94)	.086
F_z	1.31 (1.62)	2.56 (2.40)	.076
F_4	1.03 (1.06)	2.12 (1.75)	.031
C_3	1.01 (1.17)	2.07 (1.73)	.040
C_z	1.20 (1.42)	2.79 (2.49)	.026
C_4	0.99 (1.10)	2.27 (1.97)	.024
P_3	1.09 (1.19)	2.38 (2.22)	.039
P_z	1.29 (1.47)	2.40 (1.70)	.042
P_4	1.16 (1.45)	2.33 (1.72)	.033
O_1	1.20 (2.01)	2.17 (1.78)	.138
O_z	1.13 (1.91)	2.00 (1.71)	.163
O_2	1.20 (1.98)	2.20 (2.10)	.149

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.3.6. Spontan Alfa 2 Gücü (10.3-12.6 Hz) Değerleri

Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa 2 gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı bulunmamıştır.

4.3.7. Spontan Beta 1 Gücü (12.6-20 Hz) Değerleri

Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta 1 gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı bulunmamıştır.

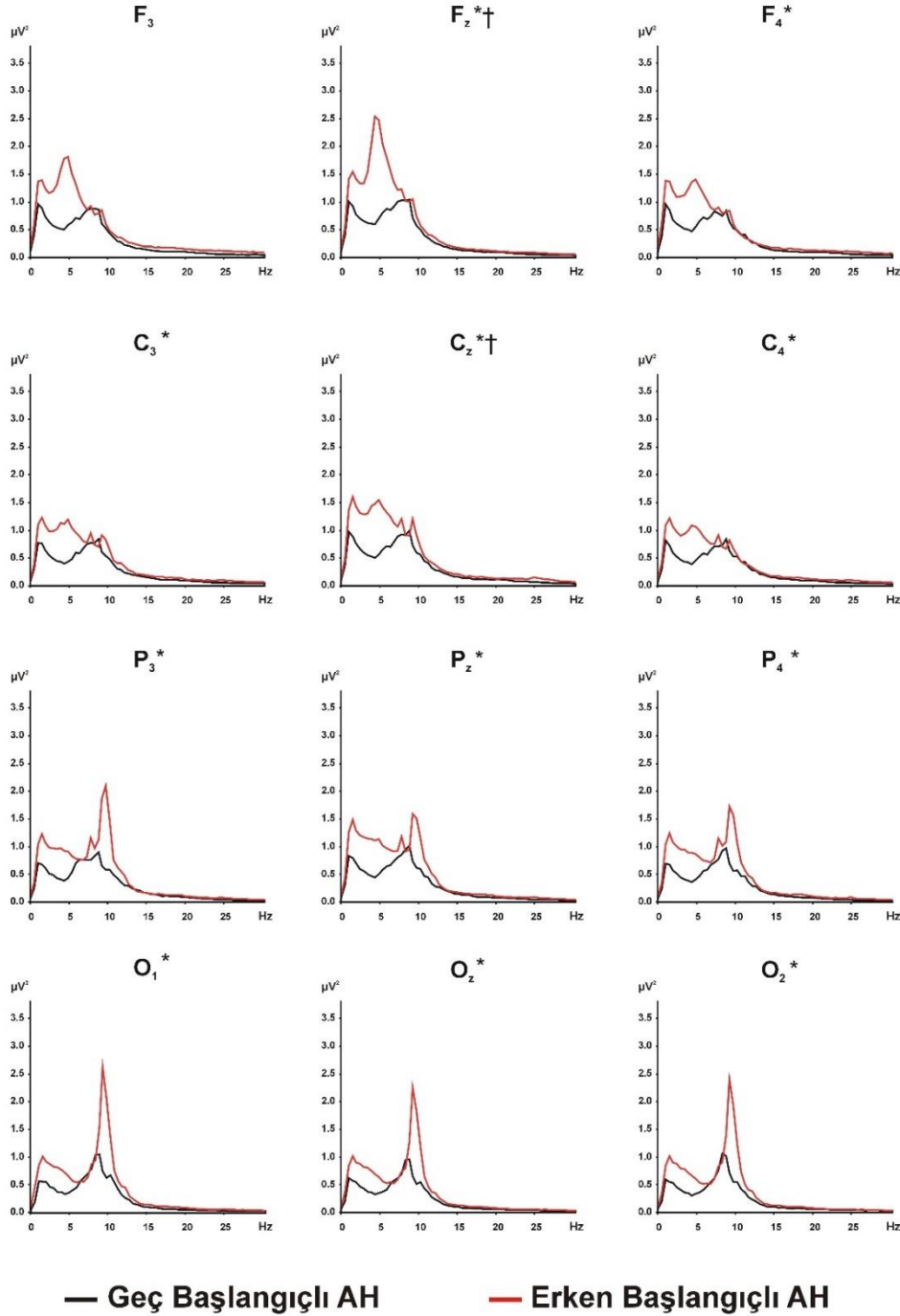
4.3.8. Spontan Beta 2 Gücü (20-30 Hz) Değerleri

Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta 2 gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı bulunmamıştır.

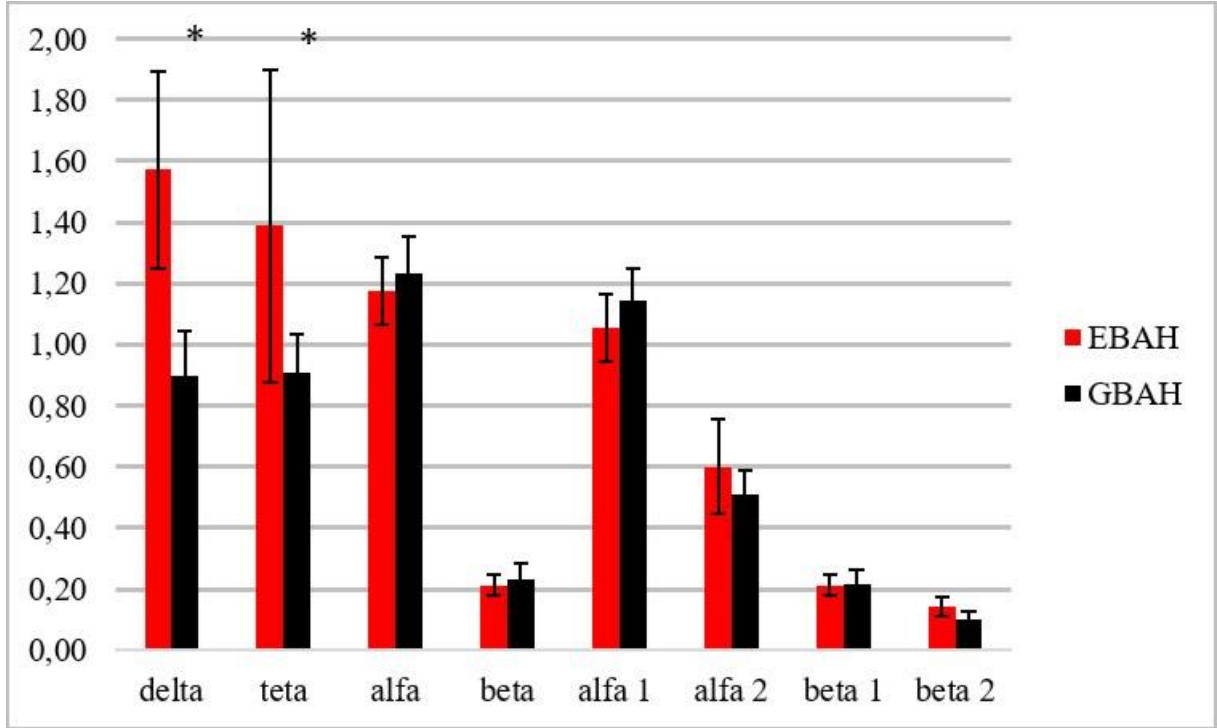


4.4. Erken Başlangıçlı AH ve Geç Başlangıçlı AH Gruplarında Spontan EEG Frekanslarına Göre Güç Analizleri

EBAH ve GBAH gruplarının spontan EEG frekanslarına ait osilasyonların ortalamaları Şekil 9 ve 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG osilasyon yanıtlarının genel ortalamaları (GBAH ile EBAH'ların, *spontan delta (0.5-3.9 Hz), † spontan teta (3.9-7.8) gücü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) bulunan kanalları göstermektedir).



Şekil 10. Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının tüm elektrot bölgelerinden ölçülen delta (0.5–3.9 Hz), teta (3.9-7.8 Hz), alfa (7.8-12.6 Hz), beta (12.6-30 Hz), alfa 1 (7.8-10.3 Hz), alfa 2 (10.3-12.6 Hz), beta 1 (12.6-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) spontan EEG osilasyonlarının ortalamaları (p<0.05).

4.4.1. Spontan Delta Gücü (0.5-3.9 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG çekimlerine ait delta gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=6.444$; $p=.001$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, erken başlangıçlı AH olgularının spontan delta gücünün F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_3 , P_z , P_4 , O_1 , O_z ve O_2 genç sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan delta gücü değerleri Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Erken başlangıçlı AH ve yaşı başlangıçlı AH gruplarının spontan delta gücü (0.5-3.9 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	EBAH (n=18)	GBAH (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SS)	Ort. μV^2 (SS)	
F_3	1.92 (1.82)	1.06 (.53)	.071
F_z	2.14 (1.64)	1.10 (.51)	.019
F_4	1.70 (.99)	1.03 (.46)	.014
C_3	1.57 (1.09)	.90 (.43)	.026
C_z	1.97 (1.24)	1.05 (.47)	.007
C_4	1.50 (.92)	.94 (.42)	.027
P_3	1.44 (.82)	.82 (.36)	.007
P_z	1.68 (.96)	.93 (.44)	.006
P_4	1.41 (.85)	.79 (.33)	.009
O_1	1.20 (.73)	.70 (.33)	.014
O_z	1.17 (.71)	.72 (.31)	.020
O_2^*	1.17 (.70)	.69 (.32)	.012

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.4.2. Spontan Teta Gücü (3.9-7.8 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG çekimlerine ait teta gücünün ANOVA ile analizinde, grup farkı [$F_{(3,68)}=6.839$; $p=.000$] bulunmuştur. Bağımsız örneklem t-testi sonuçları, erken başlangıçlı AH'lerin spontan teta gücünün F_z ve C_z elektrotları geç başlangıçlı AH'lere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Geç başlangıçlı AH ve yaşlı sağlıklı kontrol gruplarının spontan teta gücü değerleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Erken başlangıçlı AH ve yaşlı başlangıçlı AH gruplarının spontan teta gücü (3.9-7.8 Hz) değerleri

Elektrot yerleşimi	EBAH (n=18)	GBAH (n=18)	p değeri
	Ort. μV^2 (SS)	Ort. μV^2 (SS)	
F ₃	2.03 (2.05)	.99 (.77)	.056
F_z	2.14 (1.48)	1.21 (.81)	.026
F ₄	1.60 (1.09)	1.00 (.71)	.059
C ₃	1.49 (1.36)	.83 (.73)	.077
C_z	1.96 (1.54)	1.00 (.76)	.027
C ₄	1.42 (1.14)	.85 (.65)	.072
P ₃	1.34 (1.42)	.93 (1.12)	.339
P _z	1.52 (1.27)	.92 (.85)	.107
P ₄	1.00 (.56)	.81 (.93)	.461
O ₁	.75 (.38)	.82 (.87)	.751
O _z	.72 (.39)	.75 (.78)	.885
O ₂	.69 (.36)	.79 (.85)	.654

Ort: ortalama, μV^2 : mikrovolt kare, SS: standart sapma

4.4.3. Spontan Alfa Gücü (7.8-12.6 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa gücünün ANOVA ile analizinde grup farkı bulunmamıştır.

4.4.4. Spontan Beta Gücü (12.6-30 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta gücünün ANOVA ile analizinde grup farkı bulunmamıştır.

4.4.5. Spontan Alfa 1 Gücü (7.6-10.3 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa 1 gücünün ANOVA ile analizinde grup farkı bulunmamıştır.

4.4.6. Spontan Alfa 2 Gücü (10.3-12.6 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG çekimlerine ait alfa 2 gücünün ANOVA ile analizinde grup farkı bulunmamıştır.

4.4.7. Spontan Beta 1 Gücü (12.6-20 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta 1 gücünün ANOVA ile analizinde grup farkı bulunmamıştır.

4.4.8. Spontan Beta 2 Gücü (20-30 Hz) Değerleri

Erken başlangıçlı AH ve geç başlangıçlı AH gruplarının spontan EEG çekimlerine ait beta 2 gücünün ANOVA ile analizinde grup farkı bulunmamıştır.

4.5. Frekans Bantlarındaki Güç Değerlerinin Nöropsikolojik Test Skorları ile Korelasyonu

Tüm grupların birlikte değerlendirildiği korelasyon analizlerinde, nöropsikolojik test skorları ile spontan EEG osilasyon yanıtlarının arasındaki ilişki incelenmiştir.

Pearson korelasyon analizi bulgularına göre MMDT puanı ile teta frekans aralığında F4 ve P4 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=-.416$, $p=.000$, $r=-.365$, $p=.002$). MMDT puanı ile alfa frekans aralığında Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, Oz ve O2 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=.375$, $p=.001$, $r=.412$, $p=.000$, $r=.381$, $p=.001$, $r=.375$, $p=.001$, $r=.373$, $p=.001$).

ÖSBST toplam hatırlama puanı ile teta frekans aralığında F_3 , F_z , F_4 , C_z , C_4 ve P_4 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=-.423$, $p=.000$, $r=-.445$, $p=.000$, $r=-.473$, $p=.000$, $r=-.378$, $p=.001$, $r=-.370$, $p=.001$ ve $r=-.368$, $p=.001$). ÖSBST toplam hatırlama puanı ile alfa frekans aralığında C_z ve P_4 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=.367$, $p=.002$ ve $r=.360$, $p=.002$).

ÖSBST anlık öğrenme puanı ile teta frekans aralığında F_z ve F_4 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=-.397$, $p=.001$, $r=-.417$, $p=.000$).

ÖSBST serbest hatırlama puanı ile teta frekans aralığında F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_z ve P_4 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında negatif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=-.463$, $p=.000$, $r=-.486$, $p=.000$, $r=-.403$, $p=.000$, $r=-.410$, $p=.000$, $r=-.411$, $p=.000$, $r=-.378$, $p=.001$, $r=-.368$, $p=.001$).

İleri sayı menzili puanı ile alfa frekans aralığında P_4 , O_1 , O_z ve O_2 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=.358$, $p=.002$, $r=.363$, $p=.002$, $r=.386$, $p=.001$, $r=.384$, $p=.001$). İleri sayı menzili puanı ile beta frekans aralığında O_z ve O_2 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=.363$, $p=.002$, $r=.391$, $p=.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Nöropsikolojik test skorları ile frekans bantlarındaki (delta, teta, alfa, beta) güç değerlerinin korelasyonu

	Delta	Teta	Alfa	Beta
MMDT		F ₄ (r=-.416, p=.000) P ₄ (r=-.365, p=.002)	C _z (r=.375, p=.001) P ₄ (r=.412, p=.000) O ₁ (r=.381, p=.001) O _z (r=.375, p=.001) O ₂ (r=.373, p=.001)	
SBST TH		F ₃ (r=-.423, p=.000) F _z (r=-.445, p=.000) F ₄ (r=-.473, p=.000) C _z (r=-.378, p=.001) C ₄ (r=-.370, p=.001) P ₄ (r=-.368, p=.001)	C _z (r=.367, p=.002) P ₄ (r=.360, p=.002)	
SBST AÖ		F _z (r=-.397, p=.001) F ₄ (r=-.417 p=.000)		
SBST SH	O ₁ (r=-.365, p=.002)	F _z (r=-.463, p=.000) F ₄ (r=-.486, p=.000) C ₃ (r=-.403, p=.000) C _z (r=-.410, p=.000) C ₄ (r=-.411, p=.000) P _z (r=-.378, p=.001) P ₄ (r=-.368, p=.001)		
Kategorik Akıcılık			P ₄ (r=.391, p=.001) O ₁ (r=.404, p=.000) O _z (r=.416, p=.000) O ₂ (r=.396, p=.001)	
İleri Sayı			P ₄ (r=.358, p=.002) O ₁ (r=.363, p=.002) O _z (r=.386, p=.001) O ₂ (r=.384, p=.001)	O _z (r=.363, p=.002) O ₂ (r=.391, p=.001)

MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, r=korelasyon kat sayısı, p:Bonferroni düzeltmesi uygulanan anlamlılık değeri

Pearson korelasyon analizi bulgularına göre MMDT puanı ile alfa 1 frekans aralığında C_z ve P₄ elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=.374, p=.001, r=.380, p=.001).

ÖSBST toplam hatırlama puanı ile alfa 1 frekans aralığında C_z (r=.368, p=.001) elektrotundan alınan yanıt arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır

ÖSBST anlık öğrenme puanı ile alfa 2 frekans aralığında C_z, P₃, P_z ve P₄ elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon

saptanmıştır (sırasıyla; $r=.379$, $p=.001$, $r=.422$, $p=.000$, $r=.382$, $p=.001$, $r=.379$, $p=.001$). ÖSBST anlık öğrenme puanı ile beta 2 frekans aralığında O_1 , O_z ve O_2 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=.358$, $p=.002$, $r=.368$, $p=.001$, $r=.398$, $p=.001$).

İleri sayı menzili puanı ile alfa 2 frekans aralığında F_3 , F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , P_3 , P_4 , O_1 , O_z ve O_2 elektrot yerleşimlerinden alınan yanıtlar arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r=.417$, $p=.000$, $r=.371$, $p=.001$, $r=.359$, $p=.002$, $r=.355$, $p=.002$, $r=.397$, $p=.001$, $r=.367$, $p=.002$, $r=.365$, $p=.002$, $r=.462$, $p=.000$, $r=.474$, $p=.000$, $r=.478$, $p=.000$, $r=.491$, $p=.000$) (Tablo 17).

Tablo 17. Nöropsikolojik test skorları ile frekans bantlarındaki (alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2) güç değerlerinin korelasyonu

	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2
MMDT	C_z ($r=.374$, $p=.001$) P_4 ($r=.380$, $p=.001$)			
SBST TH	C_z ($r=.368$, $p=.001$)			
SBST AÖ		C_z ($r=.379$, $p=.001$) P_3 ($r=.422$, $p=.000$) P_z ($r=.382$, $p=.001$) P_4 ($r=.379$, $p=.001$)		O_1 ($r=.358$, $p=.002$) O_z ($r=.368$, $p=.001$) O_2 ($r=.398$, $p=.001$)
İleri Sayı		F_3 ($r=.417$, $p=.000$) F_z ($r=.371$, $p=.001$) F_4 ($r=.359$, $p=.002$) C_3 ($r=.355$, $p=.002$) C_z ($r=.397$, $p=.001$) C_4 ($r=.367$, $p=.002$) P_3 ($r=.365$, $p=.002$) P_4 ($r=.462$, $p=.000$) O_1 ($r=.474$, $p=.000$) O_z ($r=.478$, $p=.000$) O_2 ($r=.491$, $p=.000$)		O_z ($r=.369$, $p=.001$)

MMDT: Mini Mental Durum Testi, ÖSBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, r =korelasyon kat sayısı, p :Bonferroni düzeltmesi uygulanan anlamlılık değeri

Hasta grupların birlikte değerdendirildiği korelasyon analizlerinde ise, n6ropsikolojik test skorları ile spontan EEG osilasyon yanıtlarının arasındaki ilişki incelenmiştir.

Pearson korelasyon analizi bulgularına g6re n6ropsikolojik test puanları ile delta, teta, alfa ve beta frekans aralığından alınan yanıtlar arasında korelasyon saptanmamıştır.



5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı, demansın en sık nedenidir (Fita ve ark., 2011). AH, yeni bilgileri hatırlamada güçlük, karmaşık günlük yaşam aktivitelerindeki bozulmalar, bellek yıkımı ve bilişsel işlevlerdeki bozulma gibi belirtilerle karakterize bir hastalıktır. Bağımsız fonksiyonların kaybı ile Alzheimer hastalığında tanı konuluncaya kadar önemli derecede nöron kaybı ve geri döndürülemez nöropatolojik değişiklikler olmaktadır (DeKosky ve Marek, 2003). Bu açıdan erken tanının önemi büyüktür.

Elektrofizyolojik ölçüm değerlendirmesi AH' nin erken teşhisi için güvenilir ve duyarlı biyobelirteç olup non-invaziv, hızlı, düşük maliyetli ve hastalığın seyrindeki değişiklikleri gözlemlemek için yinelenabilir bir tekniktir. Bu avantajlarının dışında eğitim ve sosyo-ekonomik düzey gibi demografik özelliklerden minimum düzeyde etkileniyor oluşu erken tanı sürecinde etkili bir yöntem olmasını sağlamaktadır. (John ve Pritchep, 1990; Coburn ve ark., 2006; John ve Pritchep, 2006; Jackson ve Snyder, 2008; Giannakopoulos ve ark., 2009). Spontan EEG ise özellikle bilişsel yeti kayıplarına bağlı kognitif task gerektiren görevleri yerine getiremeyen AH olgularında etkili bir yöntemdir.

Çalışmamızda, 18 erken başlangıçlı AH ile 18 geç başlangıçlı AH tanısı almış hastalar ve yaş, eğitim açısından anlamlı bir fark olmayan iki kontrol grubundaki 36 sağlıklı birey nöropsikolojik değerlendirmeleri ve elektrofizyolojik ölçümleri açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 18. Spontan EEG osilasyonlarına göre EBAH, GBAH ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması

Frekans Aralığı	Genç-Yaşlı Sağlıklı	EBAH-Genç Sağlıklı	GBAH-Yaşlı Sağlıklı	EBAH-GBAH
Delta	-	+	-	+
Teta	-	+	+	+
Alfa	-	+	+	-
Alfa 1	-	+	+	-
Alfa 2	-	+	-	-
Beta	-	-	-	-
Beta 1	-	-	-	-
Beta 2	-	-	-	-

Kognitif yıkımı benzer düzeyde olan EBAH ve GBAH grupları karşılaştırıldığında, elektrofizyolojik bozuklukların EBAH grubunda daha fazla frekans bandında ve lokasyon olarak da daha yaygın olduğu izlenmiştir (Tablo 18). Spontan EEG çekimimizden elde edilen en önemli bulgular; literatürle uyumlu şekilde (Yener ve ark., 1996; Dierks ve ark., 2000; Huang ve ark. 2000; Jeong, 2004; Babiloni ve ark., 2004a, 2006, 2010; Bhattacharya ve ark., 2011) delta ve teta düşük frekans gücünde artış ile alfa yüksek frekans gücünde azalmadır.

Yavaş frekans bandı ile negatif, yüksek frekans bandıyla pozitif ilişki gözlenmiştir (Tablo 16-17).

5.1. Alzheimer Hastalığı'nda Spontan EEG Gücü Değerleri

Alzheimer hastalığında spektral değişimler temel olarak spontan aktivite kaydedildiğinde, düşük frekans bantlarında artış (delta ve teta) ve yüksek frekans bantlarında düşüş (alfa, beta, gamma) ile karakterizedir (Stam ve ark., 2003; Moretti ve ark., 2007; 2008a; 2008b; Fernández ve ark., 2012).

Çalışmamızda Babiloni ve ark., 2006, 2010; Bhattacharya ve ark., 2011 çalışmaları ile uyumlu olarak, EBAH grubunda delta ve teta frekans bantlarında artış, alfa frekans bandında düşüş bulunmuştur. Beta osilasyon gücünde herhangi bir fark saptanmamıştır. GBAH grubunda ise tetadaki artış belirgin, delta frekans bandında herhangi bir fark saptanmamıştır.

İstirahat sırasında EEG alfa (10 Hz civarında) insan beyinde baskın ritmdir (Zheng ve ark., 2007). Çalışmamızda gözler kapalı spontan EEG'de alfa maximal pik ölçümleri her iki AH grubunda da sağlıklı kontrollere kıyasla düşüş göstermiştir. Literatürdeki diğer EEG çalışma sonuçları da bulgularımızı destekler şekilde, AH olgularının sağlıklı yaşlı gruba göre alfa gücünde düşüş (8-10,5 Hz-düşük alfa) olduğunu bildirmektedir (Zappoli ve ark., 1995; Jelic ve ark., 1996; Huang ve ark., 2000; Jelic ve ark., 2000; Babiloni ve ark., 2000; Koenig ve ark., 2005; Babiloni ve ark., 2006b).

EBAH ve GBAH olguları incelendiğinde, her iki grupta da EEG değişikliği gözlenmektedir. Ancak, EBAH grubundaki elektrofizyolojik değişiklikler, GBAH grubuna göre daha fazla frekans aralığında ve daha yaygın olarak izlenmektedir.

5.2. Alzheimer Hastalığı'nda Spontan EEG Spontan Osilasyonları ile Nöropsikolojik Test Skorları Arasındaki İlişki

Grupların bir arada incelendiği korelasyon analizleri sonucuna göre birçok elektrot kanalından elde edilen spontan osilasyon değerleri ile global skorlardan MMDT testi, sözel bellek testi, dikkat testleri ve sözel akıcılık arasında ilişki gözlenmiştir.

Literatürle uyumlu şekilde (Gianotti ve ark., 2007; Babiloni ve ark., 2011; Kaiser ve ark., 2012) global bir kognitif skor veren ve yaygın olarak kullanılan MMDT testi ile spontan teta gücü arasında negatif yönde ve orta düzeyde, spontan alfa gücünde pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır.

Gruplarımızın Sözel Bellek Süreçleri Testi toplam hatırlama, serbest hatırlama ve anlık öğrenme puanları ile delta, teta gücü arasında negatif yönde ve orta düzeyde, alfa gücü arasında ise pozitif yönde ve orta düzeyde ilişki gösterdiği bulguları Kaiser ve ark.'nın (2012) çalışmasıyla uyumludur.

Kategorik Akıcılık testi, ileri sayı menzili ve geri sayı menzili test puanları ile teta arasında negatif yönde ve orta düzeyde; alfa arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular da literatürdeki çalışmalarla (Binetti ve ark., 1993; Suribhatla ve ark., 2004; Skantzakis ve ark., 2009) uyumludur.

Literatürde tüm beyin ve hipokampus atrofisinin nöropsikolojik testlerle ilişkisini araştıran çalışmalarda (Sluimer ve ark., 2008; Sluimer ve ark., 2010) MMDT, ÖSSBT, kategorik akıcılık, ileri sayı menzili testi gibi nöropsikolojik testlerde gözlenen düşük skorların tüm beyin ve hipokampus hacimlerindeki azalmayla korele olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızdaki nöropsikolojik testlerin EEG parametreleri orta dereceli ilişkisi göz önüne alındığında elektrofizyolojik bulgularımız nörodejenerasyonun dolaylı bir yansıması olabilir.

5.3. Güçlü Yönler ve Sınırlılıklar

EBAH, GBAH ve sağlıklı kontrollerin detaylı nöropsikolojik testleri ve spontan EEG güç analizlerinin incelendiği çalışmamızda elde edilen sonuçlar bize henüz hastalığın kliniğine yansımayan kognitif değişikliklerin işlevsel bir yöntem olan EEG ile belirlenebileceğini göstermiştir.

EBAH grubunun tüm AH vakaların %1-6'sını (Hollingworth ve ark., 2011) oluşturması göz önüne alındığında çalışmamıza EBAH tanısı almış 18 olgu sayısının dahil edilmiş olması çalışmamızın güçlü yanlarından birisidir.

Ancak çalışmamızda hastalığın başlangıç süreci konusunda hasta yakınlarından güvenilir bilgilere ulaşılamadı. EBAH ve GBAH gruplarımızın hastalık başlangıç yaşı hakkındaki bilgiler, bulguları daha iyi yorumlamamızı sağlayacaktır.



6. SONUC VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir.

- a) Erken başlangıçlı AH (EBAH) ve genç sağlıklı kontroller arasında delta, teta, alfa, alfa 1 ve alfa 2 spontan osilasyonları açısından anlamlı fark elde edilmiştir.

Ölçüm alınan tüm elektrot yerleşimlerinde EBAH'ların genç sağlıklı kontrollere kıyasla delta ve teta spontan osilasyonlarının daha yüksek olduğu, alfa, alfa 1 ve alfa 2 spontan osilasyonların ise daha düşük olduğu saptanmıştır.

Frontal bölgede sağ-orta, santral bölgede orta, parietal bölgede sağ-orta ve tüm oksipital bölgede EBAH'ların genç sağlıklı kontrollere göre alfa spontan osilasyonlarının daha düşük olduğu bulunmuştur.

- b) Geç başlangıçlı AH (GBAH) ve yaşlı sağlıklı kontroller arasında teta, alfa ve alfa 1 spontan osilasyonları açısından anlamlı fark elde edilmiştir.

Frontal bölge sağ-orta hatta GBAH'ların yaşlı sağlıklı kontrollere göre teta spontan osilasyonları daha düşük bulunmuştur.

Sol santral bölgede GBAH olgularının yaşlı sağlıklı kontrollere göre alfa spontan osilasyonları daha düşük bulunmuştur.

Sağ frontal ile tüm santral ve parietal bölgede GBAH'ların yaşlı sağlıklı kontrollere göre alfa 1 spontan osilasyonları daha düşük bulunmuştur.

- c) EBAH ve GBAH grupları arasında delta ve teta spontan osilasyonları açısından anlamlı fark elde edilmiştir.

Sol frontal bölge dışında tüm bölgelerde GBAH'ların EBAH'lara göre delta spontan osilasyonları daha düşük bulunmuştur.

Orta frontal ve santral bölgede GBAH'ların EBAH'lara göre teta spontan osilasyonları daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, EBAH ve GBAH spontan EEG ölçümleri, sağlıklı kontrollerden grup olarak belirgin biçimde farklılık göstermektedir. EBAH grubunda izlenen değişiklikler, GBAH grubunda izlenen EEG değişikliklerine göre daha fazla frekans bandında ve yaygın olarak izlenmektedir. Literatüre göre, erken evrede EBAH olgularında patoloji başlangıcı

kortikal iken, GBAH grubunda histopatolojik değişiklikler limbik sisteme sınırlı bulunmaktadır. Olgularımızda izlenen skalp EEG'sinin yavaşlama derecesi ve yaygınlığının EBAH ve GBAH gruplarının anatomo-patolojik değişikliğe bağlı olabileceğini düşünöyoruz. Sonraki çalışmalarda EEG'nin diğer yardımcı bir sınıflandırma yöntemi olarak kullanılabileceği inancındayız. Spontan EEG'nin kolay uygulanan ve non-invasif, maliyeti düşük bir inceleme aracı olarak demansta tanısal değeri halen araştırılmaktadır. Bu nedenle daha geniş serilerde, bireysel sınıflandırmalara dayalı spontan EEG yöntemin validasyonuna yönelik gelecek çalışmalara ihtiyaç büyüktür.



7. KAYNAKLAR

1. Alzheimer, A. (1906). Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeb der Himrinde. Neurol Zentralbl, 23, 1129-1136.
2. Alzheimer's, A. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 11(3), 332.
3. Babiloni C., Infarinato F., Aujard F., Bastlund J. F., Bentivoglio M., Bertini G., et al. . (2013a). Effects of pharmacological agents, sleep deprivation, Hypoxia and transcranial magnetic stimulation on electroencephalographic rhythms in rodents: towards translational challenge models for drug discovery in Alzheimer's disease. Clin. Neurophysiol. 124, 437–451. 10.1016/j.clinph.2012.07.023
4. Babiloni C., Vecchio F., Lizio R., Ferri R., Rodriguez G., ve ark. (2011). Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Electroencephalographic evidence. Advances in Alzheimer's Disease. 2:391–404.
5. Babiloni, C., Binetti, G., Cassarino, A., Dal Forno, G., ve ark. (2006). Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: a multicentric EEG study. Human brain mapping, 27(2), 162-172.
6. Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Cerboneschi, D., ve ark., (2004). Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. Neuroimage, 22(1), 57-67.
7. Babiloni, C., De Pandis, M. F., Vecchio, F., Buffo, P., ve ark. (2011). Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. Clinical Neurophysiology, 122(12), 2355-2364.
8. Babiloni, C., Del Percio, C., Bordet, R., Bourriez, J. L., ve ark. (2013). Effects of acetylcholinesterase inhibitors and memantine on resting-state electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease patients. Clinical Neurophysiology, 124(5), 837-850.
9. Babiloni, C., Ferri, R., Binetti, G., Vecchio, F., Frisoni, ve ark. (2009). Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. Neurobiology of aging, 30(1), 93-102.
10. Babiloni, C., Ferri, R., Moretti, D. V., Strambi, ve ark. (2004a). Abnormal fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild Alzheimer's disease: a multicentric EEG study. European Journal of Neuroscience, 19(9), 2583-2590.

11. Babiloni, C., Frisoni, G. B., Vecchio, F., Pievani, M., ve ark. (2010). Global functional coupling of resting EEG rhythms is related to white-matter lesions along the cholinergic tracts in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(3), 859-871.
12. Babiloni, C., Triggiani, A. I., Lizio, R., Tattoli, G., Bevilacqua, V., Soricelli, A., ... & Millán-Calenti, J. C. (2016). Classification of single normal and Alzheimer's disease individuals from cortical sources of resting state EEG rhythms. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 47.
13. Babiloni, C., Vecchio, F., Lizio, R., Ferri, R., Rodriguez, G., Marzano, N. ve ark. (2011). Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: electroencephalographic evidence. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26 Suppl 3, 201–214.
14. Bali, J., Gheinani, A. H., Zurbriggen, S., & Rajendran, L. (2012). Role of genes linked to sporadic Alzheimer's disease risk in the production of β -amyloid peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(38), 15307-15311.
15. Başar E. *Brain Function and Oscillations: I. Principles and Approaches*, Berlin, Heidelberg: Springer Publishers; 1998. p.16-38.
16. Becker, J. T., Huff, F. J., Nebes, R. D., Holland, A., & Boller, F. (1988). Neuropsychological function in Alzheimer's disease: pattern of impairment and rates of progression. *Archives of Neurology*, 45(3), 263-268.
17. Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D., & Tsuang, D. W. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 23(4), 213-227.
18. Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D., & Tsuang, D. W. (2010). Review article: genetics of Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 23(4), 213-227.
19. Bennys, K., Rondouin, G., Vergnes, C., & Touchon, J. (2001). Diagnostic value of quantitative EEG in Alzheimer's disease. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 31(3), 153-160.
20. Berger, H. (1929). Über Das Elektrenkephalogramm Des Menschen. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.
21. Berrios, G. E. (1990). Alzheimer's disease: a conceptual history. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 5(6), 355-365.

22. Besthorn, C., Zerfass, R., Geiger-Kabisch, C., Sattel, H., Daniel, S., Schreiter-Gasser, U., & Förstl, H. (1997). Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 103(2), 241-248.
23. Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. (1993). Neuropsychological heterogeneity in mild Alzheimer's disease. *Dementia*. 4(6):321–326.
24. Bird, T. D. (2015). Alzheimer disease overview. Seattle VA Medical Center Departments of Neurology and Medicine University of Washington.
25. Blacker, D., & Tanzi, R. E. (1998). The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Archives of Neurology*, 55(3), 294-296.
26. Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.
27. Brenner, R. P., Reynolds, C. F., & Ulrich, R. F. (1988). Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 69(2), 110-117.
28. Brickell, K. L., Steinbart, E. J., Rumbaugh, M., Payami, H., Schellenberg, G. D., Van Deerlin, V., ... & Bird, T. D. (2006). Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 63(9), 1307-1311.
29. Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., ve ark. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics*, 65(3), 664-670.
30. Caton, R. (1875). Electrical Currents of the Brain. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2(4), 610.
31. Cavedo, E., Pievani, M., Boccardi, M., ve ark. (2014). Medial temporal atrophy in early and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 35(9), 2004-2012.
32. Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L., & Bonuccelli, U. (2011). Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Sciences*, 32(2), 275-279.
33. Coben, L. A., Chi, D., Snyder, A. Z., & Storandt, M. (1990). Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probabke Alzheimer's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 75(3), 148-154.

34. Coben, L. A., Danziger, W. L., & Berg, L. (1983). Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 55(4), 372-380.
35. Coben, L. A., Danziger, W., & Storandt, M. (1985). A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 61(2), 101-112.
36. Cole, S. L., & Vassar, R. (2008). The role of amyloid precursor protein processing by BACE1, the β -secretase, in Alzheimer disease pathophysiology. *Journal of Biological Chemistry*, 283(44), 29621-29625.
37. Dauwels J., Vialatte F., & Cichocki A. (2010). Diagnosis of Alzheimers Disease from EEG Signals: Where Are We Standing?. *Current Alzheimer Research*. 7:487–505. doi: 10.2174/156720510792231720.
38. de Waal, H., Stam, C. J., Blankenstein, M. A., Pijnenburg, Y. A., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2011). EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease: understanding heterogeneity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(1), 67-71.
39. de Waal, H., Stam, C. J., de Haan, W., van Straaten, E. C., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2012). Young Alzheimer patients show distinct regional changes of oscillatory brain dynamics. *Neurobiology of aging*, 33(5), 1008-e25.
40. Dierks T., Jelic V., Pascual-Marqui R. D., Wahlund L. O., ve ark. (2000). Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 111(10), 1817-1824.
41. Elmacı, N. T. (2012). Alzheimer hastalığının patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*, 5(3), 7-10
42. Erkol, G. (2009). Alzheimer Hastalığı'nın Etyolojisi ve Patofizyolojisi Üzerine Teoriler. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*, 2(1), 14-19.
43. Faber-Langendoen, K., Morris, J. C., Knesevich, J. W., LaBarge, E., ve ark. (1988). Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of neurology*, 23(4), 365-370.
44. Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... & Jorm, A. (2006). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The lancet*, 366(9503), 2112-2117.

45. Filley, C. M., Kelly, J., & Heaton, R. K. (1986). Neuropsychologic features of early- and late-onset Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 43(6), 574-576.
46. Frisoni GB, Testa C, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP (2005). Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan; 76(1):112–114.
47. Frisoni, G. B., Testa, C., Sabattoli, ve ark. (2005). Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(1), 112-114.
48. Galvin, J. E., Powlishta, K. K., Wilkins, K., ve ark. (2005). Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. *Archives of neurology*, 62(5), 758-765.
49. Gianotti, LR., König, G., Lehmann, D., Faber, PL., Pascual-Marqui, RD., Kochi, K. ve ark. (2007). Correlation between disease severity and brain electric LORETA tomography in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 118(1), 186–196.
50. Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, Berg G, Rapoport SI (1987). Neuropsychological and cerebral metabolic function in early vs late onset dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*. 25(5):807–816.
51. Guyton, AC. ve Hall, JE. (2011). B.  a layan, Z. Solako lu,  . Alican ( ev. Ed.) (11. Baskı), *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 356-412.
52. Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., YA AR, R., & ENG N, F. (2002). Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13, 273-281.
53. G rvit,  . H. (2004). Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dı ı demanslar. by  ge AE. İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd.  ti, 367-415.
54. Hana ası, H. A. (2012). Alzheimer Hastalığının Genetik K keni ve Biyobelirte leri. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*, 5(3), 11-17.
55. Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184.
56. Harvey, R. J., Skelton-Robinson, M., & Rossor, M. N. (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(9), 1206-1209.
57. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology*, 80(19):1778–83.

58. Hollingworth, P., Harold, D., Jones, L., Owen, M. J., & Williams, J. (2011). Alzheimer's disease genetics: current knowledge and future challenges. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(8), 793-802.
59. Huang C, Wahlund LO, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. (2000). Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical neurophysiology*. 11:1961–7.
60. Jagust, W. J., Davies, P., Tiller-Borcich, J. K., & Reed, B. R. (1990). Focal Alzheimer's disease. *Neurology*, 40(1), 14-14.
61. Jeong J. (2004). EEG Dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical neurophysiology*. 115, 1490–1505.
62. Johannesson, G., Hagberg, B., Gustafson, L., & Ingvar, D. H. (1979). EEG and cognitive impairment in presenile dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 59(5), 225-240.
63. Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., ve ark., (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, 74, 217-232.
64. Joubert, S., Joncas, S., Barbeau, E., Joannette, Y., & Ska, B. (2007). Cognition. In S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (3rd ed., pp. 165e173). London: Taylor & Francis.
65. Kaiser, N. C., Melrose, R. J., Liu, C., Sultzer, D. L., Jimenez, E., Su, M., ... & Mendez, M. F. (2012). Neuropsychological and neuroimaging markers in early versus late-onset Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 1533317512459798.
66. Kang, J., Lemaire, H.G., Unterbeck, A., Salbaum, J.M., ve ark. 2015). The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325(6106), 733-736.
67. Kaplan E, Goodglass H, & Weintraub S. (2001). Boston naming test. Pro-ed.
68. Karas G, Scheltens P, Rombouts S, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. 2007 Dec; 49(12):967–976.
69. Kaszniak, A. W., Garron, D. C., Fox, J. H., Bergen, D., & Huckman, M. (1979). Cerebral atrophy, EEG slowing, age, education, and cognitive functioning in suspected dementia. *Neurology*, 29(9 Part 1), 1273-1273.

70. Katzman R, Saitoh T. (1991). Advances in Alzheimer's disease. *FASEB J*, 5: 278-86.
71. Kemp PM, Holmes C, Hoffmann SM, et al. Alzheimer's disease: differences in technetium-99m HMPAO SPECT scan findings between early onset and late onset dementia (2003). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74(6):715–719.
72. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients (2005). *Brain*. 128, 8:1790–1801.
73. Klass, D. W., & Brenner, R. P. (1995). Electroencephalography of the elderly. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 12(2), 116-131.
74. Klimesch, W. (1997). EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*, 26(1), 319-340.
75. Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews*, 29(2), 169-195.
76. Klimesch, W., Doppelmayr, M., Russegger, H., Pachinger, T., & Schwaiger, J. (1998). Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neuroscience letters*, 244(2), 73-76.
77. Koedam, E. L., Lauffer, V., van der Vlies, A. E., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Pijnenburg, Y. A. (2010). Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(4), 1401-1408.
78. Koss, E., Edland, S., Fillenbaum, G., Mohs, R., Clark, C., Galasko, D., & Morris, J. C. (1996). Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease A CERAD analysis, part XII. *Neurology*, 46(1), 136-141.
79. Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2003). Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain*, 126(11), 2350-2362.
80. Letemendia, F., & Pampiglione, G. (1958). Clinical and electroencephalographic observations in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 21(3), 167.
81. Llinás, R. R. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, 242(4886), 1654-1664.

82. Llinas, RR. ve Ribary, U. (1992). Oscillation in CNS neurons: a possible role for cortical interneurons in the generation of 40-Hz rhythms. İçinde E. Başar, T.H. Bullock (Ed.), *Induced Rhythms Of The Brain*. Boston: Birkhauser; 215-216.
83. Loring DW, Largent JW. (1985). Neuropsychological patterns of presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*. 23:351–357.
84. Malmivuo J. ve Plonsey R. (1995). *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. İçinde *Electroencephalography*. New York: Oxford University Press; 265.
85. Marshall, G. A., Munro, C., Wigman, S. E., Dagley, A. S., ve ark. (2015). Instrumental activities of daily living and functional connectivity in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(7), P690-P691.
86. Maurer, K., Ihl, R., Dierks, T., & Frölich, L. (1997). Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *Journal of psychiatric research*, 31(6), 645-655.
87. Mc Kchann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, ve ark. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer Disease: Report of the NINCDS/ADRDA work group. *Neurology* 34, 939-944.
88. Meyer, M. R., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K. A., Steffens, D. C., Wyse, B. W., & Breitner, J. C. (1998). APOE genotype predicts when—not whether—one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nature genetics*, 19(4), 321-322.
89. Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clinical epidemiology*, 6, 37.
90. Norfray, J. F., & Provenzale, J. M. (2004). Alzheimer's disease: neuropathologic findings and recent advances in imaging. *American Journal of Roentgenology*, 182(1), 3-13
91. Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(3), 186-189.
92. Osipova, D., Ahveninen, J., Jensen, O., Ylikoski, A., & Pekkonen, E. (2005). Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 27(4), 835-841.

93. Öktem Ö (2003) Demansların nöropsikolojik değerlendirilmesi. K Selekler (Ed). Alzheimer ve Diğer demanslar, Ankara, Güneş Kitabevi, s. 67-81
94. Penttilä, M., Partanen, J. V., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1985). Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 60(1), 1-6.
95. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW ve ark. (2006). Neuropathologic features of amnestic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 63(5):665-72.
96. Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E., (1999a). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 56, 303–308.
97. Pfurtscheller, G., & Da Silva, F. L. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical neurophysiology*, 110(11), 1842-1857.
98. Picton, TW. (1988). The Endogenous Evoked Potentials. E. Başar (Ed.), Springer Series in Dynamics 1., Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 96-101.
99. Prohovnik, I., Perl, D. P., Davis, K. L., Libow, L., ve ark. (2006). Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Neurology*, 66(1), 49-55.
100. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clinical Electroencephalography*, 27(2), 61-68.
101. Raux, G., Guyant-Marechal, L., Martin, C., Bou, J., ve ark. (2005). Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. *Journal of medical genetics*, 42(10), 793-795.
102. Regan, D. (1989). Human brain electrophysiology evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine. New York: Elsevier, 672.
103. Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137-152.
104. Rice, D. M., Buchsbaum, M. S., Starr, A., Auslander, L., Hagman, J., & Evans, W. J. (1990). Abnormal EEG slow activity in left temporal areas in senile dementia of the Alzheimer type. *Journal of gerontology*, 45(4), M145-M151.
105. Rodriguez, G., Nobili, F., Rocca, G., De Carli, F., Gianelli, M. V., & Rosadini, G. (1998). Quantitative electroencephalography and regional cerebral blood flow:

- discriminant analysis between Alzheimer's patients and healthy controls. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 9(5), 274-283.
106. Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C., & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Progress in neurobiology*, 83(6), 375-400.
 107. Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C. Q., Huppert, ve ark., (1986). CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *The British journal of psychiatry*, 149(6), 698-709.
 108. Rovelet-Lecrux, A., Hannequin, D., Raux, G., Le Meur, N., ve ark. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature genetics*, 38(1), 24-27.
 109. Sá, F., Pinto, P., Cunha, C., Lemos, R., Letra, L., Simões, M., & Santana, I. (2012). Differences between early and late-onset Alzheimer's disease in neuropsychological tests. *Front Neurol*, 3(81), 1-7.
 110. Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, et al. (2002). Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 200(1-2):27-32.
 111. Salmon, DP. ve Bondi, MW. (2001). Alzheimer hastalığının nöropsikolojisi. İçinde R.D. Terry, R. Katzman, K.L. Bick ve S.S. Sisodia (Ed.), İ.H. Gürvit (Çev. Ed.), *Alzheimer Hastalığı*. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 39-56.
 112. Salmon, E., Collette, F., Degueldre, C., ve ark. (2000). Voxel-based analysis of confounding effects of age and dementia severity on cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Human brain mapping*, 10(1), 39-48.
 113. Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P. (1993). Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: a controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*;86:15e22.
 114. Schroeter M. L., Stein T., Maslowski N., Neumann J. (2009). Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage* 47, 47(4), 1196-1206.
 115. Seltzer, B., & Sherwin, I. (1983). A comparison of clinical features in early- and late-onset primary degenerative dementia: one entity or two?. *Archives of Neurology*, 40(3), 143.

116. Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189.
117. Sherrington, R., Froelich, S., Sorbi, S., Campion, D., ve ark. (1996). Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Human molecular genetics*, 5(7), 985-988.
118. Skantzakis E, Tzallas P, Kruse J, Kalpouzos C, Charalambidis D (2009). Coherent continuum extreme ultraviolet radiation in the sub-100-nJ range generated by a high-power many-cycle laser field. 34(11):1732–1734.
119. Sloan, E. P., Fenton, G. W., Kennedy, N. S. J., & MacLennan, J. M. (1995). Electroencephalography and single photon emission computed tomography in dementia: a comparative study. *Psychological medicine*, 25(03), 631-638.
120. Soininen, H., Partanen, J., Laulumaa, V., Helkala, E. L., Laakso, M., & Riekkinen, P. J. (1989). Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 72(4), 290-297.
121. Soininen, H., Partanen, V. J., Helkala, E. L., & Riekkinen, P. J. (1982). EEG findings in senile dementia and normal aging. *Acta Neurologica Scandinavica*, 65(1), 59-70.
122. Souder, E., & Beck, C. (2004). Overview of Alzheimer's disease. *Nurs Clin North Am.* 39 (3), 545- 559.
123. Steriade, M. (2005). Cellular substrates of brain rhythms. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*, 5, 31-83.
124. Strittmatter WJ, (1995). Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 92:4725e7.
125. Stroop JR. (1935). Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychology.* 18:643-662.
126. Strooper, D.B., (2007). Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease, *EMBO reports*, 8(2): 141-146.
127. Suribhatla S, Baillon S, Dennis M, ve ark. (2004). Neuropsychological performance in early and late onset Alzheimer's disease: comparisons in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 19(12):1140–1147.

128. Taner, N. E. (2010). Genetics of Alzheimer's Disease: Lessons Learned in Two Decades. *Turkish Journal Of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*, 16(1).
129. Tanör, Ö. Ö. (2011). Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı.
130. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, ve ark. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*;46:661-665.
131. Tumaç A. (1997). Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış psikoloji yüksek lisans tezi.
132. van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *The Lancet Neurology*, 10(3), 280-288.
133. Vecchio F., Babiloni C., Lizio R., & de Vico Fallani F. (2013). Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: Toward EEG markers for clinical applications: A review. *Suppl. Clinical neurophysiology*. 62:223–236.
134. Wechsler D (1987) WMS-R: Wechsler Memory Scale Revised. New York: The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich.
135. Werner, P., Stein-Shvachman, I., & Korczyn, A. D. (2009). Early onset dementia: clinical and social aspects. *International Psychogeriatrics*, 21(4), 631-636.
136. Wolk, D. A., Dickerson, B. C., Weiner, M., Aiello, M., ve ark. (2010). Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(22), 10256-10261.
137. Yasuno, F., Imamura, T., Hirono, ve ark (1998). Age at onset and regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 9(2), 63-67.
138. Yener, G. G., Leuchter, A. F., Jenden, D., Read, S. L., Cummings, J. L., & Miller, B. L. (1996).
139. Yesavage JA, Brink TL, Rose TI ve ark. (1983) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Research*, 17: 37-49.

8. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

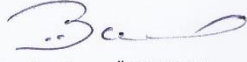
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk. 04.03.2016
Sayı : 223

Sayın Prof.Dr.Görsev YENER,

Kurulumuz tarafından 03.03.2016 tarih ve 2568-GOA protokol numaralı 2016/06-51 karar numarası ile görüşülen **“Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastaları ile Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalarının Spontan EEG Bulguları ve Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması”** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2568-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastaları ile Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalarının Spontan EEG Bulguları ve Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Görsev YENER Nöroloji A.D.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/06-51	Tarih:03.03.2016
	Prof.Dr.Görsev YENER'in sorumlusu olduğu "Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastaları ile Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalarının Spontan EEG Bulguları ve Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

EK-2 Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI: Arife GÖKÇEOĞLU BAYRAK



TC Kimlik No / Pasaport No:	28198093550
Doğum Yılı:	31.08.1990
Yazışma Adresi :	166 Sk. No:17 D:14 Basınsitesi Karabağlar İZMİR
Telefon :	+90 537 930 07 01
Faks :	
e-posta :	arifegokceoglu@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
TR	İzmir Ekonomi Üniversitesi	Fen- Edebiyat Fakültesi	Psikoloji Lisans		2014

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi Beyin Dinamiği Multidisipliner Araştırma ve Uygulama Merkezi	TR	İzmir	Nöropsikoloji Laboratuvarı	Psikolog	2014-2016
Doğal Deneyimler Dünyası Anaokulu	TR	İzmir	Rehberlik Birimi	Psikolog	2016-Devam Ediyor

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

	Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
☐			

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Özmüş G, Yerlikaya D, **Gökçeoğlu A**, Emek-Savaş DD, Çakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, Yener GG (2016). Parkinson Hastalarında Erken Dönem Kognitif Tutulumun Görsel P300 Yanıtları ile Gösterilmesi. Nöropsikiyatri Arşivi. doi: 10.5152/npa.2016.12455.

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Çavuşoğlu B, Ada E, Emek Savaş DD, Özmüş G, Yerlikaya D, **Gökçeoğlu A**, Dönmez Çolakoğlu B, Çakmur R, Yener G. Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Hastalarında Subkortikal Gri Cevher Hacim Analizi [Poster Sunumu]. 36. Ulusal Radyoloji Kongresi, Kaya Palazzo Golf Resort, Antalya, 21-25 Ekim 2015.

Yerlikaya D, Bircan Kurşun B, **Gökçeoğlu A**, Emek-Savaş DD, Öztura İ, Yener G. Ağır obstrüktif uyku apneli hastalarda olaya ilişkin potansiyeller kognitif bozukluğu erken evrede belirleyebilir mi? [Poster sunumu]. 32. Ulusal Klinik Nörofizyoloji Kongresi, Bodrum, Türkiye. 27 Nisan – 1 Mayıs 2016.

Ek-3 Gönüllü Bilgilendirme Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Alzheimer Hastalığı (AH), dikkat, bellek, görsel-mekansal işlevler ve dil becerileri gibi bilişsel işlevlerde bozulmaların görüldüğü bir hastalıktır. AH'nin en önemli risk faktörü, ileri yaştır ve sıklıkla 65 yaş ve üzeri popülasyonda görülür. Ancak, AH nadir olarak 65 yaşın altında da ortaya çıkabilir ve bu durum, erken başlangıçlı AH olarak adlandırılır. Bu çalışmada, hastalığın başlangıç yaşına bağlı olarak (erken veya geç), AH hastalarının bilişsel işlevler ve beynin elektrofizyolojik yanıtları açısından farklılık gösterip göstermeyeceği incelenecektir.

Çalışmada, bilişsel işlevleri değerlendiren ve soru cevap şeklinde uygulanan nöropsikolojik testler kullanılacaktır. Nöropsikolojik testler, kişinin genel bilişsel durumu hakkında bilgi veren ve dikkat, bellek, yürütücü işlevler, görsel-mekansal beceriler ve lisan becerileri gibi bilişsel alanları değerlendiren bir uygulamadır.

Beynin olağan elektriksel aktivitesinin incelenebilmesi için çalışma kapsamında EEG kaydınız alınacaktır. Bu işlem herhangi bir girişim içermemektedir ve sağlığınıza olumsuz bir etkisi yoktur. EEG kaydı sırasında kişinin beyin elektriksel aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, dört dakika gözler açık ve dört dakika gözler kapalı olarak kaydedilecek ve belirli bilgisayar işlemlerinden geçtikten sonra değerlendirilecektir. Yapılan inceleme bir araştırmacı tarafından değerlendirilecek ve sonuçları hakkında size bilgi verilecektir.

Bu işlemler, rutin incelemeler sırasında hastaneye gelen bireylere uygulanacak olup, katılımcılardan tekrar hastaneye gelmeleri istenmeyecektir. Tüm bu işlemler sadece bir kez uygulanacak olup, uygulama toplamda ortalama 2 saat sürecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da kişiye zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya, 20 geç başlangıçlı AH tanısı almış birey ile 20 erken başlangıçlı AH tanısı almış bireyin dahil edilmesi planlanmıştır. Hasta yakınları bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya başlamanız veya başladıktan sonra herhangi bir aşamasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün/hasta yakınının kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassa olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

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

Hastanın,

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Hasta Yakınının,

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin,

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmacının,

Adı Soyadı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK-4 Nöropsikolojik Test Bataryası

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI
NÖROPSİKOLOJİ LABORATUARI

NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME FORMU

Adı Soyadı:	Tarih:
Yaşı: Doğum Tarihi:	Protokol No:
Eğitim Durumu:	Mesleği:
Adres:	Medeni Hali:
Sosyal Güvence: ES SSK/Bağ-Kur YK Yok	Tel:
Gönderen Hekim:	Cinsiyeti: K E
Tanı:	El Tercihi: Sağ Sol

YAKINMA - ÖYKÜ

An.Bel :

Öğ. P :

EYÖ :

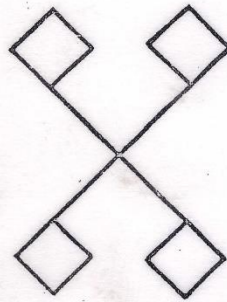
Ken.Hat :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Kıtap	Çiçek	Tren	Halı	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çingirak	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
	Top.Hat :															

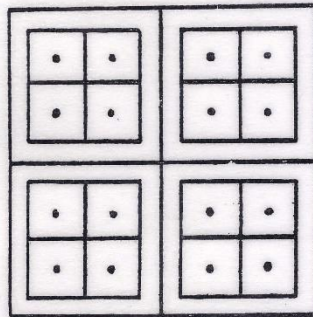
KİLİT
KİTAP
DEFTER
ÇİÇEK
ÇELİK
BAHÇE
TÜMEN
GEMİ
TREN
KİLİM
HALI
HALA
ÇİMEN
ÇAYIR
KEMAN
KEMER
PIYANO
TOK
TUZ
BİBER
EL
PARMAK
PARLAK

ELMA
ARMUT
ELEM
BACAK
DUMAN
BACA
CEKET
DÜVEN
DÜĞME
KAPI
ANAHTAR
ANALIK
KÖPEK
KÜPE
KEDİ
TABAK
BARDAK
BARAKA
ÇINGIRAK
ÇARDAK
ZİL

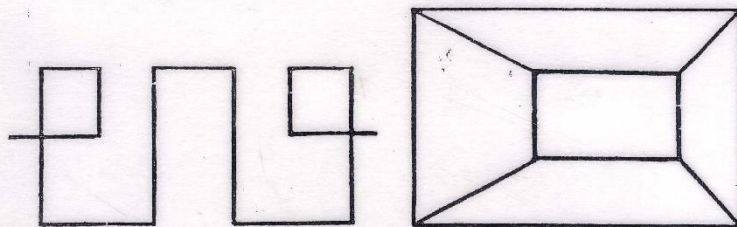
SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
Toplam Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	



Card A



Card B
W-M-S I



Card C

WMS IV/A (HİKAYE / MANTIKSAL BELLEK)

WMS I (aktüel)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)
- 6)

WMS II (zaman-yer)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

WMS III (mental kontrol)

1) 20'den geri

2) a) Haftanın günleri tersten

b) Aylar tersten

3) 1,4,7.....40

4) 100,93,86....

WMS V (sayı dizileri)**DÜZ**

582	6439	42731	619473	5917423	58192647
694	7286	75836	392487	4179386	38295174

skor:**TERS**

24	283	3279	15286	539418	8129365
58	415	4968	618463	724856	4739128

skor:**HAYVAN**

0 - 15sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

MEYVE - İNSAN

0 - 15 sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

STROOP TESTİ

SİYAH / BEYAZ OKUMA

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

Süre :

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 KELİMELERİ 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 :

WMS IV/A (MANTIKSAL USB)

BENZERLİKLER

Portakal – Muz	:
Palto – Elbise	:
Köpek – Aslan	:
Balta – Testere	:
Masa – Sandalye	:
Batı – Kuzey	:
Göz – kulak	:
Odun – İspirto	:
Hava – Su	:
Yumurta – Tohum	:
Şiir – Heykel	:

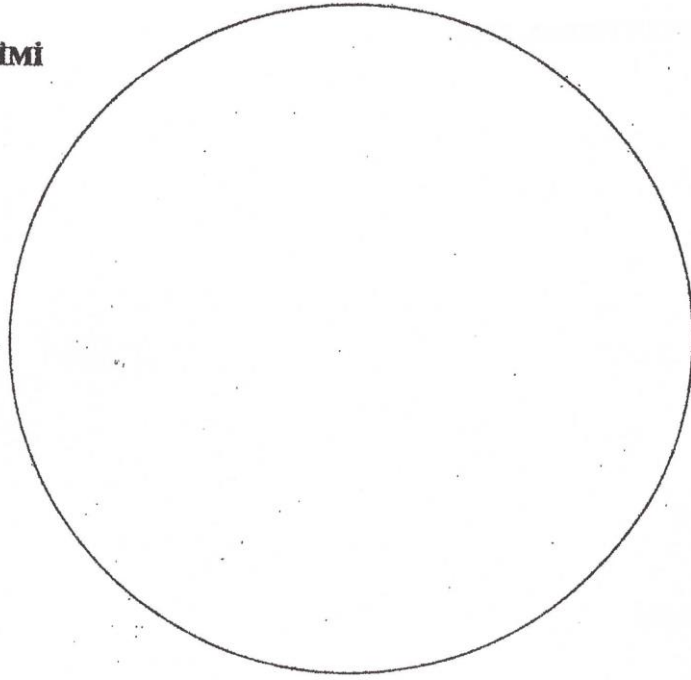
ATASÖZLERİ

Ağaç yaşken eğilir:

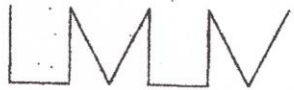
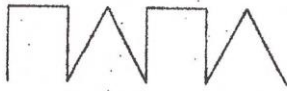
Armut dibine düşer:

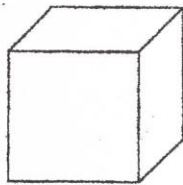
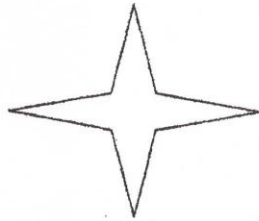
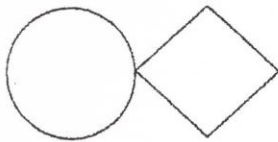
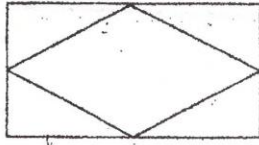
Ateş olmayan yerden duman çıkmaz:

SAAT ÇİZİMİ



LURIA





HESAPLAMA

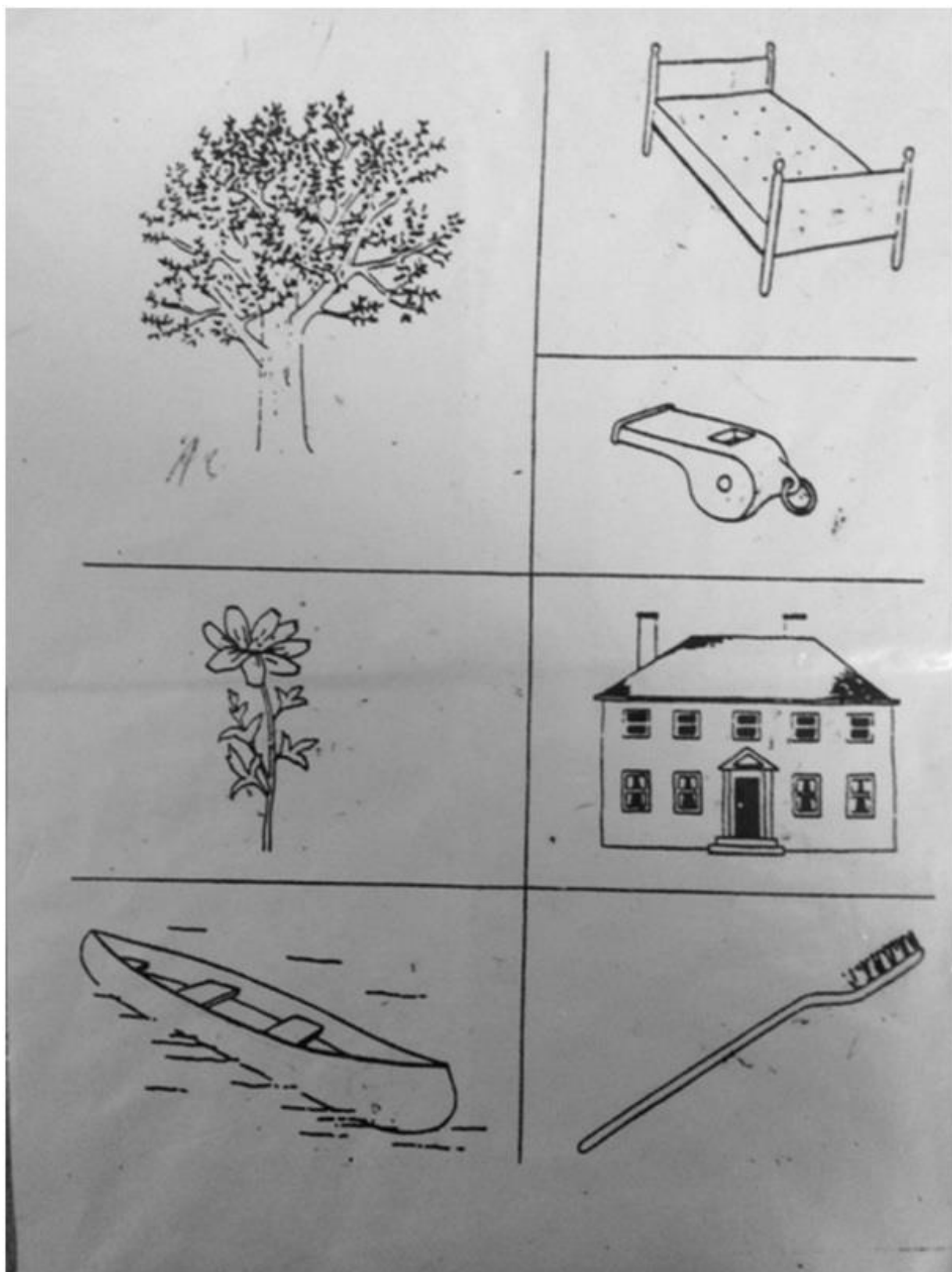
$5+3=$

$15+7=$

$13 \times 5=$

$31-8=$

$39/3=$



1. İlk olarak tarih sorulur: "Bugünün tarihi ne?" eğer eksik yanıt geldiyse her bir item tek tek sorulur.

Şimdi ☐ ayın kaç

☐ hangi yıldayız

☐ hangi aydayız

☐ haftanın hangi günü

☐ hangi mevsimdeyiz?

2. Neredesiniz?

☐ hangi hastanedeyiz

☐ kaçınıcı kattayız

☐ hangi semtteyiz

☐ hangi şehirdeyiz

☐ hangi ülkede yaşıyoruz?

3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim 3 cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu 3 cismi soracağım. (İlk tekrar skoru belirlenir. Hasta tümünü tekrar edinceye dek en fazla 6 kez tekrarlanır)

☐ divan

☐ patates

☐ yeşil

4. Şimdi 100'den geriye 7'şer 7'şer sayın. (Her doğru çıkarma için 1 puan verilir. Eğer burada hata yaparsa DÜNYA kelimesinin harflerini önce düzden söyleterek hasta oryante edilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir. İkisinden hangisinden en yüksek skor aldıysa o skor puanlamaya eklenir. Örneğin "geriye 7 saymadan" 3, "DÜNYA'dan 5 puan aldıysa 5 puan verilir.)

☐ 93

☐ 86

☐ 79

☐ 72

☐ 65

(veya

☐ A

☐ Y

☐ N

☐ O

☐ D)

5. Daha önce tekrarladığınızı istediğim 3 cismi hatırlayabilecek misiniz?

☐ divan

☐ patates

☐ yeşil

6. Şunun adı nedir? (Göstererek)

☐ kalem

☐ saat

7. Şunun aynı benimi söylediğim gibi tekrarlayın: (Yalnız 1 defa söylenir, eğer aynı şekilde tekrar edemezse puan verilmez.)

☐ bugün hava çok güzel değil

8. Söylediğini aynen yapın (Yalnız 1 defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek beklenmesi söylenir. Hasta tamamen söylenenlere uyuyorsa puan alır. Ancak eğer kağıdı sağ eli yerine sol eliyle alırsa veya kağıdı 2 yerine 4'e katırsa veya yere atacağı yerde masaya koyarsa puan alınmaz.):

☐ bu kağıdı sağ elinizle alın

☐ iki elinizle ikiye katlayın

☐ sonra yere atın

9. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın: (Ancak 1 defa söylenir ve hasta gözünlü yumarsa puan alınır)

☐ GÖZÜNÜ YUM

10. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir) ☐

11. Şu şekli aynen çizin (Her iki şeklin 5 kenarı varsa ve iki şeklin birer açları içiçe geçiyorsa puan verilir) ☐



SKOR= /30

Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

Hastanızın geçen hafta içinde nasıl hissettiğine ilişkin en doğru cevabı işaretleyin

1. Genel olarak hayattan memnun mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
2. Daha önce zevk aldığı aktivitelere karşı ilgi kaybı oldu mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
3. Yaşamının boş olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
4. Sıklıkla iç sıkıntısı hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
5. Gelecekte umutlu mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
6. Kafasından atamadığı düşünceler onu bunaltıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
7. Çoğu zaman kendini iyi mi hissediyor?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
8. Başına kötü şeyler geleceğinden korkuyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
9. Çoğunlukla kendini mutlu hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
10. Sıklıkla kendisini çaresiz hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
11. Kendisini huzursuz, kıpır kıpır hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
12. Evde oturmayı dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmaya tercih ediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
13. Sık sık gelecek için kaygılanıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
14. Hafızasıyla ilgili çoğu kişiden daha fazla sorunu olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
15. Hayatta olmanın hani bir şey olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
16. Kendisini morali bozuk ve hüzünlü hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
17. Şu anki haliyle kendisini değersiz hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
18. Geçmiş olaylar onu kaygılandırıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
19. Yaşamı heyecan verici buluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
20. Yeni bir uğraşa başlamak ona zor mu geliyor?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
21. Kendisini enerji dolu hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
22. Durumunun umutsuz olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
23. Başkalarının ondan daha iyi durumda olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
24. Küçük olaylara kolayca üzülüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
25. Sıklıkla ağlamaklı oluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
26. Konsantrasyon olma sorunu yaşıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
27. Sabahları uyanmaktan mutlu oluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
28. Sosyal toplantılara katılmaktan kaçınıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
29. Onun için bir konuda karar vermek kolay mı?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
30. Zihnini daha önceleri olduğu kadar açık mı?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>

Değerlendirme

Testteki sorulara "EVET" ya da "HAYIR" olarak cevap verilmesi istenmektedir.
EVET cevabı için 1 puan verilen soru numaraları : 2-4,6,8,10-14,16-18,20,22-26,28
HAYIR cevabı için 1 puan verilen soru numaraları : 1,5,7,9,15,19,21,27,29,30

Toplam Skor:

0-10= depresyonda değil 11-20= hafif derecede depresyon 21-30= ileri evre depresyon