

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALIĞINDA SİRKADİYEN RİTİM DEĞİŞİKLİĞİ VE
MORFOLOJİK KARŞILIĞININ İNCELENMESİ

Dr. Dilek MUTLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2020

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALIĞINDA SİRKADİYEN RİTİM DEĞİŞİKLİĞİ VE
MORFOLOJİK KARŞILIĞININ İNCELENMESİ

Dr. Dilek MUTLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fadime İrsel TEZER FİLİK

ANKARA
2020

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda eğitim aldığım süre boyunca ve tez çalışmamın tüm aşamalarında yol göstericiliğini, güler yüzünü, sabrını, mütevazılığını ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif ve onur duyduğum, sevgili ve çok değerli tez hocam Prof. Dr. Fadime İrsel Tezer Filik'e,

Çalışmanın mimarisinden inşasına, başından sonuna kadar ufuk açıcı ve yol gösterici desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Prof.Dr.Esen Saka Topçuoğlu'na,

Asistanlığım boyunca her konuda değerli desteğini bizlerden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşmak ve bizleri nöroloji hekimliği konusunda geliştirmek için sürekli çabalayan çok değerli hocam Prof. Dr.M. Akif Topçuoğlu'na,

Bizler nöroloji hekimi olma yolunda çaba harcarken gerek mesleki tecrübe ve bilgilerini, gerekse duygusal desteklerini esirgemeyen tüm Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin tüm sürecinde her konuda yakın desteğini ve emeğini esirgemeyen sevgili ablam Uzm. Dr. Ezgi Yetim Arsava'ya,

Tezimin nörogörüntüleme basamağında emeğini, hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili Doç. Dr. Rahşan Göçmen'e,

Nörogörüntüleme planlamasında yardımlarıyla destek olan Başteknisyen Ahmet Soybilgin'e,

Her ne kadar pandemi nedeniyle tamamlanamamış olsa da polisomnografi çalışmaları için bize destek olmayı kabul eden ve çaba harcayan Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Merkezi sorumlusu Prof. Dr. Sinan Yetkin'e

Hastaların nöropsikolojik testlerinin uygulanmasında emeğiyle destek olan Psikolog Ayşe Akyay'a,

Tezimin maddi ihtiyaçlarına destek olmayı kabul eden Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve Türk Nöroloji Derneği'ne,

Birlikte 5 yılımı geçirdiğim, iyi ve kötü günlerde aynı duyguları paylaştığım, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak çalışmanın ve karşılıklı etkileşimin değerini hissettiren tüm Nöroloji Yoğun Bakım, İnme Ünitesi ve Nöroloji Servisi çalışanlarına,

Ardında bıraktığı büyük fikir mirası için, en zor zamanlarımda ayakta durabilmek adına örnek aldığım büyük önder Mustafa Kemal Atatürk'e,

Son olarak, doğumumdan bugüne her koşulda yanımda olan ve bana inanan başta annemle babam olmak üzere en değerli varlığım olan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Mutlu D, Alzheimer Hastalığında Sirkadiyen Ritim Değişikliği ve Morfolojik Karşılığının İncelenmesi.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.Alzheimer Hastalığı (AH) ileri yaşta gözlenen demansların en sık karşılaşılan formudur. Yaşlanan popülasyon ile birlikte sebep olduğu bireysel engellilik,sağlık ve günlük bakım hizmetlerinin maliyeti ile önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Uyku ve sirkadiyen ritim bozuklukları AH'da sıkça karşılaşılan bir antite olup bakım zorluklarının ve bakım merkezine yatırımların önde gelen sebeplerindedir. Bu çalışmanın amacı, özellikle AH'nın erken döneminde kontrol grubu ile kıyaslanarak kognitif işlevler, uyku alışkanlıkları ve hipotalamik hacim değişikliklerini incelemek; hipotalamus hacminin nörogörüntüleme biyobelirteci olabilirliğini değerlendirmektir. Çalışmaya Eylül 2019 ile Temmuz 2020 arasında merkezimize başvuran 20 hasta (Hafif Kognitif Bozukluk-HKB, hafif ve orta evre AH) ve 8 kontrol dahil edilmiş; ancak veri uygunluğu ve teknik nedenlerle 12 hasta ve 5 kontrol istatistiksel analize alınabilmiştir. Çalışma dahilinde katılımcılara kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve volumetrik hipotalamik hacim ölçümü, 7 güne kadar aktigrafi kaydı, nöropsikometrik testler ve uyku anketleri uygulanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarında hipotalamik hacim değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Gruplar arasında saptanan anlamlı değişiklik sadece minimum uyku latans süresinde olup hasta grubunda daha uzun gözlenmiştir. HKB ve hafif-orta AH grupları arasında yapılan analizde minimum uyku etkinliğinin hastalık evresi ile beraber arttığı gözlenmiş; ancak maksimum ve ortalama uyku etkinliği sonuçlarında bu anlamlılığın gözlenmemiş olması ileri araştırmalar gerektirmektedir. Bellek testlerinde daha iyi skorların daha uzun toplam uyku süresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Uyku bölünmesinde artış, kötü yürütücü işlev skorlarına işaret ederken toplam uyku süresi ölçümlerinde tam tersi gözlenmiştir. Örneklemimizin küçüklüğü genelleme yapmak için yetersiz olmakla birlikte çalışmamızda gözlenen sonuçlar AH'nın uyku-uyanıklık ritminde bozukluğa sebep olduğu bilgisini desteklemektedir. AH'da sirkadiyen ritim bozukluğu incelenirken polisomnografik değerlendirmeye de desteklenmesine, ritim özelliklerinin ve küçük bir anatomik yapı olan hipotalamusun hacmindeki değişikliklerin saptanabilmesi için daha büyük örneklem içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Sirkadiyen Ritim, Sirkadiyen Bozukluk, Uyku Bozuklukları, Hipotalamik Hacim, Kognitif İşlev Bozukluğu, Aktigrafi

ABSTRACT

Mutlu D, Changes in Circadian Rhythm in Alzheimer Disease and its Morphological Findings. Hacettepe University Department of Neurology, thesis, Ankara, 2020

Alzheimer Disease (AD) is the most common form of dementia in the elderly and with growing of aging population gains importance by means of raising individual disability and the costs of health and daily care settings. Sleep and circadian disruption is a frequently encountered entity in AD and a very common cause of institutionalisation of patients and difficulties in caring. The aim of this study is to investigate the relationship of cognitive performance, hypothalamic volume and sleep-wake habits mostly in early phase of the disease, compared to a control group, in the search of a neuroimaging biomarker availability. From September 2019 to July 2020, 20 patients (prodromal, mild and moderate AD) and 8 control were participated, however due to data availability, 12 patients and 5 control were included in statistical analysis. Study settings are composed of a brain MRI, an actigraphy measurement up to 7 days, neurpsychometric tests and sleep inquiries. In the results of our study, a statistically meaningful change in hypothalamic volume is not observable in this small sample of population. The only statistically significant difference between groups is in the variable of minimum sleep onset latency which resulted longer in the patient group. Analysis between MCI and mild-moderate AD groups points to an increased minimum sleep efficiency by the increase of disease stage but no significant differences in maximum and average sleep efficiencies which necessitates further investigation. Another result is a tendency to a better memory test scores with a longer total sleep time. It is also observed that increased sleep fragmentation indicates a worse executive cognitive function, whereas total sleep time measures indicate the reverse. The size of our sample is not sufficient to make general interpretations, however findings observed in our study support the fact that AD tends to cause sleep-wake rhythm disruption. Broader sample-sized studies are needed to demonstrate circadian rhythm disruption patterns in AD with a polysomnographic verification, and to detect a change in hypothalamic volume which is a quite small anatomic structure.

Keywords: Alzheimer Disease, Circadian Rhythm, Circadian Disruption, Sleep Disorders, Hypothalamic Volume, Cognitive Dysfunction, Actigraphy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Alzheimer Hastalığı	1
1.1.1. Tanım-Tarihçe	1
1.1.2. Epidemiyoloji	1
1.1.3. Belirtiler	3
1.1.4. Nöropatoloji ve patogeneZ:	5
1.1.5. Biyobelirteçler	8
1.1.6. Hastalığın tanısı:	11
1.1.7. Kognitif yıkımı değerlendirmede kullanılan ölçekler:	13
1.1.8. Tedavi	15
1.2. Sirkadyen Ritm	16
1.3. Alzheimer hastalığında uyku ve sirkadiyen ritm	17
1.4. Çalışmanın gerekçesi	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Hasta grubu	20
2.2. Kontrol grubu	20
2.3. Çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler ve uyku anketleri	20
2.4. Aktigrafi	26
2.5. MRG yöntemi	33
2.6. İstatistik	34

3. BULGULAR	35
4.TARTIŞMA	48
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	52
6. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AH	: Alzheimer Hastalığı
AİHT	: Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi
Awk_avg	: Uyanma sayısı ortalama
Awk_max	: Uyanma sayısı maksimum
Awk_min	: Uyanma sayısı minimum
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BDS	: (Beck Depression Scale) Beck Depresyon Ölçeği
CAA	: Çeyreklikler arası aralık
DM	: Diyabetes Mellitus
ESS	: (Epworth Sleepiness Scale) Epworth Uykululuk Ölçeği
EUÖ	: Epworth Uykululuk Ölçeği
FDG-PET	: florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
GDÖ	: Geriatrik Depresyon Ölçeği
GDS	: (Geriatric Depression Scale) Geriatrik Depresyon Ölçeği
HKB	: Hafif kognitif bozukluk
HKB-AH	: Alzheimer hastalığına bağlı HKB
HT	: hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
MMSE	: (Mini Mental State Examination) Mini Mental Durum Testi
MRG	: manyetik rezonans görüntüleme
NIA-AA	: National Institute on Aging and the Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA	: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
OL	: (Onset Latency) Uyku Latansı
OL_avg	: Uyku Latansı ortalama
OL_max	: Uyku Latansı maksimum
OL_min	: Uyku Latansı minimum

PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
SDI	: (Sleep Disorders Inventory) Uyku Bozuklukları Envanter
SE	: (Sleep Efficiency) Uyku etkinliği
SE_avg	: Uyku etkinliği ortalama
SE_max	: Uyku etkinliği maksimum
SE_min	: Uyku etkinliği minimum
SVH	: Serebrovasküler hastalık
SVO	: Serebrovasküler olay
TST	: (Total Sleep Time) Toplam uyku süresi
TST_avg	: Toplam uyku süresi ortalama
TST_max	: Toplam uyku süresi maksimum
TST_min	: Toplam uyku süresi minimum
WASO	: (Wake After Sleep Onset)Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi
WASO_avg	: Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi ortalaması
WASO_max	: Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi maksimum
WASO_min	: Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi minimum

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Epworth Uykululuk Ölçeği	24

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
1.1. Bir Alzheimer hastasının 3 yıllık temporal süreçte hipokampal hacim kaybı. En solda ilk, ortada 18. aydaki ve en sağda 36.aydaki görüntülemesi görülmektedir.	10
1.2. (A) normal bir bireyin, (B) hafif evre Alzheimer hastası bir bireyin ve (C) ileri evre Alzheimer hastası bir bireyin FDG-PET görüntülerini göstermektedir.	11
2.1. Aktigrafi veri örneği. Yeşil alanlar dinlenme, mavi alanlar uykuyu, siyah çizgiler hareketi, sarı çizgiler ışık varlığını göstermektedir.	27
2.2. Aktigrafi veri örneği. Demansta sıklıkla beklenen erken uyku fazı.	28
2.3. Aktigrafi veri örneği.	29
2.4. Aktigrafi veri örneği.	30
2.5. Aktigrafi veri örneği.	31
2.6. Aktigrafi veri örneği.	32
2.7. Hipotalamusun yerleşimi ve ölçüme alınan bölge.	34

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1.1. NIA-AA çalışma ekibi AH biyolojik sınıflandırması	13
2.1. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği Soruları	25
2.2. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi	25
3.1. Sosyodemografik veriler	40
3.2. Nöropsikolojik test verileri	40
3.3. Depresyon ölçek verileri	41
3.4. Uyku ölçek verileri	41
3.5. Grupların hipotalamus hacim ve aktigrafi sonuçları	42
3.6. Hastaların kendi içerisinde hipotalamik volüm ve uyku parametreleri karşılaştırması	43
3.7. Hasta grubunda MMSE ve uyku etkinliği ilişkisi	44
3.8. Hasta grubunda AİHT ve toplam uyku süresi ilişkisi	44
3.9. Hasta grubunda iz sürme skorları ile uyanma sayısı-uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi ilişkisi	45
3.10. Hasta grubunda Stroop 1 ile uyku etkinliği- uyanma sayısı ilişkisi	45
3.11. Hasta grubunda ileri-geri sayı menzili ile uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi ilişkisi	46
3.12. Hasta grubunda ayların ileri-geri sayım süresi ile uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi- toplam uyku süresi ilişkisi	46
3.13. Hasta grubunda sözel ve semantik akıcılığın uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi ve ortalama uyanma sayısı ile ilişkisi	47

1. GİRİŞ

1.1. Alzheimer Hastalığı

1.1.1. Tanım-Tarihçe

Alzheimer hastalığı (AH) tüm dünyada toplumda görülen demans nedenlerinin en önde geleni olup modern çağda yaşlı popülasyonun nüfusunun artması ile birlikte prevalansı da gün geçtikçe artmakta olan bir demans türüdür(1). Bu hastalık, Alois Alzheimer tarafından, henüz 50'li yaşlarındayken progresif kognitif yıkımla hayatı sona eren bir kadın hastanın postmortem beyin bulgularıyla tıp tarihinde yerini almaya başlamıştır(2). 1910 yılında Emil Krapelin tarafından hastalık ilk kez Alzheimer Hastalığı olarak belirtilmiştir. O dönemde postmortem incelemelerde sekizinci dekadında olan bir bireyin beyinde senil plaklar görülmesi beklenen bir bulgu iken, Alzheimer'in vakasında şaşırtıcı olarak 6. dekada bir bireyde senil plaklar adı verilen bulgulara ek olarak sonradan nörofibriler yumak adı verilen yeni bir patolojik bulguya da rastlanmıştır(2). Uzun bir durgunluk döneminden sonra hastalığa dair gelişmeler 1963 yılında elektron mikroskopisi bulguları ile Robert Terry (3)and Michael Kidd(4) tarafından tekrar canlılık kazanmıştır.

Günümüze kadar geçen sürede histopatolojik, klinik veriler ve nörogörüntüleme ışığında çeşitli hipotezler ile doğası açıklanmaya çalışılan Alzheimer hastalığını daha iyi tanıyabilmek için hala çalışmalar devam etmektedir.

1.1.2. Epidemiyoloji

1.1.2.1. Prevalans

Güncel verilere göre Dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon insanda demans bulunmaktadır ve bu sayının 2050'de 150 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015> (Accessed on October 30, 2015). Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığının Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan araştırmalarda bugün 65 yaş üstü 5 milyon vakada bulunduğu bildirilmektedir. 30 yıl sonrası için beklenen vaka

sayısı ise 14 milyona kadar ulaşmaktadır(5) . Günümüzde AH, ABD’de resmi kayıtlarda altıncı en sık ölüm nedeni olarak belirtilmekte ve ekonomik anlamda büyük bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir(1). 2020 yılı itibariyle ABD’de Alzheimer ve Alzheimer-dışı demans tanılı hastaların sağlık ve günlük bakımları için yılda toplamda 300 milyar dolardan fazla harcadığı ve 2050 yılında bu bedelin 1 trilyon doları geçeceği vurgulanmaktadır(1). Türkiye’de 2008 yılında yapılmış bir kesitsel çalışmada 70 yaş üzerindeki bireylerde prevalansı %11 saptanan AH’nın 300 bin kadar vakaya ulaştığı varsayılmıştır ve üzerinden geçen yıllar ve yaşlanan popülasyonumuzla birlikte bu sayısal değerlerin arttığı bilinmektedir(6).

1.1.2.2. Genetik risk faktörleri

Erken başlangıçlı AH’nın nadir olarak otozomal dominant(OD) mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı görülebilmekle birlikte, erken başlangıçlı da olsa geç başlangıçlı da olsa AH çoğunlukla poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir(7).

AH sporadik, ailesel ve otozomal dominant (OD) olarak farklı şekillerde tanımlanabilmekte ve bu gruplar riskler açısından farklılık göstermektedir(8). Esasında ailesel ve sporadik, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak iki farklı şekilde gruplama daha doğru görünmektedir, zira OD aktarılan genetik hastalık erken başlangıçlılar arasında daha sık olup her erken başlangıçlı hastalık da otozomal dominant paternle aktarılmamaktadır(8).

Sporadik AH için en önemli risk faktörü yaş olarak gözlenmekle birlikte tek başına yaş başlatıcı faktör olarak yeterli görünmemekte, AH’nın normal yaşlanma sürecinin bir parçası olmanın dışında bir antite olduğu kabul görmektedir(5, 9). ABD’de yapılan incelemelerde bu hastalığın toplumda sıklığı 65-74 yaş arasında %3, 75-84 yaş arasında %17, 85 yaş üzerinde %32 olarak saptanmıştır(5). Yaşın oldukça önemli bir risk faktörü olduğu bu hastalıkta, diğer iki önemli risk faktörünü genetik ve vasküler risk faktörleri oluşturmaktadır(10-12). Irklar arasında gözlenen risk farklılıklarının ise daha çok çevresel risklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir(1).

AH tanısı almış vakaların arasında genetik olarak Apolipoprotein E ϵ 4 allel taşıyıcılığına bakılan çalışmaların metaanalizinde hastaların yaklaşık %65’ inin en az

bir $\epsilon 4$ alleli taşıdığı, bunların neredeyse 1/6'sının çift allel taşıdığı saptanmıştır(13). Bireysel olarak bakıldığında ise tek bir Apo E $\epsilon 4$ alleli varlığı ($\epsilon 4$ heterozigot) hastalık riskini 2-3 kat, iki allel varlığı ($\epsilon 4$ homozigot) ise 8-12 kata kadar artırmaktadır. (14).

AH için bir başka önemli faktör olan aile öyküsüne gelince bir bireyin ailesinde, özellikle birinci derece yakınlarında, AH tanısı varsa AH geliştirme riski genel topluma göre artmaktadır. AH olmak için ailede AH vakası olmak zorunda değilken aile öyküsünün oluşturduğu risk ailede birden fazla AH tanısı ile de katlanmakta, ailesel AH antitesini gündeme getirmektedir (8, 15).

APP, PSEN1, PSEN2 genlerindeki otozomal dominant mutasyonların da amiloid beta 42 üretim ve yıkım dengesini etkileyerek patofizyolojiye direk yol açtığı gösterilmiştir(16).

1.1.2.3. Çevresel risk faktörleri

Yukarıda bahsedilen değiştirilemez özellikler dışında literatürde değiştirilebilir risk faktörleri de gösterilmiştir. Bunlardan nöronların metabolizmasını bozduğu düşünülen hipertansiyon, obezite, diyabet, sigara tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği, beslenme tarzı gibi faktörlerin; belli spor dallarında maruz kalınan kronik düşük şiddette travmanın riski artırıcı olduğu, kontrol altına alındığında ise riskin azaldığı gözlenmiştir (17). Kognitif rezervlerin korunumunda önemli olduğu düşünülen resmi eğitim yılı sayısı, zihinsel aktivite gerektiren meslek sahibi olma, yüksek sosyoekonomik düzey gibi özellikler ise riski azaltan faktörler olarak belirtilmiştir. Depresyon öyküsü varlığının kognitif yıkımla ilişkisi gösterilmekte olsa da bir risk faktörü mü kognitif yıkımın öncülü mü olduğu konusu tartışma içermektedir(18). Bir diğer önemli konu olan uykunun da uyku apnesi, insomni gibi bozukluklarının kognitif yıkım için riski artırdığı çeşitli çalışmalarda gözlenmiş; yıkımın nedeni mi sonucu mu olduğu konusu tartışılmıştır(19).

1.1.3. Belirtiler

Tipik AH 'nın en sık görülen ana semptomları, normal yaşlanma olarak kabul edilen durumdan farklı, bellek işlevinde ya da bellek dahil olmak üzere birden çok

kognitif alanda işlev kaybından oluşmaktadır(20). Atipik formlarda bellek dışı alanlarda daha belirgin olabilen semptomlarla başlayabilmekte, genetik yatkınlığın bu formlarda daha hakim olduğu gözlenmektedir(21).Tipik amnestik belirtilerde erken dönemde medial temporal lobun etkilenimine bağlı daha çok epizodik bellekte bozukluklar ortaya çıkmakta, orta ve ileri dönem hastalıkta ise patolojinin diğer beyin bölgelerine yayılması ile ilişkili olarak çoklu kognitif işlevlerde yıkım artarak devam etmektedir(20).

En sık rastalanan bellek bozukluğu yer ve zaman ilişkili olayları içeren deklaratif epizodik bellek bozukluğudur ve hipokampal yapıyla birlikte diğer medial temporal lob yapılarının işleviyle bağlantılıdır(22). Kavram ve kelime hazinesi ile ilişkili olan semantik bellek ise daha geç evrede tutulmaya eğilimli olup neokortikal temporal lob ve özellikle de anterior temporal lobun işlevselliğini yansıtmaktadır(22).

Günlük ya da mesleki işlerde organizasyon, motivasyon kaybı gibi yürütücü işlev bozukluğu, vizüospasyal yönelimde bozulma, yargılama ve problem çözme becerilerinde düşüş, soyut düşüncede bozulma, azalmış içgörü, psikotik düşünce içeriği, depresif belirtiler, artmış anksiyete, apati, içe kapanma, iritabilite, uyku bozuklukları hastalığın evresinin ilerleyişiyle ortaya çıkan diğer kognitif ve nöropsikiyatrik belirti ve bulgulardır(20). Özellikle depresyon ve sirkadyen ritm değişiklikleri başta olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik, davranışsal belirtilerin ve bulguların tanı sırasında hatta tanıdan önceki prelinik dönemde mevcut olduğuna dair bilgiler de mevcuttur(23).

Hastaların nörolojik muayeneleri kognitif testler dışında erken aşamalarda normal olabilirken hastalık ilerledikçe piramidal ve ekstrapiramidal motor bulgular, primitif refleksler eklenmektedir. İleri dönemde inkontinans, yutma bozukluğu, mobilite kaybı ve yatağa bağımlılık gelişmekte ve bunlara bağlı komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Hastalığın tanısından ölüme kadar geçen süre ortalama 8-10 yıl olarak gözlenmiştir.Bu süreçte hastalık temelde hastanın işlevselliğine göre üç evreye ayrılmaktadır: Hafif , orta ve ağır evre(1). Hafif evrede, hastalar genelde kendi günlük işlerinde bağımsız olsalar da bazı aktivitelerde desteklenmeye ihtiyaç duyarlar. Orta

evre, genelde en uzun evre olup bu evrede hastalar iletişim, günlük işler, özbakım konusunda çoğunlukla desteğe ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca davranışsal problemlerin en belirgin olarak ortaya çıktığı ve ilerlediği dönem bu evredir. Ağır evre, hastaların günün 24 saatinde bakıma ihtiyaç duyduğu evre olup hareketin kontrol alanlarının Alzheimer patolojisi ile etkilenmesine bağlı olarak hareket kısıtlılığı, yatağa bağımlılık, yutma bozukluğu, iletişimin tamamen kaybı, sfinkter fonksiyonlarında ilerleyici kayıpla beraberdir. Derin ven trombozları, bası yaraları, cilt enfeksiyonları ve aspirasyon pnömonisine sekonder sepsis gibi komplikasyonlar sık görülür ve genellikle yaşam bu komplikasyonlara bağlı son bulur.

1.1.4. Nöropatoloji ve patogenezi:

AH histopatolojik açıdan bir ikili proteinopati tablosu olarak bilinmektedir. **Nörofibriler yumak (NFY)**ların intraselüler bir transport proteini -mikrotübül stabilize edici bir protein- olan tau'nun patolojik hiperfosforile formundan zengin birikimler olduğu, ekstraselüler yerleşimli **diffüz plak ve nöritik plak(NP)**ların ise amiloid beta (A β) proteininin birikimiyle oluştuğu saptanmıştır. Ayrıca, nöritik plaklar hem tau hem A β proteinini içeren dendritik uzantıları da kapsayan karma bir yapı olarak gözlenmiştir.

Bu iki protein, birliktelikleri hastalığın en önde gelen bulgularından olmasına rağmen, hastalık sürecinde temporal ve anatomik olarak aynı dağılımı sergilememektedir(24). Sürecin ilk amiloidojenik protein tarafından mı yoksa tau patolojisi ile mi başladığı tartışılmaktadır. Ancak, tau ve onun farklı isoformları ile posttranslasyonel modifikasyonlarının amiloid- β tarafından indüklenen dendritik nörotoksitenin başrol oyuncusu olduğu görüşünü vurgulayanlar vardır(25). Farklı araştırmacılar tarafından ise özellikle belli nöral ağlarda ve projeksiyon nöronlarında transsinaptik yayılım gösterdiği düşünülen tau patolojisinin öncül olduğu ve amiloid patolojisini tetiklediği öngörülmektedir(26). Ancak demans bulguları olmayıp sonradan demans geliştiren bireylerin asemptomatik dönemlerinde beyin omurilik sıvıları (BOS) incelendiğinde A β 42 bulgularının tau'ya nazaran demans gelişimini

daha iyi öngördüğünün gözlemlenmiş olması patogeneizde A β 'nin daha öncül olduğu fikrini desteklemektedir (27-30).

Alzheimer hastalığı patolojisinde önemli bir yer edinmiş olan Braak 'ın nöroanatomi araştırmalarında nörofibriler yumaklar ve nöritik plaklar 6 evre ile sınıflandırılmıştır(31, 32). Bu sınıflandırmaya göre ilk patolojik bulguları ifade eden evre I ve II' de NFY ve NP'lar hafif şiddette olup transentorinal bölgeye sınırlıdır. Makroskopik bir değişim yoktur. Evre III ve IV'te entorinal ve transentorinal bölgelerde projeksiyon nöronlarında yoğun NFY ve NP bulunmakta ve hipokampüste de hafif değişiklikler baş göstermektedir. Neokortikal yapılarda mikroskopik patoloji olmayıp, makroskopik olarak da beyinde atrofi henüz gözlemlenmemektedir. Ancak postmortem değerlendirilen bu beyinlerin ait olduğu bireylerde kognitif bozukluklar ve hafif şiddette kişilik değişikliklerinin not edildiği belirtilmektedir. Evre V ve VI'da ise tüm serebral kortekse yayılmış yoğun NFY ve NP gözlemlenmekte, özellikle neokortikal asosiyasyon bölgelerinde ciddi yıkımlar saptanmaktadır. Tüm bu patolojik değişimlerin ilk evreden son evreye kadar yaklaşık 50 yıllık bir zaman zarfında geliştiği ve yayılım paterninin tipik bir seyir izlediği düşünülmektedir(31). Bu patolojik değişikliklerin belirtiler başlamadan dekadlar öncesinde medial temporal bölgede, hatta muhtemelen daha da öncesinde belli başlı beyin sapı çekirdeklerinde değişken miktarlarda olmak üzere ortaya çıktığı belirtilmektedir (33, 34).

Patolojik NFY bulgularının klinik belirtilerle daha iyi korele olduğunu gözleyen çalışmalar mevcuttur(20). Ancak nöropatolojik bulguların kognitif durumla korelasyonunu irdeleyen bir gözden geçirme makalesinde belirtildiği gibi nöritik plakların yani tau ve A β yakın etkileşiminin klinikle daha iyi korele olduğunu raporlayan çalışmalar da vardır(35).

Bunlar dışında hastaların pek çoğunda serebral amiloid anjiopati ilişkili vaskülopatiyeye bağlı kortikal ya da kortiko-subkortikal mikrokranamalar gözlenmektedir(36, 37). DM, HT, HL gibi tanıların oluşturduğu riskin nörovasküler yapılarda arteriyel pulsatil mekanizmaları bozarak perivasküler glimfatik sistem aracılığı ile sirküle olan amiloid beta drenajını yavaşlattığı düşünülmekte, perivasküler ve parankimal amiloid birikimine katkı sağladığına vurgu yapılmaktadır. Nörovasküler

dinamiklerin bozulmasının, beyin parankiminde hipoperfüzyon, hipoksiye; perivasküler amiloid birikiminin de nörovasküler inflamasyon, serebral enfarktlara yol açarak beyin homeostazını ve enerji metabolizmasını etkileyerek Alzheimer hastalığı patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir(36).

Patolojide öne çıkan amiloid birikimlerinin kaynağı **amiloid prekürsör protein (APP)** olarak isimlendirilen bir transmembran proteindir. 2 farklı şekilde kesilerek metabolize edilen bu aminoasit dizisinin alfa sekretaz veya beta sekretaz enzimleri ile kesilmesi sonrası gama sekretaz aktivitesi ile 2 farklı çözünebilir protein parçacığı oluşmaktadır. Ancak beta sekretaz yolağı ile oluşan **amiloid beta 42 (A β 42)** molekülünün üretimi arttığı ya da ortamdan temizlenmesi azaldığı zaman bu durumun amiloid plakların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle APP'nin beta sekretaz ile işlem gördüğü yolağı amiloidojenik yolak ismi verilmektedir. Ekstraselüler alanda artan amiloid betanın oluşturduğu küçük birikimlere oligomer, daha büyük birikimlere ise fibril adı verilmektedir(38). Bu fibriller birikimler neticesinde oluşan amiloid plakların direk nörotoksik olduğunu savunanlar kadar A β 42 molekülünün nörotoksik etkisini azaltıcı bir rolü olduğunu düşünenler de bulunmaktadır(39). Alzheimer hastalarının BOS örneklerinde A β 42 düzeyleri sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük saptanmaktadır. Sağlıklı bireylerde de düşük A β 42 düzeyleri gözlenmiş; ancak bu bireylerin ilerleyen yıllarda kognitif yıkım gösterdikleri görülmüştür (28, 30, 40). Bu nedenle de Alzheimer hastalığının patogenezinin prelinik evreye uzanan bir hikayesi olduğu fikri doğmuştur. Dominant aktarılan genetik Alzheimer hastalığında asemptomatik aile bireyleriyle yapılan çalışmalarda A β 42 düzeyleri bu sürecin semptomların başlangıcından 25 yıl öncesine kadar uzandığını göstermektedir(41). Amiloid işaretleyici PET görüntüleme tekniğinde in vivo gösterilebilen plak yükü ve BOS'taki A β 42 düzeylerindeki düşüklüğün korele olduğu gözlenmiş ve bu düşüklüğün BOS'ta sirküle olan A β 42 molekülünün plaklarda çökmesine bağlı geliştiği yorumlanmıştır(42).

Tau proteini ise bir mikrotübül ilişkili protein olup intraselüler yerleşimlidir ve fosforilasyon durumuna göre aksonal transportu stabilize etme görevine sahiptir. Pek çok nöronal hasarda olduğu gibi Alzheimer hastalığında da BOS'ta arttığı

gözenmektedir. Hatta fosforile taunun (p-Tau) Alzheimer hastalığını diğer santral sinir sistemi patolojilerinden ayırabildiğine de işaret edilmiştir(43).

Yukarıda bahsedilen AH patogenezinin dair tartışmalar vasküler, glimfatik ve inflamatuvar hipotezler, amiloid ve tau kaskad hipotezleri dahilinde yapılmakta iken bunlar dışında da literatürde çeşitli hipotezler yer almaktadır (44).

Alzheimer hastalarının BOS'larında diğer nörotransmitter düzeyleri normal iken düşük saptanan asetilkolin düzeyleri araştırmacıları kolinerjik hipotezi ortaya atmaya yönlendirmiştir(45). Kolinerjik sistem yetersizliği temel alınarak yapılan tedavi geliştirme çalışmaları ile günümüzde kullandığımız asetilkolin esteraz inhibitörleri doğmuştur. Ancak, geçici ve minimal düzeydeki iyileşme bulguları nedeniyle bu hipotezin tek başına herşeyi açıklayamadığı ortaya çıkmaktadır. Eksitotoksinite ve inflamatuvar yolakların tetikleyicisi olarak görülen intranöronal kalsiyum artışı ile ortaya atılan kalsiyum homeostaz hipotezi, oksidatif hasar ve mitokondriyal yıpranma bulgularına dayanarak geliştirilen mitokondriyal kaskad hipotezi, amiloid plaklarda metal iyonları saptanmasına dayanan metal iyonu hipotezi ve mikrobiyolojik etkenler tarafından patogenezin başladığı düşüncesine dayanan enfeksiyöz hipotez literatürdeki diğer tartışmaları oluşturmaktadır. Ancak hiçbir hipotez tüm patogenezi tek başına açıklayamadığı gibi tek bir hipotez cephesinden yapılmaya çalışılan tedavi denemeleri başarısız olmakta, patogenezin sürecinin tüm hipotezlerin bir sentezi olduğu sonucuna varılmakta ama tetikleyici unsurun ne olduğu hala tartışılmaktadır.

1.1.5. Biyobelirteçler

1.1.5.1. Nörobiyokimyasal belirteçler

Alzheimer hastalığına dair en kabul görmüş biyobelirteçler ayırıcı tanıda da kullanılmakta olan BOS total (t-Tau) ve fosforile (p-Tau) tau ve amiloid beta 42 (A β 42) molekül düzeyleridir. BOS t-Tau ve p-Tau düzeylerinde Alzheimer hastalarında, MCI grubunda ve prelinik aşamada 3 kata varan yükseklik , A β 42 düzeylerinde, A β 42/A β 40 oranında (bu oranın kişiler arası değişkenliği azalttığı düşünülmektedir.)

benzer yaş grubundaki sağlıklı kontrollere kıyasla yaklaşık %50'ye ulaşan düşüklük Alzheimer hastalığına yönlendirici bulgular olarak kabul görmüştür(46). BOS Aβ42 düzeyinin prelinik ve prodromal (AH'ye bağlı hafif kognitif bozukluk) evrede PET görüntülemeye nazaran daha iyi öngörücü olduğunu gözleyenler de vardır(47).

AH tanısında daha az girişimsel biyokimyasal belirteçler açısından araştırmalar devam etmekte olup, neurogranin ve NFL (neurofilament light) başta olmak üzere bazı moleküllerinin kandan ölçümleri umut vaad edici görünmektedir(46, 48).

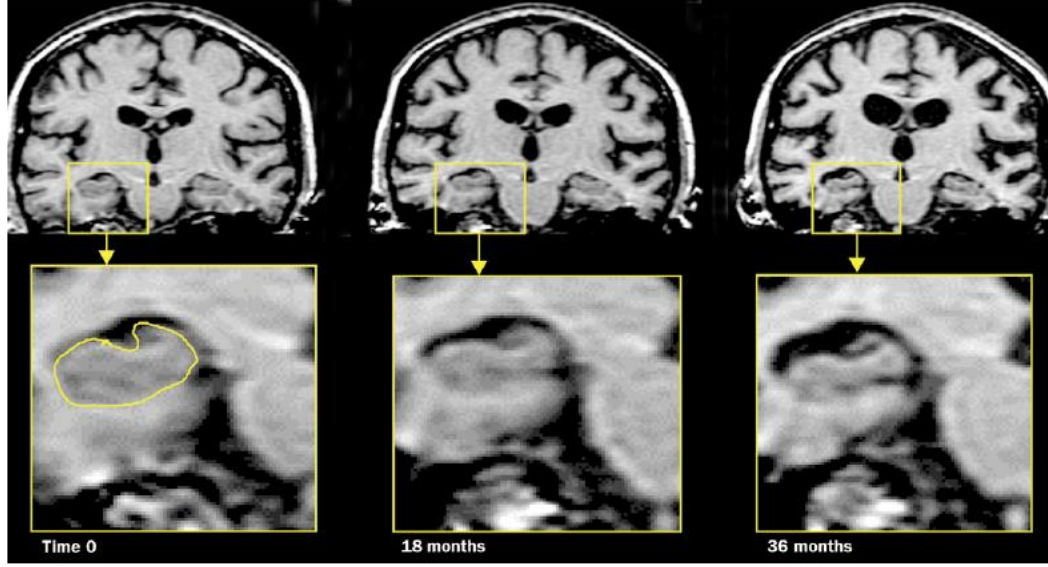
1.1.5.2. Nörogörüntüleme belirteçleri

Alzheimer hastalığı şüphesinde beyin görüntüleme, tercihen manyetik rezonans görüntüleme, endikasyonu olan tetkiklerdendir.

Klinik görüşmede anamnez, muayene ve nöropsikometrik değerlendirme sonrası tipik vakaların tanısının desteklenmesi ya da atipik vakaların ayırıcı tanısını yapabilmek için ilk etapta Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve gerek görülürse [18F]florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) tercih edilmektedir.

Yapısal MRG bulgularını yüksek rezolüsyonlu T1A görüntülerde jeneralize ve fokal atrofi ile T2 görüntülerinde beyaz cevher lezyonları oluşturmaktadır. Bulgular nonspesifik olsa da en karakteristik ve kognitif ölçeklerle en korele fokal bulgu hipokampal hacim kaybı ve medial temporal lob atrofisidir(49). Hipokampal hacimde yaşlanma ile birlikte düşüş zaten gözlendiği için yaşa özel kriterlere ihtiyaç doğmuştur(50). Alzheimer Nörogörüntüleme İnisiyatifi Ekibinin yaşa göre düzeltilmiş ölçümleri baz alınarak hafif kognitif bozukluktan demansa geçiş oranları öngörülebilmektedir(51). En az 5 yıl takip edilen bireylerin incelendiği bir çalışmada normal yaşlanma ve AH vakalarının yapısal beyin MRG bulguları kıyaslanmıştır(52). Normal yaşlanmanın bulgularının daha çok 50 yaş üzerinde belirginleştiği ve gri madde değişikliklerinin hipokampus (özellikle posterior hipokampus), talamus, medial temporal, frontal ve parietal korteks yapılarında volüm kaybı şeklinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu bölgelerin hiçbirinde Alzheimer hastalarında daha büyük volümler saptanmamış olup özellikle medial temporal ve hipokampal bölgedeki belirgin hacim kaybı iki antite için de ortak bulgu olarak gözlenmiştir. Ancak Alzheimer

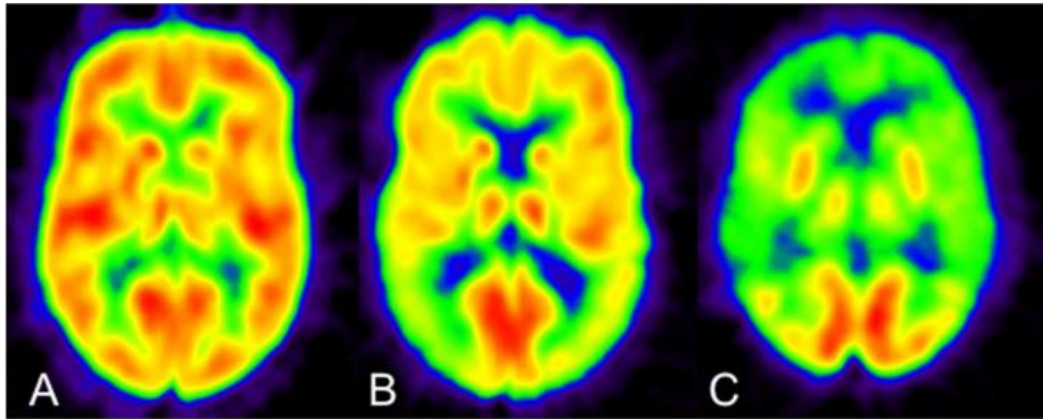
hastalarında, erken evrelerde bile gözlenebilen, hipokampal bölgedeki hacim kaybı kontrollere kıyasla daha çok anterior hipokampüsü etkilemekte; entorinal korteksteki hacim kaybında ise Alzheimer hastalarında sol tarafta daha belirgin hacim kaybı gözlenmektedir (52, 53). Literatürde Alzheimer hastalarının hipokampüslerinde kontrollere nazaran %40'a varan, HKB vakalarında da %10-15'e varan hacim kayıpları gözlendiği belirtilmiştir(Resim 1.1) (53-55).



Resim 1.1. Bir Alzheimer hastasının 3 yıllık temporal süreçte hipokampal hacim kaybı. En solda ilk, ortada 18. aydaki ve en sağda 36.aydaki görüntülemesi görülmektedir. Görüntü şu çalışmadan alınmıştır: Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. The Lancet Neurology. 2002;1(1):13-21. (54)

Tipik geç başlangıçlı sporadik Alzheimer için bu bulgular çok tipik ise de özellikle erken başlangıçlı genetik varyantlarda patolojik olarak da çok yaygın kortikal amiloid depolanması gözüktüğü gibi görüntüleme bulgularında da daha geniş bölgeleri tutan atrofik değişiklikler gözlenebilmektedir(56). Başlangıç semptomları ile Alzheimer-dışı demans tanıları alan bu atipik vakaların Alzheimer varyantı oldukları postmortem incelemelerle gösterilmiş olup bu tür çeşitlilikler de tanıyı zorlaştırmakta ve in vivo amiloid görüntülemenin önemini ortaya çıkarmaktadır (57).

FDG-PET'te lateral ve mesial temporoparietal hipometabolizma (Resim 1.2) AH için tipik iken; amiloid işaretleyici PET görüntülemelerinde prefrontal korteks, precuneus ve posterior cingulate bölgelerinde daha belirgin olan yaygın amiloid tutulumları Alzheimer ve amnestik HKB vakalarında saptanmaktadır(53). Tau işaretleyici görüntüleme teknikleri de devam eden araştırmaların konusudur. FDG-PET günümüzde ayırıcı tanıda zorlanılan vakalarda klinikte kullanılabilirken amiloid-PET kullanımı henüz o kadar yaygınlaşmamıştır(53).



Resim 1.2. (A) normal bir bireyin, (B) hafif evre Alzheimer hastası bir bireyin ve (C) ileri evre Alzheimer hastası bir bireyin FDG-PET görüntülerini göstermektedir. Hafif evrede yaygın glukoz metabolizma düşüşü gözlenirken parietal bölgelerde ve ikincil olarak frontotemporal ve bazal ganglia bölgelerinde daha belirgin düşüş olduğu göze çarpmaktadır. İleri evrede ise hipometabolizmanın şiddeti daha da belirgin olarak gözlenmektedir. Görüntü şu çalışmadan alınmıştır: Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review. European journal of radiology. 2017;94:16-24. (58)

1.1.6. Hastalığın tanısı:

NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke)-ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ekibi ilk kez 1984 yılında tanı için kriterler belirlemiş olup 2011 yılında NIA-AA (National Institute of Aging and the Alzheimer's Association) kriterleri yeniden düzenleyerek daha dinamik bir yaklaşım sunmuş, biyobelirteçleri de dahil ederek hastalığın prelinik ve prodromal (AH'na bağlı hafif kognitif bozukluk) dönemleri için de önerilerde bulunmuştur(59, 60).

Demans sendromu, kognitif işlev kaybı klinik tablosuna günlük hayatı etkilemeye başladığında verilen isimdir. NIA-AA (National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) kriterlerine göre demans sendromu kriterlerini karşılayan, amnestik veya nonamnestik (lisan, yürütücü işlevlerle ilgili) semptomlarla sinsi başlangıçlı, nöropsikolojik ölçeklerle objektif değerlendirilmiş, yavaş ilerleyici olan "kognitif işlev bozukluğu"; diğer nörolojik, psikiyatrik veya kognisyonu etkileyen sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra **muhtemel Alzheimer hastalığı** tanısını almaktadır. Mevcut klinik bilgiler çekirdek kriterleri oluşturmaktadır. Bu tanı için biyobelirtece gerek yok iken biyobelirteç ya da genetik bilgi ile desteklenmesi kesinlik derecesine katkı sağlamaktadır(60).

Olası Alzheimer hastalığı tanısı ise çekirdek kriterlere ek olarak atipik klinik bulguların ön planda olması ve karma patolojilerin de ayırıcı tanıda düşünülmesi durumunda geçerli olmakta ve yine biyobelirteçler ile desteklendiğinde kesinlik derecesi yükselmektedir(60).

Kesin Alzheimer hastalığı tanısı ise ancak çekirdek klinik kriterleri karşılayıp postmortem patolojik incelemede AH patofizyolojisi uyumlu bulgulara sahip vakalar için kullanılabilir(60).

Alzheimer hastalığının bir patolojik bulgular bütününden oluşuyor olması, klinik bulgulardan bağımsız in vivo biyobelirteçler ya da postmortem inceleme ile belirlenebiliyor olması nedeniyle AH patogenetik süreci üzerine yapılan çalışmalara yön verebilmesi için yakın zamanda yeni bir sınıflandırma da önerilmiştir. NIA-AA çalışma ekibinin önerdiği bu şema AT(N) kodu ile alt tanı sınıflarına ayrılmaktadır. "A" etiketi ile kortikal amiloid-PET bulguları ile BOS'ta düşük A β 42 düzeyinin gösterdiği A β plak biyobelirteçlerinin pozitiflik durumu ifade edilmektedir. "T" etiketi ile Bos'ta artmış p-Tau ile kortikal tau-PET bulgularının gösterdiği fibriler tau biyobelirteçlerinin durumu belirtilmektedir. "(N)" etiketi ise nöronal hasar ya da nörodejenerasyon biyobelirteci olan BOS t-Tau, FDG-PET'te hipometabolizma ya da MRG'de atrofi bulgularının durumunu göstermektedir. Bu kodlamaya göre oluşturulan alt sınıflar aşağıdaki tablodaki gibi olup günümüzde araştırmalara yönelik kullanılmaktadır (Tablo 1) (61).

Tablo 1.1. NIA-AA çalışma ekibi AH biyolojik sınıflandırması, 2018.

AT(N) profili	Biyobelirteç kategorisi	
A-T-(N)-	Normal AH biyobelirteçleri	
A+T-(N)-	Alzheimer patolojik değişiklikleri	AH süreci
A+T+(N)-	Alzheimer Hastalığı (AH)	
A+T+(N)+	Alzheimer Hastalığı (AH)	
A+T-(N)+	AH ve AH dışı patolojik değişiklik beraberliği	
A-T+(N)-	AH dışı patolojik değişiklikler	
A-T-(N)+	AH dışı patolojik değişiklikler	
A-T+(N)+	AH dışı patolojik değişiklikler	

1.1.7. Kognitif yıkımı değerlendirmede kullanılan ölçekler:

Kognitif işlevlerin değerlendirilmesinde demans ayırıcı tanısında oldukça yol gösterici olan çok çeşitli ölçekler mevcut olup ülkemizde ve kliniğimizde aktif olarak kullanılan ölçeklerin en sık kullanılanları şu şekildedir:

Geriatrik Depresyon Ölçeği, Turan Ertan ve Engin Eker tarafından Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000 yılında yayınlanmıştır(62, 63). Ölçek evet ve hayır yanıtlarını isteyen 30 sorudan oluşmaktadır. Bu testle kognitif yıkıma bağlı ya da kognitif yıkıma yol açabilecek depresif bulguların saptanması amaçlanmaktadır.

Mini Mental Durum Testi, Pembe Keskinoglu ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılarak 2009 yılında yayınlanmış demans tarama testidir(64). Yönelim, dikkat, bellek, lisan becerileri, yürütücü işlevler, hesap yapma, yazı yazma ve görsel mekansal becerileri test eden sorulardan oluşmaktadır. Demans tanısı koymada, toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen bireyler için 22 ve altında puan almak daha sensitif ve spesifik olarak saptanmıştır. Eğitimsiz olan bireyler için bu kesim noktası 18 puan olarak saptanmış olup 2016 yılında Gülsen Babacan-Yıldız ve arkadaşları tarafından eğitimsizler için revize edilmiş testin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bu kesim noktasını 23 olarak saptayarak

yayınlanmıştır(65). Bu test ile demans tanısı ve evresi hakkında bilgi edinilmesi hedeflenir.

Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi, Esen Saka ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılarak 2006 yılında yayınlanmış bir kognitif testtir(66, 67). Bu test, 16 adet obje fotoğrafının semantik ipuçları ile öğretilmesi, ardından 3 kez serbest hatırlama ve semantik ipuçlu hatırlatma ile geri çağrılmasını değerlendirmekte ve hafızanın kayıt ve geri çağırma bölümlerini incelemektedir. Toplam 48 puan üzerinden hastalar değerlendirilir.

İz Sürme Testi, Banu Cangöz ve arkadaşları tarafından 2009 yılında Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirliği yayınlanmış bir kognitif testtir(68, 69). Bu testte, rakamların artış sırası ile (İz Sürme A); alfabe ve rakamların kategorik atlayarak sırası ile (İz sürme B) bir kalemle çizilerek birleştirilmesi katılımcıdan beklenmektedir. Bu test ile yürütücü işlevler ve dikkat-karmaşık dikkat değerlendirilmekte, testi tamamlama süresi ve yapılan hata sayıları üzerinden de bilgi edinilmektedir.

Saat Çizme Testi , Banu Cangöz ve arkadaşları tarafından 2006 yılında Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirliği yayınlanmış bir kognitif testtir(70, 71). Bir saatin çizimi ve istenen akrep yelkovan konumu üzerinden toplam 4 puan verilen bir testtir. Bu test ile anlama, görsel-mekansal beceriler, planlanma, yeniden yapılandırma gibi yürütücü işlevler değerlendirilmektedir.

Stroop Testi, Sibel Karakaş ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında yapılmış ve yayınlanmış bir kognitif testtir(72, 73). Bu test ile renk ifade eden kelimelerin başka bir renk ile yazılmış olduğu kartlar hastaya gösterilerek okumayı tamamlama süreleri üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Bu test ile seçici dikkat, okuma ve renk söyleme gibi frontal lob işlevleri değerlendirilmektedir.

İleri ve Geri Sayı Menzili, Wechsler Bellek Ölçeği'nin dikkat/konsantrasyon dizini içinde yer alan Sayı Menzili Testi (SMT), işitsel dikkati ölçen testlerden biridir. İleri (İSM) ve Geri Sayı Menzili (GSM) olmak üzere iki ayrı testten oluşur ve İSM, bilgiyi tutma ya da anlık öğrenme işlevine; GSM ise çalışma belleği ve yürütücü işlevlerle ilişkili bilgi vermektedir. Bilnot Bataryası kapsamında yer alan bu testin 1998 yılında

Kaptanoğlu ve arkadaşları tarafından yayınlanmış Türk toplumunda Alzheimer tipi demansta geçerlilik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur.

1.1.8. Tedavi

Alzheimer hastalığının günümüzde patofizyolojiyi modifiye edecek kesin bir tedavisi yoktur. Klinik pratikte semptomatik tedaviler kullanılmakta olup bunlar kolinerjik hipotez üzerinden geliştirilmiştir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin hafif ve geçici de olsa kognitif ve davranışsal semptomlarda düzelme yapmasıyla klinik pratiğe girmiştir(20).

Hastalığın patofizyolojisinin prelinik döneme kadar uzanmakta olduğu bilgisi literatürde kabul gördükten sonra erken tanının önemi artmış, biyobelirteçler kullanılarak erken teşhis ve ilaç geliştirme çabaları son 2 dekada hız kazanmıştır. Ancak özellikle üzerinde yoğunlaşılın BACE inhibitörleri, A β 42 monoklonal antikoları çalışmalarından etkinlik düzeyi ve yan etki profilleri nedeniyle henüz kliniğe yansıyacak bir netice alınamamış olup çalışmalar devam etmektedir.

Ana kognitif belirtiler dışında eşlik eden psikiyatrik belirtiler için klinik pratikte halihazırda kullanılmakta olan antidepressan, antipsikotik ve uyku düzenleyici ilaçlar kullanılmaktadır(20).

İlaç temelli tedavi yaklaşımı dışında davranışsal tedaviler de önemli yere sahiptir.

Tanı aldıktan sonraki tedavi seçeneklerinin henüz çok parlak olmaması hastalığa karşı değiştirilebilir risk faktörleri üzerinden önlem alarak hastalığı engelleme ya da geciktirmenin vurgulanmasına yol açmaktadır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabet, hiperlipidemi, fiziksel inaktivite gibi risk faktörlerine zamanında müdahale, eğitim düzeyi ve kognitif işlevlerin aktif kullanıldığı bir yaşam tarzının seçilmesi gibi önlemler koruyucu görünmektedir.

1.2. Sirkadyen Ritm

Sirkadyen ritm , canlıların bir günlük zaman içerisindeki uyku ve uyanıklık durumlarından diğer tüm sistemik fonksiyonlarına kadar hücresel düzeyde aktivitelerini belirleyen bir biyolojik zamanlama sistemidir.

1970’li yıllarda ciddi derecede uyku uyanıklık siklus bozukluğu olan vakalar incelendiğinde saptanan suprakiazmatik nükleus(SCN) lezyonları sirkadyen ritm ile jeneratörleri ve düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmayı hızlandırmıştır(74).

İlk keşfedilen Clock geni ve sonrasında yine sirkadyen ritmle ilgili olduğu saptanan 3 adet Period geni, 2 adet Cryptochrome geni ve Bmal1 geni başta olmak üzere bilinen genler ekspresyonları ile hücresel düzeyde çeşitli fonksiyonların ritmini düzenlemektedirler. SCN hücrelerinde bilinen tüm bu genlerin ekspresyonları gözlenmiş olup bir kısmının periferik organ hücrelerinde de eksprese edildiği görülmüştür(74).

SCN anterior hipotalamus yerleşimli bir çekirdektir ve yapısal incelemeler sonucunda farklı inervasyon ağlarına sahip alt nöron popülasyonlarına sahip olduğu gözlenmiştir(74). Sirkadyen ritmi düzenleyen en önemli unsurun ışık olduğu ileri sürülmektedir. Retinadan özelleşmiş hücrelerin oluşturduğu retinohipotalamik trakt dış dünyadaki ışık bilgisini hipotalamustaki SCN’ye taşıyan yolu oluşturmaktadır. Bunun dışında talamusun intergenikülat yaprak (intergeniculate leaflet) olarak simlendirilen bölümü ve beyin sapı çekirdeklerinden de vücudun davranışsal durumu hakkında ritmi modifiye edici bilgiler SCN’ye başka projeksiyonlar ile taşınmaktadır. Her ne kadar diğer organ sistemlerinin kendi hücresel sirkadiyen ritmlerini yönlendiren gen ekspresyonları olsa da literatürde ana ritim jeneratörünün SCN ve onun efferent projeksiyonları ile oluşturulduğu fikri hakimdir.

Sirkadyen ritmin organ sistemleri arasındaki senkronizasyonu bozulduğunda uyku bozukluklarından obezite, diyabet, kalp hastalıkları, kanser, psikiyatrik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklara kadar geniş ölçekte sağlık sorunlarına yol açtığı bildirilmektedir(75).

Sirkadyen ritmin klinikte değerlendirilmesinde en pratik teknik aktigrafidir. Aktigraf adı verilen saat benzeri harekete duyarlı bir cihaz yardımıyla bireylerin günlük

hareket aktiflik ve inaktiflikleri, uyku ve uyanıklık periyotları, uyanma sıklıkları, uykuya geçiş süresi ve gündüz uyuklamaları ile ilgili bilgiler edinilebilmektedir.(76, 77).

1.3. Alzheimer hastalığında uyku ve sirkadiyen ritm

Alzheimer hastalığı ve sirkadyen ritm bozuklukları arasında patogenetik açıdan bazı ortak ve etkileşen yönler bulunmaktadır(78).

Amiloid kaskad hipotezi tartışmalarında literatürde Bos A β düzeylerinin uyanıklıkla arttığı ve uyku süresiyle doğru orantılı olarak azaldığı yönünde sirküle olan amiloid moleküllerinin diurnal ritminden bahsedilmektedir(79). A β 'nın bu negatif korelasyonunun en çok hızlı göz hareketlerinin olmadığı yavaş dalga yani Non-REM (REM: rapid eye movement) uyku evresiyle ilişkili olduğu da belirtilmektedir(79). Bu ilişki, uyku sırasında beyindeki interstisyel sıvının azalmasına bağlı perivasküler ve parenkimal limfatikler ile toksik materyallerin uzaklaştırılmasının kolaylaştığı hipotezine dayandırılmaktadır(80). Hipokampal orexin sinyalinin clock geni ile ekspresyonu kontrol edilen genler aracılığıyla A β üretimini direk enzimatik yollarıyla artırabildiği bir çalışmada gösterilmiştir(81). Başka araştırmacılar da AH ile doğrudan ilişkili amiloid üretimini artırıcı PSEN2 geninin SCN'de ritmik olarak eksprese edildiğini göstermiştir(82).

Uyku ve sirkadyen ritm bozukluğu çatısı altında Alzheimer hastalarında gözlenen değişiklikler nokturnal uyku fragmentasyonu, artmış uyanıklık, azalmış gündüze aktivite, diurnal uyuklama,yavaş dalga ve REM uykusunda kayıp gibi çeşitli özellikler içerebilmektedir(83). Yavaş dalga uykusunun azalması ile beyin parankiminde enerji tüketiminin ve A β üretiminin arttığı, artan A β birikiminin de bu süreci moleküler saat, hücresel biyoenerjetik mekanizmalarında ve metabolik sirkadiyen ritimde değişiklikleri indükleyerek pozitif geri bildirimle daha da ilerleyici bir döngüye soktuğu belirtilmektedir. A β bu tartışmada sirkadyen allostazın hem potansiyel nedeni hem de sonucu olarak değerlendirilmektedir.

Tau hipotezi kapsamında, uyku eksikliği ve sirkadiyen ritim bozukluğunun tau metabolizmasının işlerliğinde bozulmalara yol açabildiği bilinmektedir(84). Tau ilişkili AH karakteristik özelliklerinin en belirgin gösterildiği yerler olan locus ceruleus,

medial parabrachial nucleus, dorsal raphe nucleus, periaqueductal gri madde, hipotalamik tuberomamiller nucleus, lateral hipotalamus ve bazal ön beyin gibi yapılar uyku regülasyonunda sorumluluğu bilinen yapılardır(85). Bu bölgelerde gözlenen patolojik değişikliklerin çoğu nörofibriler yumakların beyinde yaygın olarak konsolide gözlenmesinden önceki değişikliklerdir ki, bu da taunun uyku ve sirkadyen ritm bozukluğunda Alzheimer hastalığının gelişim evresindeki potansiyel rolünü vurgulamaktadır. SCN'deki taupati bulgularının hipotalamusta ana biyolojik saat proteini olan Per2 siklik ekspresyonu bozukluğu ile paralel olarak gözlenmesi de bir başka yön göstericidir. Benzer bir bulgu Per2 ve Bmal1 sirkadyen ekspresyonu ile hipokampüste de gözlenmiştir(86). Nöronal dejenerasyon ve ölümle ilerleyen Alzheimer patogenezinde biyolojik saati düzenleyen nöronların dejenerasyonu ve ölümü de sirkadyen sistemin çöküşünde rol oynuyor olabilir.

Oksidatif stres, metabolik bozukluklar ve inflamatuvar moleküllerin hem AH hem sirkadyen ritm bozukluklarında yeri literatürde mevcuttur. AH risk faktörleri arasında bilinen kardiyovasküler hastalıklar literatürde vasküler hipotez doğrultusundaki çalışmalara yol açmıştır. HKB ve AH'da epidemiyolojik olarak vasküler risk faktörleri teyit edilmiş, FDG-PET çalışmalarında gözlenen hipoperfüzyon ve hipometabolizma ile vasküler hipotezi işaret eden yorumlar yapılmıştır(78). Ayrıca serebral kan akım hızının sistemik kan basıncı ve lokomotor aktiviteden bağımsız olarak sirkadyen bir periodisiteye sahip olduğu da gösterilmiştir(87).

ApoE ϵ 4 taşıyıcılarında allel sayısı ile ilişkili olarak AH riskinin arttığı bilinmektedir. İyi uyku kalitesinin ApoE ϵ 4 taşıyıcılarında AH riskinin azaldığı da gösterilmiştir(88).

Sirkadyen ritmin modülatörlerinden biri olan melatonin molekülünün de Alzheimer hastalarında düşük olduğu ve ritminin bozulduğu, hatta hastalığın preklirik evrelerinde bile bu bulguların mevcut olduğu gösterilmiştir(89).

Sonuç olarak kesin tek bir mekanizma gösterilemese de Alzheimer patolojisinde daha hastalık demans düzeyine gelmeden preklirik evreden başlayarak tüm hastalık süreci boyunca sirkadyen ritim ve uykunun etkilendiği bilinmekte ve buna dair çalışmalar devam etmektedir.

1.4. Çalışmanın gerekçesi

Preklinik evrede Alzheimer hastalığının sirkadiyen ritim değişiklik özelliklerinin saptanabilmesi, bu hastalığa erken teşhisinde destekleyici bir bulgu olarak ele alınabilecek ve hastalığın patogenetik modifikasyonu üzerine çalışma ve neticelere imkan sağlayacak bir gelişme olacaktır. Alzheimer hastalarının orta ve ağır evrede daha belirgin olarak bakım veren ihtiyacı doğuran sirkadiyen ritim patolojilerinin bakım merkezlerine yatırma oranlarını artırdığı bilinmektedir. Hastalık sürecinde sirkadiyen ritim değişikliklerinin erken değerlendirilmesinin bu ihtiyaca dair prognozu ve önlemleri gösterebileceği düşünülmektedir. Sirkadiyen ritim bozukluğunun erken saptanması, alınacak non-medikal ve medikal önlemler ile Alzheimer patolojisinin progresyonunun önlenmesine katkı sağlayabilecek ve yeni tedavi modalitelerinin araştırılmasında öncü olabilecek niteliktedir. Bu nedenlerle yola çıkarak bu tez çalışmasında AH'ye bağlı HKB ve erken evre AH vakalarında sirkadiyen ritim değişikliği varlığının, kognitif testlerle ve hipotalamus hacimleriyle ilişkisinin incelenmesi aracılığı ile, ileriye dönük erken tanı ve biyolojik belirteç geliştirilmesinde literatür verilerine katkı sağlanması hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Mevcut çalışma uzmanlık tezi kapsamında yapılan prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışma 1 nöroloji uzmanlık eğitimi alan asistan doktor, 3 nörolog, 1 radyolog ve 1 nöropsikoloğun emekleri ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya 27 katılımcı dahil olmuş, her birinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylanmıştır (Proje no: GO 19/05; Karar no: 2019/06-11).

2.1. Hasta grubu

Hasta örnekleme NIA-AA (National Institute of Aging and the Alzheimer's Association) kriterleri temel alınarak AH'na bağlı HKB ve erken evre AH grubu evreninde olacak şekilde seçilmiştir. 01.09.19 tarihi itibarıyla Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'na unutkanlık yakınması ile başvuran 60 yaş üstündeki bireyler öykü ve klinik değerlendirme sonrası çalışmaya alınmıştır. Katarakt, görme bozukluğu gibi retinotalamik yol ile sirkadiyen ritmi etkileyecek hastalık taşıyanlar; nöropsikolojik testlerin uygulanmasında uyumu artırabilmek için ilköğretim mezunu olmayanlar dışlanmıştır.

2.2. Kontrol grubu

Kontrol örnekleme bilinen nörolojik ve oküler hastalığı olmayan 50-70 arası sağlıklı bireyler evreninden 01.09.19 tarihi itibarıyla gönüllülük esasına dayanarak seçilmiştir.

2.3. Çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler ve uyku anketleri

Kognitif işlevlerin değerlendirmesinde, her bir katılımcıya klinik pratikte en çok kullanılan ve farklı kognitif birimleri değerlendiren ölçekler uygulanmıştır. Testler Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı klinik psikoloğu (A.A.) tarafından uygulanmıştır.

Demansın bir bulgusu olabilen ve özellikle dikkat bozukluğuna yol açabilen depresyonun saptanabilmesi için **Geriatrik Depresyon Ölçeği(GDÖ)** kullanılmıştır. GDÖ 65 yaş ve üstünü değerlendirmede kullanılan bir ölçek olması nedeniyle 65 yaş altındaki kontrol grubu ile kıyaslama yapabilmek için **Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)**(90) ve GDÖ her iki gruba da uygulanmıştır. GDÖ ölçeği total 30 puan üzerinden bireyleri bir skalaya yerleştirmekte ve puanın yüksekliği depresiflik durumu ile doğru orantılı yorumlanmaktadır. 1-9 puan arası hafif depresif, 10-19 puan arası orta depresif, 20-30 puan arası ağır depresif olarak kabul görmektedir. BDÖ total 63 puan üzerinden skalaya yerleştirirken 0–12 puan arası minimal, 13–18 puan arası hafif, 19–28 puan arası orta ve 29–63 puan arası ağır depresyon olarak bireyleri sınıflamaktadır(90). Katılımcıların aldıkları puanlar kategorize edilmeden iki grup arasında kıyaslanmıştır.

Kognitif işlevlerin bir ön değerlendirmesi olarak nitelendirilebilecek **Mini Mental Durum Testi**'nde yönelim, dikkat, bellek, lisan becerileri, yürütücü işlevler, hesap yapma, yazı yazma ve görsel mekansal beceriler değerlendirilmiş ve total puanlar üzerinden gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Demans tanısı koymada, toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen bireyler için 22 ve altında puan almak daha sensitif ve spesifik olarak saptanmışken, HKB tanısında özellikle yüksek sosyoekonomik düzeydeki bireylerde klinik ve anamneze daha çok önem verilmiştir.

Yukarıda belirtilen tanı kriterleri ile katılımcılar sınıflandırılmış ve normal, HKB, hafif evre ve orta evre AH olarak kategorize edilmiştir.

Bellek değerlendirmesinde detaylı bir ölçek de **Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi**'dir. Bu test ile kayıt ve geri çağırma işlevleri değerlendirilmekte ve 48 total puan üzerinden sayısallaştırılmaktadır. 42'nin altındaki değerler bellek bozukluğu olarak nitelendirilirken, kendiliğinden hatırlama ve semantik/ kategorik ipucu ile hatırlama şeklinde iki alt değerlendirme ile de kayıttan veya geri çağırmada işlev bozukluğu hakkında yorum yapılabilmektedir. Gruplar aldıkları total ve kendiliğinden hatırlama puanları ile kategorize edilmeden numerik değerleriyle kıyaslanmıştır.

Yürütücü işlevlerin, basit ve karmaşık dikkatin değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçek de **İz Sürme Testi**'dir. Bu test ile katılımcılar önce rakamları artış sırasına göre

kalemle çizerek birleştirmeye çalışır. Bu bölümü İz Sürme A olarak isimlendirilir. İz Sürme B olarak isimlendirilen ikinci kısmında ise katılımcı, kategori atlayarak bir rakam bir harf şeklinde, alfabetik sıra ve sayıların artış sırasına uyarak sembolleri çizip birleştirmeye çalışır. Testin tamamlanma süresi ve yapılan hata sayısı üzerinden değerlendirme yapılır. İki grup arasında bu iki değerlendirmenin sonuçları kategorize edilmeden numerik olarak kıyaslanmıştır.

Saat Çizme testi ile katılımcıların anlama, görsel-mekansal beceriler, planlama ve yeniden yapılandırma gibi kognitif işlevleri değerlendirilmiş olup total 4 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Saatin çizimi, rakamların yerleştirilmesi ve planlanması, akrep ve yelkovanın istenen saate uygun çizimi (11:10) üzerinden puanlandırılmıştır. Gruplar arasında alınan puanlar kıyaslanmıştır.

Kullanılan bir diğer kognitif test **Stroop Testi**'dir. Bu test ile katılımcıların renk ifade eden kelimelerin başka bir renk ile yazılmış olduğu kartlar hastaya gösterilerek okumayı tamamlama süreleri üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Seçici dikkat, okuma, renk söyleme ve frontal lob işlevlerinin değerlendirmesinde yardımcıdır. Testi tamamlama süreleri üzerinden iki grup arasında kıyaslama yapılmıştır.

Kullanılan bir başka ölçek ise Weschler Bellek Ölçeği içerisinde yer alan dikkat ve konsantrasyon değerlendirmesinde bir ölçek olan **İleri ve Geri Sayı Menzili**'dir. İşitsel dikkat, anlık bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevi değerlendirmede kullanılan bu testin İleri Sayı Dizisi kısmında, katılımcılardan testi yapandan işittikten sonra ardışık olarak rakamları sıralamaları istenir. Tekrarlayabildikleri en uzun sayı dizisinin eleman sayısı kadar puan alırlar. Geri Sayı Dizisi kısmında ise testi yapandan sonra sayı dizisi geriye doğru sayılır ve yine en uzun dizinin eleman sayısı kadar puan verilir. En uzun sayı dizisi sekiz rakamdan oluşmaktadır. İki grup arasında ileri ve geri sayı menzil değeri ve toplam değerleri numerik olarak kıyaslanmıştır.

Kullanılan diğer ölçekler, **sözel akıcılık** ve **semantik akıcılık testleridir**. Sözel akıcılık testinde katılımcılardan S, A ve Z harfleri ile başlayan her biri için 60 saniyede sayabildikleri kadar birbirinden farklı kelime saymaları istenmekte ve sayısı not edilmektedir. Ayrıca perseverasyonlar ve kategori dışı kelimeler de not edilerek değerlendirilebilmektedir. Bu ölçeklerle lisan, sözel ve semantik bellek, çalışma

belleği gibi kategoriler değerlendirilebilmektedir. Semantik akıcılık testinde ise hayvan kategorisinde aynı süre içerisinde sayabildikleri kadar farklı hayvan ismi saymaları istenmekte ve aynı şekilde not edilerek değerlendirilmektedir. Gruplar arasında bu iki ölçekte elde edilen numerik veriler kıyaslanmıştır.

Katılımcıların uyku alışkanlıklarını sorgulamak için **Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)** kullanılmıştır (Şekil 2.1). Epworth Uykululuk Ölçeği, Bilgay İzci ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda 8 başlıktan oluşan anketin geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş ve 2007 yılında yayınlanmıştır(91). Bu test ile katılımcıların gündüz uykululuğu, uykuya dalma süresi ve gece uykusunun kalitesi konusunda bilgi edinilmesi hedeflenmiştir. Total puan 24 olup puanın artışı uyku kalitesinin kötü olduğu yönünde yorumlanmaktadır. Katılımcı grupları arasında alınan puanlar kıyaslanmıştır. Benzer bir ölçek olan bireyin kendi ve yakınlarının bilgisini de içeren bir başka ölçek **Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi(PUKİ)**'dir, EUÖ ile benzer bilgileri sağlamakta olup yedi alt bileşenin puanlaması sonrası toplam puan ile daha detaylı bir değerlendirme sağlamaktadır(92, 93). Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(94). EUÖ ve PUKİ hastanın uyku kalitesine dair öznel değerlendirmesi ağırlıklı sonuçlar içerir. 24 sorudan oluşur, 19 soru öz bildirim sorusu, 5 soru eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardır. Ölçeğin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşur; subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku alışkanlıkları, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu hakkında bireylerin kendi görüşleri öğrenilir. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir(Tablo 2.1 ve 2.2). Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilir. Sonra da 7 komponentin puanları toplanır. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5 ve altında olması iyi uyku kalitesini 5'ten büyük olması kötü uyku kalitesini gösterir.

Bir başka ölçek ise **Uyku Bozuklukları Envanteri (Sleep Disorders Inventory)** olup demans hastalarının gece davranışları üzerine yakınlarından alınan bilgilerle doldurulan bir ankettir. Evde yaşayan diğer bireylerin ya da bakımverenin huzursuzluk durumu hakkında bilgi veren bir ölçektir, uyku bozukluğunun derecesi arttıkça skor

artmaktadır. Türkiye’de geçerlik ve güvenilirlik çalışması olmasa da bilgi sağlayabileceği düşünülerek uygulanmıştır.

Durum	Uykuya dalma ihtimali (0’dan 3’e)			
	Asla	Düşük düzey	Orta düzey	Yüksek düzey
Oturur vaziyette okurken	0	1	2	3
Televizyon seyredirken	0	1	2	3
Pasif bir şekilde toplu bir yerde otururken-örneğin tiyatro veya toplantı	0	1	2	3
Arabada bir saatten uzun süre yolcu olarak seyahat ederken	0	1	2	3
Öğleden sonra istirahat için uzanmışken	0	1	2	3
Birisiyle oturarak konuşurken	0	1	2	3
Öğle yemeğinden sonra sakince otururken	0	1	2	3
Araba trafikte kırmızı ışıkta durduğunda	0	1	2	3
TOPLAM PUAN				

Şekil 2.1. Epworth Uykululuk Ölçeği

Tablo 2.1. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği Soruları

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?

Tablo 2.1. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Soruları (devamı)

5. Geçen ay içerisinde kötü uyudum, çünkü...	Hiç yok (0)	Haftada 1'den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
a. 30 dak içerisinde uykuya dalamadım				
b. Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım				
c. Banyoyu kullanmak zorunda kaldım				
d. Rahat nefes alamadım				
e. Şiddetli horladım veya öksürdüm				
f. Soğuk hissettim				
g. Sıcak hissettim				
h. Kötü rüya gördüm				
i. Ağrım oldu				
j. Diğer nedenler				
6. Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız?				
7. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanırken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?				
8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik hissettiniz?				
	Çok iyi (0)	Oldukça iyi (1)	Oldukça kötü (2)	Çok kötü (3)
9) Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için ne Yorum yaparsınız?				

Tablo 2.2. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi

	Soru ve sorunun puan karşılığı	Puan
Komponent 1 (subjektif uyku kalitesi)	9. soru puanı (0-1-2-3)	
Komponent 2 (uyku latansı)	2. soru: ≤ 15 dak=0, 16-30 dak=1, 31-60 dak=2, >60 dak=3 ve 5. soru a şıkkı puanının (0-1-2-3) toplamı 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3	
Komponent 3 (uyku süresi)	4. soru: >7 saat=0, 6-7 saat=1, 5-6 saat=2, <5 saat=3	
Komponent 4 (uyku etkinliği)	(uykuda geçen süre/yatakta kalma süresi) $\times 100$ $>85=0$, $75-84=1$, $65-74=2$, $<65=3$	
Komponent 5 (uyku bozukluğu)	5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i ve 5j'nin toplam skoru 0=0, 1-9= 1, 10-18=2, 19-27=3	
Komponent 6 (ilaç kullanımı)	6. soru puanı (0-1-2-3)	
Komponent 7 (gündüz fonksiyonları)	7. soru puanı (0-1-2-3) ve 8. soru puanı (0-1-2-3) toplamı 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3	
Toplam Puan		

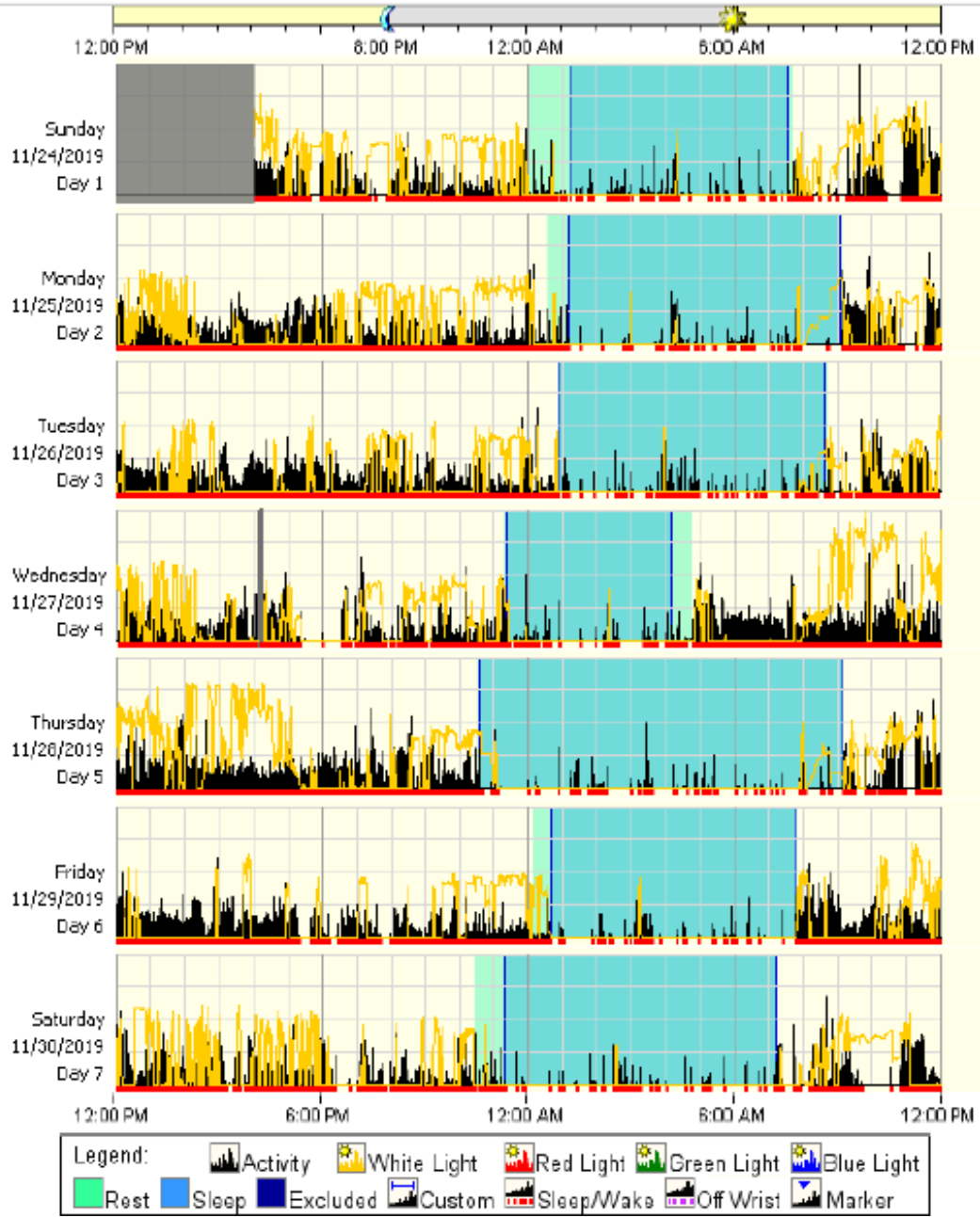
2.4. Aktigrafi

Aktigraf, hastaların ev ortamındaki uyku süreleri, uyku kalitesi, gece uyanmaları gibi değerli bilgileri temin etmede kullanılan bir sirkadyen ritm ve uyku bozukluğu değerlendirme aletidir. Bileğe saat takılır gibi takılarak uygulanır. En az 3 gün takılması bilgi verici olmakla birlikte ideal olarak 7 gün takılması önerilmektedir. Katılımcılara sosyal uygunluk durumlarına göre 5 ila 7 gün süre ile takılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan aktigrafi cihazı "Philips Actiwatch Spectrum Plus" olup "Actiware Software 6.0.5" yazılım programı ile birlikte kullanılmıştır. Aktigraf cihazının toplam ağırlığı 31 gramdır, bünyesinde bulunan ışık sensörünün dalga boyu aralığı 400-700 nanometre arasındadır ve cihaz ortam ışığını otomatik olarak algılayabilmektedir. 30 dakikalık epoklarla yapılan kayıtlar cihazın yazılımı tarafından otomatik olarak skorlanmıştır. Cihazdan alınan rapordan yatma zamanı, kalkma zamanı, yatakta geçirilen zaman, toplam uyku süresi, uyku gecikmesi, uyku etkinliği ve WASO (Wake After Sleep Onset: Uyku başlangıcı sonrası uyanıklık kalma süresi) gibi bilgiler edinilmiştir. Sadece banyo sırasında saatin çıkarılması, onun dışında gece gündüz tüm kayıt süresi boyunca kolda kalması konusunda her katılımcı uyarılmıştır. Uyarılara rağmen bilekten uzun süre çıkarılan ve analizde hatalara yol açabilecek kayıtlar çalışmadan çıkarılmıştır.

Kayıtlardan elde edilen toplam uyku süresi (TST), uykuya geçiş süresi (OL), uyku kalitesi (SE), uyuduktan sonra uyanma sayısı (Awk) ve uyku saatlerinde uyanık geçen süreler (WASO) değerlendirmeye alınmıştır.

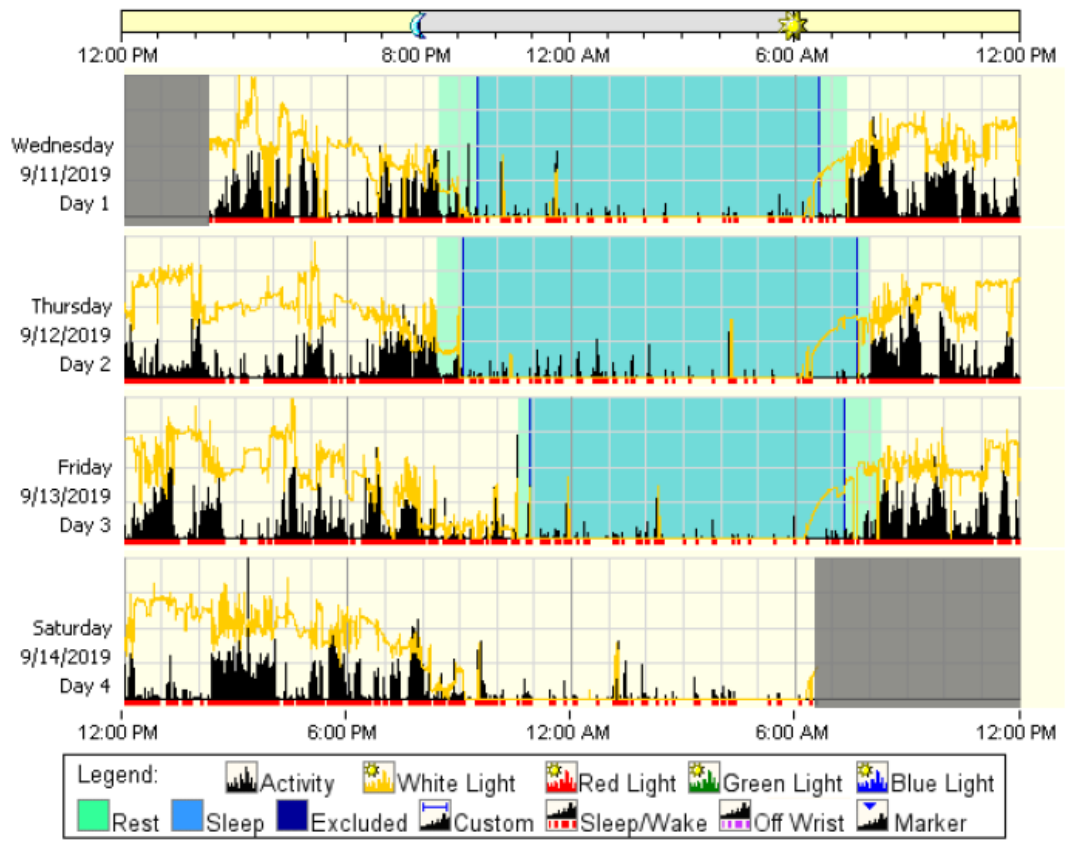
Aktogram verilerinin örnekleri Resim 2.1 -2.6'da gösterilmiştir.



Resim 2.1. Aktigrafi veri örneği. Yeşil alanlar dinlenmeyi, mavi alanlar uykuyu, siyah çizgiler hareketi, sarı çizgiler ışık varlığını göstermektedir.

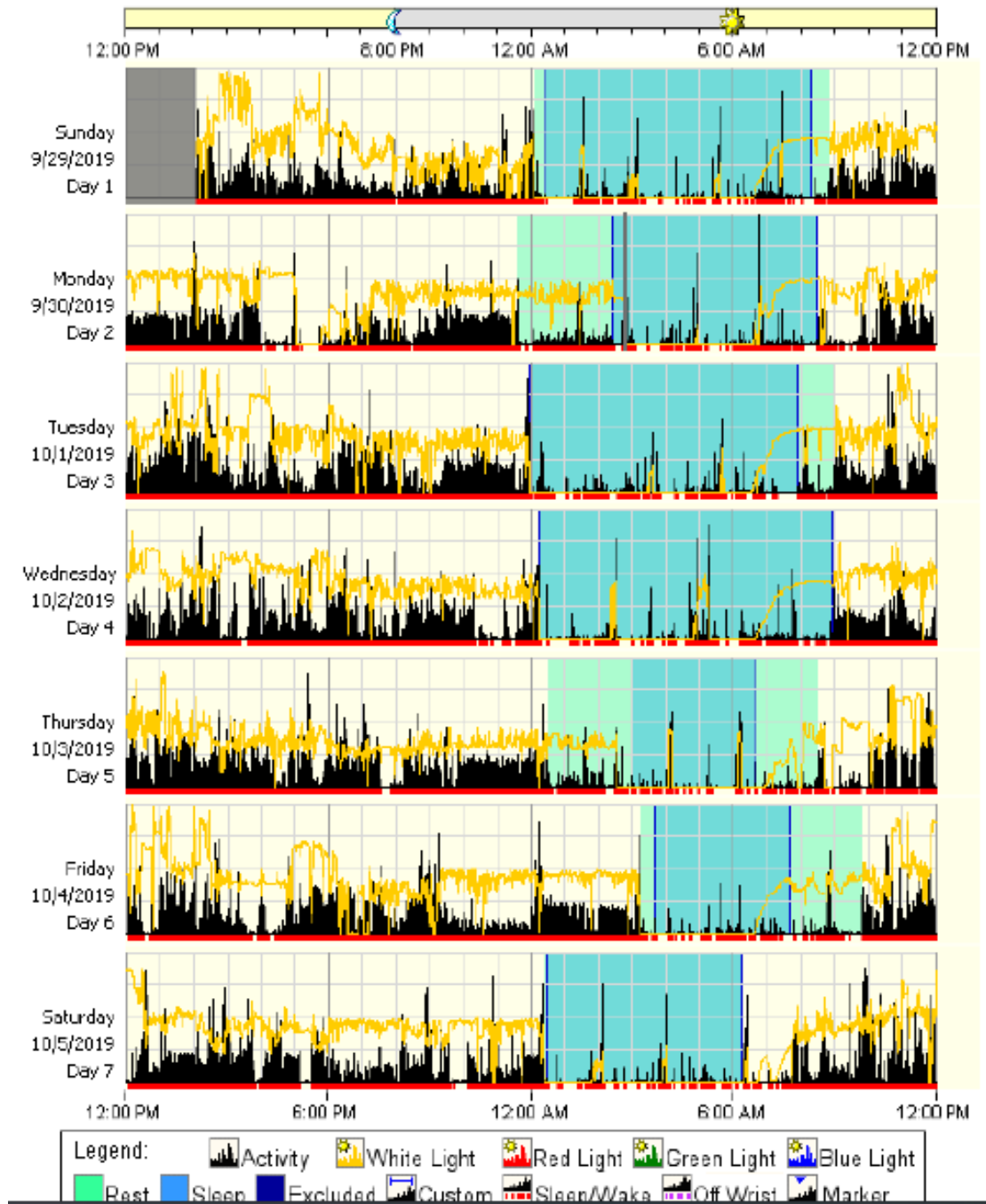
HA: 4. gün insomniyi 5. gün kompanze etmiş.

Actogram:



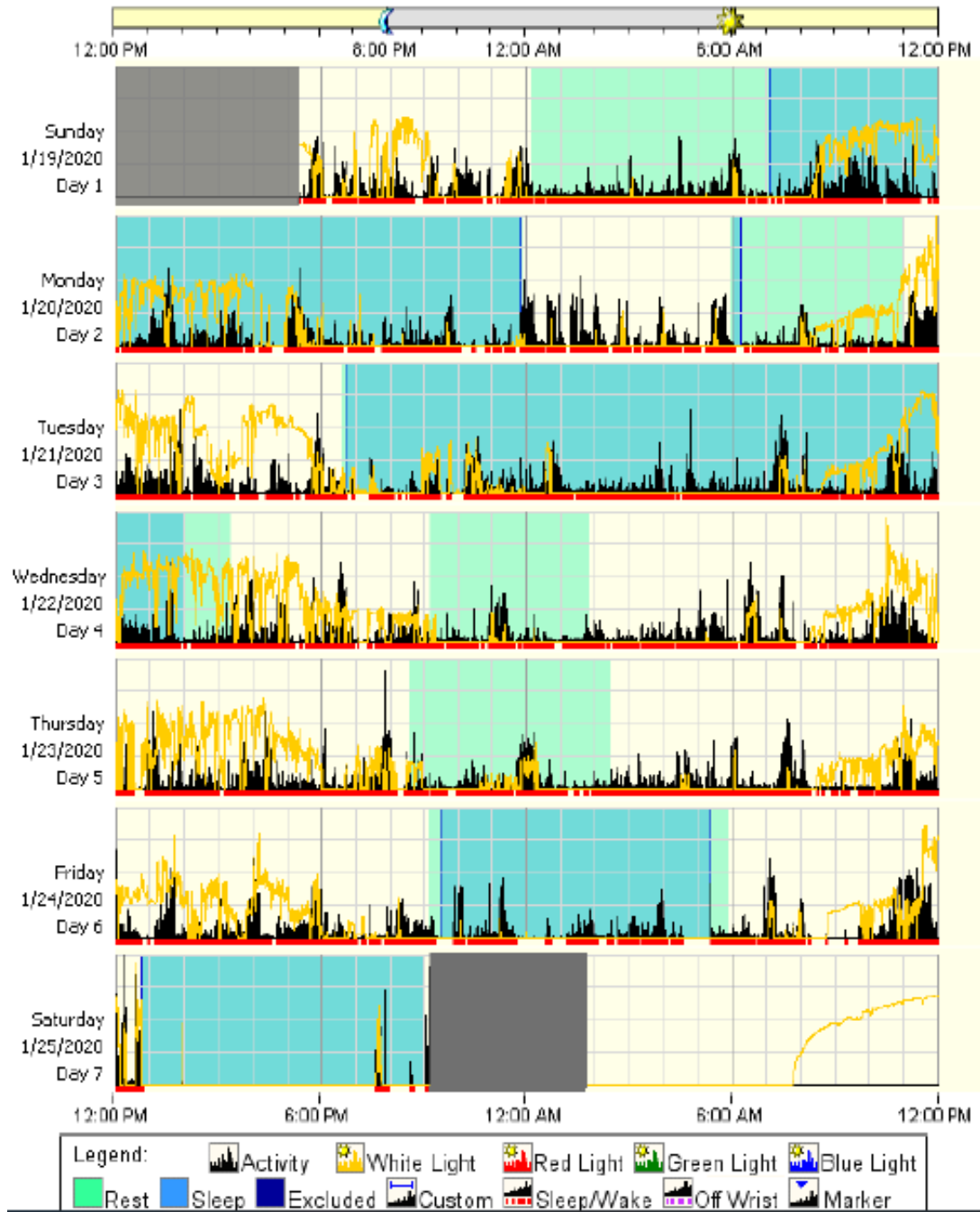
Resim 2.2. Aktigrafi veri örneği. Demansta sıklıkla beklenen erken uyku fazı.

GV: Orta evre AH, uyku fazı erkene kaymış hasta örneği, aktigrafiye tam uyum sağlayamamış.



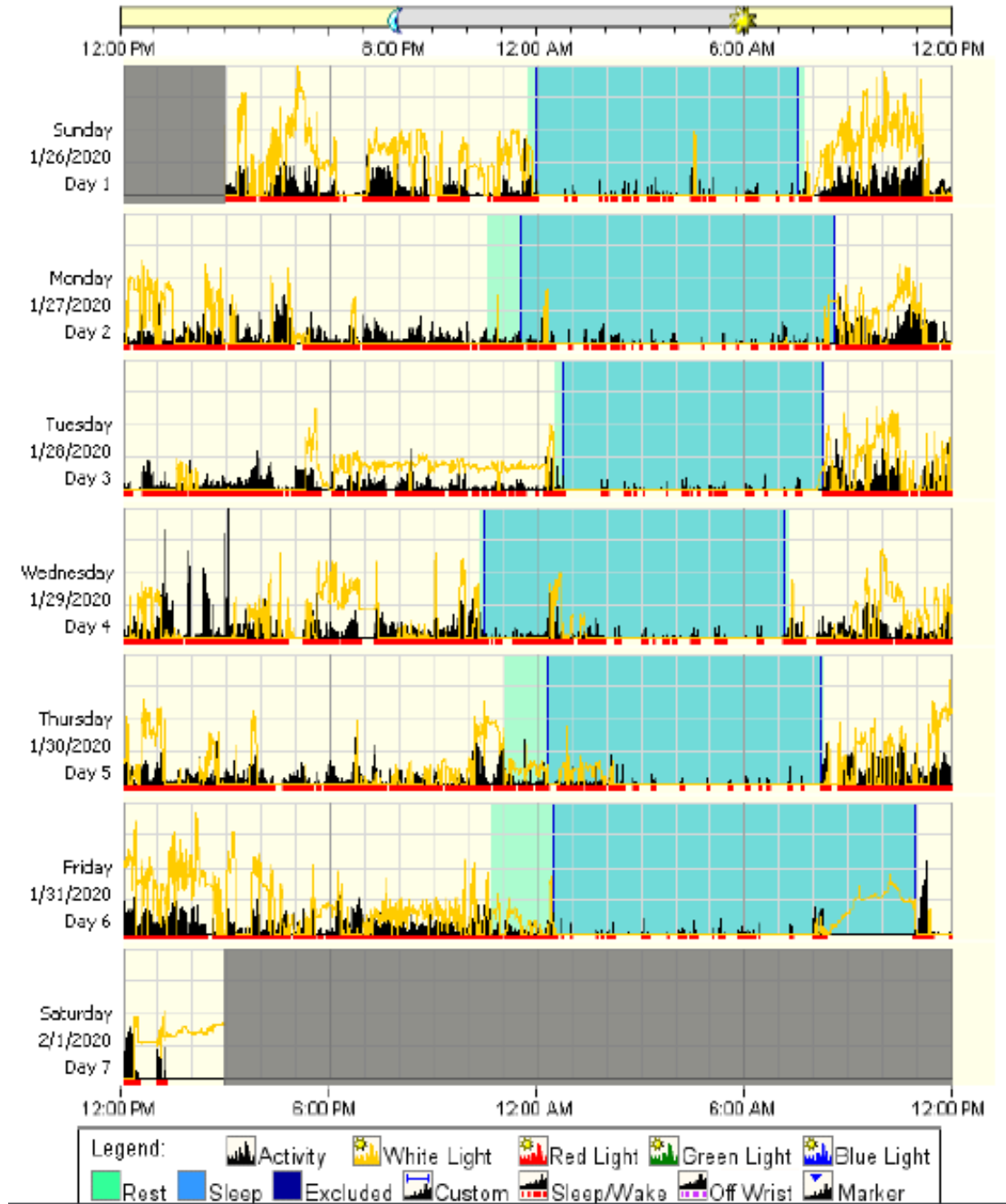
Resim 2.3. Aktigrafi veri örneği.

AI: Hafif Kognitif Bozukluk , uyku etkinliği azalmış hasta örneği



Resim 2.4. Aktigrafi veri örneği.

GA: Demans, düzensiz sirkadyen ritim



Resim 2.5. Aktigrafi veri örneği.

TT: Sağlıklı kontrol



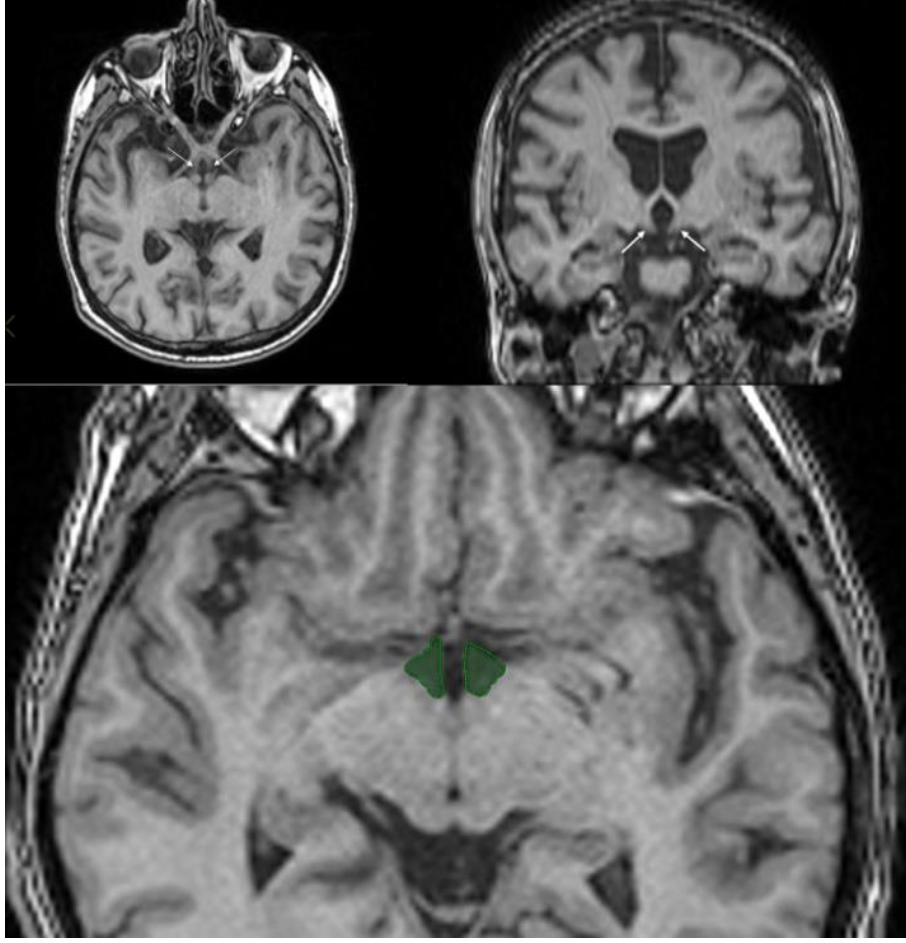
Resim 2.6. Aktigrafi veri örneği.

ÜE: hafif kognitif bozukluk

2.5. MRG yöntemi

Tüm MRG verileri Siemens 1.5 Tesla MR tarayıcısında (Siemens Aera, Erlangen, Almanya) elde edildi. Dört kanallı kafa sarmalı kullanıldı. Tümör, kist gibi yer kaplayıcı oluşumları olan, hidrosefalisi olan veya travma sekeli gibi majör yapısal hasarı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Üç boyutlu T1-ağırlıklı "Magnetization-prepared Rapid Acquisition Gradient-echo" (MPRAGE) görüntüleri (TR = 1580 ms, TE = 2.6 ms, TI = 1100 ms, Flip Angle=15,) 2 mm kesit kalınlığında elde edildi. Bunun dışında "Axial FLAIR" ve "difüzyon" ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) görüntüleri alındı. Hipotalamusun segmentasyonu ve hacimsel ölçümleri hali hazırda merkezimizdeki iş istasyonlarında mevcut "Advantage Workstation Volume Share 7" ücretsiz yazılımı (GE Healthcare Milwaukee, Wisconsin, ABD) kullanılarak yarı-otomatik yöntemle gerçekleştirilmiştir. Her iki hipotalamusun sınırları "axial 3D MPRAGE" görüntüler esas alınarak kesit kesit çizilmiştir. Koronal ve sagittal düzlemlerde de sınır çizme işlemi kontrol edilerek segmentasyon hataları düzeltilmiştir. Mamiller cisimler ölçümün dışında bırakılmıştır. Anterior sınırı optik kiazma ve anterior komissür düzeyi olarak belirlenmiştir. Suprasellar sisternin bir yarık şeklinde her iki hipotalamusa uzandığı bölgenin ölçüm alanı dışında bırakılmasına özen gösterilmiştir. İki hipotalamus ayrı ayrı segmente edilmiş ancak hacmi toplam olarak hesaplanmıştır (Resim 1).



Resim 2.7. Hipotalamusun yerleşimi ve ölçüme alınan bölge.

Üst soldaki fotoğrafta optik kiazmanın görüldüğü aksial kesitte ve üst sağdaki fotoğrafta anterior komissürün görüldüğü koronal kesitte hipotalamusun anterior sınırları gösterilmiştir.(Görüntü çalışmaya katılan bireylerden birine aittir.)

2.6. İstatistik

Kategorik değişkenler n (%), sürekli değişkenler medyan değer (çeyreklikler arası aralık, ÇAA) olarak belirtildi. Gruplar arasındaki farkların analizleri Mann-Whitney U testi veya Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Ki-kare testi yapılırken gruplardan en az biri 5 veya altında hasta sayısı içerdiği takdirde Fisher's exact test kullanıldı. İkili bağımsız değişkenler arası korelasyon analizleri için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Çok değişkenli analizler için bağımlı değişkenin uyku başlangıç latansının (minimum) olduğu lineer regresyon modelleri kullanıldı. İki uçlu $p \leq 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analiz SPSS® 22.0 programı ile yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışmanın mevcut sınırlı süresi içerisinde (pandemi nedeni ile hastaların randevularında ertelenmeler ve planlanan polisomnografi kayıtlarında iptaller olmuştur) 20'si hasta, 8'i kontrol olmak üzere toplam 28 kişi dahil edilebilmiştir. Çalışmanın en önemli verilerinden birini oluşturan aktigrafi kayıtlarında katılımcı uyumu yetersiz olan ve ardışık en az 3-4 saatlik veri kaydı olmayan bireyler analiz dışı bırakıldığından analizlere 12'si hasta, 5'i kontrol olmak üzere toplam 17 kişi ile devam edilmiştir.

Örneklemin sosyodemografik özellikleri tablo 3.1' de verilmiştir.

İki grup arasında yaş ortalamalarında kontrol grubunun belirgin düşük olduğu, eğitim yıl sayısı ortalamasının 3 yıl kadar daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 3.1). Cinsiyet dağılımında belirgin farklılık yoktur. Alzheimer hastalığı risk faktörlerinin mevcudiyet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış olup her iki grupta da gözlenmeyen serebrovasküler hastalık öyküsü tabloya bu nedenle konulmamıştır.

Analiz edilen kontrol grubu 5 kişiden oluşmakta olup grubun yaş ortalaması $59,8 \pm 9,2$ (ortalama \pm standard sapma), eğitim yılı ortalaması $15,8 \pm 1,1$ (ortalama \pm standard sapma), kadın oranı %60, sigara içme öyküsü oranı %40, hipertansiyon öyküsü oranı %60, diyabet öyküsü oranı %20 olarak saptanmış; bu grupta obezite, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, kafa travması ve ailede AH öyküsüne rastlanmamıştır.

Analiz edilen hasta grubu 12 kişiden oluşmakta olup grubun yaş ortalaması $71,5 \pm 6,2$ (ortalama \pm standard sapma), eğitim yılı ortalaması $12,6 \pm 3,4$ (ortalama \pm standard sapma), kadın oranı %58,3, sigara içme öyküsü oranı %41,7, hipertansiyon öyküsü oranı %41,7, diyabet öyküsü oranı %16,7, obezite oranı %8,3, koroner arter hastalığı oranı %16,7, kafa travması öyküsü oranı %16,7 ve ailede AH öyküsü oranı %41,7 olarak saptanmış; serebrovasküler hastalık öyküsü gözlenmemiştir.

Grupların nöropsikolojik testleri sonuçları tablo 3.2.'de verilmiştir.

Bellek testlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık beklendiği üzere mevcuttur. MMSE ve AİHT ipuçsuz hatırlama skorları arasında farklılık vardır. AİHT ipuçlu ve total hatırlama sonuçları da istatistiksel anlamlılık değerine yakındır. Total AİHT skorunun yanı sıra ipuçsuz hatırlama skorunun da güvenilirlik katsayısının Türk validasyon çalışmasında yüksek olduğunun belirtilmiş olması dolayısıyla bu fark hasta ve kontrol grubunun ayırt edilmesi açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Yürütücü işlev fonksiyonlarının ifadesi olan testlerden İz Sürme A skoru ($p = 0.027$) ve Stroop 4 test süresi ($p = 0.048$) sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olup Stroop 3 testinin süre verileri ($p = 0.073$) istatistiksel anlamlılığa yakın bir farklılık ile sonuçlanmıştır. İz Sürme ve Stroop verileri testin tamamlanma süresini ifade etmekte ve bu sonuçlar hasta grubunda tamamlama süresinin daha uzun olduğunu göstermektedir.

Sayı menzili testlerinden İleri Sayı Menzili testi sonucu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa yakın sonuçlanmış ve hasta grubunda sayı menzili daha kısa bulunmuştur ($p = 0.064$).

Ayları İleri ve Geri Sayma testlerinde her iki grup da 12 ayı sayarak tamamladığından sadece süreleri üzerinden analiz yapılmıştır. Geri sayma testinde daha belirgin olmak üzere her iki testin tamamlama süresinde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olup farkı yaratan durum hasta grubunda sayma süresinin daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır (Ayları İleri Sayma testi $p=0.009$, Ayları Geri Sayma testi $p < 0.001$).

Lisan becerilerinin göstergesi olabilecek Sözel Akıcılık testinde literatür taraması ışığında "S" harfi başlangıçlı test analize alınmıştır. Sözel Akıcılık testinde hasta grubunun sayabildiği kelimeler daha az gibi görünse de istatistiksel anlama ulaşamamıştır (hasta: 10,5 ; kontrol: 16 ; $p = 0.13$). Semantik Akıcılık testinde ise yine hasta grubunda daha düşük olmak üzere istatistiksel anlamlılık yakalanmıştır ($p = 0.014$). Saat çizme testinde iki grup arasında farklılık gözlenmemiş, çoğu normal sınırlar içerisinde değerlendirilmiştir.

Grupların Depresyon ölçek veri sonuçları tablo 3.3'te verilmiştir.

65 yaş üzerinde Geriatrik Depresyon Ölçeği daha çok kullanılmakta olsa da iki grup arasında karşılaştırma yapabilmek amacı ile her katılımcıya Beck Depresyon Ölçeği de uygulanmış, her iki grupta da depresyon tanısı düşündürecek skor gözlenmemiş, iki grup arasında da belirgin fark saptanmamıştır.

Grupların Uyku Ölçek verileri tablo 3.4'te verilmiştir.

İki grup arasında gündüz uykuluğunu ölçen Epworth ölçeğinde hasta grubunda daha yüksek skor saptanmış ve p değeri anlamlı düzeye ulaşmasa da bu yönde bir trend olduğu görülmüştür (p= 0.064). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ve Uyku Bozuklukları Envanteri ölçeklerinde ise beklenenden farklı olarak hasta grubunda daha düşük skor ortalaması gözlenmiş ancak istatistiksel bir anlam saptanmamıştır.

Grupların hipotalamus hacim ve aktigrafi verileri tablo 3.5'da verilmiştir.

İki grup arasında hipotalamus hacmi karşılaştırılmış ancak istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta grubunun ortalaması (0,314 cm³) kontrol grubunun ortalamasından (0,324 cm³) daha düşük gözlenmiştir (p= 0,646).

Hasta ve kontrol grubunun aktigrafi kayıt gün sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

İki grup arasında total uyku süresinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri, uyku latansının minimum ,maksimum ve ortalama değerleri, uykuya dalma sonrası uyanık kalma sürelerinin (WASO) minimum, maksimum ve ortalama değerleri, uyku etkinliğinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri, uyanma sayısı minimum, maksimum ve ortalama değerleri de karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun aktigrafi verilerinden **minimum uyku latansı** kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptanmıştır (**p= 0.043**). Bu noktada uyku latansı üzerine katkı sağlayabilecek olan, aynı zamanda kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı olarak farklı çıkan yaş ve Beck Depresyon ölçeği modele dahil edilerek lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Örneklem küçüklüğü ve uyku latansının normal dağılmaması dolayısıyla bu değer logaritması alınarak modele dahil edilmiştir. Buna göre yaş ve Beck Depresyon Ölçeği'ne göre düzelttiğinde, minimum uyku latansı iki grup arasındaki anlamlı farklılığını korumuştur (p=0,019). Maksimum ve ortalama uyku latansında yine hasta grubunda median değerleriyle daha uzun görülse de

istatistiksel anlama erişememiştir. İstatistiksel anlama ulaşamasa da median değerleriyle hasta grubunda kontrole kıyasla ; minimum total uyku süresi daha kısa, maksimum total uyku süresi daha uzun, ortalama uyku süresi benzer, uykuya dalma sonrası uyanık geçen süreler benzer, uyku etkinliği benzer, uyanma sayıları benzer gözlenmiştir.

Bir sonraki analiz basamağı sadece hasta grubu içerisinde değişkenlerin hastalık evresine göre durumunun incelenmesi olmuştur. Kognitif kayıp düzeyinin artmasıyla birlikte eğer mevcutsa uyku parametreleri ile bu kaybın seviyesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastalık gruplarında örneklem sayısı düşük olduğundan hafif ve orta evre AH tek bir grup olarak analize alınarak Hafif Kognitif Bozukluk hastaları ile kıyaslanmıştır. Tablo 3.6 'da hipotalamik hacim ve aktigrafi verilerinin ortalama değerleri hastalık evresine göre karşılaştırılmıştır. Bu incelemede HKB-AH(AH'ye bağlı hafif kognitif bozukluk) grubu ile hafif-orta evre AH grubu arasında **minimum uyku etkinliği** değerlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Hafif ve orta evre AH grubunun uyku etkinliği ortalamasının vakalar arasındaki sırası daha yüksek görülmektedir. Bu da beklenenin aksine minimum uyku kalitesinin hastalık evresiyle arttığı gibi bir sonuç ifade etmektedir. Ancak maksimum ve ortalama uyku etkinliği değerleri ile anlamlı bir sonuç elde edilmemesi bu anlamlılığın doğruluğuna şüphe yöneltmektedir.

Hasta grubu içerisinde değişkenlerin birbirleriyle korelasyonları incelenmiş ve sonuçları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. Hastaların **mini mental test (MMSE)** skorları ile **minimum uyku etkinliği (SE_min)** arasında istatistiksel anlama yaklaşan bir pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p=0.08$). Bu durum, uyku etkinliği arttıkça bilişsel becerilerin güçlenmesi anlamına gelebilecek bir gözlemdir (Tablo 3.7). **Artırılmış ipuçlu hatırlama testi** skorlarından total skor ve ipuçsuz, yani kendiliğinden, hatırlama skorlarının **maksimum ve ortalama toplam uyku süresi (TST_max, TST_avg)** ile istatistiksel anlam sınırında negatif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 3.8).

Hasta grubunun İz sürme skorlarından **İz Sürme A** skorunun **minimum** ve **maksimum uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi (WASO)** ile pozitif korelasyon

gösterdiği ve istatistiksel anlama ulaştığı gözlenmiştir(Tablo 3.9). Benzer şekilde **İz Sürme B+A** skorunun **minimum WASO** ile; **İz Sürme B-A** skorunun da **minimum uyanma sayısı (Awk_min)** ile pozitif korelasyonu saptanmıştır. Bu bulgular uyku saatlerinde uyanık geçen sürenin, yani uykunun bölünmesinin, iz sürme testini tamamlama süresini uzattığına; hatta B-A süresinin yani kategori atlamayı, yürütücü işlev becerilerini değerlendiren bu testte uyanma sayısı ile artış gösterdiğine işaret etmektedir.

Hasta grubunda **Stroop 1 test** skoru, yani testi tamamlama süresi, ile **minimum uyku etkinliği** arasında negatif, **ortalama uyanma sayısı** arasında pozitif bir korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(Tablo 3.10). Bu sonuç uyku etkinliği azaldıkça ve uyanma sayısı arttıkça yürütücü işlev fonksiyonlarının yavaşladığına işaret etmektedir.

Hasta grubunun **ileri+geri sayı menzili** test sonucunun, yani sayabildiği rakam sayısının, **minimum WASO** ile negatif bir korelasyonu olduğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(Tablo 3.11). İleri ve geri sayı menzili tekli sonuçlarının istatistiksel anlama yaklaştığı ve negatif korelasyon gösterdiği de gözlenmiştir. Bu sonuç uykunun parçalanmasının yürütücü işlev, çalışma belleği, basit ve kompleks dikkat gibi bilişsel becerileri bozduğu şeklinde yorumlanabilir.

Hasta grubunda **ayların ileri sayım süresinin ortalama toplam uyku süresi** ile negatif korelasyon gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu; **ayların geri sayım süresinin de minimum WASO** ile pozitif korelasyon gösterdiği ve istatistiksel anlamlılığa yakın olduğu gözlenmiştir(Tablo 3.12). Bu sonuçlar toplam uyku süresi arttıkça ya da uykuyu bölen uyanıklıklar azaldıkça yürütücü işlev fonksiyonlarının akıcılığının da arttığına işaret etmektedir.

Hastaların **sözel akıcılık** kelime sayısının **minimum WASO** ve **ortalama uyanma sayısı** ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdiği, **semantik akıcılık** kelime sayısının ise **minimum WASO** ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir(Tablo 3.13). Bu sonuçlar uykunun parçalanması ve uyanma sayısı ile bellek ve lisan işlevlerinde bozulma olabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 3.1. Sosyodemografik veriler

	Kontrol (n=5)	Hasta (n=12)	p
Yaş	59,8±9,2	71,5±6,2	0.009*
Eğitim yılı	15,8±1,1	12,6±3,4	0.037*
Kadın	3 (% 60)	7 (% 58,3)	0.686
Sigara	2 (%40)	5 (%41,7)	0.356
HT	3 (%60)	5 (%41,7)	0.437
DM	1 (%20)	2 (%16,7)	0.676
Obezite	0	1 (%8,3)	0.706
KAH	0	2 (%16,7)	0.485
Kafa travması	0	2 (%16,7)	0.485
Ailede AH	0	5 (%41,7)	0.229

Yaş ve eğitim yılı değişkenleri için ortalama \pm standart sapma; nominal değişkenler için sayı ve parantez içinde yüzde değeri, en sağda gruplar arası farklılığın anlamlılık derecesi (p değeri) paylaşılmıştır. HT: hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı. (*): p <0.05, istatistiksel anlamlılık

Tablo 3.2. Nöropsikolojik test verileri

	Kontrol (n=5)	Hasta (n=12)	p
MMSE total skor	30 (29,5 - 30)	25,5 (20 - 27,8)	0.002*
AİHT total skor	48 (47,5 - 48)	35 (24,3 - 48)	0.064
AİHT ipuçsuz skor	37 (32,5 - 41)	11 (6 - 33)	0.019*
AİHT ipuçlu skor	11 (15 - 6)	17 (29 - 8)	0.069
İz Sürme A skoru	29 (25 - 56)	62 (50 - 72)	0.027*
İz Sürme B skoru	70 (61,5 - 157,5)	130 (91,5 - 150,5)	0.286
İz sürme B+A skoru	95 (88,5 - 213,5)	173,5 (126 - 216,5)	0.286
İz Sürme B-A skoru	41 (34 - 104)	76,5 (56,3 - 93,8)	0.19
Stroop 1 test süresi (sn)	8 (7 - 11,5)	10 (8 - 13)	0.432
Stroop 2 test süresi (sn)	8 (7 - 11)	11 (9 - 16)	0.106
Stroop 3 test süresi (sn)	12 (9,5 - 14,5)	16 (15 - 21)	0.073
Stroop 4 test süresi (sn)	13 (13 - 22,5)	28 (21 - 32)	0.048*
Stroop 5 test süresi (sn)	18 (16 - 34)	34 (28 - 47)	0.149
İleri Sayı Menzili	6 (5,5 - 8)	5 (4,3 - 6,5)	0.064
Geri Sayı Menzili	5 (4 - 5,5)	4 (3 - 5)	0.195
İleri+Geri Sayı Menzili	11 (9,5 - 13,5)	9 (8 - 11,3)	0.13
Ayları İleri Sayma süresi (sn)	3 (3 - 4,5)	5,5 (4,3 - 7,8)	0.009*
Ayları Geri Sayma süresi (sn)	7 (6 - 9,5)	18 (15 - 26)	<0,001*
Sözel Akıcılık (S)	16 (12 - 25,5)	10,5 (6,3 - 16)	0.13
Semantik Akıcılık	24 (18 - 32)	13,5 (12 - 19,8)	0.014*

Tabloda ortanca değerleri, parantez içinde ÇAA ile paylaşılmıştır. MMSE: Mini Mental Durum Testi, AİHT: Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi. (*): p <0.05, istatistiksel anlamlılık

Tablo 3.3. Depresyon ölçek verileri

	Kontrol (n=5)	Hasta (n=12)	p
Geriatrik Depresyon Ölçeği skoru	2 (2 - 4,5)	4 (1 - 10,5)	0.574
Beck Depresyon Ölçeği skoru	3 (1 - 6)	5,5 (1 - 8,5)	0.506

Tabloda ortanca değerleri, parentez içinde ÇAA ile *paylaşılmıştır*.

Tablo 3.4. Uyku ölçek verileri

	Kontrol (n=5)	Hasta (n=12)	p
Epworth Uykululuk Ölçeği skoru	0 (0 - 1,5)	4,5 (0,3 - 9,8)	0.064
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi	4 (3 - 4,5)	2,5 (1 - 3)	0.104
Uyku Bozuklukları Envanter skoru	2 (0,5 - 4)	0,5 (0 - 5,3)	0.574

Tabloda ortanca değerleri, parentez içinde ÇAA ile *paylaşılmıştır*.

Tablo 3.5. Grupların hipotalamus hacim ve aktigrafi sonuçları

	Kontrol (n=5)	Hasta (n=12)	p
Hipotalamik hacim (cm3)	0,324 (0,255 - 0,3915)	0,3145 (0,29475 - 0,339)	0.646
Total Uyku Süresi minimum (dk)	350 (232,5 - 398,5)	325 (276,5 - 453,8)	0.916
Total Uyku Süresi maksimum (dk)	452 (401 - 596)	504,5 (490,8 - 572)	0.527
Total Uyku Süresi ortalama (dk)	451 (329 - 481,5)	423 (379,5 - 506,5)	0.916
Uyku Latansı maksimum (dk)	46.5 (39,3 - 135)	67 (28 - 151,9)	0.833
Uyku Latansı minimum (dk)	2 (1,5 - 6,3)	6,5 (5 - 8)	0.043*
Uyku Latansı ortalama (dk)	15.1 (13,6 - 49,2)	28,4 (9,8 - 49,2)	1
WASO_minimum (dk)	34 (23 - 85)	34,3 (14,8 - 61)	0.751
WASO_maksimum (dk)	100 (60,8 - 146)	86,8 (65,3 - 116)	0.673
WASO_ortalama (dk)	62.4 (42,8 - 110,9)	58,9 (47,2 - 77,7)	0.916
Uyku etkinliği minimum (% yüzde)	68.1 (63 - 74,9)	75,1 (45,3 - 84,3)	0.399
Uyku etkinliği maksimum (% yüzde)	86.4 (79,9 - 93,2)	89,4 (83,5 - 94,6)	0.342
Uyku etkinliği ortalama (% yüzde)	80.7 (73,1 - 82,8)	84,1 (69 - 86,5)	0.342
Aktigrafi süresi (gün)	6 (5 - 7)	7 (5,3 - 7)	0.515
Uyanma sayısı ortalama	42.6 (20,5 - 56,8)	47,3 (37,1 - 55,3)	0.429
Uyanma sayısı minimum	31 (7,5 - 43)	23 (15,5 - 33,8)	0.958
Uyanma sayısı maksimum	55 (32 - 73)	68 (46,5 - 84,3)	0.367

Tabloda ortanca değerleri parentez içinde ÇAA ile paylaşılmıştır.

Tablo 3.6. Hastaların kendi içerisinde hipotalamik volüm ve uyku parametreleri karşılaştırması

		N	Ortalamanın sırası (Mean Rank)	p
Hipotalamik hacim (cm3)	HKB-AH	4	6.50	1
	Hafif ve orta AH	8	6.50	
Total Uyku Süresi ortalama (dk)	HKB-AH	4	4.13	0.106
	hafif ve orta AH	8	7.69	
Uyku Latansı ortalama (dk)	HKB-AH	4	9.13	0.074
	Hafif ve orta AH	8	5.19	
WASO_minimum (dk)	HKB-AH	4	8.00	0.732
	hafif ve orta AH	8	6.25	
WASO_maksimum (dk)	HKB-AH	4	8.63	0.148
	hafif ve orta AH	8	5.44	
WASO_ortalama (dk)	HKB-AH	4	8.38	0.202
	hafif ve orta AH	8	5.56	
Uyku etkinliği minimum (% yüzde)	HKB-AH	4	3.63	0.048*
	hafif ve orta AH	8	7.94	
Aktigrafi süresi (gün)	HKB-AH	4	7.38	0.479
	hafif ve orta AH	8	6.06	
Uyanma sayısı ortalama	HKB-AH	4	7.63	0.444
	hafif ve orta AH	8	5.94	
Uyanma sayısı minimum	HKB-AH	4	6.88	0.932
	hafif ve orta AH	8	6.44	
Uyanma sayısı maksimum	HKB-AH	4	7.75	0.392
	hafif ve orta AH	8	5.88	

Tablo 3.7. Hasta grubunda MMSE ve uyku etkinliği ilişkisi

			SE_min
Spearman's rho	MMSE	Korelasyon katsayısı	.524
		Sig. (2-tailed)	.080
		N	12

MMSE: Mini Mental Durum Testi, SE_min: Uyku etkinliği minimum.

Tablo 3.8. Hasta grubunda AİHT ve toplam uyku süresi ilişkisi

			TST_max	TST_avg
Spearman's rho	AİHT total skoru	Korelasyon katsayısı	-.551	-.316
		Sig. (2-tailed)	.063	.318
		N	12	12
	AİHT ipuçsuz skoru	Korelasyon katsayısı	-.584	-.295
		Sig. (2-tailed)	.059	.378
		N	11	11

AİHT: Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi, TST_max: Toplam uyku süresi maksimum, TST_avg: Toplam uyku süresi ortalama.

Tablo 3.9. Hasta grubunda iz sürme skorları ile uyanma sayısı-uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi ilişkisi

			WASO_min	WASO_max	Awk_min
Spearman's rho	İz Sürme A skoru	Korelasyon katsayısı	,717*	,831**	-.123
		Sig. (2-tailed)	.013*	.002*	.718
		N	11	11	11
	İz Sürme B skoru	Korelasyon katsayısı	-.211	.632	-.632
		Sig. (2-tailed)	.789	.368	.368
		N	4	4	4
	İz Sürme B+A skoru	Korelasyon katsayısı	.555	.446	-.067
		Sig. (2-tailed)	.061	.146	.837
		N	12	12	12
	İz Sürme B-A skoru	Korelasyon katsayısı	.378	.137	,643*
		Sig. (2-tailed)	.226	.671	.024*
		N	12	12	12

WASO_min: Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi minimum, WASO_max: Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi maksimum, Awk_min: Uyanma sayısı minimum.

Tablo 3.10. Hasta grubunda Stroop 1 ile uyku etkinliği- uyanma sayısı ilişkisi

			SE_min	Awk_avg
Spearman's rho	stroop 1 test süresi	Korelasyon katsayısı	-,775*	,793*
		Sig. (2-tailed)	.041*	.033*
		N	7	7

SE_min: Uyku etkinliği minimum, Awk_avg: Uyanma sayısı ortalama.

Tablo 3.11. Hasta grubunda ileri-geri sayı menzili ile uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi ilişkisi

			WASO_min
Spearman's rho	İleri Sayı Menzili	Korelasyon katsayısı	-.516
		Sig. (2-tailed)	.086
		N	12
	Geri Sayı Menzili	Korelasyon katsayısı	-.512
		Sig. (2-tailed)	.089
		N	12
	İleri+Geri Sayı Menzili	Korelasyon katsayısı	-,594*
		Sig. (2-tailed)	.042*
		N	12

WASO_min: Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi minimum.

Tablo 3.12. Hasta grubunda ayların ileri-geri sayım süresi ile uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi- toplam uyku süresi ilişkisi

			TST_avg	WASO_min
Spearman's rho	Ayların İleri Sayımı (süre-sn)	Korelasyon katsayısı	-,585*	.014
		Sig. (2-tailed)	.045*	.965
		N	12	12
	Ayların Geri Sayımı (süre-sn)	Korelasyon katsayısı	-.179	.565
		Sig. (2-tailed)	.598	.070
		N	11	11

WASO_min: Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi minimum, TST_avg: Toplam uyku süresi ortalama.

Tablo 3.13. Hasta grubunda sözel ve semantik akıcılığın uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi ve ortalama uyanma sayısı ile ilişkisi

			WASO_min	Awk_avg
Spearman's rho	Sözel Akıcılık	Korelasyon katsayısı	-,792**	-,582*
		Sig. (2-tailed)	.002*	.047*
N		12	12	
	Semantik Akıcılık	Korelasyon katsayısı	-,742**	-.194
		Sig. (2-tailed)	.006*	.545
		N	12	12

WASO_min: Uykuya dalma sonrası uyanıklık süresi minimum, Awk_avg: Uyanma sayısı ortalama.

4. TARTIŞMA

İlk bakışta, analiz edilen hasta ve kontrol gruplarının örneklem sayısının azlığı; demografik özelliklerinden yaş ve eğitim yılı sayısı arasında anlamlı fark olması nedeniyle mevcut çalışmanın çok uygun bir vaka-kontrol çalışması olmadığı görülmektedir. Ancak çalışmanın PANDEMİ dönemine denk gelmesi nedeni ile kontrol grubunun seçiminde, hasta ve kontrol grubunun tetkiklerinde ciddi aksamalar olmuştur.

Elde edilen veriler incelendiğinde nöropsikolojik testlerden MMSE, AİHT, İz Sürme A, ayları ileri ve geri sayma, semantik akıcılık ve Stroop 4 testlerinin istatistiksel anlamlı olarak hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklı çıktığı görülmektedir ki hasta ve kontrol grup seçimlerinin uygun yapılmış olduğu sonucuna varılabilir. Diğer nöropsikolojik testlerden Stroop 3, ileri sayı menzili, sözel akıcılık (S) testlerinde istatistiksel anlamlılığa yakın sonuçlar gözlenmiştir. GYA (Günlük Yaşam Aktiviteleri) ve EGYA (Enstrumental GYA) ölçekleri MMSE ile birlikte uygulanmış olup iki grupta da benzer sonuçlanmış olduğundan tablolarda gösterilmemiş, en yüksek skor olarak 5 alan bir vakanın da orta evre AH olduğu görülmüştür. Bu nöropsikolojik test sonuçlarının iki grup arasında yaygın farklılık göstermemesinin en önde gelen sebebi hastaların büyük oranda “erken evre AH, AH’ye bağlı olduğu düşünülen HKB” vakaları arasından seçilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

İki grup arasında depresyon ölçekleri bakımından ağır depresif bulguların saptanmaması ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmaması sonuçların gizli bir majör depresyon tanısı ile bozulma etkisinden yorumlarımızı uzaklaştırabilmektedir.

Örneklemin iki grubu arasında gündüz uykuluk sorgusu olan Epworth ölçeğinin skorları hasta grubunda daha yüksek saptanmış ve Alzheimer hastalarında gündüz uykululuğunda artış olduğu konusunda bilgi verici olmuştur. Ancak uykuya dalma, uykuyu sürdürme, uyku kalitesi konusunda sorgulama yapan diğer PUKİ, SDI ölçeklerinde anlamlı beklenen bir sonuç bulunamamış hatta bu iki ölçeğin median değerleri hastalarda kontrol grubundan daha düşük bulunarak hasta grubunun uyku kalitesinin daha iyi olduğu izlenimini vermiştir. Ancak bu testlerin birer öznel

değerlendirme olduğu düşünülürse hasta grubunun içgörü bozukluğuna bağlı olarak böyle sonuçlanmış olabileceği de düşünülebilir.

MRG'de hipotalamus hacim ölçümü sonuçlarına bakacak olursak hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılıkla sonuçlanan bir veri elde edilememiştir. Alzheimer patolojisinin hipotalamusu da diğer beyin bölgeleri gibi etkileyerek atrofi ile değişikliğe uğratacağı hipotezi test edilmiş ancak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bunun en önemli sebebi muhtemelen yeterli büyüklükte bir örnekleme ulaşılamamış olmasıdır. Hipotalamus hacim olarak oldukça küçük bir anatomik yapı olması nedeniyle bu yapının anlamlı hacim farklılıkları ancak büyük örneklem ile ortaya çıkarılabilecektir.

Aktigrafi sonuçlarında ise hasta grubunun minimum uyku latans süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun saptanmıştır. Yani "Hasta grubu daha zor uykuya dalmaktadır." şeklinde yorumlanabilir. Ancak maksimum ve ortalama uyku latans süresi değerleri anlamlılığa ulaşamadığından bu verilere dayanarak kesin yorum yapılması uygun olmayacaktır. Uygun şartlarda, pandemi sonrası POLİSOMNOGRAFI testinin ayrıca yapılması bunun doğrulaması için düşünülebilir.

MRG ve aktigrafi verileri ışığında hasta grubu içerisinde evrelere odaklanarak bağımsız değişkenlerin analizleri yapılarak kognitif kayıp düzeyi ile uyku parametreleri ilişkisi incelenmiştir. Hasta örnekleme evrelere göre ayrıldığında grup başına düşen örneklem sayısı çok daha düşük olduğundan hafif ve orta evre vakaları tek çatı altında toplanarak analiz edilmiş, toplamda HKB ve hafif-orta AH olmak üzere 2 grup üzerinden analiz yapılmıştır. Bu analizlerde hafif ve orta evre AH grubunun minimum uyku etkinliği HKB grubuna göre daha iyi gibi sonuçlanmış; ancak maksimum ve ortalama uyku etkinliğinde bu anlamlılığa rastlanmamıştır.

Hasta grubu içerisinde değişkenlerin ikili korelasyon analizleri incelendiğinde minimum uyku etkinliği arttıkça MMSE skorlarının artıyor görünmesi, AH vakalarında uyku etkinliğinin daha iyi araştırılması gerektiğine işaret etmektedir. İstatistiksel anlama ulaşmasa da toplam uyku süresi arttıkça bellek testlerinin daha kötü olduğu yönünde çıkan bir sonuç ise tartışmaya değerdir. Bu sonuç aktigraftan kaynaklanan

teknik bir meseleye bağlı olabilir. Çalışmada kullanılan aktigrafın otomatik yaptığı ölçümlerde gündüz ve gece uykusu birbirinden ayrılmamıştır. Hasta grubunda daha kötü olan bellek testlerinin toplam uyku süresinin fazla oluşuyla beraber gözlenmesi toplam uyku süresi arttıkça bellek testinin skorlarının düştüğü şeklinde bir sonucu göstermekte olup esasen beklenen bir bulgu değildir. Bu durum hastaların gündüz uykuluğunun artmış olma olasılığını akla getirmeli, daha ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Ancak literatürde kısa uyku süresi kadar normalden uzun uyku süresinin de kötü kognitif performansla ilişkili olduğuna dair bilgiler mevcuttur(95). Normal , HKB ve orta evre AH gruplarını içeren bir çalışmada; HKB grubunda belirgin uyku süre ve kalitesinde bozulma olmadığına, orta evre AH grubunda daha uzun gece uykusu gözlendiğine ancak kalitesinde aktigrafik veya öznel değerlendirmede belirgin bozukluk olmadığına işaret edilmiştir(96). Literatürde orta yaşlı bireylerle yapılan uyku kalitesindeki bozulmanın, uyku parçalanmasının kognitif bozuklukla ilişkisine bakılan prospektif bir çalışmada, BOS amiloid Aβ42 düzeylerinin düşüklüğünün total uyku süresini bozmadan da uyku kalitesini ve kognitif performansı bozduğuna dikkat çekilmiştir(97). Uyku bozukluğunun yaşlılarda kognitif bozukluğu ve demansı tetikleyici olduğunu iddia eden görüşe de Alzheimer patolojisinin tanıdan yıllar önce başladığı ve uykuyu da bu dönemde bozmakta olduğu görüşüyle fikir eklemişlerdir. Bu noktada gelecek çalışmalarda aktigrafi incelemesinin uyku günlüğu tutulması ve polisomnografi ile kombine çalışılarak değerlendirilmesinin daha verimli sonuçlar vereceği düşünölmüştür.

Stroop, ileri ve geri sayı mezili, ayların ileri ve geri sayımı, iz sürme gibi dikkat ve yürütücü işlev testlerinin, sözel ve semantik akıcılık testlerinin sonuçlarının uyku bölünmesinden kötü etkilendiği, toplam uyku süresi arttıkça normal değerlere daha yakın olduğu şeklinde çıkan sonuçlar da Alzheimer hastalığında uykunun ritminin bozulduğuna, dikkat ve yürütücü işlevlerin bu durumdan en çok etkilenebilecek kognitif komponentler olabileceğine işaret etmekte ancak genelleme yapılamamaktadır.

Çalışmanın zayıf yönlerini, sosyodemografik özellikleri benzer olmayan bir örnekleme şekillenmiş ve örneklem sayısının da genel çıkarım yapmaya engel olacak kadar küçük olması oluşturmaktadır.

Ayrıca pandemi öncesi bu çalışmada da planlanan 1-2 gecelik polisomnografik kayıtların aktigrafi sonuçlarının yorumlanmasında faydalı olacağı düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışma ile Alzheimer hastalığının uyku parametrelerini etkileyen bir yönü olduğu konusunda destekleyici bazı bulgular (nöropsikolojik testler-klinik-aktigrafi bulguları) elde edilmiş olup topluma genelleme yapma konusunda yeterli değildir. Uyku sorgulama formlarını değerlendirirken hastaların klinik düzeylerine bakarak yorum yapmak, gerekirse yakını ile bu formların doldurulması düşünülebilir. Yine daha objektif bilgi verecek 1-2 gecelik polisomnografi kayıtları aktigrafi bulgularını destekleyecek sonuçlar gösterebilir.
- Çalışmanın küçük bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmesi nedeniyle elde edilememiş önemli veriler olduğu düşünülmektedir. Özellikle hipotalamus hacmi için anlamlı verilere büyük örneklem ile ulaşılabileceği düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar yapılması önerilmektedir.
- Alzheimer hastalığında, özellikle erken dönem değişikliği olarak saptanabilecek bir hacimsel hipotalamik değişiklik, hastalık modifiye edici ilaç çalışmalarının yoğunlukta olduğu günümüzde erken tanı biyobelirteci geliştirme şansı ve tedaviye hasta seçimi konusunda destekleyici bir literatür bilgisi sağlayabilir.

6. KAYNAKLAR

1. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020.
2. Yang HD, Kim DH, Lee SB, Young LD. History of Alzheimer's Disease. *Dement Neurocogn Disord*. 2016;15(4):115-21.
3. Terry RD. The Fine Structure of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease*†‡. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1963;22(4):629-42.
4. Kidd M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature*. 1963;197:192-3.
5. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-83.
6. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. 2008;23(1):67-76.
7. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nature genetics*. 2013;45(12):1452-8.
8. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(6):597-605.
9. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol*. 2011;121(5):571-87.
10. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-

- onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(8):1467-72.
11. Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(3):329-36.
 12. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *Jama*. 2017;317(14):1443-50.
 13. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):1-17.
 14. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Jama*. 1997;278(16):1349-56.
 15. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46(3):641-50.
 16. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* (London, England). 2006;368(9533):387-403.
 17. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-26.
 18. Wilson RS, Capuano AW, Boyle PA, Hoganson GM, Hibel LP, Shah RC, et al. Clinical-pathologic study of depressive symptoms and cognitive decline in old age. *Neurology*. 2014;83(8):702-9.
 19. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nature reviews Neurology*. 2014;10(2):115-9.

20. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):263-93.
21. Tang M, Ryman DC, McDade E, Jasielec MS, Buckles VD, Cairns NJ, et al. Neurological manifestations of autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a comparison of the published literature with the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS). *The Lancet Neurology.* 2016;15(13):1317-25.
22. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet (London, England).* 2012;380(9851):1429-40.
23. Jost BC, Grossberg GT. The Evolution of Psychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: A Natural History Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1996;44(9):1078-81.
24. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
25. Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, Vitek MP, Ferreira A. Tau is essential to beta -amyloid-induced neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002;99(9):6364-9.
26. Braak H, Del Tredici K. Spreading of Tau Pathology in Sporadic Alzheimer's Disease Along Cortico-cortical Top-Down Connections. *Cereb Cortex.* 2018;28(9):3372-84.
27. Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, Seltzer W, Cole GM, Geschwind DH, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology.* 2008;71(2):85-92.
28. Skoog I, Davidsson P, Aevansson O, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2003;15(3):169-76.
29. Gustafson DR, Skoog I, Rosengren L, Zetterberg H, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older

- women. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(5):461-4.
30. Stomrud E, Hansson O, Blennow K, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;24(2):118-24.
 31. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995;16(3):271-8; discussion 8-84.
 32. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. 2006;112(4):389-404.
 33. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*. 2011;121(2):171-81.
 34. Braak H, Del Tredici K. Amyloid-beta may be released from non-junctional varicosities of axons generated from abnormal tau-containing brainstem nuclei in sporadic Alzheimer's disease: a hypothesis. *Acta Neuropathol*. 2013;126(2):303-6.
 35. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2012;71(5):362-81.
 36. Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2011;37(1):75-93.
 37. Atri A, Locascio JJ, Lin JM, Yap L, Dickerson BC, Grodstein F, et al. Prevalence and effects of lobar microhemorrhages in early-stage dementia. *Neurodegenerative diseases*. 2005;2(6):305-12.
 38. Siddiqi MK, Majid N, Malik S, Alam P, Khan RH. Amyloid Oligomers, Protofibrils and Fibrils. *Sub-cellular biochemistry*. 93. 2020/01/16 ed2019. p. 471-503.

39. Reiss AB, Arain HA, Stecker MM, Siegart NM, Kasselmann LJ. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Reviews in the neurosciences*. 2018;29(6):613-27.
40. Moonis M, Swearer JM, Dayaw MP, St George-Hyslop P, Rogaeve E, Kawarai T, et al. Familial Alzheimer disease: decreases in CSF Aβ₄₂ levels precede cognitive decline. *Neurology*. 2005;65(2):323-5.
41. Moulder KL, Snider BJ, Mills SL, Buckles VD, Santacruz AM, Bateman RJ, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network: facilitating research and clinical trials. *Alzheimer's research & therapy*. 2013;5(5):48.
42. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Aβ₄₂ in humans. *Annals of neurology*. 2006;59(3):512-9.
43. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(1):95-102.
44. Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:29.
45. Manyevitch R, Protas M, Scarpiello S, Deliso M, Bass B, Nanajian A, et al. Evaluation of Metabolic and Synaptic Dysfunction Hypotheses of Alzheimer's Disease (AD): A Meta-Analysis of CSF Markers. *Current Alzheimer research*. 2018;15(2):164-81.
46. Blennow K. A Review of Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Moving from CSF to Blood. *Neurology and therapy*. 2017;6(Suppl 1):15-24.
47. Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Minthon L, Blennow K, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology*. 2015;85(14):1240-9.
48. Zetterberg H, Burnham SC. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. *Molecular brain*. 2019;12(1):26.

49. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(2):67-77.
50. Smith AD. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology*. 2006;67(4):728; author reply
51. McEvoy LK, Holland D, Hagler DJ, Jr., Fennema-Notestine C, Brewer JB, Dale AM. Mild cognitive impairment: baseline and longitudinal structural MR imaging measures improve predictive prognosis. *Radiology*. 2011;259(3):834-43.
52. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Becker JT. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*. 2009;73(22):1899-905.
53. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *European journal of neurology*. 2012;19(12):e131-40, 1487-501.
54. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *The Lancet Neurology*. 2002;1(1):13-21.
55. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*. 2009;19(11):1055-64.
56. Ossenkoppele R, Cohn-Sheehy BI, La Joie R, Vogel JW, Möller C, Lehmann M, et al. Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease. *Human brain mapping*. 2015;36(11):4421-37.
57. Grothe MJ, Barthel H, Sepulcre J, Dyrba M, Sabri O, Teipel SJ. In vivo staging of regional amyloid deposition. *Neurology*. 2017;89(20):2031-8.
58. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review. *European journal of radiology*. 2017;94:16-24.
59. Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, Greer C, Isaacson RS. Alzheimer's disease. *Seminars in neurology*. 2013;33(4):313-29.

60. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.
61. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62.
62. Ertan T, Eker E. Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures? *Int Psychogeriatr.* 2000;12(2):163-72.
63. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37-49.
64. Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z. Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24(11):1242-50.
65. Babacan-Yıldız G, Ur-Özçelik E, Kolukısa M, Işık AT, Gürsoy E, Kocaman G, et al. [Validity and Reliability Studies of Modified Mini Mental State Examination (MMSE-E) For Turkish Illiterate Patients With Diagnosis of Alzheimer Disease]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2016;27(1):41-6.
66. Saka E, Mihci E, Topcuoglu MA, Balkan S. Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21(7):745-51.
67. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology.* 2000;54(4):827-32.
68. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci.* 2009;283(1-2):73-8.

69. Greenlief CL, Margolis RB, Erker GJ. Application of the Trail Making Test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons. *Percept Mot Skills*. 1985;61(3 Pt 2):1283-9.
70. CANGÖZ B, KARAKOÇ E, SELEKLER K. THE NORM DETERMINATION AND VALIDITY-RELIABILITY STUDIES OF CLOCK DRAWING TEST ON TURKISH ADULTS AND ELDERLYS (AGES 50 AND OVER). *Turkish Journal of Geriatrics*. 2006;9(3): 136-42.
71. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(6):548-61.
72. Karakaş S, ERDOĞAN E, SAK L, SOYSAL AŞ, ULUSOY T, ULUSOY İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2:75-88.
73. Macleod C. The Stroop Task: The "Gold Standard" of Attentional Measures. *Journal of Experimental Psychology: General*. 2002;121.
74. Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep medicine clinics*. 2015;10(4):403-12.
75. Zelinski EL, Deibel SH, McDonald RJ. The trouble with circadian clock dysfunction: multiple deleterious effects on the brain and body. 2014(1873-7528 (Electronic)).
76. Ancoli-Israel S, Clopton P, Klauber MR, Fell R, Mason W. Use of wrist activity for monitoring sleep/wake in demented nursing-home patients. *Sleep*. 1997;20(1):24-7.
77. Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest*. 2011;139(6):1514-27.
78. Homolak J, Mudrovčić M, Vukić B, Toljan K. Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2018;6(3).
79. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science (New York, NY)*. 2009;326(5955):1005-7.

80. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of neurology*. 2014;76(6):845-61.
81. Ma Z, Jiang W, Zhang EE. Orexin signaling regulates both the hippocampal clock and the circadian oscillation of Alzheimer's disease-risk genes. *Scientific reports*. 2016;6:36035.
82. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*. 2002;109(3):307-20.
83. Coogan AN, Schutová B, Husung S, Furczyk K, Baune BT, Kropp P, et al. The circadian system in Alzheimer's disease: disturbances, mechanisms, and opportunities. *Biological psychiatry*. 2013;74(5):333-9.
84. Di Meco A, Joshi YB, Praticò D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging*. 2014;35(8):1813-20.
85. Holth J, Patel T, Holtzman DM. Sleep in Alzheimer's Disease - Beyond Amyloid. *Neurobiology of sleep and circadian rhythms*. 2017;2:4-14.
86. Stevanovic K, Yunus A, Joly-Amado A, Gordon M, Morgan D, Gulick D, et al. Disruption of normal circadian clock function in a mouse model of tauopathy. *Experimental neurology*. 2017;294:58-67.
87. Conroy DA, Spielman AJ, Scott RQ. Daily rhythm of cerebral blood flow velocity. *Journal of circadian rhythms*. 2005;3(1):3.
88. Lim AS, Yu L, Kowgier M, Schneider JA, Buchman AS, Bennett DA. Modification of the relationship of the apolipoprotein E ϵ 4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. *JAMA neurology*. 2013;70(12):1544-51.
89. Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, Liu RY, Toranó JS, Van Kan HJ, et al. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(12):5898-906.

90. Kapci EG, Uslu R, Turkcapar H, Karaoglan A. Beck Depression Inventory II: evaluation of the psychometric properties and cut-off points in a Turkish adult population. *Depression and anxiety*. 2008;25(10):E104-10.
91. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2008;12(2):161-8.
92. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
93. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, Kamarck TW, Owens J, Lee L, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2008;4(6):563-71.
94. Agargün M.Y. KHAO. Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksinin Gecerligi ve Guvenirligi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7: 107–15.
95. Ramos AR, Dong C, Elkind MS, Boden-Albala B, Sacco RL, Rundek T, et al. Association between sleep duration and the mini-mental score: the Northern Manhattan study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2013;9(7):669-73.
96. Wams EJ, Wilcock GK, Foster RG, Wulff K. Sleep-Wake Patterns and Cognition of Older Adults with Amnestic Mild Cognitive Impairment (aMCI): A Comparison with Cognitively Healthy Adults and Moderate Alzheimer's Disease Patients. *Current Alzheimer research*. 2017;14(10):1030-41.
97. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*. 2013;70(5):587-93.