

**BANU FEMİR GÜRTÜNA**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**DOKTORA TEZİ**

**İSTANBUL-2020**





T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

NÖRODEJENERATİF SÜREÇLERDE NÖROPSİKOLOJİK  
ÖLÇÜTLERİN YAPISAL MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE İNCELENMESİ

BANU FEMİR GÜRTUNA

DANIŞMAN  
PROF. DR. BAŞAR BİLGİÇ

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI  
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2020

**TEZ ONAYI**

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



**BEYAN**

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

**BANU FEMİR GÜRTUNA**

## İTHAF

En değerli varlığım olan aileme ithaf ediyorum.



## TEŞEKKÜR

En başta iyi ki tez öğrencisi olmuşum dediğim, her sorumu sabırla yanıtlayan, bilgi ve deneyimlerini hayranlıkla dinlediğim, beraber çalışmış olmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli tez hocam Prof. Dr. Başar Bilgiç'e,

Ders ve tez dönemim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tezimin her aşamasında bana çok değerli bilgiler katan değerli hocam Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Beyin araştırmalarına ilk kez 2014 senesinde yanında başladığım, bilime inanmışlığı ve bakış açısıyla bugün sahip olduğum vizyonu kazanmamda çok büyük payı olan, 2017 senesinde aramızdan ayrılan Prof. Dr. Erol Başar'a,

Araştırmalara ilk başladığımda kendisinden çok şey öğrendiğim, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, benim için bir hocadan daha da öte olan, başarılarını hayranlıkla takip ettiğim çok sevgili hocam Prof. Dr. Bahar Güntekin'e,

Tez çalışmam boyunca veri analizi konusunda yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Ali Bayram'a,

Kendisiyle 3 sene beraber çalışma fırsatım olan ve tanıştığımız ilk günden beri harika dostluğu ve hocalığı ile hep yanımda olan canım dostum Dr. Emine Elif Tülay'a,

Doktoraya başladığımız ilk günden beri yanyana olduğumuz, her süreçte desteklerini yanımda hissettiğim canım hocam Doç. Dr. Nurcan Orhan'a ve bir tanecik arkadaşlarım Gülçiçek Dere'ye, Sevcan Ayaş Köksal'a ve Dr. Selen Gür Özmen'e,

Tez sürecimde her sabah bıkmadan beni dinleyen sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Ezgi Ildırım Özcan'a ve Dr. İlknur Karanfil'e,

Veri analizlerim boyunca bana hep destek olan Emre Harı ve Ulaş Ay başta olmak üzere tüm Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Laboratuvar ekibine,

Doktora yapmaya karar verdiğim günden bugüne kadar elimi hiç bırakmayan eşim Ali Murat'a

Ve tüm hayatım boyunca attığım her adımı destekleyen, bugünlere sayelerinde geldiğim, en büyük şansım olan canım aileme sonsuz teşekkürler.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| TEZ ONAYI .....                                                   | İİ   |
| BEYAN.....                                                        | İİİ  |
| İTHAF.....                                                        | İV   |
| TEŞEKKÜR.....                                                     | V    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                 | VI   |
| TABLolar LİSTESİ.....                                             | İX   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                             | X    |
| SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....                                | Xİ   |
| ÖZET.....                                                         | xiii |
| ABSTRACT.....                                                     | xiv  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                             | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                           | 3    |
| 2.1 Nörodejeneratif Süreçler.....                                 | 3    |
| 2.2 Alzheimer Hastalığı.....                                      | 5    |
| 2.2.1 Alzheimer Hastalığı'nda Biyoişaretleyiciler.....            | 6    |
| 2.2.2 Alzheimer Hastalığı'nın Tanısı .....                        | 8    |
| 2.2.3 Alzheimer Hastalığı'nın Genetik Alt Yapısı .....            | 10   |
| 2.2.4 Alzheimer Hastalığı'nın Prevalansı ve Risk Faktörleri.....  | 11   |
| 2.2.5 Alzheimer Hastalığı'nda Epizodik Bellek.....                | 12   |
| 2.2.6 Preklinik Evreden Alzheimer Hastalığı'na.....               | 13   |
| 2.2.7 Sübjektif Kognitif Bozukluk.....                            | 14   |
| 2.2.8 Hafif Kognitif Bozukluk.....                                | 16   |
| 2.3 Preklinik Evreden Alzheimer Hastalığı'na Nörogörüntüleme..... | 17   |
| 2.3.1 Volümetrik Ölçümler.....                                    | 18   |
| 2.3.2 Kortikal Kalınlık Ölçümleri.....                            | 21   |
| 2.3.3 Ak-Madde Değişiklikleri.....                                | 23   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                           | 26   |
| 3.1 Katılımcılar.....                                             | 26   |
| 3.2 Nöropsikolojik Değerlendirme.....                             | 26   |

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1 Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR).....                               | 26 |
| 3.2.2. Mini Mental Durum Değerlendirmesi (Mini Mental State Examination-MMSE).....                                | 27 |
| 3.2.3 Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlama Testi (Free and Cued Selective Reminding Test-FCSRT).....                | 27 |
| 3.3 Nöropsikolojik Değerlendirme Göre Katılımcıların Gruplandırılması.....                                        | 27 |
| 3.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü.....                                                                  | 28 |
| 3.5 Bulguların Analizi.....                                                                                       | 28 |
| 3.5.1 Demografik Verilerin ve Nöropsikolojik Ölçütlerin Analizi.....                                              | 28 |
| 3.5.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Analizi .....                                                    | 28 |
| 3.5.2.1 Ön İşleme.....                                                                                            | 28 |
| 3.5.2.2 Volümetrik Ölçümler.....                                                                                  | 29 |
| 3.5.2.3 Kortikal Kalınlık Ölçümü.....                                                                             | 29 |
| 3.5.2.4 Ak-madde Değişikliklerinin Ölçümü.....                                                                    | 29 |
| 3.5.3 Nöropsikolojik Değerlendirmelerin ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının İstatistiksel Analizi ..... | 31 |
| 3.5.3.1 Volümetrik Ölçümleri İstatistiksel Analizi.....                                                           | 32 |
| 3.5.3.2 Kortikal Kalınlık Ölçümleri İstatistiksel Analizi.....                                                    | 32 |
| 3.5.3.3 Ak-madde Hiperintensite Ölçümleri İstatistiksel Analizi.....                                              | 32 |
| 4. BULGULAR.....                                                                                                  | 33 |
| 4.1 Demografik Bulgular.....                                                                                      | 33 |
| 4.2 Volümetrik Ölçümlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....                                                    | 35 |
| 4.2.1 Hipokampal Alt Alan Hacimlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....                                         | 35 |
| 4.2.2 Total Hacimlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....                                                       | 37 |
| 4.3 Kortikal Kalınlık Ölçümlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....                                           | 38 |
| 4.4 Ak-Madde Değişikliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....                                               | 38 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                                                  | 42 |
| 5.1 Volümetrik Ölçümler.....                                                                                      | 42 |
| 5.2 Kortikal Kalınlık Ölçümleri.....                                                                              | 46 |
| 5.3 Ak-Madde Değişiklikleri.....                                                                                  | 46 |
| 5.4 Çalışmanın Sınırlılıkları.....                                                                                | 50 |
| 5.5 Sonuç.....                                                                                                    | 51 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| KAYNAKLAR.....                  | 53 |
| ETİK KURUL KARARI .....         | 69 |
| İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI..... | 72 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                   | 73 |



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: AH tanısı için biyoışaretleyicilerin karşılaştırılması (Molin ve ark. 2017'den değiştirilmiştir).

Tablo 2-2: AH ile ilişkili genler (Vilatela ve ark. 2012'den uyarlanmıştır).

Tablo 2-3: Preklinik evrede AH aşamaları (Sperling ve ark. 2011'den uyarlanmıştır).

Tablo 4-1: Katılımcıların demografik verileri.

Tablo 4-2: BOS biyobelirteçleri mevcut olan G-HKB ve E-HKB hastalarının klinik demografik veriler.

Tablo 4-3: Katılımcıların nöropsikolojik verileri.

Tablo 4-4: Hipokampal alt alan hacimlerinin gruplar arası farkı ( $\text{mm}^3$ ).

Tablo 4-5: Doğrusal regresyon analizi katsayısı ve modelde dahil edilmeyen bölgelerin anlamlılık değerleri.

Tablo 4-6: Ortalama sol ve sağ hipokampus, ak-madde ve total korteks hacimlerinin gruplar arası karşılaştırması ( $\text{mm}^3$ ).

Tablo 4-7: E-HKB ve G-HKB grupları arasında kortikal kalınlık değerleri farkı.

Tablo 4-8: E-HKB ve G-HKB hastalarının ortalama total ARWMC skorları.

Tablo 4-9: ARWMC skorları ve hacimlerin Spearman Korelasyon katsayısı.

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: A) Beta amiloid içeren plaklar B) Hiperfosforile tau proteinleri içeren.

Şekil 2-2: Nöropatolojik değişimin 6 evresi (Braak ve Braak, 1991).

Şekil 2-3: Hipokampal alt alan segmentasyonu.

Şekil 2-4: Pial yüzeyi (kırmızı sınır) ve ak-madde yüzeyi (mavi sınır) arasındaki en kısa mesafe olarak kortikal kalınlık ölçümü gösterimi.

Şekil 3-1: Desikan-Killiany Atlası tarafından parsellenmiş anatomik bölgeler. Üst sıra hemisferi lateral açıdan, alt sıra ise medial açıdan göstermektedir. (Desikan ve ark. 2006'dan alınmıştır).

Şekil 3-2: ARWMC skalasına göre hiperintensitelerin değerlendirilmesi. Her bir çift imaj CT/MR olmak üzere örnek gösterilmiştir. A/B: 1 skor; C/D: 2 skor ve E/F: 3 skor. (Wahlund, 2001'den alınmıştır).

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- A $\beta$ : Amioloid Beta
- AH: Alzheimer Hastalığı
- ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz
- APP: Amioloid Prekursor Protein
- APOE: Apolipoprotein E
- ARWMC: Yaşa Bağlı Ak Madde Değişiklikleri Skalası (Age-Related White Matter Changes)
- BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
- CDR-KTS: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği Kutu Toplamları Skoru
- DTI: Difüzyon Tensor Görüntüleme
- DMN: Olağan Durum Ağı (Default Mode Network)
- E-HKB: Erken Evre Hafif Kognitif Bozukluk
- FCSRT: Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi
- fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
- GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği
- G-HKB: Geç Evre Hafif Kognitif Bozukluk
- GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri
- aHKB: Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk
- EEG: Elektroensefalografi
- FDG-PET: 18-fluorodeoxyglucose
- FDR: False Discovery Rate
- FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

- FS: FreeSurfer
- HKB: Hafif Kognitif Bozukluk
- HH: Huntington Hastalığı
- IWG: Uluslararası Çalışma Grubu
- KBB: Kan Beyin Bariyeri
- KK: Kortikal Kalınlık
- MANCOVA: Multivariate Analysis of Covariance
- MEG: Magnetoensefalografi
- MMSE: Mini-Mental Durum Değerlendirmesi (Mini-Mental State Examination)
- MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- naHKB: Amnestik Olmayan Hafif Kognitif Bozukluk
- NFY: Nörofibriller Yumaklar
- NIA-AA: Ulusal Yaşlanma Enstitüsü - Alzheimer Birliği
- PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
- PH: Parkinson Hastlığı
- PSEN1: Presenilin 1
- PSEN2: Presenilin 2
- SCD-I: Subjective Cognitive Decline Initiative
- SKB: Sübjektif Kognitif Bozukluk
- SPSS: Statistical Package for Social Sciences Software
- TE: Eko Zamanı (Time of Echo)
- TR: Yenilenme Zamanı (Time of Repetition)
- WMH: Ak-Madde Hiperintensitesi (White-matter Hyperintensity)
- vAD: Vasküler demans
- yMRI: Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme

## ÖZET

Femir-Gürtuna, B. (2020). Nörodejeneratif Süreçlerde Nöropsikolojik Ölçütlerin Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme ile İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmanın amacı, Alzheimer hastalığı'nın prodromal evresi de olabilen amnestik Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) tanısı almış bireyler arasında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemi ile yapısal değişiklikleri tespit etmektir. Bu amaçla, epizodik bellek performanslarına göre iki gruba ayrılmış olan HKB hastaları arasında volümetrik, kortikal kalınlık ve ak-madde hiperintensite analizleri gerçekleştirilmiştir.

49 amnestik HKB tanılı birey, bir epizodik bellek testi olan Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi (FCSRT) skorlarına göre erken evre (E-HKB) ve geç evre (G-HKB) olarak iki gruba ayrılmıştır. FreeSurfer (FS) programı ile total ve hipokampal alt alan hacimleri ve kortikal kalınlık değerleri hesaplanmıştır. Ak-madde yapısındaki bozulmalar ise Yaşa Bağlı Ak Madde Değişiklikleri Skalası (ARWMC) ile incelenmiştir. Tüm istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS) kullanılmıştır.

Volümetrik analiz sonuçlarına göre, iki grup arasında ak-madde, total korteks ve sağ ve sol hipokampus hacminde herhangi bir fark bulunmamıştır. Hipokampal alt alan analizleri de iki grup arasında farklılık göstermemiştir. İki grup arasında fark olmasa da doğrusal regresyon analizi hipokampal alt alan hacimlerden sol hipokampal fissür hacmi ile FCSRT skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir, [ $B = -0.39$ ,  $p = 0,006$  ( $<0,05$ )]. Kortikal kalınlık analizi de iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. G-HKB grubunda E-HKB'ye göre sol frontal ( $U = 187$ ,  $p = 0,011$ ) ve sağ frontal ( $U = 197$ ,  $p = 0,022$ ) bölgelerde anlamlı şekilde artmış ak-madde hiperintensiteleri saptanmıştır. Elde edilen bulgular, HKB hastaları içinde bellek bozukluğunun şiddetinin yapısal değişikliklerden daha ön planda ak-madde bozuklukları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, hafif kognitif bozukluk, epizodik bellek, ak-madde hiperintensitesi.

## ABSTRACT

Femir-Gürtuna, B. (2020). Investigation of Neuropsychological Criteria in Neurodegenerative Processes with Structural Magnetic Resonance Imaging. Istanbul University Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Doctoral Thesis. Istanbul.

The aim of the study is to measure morphological changes using the Magnetic Resonance Imaging (MRI) method in individuals diagnosed with Mild Cognitive Impairment (MCI), which is defined as the prodromal stage in the course of Alzheimer's Disease (AD). For this purpose, MCI patients were divided into two groups based on their episodic memory performance and volumetric measures, cortical thickness, and white-matter hyperintensity load were analyzed between two groups.

49 patients diagnosed with amnesic MCI were divided into two groups as early stage (E-MCI) and late stage (L-MCI) of MCI according to an episodic memory test, Free and Clueless Selective Recall Test (FCSRT). Total cortical volume, hippocampal subfield volumes and cortical thickness values were measured using FreeSurfer (FS) program. White-matter hyperintensities were examined with the Age-Related White Matter Changes Scale (ARWMC). Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS) was used for all statistical analyzes.

Volumetric analysis results revealed no difference in total cortex, white-matter and left and right hippocampal volumes between the groups. According to the linear regression analysis, a significant relationship between left hippocampal fissure and FCSRT scores were found, [ $B = -0.39$ ,  $p = 0.006$  ( $<0.05$ )]. For cortical thickness measurements, no difference was observed between groups. L-MCI patients showed significantly increased white-matter hyperintensities in the left frontal ( $U = 187$ ,  $p = 0.011$ ) and right frontal ( $U = 197$ ,  $p = 0.022$ ) regions compared to E-MCI group. These findings show that white-matter hyperintensities might underlie the memory impairment seen in the MCI patients.

Key words: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, episodic memory, white-matter hyperintensity.

.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

En kompleks organımız olan beyin, doğumdan ölüme kadar birçok değişikliğe uğrar. Yaş aldıkça moleküler, hücresel ve vasküler düzeyde olan değişikliklerin yanı sıra, kortikal kalınlık ve beyin hacmi gibi ölçütlerde de değişiklikler izlenir (Peters ve ark. 2006). Bu değişiklikler, bazen normal addedilen değişim sınırlarını aşarak bireyin yaşlarına nazaran daha fazla düzeyde olur. Bunun altında yatan mekanizma büyük bir çoğunlukla *nörodejenerasyondur*. Nörodejeneratif hastalıklar beyin hücrelerinin ilerleyici ve geri dönülmez kaybı ile karakterizedir. Bu hastalık grubunun görülen en sık üyesi Alzheimer Hastalığı (AH)'dır. AH, tipik prezantasyonunda epizodik bellek bozukluğu ile başlayarak sinsice ilerler. Bellek çekirdekli çoğul kognitif bozukluklar, ilerleyen evrelerde günlük yaşam aktivitelerini daha da bozarak nihayetinde hasta terminal döneme erişir. Hastalığın sinsi bir şekilde başladığı prodromal evre, tek veya çoğul kognitif alan bozukluğu ile birlikte hastanın günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya yol açmadığı bir şiddette seyreder. AH'nin prodromal evresi, AH dışı patolojilere bağlı olarak da gelişen "Hafif Kognitif Bozukluk" (HKB) kavramı ile örtüşmektedir. Bu kategorilere dahil edilemeyen ve de subjektif yakınmaları olan hastalar ise "Subjektif Kognitif Bozukluk" (SKB) kategorisine girerler.

AH'nin kesin tanısı ancak otopsi ile mümkündür. Muhtemel tanı ise hasta ve hasta yakını ile yapılan görüşmeler, muayene, nöropsikolojik testler ve laboratuvar bulguları ile konur. Nörodejeneratif hastalıklarda ve özellikle AH'de klinik bulgular başlangıçta seçici olarak yapısal değişikliklere neden olduğundan ve çoğu kez klinik bulgular ve işlevsellik ile paralellik gösterdiğinden, nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar AH tanısında oldukça değerlidir. Tanı koymanın haricinde, preklinik evrenin HKB ve demans evresine dönüşümünü izlemek amacı ile de nörogörüntüleme araçları araştırmaların odağı haline gelmiştir. Bu yöntemler arasında, özellikle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), yüksek spasyal çözünürlüğü sayesinde yapısal değişikliklerin tespiti için çok kuvvetli bir yöntemdir. Birçok MRG çalışması, farklı evrelerdeki AH tanılı/şüpheli hastalardaki yapısal değişiklikleri başarılı bir şekilde göstermiştir.

HKB, sağlıklı yaşlılara göre AH'ye dönüşme riski yüksek bir gruptur. Bu sebeple HKB'den demansa olan progresyonu takip etmek oldukça önemlidir. HKB,

kognitif bozulmanın derecesine göre erken ve geç diye iki kategoriye ayrılmaktadır. Mevcut çalışmanın amacı, HKB hastalarındaki kognitif bulguların şiddetine göre morfolojik değişiklikler gösterip gösterilmediğinin araştırılmasıdır. Bu sebeple, hastalar epizodik belleği ölçen Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi (Free and Cued Selective Reminding Test – FCSRT) performanslarına göre erken evre HKB (E-HKB) ve geç evre HKB (G-HKB) olarak iki gruba ayrılmışlardır. Hastaların volümetrik, kortikal kalınlık ve ak-madde değişiklikleri olmak üzere 3 farklı pencereden yapısal değişiklikleri incelenecektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nörodejeneratif Süreçler

Hayatımız boyunca yapmış olduğumuz tüm faaliyetleri, sinir sistemimizin en küçük yapı taşı olan nöronlar ve nöronların birbirleri ile iletişimi sayesinde sağlıklı bir şekilde gerçekleştiririz. Yaş alırken beynimizde hücresel ve yapısal seviyede bazı değişiklikler meydana gelir ve bunlar belirli bir sınıra kadar normal olarak kabul edilir. Fakat, bazı durumlarda bu değişiklikler bireyin akranlarına göre çok daha fazla olup, zaman içinde gündelik hayat üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Bu değişimin sebeplerinden en önemlisi *nörodejenerasyondur*. Nörodejenerasyonun yol açtığı nörodejeneratif süreçler, sinir hücrelerinin ilerleyici olarak yapısal ve fonksiyonel kaybı ile seyreden ve bu kayba bağlı sinir sistemi fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanan bir hastalıklar grubudur (Przedborski ve ark. 2003). Bu gruptaki her bir hastalıkta, bozulma sonucunda motor, bilişsel, davranışsal ve emosyonel semptomlar ortaya çıkmaktadır (Levenson ve ark. 2015). Grubun en sık görülen üyesi olan Alzheimer Hastalığı (AH)'nı Parkinson Hastalığı (PH), Huntington Hastalığı (HH) ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) takip eder.

Nörodejeneratif hastalıkların sebebi multifaktöryeldir. Genetik ve epigenetik faktörler ile birlikte (Fenoglio ve ark. 2018) çevresel ve bireysel faktörler nörodejenerasyona yatkınlık sağlamaktadır (Nixon, 2006; Cruz-Haces ve ark. 2017). Yaş, birçok nörodejeneratif hastalık için risk teşkil etmektedir (Hou ve ark. 2019). 2015 yılında Birleşmiş Milletler'in raporuna göre Dünya'daki 60 yaş üzeri nüfusun önümüzdeki 35 senede 2 katına çıkarak 2,1 milyara ulaşacağı tahmin ediliyor (Wyss-Coray, 2016). Dünya'da yaşlı nüfus oranındaki artış ise nörodejeneratif hastalıkları insan hayatında bir tehdit unsuru konumuna getirmiştir.

Normal yaşlanmaya bağlı olarak sinir sisteminde bazı değişiklikler meydana gelir. Bu değişimler heterojen bir yapıya sahiptir. Genel olarak yaşlı bireylerin hareketleri yavaşlar, kasları eski gücünü yitirmeye başlar. Buna bağlı duruş ve dengede belirgin değişiklikler meydana gelir. Buna ek olarak, duyu organlarının performansı da eskiye göre azalır. Görme ve işitme problemleri en sık görülen durumlardır. Yaşlılıkta nöral sistemdeki değişiklikler sonucu akılda tutma, hatırlama gibi bellek süreçlerinde bozulmalar meydana gelebilir. Ağırlıklı olarak dikkatte, muhakeme yeteneğinde,

yürütücü işlevlerde ve epizodik bellekte bozukluklar görülürken (Nyberg ve ark. 2012), dilsel süreçler genelde stabil kalır. Bu değişikliklere rağmen kimi zaman birey kendi hayatını sağlıklı bir şekilde idame ettirebilirken, kimi zaman da sosyal, işlevsel ve mesleki faaliyetleri üzerinde gözle görülür bir etkisi olur. Her unutkanlığın altında nörodejeneratif süreçler olmadığı gibi, nörodejeneratif süreçlerin de en başında unutkanlık görülmeyebilir. Bu noktada, yakınmaların altında yatan sebebin araştırılması oldukça önemlidir.

Sağlıklı yaşlanmanın bir parçası olarak, yaşla beraber beyin yapısında da birtakım değişiklikler meydana gelir. Örneğin, gri madde hacminde bir miktar azalma olur. Bu azalma normal olup, büyük miktarda hücre kaybı yaşanmaz. Hacim kaybı özellikle frontal ve parietal loblarda baskındır (Resnick ve ark. 2000; Scallie ve ark. 2003). Kortikal alanlara ek olarak subkortikal yapılarda da yaşa bağlı hacim kaybı Normal yaşlanmanın aksine, nörodejeneratif süreçlerde tahribat yaygın olup nöronlar sağlıklı çalışamaz ve birbirleri ile iletişim kuramaz hale gelirler. Bunun sonucunda da semptomlar ortaya çıkar ve birey ilerleyici nöral kayıp sonucu bir süre sonra bağımsız yaşayamaz hale gelir. Nörodejeneratif hastalıklarda semptomlar ortaya çıkmadan uzun yıllar önce beyinde bazı değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (Bateman ve ark. 2012). Günümüzde bu değişiklikler farklı nörogörüntüleme yöntemleri ile monitörize edilebilmektedir. Yapılan bir görüntüleme çalışmasında, bilişsel yakınması olmayan 50-102 yaşları arasında 296 katılımcının neredeyse hepsinde AH'nin biyoişaretleticilerinden olan tau protein birikimi görülmüştür (Elobeid ve ark. 2016). Ayrıca aynı çalışmada, 90 yaş civarı katılımcıların beyin hacimlerinin 50 yaş grubuna göre %11 daha az olduğu bulunmuştur. Bilişsel problemi olmayan ya da Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) tanısı almış bireylerin bir kısmında da beyinde patolojik düzeyde tau birikimlerine rastlanmaktadır (Jack ve ark. 2016). Bu değişimler sadece AH ile sınırlı değildir. Benzer şekilde sık görülen nörodejeneratif süreçlerden biri olan PH'de de hastalık belirtileri ortaya çıkmadan onlarca yıl önce beyinin yapısında ve metabolizmasında değişiklikler meydana gelir (Pyatigorskaya ve ark. 2014).

Nörodejeneratif hastalıkların şifa ile sonlanmasını sağlayacak bir tedavisi bulunmamaktadır. Kullanılan ilaçlar semptomları azaltmayı ve hastalığın seyrini yavaşlatmayı hedeflemiştir. Nörodejeneratif süreçlerde, özellikle grubun en sık görülen üyesi olan AH'de hastalık semptomları ortaya çıkmadan uzun yıllar önce nöral alt

yapıda değişiklikler meydana geldiği göz önünde bulundurulursa, normal yaşlanmaya bağlı değişiklikler ile nörodejenerasyona bağlı değişiklikler arasındaki çizgiyi net olarak anlamak ve ilerleyici kayıpları mümkün olabilecek en erken evrede tespit edip hastalığın ilerlemesini engelleyecek şekilde süreci yönetmek oldukça önemlidir.

Nörodejeneratif demanslar, sinir hücrelerinin progresif ve geri dönülemez kaybı sonucu nöronların yapısal ve işlevsel olarak bozulması sonucu sinsice ortaya çıkar. Bunun sonucunda günlük yaşam aktivitelerini (GYA) etkileyecek bir yelpazede seyreden ilerleyici semptomların görülür. Dejenerasyona bağlı olmayan demanslar ise travma, metabolik, toksik, beslenme kaynaklı olup genellikle erken yaşta başlar ve altta yatan sebep ortadan kaldırılınca iyileşme gösterir (Ghosh, 2010). Nörodejeneratif demansın yaklaşık %60-80'lik kısmını AH oluşturur ve geriye kalan yüzdelikte AH'nin eşlik etmediği vasküler demans (vAD), Frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demans gibi diğer demans türleri vardır. (Barker ve ark. 2002).

## 2.2. Alzheimer Hastalığı

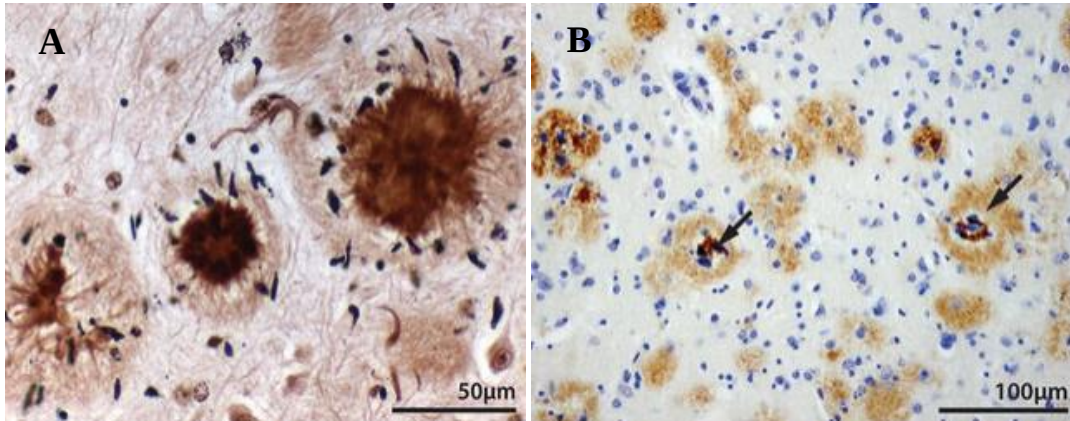
AH, 1906 yılında Alois Alzheimer isimli Alman doktor tarafından davranış ve bellek sorunları olan bir hastasının (Aguste D.) ölümünden sonra beyninin incelemesi üzerine tanımlanmıştır (Maurer ve ark. 1997). Bu inceleme sonucu hücrenin içinde ve dışında birikimlere rastlanmış ve hastanın yaşadığı kognitif sorunlar bu postmortem bulgular ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde demansın en sık görülen üyesi olan AH sinsice başlayan, ilerlemenin yavaş olduğu, bireyde bellek bozukluğu merkezli çoğul kognitif bozukluğun günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya yol açan ve bu bozukluğun muayenede saptanabiliyor olduğu bir durumdur (Wilson ve ark. 2002). AH'nin tipik formu tau patolojisi ile paralellik göstererek medial temporal yapılardan başlar. Bu hasar sonucu, zamanla kişisel hatıralardan ve anılardan oluşan bir bellek türü olan epizodik bellekte bozulmalar ortaya çıkar.

Demans şüpheli bireyler her ne kadar günlük hayattaki yakınmalarından ötürü muayeneye başvursalar da, hastalığın nörodejeneratif bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulunca, semptomlar ortaya çıkmadan uzun yıllar önce hücresel seviyede bazı değişiklikler meydana geldiği bilinmektedir (Beason-Held ve ark. 2013). AH'de aksonlar ve sinapslar geri dönüşümsüz hasara uğrar. Nöral transport hasarı bellek, dikkat ve öğrenme başta olmak üzere birçok bilişsel ve davranışsal fonksiyonları etkiler.

Bu sorunlara ek olarak, hastalığın ciddi bir ekonomik boyutu da söz konusudur. 2015 senesinde Amerika Birleşik Devletleri'nde AH'nin maaliyeti 195 milyar \$ iken 2050'de bu miktarın 770 milyar \$ olacağı tahmin ediliyor (Alzheimer's Association, 2019). Mevcut tedaviler, AH geri dönüşümü olmayan bir hasara yol açtığından dolayı semptomları azaltmayı ve hastalığı gidişatını yavaşlatmayı hedefler. Bu sebepten ötürü de hastalığı erken evrelerde saptamak hastalıkla mücadelenin ve güncel araştırmaların merkezi haline gelmiştir.

### 2.2.1. Alzheimer Hastalığı'nda Biyoişaretleyiciler

Önceleri sadece klinik testler ve otopsi ile tanı konurken, günümüzde biyoişaretleyicilerin tespiti ile laboratuvar bulguları tanı koymanın kaçınılmaz bir parçası olmuştur (Albert ve ark, 2011). AH için kabul edilen 2 biyoişaretleyici mevcuttur. Bunlardan biri Amiloid beta ( $A\beta$ ); yani hücre dışında bulunan -ekstraselüler- senil plaklar, diğer ise hücre içinde bulunan -intraselüler- protein olan Tau birikimi sonucu ortaya çıkan nörofibriler yumaklardır (NFY) (Bkz. Şekil 2-1).



**Şekil 2-1: A) Beta amiloid içeren plaklar B) Hiperfosforile tau proteinleri içeren nörofibriler yumaklar (Kumfor ve ark. 2017'den alınmıştır).**

Amiloid prekürsör proteini (APP), sinapslarda bulunan bir transmembran proteinidir. APP önce  $\beta$ -sekretaz, daha sonra da  $\gamma$ -sekretaz tarafından kesilerek 38, 40 ve 42 aminoasid uzunluğunda kesilir (Özpak ve ark. 2017). Sağlıklı beyinlerde bu protein temizlenir ve atılır; fakat atılamadığı durumlarda hücrelerin arasında birikerek nöronların yapısını ve faaliyetlerini bozar. Tam olarak sebebi bilinmese de  $A\beta_{42}$ 'nin yanlış veya fazla katlanması sonucu beyinde biriktiği düşünülmektedir (Ashraf ve ark. 2014).  $A\beta_{42}$  diğer türlere göre daha yapışkan olduğundan dolayı plakları oluşturma

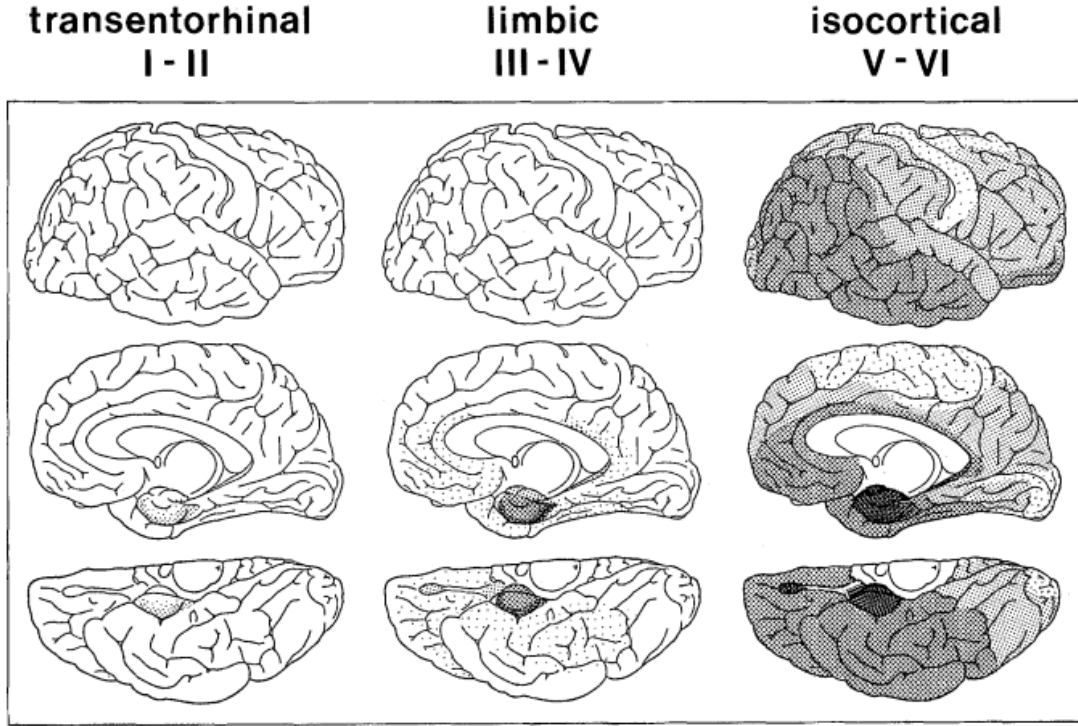
olasılığı daha yüksektir. Parçalanamayan ve vücuttan atılamayan bu plaklar yavaş yavaş beyinde birikir. Bu birikim, nörodejeneratif süreçlere yol açan *amiloidoza* neden olur.

Intraselüler bir protein olan tau ise, normalde hücrenin iskeletinin sabit durmasından sorumlu olan mikrotübülleri oluşturan ve nöroplastisitede rol oynayan bir proteindir. Tau, aksonun hayatiyetini sağlayan ve akson boyunca terminaline besin maddelerinin taşınmasında rol oynayan hücre içi proteindir. Normal şartlarda tau fosforilize olduktan sonra fosfatazlar aracılığı ile defosforile olur. Fakat, AH gibi durumlarda taunun defosforile olamaz ve tau hiperfosforilizasyonu meydana gelir. Tau böylece mikrotübüllere bağlanamaz ve proteinler kendilerine bağlanarak filamentlerde toplanır (Saka, 2009). Bunun sonucunda mikrotübüllerin yapısını bozarak nöronlara zarar verir. Bu durum beynin en plastik, en değişime açık yeri olan limbik sistemde başlar ve ilk klinik bulgu olarak bellek bozukluğu görülür. Plastisiteye en dirençli yerler olan birincil motor ve görme yerlerinde ise tutulmaz. Ancak, çok nadiren felç ya da beyin kaynaklı körlük durumu görülebilir. Tau, AH dışında Parkinsonizm, Frontotemporal demans gibi başka nörodejeneratif süreçlerde de görülür (Saka, 2009).

Nöroanatomik çalışmalar demansın derecesi ile NFY sayısı arasında bir ilişki bulmuşlardır (Brion, 1998). NFY sayısı ve yayılımı arttıkça, demansın derecesi de artmaktadır. Yumakların tuttuğu lokasyon ile hastalık seyri arasında da bir ilişki vardır. Bundan yola çıkarak nöropatolojik değişim Braak tarafından 6 aşamaya ayrılmıştır (Braak ve Braak, 1991). NFY ilk olarak entorinal korteks ve temporal korteks arasında bulunan transentorinal kortekte görülür. İlk iki aşamada bireyde herhangi bir semptom ortaya çıkmaz. 3. ve 4. aşamalarda yumakların entorinal kortekte ve hipokampusta çok belirginleşmeye başlaması ile beraber semptomlar klinik tanı koymaya yeterli hale gelirler. En son aşamalar olan 5-6. aşamalarda ise nöropatoloji neokortekse yayılır ve birey tam olarak AH tanısı alır (Bkz. Şekil 2-2).

AH'nin nöral mekanizmasına dair kabul gören hipotezlerden biri "Amiloid Kaskad Hipotezi"dir. Bu görüşe göre, AH'de görülen nörodejenarasyonun en temel nedeni APP'den meydana gelen A $\beta$ 40 ve A $\beta$ 42 peptidlerinin beyinde birikmesidir. A $\beta$ 42, özellikle hastalığın erken evrelerinde artar. Hücre dışı plaklarda A $\beta$  birikmesi sonucu sinaptik disfonksiyon olur. Yaklaşık 10-15 yıl sonra da tau proteinleri anormal fosforillenerek yumaklar şeklinde birikmeye başlar. Hastalık seyrinde kognitif bulgular belirginleştğinde amiloid birikimi hemen hemen satürasyona ulaşmıştır. Buna karşılık

linik belirtilerin ortaya çıkması ile tau patolojisinin limbik sistem dışına çıkması arasında bir ilişki vardır ve patoloji yayıldıkça klinik bulgular da artar ve şiddetlenir (Jack ve ark. 2010). Günümüzde plaklar ve yumaklar üzerinden etki eden tedavi denemeleri sürmektedir.



Şekil 2-2: Nöropatolojik değişimin 6 evresi (Braak ve Braak, 1991).

### 2.2.2. Alzheimer Hastalığı'nın Tanısı

Her ne kadar AH'nin kesin tanısı ancak birey öldükten sonra otopsi ile konsa da (Braak ve Braak, 1991), muhtemel klinik tanı için geniş kapsamlı bir değerlendirme yapılır. Bu kapsamda hem hastadan hem de hasta yakınından alınan öyküye (anamnez), psikiyatrik değerlendirmeye, nöropsikolojik testlere ve fiziksel muayeneye ihtiyaç duyulmaktadır. Klinikte yaygın olarak kullanılan iki farklı tanı kriteri vardır. Bunlardan bir tanesi Ulusal Yaşlanma Enstitüsü - Alzheimer Birliği (National Institute on Aging-Alzheimer's Association, (NIA-AA)) ve diğeri Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group-IWG)'dur.

NIA-AA, ilk kez 1984 yılında AH'nin klinik tanısı için bazı kriterleri belirledi ve bu kriterler 27 sene boyunca geçerli oldu. Bu yıllarda tanı konabilmesi için semptomların klinik olarak belirli bir şekilde görülmesi gerekiyordu. Kriterlerde 2011 senesinde değişiklik yapılarak, AH farklı evrelere ayrıldı ve biyoişaretleyiciler kriterlere

dahil edildi (McKhann ve ark. 2011). 1984 senesindeki kriterler AH'nin sadece son evresine yer verirken, güncellemeler ile prelinik AH, HKB ve AH tipi demans olarak 3 farklı evreye ayrıldı. Ayrıca, güncellenen kriter ile AH tipi demans ile AH tipi olmayanlar demans türleri arasındaki benzerlikler ve farklılıklar daha net anlaşıldı. Güncellenmiş NIA-AA'ya göre AH kaynaklı olsun olmasın, ilk olarak demans tanısı koymak için aşağıdaki kriterler belirlenmiştir (McKhann ve ark. 2011):

1. İş/günlük hayatta yapılan aktivitelerde performans kaybı; ve
2. Daha önce sergilenen performans nazaran işlevsel düşüş; ve
3. Majör psikiyatrik rahatsızlık ve deliryum gibi durumlarla açıklanamıyor olması;
4. Bilişsel bozulmalar, hasta ve hasta yakınından alınan bilgilerin, objektif nöropsikolojik testlerin sonucuyla beraber değerlendirilmesi üzerine belirlenir.
5. Bilişsel ve davranışsal bozulmalar aşağıdaki maddelerin en az iki tanesinin kapsamaktadır:
  - a) Yeni bilgileri öğrenmede ve hatırlamada güçlük çekmek;
  - b) Kompleks görevlerde akıl yürütme ve bu süreçle başa çıkmada zorluk yaşamak;
  - c) Görsel-mekansal yetilerde zorluk çekmek;
  - d) Dilsel süreçlerde bozulma yaşamak; ve
  - e) Kişilikte, davranışta ve tutumda değişiklikler olması.

Yukarıda belirtilmiş olan demans kriterlerinden yola çıkarak AH tipi demans için 3 farklı terminoloji belirlenmiştir:

1. Muhtemel AH tipi demans;
2. Olası AH tipi demans;
3. Patofizyolojik bulgular ile Muhtemel/Olası AH tipi demans.

Muhtemel AH tipi demans ve Olası AH tipi demans klinik amaçlı kullanılırken; Patofizyolojik bulgular ile Muhtemel/Olası AH tipi demans daha çok araştırma amacıyla kullanılır.

NIA-AA kriterlerine ek olarak, Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group – IWG) kriterleri de kullanılmaktadır. İlk kez 2007 senesinde belirlenen bu kriterler ile AH tanısının prodromal evrede konmasını hedeflemiştir. 2014 senesinde ise kriterler güncellenerek 2. versiyon (IWG-2) kullanılmaya başlanmıştır. Yeni

versiyondaki en önemli değişim, hastalığın tüm evrelerinde patofizyolojik işaretleycilerin kullanılmasıdır (Molin ve Rockwood, 2016). Burada prelinik evre ikiye ayrılır (Bkz. Tablo 2-1). İlk grup olan “AH için asemptomatik ve risk altında” grubunda bilişsel yakınmalar görülmezken, patolojik değişimlere rastlanabilir. İkinci grup olan “preseptomatik AH” de ise bilişsel yakınmalar gözlemlenmez, fakat bu bireyler otozomal dominant geçişli mutasyon taşımaktadırlar. Klinik evrede ise AH tipik ve atipik olarak ikiye ayrılır. Tipik AH epizodik bellek bozukluğu ile karakterizedir. Atipik formunda ise bellek bozukluğu birincil semptom değildir. Daha ziyade, bellek dışı alanlarda bozulmalar görülür.

**Tablo 2-1: AH tanısı için biyoişaretleycilerin karşılaştırılması (Molin ve ark. 2017'den değiştirilmiştir).**

| Kognitif Kriter          |                        | Biyoişaretleyici Kriter                               |                    |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|
| Preklinik Evre           |                        |                                                       |                    |
| IWG-2                    |                        |                                                       |                    |
| Aseptomatik ve AH riskli | Bozulma yok            | AH biyoişaretleyicileri                               |                    |
| Preseptomatik AH         | Bozulma yok            | AH otozomal dominant mutasyon/diğer genler            |                    |
| NIA-AA                   |                        | AB Biyoişaretleyici                                   | Bozukluk belirtici |
| 1. Evre                  | Bozulma yok            | +                                                     | -                  |
| 2. Evre                  | Bozulma yok            | +                                                     | +                  |
| 3. Evre                  | Hafif kognitif bozulma | +                                                     | +                  |
| Klinik Evre              |                        |                                                       |                    |
| IWG-2                    |                        |                                                       |                    |
| Tipik/Atipik AH          | Klinik fenotip         | AH biyoişaretleyicileri/AH otozomal dominant mutasyon |                    |
| NIA-AA                   |                        | AB Biyoişaretleyici                                   | Bozukluk belirtici |
| AH'ye bağı HKB           | HKB                    | İleri evrelerde +                                     | İleri evrelerde +  |
| AH tipi demans           | Demans                 | İleri evrelerde +                                     | İleri evrelerde +  |

NIA-AA: Ulusal Yaşlanma Enstitüsü - Alzheimer Birliği; IWG-2: Uluslararası Çalışma Grubu-2.

### 2.2.3. Alzheimer Hastalığı'nın Genetik Alt Yapısı

AH'nin bilinen spesifik bir nedeni olmamasına karşın, kalıtsal ve çevresel faktörlerin süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. AH, başlama yaşına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı AH 65 yaşından önce başlar ve vakaların yaklaşık %1-5'ini oluşturur. Genelde ailesel olup otozomal dominant geçişlidir. Geç başlangıçlı AH'ye ise sporadik AH denir ve 65 yaşından sonra ortaya çıkar. Her iki AH türü için de bilinen 4 gende meydana gelen mutasyonlar vardır. Vilatela ve arkadaşları, 2012'den uyarlanmış genetik mutasyonlar Tablo 2-2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2-2: AH ile ilişkili genler (Vilatela ve ark. 2012'den uyarlanmıştır).**

| Gen Sombölü  | Protein          | Kahtım Türü       | Başlangıç Yaşı | Katılımsal Aktarım Oranı |
|--------------|------------------|-------------------|----------------|--------------------------|
| <b>APP</b>   | Amiloid Beta A4  | Otozomal Dominant | 40-60          | ≤ %5                     |
| <b>PSEN1</b> | Presenilin-1     | Otozomal Dominant | 30-58          | ≥ %50-70                 |
| <b>PSEN2</b> | Presenilin-2     | Otozomal Dominant | 45-88          | ≤ %1                     |
| <b>APOE</b>  | Apolipoprotein E | Risk Faktörü      | 40-90          | Risk Faktörü             |

APP: amiloid prekürsör protein; PSEN1: presenilin 1; PSEN2: presenilin 2

APOE: apolipoprotein E.

Ortalama 40-50 yaşları civarında başlayan ailesel AH'den 21. kromozomda bulunan amiloid prekürsör protein'i (APP), 14. Kromozomda bulunan presenilin 1 (PSEN1) ve 1. Kromozomda bulunan presenilin 2 (PSEN2) genleri sorumludur. Bu mendelyen mutasyona sahip bireyler kesin olarak hayatlarının bir döneminde AH tanısı almaktadır.

AH için ise bilinen en güçlü genetik risk faktörü Apolipoprotein E (APOE) geni varyasyonlarıdır. APOE, aslen karaciğer ve beyinde üretilen bir proteindir ve bu geninin E2, E3 ve E4 diye adlandırılmış üç alleli vardır. E2 alleli taşımak AH riskini azaltırken, E4 alleli taşıyan bireyler risk altındadırlar. E4 allelinin 2 kopya olması, hastalığın başlangıç yaşını 6-7 seneye öne çekmektedir (Corder ve ark. 1993; Murman ve ark. 1996).

#### 2.2.4. Alzheimer Hastalığı'nın Prevalansı ve Risk Faktörleri

Dünya'da yaklaşık her 3 saniyede bir demans tanısı konmaktadır. Dünya'da demans tanısı ile yaşayan yaklaşık 24 milyon insan varken, 2050'de bu sayının 4 katına çıkacağı tahmin ediliyor (Reitz ve Mayeux, 2014). Hastalığın görülme sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. 2005 senesinde yapılan bir araştırmada, 60 yaşındaki bireylerde demans prevalansı Kuzey Amerika'da %6,4, Batı Avrupa'da %5,4, Latin Amerika'da %4,9 ve Çin'de %4 olarak bulunmuştur (Ferri ve ark. 2005).

AH için genetik yatkınlığa ek olarak bazı risk faktörleri de vardır. Yaş, bu faktörlerin başında gelmektedir. Her ne kadar AH'nin direkt sebebi olmasa da, ileri yaş risk teşkil etmektedir ve hastalık prevalansı yaşla beraber artmaktadır. 65 yaşından itibaren AH'nin görülme riski her 5 senede bir 2 katına çıkmaktadır (Corrada ve ark. 2010). 11 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada, 65 yaş üzeri bireylerde tüm demansların prevalansı %6,4, vAD prevalansı %1,6 AH prevalansı ise %4,4 olarak bulunmuştur (Launer ve ark. 2000). Bir diğer risk faktörü ise cinsiyettir. AH tanısı olan

her 3 bireyden 2'si kadınlardan oluşuyor (Alzheimer's Association, 2017). Bu durumun muhtemel sebebi ise kadınların yaşam süresinin erkeklere nazaran daha yüksek olmasıdır (Mielke, 2018).

AH için genetik olmayan risk faktörleri de vardır. Bunlardan biri serebrovasküler değişikliklerdir. Damar tıkanması sonucu oluşan hücre kayıpları ve ak-madde yapısında olan değişiklikler demans riskini artırmaktadır (Reitz ve Mayeux, 2014). Tip II diyabetin de AH riskini 2 kat artırdığı bilinmektedir (Jayaraman ve Pike, 2014). Sebebi tam olarak bilinmese de diyabet muhtemelen serebrovasküler değişimlere yol açarak AH riskini artırmaktadır. Bunun haricinde sigara kullanımı, obezite, yüksek tansiyon gibi durumlar da AH için risk oluşturmaktadır. İngiltere'de 6582 bireyle yapılan ve 11 yıl süren boylamsal bir çalışmada, artmış kilonun ya da abdominal obezitenin demans riskini artırdığı bulunmuştur (Ma ve ark. 2020). Sigara kullanan ve kullanmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, günde 2 paket ve üzeri sigara tüketenlerin demansa yakalanma riski, sigara kullanmaya göre çok daha fazladır (Rusanen ve ark. 2011). Bu faktörlerin yanı sıra eğitim eksikliği, işitme ve görme kaybı, sosyal izolasyon ve fiziksel hareket azlığı gibi durumlar da demans için risk teşkil etmektedir (Livingston ve ark. 2017). 1985-2010 yılları arasında eğitim ve demans arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaları tarayan bir çalışmada (Sharp ve Gatz, 2011), taranan çalışmaların %58'inde düşük eğitim seviyesinin demans riskini artırdığı bulunmuştur. 2020 senesinde Livingston ve arkadaşları tarafından yapılan güncel bir araştırmada ise, daha önce bulunan risk faktörlerine ek olarak 3 yeni faktör daha eklenmiştir: hava kirliliği, travmatik beyin hasarı ve alkol tüketimi (Livingston ve ark. 2020). Özellikle yol kenarlarında yaşayanların demans tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Cacciottolo ve ark. 2017; Chen ve ark. 2017). Hava kirliliğinin, amiloid birikimine yol açarak demansa yol açtığı düşünülmektedir. Haftada 21 ünite alkol tüketenlerin haftada 14 ünite tüketenlere göre demans risklerinin %17 arttığı ve ayrıca alkolün hipokampus yapısını bozduğu bulunmuştur (Livingston ve ark. 2020).

#### **2.2.5. Alzheimer Hastalığı'nda Epizodik Bellek**

AH seyrinde tipik başlangıçta ilk olarak epizodik bellek bozukluğu ortaya çıkar. Buna ek olarak dilsel süreçlerde, işler bellekte, yürütücü işlevlerde ve dikkat ve görsel – mekânsal fonksiyonlarda bozulmalar da olabilir. Gerek hangi alanda bozulma olduğunu

tespit etmek, gerekse bellek yakınması yaşayanları sağlıklardan ayırmak ve hastalık şüpheli bireyleri sınıflandırmak için nöropsikolojik testlere başvurulur.

Epizodik bellek hem normal yaşlanma sürecinde hem de AH’de ilk etkilenen bellek türüdür (Tromp ve ark. 2015). Bilgiyi organize eden frontal bölgeler, epizodik belleğin depolanmasında ve geri çağrılmasında rol alan temporal yapılar ile beraber çalışarak sağlam bir bellekten sorumludurlar (Kramer ve ark. 2005). Yapılan birçok boylamsal çalışma, epizodik bellek bozukluğunun AH tipi demans ya da HKB tanısı konmadan çok daha uzun yıllar önce ortaya çıktığını göstermiştir (Howieson ve ark. 1997; Bäckman ve ark. 2001). AH seyrinde görülen epizodik bellek bozukluğunun altında azalmış gri ve ak-madde hacmi ve sinaptik bağlantılarda bozulma olduğu bilinmektedir (Tromp ve ark. 2015).

#### **2.2.6. Preklinik Evreden Alzheimer Hastalığı’na**

AH’nin seyri göz önünde bulundurulunca, bu spekturumda preklinik evre olarak nitelendirilen ve değişen oranda bilişsel yakınmaların görüldüğü bir grup vardır. Preklinik evrede, bireyler basit yakınmalar sebebi ile veya başka nedenler ile kliniğe başvurduklarında yapılan muayene sonucu klinik olarak tanı alamaz, fakat AH patolojisine ait bir biyoişaretleyici mevcuttur. Preklinik AH için NIA-AA tarafından 3 belirlenen 3 farklı evre (Sperling ve ark. 2011) Tablo 2-3’de gösterilmiştir. Preklinik evre “Aseptomatik amiloidoz” denen, PET bulgularında yükselme ve BOS’da düşük Aβ1-42’nin görüldüğü bir evre ile başlar. İlk aşamada herhangi bir davranışsal bulgu mevcut değildir. 2. evre olan “Amiloidoz ve nörodejenerasyon evresinde” ise BOS’da yüksek tau, PET bulgusunda hipometabolizma ve yapısal Manyetik Rezonan Görüntüleme’de (yMR) kortikal inceltme ve hipokampal atrofi gözlemlenir. Son evrede ise kognitif testlerde performans kaybı gözlenir, fakat bu bulgular daha HKB tanısı koymak için yeterli değildir. Yapılan boylamsal çalışmalar ile de gösterilmiştir ki, bu son evredeki hafif kognitif düşüş, nöropsikolojik testler ile ölçülebilme seviyesine gelmeden çok daha önce başlar.

AH’ye dönme riski yüksek olan ve hastalık ile ilişkilendirilmiş ama klinik olarak demans tanısı almaya uygun olmayan 2 tip bozukluk vardır: Sübjektif Kognitif Bozukluk (SKB) ve Hafif Kognitif Bozukluk (HKB). Yapılan araştırmalara göre, sağlıklı bireylere nazaran bazı bireylerin AH’ye dönme riski çok daha yüksektir (Tandetnik ve ark. 2015). Bu sebepten dolayı, demansın gelişimini anlamak ve erken

evrelerde tanı koyma açısından yüksek risk taşıyan gruplarla çalışmak oldukça önemlidir.

**Tablo 2-3: Preklinik evrede AH aşamaları (Sperling ve ark. 2011'den uyarlanmıştır).**

|                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aşama 1</b>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Asemptomatik amiloidoz</b><br>* Yüksek PET amiloid<br>* CSF'de düşük A $\beta$ 1-42                                                                                                                                |
| <b>Aşama 2</b>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Amiloidoz + Nörodejenerasyon</b><br>* FDG-PET/fMRI'da nöral disfonksiyon<br>* CSF'de yüksek tau/p-tau<br>* yMR'da kortikal inceltme/hipokampal atrofi                                                              |
| <b>Aşama 3</b>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Amiloidoz + Nörodejenerasyon + Sübjektif kognitif bozukluk</b><br>* Kognisyonda eskiye göre belirgin azalma<br>* Zorlayıcı kognitif testlerde düşük performans<br>* HKB tanısı almak için kriterleri karşılamaması |

**HKB**  **AH tipi demans**

### 2.2.7. Sübjektif Kognitif Bozukluk

1982 yılında Reisberg ve arkadaşları, AH'nin klinik seyrini 7 farklı evrede tanımlamıştır:

1. Bilişsel yakınmanın olmadığı evre;
2. Çok hafif kognitif yakınma;
3. Hafif kognitif bozukluk;
4. Orta seviye hafif kognitif bozukluk;
5. Şiddetliye yakın kognitif bozulma;
6. Şiddetli kognitif yakınma; ve
7. Çok şiddetli kognitif yakınma.

Zaman içinde farklı isimler ile anılan ve günümüzde SKB olarak bilinen bozulma, bireylerin nöropsikolojik testlerden bağımsız olarak, bilişsel olarak eskisinden farklı bir performans sergilediklerini belirttikleri bir durumdur (Studart-Neto ve Nitrini, 2016). SKB, Reisberg'in sınıflandırmasında “çok hafif kognitif yakınma” olan 2. kategoriye denk gelmektedir.

SKB, normal kognitif fonksiyonlar ile HKB olarak bilinen, bir ya da birden fazla kognitif alanda bozulmanın görüldüğü hastalık grubu arasındaki bir evredir (Crowe ve ark. 2006). Bu bireyler hafif düzeyde unutkanlık, bilişsel performanslarında eskiye göre bozulma gibi basit yakınmalar ile kliniğe başvururlar. Bu yakınmalar objektif testler ile saptanamadığı için “sübjektif” olarak nitelendirilir. 2012 senesinde Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) isimli bir grup araştırmacı tarafından SKB tanısı koymak için bazı kriterler belirlenmiştir (Jessen ve ark. 2014). Bunlardan ilki, bireyin önceki performansına göre bilişsel kapasitesinde azalma olduğunu belirtmesi ve bu durumun akut başka bir duruma bağlı olmamasıdır. İkinci kriter ise, standardize bilişsel testlerde akranlarına kıyasla normal bir performans sergilemesidir. Hariç tutulduğu kriterler ise HKB, prodromal AH veya demans tanısı almış olmak ve bilişsel bozulmanın psikiyatrik/nörolojik bir duruma bağlı olmasıdır. Bu kriterleri karşılayan bireyler SKB tanısı almaya uygundur. HKB ve AH gibi daha ileri evrelerin tanısı için birçok farklı testin yanı sıra sıklıkla Mini-Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) kullanılsa da, SKB için belirli bir test yoktur. SKB’yi sağlıklı bireylerden ve HKB’den ayırmak için farklı nöropsikolojik testler kullanılmaktadır.

AH ile ilişkili olan artmış neokortikal A $\beta$ , azalmış beyin glükoz metabolizması ve azalmış kortikal hacim gibi biyoişaretleyiciler eğer altta yatan patoloji AH patolojisi ise, HKB gibi evrelerde de görülmektedir (Buckley ve ark. 2015). Literatürde SKB şüpheli bireylerde biyoişaretleyicilerin HKB ve AH’ye nazaran değişkenlik gösterdiği bulunsu da çalışmalar SKB ve sağlıklı ayrımı için yeterli olmadığını göstermiştir (Colijn ve Gorssberg, 2015). Bazı nörogörüntüleme çalışmalarında ise SKB tanılı bireylerde sağlıklı akranlarına göre yapısal farklılıklar olduğu gösterilmiştir. (Chao ve ark. 2006).

Epidemiyolojik çalışmalara göre SKB’nin görülme sıklığı yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. 65 yaş ve altı bireylerde görülme sıklığı %20 civarındayken, bu oran 65 yaş üzeri için %50’lere çıkmaktadır (Si ve ark. 2020). Tüm HKB tanılı bireyler daha ileri evre demansa dönüşme bile, amiloid beta ve tau gibi BOS biyoişaretleyicilerin AH’ye dönüşmede rol oynadığı düşünülmektedir. Kognitif yakınmaların bazen nöropsikolojik testler ile ölçülemeyişi bu durum, preklinik evrede AH için semptomatik gösterge olarak kabul edilmektedir. Muhtemelen SKB tanısını destekleyen ve SKB’yi diğer demanslardan ayıran net bir ayrım olmadığından dolayı literatürde bu heterojen gruba dair farklı sonuçlar bulan çalışmalar vardır.

### 2.2.8. Hafif Kognitif Bozukluk

İlk kez 1988 yılında Reisberg ve arkadaşları tarafından tanımlanan HKB, bellek ve diğer kognitif alanlarda bir veya birden fazla bozulmanın mevcut olup, normal yaşlanmaya bağlı kognitif zayıflamalar ile demans arasındaki geçiş evresi olarak adlandırılan bir patolojidir. Bireylerdeki bu bozulmalar kişiler ve yakınları tarafından farkedilebilirken, demans tanısı alma kriterlerini yeteri kadar karşılamaz. Kognitif süreçlerin nasıl işlediğini tespit etmek için nöropsikolojik testlere başvurulur. Testlere ek olarak biyoişaretleyiciler, nörogörüntüleme yöntemlerinden elde edilen kortikal ve subkortikal ölçümler de hastalık tanısını desteklemek için kullanılmaktadır.

HKB tanısı bazı kriterlere dayanır (Petersen, 2004). Petersen kriterlerine göre ilk olarak bireyin kognitif yakınmalarının olması gerekir. Bu yakınma, bireyin performansında önceye göre bir gerileme olması durumunda olur. Buradaki önemli bir nokta, hali hazırda uzun süredir kronik bellek problemi yaşayan bireyleri dışlamaktır. İkinci olarak, bu yakınmalara bağlı kognitif performansın yaşlılarının 1,5 standart sapma altında olması gerekir. Son olarak, bireyin kognitif yakınmaları günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyecek bir düzeyde seyretnmelidir.

HKB, bellek yakınmalarının cinsi ve sayısına bağlı olarak da 4 farklı alt tipe ayrılır:

1. Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk (aHKB): epizodik bellek yakınmaları ile karakterizedir.
2. Amnestik olmayan Hafif Kognitif Bozukluk (naHKB): bireylerin bellek süreçleri sağlam olup, bellek dışında kognitif yakınmaları mevcuttur. Yürütücü işlevler, dil ve vizyospasyal alanlar bellek dışı olarak tanımlanır.
3. Tek-alanlı HKB: bu yakınmalar tek bir alanda vardır.
4. Çok-alanlı HKB: yakınmalar birden fazla alanda görülür.

aHKB, epizodik bellek yakınmaları ile karakterize olmakla beraber AH'ye dönüşme olasılığı en yüksek alt tiptir. Her yıl vakaların yaklaşık %10-15'i AH'ye dönüşmektedir (Petersen ve ark. 2001). Birçok çalışma sonucunda HKB prevalansı ortalama %18,9 olarak bulunmuştur (Petersen ve ark. 2004). Heterojen bir yapıya sahip olan ve AH'ye dönüşme riski yüksek olan bu grubun tanısı üzerinde çalışmak, kimlerin ileri evre demansa döneceğini tespit etmek ve bunu önlemek için önem teşkil etmektedir.

### 2.3. Preklinik evreden Alzheimer Hastalığı'na Nörogörüntüleme

Her ne kadar kesin tanı otopsi, muhtemel tanı klinik muayene ile kalsa da son yıllarda nörogörüntüleme çalışmaları ile elde edilen bulgular muhtemel demans tanısı koymayı önemli ölçüde desteklemektedir. Gerek normal yaşlanmada gerekse demansta beyinde bazı morfolojik, işlevsel ve metabolik değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin tespitinde Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Magnetoensefalografi (MEG), Elektroensefalografi (EEG) Bilgisayarlı Tomografi (BT), Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ve Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (yMRG) gibi birçok farklı nörogörüntüleme yöntemi kullanılır. PET, amiloid ve tau birikimlerini saptamak amacı ile bireylere damar yolu ile radyoaktif bir ajan enjekte edilerek uygulanan metabolik bir görüntüleme yöntemidir. 18-fluorodeoxyglucose PET (FDG-PET), demans tanısında yaygın olarak kullanılır (Shokouhi ve ark. 2014). Bu yöntem demansın ileri evrelerini erken evrelerden ayırt etmede oldukça kuvvetlidir (Zhang ve ark. 2013). MEG ve EEG gibi elektrofizyolojik yöntemler ise yüksek temporal çözünürlüğü ve maliyetinin az olması nedeni ile sıklıkla tercih edilir (Başar ve Güntekin, 2013) ve AH seyrinde evreleri birbirinden ayırmak için kullanılır (Tülay ve ark. 2020). Fakat yapısal değişikliklerin tespitinde, MRG yüksek spasyal çözünürlüğü sayesinde normal yaşlanmaya bağlı değişiklikleri demans kaynaklı değişikliklerden ayırt etme çok daha güçlü bir yöntemdir (Ohnishi ve ark. 2001). BT, yapısal değişikliklerinin tespitinde kullanılan bir diğer yöntemdir. BT, MRG kadar hassas ve tercih edilen bir yöntem olmasa da hale kullanılmaktadır (Pasi ve ark. 2011).

Klinikte yaygın olarak atrofi değerlendirme amacı ile T1-ağırlıklı MRG kullanılır. MRG, yüksek spasyal çözünürlüğü ile lokalizasyon ve yapısal değişiklikler konusunda çok iyi bilgi verir. AH seyrinde senil plaklar ve nörofibriler yumaklar sonucu nöronlar işlev göremez hale gelir ve bunun sonucunda belirli bölgelerde atrofi olur (Seeley ve ark. 2009). Birçok MR çalışması, AH'nin en tipik özelliği olan medyal temporal bölgelerde, hipokampus ve entorinal korteks başta olmak üzere atrofi tespit etmiştir (Bilgiç, 2018). MR, gri madde haricinde ak-madde yapısındaki bozulmaları da ölçmek için kullanılır. Prodromal AH ve AH tanılı bireylerde T1-ağırlıklı MR ile hem ak-madde atrofisi hem de T2-ağırlıklı MR ile daha büyük ölçekli yapılarda ak-madde hiperintensiteleri olduğu görülmüştür (Sachdev ve ark. 2013). Atrofiye ek olarak, MRG

ile elde edilen kortikal kalınlık ve volümetrik ölçümler de prodromal dönemde dahi hastalığa ilişkin ayırt edici sonuçlar verir.

MRG, son yıllarda AH ile ilgili çalışmalarda fonksiyonel olarak da oldukça sık kullanılmaktadır. Görev temelli çalışmalar, AH'de geniş ölçekli ağlarda bozulma olduğunu göstermiştir (Bilgiç, 2018). Beyin istirahat durumundayken büyük bir oranda enerji tüketir. MR çekimi sırasında katılımcılardan hiçbir şey yapmamaları istendiğinde aktive olan, göreve başlandığı zaman ise deaktive olan “olağan durum ağı (Default Mode Network - DMN)” olarak bilinen, ventromedyal prefrontal ve posterior singulat korteks merkezli bir şebeke vardır. Bu ağ, AH tanılı bireylerde göreve sırasında deaktive olamamaktadır. Aynı zamanda prelinik evrede dahi bu ağda bozulma olduğu bilinmektedir (Chhatwal ve ark. 2013).

Her bir nörogörüntüleme yönteminin AH seyrinin anlaşılmasında payı büyüktür. Yüksek spasyal çözünürlüğü sayesinde yapısal MRG, semptomların ortaya çıkmadığı dönemde bile beyindeki morfolojik değişikliklerin tespit etmek ve buna bağlı olarak farklı evreleri birbirlerinden ayırtırmak için en sık başvuru ve geçerli sonuçlar veren yöntemlerin başında gelir.

### 2.3.1. Volümetrik Ölçümler

Beyin gelişimi, anne karnından başlayan ve en geç gelişen yer olan frontal korteksin de tam anlamı ile gelişmesiyle beraber yaklaşık 25 yaşında tamamlanan bir süreçtir. İnsanın doğumundan ölümüne kadar geçen sürede beyinde meydana gelen yapısal değişikliklerden bir tanesi de kortikal hacim olarak bilinen, beyin gri maddesinin hacmidir. Beyin hacmi, 40 yaşından sonra her 10 yılda bir %5 civarı azalır ve bu azalma normal olarak kabul edilir (Svennerholm ve ark. 1997). Sağlıklı yaşlanmada genel olarak önce frontal bölgelerde hacim kaybı görülür (Peters, 2006). Buradaki azalmayı striatum ve temporal bölgeler takip eder. Hacim kaybından en az etkilenen yer ise oksipital kortektir. Nörodejenetatif demanslar gibi bazı süreçlerde normal seyre karşın daha fazla hacim kaybı görülür. AH, hacim azalmasının en sık görüldüğü nörodejenetatif süreçlerden biridir (Barnes ve ark. 2009).

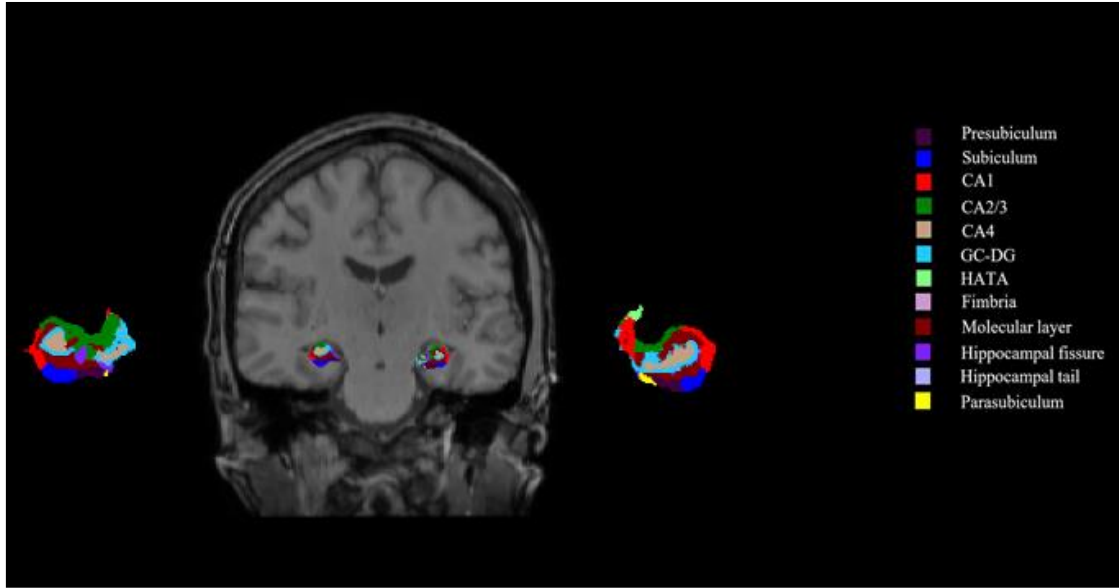
Kortikal hacim, yüzey alanı ve kalınlık çarpımı ile hesaplanır. Gri madde atrofisi nörodejenereasyonun anahtar bulgusudur ve klinik semptomlar başlamadan yaklaşık 10 yıl önce ortaya çıkar. Beyin yapısındaki değişiklikler tüm bölgelerde aynı zamanda ve aynı derecede gerçekleşmez (Trollor ve Valenzuela, 2001). Medial temporal bölgedeki

atrofi AH için tipik bir bulgu olup, erken evreler için de biyoışaretleyici olarak kullanılmaktadır (Krajcovicova ve ark. 2019). Özellikle hipokampus ile asosiasyon bölgeleri arasında röle istasyonu görevi gören entorinal korteks ve hipokampus hacmindeki azalma, AH'nin erken evrelerinde sıklıkla görülür (Braak ve Braak, 1991). Hastalığın ilerlemesi ile beraber bu atrofi frontal, temporal ve parietal bölgelerde ilerleyerek tüm beyinde yayılma gösterir. SKB tanılı bireylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, SKB grubunun entorinal korteks hacmi anlamlı olarak daha az bulunurken, hipokampal hacimde ise herhangi bir fark tespit edilmemiştir (Ryu ve ark., 2017). Benzer bulgular HKB tanılı bireyler için de geçerlidir. HKB ve AH gruplarında sağlıklı kontrollere göre medial-temporal bölgelerde hacmin azaldığı tespit edilmiştir (Mitolo ve ark. 2019). Yine bir başka çalışmada, orta evre AH tanılı hastalarda aHKB grubuna göre entorinal kortekte, sağ ve sol lateral temporal kortekte ve bilateral prekuneusta %15 daha fazla atrofi, geriye kalan kortikal alanlarda ise %10-15 arası değişen atrofi bulunmuştur (Apostolova ve ark. 2006).

Hacim kaybı sadece kortikal bölgeler ile sınırlı değildir, kortikal alt alan hacimleri de AH seyrinde değişmektedir. Özellikle bellekle ilişkili olan ve hastalıktan en çok etkilenen bölge olan hipokampal alt alan hacimleri son yıllarda araştırmaların odağı haline gelmiştir. Hipokampus, birçok farklı alt alandan oluşan kompleks bir yapıdır. İşlevsel olarak epizodik anıların depolanması ve geri çağırılması için kritik bir rol oynar. Alt alanların da katkısı ile hipokampus, epizodik belleğin sağlıklı bir şekilde işlemlerinden sorumludur. Hastalık seyrinde tau yayılımı entorinal korteksten başlayarak subikulum ve CA1'i takip eder (Lace ve ark. 2009). Bu desen göz önünde bulundurulunca, entorinal korteks morfolojisi prodromal AH ve daha ileri evreler için biyoışaretleyici olarak önem kazanmaktadır (Schwarz ve ark. 2016).

Hipokampal alt sınıflandırma önceleri manuel olarak yapılırken, günümüzde birçok yazılım bunu otomatik olarak hesaplamaktadır. En sık kullanılan programlardan biri olan FreeSurfer (FS), hipokampusu sağ ve sol olarak toplam 24 alt bölgeye ayırır. Bu bölgeler: hippocampal tail, subikulum, CA1-2-4 (cornu ammonis), hippocampal fissure, presubikulum, parasubikulum, molecular layer HP, GC ML DG (dentrate gyrus), fimbria ve HATA'dan oluşur. Her bir bölgenin hipokampus işlevine farklı katkısı vardır. Örneğin, en büyük alt alan olan CA1 kodlamadan ve geç hatırlamadan sorumluyken; CA3 ve DG ise konsolidasyon ve erken hatırlamada daha aktiftir (Hett ve

ark. 2019). Bu bölgelerin reprezentasyonu verilerden bir tanesi üzerinden Şekil 2-3’de gösterilmiştir.



**Şekil 2-3: Hipokampal alt alan segmentasyonu.**

2009 yılında hipokampal alt alan segmentasyonunu aHKB tanılı hastalarda karşılaştıran ilk çalışmalardan birinde (Hanseeuw ve ark. 2011), aHKB’de sağlıklı kontrollere göre subikulum, CA2-3 hacimleri anlamlı olarak düşükken, total hipokampus hacminde herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu da total hipokampus hacminin aHKB hastalarında AH’de olduğu kadar hassas olmadığı görüşünü doğrumuştur. Adını anatomist Julius Caesar Aranzi’den alan CA bölgesi, özellikle AH için önemli alt bölgelerden biridir. CA1 bölgesinin AH patolojisinin şiddeti ile korole olduğu bilinmektedir (Giannakopoulos ve ark. 2009). Fakat, bu durum prelinik evre hastalar için biraz farklıdır. 38 kişi ile yapılan bir postmortem çalışmasında, asemptomatik AH hastaları (bu terim ölümden kısa bir süre önce bellek sorunu yaşamayalar için kullanılmaktadır), HKB hastalarına göre CA1 hipertrofisi göstermişlerdir (Iacono ve ark. 2009). Bellek bozukluğu ile ilişkili bir diğer alt alan ise CA3’dür. aHKB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre azalmış CA3 ve CA1 hacimleri görülmektedir (Yassa ve ark. 2010). Ayrıca, aHKB grubunda erken evredeki bellek bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülen CA3 yapısal bozulmalar bulunmuştur. Bu bölgelere ek olarak, subikulum da HKB ve AH geçişinde değişim gösteren yerlerden biridir (Carlesimo ve ark. 2015). Sağlıklı kontroller, AH ve HKB gruplarının

karşılaştırıldığı bir çalışmada AH'de kontrollere göre azalmış entorinal korteks, subikulum, CA1-2 ve total hipokampus hacmi bulunmuştur. Ayrıca, CA1 hacmi HKB'de kontrollere göre anlamlı olarak azalmıştır (Mueller ve ark. 2009).

Medial temporal bölgelerin AH seyrinde ilk tutulan yer olduğu göz önünde bulundurulunca, homojen bir yapıya sahip olmayan hipokampus, farklı alt alanlarının bellek sürecine farklı katkılarından dolayı hastalık seyrinde derinlemesine incelenmesi gereken bir yapıdır.

### 2.3.2. Kortikal Kalınlık Ölçümleri

Kortikal kalınlık (KK), AH sürekliliğinde semptomlar ortaya çıkmadan demans evresine gelene kadar olan değişimleri tespit etmek için kullanılan ölçümlerden biridir. (Dickerson ve ark. 2009). Serebral korteks birçok katmandan oluşan, bölgeden bölgeye ve farklı yaş grupları arasında farklılık gösteren, ortalama 2.5 mm kalınlığında olan bir yapıdır. KK, ak-madde yüzeyi ile pial yüzeyi arasındaki en kısa mesafe olarak ölçülür. KK ölçüm alanı, bir katılımcının verisi üzerinden Şekil 2-4'de gösterilmiştir. KK'yi sağlıklı bir şekilde hesaplayabilmek için pial yüzeyinin, ak ve gri maddelerin lokasyonlarının ve oryantasyonlarının tam olarak bilinmesi gerekir (Fischl ve Dale, 2000). Gerek prodromal evre AH'yi sağlıklılarından gerekse AH tanısı almış farklı evrelerdeki bireyleri sınıflandırmak için en sık kullanılan yöntemlerden biri kortikal kalınlıktır ölçümüdür.

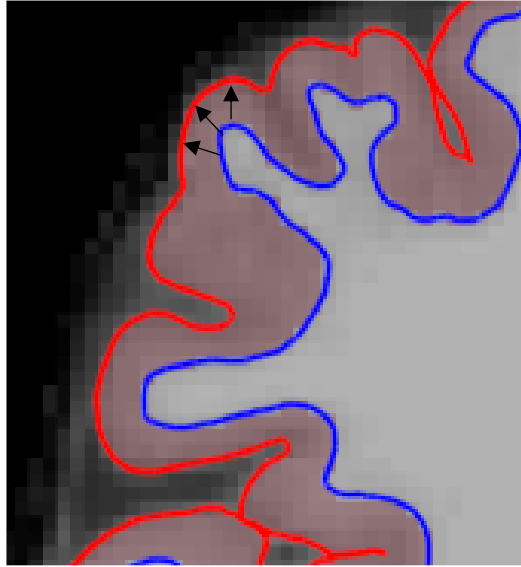
Post-mortem çalışmaların gösterdiği üzere, yaşla beraber, özellikle 60 ve 70 yaşlarında beyin hacminin azalmasına ek olarak kortikal incelme de meydana gelir (Kemper, 1994). Sağlıklı yaşlanmada bir miktar kortikal incelme normal olarak kabul edilir. Boylamsal çalışmalar sayesinde, normal yaşlanmaya bağlı kortikal incelmenin derecesinin, ileriki yıllarda demansa dönüşme riski ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontroller ve SKB tanılı bireyler arasında kortikal kalınlık farkı bulunmamıştır. Fakat, 8 sene sonraki incelemede, temporal bölgede daha fazla incelme gösterenlerin kognitif bozulma yaşadığı tespit edilmiştir (Pacheco ve ark. 2015).

KK, teknolojinin gelişmesi ile beraber postmortem çalışmalarda olduğu kadar nörogörüntüleme yöntemleri ile de incelenebilen ve beynin yapısal özelliğine dair bilgi veren bir yöntemdir. KK'nin, bellek, kognitif performans ve prelinik evreden demans evresine geçiş sürecince volümetrik ölçümlere göre daha ayırt edici sonuçlar verdiğini

gösteren çalışmalar vardır (Racine ve ark. 2018). Bu ölçüt, hem AH'ye dönüşme riski olan ve erken evre demans olarak nitelendirilen SKB ve HKB tanılı bireyleri sağlıklılarından, hem de bu gruptaki bireyleri AH'den ayırt etmede oldukça başarılıdır. 2009 senesinde Dickerson ve arkadaşları tarafından yapılan bir nörogörüntüleme çalışması sonucuna göre, orta evre AH tanılı bireylerin genel kortikal kalınlıkları sağlıklı bireylere göre %4,5 - %6 oranları arasında daha inceyken, AH başlangıçlı bireyler, orta evreye göre ortalama %3,7 oranında kortikal incelmeye göstermişlerdir. Çalışmada da gösterildiği üzere, kortikal incelmeye, AH semptomlarının şiddetli ile koreledir (Dickerson ve ark. 2009). Bu bulgular daha sonraki çalışmalarla da desteklenmiştir. 2 yıl boyunca izlenen 382 katılımcının olduğu boylamsal bir çalışmada sol medyal temporal, sol lateral temporal ve sağ posterior singualt bölgelerindeki kortikal incelmeye, AH'ye dönüşmeyi başarılı bir şekilde tahmin etmiştir (Querbes ve ark. 2009). Sağlıklı bireylere göre demans riski daha yüksek bir grup olan SKB tanılı bireylerde, sol entorinal kortekste sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla kortikal incelmeye bulunmuştur (Meiberth ve ark. 2015). Yine bir başka çalışmada sağlıklı kontrollerin kortikal kalınlık değerlerinin, aHKB tanılı bireylere göre temporal bölgede anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Liu ve ark. 2010). Boylamsal bir araştırmada ise, HKB hastalarının entorinal kortekste ve subikular kortekslerde kortikal kalınlık değerleri 2 sene sonraki ölçümlere göre daha az olup, bu değişimin bellek performansı ile korele olduğu bulunmuştur (Burggren ve ark. 2011). Tüm bu çalışmaların gösterdiği gibi, kortikal incelmeye demansı derecelendirmek ve demans şüpheli bireyleri sağlıklı kontrollerden ayırt etmek için aydınlatıcı sonuçlar sunmaktadır.

KK, aynı zamanda nöropsikolojik ölçütler ile de ilişkilidir. Özellikle temporal bölgedeki incelmeye bilişte yaygın bir bozulmaya yol açar. Sağlıklı bireylerde sözel bellek performansı medial temporal korteks kalınlığı ile koreledir (Dickerson ve Sperling, 2008). HKB tanılı bireylerin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, HKB grubunda sol kaudal anterior singulat, lateral oksipital ve sağ superior temporal bölgelerde anlamlı olarak azalmış kortikal kalınlık bulunmuştur ve bu azalma yürütücü işlevler ve semantik bellek test skorları ile koreledir (Cheng ve ark. 2018). Ayrıca, kortikal incelmenin işlevsel karşılığı da evreler arasında farklılık gösterir. HKB tanılı bireylerde entorinal korteks ve prekuneus'daki kortikal kalınlık öğrenmeyi, AH

hastalarında ise posterior singulat korteks kalınlığı öğrenmeyi başarılı bir şekilde tahmin etmiştir (Walhovd ve ark. 2010).



**Şekil 2-4: Pial yüzeyi (kırmızı sınır) ve ak-madde yüzeyi (mavi sınır) arasındaki en kısa mesafe olarak kortikal kalınlık ölçümü gösterimi.**

### 2.3.3. Ak-Madde Değişiklikleri

AH seyrinde, kortikal gri maddede meydana gelen hacim ve incelmeye gibi değişikliklere ek olarak, serebral ak-maddede yapısında da bozulmalar meydana gelir. Ak-madde, gri-maddenin altında bulunan, sinir hücreleri ve nöronların uzantılarından oluşan, rengini miyelinden alan bir yapıdır. Kortikal ve subkortikal gri madde ile birlikte bilişsel süreçlerin sağlıklı bir şekilde işleminde rol oynar (Filley ve Fields, 2016).

Ak-madde yapısındaki bozulmalar demiyelinizasyon, akson kaybı, oligodendrositlerin ölümü gibi hücresel seviyede olduğu gibi (Ihara ve ark. 2010), MRG ile tespit edilebilecek boyutlarda da olabilir (Kertesz ve ark. 1998). İlk başta radyologlar tarafından “tanımlanamayan parlak objeler” olarak adlandırılan, zamanla doğası anlaşılan ak-madde hiperintensiteleri (White-matter hyperintensities - WMHs), BT ya da MR ile elde edilen T2-ağırlıklı ya da FLAIR imajlarındaki parlama ile tespit edilir. Bu hiperintensiteler, 60 yaş üzeri bireylerde görülmesi muhtemel bir bulgu olup (Deary ve ark. 2003), yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır (Scheltens ve ark. 1992). 2018 senesinde Zhuang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kliniğe ağırlıklı olarak baş dönmesi şikayeti ile başvuran hastalar, ak-madde hiperintensitesi olan (n=

333) ve olmayan (n= 503) olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre, 41-50 yaş gruplarındaki bireylerdeki ak-madde hiperintensite miktarı 40 yaş altına göre, 51-60 yaş grubundakilerde 41-50 yaş grubuna göre, 61-70 yaş grubundakilerde 51-60 yaş grubuna göre, 71-80 yaş grubundakilerde ise 61-70 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Hiperintensite bulguları, aynı zamanda sağlıklı yaşlılarda yürütücü işlevler, epizodik bellek ve bilgi işleme hızı gibi alanlardaki bozulmalar ile de ilişkilidir (Gunning-Dixon ve ark. 2000; Brickman ve ark. 2009). 22 boylamsal araştırmanın incelendiği bir meta analiz çalışmasında, WMH'nin ilerleyici kognitif bozulmalara, 2 kat artmış demans riskine ve 3 kat artmış inme riskine yol açtığı bulunmuştur (DeBette ve Markus, 2010). Hiperinsite miktarı arttıkça, bellek, bilgi işleme hızı ve dikkat gibi bilişsel süreçlerde bozulma da artmaktadır (Pantoni ve ark. 2006). Ak-madde hiperintensitelerinin intraserebral bağlantısalılığı bozarak nöral iletişimi olumsuz yönde etkileyerek kognitif süreçleri bozduğu düşünülmektedir (Albert ve ark. 1993). Hiperintensitenin patolojisine dair akson kaybı ve demiyelinizasyon (Prins ve Scheltens, 2015) ya da kan beyin bariyerindeki (KBB) bozulma sonucu (Simpson ve ark. 2007) oluştuğuna dair farklı görüşler olsa da genellikle serebrovasküler bozukluklar ve serebral iskemi sonucu ortaya çıkar (Kuo ve Lipsitz, 2004).

Ak-madde yapısındaki bozulmaların hastalık semptomları ortaya çıkmadan uzun yıllar önce oluştuğu bilinmektedir. Otozomal dominant olan kişilerde, semptomlar ortaya çıkmadan 20 yıl önce ak-madde hiperintensite hacimlerinin arttığı bulunmuştur (Nasrabady ve ark. 2008). Preklinik evrede hiperintensite şiddetinin, amiloid birikim seviyeleri ile korele olduğu ve hastalık seyri ilerledikçe hiperintensitenin tau seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tosto ve ark. 2015). Ak-maddedeki yapısındaki değişikliklerin diğer AH biyoisaretleyicilerine göre preklinik evreye daha duyarlı olduğunu gösteren araştırmalar vardır (Kandel ve ark. 2016). Ayrıca, ak-madde hiperintensiteleri AH seyrinde HKB'den AH'ye geçiş için de belirleyici olmaktadır (DeBette ve Markus, 2010). BT kullanılan bir boylamsal araştırmada, çalışmanın başında 8 HKB hastasının 7 tanesinde ak-madde hiperintensitesine rastlanmıştır ve bu hastalar ilerleyen yıllarda demans tanısı almışlardır (Wolf ve ark. 2000). Bir başka boylamsal MR çalışmasında da periventriküler ak-madde hiperintensitesi demansa geçişte ayırıcı olmuştur (Prins ve ark. 2004). Literatürde karşıt bulguları olan çalışmalar

da mevcuttur. Bazı çalışmalarda ak-madde hiperintensitesi sağlıklı bireylerden HKB geçişini tespit etmiş, fakat daha ileri demans için ayırıcı olmamıştır (Smith ve ark. 2008).

Ak-madde hiperintensitelerinin, gri maddedeki değişiminden bağımsız olarak ortaya çıktığı görülmüştür (Sachdev ve ark. 2013). APOE4 geni taşıyan ve AH için riskli olan 37 kişi ve bu geni taşımayan 20 kişinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki grup arasında entorinal korteks ve hipokampus hacimleri arasında hiçbir fark bulunmazken, forniks'de ak-madde bütünlüğünün, APOE4 geni taşıyanlarda taşımayanlara kıyasla bozulduğu bulunmuştur (Gold ve ark. 2010). Bir başka çalışmada da, aHKB tanılı bireylerde yaygın ak-madde bozukluğu olduğu ve bunun medial temporal bölgeye lokalize gri madde bozulması ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (Agosta ve ark. 2011). SKB tanılı bireylerde de benzer sonuçlar vardır. Hiçbir kortikal gri madde bozulması göstermeyen bir grup hastanın posterior singulat, retrosplenial ve medial temporal korteksinde ak-madde yolaklarında bozulmalarına rastlanmıştır (Selnes ve ark. 2012).

Bazı çalışmalar ak-maddedeki ve gri maddedeki bozulmaların birbirleri ile ilişkili olduğunu, bazıları da tamamen birbirlerinden bağımsız olduklarını bulmuştur. Gri madde değişiminden bağımsız olarak, ak-madde bozulmalarının semptomlar ortaya çıkmadan uzun yıllar önce tespit edilebildiği gösterilmiştir. Kortikal kalınlık ve hacim gibi ölçümlerin AH seyrinde değişimine dair daha net bulgular olmasına rağmen, ak-madde yapısındaki değişikliklerin doğası tam olarak bilinmemektedir. Yaşla beraber görülme sıklığı artan ve demans tanısı alma riski oluşturan bu hiperintensitelerin, AH'ye dönüşme riski yüksek olan prelinik evre hastalarında gri maddedeki değişime ek olarak araştırılması, yapısal değişiklikleri AH spektrumunda daha geniş kapsamlı inceleme olanağı sağlayacaktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Katılımcılar

Bu çalışmada, 16.12.2015 tarihli ve 2024 sayılı toplantıda etik kurul onayı alınmış (2015-1989) ve 11E053 numaralı etik kurul onayı alınmış TÜBİTAK projeleri kapsamında, 2014-2016 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi Birimi'nin de dahil olduğu bir araştırma kapsamında verileri elde edilmiş olan hasta havuzundan, 49 amnestik HKB tanılı bireyin verileri kullanılmıştır. Mevcut tez çalışmasında bu verilerin kullanılmasına ise İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 25/05/2018 tarihli ve 10 numaralı toplantısında uygun görülmüştür. Araştırmaya katışım şartı olarak katılımcıların demans dışında başka bir nörolojik/psikiyatrik tanı almamış olmaları, geçmişte bağımlı olmamaları ve araştırmaya katılımda gönüllü olmaları aranmıştır. Katılımcılar en az ilkokul mezunu olup, yaş aralığı 50-80'dir. MRG için uygun olmayan adaylar (hamilelik, kalp pili, kapalı alan korkusu gibi) çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) skoru > 13 olan bireyler çalışmadan dışlanmıştır.

#### 3.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Katılımcıların verileri kullanılan çalışmada sınıflandırmak ve çalışmaya dahil etmek için demansı 6 farklı evrede değerlendiren Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği, Mini Mental Durum Değerlendirmesi ve epizodik bellek performansını ölçen Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırama Testleri uygulanmıştır.

##### 3.2.1. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale - CDR)

1982 yılında geliştirilen bu ölçek (Hughes ve ark. 1982), demansı bellek, oryantasyon, muhakeme ve problem çözme, sosyal hayat, ev-hobiler ve kişisel bakım olarak toplamda 6 farklı eksenle değerlendirip evrelendirmeyi amaçlamaktadır. Skorlama 0-3 puan arası 5 farklı puan olarak değerlendirir (0; 0,5; 1; 2 ve 3). Değerlendirme, hasta ve hasta yakınından alınan bilgilere dayanır. 0 skoru normal yaşlanma olarak kabul edilir. 0,5 puan HKB ile uyumludur, 1 puan hafif şiddetli demans, 2 puan orta şiddetli demans, 3 puan ise ağır demans olarak kabul edilir. Ayrıca, bu ölçeğin 6 ekseninin toplam puanı CDR kutu toplamı skoru (CDR-KTS) (CDR Sum of Boxes – CDR-SB) olarak ayrı bir değerlendirme puanı olarak da hesaplanabilir (Gürvit ve Baran, 2007).

### 3.2.2. Mini Mental Durum Değerlendirmesi (Mini-Mental State Examination – MMSE)

Demansın klinik tanısını koymak için kullanılan bilişsel bozulmayı derecelendiren testlerden biri de MMSE'dir (Folstein ve Folstein, 1975; Güngen ve ark. 2002). Test, zaman ve mekan oryantasyonu (10 puan), dikkat (5 puan), bellek (6 puan), dil (8 puan) ve görsel mekansal işlev (1 puan) olacak şekilde en fazla 30 puan alınabilecek şekilde değerlendirilir.

### 3.2.3. Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi (Free and Cued Selective Reminding Test – FCSRT)

Epizodik bellek, bireyin belirli bir yer ve zamandaki anılarını ve hatıralarını içeren bir uzun süreli bellek türüdür. Tipik başlangıçlı AH'de epizodik bellek yakınmaları demans evresine ulaşmadan önce kendini gösterir. Bu yakınma sonucu yeni bilginin bellekte tutulması bozulur. Epizodik belleğe duyarlı testlerden en yaygın olarak kullanılanlardan biri FCSRT'dir. Test sırasında bireye 4 kartın üzerinde 4'er kelime olmak üzere toplam 16 kelime gösterilir ve ipucu vererek öğretilir. Daha sonra katılımcılardan her bir karttaki 4 kelimeyi söylemeleri istenir. 4 kart da tamamlandıktan sonra, katılımcılardan 100'den geriye doğru 3'er 3'er saymaları istenir. 20 saniye sonra önceden gösterilen 16 kelimedenden serbest olarak ya da ipucu verilerek hatırladıklarını söylemeleri istenir. İpucu, katılımcı kelimeyi hatırlamadığı zaman sunulur. İpucu ile hatırlanan kelimeler ipucu hatırlama skoru olarak hesaplanırken; ipucu olmadan hatırlanan kelimeler serbest hatırlama skorunu oluşturur. Birçok çalışma bu testin demans şüpheli bireyleri sağlıklı bireylerden ayırmada ve AH'yi derecelendirmede başarılı olduğunu göstermiştir (Lemos ve ark. 2014).

### 3.3. Nöropsikolojik Değerlendirmeye Göre Katılımcıların Gruplandırılması

Katılımcılar arasında FCSRT total serbest hatırlama skoru <35 olan kişiler HKB tanılı hastalar olarak tanımlanmıştır (Lemos ve ark. 2016). HKB içinde erken ve geç evre subklasifikasyonu için, FCSRT toplam serbest hatırlama skorunun medyan değeri ayırım olarak kullanılmıştır. HKB hastalarının 26 ve daha düşük,  $26 \leq$  total hatırlama skoru olanlar geç evre HKB (G-HKB) (n= 25); >26 skora sahip olanlar ise erken evre HKB (E-HKB) (n= 24) olarak sınıflandırılmıştır.

### 3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

T1 ve T2-ağırlıklı yapısal MR görüntüleri, 3T manyetik rezonans görüntüleme sistemi (Phillips, Achieva, Best, Holland) kullanılarak İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behcet Yaşam Bilimleri Araştırma Merkezi'nde 32 kanallı SENSE kafa bobini kullanılarak toplanmıştır. 3D TFE (Turbo Field Echo) sekanslı T1-ağırlıklı görüntüler şu parametreler ile elde edilmiştir: Toplam kayıt zamanı = 4 dakika 55 saniye, TR= 8,5 ms, TE= 3,9 ms, matrix= 220 x 240, aksiyel kesit sayısı= 180, kalınlık= 1 mm ve voksel boyutu= 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>. MS (Multi Slice) TSE (Turbo Spin Echo) sekanslı T2-ağırlıklı görüntüler ise şu parametrelerde elde edilmiştir: Toplam kayıt zamanı= 1 dakika 41 saniye, TR= 8452 ms, TE= 80 ms, matrix= 104 x 120, aksiyel kesit sayısı= 90, kalınlık= 2 mm ve voksel boyutu= 2 x 2 x 2 mm<sup>3</sup>. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) görüntüler ise şu parametreler ile kaydedilmiştir: Toplam kayıt süresi= 52 saniye, TR= 4800 ms, TE= 259 ms, TI= 1650 ms, matrix= 224 x 224, aksiyel kesit sayısı= 60, ve voksel boyutu= 3 x 3 x 3 mm<sup>3</sup>.

### 3.5. Bulguların Analizi

#### 3.5.1. Demografik Verilerin ve Nöropsikolojik Ölçütlerin Analizi

Demografik bilgilerden yaşın, cinsiyetin ve eğitimin gruplar arasındaki farkına bağımsız örneklemeler t-testi ile bakılmış ve anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir. FCSRT'ye ait sadece serbest hatırlama skoru kullanılmıştır. Her bir katılımcı için CDR-KTS ise, 6 eksenin puanları toplanarak elde edilmiştir.

#### 3.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Analizi

##### 3.5.2.1. Ön İşleme

Manyetik Rezonans (MR) ile elde edilen T1 ağırlıklı ham anatomik görüntüler ilk olarak DICOM formatından NIFTI'ye dönüştürülmüştür. Daha sonra, kortikal ve subkortikal ölçümler FreeSurfer (FS) Programı (stable v6.0 versiyonu, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) otomatik segmentasyon yöntemi ile analiz edilmiştir. FS, kortikal kalınlık, kortikal ve subkortikal hacim, yüzey alanı gibi ölçümler yaparak beyni yapısal ve fonksiyonel olarak incelemeye olanak sağlayan bir programdır (Fischl, 2012). FS, *-reconall* komutu ile 3D MR verileri 2D yüzeye dönüştürülür ve daha sonra tıpkı bir balon gibi şişirerek, sonuçları görselleştirmeye olanak sağlar. Çalışmada her bir katılımcı için *-reconall* komutu ile ön işlem basamakları tamamlanarak kortikal yeniden

yapılanma (cortical reconstruction) gerçekleştirilmiştir. Ön işleme sırası ile hareket düzeltme, yoğunluk normalizasyonu, kafatası sıyırma, volümetrik çakıştırma, gri ve ak-madde segmentasyonu, küresel haritalama, küresel çakıştırma ve kortikal parselasyon basamaklarından oluşmaktadır. Yeniden yapılandırılmış imajlar göz ile kontrol edilerek çakıştırma, kafatası sıyırma, segmentasyon ve yeniden yapılandırılmış kortikal yüzeyin doğru yapıldığına emin olunan veriler analiz için kullanılmıştır. Verilere herhangi bir manuel ya da otomatik müdahalede bulunulmamıştır. *-reconall* komutu sonucu kortikal kalınlık, hacim, yüzey alanı gibi ölçümlerin yanı sıra başka sayısal verileri de bulunduran dosyalar, *stats* dosyası bünyesine otomatik olarak kaydedilmiştir.

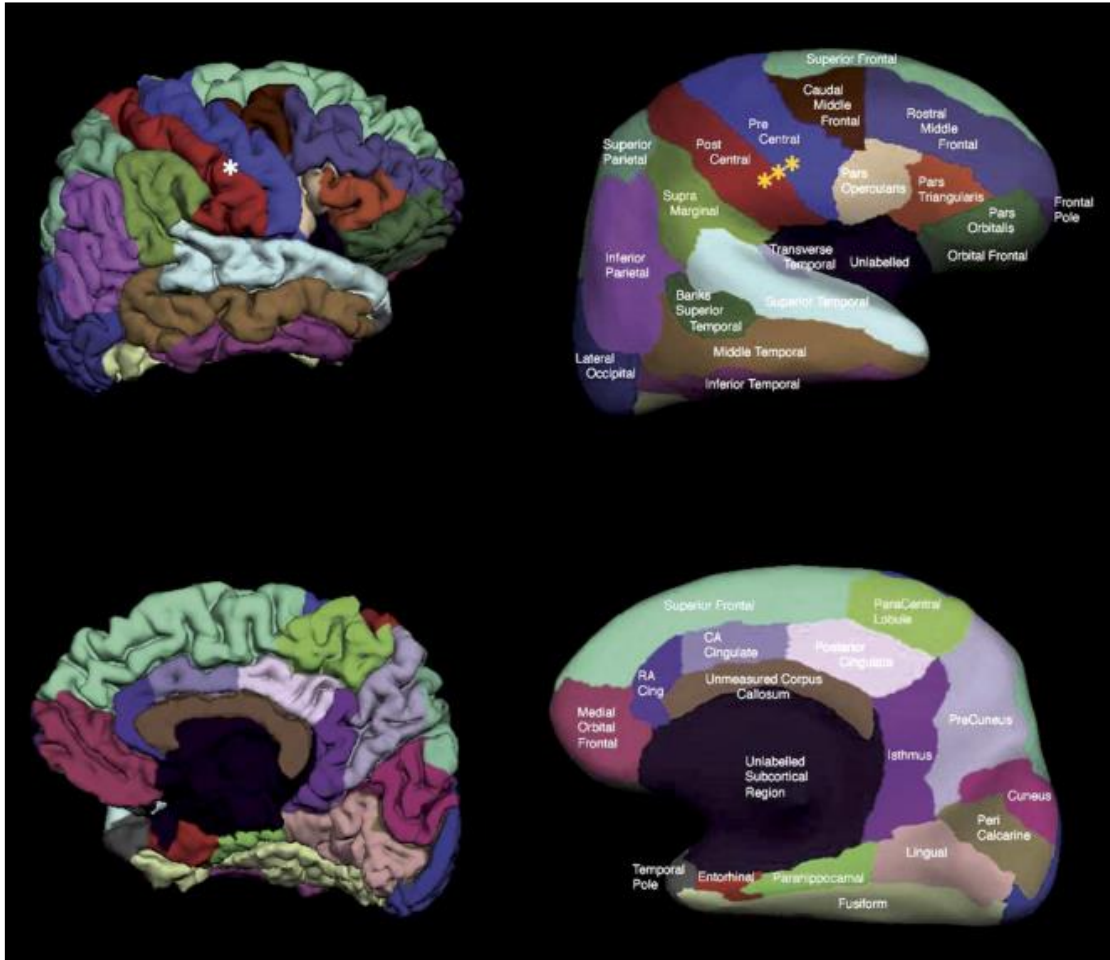
### 3.5.2.2. Volümetrik Ölçümler

Kortikal ve hipokampal alt alan hacimleri segmentasyonu FS ile yapılmıştır. İlk olarak *-reconall* komutu ile ön işlem basamakları bitmiş T1-ağırlıklı MR görüntüleri sonucunda, sağ ve sol hemisferler için ayrı ayrı olarak .aseg uzantılı dosyalara otomatik hesaplanmış kortikal hacim değerleri kaydedilmiştir (rh.aseg.stats, lh.aseg.stats).

Hipokampal alt alan hacimlerin ölçümü ise .aseg uzantılı kortikal hacimleri hesaplanmış verilere *-hippocamlasubfields* komutu ile otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda 12 sağ ve 12 sol olmak üzere toplam 24 tane bölgenin hacimleri elde edilmiştir: hippocampal tail, subikulum, CA1-2-4 (cornu ammonis), hippocampal fissure, presubikulum, parasubikulum, molecular layer HP, GC ML DG (dentrate gyrus), fimbria ve HATA.

### 3.5.2.3. Kortikal Kalınlık Ölçümü

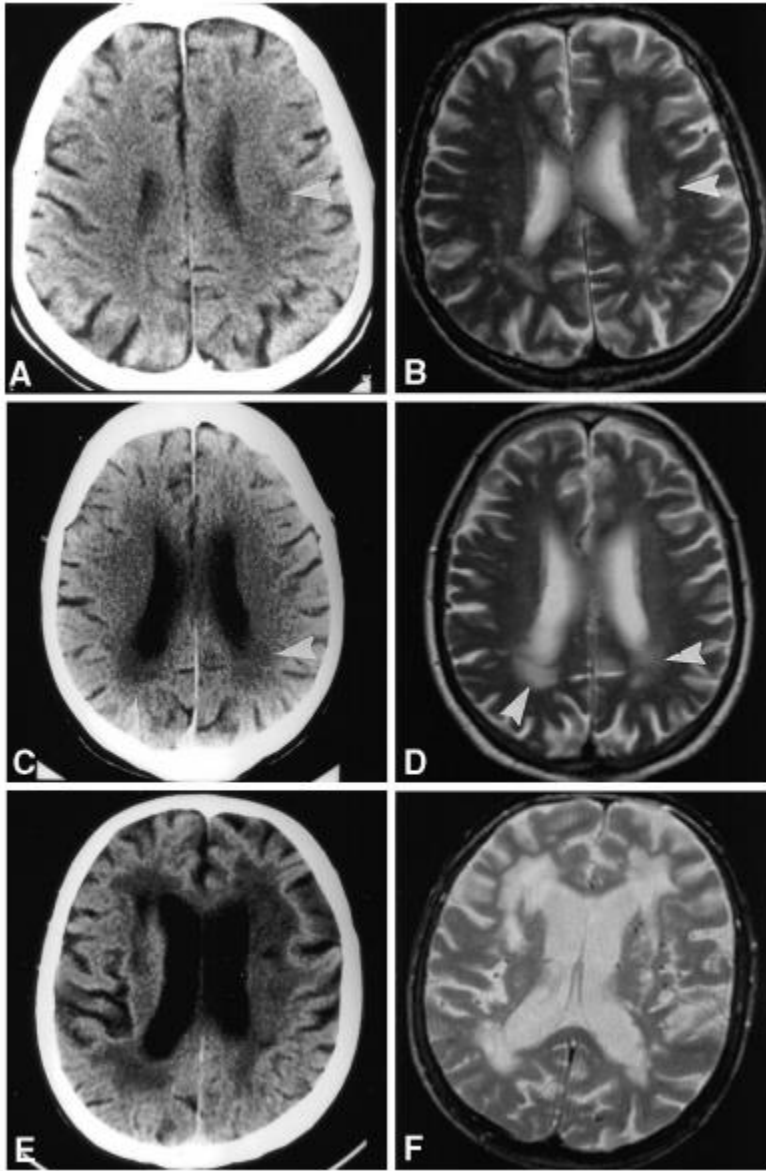
KK, tüm korteks boyunca ak-madde ve gri madde arasındaki en kısa mesafe olarak hesaplanmıştır. Kortikal parselasyon işlemi için *-reconall* komutu sonrasında. aparc uzantılı dosyalara, sağ ve sol hemisferler için ayrı ayrı olmak üzere otomatik olarak hesaplanmış olan kortikal kalınlık değerleri kaydedilmiştir (rh.aparc.stats, lh.aparc.stats). FS korteksi 2 haritaya göre parseller: Desikan-Killiany (?h.aparc.annot) atlas ve Destrieux atlas (?h.aparc.a2009s.annot). Çalışmada, korteksi sağ ve sol için ayrı ayrı 35 bölgeye parselleyen Desikan-Killiany atlası kullanılmıştır (Bkz. Şekil 3-1). Desikan-Killiany, güvenilirliği ve geçerliliği ispatlanmış, MR görüntüleri üzerinden korteksi otomatik olarak parselleyen bir atlasıdır (Desikan ve ark. 2006).



**Şekil 3-1: Desikan-Killiany Atlası tarafından parsellenmiş anatomik bölgeler. Üst sıra hemisferi lateral açıdan, alt sıra ise medial açıdan göstermektedir. (Desikan ve ark. 2006'dan alınmıştır).**

#### 3.5.2.4. Ak-Madde Değişikliklerinin Ölçümü

Ak-madde değişikliklerini tespit etmek için aksiyel FLAIR görüntüleri göz ile incelenmiş ve bu değişimler Yaşa Bağlı Ak Madde Değişiklikleri Skalas (Age-Related White Matter Changes - ARWMC) ile derecelendirilmiştir (Wahlund ve ark. 2001). Bu skala, ak-madde değişikliklerini 10 bölgede (sol ve sağ frontal, parieto-okspital, temporal, bazal ganglia and infratentorial) 4 puanlı sisteme göre ölçmektedir (0= lezyon yok; 1= fokal lezyonlar; 2= birleşme gösteren lezyonlar ve 3= yaygın tutulum). ARWCM skolasına göre örnek puanlandırma Şekil 3-2'de gösterilmiştir.



**Şekil 3-2: ARWMC skalasına göre hiperintensitelerin değerlendirilmesi.**

**Her bir çift imaj CT/MR olmak üzere örnek gösterilmiştir.**

**A/B: 1 skor; C/D: 2 skor ve E/F: 3 skor. (Wahlund, 2001'den alınmıştır).**

### **3.5.3. Nöropsikolojik Değerlendirmelerin ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının İstatistiksel Analizi**

Tüm istatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS, versiyon 20, <https://www.ibm.com/analytics/spssstatistics-software>) kullanılarak yapılmıştır. Normallik testi sonucuna göre parametrik ya da parametrik olmayan testler ile analiz gerçekleştirilmiştir. Hipokampal alt alan hacimleri ve kortikal kalınlık değerlerinin Mann-Whitney U test ile yapılan gruplar arası karşılaştırılmasına FDR

(False Discovery Rate) düzeltilmesi uygulanmıştır ve anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir

### **3.5.3.1. Volümetrik Ölçümlerin İstatistiksel Analizi**

Hipokampal alt alan hacimlerinin gruplar arası farklılığını ölçmek için 10,000 tekrarlı Monte Carlo Simülasyonu yapılan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına FDR düzeltilmesi yapılmıştır. Buna ek olarak, FCSRT bellek skorları ile hastalığın seyri arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile basit doğrusal regresyon (forward) analizi yapılmıştır. Anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir.

Bellek performansının belirli kortikal alanların hacminden kaynaklanıp kaynaklanmadığının tespit edilmesi için, yaş ve total intrakranyal hacimleri kovaryant olarak kullanılarak sağ ve sol hipokampus, serebral ak-madde ve total korteks hacimlerinin iki grup arasındaki farkı çoklu kovaryans analizi (Multivariate analysis of covariance - MANCOVA) ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir

### **3.5.3.2. Kortikal Kalınlık Ölçümleri İstatistiksel Analizi**

Kortikal kalınlık değerlerinin farklı evre HKB tanılı bireyler arasında farklılaşp farklılaşmadığını göstermek için 10,000 tekrarlı Monte Carlo Simülasyonu yapılan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına FDR düzeltilmesi uygulanmıştır ve anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

### **3.5.3.3. Ak-Madde Hiperintensite Ölçümleri İstatistiksel Analizi**

Son olarak, ak-madde hiperintensitelerinin iki grup arasındaki farkını görmek amacı ile Mann-Whitney U testi yapılmıştır. İki grup arasındaki farka ek olarak, ak-madde hiperintensiteleri ile kognitif performans arasındaki ilişkiden ötürü, ak-madde hacmi ve total hipokampus hacmi ile ARWMC skorları arasında Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Bu analizlerde de anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmada toplam 49 aHKB tanılı hastanın verileri kullanılmıştır. E-HKB grubu 25 kişiden oluşmaktadır ve yaş ortalaması 56,79 (SS= 8,47)'dur. G-HKB grubunda ise 24 kişi vardır ve yaş ortalaması 59,44 (SS=8,39)'dür. Yaş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir,  $t(47)= 1,099$ ,  $p> 0,05$ . Eğitim süresi ise gruplar arasında fark göstermektedir. E-HKB grubunun eğitim süresi ortalaması 15,79 (SS= 3,95) olup, G-HKB grubu eğitim süresi ortalamasından 11,12 (SS= 5,15) anlamlı olarak daha yüksektir,  $t(47)= 3,55$ ,  $p= 0,001$ . Cinsiyet dağılımı ise iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildir,  $p> 0,005$ . Katılımcıların yaş, cinsiyet ve eğitim bilgeleri Tablo 4-1'de verilmiştir.

**Tablo 4-1: Katılımcıların demografik verileri.**

|                     | <b>E-HKB</b> | <b>G-HKB</b> | <b>p-değeri</b> |
|---------------------|--------------|--------------|-----------------|
| <b>Yaş</b>          | 56,79 (8,47) | 59,44 (8,39) | 0,28            |
| <b>Cinsiyet (K)</b> | 12           | 16           | 0,49            |
| <b>Eğitim</b>       | 15,79 (3,95) | 11,12 (5,15) | 0,01*           |

Skorlar ortalama (SS) olarak verilmiştir.

Ayrıca, mevcut tez çalışmasına başlanmadan önce, verileri kullanılan çalışma kapsamında bazı hastaların BOS biyoişaretleyicileri toplanmıştır. E-HKB grubunda BOS verisi olan 13 kişinin ve G-HKB grubunda verisi olan 17 kişinin beta-amiloid, fosfo tau ve total tau değerlerinden oluşan klinik demografik verileri Tablo 4-2'de verilmiştir.

**Tablo 4-2: BOS biyobelirteçleri mevcut olan G-HKB ve E-HKB hastalarının klinik demografik verileri.**

|                 | <b>Beta Amiloid 1-42</b> | <b>Fosfo tau</b> | <b>Total tau</b> |
|-----------------|--------------------------|------------------|------------------|
| G-HKB_Subject1  | 552                      | 69               | 501              |
| G-HKB_Subject2  | 1078                     | 20               | 308              |
| G-HKB_Subject3  | 1169                     | 51               | 288              |
| G-HKB_Subject4  | 1151                     | 58               | 562              |
| G-HKB_Subject5  | 1377                     | 70               | 367              |
| G-HKB_Subject6  | 1212                     | 35               | 184              |
| G-HKB_Subject7  | 1046                     | 30               | 167              |
| G-HKB_Subject8  | 1264                     | 42               | 248              |
| G-HKB_Subject9  | 825                      | 24               | 103              |
| G-HKB_Subject10 | 1092                     | 41               | 245              |
| G-HKB_Subject11 | 918                      | 42               | 235              |
| G-HKB_Subject12 | 763                      | 27               | 113              |
| G-HKB_Subject13 | 826                      | 28               | 142              |
| G-HKB_Subject14 | 940                      | 32               | 163              |
| G-HKB_Subject15 | 1061                     | 39               | 155              |
| G-HKB_Subject16 | 829                      | 28               | 143              |
| G-HKB_Subject17 | 830                      | 47               | 277              |
| E-HKB_Subject1  | 1062                     | 30               | 132              |
| E-HKB_Subject2  | 897                      | 31               | 208              |
| E-HKB_Subject3  | 607                      | 30               | 109              |
| E-HKB_Subject4  | 739                      | 23               | 31               |
| E-HKB_Subject5  | 1338                     | 47               | 264              |
| E-HKB_Subject6  | 664                      | 30               | 145              |
| E-HKB_Subject7  | 1210                     | 53               | 340              |
| E-HKB_Subject8  | 1355                     | 75               | 362              |
| E-HKB_Subject9  | 1248                     | 34               | 188              |
| E-HKB_Subject10 | 865                      | 32               | 181              |
| E-HKB_Subject11 | 931                      | 33               | 174              |
| E-HKB_Subject12 | 845                      | 44               | 209              |
| E-HKB_Subject13 | 670                      | 23               | 99               |

Katılımcıların MMSE, CDR ve FCSRT'den oluşan nöropsikolojik ölçümlerinin ortalama değerleri Tablo 4-3'de gösterilmiştir. G-HKB grubunun MMSE skorları,  $t(47)= 3,06$ ,  $p= 0,004$  ve FCSRT skorları  $t(47)= 10,61$ ,  $p= 0,000$ , E-HKB'ye göre anlamlı olarak düşüktür. CDR skorları ise G-HKB grubunda E-HKB'ye göre anlamlı olarak daha yüksektir,  $t(47)= 7,63$ ,  $p= 0,000$ .

**Tablo 4-3: Katılımcıların nöropsikolojik verileri.**

|                    | <b>E-HKB</b> | <b>G-HKB</b> | <b>p-değeri</b> |
|--------------------|--------------|--------------|-----------------|
| <b>CDR</b>         | 0,15 (0,23)  | 0,50 (0,00)  | 0,000*          |
| <b>MMSE</b>        | 29,58 (0,65) | 28,4 (1,78)  | 0,003*          |
| <b>FCSRT Skoru</b> | 31,04 (3,11) | 20,20 (3,97) | 0,000*          |

CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirmesi

FCSRT: Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırama Testi skoru

Skorlar ortalama (SS) olarak verilmiştir.

## **4.2. Volümetrik Ölçümlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması**

### **4.2.1. Hipokampal Alt Alan Hacimlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması**

Hipokampal alt alan hacimlerin, E-HKB ve G-HKB grupları arasındaki farkını göstermek için yapılan 10.000 tekrarlı Monte Carlo Simülasyonlu Mann-Whitney U Testi sonucuna göre, G-HBK tanıli bireylerin sol hipokampal fissür ( $U= 165$ ,  $p= 0,007$ ) ve sağ hipokampal fissür ( $U= 175$ ,  $p= 0,012$ ) hacmi, E-HKB grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır. Sağ parasubikulum hacmi ise, E-HKB grubunda G-HKB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ( $U= 181$ ,  $p= 0,016$ ). FDR düzeltmesi sonucu iki grup arasında anlamlı bir fark kalmamaktadır ( $p> 0,05$ ). Alt alan hacimleri ve FDR düzeltmesi öncesi ve sonrası anlamlılık değerleri Tablo 4-4’de gösterilmiştir.

Tablo 4-4: Hipokampal alt alan hacimlerinin gruplar arası farkı (mm<sup>3</sup>).

|                        | E-HKB          | G-HKB           | p-değeri | p-değeri (FDR) |
|------------------------|----------------|-----------------|----------|----------------|
| lh_Hippocampal_tail    | 466,97 (71,11) | 494,34 (69,94)  | 0,24     | 0,64           |
| lh_subiculum           | 400,85 (43,56) | 417,20 (67,88)  | 0,46     | 0,64           |
| lh_CA1                 | 559,78 (56,01) | 586,95 (114,22) | 0,34     | 0,64           |
| lh_hippocampal_fissure | 141,55 (28,02) | 171,77 (42,33)  | 0,01*    | 0,13           |
| lh_presubiculum        | 284,6 (38,21)  | 292,59 (43,02)  | 0,54     | 0,67           |
| lh_parasubiculum       | 60,75 (16,38)  | 53,51 (9,33)    | 0,07     | 0,45           |
| lh_molecular_layer_HP  | 625,65 (59,28) | 653,76 (110,07) | 0,40     | 0,64           |
| lh_GC_ML_DG            | 284,31 (25,35) | 275,47 (47,97)  | 0,47     | 0,64           |
| lh_CA3                 | 205,81 (26,44) | 195,57 (42,73)  | 0,32     | 0,64           |
| lh_CA4                 | 233,07 (19,94) | 229,72 (36,02)  | 0,70     | 0,79           |
| lh_fimbria             | 83,50 (23,63)  | 82,33 (28,93)   | 0,88     | 0,88           |
| lh_HATA                | 59,54 (9,20)   | 58,61 (12,94)   | 0,39     | 0,64           |
| rh_Hippocampal_tail    | 537,39 (84,95) | 518,03 (89,68)  | 0,27     | 0,64           |
| rh_subiculum           | 409,33 (47,67) | 429,23 (65,52)  | 0,27     | 0,64           |
| rh_CA1                 | 603,28 (64,38) | 645,03 (92,40)  | 0,12     | 0,63           |
| rh_hippocampal_fissure | 151,76 (26,73) | 182,16 (49,79)  | 0,01*    | 0,14           |
| rh_presubiculum        | 274,06 (39,88) | 283,52 (35,85)  | 0,25     | 0,64           |
| rh_parasubiculum       | 63,05 (9,19)   | 56,34 (11,35)   | 0,02*    | 0,14           |
| rh_molecular_layer_HP  | 635,07 (70,49) | 654,18 (97,93)  | 0,53     | 0,67           |
| rh_GC_ML_DG            | 298,05 (24,20) | 306,91 (39,99)  | 0,36     | 0,64           |
| rh_CA3                 | 227,74 (30,40) | 226,49 (29,63)  | 0,74     | 0,79           |
| rh_CA4                 | 249,00 (20,47) | 257,19 (32,44)  | 0,22     | 0,64           |
| rh_fimbria             | 80,85 (24,93)  | 78,73 (18,67)   | 0,76     | 0,79           |
| rh_HATA                | 67,03 (9,59)   | 64,19 (12,66)   | 0,42     | 0,64           |

lh: sol hemisfer; rh: sağ hemisfer.

Skorlar ortalama (SS) olarak verilmiştir.

FCSRT bellek skorları ve hipokampal alt alan hacimlerin arasındaki ilişki için yapılan Basit Doğrusal Regresyon (Forward) analizi sonuçlarına göre, sol hipokampal fissür negatif yönde bir anlamlı belirleyicidir [df=1 ve p=0,006 (<0,05)]. Bellek skorları artıkça, hipokampal fissür hacmi azalmaktadır. Basit doğrusal regresyon kat sayısı ve modelden dışlanan bölgelerin anlamlılık değerleri Tablo 4-5’de gösterilmiştir.

**Tablo 4-5: Basit doğrusal regresyon analizi kat sayısı ve modele dahil edilmeyen bölgelerin anlamlılık değerleri.**

|                               | <b>B</b> | <b>SE</b> | <b>Beta (B)</b> | <b>t</b> | <b>p-değeri</b> |
|-------------------------------|----------|-----------|-----------------|----------|-----------------|
| <b>Sabit</b>                  | 35,67    | 35,67     |                 | 9,76     | -               |
| <b>lh_Hippocampal_tail</b>    |          |           |                 | 0,029    | 0,98            |
| <b>lh_subiculum</b>           |          |           |                 | 0,37     | 0,71            |
| <b>lh_CA1</b>                 |          |           |                 | -0,25    | 0,81            |
| <b>lh_hippocampal_fissure</b> | -0,065   | 0,023     | -0,39           | -2,055   | 0,006*          |
| <b>lh_presubiculum</b>        |          |           |                 | 0,47     | 0,64            |
| <b>lh_parasubiculum</b>       |          |           |                 | 1,61     | 0,11            |
| <b>lh_molecular_layer_HP</b>  |          |           |                 | 0,08     | 0,94            |
| <b>lh_GC_ML_DG</b>            |          |           |                 | 1,21     | 0,23            |
| <b>lh_CA3</b>                 |          |           |                 | 1,02     | 0,32            |
| <b>lh_CA4</b>                 |          |           |                 | 0,94     | 0,35            |
| <b>lh_fimbria</b>             |          |           |                 | 0,49     | 0,63            |
| <b>lh_HATA</b>                |          |           |                 | -0,04    | 0,96            |
| <b>rh_Hippocampal_tail</b>    |          |           |                 | 0,87     | 0,39            |
| <b>rh_subiculum</b>           |          |           |                 | 0,44     | 0,66            |
| <b>rh_CA1</b>                 |          |           |                 | -0,56    | 0,55            |
| <b>rh_hippocampal_fissure</b> |          |           |                 | 0,2      | 0,84            |
| <b>rh_presubiculum</b>        |          |           |                 | -0,08    | 0,94            |
| <b>rh_parasubiculum</b>       |          |           |                 | 0,91     | 0,37            |
| <b>rh_molecular_layer_HP</b>  |          |           |                 | -0,75    | 0,46            |
| <b>rh_GC_ML_DG</b>            |          |           |                 | 0,85     | 0,40            |
| <b>rh_CA3</b>                 |          |           |                 | 0,45     | 0,65            |
| <b>rh_CA4</b>                 |          |           |                 | 0,88     | 0,38            |
| <b>rh_fimbria</b>             |          |           |                 | -0,14    | 0,89            |
| <b>rh_HATA</b>                |          |           |                 | 1,34     | 0,19            |

lh:sol hemisfer; rh: sağ hemisfer.

#### 4.2.2. Total Hacimlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Belirli kortikal alanlardaki hacmin gruplar arasında nasıl farklılaştığını görmek için yapılan MANCOVA sonucuna göre, yaş ve total intrakranyal hacim etkileri kontrol edildiği zaman sağ hipokampus  $F(1,45)= 0,400$ ,  $p = 0,53$ ; sol hipokampus  $F(1,45)= 0,005$ ,  $p = 0,95$ ; serebral ak-madde  $F(1,45)= 0,249$ ,  $p = 0,62$  ve total korteks  $F(1,45)= 0,158$ ,  $p = 0,69$ . hacimleri iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildir (Bkz. Tablo 4-6).

**Tablo 4-6: Ortalama sol ve sağ hipokampus, ak-madde ve total korteks hacimlerinin gruplar arası karşılaştırması (mm<sup>3</sup>).**

| <b>Hacim (mm<sup>3</sup>)</b> | <b>E-HKB</b>         | <b>G-HKB</b>         | <b>p-değeri</b> |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| <b>LH</b>                     | 3916,53 (342,75)     | 3978,47 (465,09)     | 0,862           |
| <b>RH</b>                     | 4149,82 (325,25)     | 4132,45 (468,46)     | 0,669           |
| <b>WM</b>                     | 477063,03 (53133,18) | 493967,98 (67361,36) | 0,521           |
| <b>TC</b>                     | 420259,67 (38579,91) | 430451,42 (45351,83) | 0,704           |

LH: Sol hipokampus hacmi; RF: Sağ hipokampus hacmi;

WM: serebral ak-madde hacmi; TC: Total korteks hacmi.

Hacimler ortalama (SS) olarak verilmiştir.

#### **4.3. Kortikal Kalınlık Ölçümlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması**

E-HKB ve G-HKB grupları arasında kortikal kalınlık değerlerinin karşılaştırılması için 10,000 tekrarlı Monte Carlo Simülasyonlu Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonucuna göre, G-HKB grubunun kortikal kalınlık değerleri, E-HKB grubundan FDR düzeltmesi öncesi sol superiorfrontal ( $U= 200$ ,  $p= 0,047$ ), sağ isthmussingulat ( $U= 166$ ,  $p= 0,007$ ), ve sağ posteriorsingulat ( $U= 163$ ,  $p= 0,004$ ), bölgelerinde anlamlı olarak yüksektir. FDR düzeltmesi sonucunda ise iki grup arasında anlamlı bir fark kalmamaktadır ( $p> 0,05$ ). Tüm bölgelerdeki kortikal kalınlık değerleri, FDR düzeltme öncesindeki ve sonrasındaki p-değerleri Tablo 4-7’de verilmiştir.

Tablo 4-7: E-HKB ve G-HKB grupları arasında kortikal kalınlık değerleri farkı.

| Bölge                       | G-HKB       | E-HKB        | p-değeri | p-değeri (FDR) |
|-----------------------------|-------------|--------------|----------|----------------|
| lh_bankssts                 | 2,42 (0,16) | 2,47 (0,18)  | 0,18     | 0,81           |
| lh_caudalanteriorcingulate  | 2,73 (0,22) | 2,71 (0,23)  | 0,91     | 0,92           |
| lh_caudalmiddlefrontal      | 2,50 (0,1)  | 2,51 (0,11)  | 0,92     | 0,92           |
| lh_cuneus                   | 1,71 (0,09) | 1,75 (0,10)  | 0,16     | 0,81           |
| lh_entorhinal               | 3,19 (0,19) | 3,19 (0,19)  | 0,43     | 0,81           |
| lh_fusiform                 | 2,60 (0,10) | 2,30 (0,11)  | 0,84     | 0,90           |
| lh_inferioparietal          | 2,42 (0,1)  | 2,40 (0,1)   | 0,45     | 0,81           |
| lh_inferiortemporal         | 2,87 (0,09) | 2,82 (0,013) | 0,13     | 0,81           |
| lh_isthmuscingulate         | 2,37 (0,23) | 2,29 (0,15)  | 0,34     | 0,81           |
| lh_lateraloccipital         | 2,06 (0,11) | 2,04 (0,09)  | 0,48     | 0,81           |
| lh_lateralorbitofrontal     | 2,76 (0,14) | 2,73 (0,11)  | 0,39     | 0,81           |
| lh_lingual                  | 1,79 (0,10) | 1,81 (0,08)  | 0,81     | 0,90           |
| lh_medialorbitofrontal      | 2,45 (0,14) | 2,45 (0,12)  | 0,88     | 0,91           |
| lh_middletemporal           | 2,80 (0,09) | 2,78 (0,11)  | 0,45     | 0,81           |
| lh_parahippocampal          | 2,67 (0,29) | 2,61 (0,25)  | 0,40     | 0,81           |
| lh_paracentral              | 2,30 (0,14) | 2,27 (0,16)  | 0,46     | 0,81           |
| lh_parsopercularis          | 2,48 (0,11) | 2,51 (0,13)  | 0,57     | 0,81           |
| lh_parsorbitalis            | 2,70 (0,16) | 2,66 (0,21)  | 0,51     | 0,81           |
| lh_parstriangularis         | 2,37 (0,15) | 2,37 (0,1)   | 0,82     | 0,90           |
| lh_pericalcarine            | 1,44 (0,11) | 1,46 (0,08)  | 0,22     | 0,81           |
| lh_postcentral              | 1,96 (0,1)  | 1,97 (0,12)  | 0,64     | 0,64           |
| lh_posteriorcingulate       | 2,50 (0,14) | 2,48 (0,13)  | 0,69     | 0,69           |
| lh_precentral               | 2,41 (0,17) | 2,37 (0,15)  | 0,21     | 0,21           |
| lh_precuneus                | 2,30 (0,13) | 2,28 (0,11)  | 0,57     | 0,57           |
| lh_rostralanteriorcingulate | 2,81 (0,18) | 2,79 (0,18)  | 0,52     | 0,52           |
| lh_rostralmiddlefrontal     | 2,37 (0,08) | 2,32 (0,1)   | 0,10     | 0,10           |
| lh_superiorfrontal          | 2,73 (0,1)  | 2,67 (0,11)  | 0,04*    | 0,81           |
| lh_superioparietal          | 2,13 (0,09) | 2,09 (0,10)  | 0,32     | 0,81           |
| lh_superiortemporal         | 2,67 (0,11) | 2,67 (0,13)  | 0,73     | 0,88           |
| lh_supramarginal            | 2,45 (0,09) | 2,47 (0,09)  | 0,75     | 0,89           |
| lh_frontalpole              | 2,77 (0,26) | 2,73 (0,19)  | 0,52     | 0,81           |
| lh_temporalpole             | 3,74 (0,28) | 3,63 (0,29)  | 0,31     | 0,81           |
| lh_transversetemporal       | 2,06 (0,21) | 2,14 (0,24)  | 0,15     | 0,81           |
| lh_insula                   | 2,90 (0,12) | 2,93 (0,21)  | 0,34     | 0,81           |
| lh_MeanThickness            | 2,41 (0,06) | 2,40 (0,07)  | 0,44     | 0,81           |
| rh_bankssts                 | 2,45 (0,20) | 2,52 (0,20)  | 0,39     | 0,81           |
| rh_caudalanteriorcingulate  | 2,61 (0,25) | 2,54 (0,25)  | 0,37     | 0,81           |
| rh_caudalmiddlefrontal      | 2,51 (0,15) | 2,47 (0,13)  | 0,41     | 0,81           |
| rh_cuneus                   | 1,73 (0,11) | 1,75 (0,11)  | 0,50     | 0,81           |
| rh_entorhinal               | 3,29 (0,28) | 3,22 (0,33)  | 0,60     | 0,82           |
| rh_fusiform                 | 2,60 (0,12) | 2,57 (0,11)  | 0,53     | 0,81           |
| rh_inferioparietal          | 2,41 (0,10) | 2,39 (0,10)  | 0,43     | 0,81           |
| rh_inferiortemporal         | 2,80 (0,14) | 2,79 (0,11)  | 0,81     | 0,90           |
| rh_isthmuscingulate         | 2,41 (0,17) | 2,28 (0,15)  | 0,01*    | 0,25           |
| rh_lateraloccipital         | 2,13 (0,10) | 2,12 (0,06)  | 0,88     | 0,91           |
| rh_lateralorbitofrontal     | 2,68 (0,15) | 2,62 (0,13)  | 0,10     | 0,81           |
| rh_lingual                  | 1,82 (0,12) | 1,83 (0,10)  | 0,84     | 0,90           |
| rh_medialorbitofrontal      | 2,53 (0,14) | 2,50 (0,10)  | 0,70     | 0,88           |
| rh_middletemporal           | 2,81 (0,10) | 2,77 (0,11)  | 0,25     | 0,81           |
| rh_parahippocampal          | 2,68 (0,21) | 2,30 (0,18)  | 0,22     | 0,81           |
| rh_paracentral              | 2,28 (0,13) | 2,23 (0,18)  | 0,37     | 0,81           |
| rh_parsopercularis          | 2,50 (0,11) | 2,50 (0,11)  | 0,54     | 0,81           |
| rh_parsorbitalis            | 2,69 (0,13) | 2,66 (0,16)  | 0,42     | 0,81           |
| rh_parstriangularis         | 2,36 (0,09) | 2,41 (0,14)  | 0,09     | 0,81           |
| rh_pericalcarine            | 1,47 (0,12) | 1,43 (0,10)  | 0,54     | 0,81           |
| rh_postcentral              | 1,92 (0,09) | 1,94 (0,11)  | 0,63     | 0,84           |
| rh_posteriorcingulate       | 2,52 (0,14) | 2,42 (0,12)  | 0,00*    | 0,25           |
| rh_precentral               | 2,37 (0,15) | 2,35 (0,13)  | 0,27     | 0,81           |
| rh_precuneus                | 2,26 (0,14) | 2,28 (0,10)  | 0,46     | 0,81           |
| rh_rostralanteriorcingulate | 2,86 (0,17) | 2,80 (0,17)  | 0,40     | 0,81           |
| rh_rostralmiddlefrontal     | 2,33 (0,09) | 2,32 (0,11)  | 0,65     | 0,84           |
| rh_superiorfrontal          | 2,71 (0,11) | 2,66 (0,12)  | 0,10     | 0,81           |
| rh_superioparietal          | 2,09 (0,10) | 2,08 (0,1)   | 0,87     | 0,91           |
| rh_superiortemporal         | 2,70 (0,13) | 2,68 (0,12)  | 0,72     | 0,88           |
| rh_supramarginal            | 2,45 (0,08) | 2,43 (0,09)  | 0,26     | 0,81           |
| rh_frontalpole              | 2,74 (0,28) | 2,67 (0,19)  | 0,33     | 0,81           |
| rh_temporalpole             | 3,73 (0,25) | 3,83 (0,17)  | 0,16     | 0,81           |
| rh_transversetemporal       | 2,18 (0,20) | 2,17 (0,23)  | 0,82     | 0,90           |
| rh_insula                   | 2,88 (0,12) | 2,90 (0,15)  | 0,59     | 0,82           |
| rh_MeanThickness            | 2,40 (0,06) | 2,90 (0,15)  | 0,47     | 0,81           |

lh: sol hemisfer; rh: sağ hemisfer

#### 4.4. Ak-Madde Değişikliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Mann-Whitney U testi sonucuna göre, ARWMC skorları E-HKB ve G-HKB grupları arasında, parieto-okspital, temporal, bazal ganglia ve infratentorial bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). Sol frontal ( $U = 187$ ,  $p = 0,011$ ) ve sağ frontal ( $U = 197$ ,  $p = 0,022$ ) bölgelerde ise G-HKB grubunda, E-HKB grubuna göre anlamlı olarak daha fazla ak-madde hiperintensitesi görülmüştür. ARWMC total skoru da gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuca göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da G-HKB grubunun total skoru E-HKB grubuna göre daha yüksek bir eğilim göstermiştir. ( $U = 205$ ,  $p = 0,053$ ). ARWMC skor ortalamaları Tablo 4-8’de verilmiştir.

**Tablo 4-8: E-HKB ve G-HKB hastalarının ortalama total ARWMC skorları.**

| ARWMC                    | E-HKB              | G-HKB              | p-değeri    |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| LF                       | 0,46 (0,51)        | 0,96 (0,74)        | 0,01*       |
| RF                       | 0,50 (0,60)        | 0,92 (0,64)        | 0,02*       |
| LPO                      | 0,67 (0,76)        | 0,64 (0,91)        | 0,69        |
| RPO                      | 0,54 (0,78)        | 0,64 (0,91)        | 0,78        |
| LT                       | 0,00 (0,00)        | 0,16 (0,62)        | 0,16        |
| RT                       | 0,00 (0,00)        | 0,04 (0,2)         | 0,33        |
| LBG                      | 0,00 (0,00)        | 0,12 (0,6)         | 0,33        |
| RBG                      | 0,00 (0,00)        | 0,12 (0,6)         | 0,33        |
| LINF                     | 0,00 (0,00)        | 0,08 (0,26)        | 0,16        |
| RINF                     | 0,00 (0,00)        | 0,00 (0,00)        | 1000        |
| <b>Total ARWMC Skoru</b> | <b>2,17 (2,24)</b> | <b>3,68 (2,98)</b> | <b>0,05</b> |

LF: Sol Frontal ARWMC skoru RF: Sağ Frontal ARWMC skoru;

LPO: Sol Parieto-Oksipital ARWMC skoru; RPO: Sağ Parieto-Oksipital ARWMC skoru;

LT: Sol Temporal ARWMC skoru; RT: Sağ Temporal ARWMC kuru;

LBG: Sol Bazal Ganglia ARWMC skoru; RBG: Sağ Basal Gaglia ARWMC skoru;

LINF: Sol Infratentorial ARWMC skoru; RINF: Sağ Infratentorial ARWMC skoru.

Skorlar ortalama (SS) olarak verilmiştir.

Ak-madde hiperintensite skorları ile total hipokampus ve sebreial ak-madde hacmi arasındaki ilişkiyi ölçmek için yapılan Spearman korelasyon analizi sonucuna göre, ARWMC skorları ile total hipokampus ve ak-madde hacimleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Korelasyon katsayıları Tablo 4-9’de gösterilmiştir.

**Tablo 4-9: ARWMC skorları ve hacimlerin Spearman Korelasyon katsayısı.**

|           | <b>LF</b> | <b>RF</b> | <b>LPO</b> | <b>RPO</b> | <b>LT</b> | <b>RT</b> | <b>LBG</b> | <b>RBG</b> | <b>LINF</b> | <b>RINF</b> |
|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|-------------|
| <b>TH</b> | ,028      | ,025      | ,062       | ,134       | -,075     | -,214     | -,092      | -,092      | ,153        | *           |
| <b>WM</b> | ,092      | ,193      | -,036      | ,052       | -,050     | -,143     | -,092      | -,092      | ,146        | *           |

LF: Sol Frontal ARWMC skoru RF: Sağ Frontal ARWMC skoru; LPO: Sol Parieto-Oksipital ARWMC skoru  
RPO: Sağ Parieto-Oksipital ARWMC skoru; LT: Sol Temporal ARWMC skoru; RT: Sağ Temporal ARWMC skoru;  
LBG: Sol Bazal Ganglia ARWMC skoru; RBG: Sağ Bazal Ganglia ARWMC skoru; LINF: Sol Infratentorial ARWMC skoru;  
RINF: Sağ Infratentorial ARWMC skoru; TH: Total Hipokampus hacmi; WM: Serebral ak-madde hacmi.  
Skorlar ortalama (SS) olarak verilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Dünya’da hızla artan yaşlı nüfus, nörodejeneratif hastalıklar için başlıca tehdit konumuna gelmiştir. Dünya’da her yıl yaklaşık 1 milyon insanın Alzheimer tanısı alması ile AH en sık görülen nörodejeneratif hastalık olmuştur. AH’nin bir süreklilik içinde kendini göstermesi ve erken dönem mekanizmaların daha çok anlaşılması ile ana ilgi, hastalığın prodromal ve prelinik fazlarına yoğunlaşmıştır. Böylece, günümüzde AH’ye dönüşme riski bulunan bireylerin saptanması araştırmaların odağı haline gelmiştir. AH’nin prodromal evresi olabilecek HKB, bilişsel ve fonksiyonel bozulmaların olduğu fakat bu bozulmaların demans tanısı kriterlerini tam olarak karşılayamadığı bir bozukluktur. Özellikle bellek bozukluğu ile karakterize olan amnestik alt tipi, demansa dönüşme riski en yüksek olan gruptur.

Mevcut çalışmada, nöroloji kliniğine yakınma ile başvuran ve HKB tanısı almış hastalar, bir epizodik bellek testi olan FCSRT skorlarına göre erken ve geç evre olarak iki farklı gruba ayrılmışlardır. Kortikal kalınlık, hacim ve ak-madde yapılarında gruplar arasında herhangi bir değişiklik olup olmadığı incelenerek, HKB seyrinde yapısal değişikliklerin semptom şiddeti ile ne derecede ilişkili olduğu araştırılmıştır. Kortikal kalınlık ve volümetrik analizler sonucuna göre, iki grup arasında anlamlı olarak bir fark bulunmamıştır. Regresyon analizi, G-HKB grubunda sol hipokampal fissürde görülen genişlemenin bellek performansındaki bozulmanın yordayıcısı olduğunu göstermiştir. Frontal ak-madde ise anlamlı bir şekilde geç evre hastalarda daha bozuktur. Sırası ile hacim, kortikal kalınlık ve ak-madde yapısındaki bozulma sonuçları literatürdeki diğer bulgular ışığında tartışılacaktır.

### 5.1. Volümetrik Ölçümler

Sağlıklı yaşlanma sürecinde, yaşla beraber beynin gri madde hacminde bir miktar azalma meydana gelir. Sağlıklı bireylerde 40 yaşından itibaren her 10 yılda bir global korteks hacminde %5 civarı azalma olur ve bu oran 70 yaşından sonra daha da artar (Peters, 2006). Nörodejeneratif süreçlerde global beyin atrofisi ise yıllık %2-3 oranına kadar çıkmaktadır (Fox ve Schott, 2004). Bellek bozukluğu ile seyreden nörodejeneratif hastalıkların seyrinde sağlıklı bireylere kıyasla, özellikle hipokampuste hızlı bir hacim azalması görülmektedir. AH, HKB ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, AH tanılı bireylerin hipokampal atrofisinin sağlıklılara

göre 2 kat fazla olduğu ve HKB grubunda ise atrofi miktarının iki grubun tam ortasında olduğu bulunmuştur (Leung ve ark. 2013). Bu sebeple hipokampal atrofi, prodromal evrelerde hastalığın tespiti için önemli bir ölçüttür.

Bu çalışmada, total hacim ve hipokampal alt alan hacimleri G-HKB ve E-HKB grupları arasında karşılaştırılmış ve hacimlerin gruplar arasında tek tip bir değişimden ziyade farklı bölgelerde farklı şekilde değiştiği tespit edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, iki grup arasında total korteks, sağ ve sol hipokampus ve serebral ak-madde hacminde herhangi bir fark bulunmamıştır. Hipokampal alt alan hacimlerin analiz sonuçlarına göre, sağ ve sol hipokampal fissür hacmi G-HKB grubunda erken evreye göre anlamlı olarak daha fazladır. Sağ parasubikulum hacmi ise E-HKB grubunda geç evreye göre anlamlı olarak daha yüksektir. Fakat, grup analizi sonuçlarına **FDR düzeltmesi** yapıldığı takdirde iki grup arasındaki bu anlamlı bulgular kaybolmaktadır. Bu sebeple iki grup arasındaki fark, belirli bir ayrışmadan ziyade “eğilim” olarak nitelendirilebilir. Alt alan hacimleri için grupların karşılaştırılmasına ek olarak, basit doğrusal regresyon analizi ile FCSRT epizodik bellek skorları ile hipokampal alt alan hacimleri arasındaki ilişkiye bakılmış ve sol hipokampal fissür hacmi ile bellek bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

AH sürekliliğinde hastalığın farklı evrelerinde farklı anatomik bölgeler etkilenir. Bu nöropatolojik değişimler medial temporal bölgeden başlayarak, yavaş yavaş diğer kortikal alanlara doğru yayılır. Hipokampus, medial temporal bölgede bulunan ve limbik sistemin özellikle epizodik bellekten sorumlu bir bölgesidir. Bellek haricinde yürütücü işlevlerde ve bilgi işleme hızında da önemli rol oynar (Reuben ve ark. 2011; Papp ve ark. 2014). Bu bölge, AH seyrinde hastalıktan ilk etkilenen beyin yapılarından biridir. Bu sebeple hipokampal atrofi AH için “damga” olarak nitelendirilir (Jack ve ark. 1998). Boylamsal çalışmalar, sağlıklı yaşlanma sürecinde hipokampusta bir miktar hacim azalması olduğunu göstermiştir (Pelletier ve ark. 2013; Raz ve ark. 2015). Sağlıklı yaşlanmada makul bir miktar hipokampal hacim azalmasına karşın hem prodromal evre AH’de hem de ileri evrelerde, hipokampusta daha şiddetli yapısal ve işlevsel bozulmalar ortaya çıkar. Bu bozulmalar sağlıklı bireyleri ve demans şüpheli bireyleri ayırttığı gibi (Vijayakumar & Vijayakumar, 2013), farklı evre demanslı bireyler arasında da ayırtıcı olmaktadır (Schuff ve ark. 2009). AH’ye dönüşme riski yüksek olduğundan ötürü, prodromal evre olarak nitelendirilen aHKB’de hipokampal atrofisinin başladığı bilinmektedir. Hipokampusta görülen bu hacim azalmasının hem

miktarı hem de hızı gerek prodromal evrede (Jack ve ark. 2000), gerekse ileri evrelerde (Jack ve ark. 1998) sağlıklılara kıyasla çok daha fazladır. Yapılan bir MR çalışmasında, AH hastalarının hipokampal hacimlerinin aHKB'den, aHKB hipokampal hacimlerinin ise sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (Joko ve ark. 2016). AH seyrinde beyin hacmindeki değişimi inceleyen bir başka çalışmada da (Ridha ve ark. 2006), klinik AH tanısı konmadan ortalama 5.5 sene önce bireylerin atrofi hızı ile tanı konduktan sonraki hipokampus ve total hacim atrofi hızları arasında belirgin bir şekilde fark olduğu bulunmuştur. Tanı konmadan 3 sene önce hipokampus hacmi %10 oranında azalmışken, orta evre AH grubunda kontrollere kıyasla bu azalma yaklaşık %15'dir. Total beyin hacminde anlamlı olarak azalma ise ancak tanı konmadan 1 sene önce görülmüştür. Tüm bu bulgular, klinik tanı evresinde gözlenen total hacim kaybından çok daha önce olan prodromal evrede, hipokampuste belirgin bir hacim kaybı olduğunu vurgulamaktadır. Bu sebeple hipokampal atrofi gelecekteki demansın güçlü bir öngörücüsü olarak kabul edilir.

Hipokampus, birbirine bağlı alt alanlarda oluşan bir yapıdır. Yapılan patoloji ve hayvan çalışmaları, hipokampus alt alanlarının farklı işlevlerden sorumlu olduğunu göstermiştir (Tamnes ve ark. 2014; Yassa ve ark. 2011). Son yıllarda ilerleyen yazılım ve nörogörüntüleme yöntemleri, hipokampusu bir bütün olarak ele almaktan ziyade, alt alanların araştırılmasına yönelmeye olanak sağlamıştır. Total hipokampal hacim ölçümleri AH seyrinde daha ileri evreler için güvenilir sonuçlar verirken, prodromal evrelerde alt alan hacimleri ölçümü erken evreleri birbirlerinden ayırtmak için daha güvenilir bir yöntemdir (Maruszak ve Thuret, 2014; Iglesias ve ark. 2015). aHKB tanılı bireylerin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, aHKB grubunda global hipokampal hacmin aksine, CA1 hacmi anlamlı olarak sağlıklılardan ayrışmada belirleyici bölge olmuştur (La Joie ve ark. 2013). Bu sebeple total hipokampal hacimden ziyade alt segmentler evreler arası ayırım yapmayı kolaylaştırmaktadır.

Mevcut çalışmada her ne kadar düzeltme sonrası anlamlılık kaybolursa da sağ ve sol hipokampal fissür hacminin ileri evre HKB'de artma eğilimi vardır. Daha önceki çalışmalarda hipokampal alt alan hacimlerinin demans ya da sağlıklı birey farketmeksizin, epizodik bellek performansı için hassas bir ölçüm olduğu gösterilmiştir. FCSRT skorları ile hipokampal alt alan hacimlerinin incelendiği araştırmalarda hem sağlıklı yaşlılarda hem de demans grubunda subikulum, CA1 (Zammit ve ark. 2017) ve

CA4-DG (Novellino ve ark. 2018) hacimlerin epizodik bellek skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde hipokampusun baş kısmı olan anterior bölge hacminin sözel bellek skorları, gövde ve uç kısım hacminin de görsel bellek skorları ile korele olduğu bulunmuştur (Travis ve ark. 2014). Bu çalışmada da grup kıyaslaması haricinde yapılan regresyon analizi sonucuna göre, sol hipokampal fissür hacmi ile FCSRT bellek skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hipokampal fissür, dentat girusu subikulumdan ve CA1'den ayıran, MRG'de kolay kolay görülmeyen bir yapıdır (Duvernoy, 2005). İçi BOS dolu olan bu yapının genişlemesi, fokal hipokampal atrofiye işaret etmektedir. AH seyrinde hipokampal fissürde genişleme medial temporal atrofi bulgusu olarak kabul edilmektedir. 350 sağlıklı, 650 HKB ve 350 AH tanılı bireylerle yapılan bir çalışmada, 5 yıl sonra AH'ye dönüşen HKB tanılı bireylerin hipokampal fissür hacimleri, AH'ye dönüşmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Yani, hipokampal fissür alt alanı HKB'den AH'ye dönüşümü başarılı bir şekilde tespit etmiştir (Izzo ve ark. 2020). AH tanılı bireylerin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da hipokampal fissür hacmi AH grubunda yaklaşık 2 kat olarak artmıştır (de Bastos-Leite ve ark. 2006). Bu çalışmada G-HKB hastalarında görülen hipokampal fissür genişlemesinin daha bozuk bir bellek performansı ile ilişkili olabilir.

G-HKB grubunda görülen fissür genişlemesinin haricinde, sağ parasubikulum bölgesinde G-HKB grubunda E-HKB'ye göre hacim azalması eğilimi görülmüştür. Parasubikulum, subikulum bölgesinden hipokampal, entironal korteksten de parahipokampal girdi alan bir yapıdır. Literatürde parasubikulum hacminin demanslı bireylerde sağlıklılara göre azaldığı gösteren az sayıda çalışma olup, ağırlıklı olarak diğer subicular alanlarda atrofi bulunmuştur. Hipokampal alt alan hacimlerinin 4 farklı yaş grubuna ayrılmış sağlıklı bireylerde değişimini inceleyen bir çalışmada, sağ parasubikulumda ileri yaşlarda gençlere nazaran hacim azalması eğilimi bulunmuştur (Zheng ve ark. 2018). Ayrıca, AH tanısı almış bireylerin parasubikulum bölgesinde nöron kaybı olduğu da gösterilmiştir (Yamaguchi ve ark. 1988; Iglesias ve ark. 2016). Parasubikulum haricinde presubikulum ve subikulum hacimleri de AH seyrinde farklılaşmaktadır. Subikulum ağırlıklı olarak CA1'den girdi alan ve birçok kortikal ve subkortikal yapılara projeksiyon yapan (O'Mara, 2005), kognitif disfonksiyonlar ile ilişkili olduğu ve hacminin azalmasının demansa dönüşme riski taşıdığı bilinen bir yapıdır (Evans ve ark. 2018). Presubikulum ise AH ilişkili patolojiler ve bellek bozukluğu ile daha yakın ilişkide olan bir yapıdır (Jacobs ve ark. 2020). 30 AH, 41

HKB tanılı ve 38 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir araştırmada, presubikulum ve subikulum hacimleri HKB grubunda sağlıklılara göre, AH grubunda ise HKB ve sağlıklılara göre anlamlı olarak azalmıştır. Yine aynı çalışmada hacimler ile bellek skorları arasındaki ilişkiye bakılmış ve HKB grubunda sadece subikulum ve presubikulum hacimlerinin, AH grubunda ise tüm hipokampal alt alan hacimlerinin bellek performansını tahmin ettiği bulunmuştur. (Carlesimo ve ark. 2015). Yine bir başka çalışmada da aHKB grubunda sadece sağ presubikulum hacmi ile kognitif süreçleri ölçen nörospikolojik batarya arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Kang ve ark. 2018). Parasubikulum, presubikulum bölgesi ile beraber kompleks hipokampal bellek sisteminin merkezi olarak kabul edilir (Dalton ve Maguire, 2017). Parasubikulum anterior talamik çekirdekten girdi alır ve bağlantısı kesildiği takdirde gelen bilginin işlenmesi olumsuz yönde etkilenir. Bu çalışmada geç evrede görülen bozulmuş bellek performansı, sağ parasubikulumda hacim azalması eğiliminin davranışsal yansımaları olabilir.

Sonuç olarak, volumetrik analizlerimizde sol hipokampal fissür hacminin bellek skoru ile ilişkisi dışında anlamlı bir sonuç bulunmamaktadır. Bu da bize HKB içinde izlenen semptom şiddetinin, kendisi doğrudan ilişkili olmasa da indirekt olarak hipokampal atrofi indikatörü olan sol hipokampal fissür ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Buna karşın HKB içinde bellek performansına göre hastalar dikotomize edildiğinde, bunun altında anlamlı bir yapısal değişikliğin yatmadığı görülmektedir.

## 5.2. Kortikal Kalınlık Ölçümleri

Kortikal kalınlık, AH sürekliliğinde gri madde yapısındaki farklılığı incelemek için kullanılan bir diğer ölçüttür. Kortikal kalınlık, farklı tarama cihazları, farklı sekanslar ve farklı manyetik alanlarda değişken sonuçlar vermeyen, anlamlılık değeri yüksek bir yöntemdir (Dickerson ve ark. 2008). Sağlıklı yaşlanma sürecince orta yaşlarda gençlere kıyasla, özellikle prefrontal, temporal ve parahipokampal alanlarda incelmeye meydana gelir (Salat ve ark. 2004). Prodromal AH evrelerinde ise bu incelmeye daha da belirginleşir. E-KHB ve G-HKB gruplarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, E-KHB grubunda sağlıklılara göre sol medial temporal ve insular bölgelerde incelmeye görülmüştür. G-HKB grubunda ise bu bölgelere ek olarak prefrontal, lateral parietal ve posterior singulat bölgelerinde incelmeye vardır. İlerleyici ve durağan HKB gruplarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da ilerleyen HKB'de

durağan HKB'ye göre bilateral olarak superior, orta frontal, orta ve inferior temporal, fusiform ve parahipokampal bölgelerde daha hızlı ve daha fazla kortikal incelme olduğu bulunmuştur (Julkunen ve ark. 2009).

Bu çalışmadaki kortikal kalınlık analizi sonucuna göre, G-HKB grubunun kortikal kalınlık değerleri, E-HKB grubuna göre sol superiorfrontal, sağ isthmussingulat ve sağ posteriorsingulat bölgelerinde daha yüksektir. FDR düzeltilmesi sonucunda ise iki grup arasındaki bu anlamlı fark ortadan kaybolmaktadır. Çalışmamızda her ne kadar FDR düzeltilmesi sonrası anlamlılığını yitirmiş olsa da G-HKB hastalarındaki göreceli daha kalın posterior singulat korteks değerleri kognitif rezerv teorisi ile açıklanabilir. Kognitif rezerv, bireysel farklılıkları, bazı bireylerin diğerlerine göre AH patolojisi ile neden daha iyi başa çıktığını açıklamaya çalışan bir teoridir. Bu teori, beyinde yaşa bağlı gerçekleşen değişikliklerin hiçbir semptom göstermeden tolere edebildiği durumları açıklar (Fratiglioni ve Wang, 2007). Kognitif rezerv demans ile IQ, eğitim seviyesi, sosyal ve fiziksel aktiviteler gibi faktörlerin arasındaki ilişkiyi ölçer. Hem aHKB grubunda hem de sağlıklı kontrollerde, eğitim seviyesi arttıkça azalmış kortikal kalınlık değerleri bulunmuştur (Querbes ve ark. 2009). Yine bir başka çalışmada eğitim seviyesi arttıkça kortikal yüzeyde artmış fraktal boyutlara bağlı olarak kortikal incelme olduğu bulunmuştur (Im ve ark. 2006). Bu çalışmada göreceli olarak daha fazla kortikal incelme gösteren ama epizodik bellek performansı G-HKB grubuna göre daha iyi olan E-HKB hastalarının, yüksek olan eğitim seviyesine bağlı olarak daha fazla kognitif rezervleri olduğu ve kortikal kalınlıkları azalmış olsa da rezervlerinden dolayı göreceli olarak daha iyi bellek performansı sergiledikleri düşünülebilir.

Kortikal kalınlık değişikliklerin amiloid birikimi ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar vardır (Buckner ve ark. 2005). Semptom göstermeyen fakat amiloid birikimi bulunan bireylerde kortikal incelme olduğu bulunmuştur (Dickerson ve ark. 2009). Bu çalışmanın limitasyonlarından birisi amiloid birikimi ve nörodejenerasyon göstergesi olan işaretleycilerin tüm katılımcılarda kullanılmamış olmasıdır. HKB, heterojen patolojileri içeren bir tanıdır ve çalışmamızda BOS verileri bulunan az sayıda hastanın sonuçları incelendiğinde E-HKB grubunda BOS verisi olan 13 kişiden 4 hastanın, G-HKB grubunda ise verisi olan 17 kişiden 2 hastanın amiloid düzeylerinin patolojik olduğu görülmüştür. E-HKB hastalarında daha fazla oranda amiloid birikimi ve nörodejenerasyonla giden hasta bulunuyor olabilir.

Literatürde ağırlıklı olarak kortikal kalınlık farklılaşması AH'yi HKB tanılı bireylerden ya da bu grupları sağlıklı kontrollerden başarılı bir şekilde ayırmaktadır. Bu çalışmanın sonucuna göre, epizodik bellek performansına göre ayrılan HKB tanısı almış bireylerde kortikal kalınlık, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Muhtemelen, erken ve geç evre HKB grupları arasındaki bellek performansı farkı, kortikal kalınlık ve global hacim haricindeki morfolojik değişikliklerden kaynaklanmaktadır.

### 5.3. Ak-Madde Değişiklikleri

Gri madde yapısındaki değişimlere ek olarak, AH seyrinde serebral ak-madde yapısında da bozulmalar meydana gelir. Ak-madde bozuklukları, T2-ağırlıklı MR ya da T2-ağırlıklı FLAIR görüntüleri ile tespit edilen, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma başta olmak üzere bilişsel süreçler ile ilişkisi olduğu gösterilen bir bulgudur. Ak-madde hiperintensitelerinin yaşa bağlı kardiyovasküler problemler, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarla ilişkili olduğu (Zhuang ve ark. 2018) ve yaşla beraber artma riski olduğu bilinmektedir. Dünya'da 60 yaş civarı bireylerde görülme sıklığı ortalama %15 iken, 80 yaş üzeri bireylerde bu oran %90'a kadar çıkmaktadır (Kynast ve ark. 2018). Daha genç gruplarla yapılan çalışmalarda ise özellikle 55 yaşından sonra ak-madde yapısındaki değişimlerin belirginleştiği gösterilmiştir (Hopkins ve ark. 2006).

Bu çalışmada, G-HKB tanılı bireylerde sağ ve sol frontal ak-madde içinde E-HKB grubuna göre anlamlı olarak daha fazla sayıda ve yoğunlukta hiperintensite saptanmıştır. Bu bulgu, E-HKB grubuna kıyasla G-HKB grubundaki daha kötü bellek performansının altında yatan ana nedenin, bu hastaların ak-maddelerinin daha bozuk olması olduğunu düşündürmektedir. Frontal ak-madde değişiklikleri iki grup arasında farklılık gösterirken, yaş ve total intrakranyal hacim etkileri kontrol altına alınarak bakılan sağ ve sol hipokampus, serebral ak-madde ve total korteks hacmi gruplar arasında farklılaşmamıştır. Ayrıca, ARWMC skorları ile total hipokampus ve serebral ak-madde hacimleri arasında Spearman korelasyon analizine göre de anlamlı bir ilişki yoktur. Bu bulgular, HKB' deki bellek bozukluğunun şiddetinin, total hipokampal ve total korteks hacminden kaynaklanmaktan ziyade, doğrudan ak-madde bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde bazı çalışmalar prodromal AH ile ak-madde hiperintensitesi arasında bir ilişki bulmazken (de Mendonca ve ark. 2005), bazıları da karşıt bulgular

sunmaktadır (Smith ve ark. 2011). Prodromal evrelerde görülmeye başlayan ak-madde hiperintensitesindeki artış, AH seyrinde kognitif bozulmalar ile ilişkilidir (Au ve ark. 2006; Boyle ve ark. 2016). Ak-madde hiperintensite miktarı kadar hacminin de kognitif bozukluklara eşlik ettiği bulunmuştur. ADNI-2 verilerini inceleyen boylamsal bir çalışmada AH, HKB ve sağlıklı kontrollerde ak-madde bozulmaları ile kognitif performans arasındaki ilişkiye bakılmış ve AH grubunda HKB'ye ve sağlıklılara göre anlamlı olarak artmış ak-madde hiperintensite hacmi görülmüştür. Tüm gruplarda kognitif performans, artmış hiperintensite hacmi ile ilişkilidir (Wang ve ark. 2020). Yine bir başka çalışmada HKB grubunda görülen ak-madde hiperintensite hacmi, normal kognitif süreçlerden HKB'ye geçişte risk faktör olarak bulunmuştur (Smith ve ark. 2008). HKB'de görülen ak-madde yapısındaki bozulmalar kognitif yakınmalardan sorumludur (Vipin ve ark. 2018). Demans seyrinde ağırlıklı olarak medial temporal lob atrofisi ve kortikal incelme gibi ölçütlerin aksine, hala tam olarak ak-maddenin prodromal evrelerdeki yakınmalara katkısı bilinmese de ak-madde bozukluklarının demans riskini arttırdığı kaçınılmaz bir gerçektir (Fazekas ve ark. 1987; Barber ve ark. 1999). Bu sebeple, özellikle erken evrelerde görülen bellek bozukluğu ile ak-madde hiperintensileri arasında ilişki kurmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ak-madde hiperintensitesi yerleşimine bağlı olarak farklı davranışsal yakınmalar ortaya çıkar. Yerleşimine göre ak-madde hiperintensiteleri parietal bölgede ağırlıklı olarak motor/postürel sorunlar ile ilişkilirken (Murray ve ark. 2010), frontal bölgede bilişsel yakınmalar ile ilişkilidir. Frontal ak-madde, yürütücü işlevler ve bellek gibi birçok bilişsel süreçte rol oynar. Frontal yaşlanma hipotezinin savunucularına göre yaşa bağlı kognitif gerilemeler, prefrontal bölgedeki dejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkar (Tisserand ve Jolles, 2003; West, 1996). Demanslarda görülen kognitif yakınmaların da frontal-subkortikal devrelerin bozulması ile ilişkisi vardır (Kalaria ve Ihara, 2013). Sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda frontal bölgede artmış ak-madde hiperintensitesi sonucu bellek ve yürütücü işlevler performansında bozulma görülmüştür (Wright ve ark. 2008). Bir başka çalışmada ise demans tanısı almamış bireylerde frontal ak-madde hiperintensitesi daha kötü bellek performansı ile korele olarak bulunmuştur (Tullberg ve ark. 2004). 2013 senesinde Nordahl ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, prefrontal kortekste görülen ak-madde hiperintensite hacmi, epizodik geri çağırma sırasında aktifleşmesi gerekirken azalmış aktivasyon gösteren medial temporal lob ve anterior singulat korteks aktiviteleri ile ilişkili olarak bulunmuştur. Çalışmanın

sonucuna göre, özellikle prefrontal kortekste görülen ak-madde bozukluklarının bellek bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir.

AH sürekliliğinde ak-madde bozulmalarının etkisi olduğu bilinse de bu bozulmalarının diğer AH patolojileri ile etkileşerek mi yoksa doğrudan mı rol oynadığı net değildir. Hem asemptomatik bireylerde hem HKB tanılı bireylerde hem de AH'de amiloid birikiminin ak-madde hiperintensite yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shams ve ark. 2016). Bu çalışmada tüm katılımcıların biyoışaretleyicilerin olmaması, MR bulguları ve bozulmuş kognitif fonksiyonlar arasında direkt olarak ilişki kurmayı zorlaştırmaktadır. Epizodik belleği daha bozuk olan grupta artmış frontal ak-madde hiperintensitesi, diğer tüm yapısal değişikliklerden bağımsız olarak bellek bozulmasının birincil nedeni olarak ön plana çıkmaktadır.

#### 5.4. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın literatüre katkılarının yanı sıra sınırlılıkları da bulunmaktadır. İlk olarak, AH tanısında önemli bir rol oynayan amiloid beta ve tau birikimi gibi laboratuvar bulguları, tüm hastalarda incelenememiştir. Patolojik değişikliklerin hastalık ortaya çıkmadan 10 yıl önce olduğu bilinmektedir (Jack ve ark. 2013). Beta-amiloid, bazal neokorteksten başlayarak hipokampuse ve oradan da tüm kortekse yayılan bir dağılım gösterir. Bu dağılım yapısal değişikliklere ve bunun sonucunda da bilişsel bozulmalara yol açar (Raskin ve ark. 2015). Bu çalışmada sadece çok az sayıda hastanın verileri kullanılan proje kapsamında toplanmış olan BOS verileri vardır. E-HKB grubunda BOS verisi olan 13 kişiden 4 hastanın, G-HKB grubunda ise verisi olan 17 kişiden 2 hastanın amiloid düzeylerinin patolojik olduğu gözlemlenmiştir. Her ne kadar sınırlı sayıda BOS bulgusu incelense de eğer E-HKB grubunda olası BOS amiloid düzeyleri düşük olan hastaların sayısı daha fazla ise bu durum da izlenen kortikal kalınlık analizinde saptanan kortikal incelme trendini açıklayabilir.

HKB tanılı bireylerle yapılan birçok çalışma, nörogörüntüleme bulguları ile laboratuvar bulguları bir arada değerlendirilip daha geniş bir pencereden süreci değerlendirmektedirler. Örneğin, ak-madde hiperintensitesini amiloid beta dağılımı ile beraber inceleyen ve amiloid beta ile ak-madde bozulmasının şiddeti ve miktarı arasında korelasyon bulan çalışmalar vardır (Roher ve ark. 2003). Buna ek olarak, kortikal kalınlık ve volümetrik ölçümler de laboratuvar bulguları ile desteklenmektedir. Güncel bir araştırmada, [<sup>18</sup>F] flortaucipir PET ve kortikal kalınlığın AH klinik evresi ile yüksek

ilişkisi olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada prelinik evre AH'deki kognitif değişimlere tau PET'in A $\beta$  PET ve kortikal kalınlıktan daha duyarlı olduğu bulunmuştur (Ossenkoppele ve ark. 2019). Yüksek amiloid beta miktarı olan demans şüpheli bireyler düşük olanlara kıyasla daha fazla hipokamptal atrofi göstermektedirler (Huijbers ve ark. 2015). Aynı çalışmada zaman içinde pozitif hastaların bellek performanslarının da önceye göre kötülediği bulunmuştur. Tüm katılımcıların BOS verilerinin nörogörüntüleme ölçütleri ile beraber değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın bir diğer sınırlılığı ise hipokampus alt alanların ölçüm tekniğidir. Günümüzde gelişen yazılım programları, manuel olarak hesaplanan birçok ölçümün otomatik yapılmasına olanak sağlasa da beraberinde doğruluk sorunları doğurmuştur. FreeSurfer'ın parselasyon işleminin doğruluğuna dair muallak görüşlere göre, böylesine ufak bir yapının alt alanlarını ayırmada manuel ölçüm yapılması daha doğru sonuçlar vermektedir (Wisse ve ark. 2014).

### 5.5. Sonuç

Bu tez çalışması kapsamında yapılan hacim, kortikal kalınlık ve ak-madde analizleri sonucunda, içerdiği patolojiler açısından heterojen bir grup olan HKB tanılı bireylerin kendi içlerindeki bellek performansı açısından volümetrik ve kortikal kalınlık ölçümlerinin aksine, ak-madde bozukluğunun ön plana çıktığı görülmektedir. Epizodik bellek performanslarına göre ayrılan erken ve geç HKB tanılı bireylerin bu farklılığı, çok yüksek ihtimal frontal bölgedeki ak-madde yapısındaki bozulmadan kaynaklanmaktadır. Sağ ve sol hipokampus, ak-madde ve total korteks hacimlerinin gruplar arasında farklı olmaması ve bellek skorları ile total hipokampus hacmi arasında bir ilişki olmaması, bu görüşü daha da güçlendirmektedir. AH'nin geri dönüşümsüz olduğu göz önünde bulundurulunca, klinik olarak tanı konmadan çok daha önce hastalığın tespit edilmesi teröpatik müdahale için oldukça önemlidir. Özellikle bireylerin yakınmalarda bulunduğu, fakat tam olarak AH kriterlerini taşımadığı için bu tanıyı alamayan HKB grubu araştırmaların odağı haline gelmelidir. Halen hala sadece klinik bir tanı olan HKB'nin biyoişaretleyiciler ile desteklenerek daha kapsamlı tanı kriterleri taşıması gerektiği anlaşılmaktadır. Bu sayede daha objektif ve ayırıştırıcı tanı koyma imkanı elde edilebilir. AH seyri araştırmalarında geri planda kalmış olan ak-madde bozulmaları, erken evrelerdeki bellek bozukluğunun altında yatan muhtemel nöral mekanizmadır. Demans araştırmalarında ağırlıklı olarak gri madde yapısındaki

kortikal incelme ve hacim kaybı gibi ölçütler başvurulan ilk yöntem olsa da yaşla beraber görülme sıklığı artan ve demans için risk oluşturduğu bilinen ak-madde hiperintensitelerinin, özellikle AH'ye dönüşme riski yüksek olan hafif kognitif bozukluk evresinde daha derinlemesine incelenmeye ve bu bulguların BOS verileri ile beraber değerlendirilmeye ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- Agosta F, Pievani M, Sala S, Geroldi C, Galluzzi S, Frisoni GB, Filippi M. (2011). White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*, **258**(3), 853-63.
- Albert M. (1993). Neuropsychological and neurophysiological changes in healthy adult humans across the age range. *Neurobiol Aging*, **14**, 623-5.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Focus*, **11**(1), 96-106.
- Apostolova, L.G., Dutton, R.A., Dinov, I.D., Hayashi, K.M., Toga, A.W., Cummings, J.L., Thompson, P.M. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Archives of Neurology*, **63**(5), 693-9.
- Ashraf, G., Greig, N., Khan, T., Hassan, I., Tabrez, S., Shakil, S., ... Kamal, M. (2014). Protein Misfolding and Aggregation in Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, **13**(7), 1280-1293.
- Association, A. (2019). 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, **15**(3), 321-387.
- Association, A. (2017). 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, **13**(4), 325-373.
- Au, R., Massaro, J.M., Wolf, P.A., Young, M.E., Beiser, A., Seshadri, S., ... & DeCarli, C. (2006). Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Archives of Neurology*, **63**(2), 246-250.
- Bäckman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, **124**(1), 96-102.
- Başar, E., & Güntekin, B. (2013). Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, **62**, 303-341.
- Barber, R., Scheltens, P., Gholkar, A., Ballard, C., McKeith, I., Ince, P., ... & O'Brien, J. (1999). White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, **67**(1), 66-72.

- Barker, W. W., Luis, C. A., Kashuba, A., Luis, M., Harwood, D. G., Loewenstein, D., ... Duara, R. (2002). Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, **16**(4), 203–212.
- Bateman, R.J, Xiong, C., Benzinger, T.L., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C., ... & Morris, C. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 795–804.
- Barnes, J., Bartlett, J.W., van de Pol, L.A., Loy, C.T., Scahill, R.I, Frost, C., Thompson, P., Fox, N.C. (2009). A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, **30**(11), 1711-23.
- Beason-Held, L. L., Goh, J. O., An, Y., Kraut, M. A., O'Brien, R. J., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2013). Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, **33**(46), 18008–18014.
- Bilgiç, B. (2018). Nörogörüntüleme ve Demans. *Noropsikiyatri Arsivi*, **55**(1), 1–2.
- Boyle, P. A., Yu, L., Fleischman, D. A., Leurgans, S., Yang, J., Wilson, R. S., ... & Bennett, D. A. (2016). White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **3**(10), 791–800.
- Braak, H., Braak, E., (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, **82**, 239–259.
- Brickman, A.M., Zahra, A., Muraskin, J., Steffener, J., Holland, C.M., Habeck, C., ... & Stern, Y. (2009). Reduction in cerebral blood flow in areas appearing as white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Psychiatry research*, **172**(2), 117–20.
- Brion, J. P. (1998). Neurofibrillary tangles and Alzheimer's disease. *European Neurology*, **40**(3), 130–140.
- Buckley, R.F., Saling, M.M., Frommann, I., Wolfsgruber, S., Wagner, M. (2015). Subjective Cognitive Decline from a Phenomenological Perspective: A Review of the Qualitative Literature. *Journal of Alzheimer's Disease*, **48**(1), 125-40.
- Bunce, D., Fratiglioni, L., Small, B.J., Winblad, B., Bäckman, L. (2004). APOE and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease and non-demented aging. *Neurology*, **63**:816–821.
- Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Shannon, B.J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A.F., .... & Mintun, M.A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, **25**, 7709–7717.

- Burggren, A.C., Renner, B., Jones, M., Donix, M., Suthana, N.A., Martin-Harris, L., ... & Bookheimer, S.Y. (2011). Thickness in entorhinal and subicular cortex predicts episodic memory decline in mild cognitive impairment. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 1-9.
- Cacciottolo, M., Wang, X., Driscoll, I., Woodward, N., Saffari, A., Reyes, J., .... & Chen, J.C. (2017). Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Translational Psychiatry*, 7(1), e1022.
- Carlesimo, G.A., Piras, F., Orfei, M.D., Iorio, M., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2015). Atrophy of presubiculum and subiculum is the earliest hippocampal anatomical marker of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 1(1), 24-32.
- Chhatwal, J., P., Schultz, A., P., Johnson, K., Benzinger, T. L. S., Jack Jr., C., Ances, B. M., ... & Sperling Reisa, A. (2013). Impaired default network functional connectivity in autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology*, 81, 736-744.
- Chen, H., Kwong, J.C., Copes, R., Tu, K., Villeneuve, P.J., van Donkelaar, A., ... & Burnett, R.T. (2017). Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet*, 389(10070), 718-726.
- Cheng, C. P. W., Cheng, S. T., Tam, C. W. C., Chan, W. C., Chu, W. C. W., & Lam, L. C. W. (2018). Relationship between cortical thickness and neuropsychological performance in normal older adults and those with mild cognitive impairment. *Aging and Disease*, 9(6), 1020-1030.
- Colijn, M. A., & Grossberg, G. T. (2015). Amyloid and Tau Biomarkers in Subjective Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(1), 1-8.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., ... & Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261, 921-923.
- Corrada, M.M., Brookmeyer, R., Paganini-Hill A., Berlau, D., Kawas, C.H. (2010). Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Annals of Neurology*. 67(1), 114-21.
- Crowe, M., Andel, R., Wadley, V., Cook, S., Unverzagt, F., Marsiske, M., & Ball, K. (2006). Subjective cognitive function and decline among older adults with psychometrically defined amnesic MCI. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1187-92.
- Cruz-Haces, M., Tang, J., Acosta, G., Fernandez, J., & Shi, R. (2017). Pathological correlations between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases. *Translational Neurodegeneration*, 6(1), 1-10.

- Dalton, M. A., & Maguire, E. A. (2017). The pre/parasubiculum: a hippocampal hub for scene-based cognition? *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *17*, 34–40.
- De Bastos-Leite, A. J., Van Waesberghe, J. H., Oen, A. L., Van Der Flier, W. M., Scheltens, P., & Barkhof, F. (2006). Hippocampal sulcus width and cavities: Comparison between patients with Alzheimer disease and nondemented elderly subjects. *American Journal of Neuroradiology*, *27*(10), 2141–2145.
- de Mendonca, A., Ribeiro, F., Guerreiro, M., Palma, T., & Garcia, C. (2005). Clinical significance of subcortical vascular disease in patients with mild cognitive impairment. *European Journal of Neurology*, *12*, 125–130.
- Deary, I.J., Leaper, S.A., Murray, A.D., Staff, R.T., Whalley, L.J. (2003). Cerebral white matter abnormalities and lifetime cognitive change: a 67-year follow-up of the Scottish Mental Survey of 1932. *Psychology and Aging*, *18*(1), 140-8.
- DeBette, S., & Markus, H. S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, *341*(7767), 288.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968–980.
- Dickerson, B. C., Fenstermacher, E., Salat, D. H., Wolk, D. A., Maguire, R. P., Desikan, R., ... & Fischl, B. (2008). Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *NeuroImage*, *39*(1), 10–18.
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., ... & Buckner, R. L. (2009). The cortical signature of Alzheimer's disease: Regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral Cortex*, *19*(3), 497–510.
- Dickerson, B.C., Sperling, R.A. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*, *46*(6), 1624-35.
- Draganski B., Ashburner J., Hutton C., Kherif F., Frackowiak R. S., & Helms G. (2011). Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *Neuroimage*, *55*, 1423–1434.
- Duvernoy, H.M. (2005). The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI. Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
- Elobeid, A., Libard, S., Leino, M., & Popova, S. N. (2016). Altered Proteins in the Aging Brain, *75*(4), 316–325.

- Evans, T.E., Adams, H.H.H., Licher, S., Wolters, F.J, van der Lugt, A., Ikram, M.K., ... & Ikram, M.A. (2018). Subregional volumes of the hippocampus in relation to cognitive function and risk of dementia. *NeuroImage*, **5**(178), 129–35.
- Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I., & Zimmerman, R.A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR American Journal of Roentgenology*, **149**(2), 351-6.
- Fenoglio, C., Scarpini, E., Serpente, M., & Galimberti, D. (2018). Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, **62**(3), 913–932.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., et al (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, **366**, 2112–2117.
- Filley, C.M., Fields, R.D. (2016). White matter and cognition: making the connection. *Journal of Neurophysiology*, **116**(5), 2093-2104.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**(20), 11050–11055.
- Fox, N. C., & Schott, J. M. (2004). *Lancet*, **363**, 392–394.
- Fratiglioni, L., Wang, H.X. (2007). Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, **12**(1), 11-22.
- Ghosh A. (2010). Endocrine, metabolic, nutritional, and toxic disorders leading to dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **13**(Suppl 2), S63–S68.
- Giannakopoulos, P. Goldü G., von Gunten, A., Hof, P.R., & Bouras, C. (2009). Pathological Substrates of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease, **24**, 20–29.
- Gold, B.T, Powell, D.K., Andersen, A.H., & Smith, C.D. (2010). Alterations in multiple measures of white matter integrity in normal women at high risk for Alzheimer's disease. *NeuroImage*, **52**(4), 1487–1494.
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: A quantitative review. *Neuropsychology*, **14**(2), 224–232.
- Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R. ve Engin, F. (2002). Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **13**(4), 273-281.
- Gürvit, İ. H. ve Baran, B. (2007). Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler. *Nöropsikiyatri Arşivi*, **44**, 58-65.

- Hett, K., Ta, V., Catheline, G., Tourdias, T., Manjón, J. V, Coupé, P., & Neuroimaging, D. (2019). Multimodal Hippocampal Subfield Grading For Alzheimer's Disease Classification. *Scientific Reports*, **9**, 1–16.
- Hanseeuw, B. J., Van Leemput, K., Kavec, M., Grandin, C., Seron, X., & Ivanoiu, A. (2011). Mild cognitive impairment: Differential atrophy in the hippocampal subfields. *American Journal of Neuroradiology*, **32**(9), 1658–1661.
- Hopkins, R.O., Beck C.J., Burnett D.L., Weaver L.K., Victoroff J., & Bigler E.D. (2006). Prevalence of white matter hyperintensities in a young healthy population. *Journal of Neuroimaging*, **16**, 243–251.
- Howieson, D. B., Dame, A., Camicioli, R., Sexton, G., Payami, H., & Kaye, J. A. (1997). Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society*, **45**(5), 584–589.
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S.G., Croteau, D.L., & Bohr, V.A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neurology*, **15**(10), 565–581.
- Huijbers, W., Mormino, E. C., Schultz, A. P., Wigman, S., Ward, A. M., Larvie, M., ... Sperling, R. A. (2015). Amyloid- $\beta$  deposition in mild cognitive impairment is associated with increased hippocampal activity, atrophy and clinical progression. *Brain*, **138**(4), 1023–1035.
- Iacono, D., Markesbery, W.R., Gross, M., Pletnikova, O., Rudow, G., Zandi, P., & Troncoso, J.C. (2009). The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology*, **73**(9), 665–73.
- Iglesias, J.E., Augustinack, J.C., Nguyen, K., Player, C.M., Player, A., Wright, M., Roy, N., ... & van Leemput, K. (2015). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*, **15**, 115:117–37.
- Ihara, M., Polvikoski, T. M., Hall, R., Slade, J. Y., Perry, R. H., Oakley, A. E., ... Kalaria, R. N. (2010). Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathologica*, **119**(5), 579–589.
- Im, K., Lee, J.-M., Yoon, U., Shin, Y.-W., Hong, S. B., Kim, I. Y., ... Kim, S. I. (2006). Fractal dimension in human cortical surface: Multiple regression analysis with cortical thickness, sulcal depth, and folding area. *Human Brain Mapping*, **27**, 994–1003.
- Izzo, J., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., & van der Meer, D. (2020). The association between hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and conversion to Alzheimer's disease. *Brain Research*, **1728**, 146591.

- Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1998). Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, **51**(4), 993–999.
- Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (2000). Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, **55**(4), 484-89.
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., ... Knopman, D. S. (2010). Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, **133**(11), 3336–3348.
- Jack, C.R. Jr, Knopman, D.S., Weigand, S.D., Wiste, H.J., Vemuri, P., Lowe, V., ... & Petersen, R.C. Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC. (2013). An operational Approach to NIA-AA Criteria for Preclinical Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, **71**(6), 765–775.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G., ... & Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, **87**(5), 539-547.
- Jacobs, H. I. L., Augustinack, J. C., Schultz, A. P., Hanseeuw, B. J., Locascio, J., Amariglio, R. E., ... & Johnson, K. A. (2020). The presubiculum links incipient amyloid and tau pathology to memory function in older persons. *Neurology*, **94**(18), e1916–e1928.
- Jayaraman, A., & Pike, C. J. (2014). Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: Multiple Mechanisms Contribute to Interactions. *Current Diabetes Reports*, **14**(4), 1–15.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... & Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, **10**(6), 844–852.
- Joko, T., Washizuka, S., Sasayama, D., Inuzuka, S., Ogihara, T., Yasaki, T., ... & Amano, N. (2016). Patterns of hippocampal atrophy differ among Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and late-life depression. *Psychogeriatrics*, **16**(6), 355–361.
- Julkunen, V., Niskanen, E., Muehlboeck, S., Pihlajamäki, M., Könönen, M., Hallikainen, M., ... & Soininen, H. (2009). Cortical thickness analysis to detect progressive mild cognitive impairment: A reference to alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **28**(5), 404–412.
- Kalaria, R.N., & Ihara, M. (2013). Dementia: Vascular and neurodegenerative pathways-will they meet? *Nature Reviews Neurology*. **9**(9), 487-8.

- Kandel, B. M., Avants, B. B., Gee, J. C., McMillan, C. T., Erus, G., Doshi, J., ... & Wolk, D. A. (2016). White matter hyperintensities are more highly associated with preclinical Alzheimer's disease than imaging and cognitive markers of neurodegeneration. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, **4**, 18–27.
- Kang, D. W., Lim, H. K., Joo, S. H., Lee, N. R., & Lee, C. U. (2018). The association between hippocampal subfield volumes and education in cognitively normal older adults and amnesic mild cognitive impairment patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **14**, 143–152.
- Kemper, T.L. (1994). Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and in dementia. In: Albert, M.L.; Knoepfel, E.J., editors. *Clinical neurology of aging*. Oxford University Press; New York: p. 3-67.
- Kertesz, A., Black, S.E., Tokar, G., Benke, T., Carr, T., Nicholson, L. (1988). Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging. 'Rims, caps, and unidentified bright objects'. *Archives of Neurology*, **45**(4), 404-8.
- Krajcovicova, L., Klobusiakova, P., & Rektorova, I. (2019). Gray Matter Changes in Parkinson's and Alzheimer's Disease and Relation to Cognition. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **19**(11).
- Kramer, J. H., Rosen, H. J., Du, A. T., Schuff, N., Hollnagel, C., Weiner, M. W., ... & Delis, D. C. (2005). Dissociations in hippocampal and frontal contributions to episodic memory performance. *Neuropsychology*, **19**(6), 799–805.
- Kumfor, F., Halliday, G.M., & Piguet, O. (2017). Clinical Aspects of Alzheimer's Disease. *Advances in Neurobiology*, **15**, 31-53.
- Kuo, H.K, Lipsitz, L. A. (2004). Cerebral white matter changes and geriatric syndromes: is there a link? *The Journals of Gerontology, Series A*®, **59**(8), 818-26.
- Kynast, J., Lampe, L., Luck, T., Frisch, S., Arelin, K., Hoffmann, K. T., ... & Schroeter, M. L. (2018). White matter hyperintensities associated with small vessel disease impair social cognition beside attention and memory. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **38**(6), 996–1009.
- Lace, G., Savva, G.M., Forster, G., de Silva, R., Brayne, C., Matthews, ... & MRC-CFAS (2009). Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: an ageing population-based study. *Brain*, **132**, 1324–1334.
- La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., ... & Chételat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clinical*, **3**, 155–162.

- Launer, L.J., Hofman, A. (2000). Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, **54**(5), S1–S3.
- Lemos, R., Duro, D., Simões, M. R., & Santana, I. (2014). The free and cued selective reminding test distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **29**(7), 670–679.
- Lemos, R., Marôco, J., Simões, M. R., & Santana, I. (2016). Construct and diagnostic validities of the Free and Cued Selective Reminding Test in the Alzheimer's disease spectrum. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **38**(8), 913–924.
- Leung, K. K., Bartlett, J. W., Barnes, J., Manning, E. N., Ourselin, S., & Fox, N. C. (2013). Cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Rates and acceleration. *Neurology*, **80**(7), 648–654.
- Levenson, R.W., Sturm, V.E, & Haase, C.M. (2014). Emotional and behavioral symptoms in neurodegenerative disease: a model for studying the neural bases of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, **10**, 581-606.
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., ... & Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, **390**(10113), 2673–2734.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, **396**(10248), 413–446.
- Ma, Y., Ajnakina, O., Steptoe, A., & Cadar, D. (2020). Higher risk of dementia in English older individuals who are overweight or obese. *International Journal of Epidemiology*, 1–13.
- Maurer, K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease, **349**, 1906–1909.
- McKhann, G. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7**(3), 263–269.
- Meiberth, D., Scheef, L., Wolfsgruber, S., Boecker, H., Block, W., Träber, F., & ... Jessen, F. (2015). Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **45**(1), 139–146.
- Murray, M. E., Senjem, M. L., Petersen, R. C., Hollman, J. H., Preboske, G. M., Weigand, S. D., & ... Jack, Jr. C. R. (2010). Functional Impact of White Matter Hyperintensities in Cognitively Normal Elderly. *Archives of Neurology*, **67**(11), 1379–1385.

- Maruszak, A., & Thuret, S. (2014). Why looking at the whole hippocampus is not enough-a critical role for anteroposterior axis, subfield and activation analyses to enhance predictive value of hippocampal changes for Alzheimer's disease diagnosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, 1–11.
- Mielke, M. M. (2018). Sex and gender differences in Alzheimer disease dementia. *Psychiatric Times*, **35**(11), 14–15.
- Mitolo, M., Stanzani-Maserati, M., Capellari, S., Testa, C., Rucci, P., Poda, R., ... & Liguori, R. (2019). Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using brain 1 H-MRS and volumetric changes: A two- year retrospective follow-up study. *NeuroImage: Clinical*, **23**, 101843.
- Molin, P., & Rockwood, K. (2016). The New Criteria for Alzheimer's Disease - Implications for Geriatricians\*. *Canadian Geriatrics Journal*, **19**(2), 66-73.
- Mueller, S.G., Weiner, M.W. (2009). Selective effect of age, Apo e4, and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Hippocampus*, **19**(6), 558-64.
- Murman, D. L., Foster, N. L., Kilgore, S. P., McDonagh, C. A., & Fink, J. K. (1996). Apolipoprotein E and alzheimer's disease: Strength of association is related to age at onset. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **7**(5), 251–255.
- Nasrabady, S. E., Rizvi, B., Goldman, J. E., & Brickman, A. M. (2018). White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes. *Acta Neuropathologica Communications*, **6**(1), 22.
- Nixon, R. A. (2006). Autophagy in neurodegenerative disease: friend, foe or turncoat? *Trends in Neuroscience*, **29**, 528–35.
- Novellino, F., Vasta, R., Sarica, A., Chiriaco, C., Salsone, M., Morelli, M.,... & Quattrone, A. (2018). Relationship between Hippocampal Subfields and Category C ued Recall in AD and PDD: a multimodal MRI Study. *Neuroscience*, **371**, 506–517.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, **16**(5), 292–305.
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., Asada, T., & Uno, M. (2001). Changes in Brain Morphology in Alzheimer Disease and Normal Aging: Is Alzheimer Disease an Exaggerated Aging Process? *American Journal of Neuroradiology*, **22**(9), 1680-5.
- O'Mara S.M. (2005). The Subiculum: What It Does, What It Might Do, And What Neuroanatomy Has Yet To Tell Us. *Journal of Anatomy*, **207**, 271–282
- Ossenkoppele, R., Smith, R., Ohlsson, T., & Strandberg, O. (2019). Associations between tau, A $\beta$ , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease, *Neurology*, **92**(6), 601–612.

- Özpak, L., Pazarbaşı, A., & Keser, N. (2017). Alzheimer Hastalığının Genetiği ve Epigenetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **26**(1), 35–35.
- Pacheco, J., Goh, J.O., Kraut, M.A., Ferrucci, L., & Resnick, S.M. (2015). Greater cortical thinning in normal older adults predicts later cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, **36**(2):903-8.
- Pantoni, L., Poggesi, A., Basile, A. M., Pracucci, G., Barkhof, F., Chabriat, H., ... & Inzitari, D. (2006). Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **54**(7), 1095–1101.
- Papp, K. V., Amariglio, R. E., Dekhtyar, M., Roy, K., Wigman, S., Bamfo, R., ... & Rentz, D. M. (2014). Development of a psychometrically equivalent short form of the face-name associative memory exam for use along the early alzheimers disease trajectory. *Clinical Neuropsychologist*, **28**(5), 771–785.
- Pasi, M., Poggesi, A., & Pantoni, L. (2011). The use of CT in dementia. *International Psychogeriatrics*, **23**(2), 6-12.
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*, **82**(964), 84–88.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, **58**(12), 1985–1992.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, **256**, 183–194.
- Prins, N.D., van Dijk, E.J., den Heijer, T., Vermeer, S.E., Koudstaal, P.J., Oudkerk, M., ... & Breteler, M.M. (2004). Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Archives of Neurology*, **61**(10), 1531-4.
- Prins, N.D and Scheltens, P. (2015). White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nature Reviews Neurology*, **11**(3), 157-65.
- Przedborski, S., Vila, M., & Jackson-Lewis, V. (2003). Neurodegeneration: What is it and where are we? *Journal of Clinical Investigation*, **111**(1), 3–10.
- Pyatigorskaya, N., Gallea, C., Garcia-Lorenzo, D., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2014). A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **7**(4), 206–220.
- Pelletier, A., Periot, O., Diharreguy, B., Hiba, B., Bordessoules, M., Pérès, K., ... & Catheline, G. (2013). Structural hippocampal network alterations during healthy aging: A multi-modal MRI study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **5**, 1–10.

- Querbes, O., Aubry, F., Pariente, J., Lotterie, J. A., Dmonet, J. F., Duret, V., & ... Celsis, P. (2009). Early diagnosis of Alzheimers disease using cortical thickness: Impact of cognitive reserve. *Brain*, **132**(8), 2036–2047.
- Racine, A. M., Brickhouse, M., Wolk, D. A., & Dickerson, B. C. (2018). The personalized Alzheimer's disease cortical thickness index predicts likely pathology and clinical progression in mild cognitive impairment. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, **10**, 301–310.
- Raskin, J., Cummings, J., Hardy, J., Schuh, K., & Dean, R. (2015). Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. *Current Alzheimer Research*, **12**(8), 712–722.
- Raz, N., Daugherty, A.M., Bender, A.R., Dahle, C.L., & Land, S. (2015). Volume of the hippocampal subfields in healthy adults: differential associations with age and a pro-inflammatory genetic variant. *Brain Structure & Function*. **220**(5), 2663-74.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, **139**(9), 1136-9.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., % ... Cohen, J. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, **15**(2–3), 101–114.
- Reitz, C. and Mayeux, R. (2014) Alzheimer Disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, **88**, 640-651.
- Resnick, S.M., Goldszal, A.F, Davatzikos, C., Golski, S., Kraut, M.A., Metter, E.J.,... & Zonderman, A.B. (2000). One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cerebral Cortex*, **10**(5), 464-72.
- Reuben, A., Brickman, A. M., Muraskin, J., Steffener, J., & Stern, Y. (2011). Hippocampal atrophy relates to fluid intelligence decline in the elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **17**(1), 56–61.
- Ridha, B. H., Barnes, J., Bartlett, J. W., Godbolt, A., Pepple, T., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2006). Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study. *Lancet Neurology*, **5**(10), 828–834.
- Roher, A.E., Kuo, Y.M., Esh, C., Knebel, C., Weiss, N., Kalback, W., ... & Kokjohn, T.A. (2003). Cortical and lepto- meningeal cerebrovascular amyloid and white matter pathology in Alzheimer's disease. *Molecular Medicine*, **9**, 112–122.
- Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C. P., Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Internal Medicine*, **171**(4), 333–339.

- Ryu, S. Y., Lim, E. Y., Na, S., Shim, Y. S., Cho, J. H., Yoon, B., & ... Yang, D. W. (2017). Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment: A combined MRI volumetric and DTI study. *International Psychogeriatrics*, **29**(5), 785–792.
- Sachdev, P. S., Zhuang, L., Braidy, N., & Wen, W. (2013). Is Alzheimer's a disease of the white matter? *Current Opinion in Psychiatry*, **26**(3), 244–251.
- Saka, E. (2009). Alzheimer Hastalığı'nda Patolojik ve Nörokimyasal Değişiklikler. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*, **2**, 20-24.
- Salat, D.H., Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Greve, D.N., Desikan, R.S., Busa, E., Morris, J.C., Dale, A.M., & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, **14**, 721–730.
- Scahill, R.I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J.L., Rossor, M.N., & Fox, N.C. (2003). A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Neurology*, **60**(7), 989–994.
- Scheltens, P. H., Barkhof, F., Valk, J., Algra, P. R., Hoop, R. G. Van Der, Nauta, J.,... & Wolters, E. C. (1992). White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed alzheimer's disease: Evidence for heterogeneity. *Brain*, **115**(3), 735–748.
- Schwarz, C. G., Gunter, J. L., Wiste, H. J., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Ward, C. P., & ... Jack, C. R. (2016). A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's disease severity. *NeuroImage: Clinical*, **11**, 802–812.
- Schuff, N., Woerner, N., Boreta, L., Kornfield, T., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., ... & Weiner, M.W. (2009). MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimers disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*, **132**(4), 1067–1077.
- Seeley, W.W., Crawford, R.K., Zhou, J., Miller, B.L., & Greicius, M.D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, **62**, 42–52.
- Selnes, P., Fjell, A. M., Gjerstad, L., Bjornerud, A., Wallin, A., Due-Tonnessen, P.,... & Fladby, T. (2012). White matter imaging changes in subjective and mild cognitive impairment. *Alzheimer's and Dementia*, **8**(5), 112–121.
- Shams, S., Granberg, T., Martola, J., Li, X., Shams, M., Fereshtehnejad, S. M., ... & Wahlund, L. O. (2016). Cerebrospinal fluid profiles with increasing number of cerebral microbleeds in a continuum of cognitive impairment. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **36**(3), 621–628.
- Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). Relationship between education and dementia: An updated systematic review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, **25**(4), 289–304.

- Shokouhi, S., Claassen, D., & Riddle, W. (2014). Imaging Brain Metabolism and Pathology in Alzheimer's Disease with Positron Emission Tomography. *Journal of Alzheimers Disease & Parkinsonism*, **4**(2), 143.
- Si, T., Xing, G., & Han, Y. (2020). Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Frontiers in Neurology*, **11**, 1–13.
- Simpson, J.E., Fernando, M.S., Clark, L., Ince, P.G., Matthews, F., Forster, G.,... & MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. (2007). White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **33**(4), 410-9.
- Smith, E. E., Egorova, S., Blacker, D., Killiany, R. J., Muzikansky, A., Dickerson, B. C., ... & Guttmann, C. R. G. (2008). Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Archives of Neurology*, **65**(1), 94–100.
- Smith, E.E., Salat, D.H., Jeng, J., McCreary, C.R., Fischl, B., Schmahmann, J.D., ... & Greenberg, S.M. (2011). Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology*, **76**(17), 1492-9.
- Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M.,... & Phelps, C.H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, **7**(3), 280-92.
- Studart-Neto, A., & Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dementia & Neuropsychologia*, **10**(3), 170–177.
- Svennerholm, L., & Boström, K. (1997). Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathologica*, **94**(4), 345-52.
- Tamnes, C.K., Walhovd, K.B., Engvig, A., Grydeland, H., Krogsrud, S.K., Østby, Y., Holland, D., Dale, A.M., Fjell, A.M., 2014. Regional hippocampal volumes and development predict learning and memory. *Developmental Neuroscience*, **36**, 161–174.
- Tandetnik, C., Farrell, M.T., Cary, M.S., Cines, S., Emrani, S., Karlawish, J., & Cosentino, S. (2015). Ascertaining subjective cognitive decline: A comparison of approaches and evidence for using an age-anchored reference group. *Journal of Alzheimers Disease*, **24**(48), 43-55.
- Tisserand, D.J., Jolles, J. (2003). On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing. *Cortex*, **39**, 1107–1128.

- Tosto, G., Zimmerman, M.E., Hamilton, J.L., Carmichael, O.T., Brickman, A.M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). The effect of white matter hyperintensities on neurodegeneration in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, **11**(12), 1510-1519.
- Travis, G.S., Hung, Y., Fujiwara, E., Radomski, F., Olsen, R., Carter, P. (2014). High field structural MRI reveals specific episodic memory correlates in the subfields of the hippocampus. *Neuropsychologia*, **53**, 233–245.
- Trollor, J. N., & Valenzuela, M. J. (2001). Brain ageing in the new millennium. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **35**, 788–805.
- Tromp, D., Dufour A., Lithfous S., Pebayle T., & Despres O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*. **24**(Pt B), 232–262.
- Tullberg, M., Fletcher, E., DeCarli, C., Mungas, D., Reed, B.R., Harvey, D.J., ... & Jagust, W.J. (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*, **63**, 246–253.
- Tülay, E. E., Güntekin, B., Yener, G., Bayram, A., Başar-Eroğlu, C., & Demiralp, T. (2020). Evoked and induced EEG oscillations to visual targets reveal a differential pattern of change along the spectrum of cognitive decline in Alzheimer's Disease. *International Journal of Psychophysiology*, **155**, 41–48.
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjögren, M., ... & Scheltens, P. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, **32**(6), 1318–1322.
- Walhovd, K.B., Fjell, A.M., Dale, A.M., McEvoy, L.K., Brewer, J., Karow, D.S., Salmon, D.P., & Fennema-Notestine, C. (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multi-modal imaging predicts memory performance in normal aging and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*, **31**(7), 1107-21.
- Wang, Y. L., Chen, W., Cai, W. J., Hu, H., Xu, W., Wang, Z. T., ... & Yu, J. T. (2020). Associations of White Matter Hyperintensities with Cognitive Decline: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **73**(2), 759–768.
- West, R.L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, **120**, 272–292.
- Wilson, R.S, Bennett, D.A, Bienias, J.L, Aggarwal, N.T, Mendes De Leon, C.F., Morris, M.C., Schneider, J.A., & Evans, D.A. (2002). Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology*, **59**, 1910–1914.
- Wisse, L. E., Biessels, G. J., & Geerlings, M. I. (2014). A critical appraisal of the hippocampal subfield segmentation package in FreeSurfer. *Frontiers in aging neuroscience*, **6**, 261.

- Wolf, H., Ecke, G. M., Bettin, S., Dietrich, J., & Gertz, H. J. (2000). Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **15**(9), 803–812.
- Wright, C.B., Festa, J.R., Paik, M.C., Schmiedigen, A., Brown TR., Yoshita, M., ... & Stern, Y. (2008). White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*, **39**(3), 800–5.
- Wyss-Coray, T. (2016). Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation, **539**(7628), 180–186.
- Vijayakumar, A., & Vijayakumar, A. (2013). Comparison of Hippocampal Volume in Dementia Subtypes. *ISRN Radiology*, 1–5.
- Vilatela, M. E. A., López-López, M., & Yescas-Gómez, P. (2012). Genetics of Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, **43**(8), 622–631.
- Vipin, A., Foo, H. J. L., Lim, J. K. W., Chander, R. J., Yong, T. T., Ng, A. S. L., ... & Kandiah, N. (2018). Regional white matter hyperintensity influences grey matter atrophy in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **66**(2), 533–549.
- Yassa, M.A., Lacy, J.W., Stark, S.M., Albert, M.S., Gallagher, M., Stark, C.E. (2011). Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus*, **21**, 968–979.
- Zammit, A. R., Ezzati, A., Zimmerman, M. E., Lipton, R. B., Lipton, M. L., & Katz, M. J. (2017). Roles of hippocampal subfields in verbal and visual episodic memory. *Behavioural Brain Research*, **317**, 157–162.
- Zhang, Y., Schuff, N., Camacho, M., Chao, L. L., Fletcher, T. P., Yaffe, K., ... & Weiner, M. W. (2013). MRI Markers for Mild Cognitive Impairment: Comparisons between White Matter Integrity and Gray Matter Volume Measurements. *PLoS ONE*, **8**(6), 29–32.
- Zheng, F., Cui, D., Zhang, L., Zhang, S., Zhao, Y., Liu, X., ... & Qiu, J. (2018). The volume of hippocampal subfields in relation to decline of memory recall across the adult lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **10**, 1–10.
- Zhuang, F.J, Chen, Y., He, W.B., & Cai, Z.Y. (2018). Prevalence of white matter hyperintensities increases with age. *Neural Regeneration Research*, **13**, 2141–6

## ETİK KURUL KARAR



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



Sayı : 767

Konu: Doç. Dr. Başar BİLGİÇ hk.

Tarih : 29.05.2018

Sayın Doç. Dr. Başar BİLGİÇ  
Sinirbilim Anabilim Dalı

İlgi : Sinirbilim Anabilim Dalının 03/05/2018 gün ve 162666 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Banu FEMİR' in yürüteceği 2018/709 dosya numaralı "Nörodejeneratif Süreçlerde Nöropsikolojik Ölçütlerin Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme ile İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 25/05/2018 tarih ve 10 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

|                       |                                                                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | "Nörodejeneratif Süreçlerde Nöropsikolojik Ölçütlerin Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme ile İncelenmesi" |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Belge Adı                           | Tarihi                              | Versiyon Numarası                                                                                                                                                         | Dili                            |                                            |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 | 17.05.2018                                                                                                                                                                |                                 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | OLGU RAPOR FORMU                    | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Belge Adı                           | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           | Açıklama                        |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ                | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SIGORTA                             | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU   | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ              | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | İLAN                                | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | YILLIK BİLDİRİM                     | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SONUÇ RAPORU                        | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ             | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DİĞER:                              | <input checked="" type="checkbox"/> | Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD |                                 |                                            |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Karar No:10                         | Tarih: 25/05/2018                   |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |
| İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Başar BİLGİÇ' in sorumluluğunda ve Banu FEMİR' in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                                     |                                     |                                                                                                                                                                           |                                 |                                            |                                    |

| İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU |                                   |                                                                                                      |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |      |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|------|
| ÇALIŞMA ESASI                                           |                                   | 19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |      |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                         |                                   | Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN                                                                            |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                       | Uzmanlık Alanı                    | Kurumu                                                                                               | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişki *     |                                       | Katılım **                            |                            | İmza |
| Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN                               | Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)                                                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Berrin UMMAN                                  | Kardiyoloji                       | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)                                                | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Ahmet GÜL                                     | Romatoloji                        | İstanbul Tıp Fakültesi                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN                                 | Nöroloji                          | İstanbul Tıp Fakültesi                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ                                   | Biyoistatistik                    | İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi                                                                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |

\* :Araştırma ile ilişki  
 \*\* :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

|                          |                  |                                                                              |
|--------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULU<br>BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ<br>KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU                   |
|                          | AÇIK ADRESİ:     | İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET<br>KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL |
|                          | TELEFON          | 0 (212) 414 21 53                                                            |
|                          | FAKS             | 0 (212) 414 21 53                                                            |
|                          | E-POSTA          | itfetikkurul@istanbul.edu.tr.                                                |

BASVURU BİLGİLERİ

|                                                     |                                                                                                              |                                          |             |                                           |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                               | "Nörodejeneratif Süreçlerde Nöropsikolojik Ölçütlerin Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme ile İncelenmesi" |                                          |             |                                           |
| ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                             | ---                                                                                                          |                                          |             |                                           |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Doç. Dr. Başar BİLGİÇ                                                                                        |                                          |             |                                           |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Nöroloji Anabilim Dalı                                                                                       |                                          |             |                                           |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı                                          |                                          |             |                                           |
| DESTEKLEYİCİ                                        | İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi                                                    |                                          |             |                                           |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                    | ---                                                                                                          |                                          |             |                                           |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ                                   | FAZ 1                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                 |             |                                           |
|                                                     | FAZ 2                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                 |             |                                           |
|                                                     | FAZ 3                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                 |             |                                           |
|                                                     | FAZ 4                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                 |             |                                           |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ                                   | Yeni Bir Endikasyon                                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |             |                                           |
|                                                     | Yüksek Doz Araştırması                                                                                       | <input type="checkbox"/>                 |             |                                           |
|                                                     | Diğer ise belirtiniz :                                                                                       |                                          |             |                                           |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                       | TEK MERKEZ<br>■                                                                                              | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br>■ | ULUSLAR ARASI<br><input type="checkbox"/> |

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### NÖRODEJENERATİF SÜREÇLERDE NÖROPSİKOLOJİK ÖLÇÜTLERİN YAPISAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE İNCELENMESİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%3

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Banu Femir-Gurtuna, Elif Kurt, Cigdem Ulasoglu-Yildiz, Ali Bayram, Elif Yildirim, Ezgi Soncu-Buyukiscan, Basar Bilgic. "White-matter changes in early and late stages of mild cognitive impairment", Journal of Clinical Neuroscience, 2020

Yayın

%2

2

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

%1

3

acikerisim.istanbul.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

4

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%1

5

www.tubas.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

Submitted to Indiana Wesleyan University

Öğrenci Ödevi

<%1

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                 |      |                  |               |
|-----------------|------|------------------|---------------|
| <b>Adı</b>      | BANU | <b>Soyadı</b>    | FEMİR GÜRTUNA |
| <b>Doğ.Yeri</b> |      | <b>Doğ.Tar.</b>  |               |
| <b>Uyruğu</b>   | T.C  | <b>TC Kim No</b> |               |
| <b>Email</b>    |      | <b>Tel</b>       |               |

### Eğitim Düzeyi

|                 |                                 |                  |
|-----------------|---------------------------------|------------------|
|                 | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b> | <b>Mez. Yılı</b> |
| <b>Yük.Lis.</b> | Nottingham Üniversitesi         | 2013             |
| <b>Lisans</b>   | İstanbul Bilgi Üniversitesi     | 2012             |
| <b>Lise</b>     | Saint Benoit Fransız Lisesi     | 2007             |

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

|    |                     |                              |                         |
|----|---------------------|------------------------------|-------------------------|
|    | <b>Görevi</b>       | <b>Kurum</b>                 | <b>Süre (Yıl - Yıl)</b> |
| 1. | Psikolojik Danışman | Beykoz Üniversitesi          | 2018-Devam              |
| 2. | Uzman Psikolog      | İstanbul Kültür Üniversitesi | 2014-2017               |

|                        |                          |                 |               |                       |               |
|------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|-----------------------|---------------|
| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu Anlama*</b> | <b>Konuşma*</b> | <b>Yazma*</b> | <b>KPDS/ÜDS Puanı</b> | <b>YÖKDİL</b> |
| <b>İngilizce</b>       | Çok iyi                  | Çok iyi         | Çok iyi       |                       | 86,25         |
| <b>Fransızca</b>       | Çok iyi                  | Çok iyi         | Çok iyi       |                       |               |

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

|                      |                |                     |              |
|----------------------|----------------|---------------------|--------------|
|                      | <b>Sayısal</b> | <b>Eşit Ağırlık</b> | <b>Sözel</b> |
| <b>ALES Puanı</b>    | 71,36          | 73,80               |              |
| <b>(Diğer) Puanı</b> |                |                     |              |

### Bilgisayar Bilgisi

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
| <b>Program</b> | <b>Kullanma becerisi</b> |
| SPSS           | Çok iyi                  |
| FreeSurfer     | Çok iyi                  |
| Matlab         | Orta                     |

## Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

- **Femir-Gurtuna, B.**, Kurt E, Ulasoglu-Yildiz, C., Bayram, A., Yildirim, E., Soncu-Buyukiscan, E., Bilgic, B. (2020). White-matter changes in early and late stages of mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neuroscience*. 78: 181-184. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.078
- Güntekin, B., **Femir, B.**, Gölbaşı-Turp, B., Tülay, E., Başar, E. (2017). Affective pictures processing is reflected by an increased long-distance EEG connectivity. *Cognitive Neurodynamics*. 1–13. doi:10.1007/s11571-017-9439-z.
- Başar, E., **Femir, B.**, Emek-Savaş D.D., Güntekin, B., Yener, G.G. (2017). Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*. 14: 580–590. doi:10.1016/j.nicl.2017.02.021
- Başar, E., Schmiedt-Fehr, C., Mathes, B., **Femir, B.**, Emek-Savaş, D.D., Tülay, E., Tan, D., Düzgün, A., Güntekin, B., Özerdem, A., Yener, G., Başar-Eroglu, C. (2016). What does the broken brain say to the neuroscientist? Oscillations and Connectivity in Schizophrenia, Alzheimer's Disease, and Bipolar Disorder. *International Journal of Psychophysiology*. 103, 135-148. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.02.004

### Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

- Yağmur- E.N., Yıldız, N., Adıgüzel, S., Femir, B., Şenyer, S., Şen, M., Tüzün, E., & Küçük, C.İ. (2017). Nöronal Plastisite ve Nörodejeneratif Hastalıklarda NF-κB'nin Rolü. *Deneyel Tıp Dergisi* 7(13): 71-85.

### Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler:

- Güntekin, B., **Femir B.**, Gölbaşı, B., Tülay, E., Başar, E. (Ekim 2015). Increase of EEG Functional Connectivity During Emotional Picture Processing. Poster sunum, Society of Psychophysiological Research 55th Annual Scientific Meeting, Seattle, USA. Abstract Book Page: 107S.
- Güntekin, B., **Femir B.**, Gölbaşı, B., Tülay, E., Başar, E. (Mayıs 2015). EEG Event Related Coherence During Affective Picture Viewing. Poster sunum, Society of Biological Psychiatry 70th Annual Scientific Meeting, Toronto, CANADA. Abstract Book Page: 189S.
- **Femir, B.**, Smith, H. J. F., Groom, M. J., & Liddle, P. F. (Haziran 2014). A magnetoencephalography study: The role of brain oscillations and how they mediate long-range functional connectivity during working memory. Poster ve sözlü sunum, 1st Joint Turkish-German Symposium on Human Neuroscience, Berlin, Almanya. Abstract Book Page: 13
- Akırmak, Ü., Alhan, S., **Femir, B.**, İnce, B., & Tezcan, Ş. (Eylül 2012). How is time perspective related to individual's perceptions of self and of interpersonal relationship? Sözlü sunum, 1st International Conference on Time Perspective, Coimbra, Portekiz.

**Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler:**

- Akırmak, Ü., Tura, U., Gökçen, Z., **Femir, B.**, İnce, B., Tezcan, Ş., & Alhan, S. (Nisan 2012). Is goal-setting equally effective for everybody? A comparison of individual differences in working memory capacity and the effectiveness of explicit and implicit goal-setting manipulations. Sözlü sunum, 17. Ulusal Psikoloji Kongresi, İstanbul, Türkiye.

