

EZGİ SONCU BÜYÜKİŞCAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2018



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA KENDİLİK VE KİŞİLİĞE
DAİR ÖZELLİKLER İLE BUNLARIN NÖROBİYOLOJİK
TEMELLERİ**

EZGİ SONCU BÜYÜKİŞCAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. İ. HAKAN GÜRVİT**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aziz Sancar Deneysel Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Programında Doktora öğrencisi . Ezgi SONCU BÜYÜKİŞCAN tarafından Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT'in danışmanlığında hazırlanan "Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Özellikler ile Bunların Nörobiyolojik Temelleri" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 19/03/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman

Prof. Dr. İ. Hakan GÜRVİT
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Jüri

Doç. Dr. Başar BİLGİÇ
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ
Altınbaş Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı

Jüri

Yrd. Doç. Dr. Serra İÇELLİOĞLU
Kültür Üniversitesi,
Fen-Edebiyat Fakültesi,
Psikoloji Bölümü

BEYAN

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

Ezgi Soncu Büyükişcan

İTHAF

Eşim Serhan ve oğlum Alp'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Hakan Gürvit'e tezimin her aşamasındaki desteği ve değerli katkıları için çok teşekkür ederim. Kendisine tezin hem hazırlanması hem de yazılması süresince vermiş olduğu zaman, emek ve desteğinden ötürü minnettarım.

Prof. Dr. Tamer Demiralp'e gerek MR verilerinin toplanması ve analizindeki desteği, gerekse genel istatistik analizleriyle ilgili vermiş olduğu değerli geri bildirimleri için teşekkür ederim. Doç. Dr. Başar Bilgiç, Doç. Dr. Aslı Demirtaş Tatlıdede ve Prof. Dr. Haşmet Hanağası'na özellikle klinik verilerin toplanması aşamasındaki katkılarından ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca değerli katkılarından dolayı tez komite üyelerim Prof. Dr. Ertan Yurdakoş ve Yrd. Doç. Dr. Serra İçellioğlu'na,

MR verilerinin elde edilmesinde ve analizindeki yardımlarından dolayı Elif Kurt, Çiğdem Ulaşoğlu Yıldız, Kardelen Eryürek ve Yrd. Doç. Dr. Ali Bayram'a,

Doktora eğitimim ve tez sürecimin her aşamasında yanımda olup bana destek veren sevgili arkadaşım Elif Yıldırım'a,

Doktora sürecim boyunca maddi olarak beni destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Son olarak aileme, özellikle de eşim Serhan ve oğlum Alp'e varlıkları ve bana verdikleri sevgi ve destek için minnettarım. Bu tez onlara ithaf edilmiştir.

Bu çalışma, TÜBİTAK 2211 Yurt İçi Doktora Burs Programı ve TÜBİTAK 114E053 no'lu projesi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLÖLAR LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Normal Yaşlanma	2
2.1.1. Beynin Yapısında ve İşlevinde Yaşlanmaya Eşlik Eden Değişiklikler	3
2.2. Süper Yaşlanma.....	4
2.3. Alzheimer Hastalığı.....	4
2.3.1. Tarihçe	4
2.3.2. Alzheimer Hastalığına Dair Risk Fakörleri	5
2.3.3. Alzheimer Hastalığının Nöropatolojisi.....	8
2.3.3.1. Amiloid Plaklar.....	9
2.3.3.2. Nörofibriler Yumaklar	10
2.3.4. Alzheimer Hastalığının Tanısı.....	12
2.3.5. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB).....	15
2.3.6. Sübjektif Kognitif Bozukluk (SKB)	17
2.3.7. Alzheimer Hastalığının Nöropsikolojisi	18
2.3.7.1. Episodik Bellek.....	18
2.3.7.2. Dikkat ve Yürütücü İşlevler.....	20
2.3.7.3. Dil ve Semantik Bilgi	21
2.3.7.4. Görsel-Mekansal İşlevler.....	21
2.3.8. Alzheimer Hastalığında İşlevsel Bağlantısallık.....	22

2.3.9. Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Bulgular.....	24
2.3.9.1. Kaygı ve Depresyon	24
2.3.9.2. Standart Kişilik Testleri.....	24
2.3.9.3. Projektif Testler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Katılımcılar	29
3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme ve Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	29
3.2. Verilerin Toplanması.....	30
3.3. Araç-Gereçler	30
3.3.1. Klinik Değerlendirme Gereçleri	30
3.3.1.1. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR).....	30
3.3.1.2. Mini-Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental Status Examination, MMSE)	31
3.3.1.3. Kognitif Fonksiyon Enstrümanı (Cognitive Function Instrument, KFE)	31
3.3.1.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği (Geriatric Depression Scale, GDÖ).....	31
3.3.2. Nöropsikolojik Değerlendirme Bataryası.....	32
3.3.2.1. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-Gözden Geçirilmiş Versiyon (ACE-R)	32
3.3.2.2. Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi (Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT).....	32
3.3.2.3. Sayı Menzili Testi.....	33
3.3.2.4. Sözel Akıcılık Testi	33
3.3.2.5. Stroop Testi.....	34
3.3.2.6. İz Sürme Testi (Trail Making Test, TMT).....	34
3.3.2.7. Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test, BNT)	34
3.3.2.8. Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Facial Recognition Test, BFR)	35
3.3.2.9. Çizgi Yönü Belirleme Testi (Judgment of Line Orientation, JLO)	35
3.3.3. Kişilik Değerlendirme Araçları	36
3.3.3.1. Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (Affective Neuroscience Personality Scale, ASKÖ)	36
3.3.3.2. Tematik Algı Testi (Thematic Apperception Test, TAT).....	37
3.4. Nörogörüntüleme.....	38

3.4.1. Yüksek Çözünürlüklü Anatomik Görüntüleme	38
3.4.2. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (rs-fMRG)38	
3.5. Araştırma Prosedürü (İşlem)	38
3.6. Verilerin Analizi	39
3.6.1. Nöropsikolojik Testler ile Kişilik Testlerinin İstatistiksel Analizi.....	39
3.6.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüme Verilerinin Analizi	39
3.6.2.1. Ön İşleme (Preprocessing).....	39
3.6.2.2. İçrek Bağlantısallık Ağlarının Ayrıştırılması	40
3.6.2.3. İçrek Bağlantısallık Ağlarının Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	41
4. BULGULAR	43
4.1. Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	43
4.2. Nöropsikolojik Değerlendirme Bulguları.....	45
4.3. Kişilik Özelliklerine Dair Bulgular	48
4.3.1. Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği Bulguları.....	48
4.3.2. Tematik Algı Testi (TAT) Bulguları	49
4.4. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları.....	51
4.4.1. Bağımsız Bileşen Analizi ile Elde Edilen Bileşenler	51
4.4.2. Dinlenim Durumu Bağlantısallığı Açısından Grupların Karşılaştırılması	54
4.5. Dinlenim Durumu Bağlantısallığı ile Kişilik Testleri Arasındaki İlişki	60
4.5.1. Dinlenim Durumu Bağlantısallığı ile Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) Arasındaki İlişki	60
4.5.2. Dinlenim Durumu Bağlantısallığı ile Tematik Algı Testi (TAT) Arasındaki İlişki	65
4.6. Tanı Gruplarını Yordayan Faktörler.....	70
5. TARTIŞMA.....	72
5.1. Nöropsikolojik Test Bulguları.....	72
5.2. Kişilik Testlerine Dair Bulgular	74
5.2.1. Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) Bulguları	74
5.2.2. Tematik Algı Testi (TAT) Bulguları	75
5.3. Dinlenim Durumu Bağlantısallığına Dair Bulgular	76
5.4. Kişilik Testlerinin Dinlenim Durumu Bağlantısallığıyla İlişkisi	77
5.5. Tanı Gruplarını Yordayan Faktörler.....	78

5.6. Araştırmanın Katkıları, Kısıtlılıkları ve Gelecek Çalışmalara Dair Öneriler	79
KAYNAKLAR.....	82
FORMLAR.....	103
ETİK KURUL KARARI.....	107
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	110
ÖZGEÇMİŞ.....	111



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler	8
Tablo 2-2: NIA-AA Grubuna Göre Alzheimer Demansı Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 3-1: Nöropsikolojik Testler ve Değerlendirdikleri Bilişsel Alanlar.....	36
Tablo 4-1: Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri.....	43
Tablo 4-2: Örneklemin Klinik Özellikleri.....	44
Tablo 4-3: Örneklemin Nöropsikolojik Test Bulguları.....	47
Tablo 4-4: Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) Skorları	49
Tablo 4-5: Tematik Algı Testi (TAT) Bulguları	50
Tablo 4-6: Grupların Dinlenim Durumu Ağları Ekspresyon Skorları Açısından Karşılaştırılması.....	55
Tablo 4-7: Tüm Örnekleimde ASKÖ Alt Ölçekleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki	61
Tablo 4-8: SBB Grubunda ASKÖ Alt Ölçekleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki.....	63
Tablo 4-9: aHKB Grubunda ASKÖ Alt Ölçekleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki	64
Tablo 4-10: Erken Evre AD Grubunda ASKÖ Alt Ölçekleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki	65
Tablo 4-11: Tüm Örnekleimde TAT Değişkenleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki	66
Tablo 4-12: SBB Grubunda TAT Değişkenleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki.....	69
Tablo 4-13: aHKB Grubunda TAT Değişkenleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki.....	69
Tablo 4-14: Erken Evre AD Grubunda TAT Değişkenleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: AH ile ilişkilendirilen genler ve etki mekanizmaları (Karch ve Goate, 2015'ten değiştirilerek alınmıştır.)	7
Şekil 2-2: Amiloid kaskad hipotezi (Citron, 2014'ten değiştirilerek alınmıştır.)	11
Şekil 2-3: Hafif Kognitif Bozukluk Sınıflandırması (Petersen, 2004'ten değiştirilerek alınmıştır).	16
Şekil 3-1: İçrek fonksiyonel bağlantısallık ağları (Raichle, 2011'den değiştirilerek alınmıştır.)	41
Şekil 4-1: Tanı Gruplarının Ortalama ASKÖ ARAYIŞ Skorları	49
Şekil 4-2: Olağan durum ağı (DMN)	52
Şekil 4-3: Olağan durum ağı-posterior bileşen (pDMN).....	52
Şekil 4-4: Olağan durum ağı-prekuneus bileşeni (pcDMN)	52
Şekil 4-5: Olağan durum ağı-parahippokampal bileşen (DMN-parahippokampal)	53
Şekil 4-6: Yürütücü kontrol ağı- sağ frontopariyetal bileşen (rECN)	53
Şekil 4-7: Yürütücü kontrol ağı- sol frontopariyetal bileşen (IECN)	53
Şekil 4-8: Dikkat çekerlik ağı (SN)	54
Şekil 4-9: SBB grubunun prekuneus aktivitesi (n=32)	56
Şekil 4-10: aHKB grubunun prekuneus aktivitesi (n=31).....	56
Şekil 4-11: AD grubunun prekuneus aktivitesi (n=17)	56
Şekil 4-12: SBB grubunun DMN aktivitesi (n=32).....	57
Şekil 4-13: aHKB grubunun DMN aktivitesi (n=31).....	57
Şekil 4-14: AD grubunun DMN aktivitesi (n=17)	57
Şekil 4-15: SBB grubunun pDMN aktivitesi (n=32).....	58
Şekil 4-16: aHKB grubunun pDMN aktivitesi (n=31).....	58
Şekil 4-17: AD grubunun pDMN aktivitesi (n=17)	58
Şekil 4-18: SBB grubunun sağ FPN aktivitesi (n=32)	59
Şekil 4-19: aHKB grubunun sağ FPN aktivitesi (n=31).....	59
Şekil 4-20: AD grubunun sağ FPN aktivitesi (n=17).....	59
Şekil 4-21: SBB grubunun sol FPN aktivitesi (n=32).....	59
Şekil 4-22: aHKB grubunun sol FPN aktivitesi (n=31)	60
Şekil 4-23: AD grubunun sol FPN aktivitesi (n=17).....	60

Şekil 4-24: Tüm Örneklemde Sağ Frontopariyetal Ağ (FPN) Ekspresyon Skoru ile Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) OYUN Alt Ölçek Skoru Arasındaki İlişki...	61
Şekil 4-25: Tüm Örneklemde Sol Frontopariyetal Ağ (FPN) Ekspresyon Skoru ile Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) ÜZÜNTÜ Alt Ölçek Skoru Arasındaki İlişki	62
Şekil 4-26: Tüm Örneklemde Prekuneus Ekspresyon Skoru ile Tematik Algı Testi Arasındaki İlişki	66
Şekil 4-27: Tüm Örneklemde Prekuneus Ekspresyon Skoru ile Tematil Algı Testi (TAT) Yönergeleri Takip Etmede Güçlük Değişkeni Arasındaki İlişki	67
Şekil 4-28: Tüm Örneklemde Prekuneus Ekspresyon Skoru ile Tematil Algı Testi (TAT) Tepki Üretememe Değişkeni Arasındaki İlişki.....	67
Şekil 4-29: Tüm Örneklemde sol Frontopariyetal Ağ (FPN) Ekspresyon Skoru ile Tematil Algı Testi (TAT) Tepki Üretememe Değişkeni Arasındaki İlişki	68

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

A β	Amiloid beta
AD	Alzheimer demansı
AH	Alzheimer hastalığı
APP	Amiloid prekürsör protein
ANOVA	Varyans analizi
aHKB	Amnestik hafif kognitif bozukluk
ASKÖ	Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği
BFR	Benton Yüz Tanıma Testi
BNT	Boston Adlandırma Testi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
DMN	Olağan durum ağı
ECN	Yürütücü kontrol ağı
FCSRT	Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi
fMRG	İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme
FPN	Frontopariyetal ağ
HKB	Hafif kognitif bozukluk
ICA	Bağımsız bileşen analizi
IWG	Uluslararası Çalışma Grubu
JLO	Çizgi Yönü Belirleme Testi
MNI	Montreal Nöroloji Enstitüsü
NIA-AA	Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği
NFY	Nörofibriler yumaklar
rs-fMRG	Dinlenim durumu işlevsel manyetik rezonans görüntüleme
SBB	Sübjektif bellek bozukluğu
SN	Dikkat çekerlik ağı
SPM	İstatistiksel parametrik haritalama
TAT	Tematik Algı Testi
TMT	İz Sürme Testi

TE	Eko zamanı
TR	Yineleme zamanı



ÖZET

Soncu Büyükişcan, E. (2018). Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Özellikler ile Bunların Nörobiyolojik Temelleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada Alzheimer hastalığında kendilik ve kişiliğe dair özellikleri ve bu özelliklerin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığıyla ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Araştırma örneklemini 80 katılımcıdan oluşmuştur. Bunlardan 32'si sübjektif bellek bozukluğu (SBB), 31'i amnestik hafif kognitif bozukluk (aHKB) ve kalan 7'si erken evre Alzheimer demansı (AD) tanısı almıştır. Her bir katılımcının tanısı detaylı nörolojik, nöropsikolojik ve nöroradyolojik değerlendirme neticesinde konmuştur. Kişilik özelliklerine dair verilerin kullanılmasında Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) ve Tematik Algı Testi (TAT) kullanılmıştır. Dinlenim durumu işlevsel manyetik rezonans görüntüleri İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Merkezi'nde bulunan Philips 3 Tesla MR cihazıyla elde edilmiştir. Yapılan analizler sonucu gruplar arasında ASKÖ ARAYIŞ alt ölçeği açısından anlamlı düzeyde fark olduğu gözlenmiştir. TAT değişkenleri arasından da yönergeleri takip etmede güçlük ve içerik üretememe açısından grupların istatistiksel olarak farklılaştığı görülmüştür. Dinlenim durumu bağlantısallık değişkenlerinden olağan durum ağına ve yürütücü kontrol ağına ait bileşenlerin aktivite düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Ayrıca her üç grup içinde kişiliğe ait değişkenlerle dinlenim durumu bağlantısallığına ait değişkenlerle arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar elde edilmiştir. Son olarak çalışmanın bulgularının anlamı ve önemi ile kısıtlılıkları ve gelecek çalışmalara dair önerilerden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Alzheimer hastalığı, kişilik, afektif sinirbilim, tematik algı testi, işlevsel nörogörüntüleme

Bu çalışma, TÜBİTAK 2211 Yurt İçi Doktora Burs Programı ve TÜBİTAK 114E053 no'lu projesi tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Soncu Büyükişcan, E. (2018). Self and personality related characteristics in Alzheimer's disease and their underlying neurobiology. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience, Doctoral Thesis. İstanbul.

The aim of the present study was to investigate self and personality related characteristics in Alzheimer's disease and their relationship with resting state functional connectivity. The sample consisted of 80 participants. Thirty two participants were diagnosed with subjective memory impairment (SMI), 31 participants were diagnosed with mild cognitive impairment of the amnesic type (aMCI), and the remaining 17 participants were diagnosed with early stage Alzheimer's dementia (AD). Diagnosis labels were given as a result of detailed neurological, neuropsychological, and neuroradiological assessment. Personality characteristics were assessed via Affective Neuroscience Personality Scales (ANPS) and Thematic Apperception Test (TAT). Resting state functional magnetic resonance imaging (fMRI) was obtained with Philips 3 Tesla MRI machine located in İstanbul University Hulusi Behçet Life Sciences Unit. Significant intergroup differences were obtained with respect SEEKING subscale of ANPS. Among the TAT variables, the groups also differed from each other on the basis of the amount of reminders they required and their ability to provide sufficient content. With regard to the resting state connectivity measures, the groups significantly differed in their default mode network and executive control network activities. In addition, significant correlations were obtained between personality measures and fMRI network activity among the three groups. Finally, the implications of the study were discussed together with its limitations and future recommendations.

Key Words: Alzheimer's disease, personality, affective neuroscience, thematic apperception test, functional neuroimaging

The present work was supported by TUBITAK 2211 National PhD Scholarship Program and TUBITAK Project #114E053.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH) tipik olarak episodik bellek problemleriyle başlayan ve bu problemlere ilerleyen evrelerde diğer bilişsel alanlardaki işlev kayıplarının da eşlik ettiği nörodejeneratif bir hastalıktır (Dunn, Owen ve Shakian, 2000). Hastalığın en erken klinik belirtilerinin episodik bellekte ortaya çıkması nedeniyle Alzheimer araştırmalarının önemli bir bölümü bu alana odaklanmıştır. Ancak nörogörüntüleme çalışmaları hastalığın nöropatolojisinin en temel bileşenlerinden olan amiloid beta birikiminin ilk bilişsel semptomların ortaya çıkmasından 15-20 sene öncesine kadar gidebildiğini göstermektedir (Villemagne ve ark., 2013). Bu nedenle Alzheimer nöropatolojisine katkıda bulunabilecek ya da erken tanıya yardım edebilecek risk faktörlerinin belirlenmesi önem kazanmıştır.

Alzheimer hastalığıyla ilintili olabilecek risk faktörü ve erken belirteçlere dair çalışmaların bir kısmı psikolojik ve psikiyatrik değişkenlere odaklanmıştır. Bu alandaki çalışmaların önemli bir kısmı dışa dönüklükte azalma, depresyon ve kaygı gibi semptom ve kişilik özelliklerinin Alzheimer hastalığının çeşitli evreleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Duberstein ve ark., 2011; Green ve ark., 2003). Ancak bu veriler altta yatan nöral mekanizmalarıyla Alzheimer hastalığıyla tam olarak ilişkilendirilemediği için erken tanıda göz ardı edilmektedir. Bu çalışmada bu bağlamdaki bir açığı kapatmak amaçlanmaktadır. Bu amaçla nöroanatomi temelli bir kişilik testi olan Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği'nin (ASKÖ; Davis, Panksepp ve Normansell, 2003) ilk defa Alzheimer hastalığıyla ilişkili bir örneklemede kullanılması hedeflenmiştir. Kişilik özelliklerinin değerlendirilmesinde ASKÖ'ye ek olarak kişiliğin özellikle daha sübjektif bileşenlerini değerlendirilmesine imkan tanıyan projektif bir test olan Tematik Algı Testi'nin (TAT; Murray, 1943) de yine bu çalışmada kullanılması planlanmıştır. Böylece Alzheimer süreçlerine dair belirgin bir kişilik profilinin varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın bir diğer özgün tarafı alanda yapılmış önceki araştırmalardan farklı olarak dinlenim durumu işlevsel nörogörüntüleme bulgularıyla kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve böylece Alzheimer hastalığına dair kişilik özelliklerini değerlendirilen çalışmalarda var olan bir eksik olan kişilik-nörobiyoloji bağlantısının kurulmaya çalışılacak olmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Yaşlanma

Yaşlanma süreçleri vücuttaki diğer organları etkilediği gibi beyni de etkilemektedir. Örneğin yaşlılarda motor becerilerde belirgin bir düşüş söz konusudur. Postür bozulmaya başlar, yürüyüş yavaşlar, adım aralığı kısalır. Postürel refleksler zayıflayarak denge kaybına bağlı problemlerin görülme sıklığı artar. Bu durum kısmen kas ve kemiklerdeki zayıflamalara bağlı olsa da, büyük oranda merkezi ve periferik sinir sistemindeki yaşlılığa bağlı değişimlerin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmaya bağlı olarak uyku düzeninde de değişiklikler gözlenmektedir. Yaşlı insanlar daha az uyumakta ve geceleri daha sık uyanmaktadır (Bieliauskas ve ark. 2008; Sanes ve Jessell, 2013).

Duysal sistemlerde de yaşlanmaya eşlik eden bir takım değişimler gözlenmiştir. Bunlardan belki de en belirginini görme sistemindeki değişimlerdir. Yaşla birlikte yakını görme becerisinde düşüş yaşanır (Kosnik, Winslow, Kline, Rasinski ve Sekular, 1988). Ayrıca loş ışıktaki görebilme, renkleri ayırt etme becerisinde düşüş ve görsel materyali işleme süresinde artış da yaşlanma süreçlerine eşlik etmektedir (Bieliaskas, 2001; Cavanagh ve Blanchard-Fields, 2002). Benzer değişiklikler işitme, koku ve tat duyularında da yaşanır. Örneğin özellikle 65 yaştan sonra insanlarda kokuları ayırt edebilme becerisinde belirgin bir düşüş gözlenir. Ancak kadınlarda ve sigara içmeyenlerde bu becerinin yaşlanmaya daha dirençli olduğu gözlenmiştir (Cavanagh ve Blanchard-Fields, 2002; Doty, 2001).

Bilişsel süreçlerdeki yaşlanmaya bağlı değişiklikler ise yüksek düzeyde değişkenlik göstermektedir. Bunun nedenlerinden biri Mesulam'ın öne sürdüğü gibi beyindeki yaşlanmanın sadece zaman faktörüne değil, kişiye özgü bir takım başka faktörlere de bağlı olması olabilir. Mesulam (2000) beyindeki yaşlanmanın 3 temel faktörün etkileşimine bağlı olduğunu öne sürer: zaman, beynin genetik ve yapısal geçmişi ile stres, hipertansiyon, oksidatif stres, kafa travması, toksinlere maruz kalma vs. gibi tesadüfi deneyimlerin bütünleşik etkisi. Araştırmalar da yaşlanma süreçlerindeki bireysel farklılıklara dikkat çekmektedir (Benton, Eslinger ve Damasio, 1981). Örneğin Rubin ve arkadaşları (1998) 15 yıl süren boylamsal bir çalışmada demans açısından asemptomatik olan yaşlıların dikkat, yürütücü işlevler, görsel-mekânsal beceriler ve bellek performansları açısından önemli düzeyde farklılık gösterdiklerini bulmuştur.

Ancak zaman içinde demans geliştiren katılımcılara kıyasla, demans geliştirmeyen katılımcıların bilişsel performanslarının görece sabit olduğu görülmüştür.

Genel olarak bakıldığında, “sağlıklı” yaşlılarda bazı bilişsel becerilerin diğerlerine göre daha iyi korunduğu, bazılarının ise yaşlanmayla birlikte daha belirgin olarak bozulduğu görülmektedir. Yapılan alışmalar çalışma belleği ve uzun süreli belleğin, görsel-mekansal becerilerin (zellikle yapılandırma becerisi), sözel akıcılığın genel olarak yaşlanmayla birlikte düşüşe geçtiğini göstermektedir. Ancak kelime hazinesi, genel bilgi düzeyi ve anlama becerileri 80’li yaşlarda bile görece sabit kalmaktadır (Park ve ark., 1996).

2.1.1. Beynin Yapısında ve İşlevinde Yaşlanmaya Eşlik Eden Değişiklikler

Beyinde yaşlanma süreçlerine etki eden yapısal ve işlevsel değişimler de gözlenmektedir. Nroğorntleme alışmaları 80 yaşla birlikte, ortalama bir insanın beyin ağırlılığının %15 oranında azaldığını ve ventriküllerin genişlediğini göstermektedir (Buckner, 2004). Beyin hacmindeki azalma özellikle temporal lobda belirgindir (Suhr, 2002). Temporal lob yapılarının bellek işlevlerinde önemli bir rolü olduğu düşünülürse bu değişiklik oldukça anlamlıdır. Buna ek olarak oksipital lob, anterior ve posterior singulat, prekuneus, insula, serebellum ve santral sulkusta da gri madde hacminde azalma gözlenmiştir (Damoiseaux ve ark., 2008; Good ve ark., 2001). Ancak beyin hacmindeki azalmanın tek nedeni nöron kaybı değildir. İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar hem nöronlarda hem de glia hücrelerinde yaşlılığa bağlı değişimlere işaret etmektedir. Beynin belli bölgelerinde miyelin dokusunun parçalandığı ve yok olduğu, bunun sonucunda beyaz madde bütünlüğünün bozulduğu gözlenmiştir (Sanes ve Jessell, 2013). Aynı zamanda dendritik dalların yoğunluğunun azaldığı da gözlenmiştir. Bunlara ek olarak, asetilkolin, norepinefrin, dopamin gibi nöronların sentezlenmesinde rol oynayan enzimlerin düzeylerinin de yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (Dickstein, Weaver, Luebke ve Hof, 2013). Ayrıca hem neokortekste hem de beynin diğer bölgelerindeki sinaps sayısının azaldığını gösteren bulgular da mevcuttur (Huttenlocher, 1979).

İşlevsel nroğorntleme çalışmaları da yaşlanmayla beraber beyinde bir takım işlevsel değişimlere dikkat çekmektedir. Örneğin Damoiseaux ve arkadaşları (2008) olağan durumu ağı (DMN; default mode network) aktivitesinin, özellikle anterior (n) bileşenlerinin, yaşla beraber belirgin bir düşüşe geçtiğini göstermişlerdir. Benzer bir

aktivite azalması dorsal dikkat ağı ve sensorimotor ağda da gözlenmiştir (Andrews-Hanna ve ark., 2007; Wu ve ark., 2007).

2.2. Süper Yaşlanma

Bütün bunların yanında daha küçük bir yaşlı grubu vardır ki bunlar 80 yaşını geçmiş olmalarına rağmen “normal” olarak kabul edilen bilişsel kayıpları bile yaşamazlar. Süper yaşlılar (“superagers”) olarak adlandırılan bu kişilerin episodik bellek profilleri en azından 50-65 yaş grubu kadar iyidir. Diğer bilişsel alanlardaki performansları da en az kendi yaşlarının normları seviyesindedir (Harrison, Weintraub, Mesulam ve Rogalski, 2012). Yapılan çalışmalar bu süper yaşlı bireylerin korteks hacimlerinin ve kalınlıklarının yaşlıtlarına göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu grubun özellikle anterior singulat korteksteki von Economo nöronlarının sayısının daha fazla olduğu, otopsiyi yapılan bireylerde Alzheimer patolojisine daha az rastlandığı ve ApoE4 allellerinin görülme sıklığının normal popülasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür (Harrison ve ark., 2012; Rogalski ve ark., 2013). Araştırmacılar bu farkların süper yaşlı olarak nitelendirilen kişileri yaşlanmanın ve demansın getirdiği bozulmalara karşı koruma işlevi taşıdığını öne sürmektedirler.

2.3. Alzheimer Hastalığı

2.3.1. Tarihçe

Yaşlanma ve demans kavramları modern tıp kitaplarına girmeden çok daha önce filozoflar tarafından tartışılıyordu. Örneğin Hipokrat’ın M.Ö. 4. yüzyılda yaşlılığa eşlik eden mental yıkımın beynin kuruması ve soğumasından kaynaklanan ölümcül bir durum olduğunu öne sürdüğü bilinmektedir (Berthold ve Cotman, 1998). İngiliz patolog Matthew Baillie 17. yüzyılda demans hastaları üzerinde yaptığı otopsilerde ventrikül genişlemesini gözlemleyip yaşlanma ve demansta beyin atrofisine dikkat çeken ilk isim olmuştur. On dokuzuncu yüzyılın başlarında ise Philippe Pinel ilk defa *senil demans* kavramını kullanmış ve bunamanın yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olduğunu öne sürmüştür (Berchtold ve Cotman, 1998).

1907 yılında alman patolog ve klinisyen Alois Alzheimer yaklaşık 4.5 yıl süren bir hastalık sürecinden sonra hayatını kaybeden 50’li yaşlarındaki bir kadın hastayla (Auguste D.) ilgili bir rapor yayınlamıştır. Raporda hastanın ilerleyici bir kognitif yıkım ve buna eşlik eden nöropsikiyatrik semptomlara (paranoya ve psikoz gibi) sahip olduğu belirtilmiştir. Alzheimer hastanın postmortem beyin incelemesinde atrofi, plaklar,

nörofibriler yumaklar ve gliosis gözlemlemiştir. Ancak Auguste D. vakasının atipik özellikler göstermesi nedeniyle (hasta nispeten gençti ve davranışsal bulguları ön plandaydı) Alzheimer senil demanstan farklı bir olgu keşfettiğini düşünmüştür.

Emil Kraepelin (1910) *Textbook of Psychiatry* kitabında Alzheimer Hastalığı (AH) tanısına yer vermiş ancak burada AH'yi senil demanstan ayrı olarak kategorize etmiştir (aktaran Wright, McSweeney ve Kieswetter, 2004). Yirminci yüzyılın ikinci yarısındaki klinik ve nöropatolojik verilerin artması sonucu Katzman (1976) AH'nin senil demanstan farklı bir süreç olmadığı dile getirmiş ve bundan sonraki süreçte bu iki kavram birleştirilmiştir.

Günümüzde Alzheimer hastalığı demansı en yaygın görülen demans formudur; dünyada 65 yaş üstü bireylerin yaklaşık %11'ini etkilemektedir ve tüm demans vakalarının yaklaşık % 60-80'inin Alzheimer patolojisine bağlı olduğu düşünülmektedir (Alzheimer's Association, 2015; Hof ve Morrison, 1999). Dünyada yaklaşık 35 milyon kişinin Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir ve bu sayının 2030 yılına kadar 65 milyonu bulması beklenmektedir (Prince ve ark., 2013). Hastalığın ekonomik ve sosyal maliyeti de oldukça yüksektir. Hastalar uzun yıllar boyunca ilerleyici kronik bir işlev bozukluğuyla baş etmek durumundadırlar ve aileleri de bakım vermenin fiziksel, duygusal ve ekonomik maliyetlerini taşımak zorunda kalırlar (Monin ve Schulz, 2009; Vitaliano, Zhang ve Scanlan, 2003).

Yakın geçmişten itibaren AH tanısına laboratuvar yöntemlerinin de dahil olmaya başlaması AH'yi çok ileri bir aşama olan demans evresinden önce tanıma şansı doğurmuştur. Bugün özellikle nörogörüntüleme ve biyo-işaretleyicilere yönelik tanı araçlarının daha fazla kullanılması sonucu AH hafif kognitif bozukluk (HKB; Petersen ve ark., 1999) olarak da bilinen ilk bilişsel belirtilerin ortaya çıkmaya başladığı evrede ve hatta semptom öncesi, preklinik, (Dubois ve ark., 2010) evrede bile belirlenebilmektedir. Erken tanıdaki bu gelişmelerin de nedene yönelik tedavilerin başarı şansını arttırması beklenmektedir

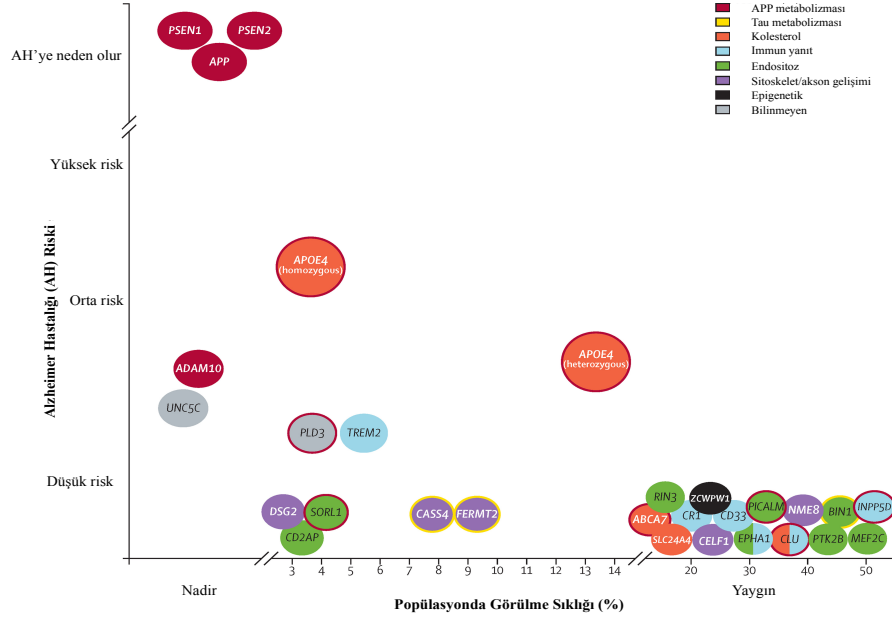
2.3.2. Alzheimer Hastalığına Dair Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığı, çok faktörlü bir hastalıktır. Bir başka deyişle hastalığa sebep olduğu ya da yatkınlığı arttırdığı düşünülen değiştirilebilir ve değiştirilemez çok sayıda risk faktörü mevcuttur.

Sosyodemografik risk faktörlerinden en önemlisi yaştır. Özellikle 65 yaştan itibaren Alzheimer hastalığı prevalansı her 5 yılda bir yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Seksen beş yaşından sonra ise her üç kişiden birinin Alzheimer hastası olacağı öngörülmektedir (Herbert, Scherr, Bienias, Bennett ve Evans, 2003). Kadın cinsiyet bir diğer risk faktörüdür. Ancak yaş kontrol edildiğinde cinsiyete dair bu etkinin kalktığını öne süren araştırmalar da mevcuttur (örn. Hebert, Scherr, McCann, Beckett ve Evans, 2001). Düşük eğitim de Alzheimer hastalığıyla ilişkilendirilen bir diğer risk faktörüdür (Stern ve ark., 1994). Genel olarak eğitimin bilişsel rezervi arttırmak suretiyle hastalığa karşı koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (Stern, 2012).

Alzheimer hastalığıyla ilişkilendirilen genetik risk faktörlerini iki grupta incelemek mümkündür: ailesel (erken başlangıçlı) Alzheimer hastalığı ile ilişkili genetik faktörler ve sporadik (geç başlangıçlı) Alzheimer hastalığı ile ilişkili genetik faktörler. Ailesel AH'den sorumlu olduğu düşünülen otozomal dominant geçişli 3 gen vardır: Bunlar 14. kromozomdaki presenilin 1 geni (PSEN1) ile 1. kromozomdaki presenilin 2 geni (PSEN2) ve 21. Kromozomdaki amiloid prekürsör protein (APP) genleridir. Bu genlerdeki mutasyonların AH'nin gelişiminin altında yatan amiloid patolojisiyle ilişkili oldukları düşünülmektedir (Gorelick, 2004).

Sporadik Alzheimer hastalığıyla ilişkilendirilen genlerden en önemlisi 19. kromozomdaki kolesterol metabolizmasında rol oynayan APOE proteinini kodlayan gendir. Spesifik olarak bir veya daha fazla APOE ε4 allele sahip olmanın AH geliştirme riskini belirgin düzeyde arttırdığı bulunmuştur (Reiman ve ark., 2005). Bunun dışında birinci derecede aile bireylerinde AH olması da önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (Scarabino, Gambina, Broggio, Pelliccia ve Corbo, 2016). AH ile ilişkilendirilen genler burada belirtilenlerle sınırlı değildir; bugün hastalıkla bağlantılı onlarca farklı gen bilinmektedir (Şekil 2-1).



Şekil 2-1: AH ile ilişkilendirilen genler ve etki mekanizmaları (Karch ve Goate, 2015'ten değiştirilerek alınmıştır.)

Bir diğer grup risk faktörü ise serebrovasküler/kardiyovasküler risk faktörleri başlığı altında toplanabilir. Hipertansiyon, diyabet, obezite ve sigara tüketimi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin hem hastalığın oluşmasında hem de ilerlemesinde etkili olduğu bulunmuştur (Barnes ve Yaffe, 2011). Ayrıca şuur kayıplı kafa travmalarının da AH ile bağlantılı olduğu görülmüştür (Mortimer ve ark., 1991). Alzheimer hastalığına dair risk faktörleri ile koruyucu faktörlerin detaylı bir özeti Tablo 2-1'de verilmiştir.

Tablo 2-1: Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

Risk Faktörleri	Koruyucu Faktörler
Yaş	Genetik Faktörler
Genetik Faktörler	APP
Ailesel geçmiş	APOE ε3
APOE ε4	
APP	Psikososyal Faktörler
GSK3β	Yüksek eğitim ve sosyoekonomik düzey
DYRK1A	Yapılan işin yüksek düzeyde zihinsel beceri gerektirmesi
Tau	Sosyal ağların ve sosyal iletişimin zenginliği
CLU	Zihinsel aktiviteyi uyarıcı etkinlikler
TOMM40	
PICALM	Yaşam Tarzına Bağlı Faktörler
CR1	Fiziksel aktivite
Vasküler Faktörler	Diyete Bağlı Faktörler
Serebrovasküler lezyonlar	Akdeniz diyeti
Karidiovasküler hastalıklar	Doymamış yağ ve balık yağı
Diyabet ve pre-diyabet	B ₆ ve B ₁₂ vitaminleri, folat
Hipertansiyon	Antioksidan vitaminler (A, C, E)
Obezite	D vitamini
Yüksek kolesterol	
Yaşam Tarzına Bağlı Faktörler	İlaçlar
Sigara	Statinler
Aşırı alkol tüketimi	Antihipertansifler
	Hormon replasman tedavisi
Diyete Bağlı Faktörler	Nonsteroidal antienflammatuar ilaçlar
Doymuş yağlar	
Homosistein	
Diğer Faktörler	
Depresyon	
Mesleki maruziyet	
Travmatik beyin hasarı	
Enfeksiyonlar (Herpes simpleks virüsü Tip I, clamydophila pneumoniae, spiroketler)	

APOE: apolipoprotein E, APP: amiloid prekürsör protein, GSK3β: glikojen sentetaz kinaz-3beta, DYRK1A: dual-spesifik tirozin-(Y)-fosforilasyonla regüle olan kinaz 1A, CLU: clusterin, TOMM40: dış mitokondrial membrane 40 homologunun translokazı, PICALM: fosfatidylinositol bağlayan clathrin asamble proteini, CR1: kopleman bileşeni reseptörü 1. (Mangialasche, Xu ve Kivipelto, 2013'ten değiştirilerek alınmıştır).

2.3.3. Alzheimer Hastalığının Nöropatolojisi

Alzheimer hastalığı beynin yapısında ve işlevinde ilerleyici bozulmalara yol açan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hücresel seviyede, AH patolojisine bağlı olarak üst-düzye bilişsel işlevlerde rol oynayan kortikal alanlarda gittikçe artan düzeyde nöron kaybı görülür (Mann, 1996). AH en erken evrelerden itibaren sinaptik işlev bozukluklarına yol açarak hücreler arası iletişimi bozar. AH nöropatolojisinin en erken etkileri medyal temporal lob yapılarında, özellikle de hippocampus ve enthorinal

kortekste görülür. Nitekim AH nöropatolojisi en büyük hasarı başta hippokampus olmak üzere limbik ve paralimbik yapılar ile bunların serebral korteksle bağlantıları üzerinde oluşturur. Bu bölgelerdeki yapısal ve işlevsel bozukluklar Alzheimer demansının en erken klinik belirtileri olan bilişsel problemlere neden olur. Hastalık ilerledikçe, dejenerasyon prefrontal kortekse ve zamanla neokorteksin diğer alanlarına yayılır. Nörodenejerasyonun etki alanı arttıkça da bilişsel şikayetlerin hem şiddeti hem de çeşitliliği artar (Holtzman, Morris ve Goate, 2011; Jack ve ark., 1997).

Alzheimer hastalığında görülen nöronal hasarın temel kaynağının hücre içi (amiloid plaklar) ve hücre dışındaki (nörofibriler yumaklar) anormal protein birikimleri olduğu düşünülmektedir. Bu hatalı katlanmış protein birikimlerinin oksidatif ve enflammatuar hasara yol açarak enerji dengesizliklerine ve sinaptik işlev bozukluklarına yol açtığı kabul edilmektedir (Querfurth ve LaFerla, 2010).

2.3.3.1. Amiloid Plaklar

“Senil plaklar” olarak da bilinen bu yapılar çözünemeyen formdaki amiloid-beta proteininin ($A\beta$) hücre dışı birikimi sonucu oluşur. $A\beta$ peptidleri 36-43 amino asitten oluşur ve normal metabolik süreçlerin bir parçasıdır. Amiloid beta ($A\beta$) daha büyük bir transmembran proteini olan amiloid prekürsör proteinin (APP) kesilmesiyle oluşur. APP hücrede α , β ve γ sekretazlar tarafından kesilir. α sekretaz APP’yi $A\beta$ bölgesinin ortasından keserek plak haldeki $A\beta$ oluşumunu engeller. γ sekretazın kestığı bölgeye göre ise açığa çıkan $A\beta$ yapısı “kısa” ($A\beta_{1-40}$) veya “uzun” ($A\beta_{1-42,43}$) olabilir. Daha çözünemeyen ve toksik formda olan $A\beta$ işte bu uzun formulu olandır (Selkoe, 1994; Yankner, 1996).

Sağlıklı bireylerde çözünebilir $A\beta_{40}$ formu toksik ve çözünemeyen $A\beta_{42}$ formundan daha yaygındır. Üretim-klirens dengesinin bozulması ve peptidlerin birikimi sonucu toksik formdaki $A\beta$ birikimi artar. Alzheimer patolojisinde APP’nin (amiloid prekürsör protein) kesilmesiyle oluşan ve normalde çözünebilir formda olan $A\beta$ hatalı katlanarak çözünemez bir forma gelir. Mikroglia ve astrositlerin bu amiloid birikimlerini temizlemek için enflammatuar bir tepki başlattığı ve bu sürecin de muhtemelen komşu nöronların hasarlanmasına neden olduğu düşünülmektedir (Querfurth & LaFerla, 2010).

2.3.3.2. Nörofibriler Yumaklar

Tau, normalde mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlayan ve aksonal transportta rol oynayan bir proteindir. Nörofibriler yumaklar (NFY) patolojik düzeyde hiperfosforile olmuş tau proteininin hücre içindeki birikmesi sonucu oluşurlar. NFY'nin sinaptik veziküller, nörotrofik faktörler ve mitokondriler gibi hücre işleyişi ve sağ kalımı için önemli olan yapıların aksonal transportunu bozarak nöronların ölümüne yol açtığı öne sürülmüştür (Norfray & Provenza, 2004; Querfurth & LaFerla, 2010).

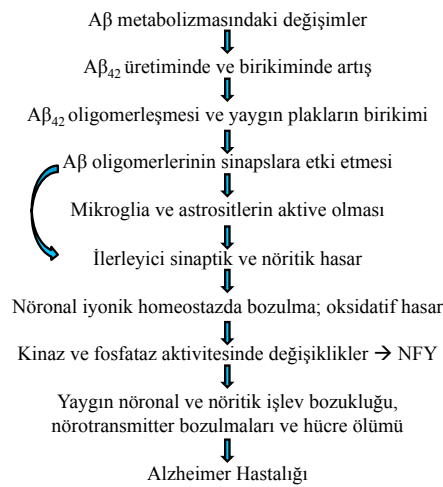
Özetle Alzheimer hastalığında nöron kaybının iki yoldan ilerlediği söylenebilir. Bir taraftan hücre dışında biriken amiloid plaklar mikrogliya ve astrositleri de aktive ederek hücre ölümüne sebep olurken, hücre içinde ise nörofibriler yumaklar nöron içi iletişimi bozarak hücre ölümünü tetikler.

Her ne kadar her ikisi de aynı patolojinin parçaları olsa da nörofibriler yumaklar ve senil plakların beyindeki dağılımları birbirinden farklıdır. Nörofibriler yumaklar ilk olarak çekirdek limbik alanları tutar; daha sonra sırasıyla pralimbik alanlar, heteromodal ve unimodal assosiasyon alanlarına doğru yayılım gösterir. Primer duysal ve motor alanlar ise korunur. Senil plakların ise kortekste daha homojen bir dağılımı vardır. Bu yapılar en çok temporal ve oksipital lobları, en düşük oranda da limbik ve frontal lobları tutar, parietal lob ise orta düzeyde etkilenir (Arnold, Hyman, Flory, Damasio ve Van Hoesen, 1991; Braak & Braak, 1991). Yayılımı gereği nörofibriler yumaklar Alzheimer demansında görünen klinik belirtilerle yüksek oranda ilişkilidir, senil plaklar açısından ise böyle bir ilişki söz konusu değildir (Sanes & Jessell, 2013).

Araştırmalar genel olarak amiloid plak oluşumu ve birikiminin Alzheimer patolojisinin en erken bulgularından biri olduğunu ve hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından 10-20 yıl öncesinden itibaren oluşmaya başladığını göstermektedir (Holtzman, Morris ve Groate, 2011). 2000li yıllardan itibaren beyinde amiloid plaklar ve fibriler amiloid oligomerlerine bağlanabilen radyoizotop ligandların geliştirilmesiyle birlikte PET amiloid görüntüleme erişilebilir olmuş ve AH'nin ilk evresi olarak "pre-klinik" veya "asemptomatik" evre tanımlanmıştır (Klunk ve ark., 2004). Bu evredeki bireylerin incelenmesi amiloid birikiminin o zamana kadar sanıldığı gibi belli bir serebral coğrafya yatkınlığı olmaksızın yaygın neokortikal olmadığını fakat aynı zamanda olağan durum ağı (default mode network, DMN) bileşenlerini içeren orta hat yapılarına yatkınlık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu yapıların da tau patolojisinin en

erken gözlemlendiği medyal temporal loba yaygın projeksiyonları olduğu gözlenmiştir (Buckner, Andrews-Hanna ve Schacter, 2008).

Bu bulgulardan yola çıkarak oluşturulan amiloid kaskad hipotezine göre amiloid plakların oluşumuyla tetiklenen zincirleme süreç, zaman içinde nörofibriler yumakların oluşumuna, hücre ölümüne ve demansa neden olur (Hardy & Higgins, 1992) (Bkz. Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Amiloid kaskad hipotezi (Citron, 2014'ten değiştirilerek alınmıştır.)
(*Aβ*: amiloid beta, *NFY*: nörofibriler yumaklar)

Amiloid kaskad hipotezi günümüzde Alzheimer nöropatolojisine dair en çok kabul edilen açıklamaların başında gelse de bu hipoteze dair eleştiriler de mevcuttur. Örneğin Fotuhi, Hachinski ve Whitehouse (2009) amiloid kaskad hipotezinin erken başlangıçlı Alzheimer demansını açıklayabildiğini ancak bu hastalığın ileri-yaş başlangıçlı formunu açıklamada yetersiz kaldığını belirtmişlerdir. Yazarlar öne sürdükleri dinamik poligon hipotezinde ileri yaşta görülen Alzheimer tipi demans formunun amiloid ve tau patolojisinin obezite, hipertansiyon, depresyon, düşük kognitif rezerv, kardiyovasküler hastalıklar gibi bir takım çevresel faktörler ile etkileşimi sonucu ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. Bir başka çalışmada ise nörofibriler yumakların medyal temporal lobdan önce beyin sapında olduğu ve hatta beyin sapındaki NFY oluşumunun zamansal olarak neokorteksteki ilk amiloid plak birikiminden önce gelebileceği öne sürülmüştür (Braak, Thal, Ghebremedhin, E. ve Del Tredici, 2011).

2.3.4. Alzheimer Hastalığının Tanısı

Alzheimer hastalığının kesin tanısı ancak otopsi bazlı bir patolojik değerlendirmeye konulabilmektedir. Otopsi sırasında beyinde senil plaklarla nörofibriler yumakların varlığı ve dağılımının değerlendirilmesi sonucunda “kesin” (definitive) Alzheimer hastalığı tanısı konur ve hastalığın nöropatolojik açısından derecesi belirtilir (Braak & Braak, 1991).

Klinik ortamda ise Alzheimer hastalığının sebep olduğu tabloya “Alzheimer tipi demans” adı verilir ve tanısı büyük oranda tıbbi geçmiş, fiziksel ve nörolojik muayene ile nöropsikolojik değerlendirmeye dayanarak konur. Alzheimer demansının klinik tanısına dair en çok kullanılan sınıflandırma Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği (National Institute on Aging-Alzheimer’s Association; NIA-AA) çalışma grubunun ilk olarak 1984’te ortaya koyduğu ve en son 2011’de revize ettiği kriterlere dayanmaktadır. Araştırmacılar ilk olarak demansın genel bir tanımını yapmışlardır (McKhann ve ark., 2011). Buna göre demans tanısının konabilmesi kişideki bilişsel veya davranışsal (nöropsikiyatrik) semptomlara şu kriterlerin eşlik etmesi gerekir:

1. Günlük yaşam aktivitelerindeki işlevsellikte düşüş.
2. Daha önceki işlevsellik düzeyine kıyasla işlevsellikte belirgin oranda azalma.
3. Bu durum deliryum veya majör bir psikiyatrik bozuklukla açıklanamaz.
4. Kognitif bozulma tanısı hasta ve hasta yakınından alınan anamnezle beraber objektif bir bilişsel/nöropsikolojik değerlendirmeye dayanarak konur.
5. Kognisyon ve davranıştaki bozulma aşağıdaki alanlardan en az ikisini içermelidir:
 - a. Yeni bilgileri öğrenmede ve hatırlamada bozulma
 - b. Karmaşık görevlerle başa çıkmada güçlük, muhakeme ve yargılama becerisinde düşüş
 - c. Görsel-mekansal becerilerde bozulma
 - d. Dil işlevlerinde (okuma, konuşma, yazma veya anlama) bozulma
 - e. Kişilikte ve davranışta belirgin değişiklikler.

McKahnn ve arkadaşları (2011) Alzheimer demansı için ise dördü bir sınıflandırma ortaya koymuşlardır. Bunlar muhtemel Alzhemier demansı, mümkün Alzheimer demansı, biyoişaretleyicili muhtemel Alzheimer demansı ve biyoişaretliyecili mümkün Alzheimer demansıdır. Araştırmacılar ilk iki tanıyı klinik kullanım, diğer iki tanıyı ise

araştırma amacıyla kullanım için önermişlerdir. Her bir tanının kriterleri Tablo 2-2’de verilmiştir.

NIA-AA tanı kriterleri bugün klinikte yaygın olarak kullanılsa da bazı açılardan eleştirilmektedir. Kendilerine Uluslararası çalışma grubu (International Working Group-IWG) adını veren bir grup araştırmacı NIA-AA kriterlerinin Alzheimer demansının asemptomatik fazını yakalamada yetersiz kaldığını ve araştırma açısından kısıtlı bir sınıflandırma olduğunu öne sürerek yeni bir terminoloji geliştirmişlerdir. IWG’nin ilk kriterler grubu 2007’de yayınlanmış ve son olarak IWG-2 adıyla güncellenmiştir (2014). Bu sınıflandırmaya göre Alzheimer hastalığı (AH) sadece demans evresiyle sınırlı olmayıp hastalığın bütün spektrumunu ifade eder (Metnin bundan sonrasında da “Alzheimer hastalığı” terimi, hastalığın tüm spektrumunu kapsayacak şekilde kullanılacaktır). Alzheimer hastalığının klinik fenotipi tipik ya da atipik olabilir. Tipik form en yaygın görülen Alzheimer patolojisi formudur; ilerleyici episodik bellek kusurlarıyla karakterizedir ve ilerleyen evrelerde diğer bilişsel alanlardaki bozulmalar da bu tabloya eşlik eder. Atipik fenotipte ise ilk klinik belirtiler dil, görsel-mekansal işlevler, davranış ve yürütücü işlevler gibi diğer bilişsel alanlarda başlar. Karışık (mixed) bir diğer grup da vardır ki bunlar tipik Alzheimer hastalığının bütün tanı kriterlerini karşılarlar ancak bu duruma eşlik eden serebrovasküler hastalıklar veya Lewy cisimcikli demans gibi başka komorbid bozukluklar da vardır (Dubois ve ark., 2010).

Tablo 2-2: NIA-AA Grubuna Göre Alzheimer Demansı Tanı Kriterleri

Muhtemel Alzheimer Demansı Tanı Kriterleri
1. Hasta demans kriterlerini sağlar ve aşağıdaki özelliklere sahiptir: A. Sinsi başlangıç. Hastalık aylar veya yıllar içinde yavaşça gelişir. B. Bilişsel işlevlerin zaman içinde bozulduğuna dair gözlem veya beyanlar. C. Anamnez ve muayene ile de doğrulanan ilk ve en belirgin bilişsel bozulma aşağıdaki kategorilerden birinde görülür: a. Amnestic sunum: Alzheimer demansının en yaygın görünümü. Yeni bilgiyi öğrenme ve hatırlamada güçlükle kendini gösterir. En az bir bilişsel alanda daha bozulma olmalıdır. b. Amnestik olmayan sunumlar: • Dile dair bozulmalar • Görsel-mekansal becerilerde bozulmalar • Yürütücü işlevlerde veya davranışta bozulmalar D. Dışlama kriterleri: Aşağıdaki durumlardan herhangi biri varsa Alzheimer demansı tanısı konamaz: a. Eşlik eden belirgin bir serebrovasküler hastalık b. Lewy cisimcikli demansın ana kriterlerinin varlığı c. Davranışsal varyant frontotemporal demansın ana kriterlerinin varlığı d. Semantik varyant primer progresif afazi veya akıcı olmayan/agramatik primer progresif afazinin ana kriterlerinin varlığı e. Eşlik eden başka bir nörolojik hastalığın varlığı veya bilişsel işlevselliğe etki edebilecek başka bir tıbbi hastalığın/ilaç kullanımının varlığı
Mümkün Alzheimer Demansı Tanı Kriterleri
1. <i>Atipik seyir</i>: Hasta muhtemel Alzheimer demansının temel tanı kriterlerini (yukarıda (1) ve (C)) karşılar ancak ya bilişsel bozulma ani şekilde başlamıştır veya tıbbi öykü ya da objektif kognitif değerlendirme ilerleyici kognitif bozulmayı göstermekte yetersizdir; veya 2. Karmaşık etiyolojili sunum: Hasta muhtemel Alzheimer demansının tüm kriterlerini sağlar ancak aşağıdakilerden en az birine de sahiptir: a. Eşlik eden serebrovasküler hastalık b. Lewy cisimcikli demansın genel demans tanısı dışındaki diğer kriterleri c. Eşlik eden başka bir nörolojik hastalığın varlığı veya bilişsel işlevselliğe etki edebilecek başka bir tıbbi hastalığın/ilaç kullanımının varlığı.
Biyoişaretleyici Muhtemel Alzheimer Demansının Araştırma Tanımı
1. Hasta muhtemel Alzheimer demansının bütün kriterlerini sağlar ve nörogörüntüleme ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) profiline göre Alzheimer demansı patofizyolojisinin aşağıdaki olasılıklarına sahiptir: a. En yüksek olasılık: β-amiloid işaretleyici (BOS veya nörogörüntüleme) pozitif ve nöronal hasar işaretleyici (BOS tau, FDG-PET veya yapısal MRG) pozitif. b. Orta düzeyde olasılık: β-amiloid işaretleyici pozitif veya nöronal hasar işaretleyici pozitif. c. Bilgilendirici değil: biyomarker yok, çelişkili veya belirsiz.
Biyoişaretleyici Mümkün Alzheimer Demansının Araştırma Tanımı
1. Hasta mümkün Alzheimer demansının bütün kriterlerini sağlar ve nörogörüntüleme ya da BOS profiline göre Alzheimer demansı patofizyolojisinin aşağıdaki olasılıklarına sahiptir: a. Yüksek, ancak ikincil etiyoloji dışlanamıyor: β-amiloid işaretleyici pozitif ve nöronal hasar işaretleyici pozitif. b. Bilgilendirici değil: Biyoişaretleyicilerin herhangi başka bir kombinasyonu.

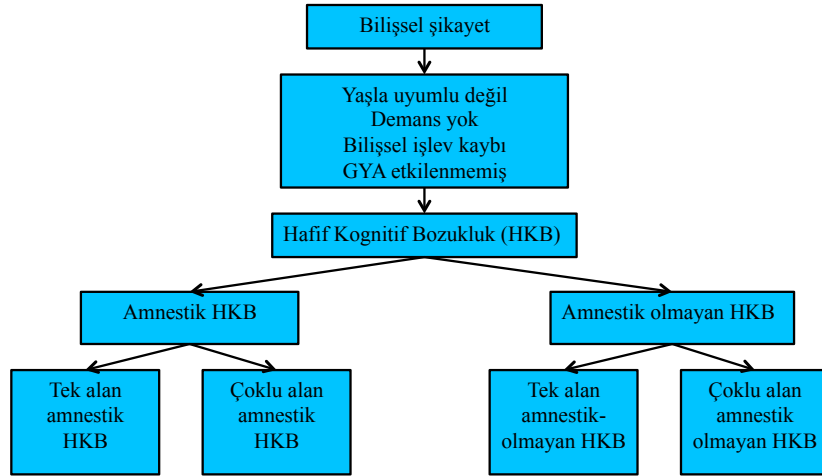
FDG: Florodeoksiglukoz, PET: pozitron emisyon tomografisi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme. (Tablo Jellinger (2015)'ten değiştirilerek alınmıştır).

IWG sınıflandırması Alzheimer hastalığını (AH) *preklinik Alzheimer hastalığı*, *prodromal Alzheimer hastalığı* ve *Alzheimer demansı* olmak üzere 3 evreye ayırır. Preklinik evre Alzheimer hastalığının en erken patolojik etkilerinin başladığı dönemden ilk klinik semptomların görülmeye başladığı döneme kadarki uzun zaman dilimini içerir. Uluslararası çalışma grubu preklinik evreyi ikiye ayırmıştır: *AH açısından asemptomatik ama risk altında* olan grup ve *preseptomatik AH* grubu. Birinci grup Alzheimer patolojisinin (BOS'ta A β , tau ve fosfo-tau yoğunluğunun değişmesi ve/veya PET'le gözlenen amiloidoz) gözlemlendiği ancak klinik semptomların görülmediği durumu tanımlar. Preseptomatik AH ise taşıdıkları nadir otozomal dominant monojenik AH mutasyonları nedeniyle mutlak suretle Alzheimer demansı geliştirecek ancak henüz klinik semptom geliştirmemiş kişileri tanımlamak için kullanılır. *Prodromal Alzheimer hastalığı* tanısı AH'nin erken semptomatik, demans öncesi dönemine karşılık gelir. Bu evrede hippokampal türde episodik bellek kusurları (ipucuyla düzelmeyen serbest hatırlama bozukluğuyla karakterizedir) vardır ancak bu kusurlar henüz günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde değildir. Buna ek olarak BOS veya nörogörüntüleme verilerinin de Alzheimer patolojisini desteklemesi gerekir. Araştırmacılar episodik belleğe ek olarak en az bir bilişsel alanın daha bozulduğu ve bu bozulmaların günlük yaşam aktivitelerini etkilediği durumu ise *Alzheimer demansı* olarak tanımlamışlardır (Dubois ve ark., 2010).

2.3.5. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)

Hafif Kognitif Bozukluk (Mild Cognitive Impairment) kavramı ilk olarak 1988'de Reisberg ve arkadaşları tarafından Global Bozulma Ölçeği'nin (Global Deterioration Scale; GDS) 3. seviyesine karşılık gelecek şekilde tanımlanmıştır. 1999 yılında ise Petersen ve arkadaşları var olan HKB tanımının GDS 2-3 skorları ile Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği'nin (Clinical Dementia Rating Scale; CDR) 0 veya 0.5 skorlarına karşılık gelecek şekilde oldukça geniş bir aralıkta kullanılmakta olduğunu görerek HKB tanısı için yeni bir kriterler dizisi oluşturmuşlardır. Bu tanımlamaya göre HKB tanısı demansın olmadığı ancak objektif testlerle de desteklenebilecek bellek şikayetlerinin bulunduğu; bu bellek şikayetlerin günlük işlevselliği etkilemediği ve diğer bilişsel alanlardaki işlevselliğin korunduğu durumu karşılayacak şekilde tanımlanmıştır. Petersen ve arkadaşları aynı zamanda HKB'yi Alzheimer demansı öncesi prodromal evre olarak nitelendirmişlerdi. Ancak daha sonra yapılan araştırmaların

bütün HKB hastalarının Alzheimer demansına evrilmediğini göstermesi üzerine HKB yeniden tanımlanarak amnestik ve amnestik-olmayan HKB olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Her bir alt tür de etkilenen bilişsel alan miktarına göre tek alan (*single domain*) ve çoklu alan (*multiple domain*) olmak üzere kendi içinde ikiye ayrılmıştır (Bkz. Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Hafif Kognitif Bozukluk Sınıflandırması (Petersen, 2004’ten değiştirilerek alınmıştır).

(HKB: *Hafif Kognitif Bozukluk*, GYA: *Günlük yaşam aktiviteleri*)

HKB’nin 70 yaş ve üzeri popülasyondaki yaygınlığı % 14 ile 18 arasında değişmektedir ve amnestik HKB’nin yaygınlığı amnestik olmayan HKB’nin yaklaşık 2 katıdır (Petersen ve ark., 2009). Alzheimer demansı (AD) ile en bağlantılı HKB türü amnestik HKB olmakla birlikte, tüm HKB’lerin yıl başına Alzheimer demansına evrilme oranı kliniklerde yapılan çalışmalarda % 10-15 arasında, genel popülasyondaki epidemiyoloji çalışmalarında ise % 6 ile 10 arasında bulunmuştur (Farias, Mungas, Reed, Harvey ve DeCarli, 2009; Petersen ve ark., 2009). HKB’den AD’ye evrilme hızını yordayan faktörlerin başlıcaları semptomların şiddeti, ApoE ε4 alleleri ve Alzheimer hastalığı ile uyumlu BOS veya nörogörüntüleme bulgularının varlığıdır. Nitekim Dubois ve arkadaşları (2010) Alzheimer hastalığı biyoişaretleyicileri açısından pozitif olan HKB hastaların prodromal AH olarak tanımlanmasının daha uygun olduğunu belirtmiştir.

Oldukça heterojen bir tanı kümesi olan HKB’nin nöropatolojisi de benzer şekilde heterojendir. Amerika’da bir grup rahip ve rahibenin boylamsal olarak takip

edildiği bir çalışmada HKB tanısı almış olan katılımcıların yaklaşık %60'ının postmortem incelemelerinde Alzheimer hastalığının nöropatolojisine dair bulgular gözlenmiştir ancak katılımcıların önemli bir kısmında bu bulgulara serebrovasküler patolojinin de eşlik ettiği belirtilmiştir (Bennett, Schneider, Bienias, Evans ve Wilson, 2005). Bir başka çalışma ise amnestik HKB tanısı almış hastaların beyinlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla nörofibriler yumak (NFY) bulunduğunu ve temporal lobdaki NFY yoğunluğunun hem sağlıklı hem de HKB tanılı bireylerin bellek skorlarıyla ilintili olduğunu göstermiştir (Guillozet, Weintraub, Mash ve Mesulam, 2003). Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları da amnestik HKB vakalarında enthorinal korteks ve hippokampustaki atrofinin normal kontrollere göre belirgin düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Killiany ve ark., 2002; Stoub ve ark., 2006; Tapiola ve ark., 2008). Stoub ve arkadaşları (2010) ise hippokampal ve enthorinal korteksteki hacim kaybına ek olarak amnestik HKB hastalarının perforan yolağı da içeren parahippokampal beyaz maddede anlamlı düzeyde azalma gözlemişlerdir. Aynı çalışmada medyal temporal lob atrofisinin episodik bellek performansı ile de ilintili olduğu gösterilmiştir.

2.3.6. Sübjektif Kognitif Bozukluk (SKB)

Demans ve hafif kognitif bozukluk (HKB) dışında başka bir grup daha vardır ki bunlar nöropsikolojik değerlendirmede tamamen normal sınırlarda olsalar da bilişsel işlevlerinde (özellikle bellekte) bozulma yaşadıklarını iddia ederler. Sübjektif kognitif bozukluk (SKB, Subjective Cognitive Impairment) ya da Sübjektif Bellek Bozukluğu (SBB, Subjective Memory Impairment) olarak kategorilendirilen bu kişiler demans kliniklerine başvuran grubun önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (Reisberg ve ark., 2008). Popülasyon temelli çalışmalar 45 yaş ve üzeri yaş grubunda nöropsikolojik değerlendirmenin desteklemediği bilişsel yakınmaların yaygınlığının %9 ile 58 arasında değiştiğini göstermektedir (Garcia-Ptacek ve ark., 2016). Reisberg, Shulman, Torossian, Leng ve Zhu (2010) sübjektif bellek yakınmaları olan 40 yaş ve üzeri kişilerin yakınması olmayanlara kıyasla 7 yıllık bir süre zarfında HKB veya Alzheimer demansına evrilme oranlarının 4.5 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Önemli miktarda çalışma SKB'nin AH spektrumunda HKB öncesi duruma karşılık geldiğine dair bulgular sunsa da (Barnes, Schneider, Boyle, Bienias ve Bennett, 2006; Jorm ve ark., 2004), böyle bir ilişkinin bulunmadığını (Wang ve ark., 2000) ya da bu durumun

demanstan ziyade duygudurum bozuklukları ve anksiyeteye bağlantılı olduğunu (Hollands ve ark., 2015) öne süren araştırmalar da mevcuttur.

Genetik, nörogörüntüleme (FDG-PET)ve BOS analizi çalışmaları da SKB'li hastaların önemli bir kısmının IWG sınıflandırmasına göre prelinik AH evresine karşılık geldiğini doğrulamaktadır (bkz. Mistur ve ark., 2009). Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları da SKB'nin MCI öncesi durumu işaret edebileceğine dair fikirleri destekler gibi görünmektedir. Örneğin Chao ve arkadaşları (2006) nöropsikolojik açıdan normal sınırlarda yer olan ancak sübjektif bellek şikayetleri olan kişilerin medyal temporal lob yapılarındaki amnestik HKB'lere benzer şekilde atrofi olduğunu bulmuştur. Başka çalışmalar ise SKB olan kişilerin entorinal korteks ve hippocampustaki atrofilerinin amnestik HKB hastalarına göre daha düşük, ancak bellek şikayetleri olmayan sağlıklı kontrollere göre ise daha yüksek olduğunu göstermiştir (Jessen ve ark., 2006; Saykin ve ark., 2006). Ancak SBB-amnestik MCI-AD ilişkisini desteklemeyen nörogörüntüleme çalışmaları da mevcuttur (Garcia-Ptacek ve ark., 2014; Nobili ve ark., 2008)

Görünen o ki SKB oldukça heterojen bir kümedir. Yapılan araştırmalar genel olarak bu durumun Alzheimer patolojisiyle ilişkisini desteklese de kısmen sendromun objektif ve genel olarak kabul görmüş kriterlerinin olmayışı, kısmen de araştırma metodolojilerinin çeşitli açılardan birbirinden farklı olması da bulguların çeşitliliğine katkı sağlıyor olabilir.

2.3.7. Alzheimer Hastalığının Nöropsikolojisi

Tipik Alzheimer patolojisinde nörofibriler yumaklar özellikle episodik bellekle ilintili limbik yapıları tutar ki bu durum da yeni bilgiyi öğrenme ve hatırlama güçlüğü ile kendini gösteren en erken klinik bulgularla uyumludur (Braak ve Braak, 1991; de Toledo-Morrell, Goncharova, Dickerson, Wilson ve Bennett, 2000). Ancak patoloji zaman içinde neokorteksin diğer alanlarına yayıldıkça diğer bilişsel alanlar da etkilenmeye başlar ve demans sendromu kendini gösterir (Weintraub, Wicklund ve Salmon, 2012).

2.3.7.1. Episodik Bellek

Yapılan çalışmalar Alzheimer hastalığında episodik bellek kusurunu pek çok farklı duysal modalite (örn. görme, işitme, koku) için göstermiştir (bkz. Salmon, 2000). Bu grubun hem serbest hatırlama hem de tanımda sıkıntı yaşaması üzerine Alzheimer

patolojisinde episodik bellekteki temel problemin öğrenilen bilginin geri çağırılması değil, kayıt ve konsolidasyonunda olduğu görülmüştür (Delis ve ark., 1991). Araştırmalar farklı testlerle değerlendirilen gecikmeli hatırlama performansının Alzheimer demansı hastalarını sağlıklı kontrollerden %85 ile 90 arası doğrulukla ayırt edebildiğini göstermektedir (Elias ve ark., 2000; Knopman ve Ryberg, 1989; Tröster ve ark., 1993; Welsh, Butters, Hughes, Mohs ve Heyman, 1991).

Yapılan boylamsal çalışmalar episodik bellek performansındaki düşüşün Alzheimer demansı veya hafif kognitif bozukluk (HKB) tanısını gerektirecek bilişsel ve işlevsel belirtilerin ortaya çıkmasından çok daha önce başlayabildiğini göstermiştir (Bäckman, Small ve Fratiglioni, 2001; Bondi ve ark., 1994; Howieson ve ark., 1997; Kawas ve ark., 2003; Small, Fratiglioni, Vitane, Winblad ve Bäckman, 2000). Bu araştırmaların bir kısmı aynı zamanda zayıf ama görece sabit bellek performansının değil, zaman içinde progresif olarak azalan tipte bir bellek performansının Alzheimer demansının esas yordayıcısı olduğunu öne sürmüştür (Lange ve ark., 2002; Small, Fratiglioni, Vitane, Winblad ve Bäckman, 2000).

Tipik Alzheimer demansında en erken bozulmanın episodik bellekte olması, özellikle bu bilişsel alanın etkin bir şekilde değerlendirilmesini hastalığın presemptomatik evrede tespit edilmesi açısından önemli kılmıştır. Buradaki en önemli sorunlardan biri normal yaşlanma süreçlerine eşlik eden bellek sıkıntılarını demans kaynaklı bellek problemlerinden ayırabilmek olmuştur. Yapılan çalışmalar normal yaşlanmaya eşlik eden bellek problemleri genel olarak dikkat ve bilgi işleme kapasitesindeki sıkıntılarla bağlantılı olduğunu göstermektedir. Alzheimer türü demansta görülen bellek bozukluğu ise temel olarak kayıt ve konsolidasyon gücüne bağlıdır (Perlmutter ve Mitchell, 1982). Dolayısıyla normal yaşlılar etkin ipuçlu öğrenme ve geri çağırma stratejilerinden yararlanırken, Alzheimer demansı spektrumunda yer alanlar bunlardan yararlanmazlar (Buschke ve Grober, 1986; Crocco, Curiel, Acevedo, Czaja ve Loewenstein, 2014). Bunun sonucunda özellikle Alzheimer spektrumunda demans öncesi vakaları tespit etmek amacıyla ipuçlu kontrollü öğrenme içeren bellek testleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bunların en önemlilerinden biri Grober ve Buschke'nin (1987) geliştirdiği Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi (*Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT*)'dir. Bu testteki özellikle ipuçlu hatırlama performansının tek başına demans statüsündeki varyansın %75'ini açıkladığı görülmüştür (Grober ve Buschke, 1987). Bir başka çalışmada da aynı testin demansı

%97 oranında bir doğrulukla ayırt edebildiğini göstermiştir (Grober, Buschke, Crystal, Bang ve Dresner, 1988). Dubois ve arkadaşları (2007) da Grober ve Buschke'ninkine benzer kontrollü öğrenme paradigmasının geleneksel serbest hatırlama testlerine kıyasla normallerle amnestik HKB hastalarını birbirinden ayırmada ve demansa evrilmeyi yordamada daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir.

2.3.7.2. Dikkat ve Yürütücü İşlevler

Önemli miktarda çalışma tipik Alzheimer hastalığında episodik bellekteki bozulmayı izleyen dönemde diğer bilişsel işlevlerindeki ilk bozulmanın karmaşık dikkat ve yürütücü işlevlerde başladığını göstermektedir (Perry ve Hodges, 1999). Araştırmalar basit dikkat olarak nitelendirilebilecek dikkati odaklama ve sürdürme becerisi genel olarak hastalığın daha ileri evrelerine kadar korunur. Ancak erken evreden itibaren Alzheimer demansı hastaları karmaşık dikkat, dikkati bir görevden ötekine yönlendirme (*attentional switching*) ve çeldiricilerle baş etmeyi gerektiren görevlerde zorlandığını göstermektedir (Cherry, Buckwalter ve Handerson, 2002; Perry, Watson ve Hodges, 1998).

Bilgiyi manipüle etme, kavramsallaştırma, problem çözme ve davranışı düzenlemede yol oynayan yürütücü işlevler Alzheimer demansının erken evrelerinden itibaren bozulur. Hatta bu güçlük hafif kognitif bozukluk (HKB) ve presemptomatik evrelerde bile gözlenmiştir (Chen ve ark., 2001; Perry ve Hodges, 1999). Albert (1996) sağlıklı kişilerde gecikmeli serbest hatırlama ve yürütücü işlev bozukluklarının Alzheimer demansına evrilmeyi yordadığını bulmuştur. Lafleche ve Albert (1995) de erken evre Alzheimer demanslı hastalarda set değiştirme, kendini izleme (*self-monitoring*) ve sıralama (*sequencing*) becerilerinde bozulma olduğunu ancak bu hastalarda ipucuna yönelik dikkat ve sözel problem çözme becerilerinin görece korunduğunu göstermişlerdir. Alzheimer hastalığında gözlenen yürütücü işlev bozuklukları, özellikle yürütücü işlev bozukluğuyla başlayan atipik formlarda, prefrontal kortekste patolojiyle, bilhassa da nörofibriler yumak patolojisiyle, ilişkilendirilmektedir (Johnson, Head, Kim, Starr ve Cotman, 1999; Waltz ve ark., 2004).

Alzheimer hastalığındaki zihinsel manipülasyon güçlüğü çalışma belleği testlerinde de kendini göstermektedir. Çalışma belleği dikkatin esas hedefi olan bilginin sınırlı bir kapasitesi olan geçici bir depoda tutulurken aynı zamanda bir merkezi

yürütücü (*central executive*) tarafından manipüle edilmesini sağlayan bir işletim sistemidir. (Baddeley, 2003). Araştırmalar Alzheimer hastalığındaki çalışma belleğindeki ilk sorunların öncelikle bu merkezi yürütücüde ortaya çıktığını, anlık belleğin ise görece korunduğunu göstermiştir. Ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde çalışma belleğinin bütün bileşenleri bozulmaya başlar (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie, Spinnler, 1991).

2.3.7.3. Dil ve Semantik Bilgi

Alzheimer demansının en erken evrelerinden itibaren adlandırma (Hodges, Salmon ve Butters, 1991; Lin ve ark., 2014; Martin ve Fedio, 1983) sözel akıcılık (Martin ve Fedio, 1983; Monsch ve ark., 1992) ve semantik sınıflandırma (Aronoff ve ark., 2006) becerilerinde bozulmalar gözlenir. Dil işlevlerindeki bu gerilemenin semantik belleğin yapısında ve içeriğinde meydana gelen bozulmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Alzheimer nöropatolojisi temporal, parietal ve frontal assosiasyon kortekslerine yayıldıkça belli nesnelere ve kavramlara dair bilgiler ile bunlar arasındaki ilişkilerin bozulmaya uğraması mümkündür (Weintraub, Wicklund ve Salmon, 2012).

Alzheimer hastalığında semantik/kategorik akıcılık leksikal akıcılıktan daha önce ve daha fazla bozulur (Butters, Granholm, Salmon, Grant ve Wolfe, 1987; Henry, Crawford ve Philips, 2004) Bunun muhtemel nedeni de yukarıda belirtildiği gibi semantik kategorileri tanımlayan özellikler ve ilişkilere dair bilginin kaybolması olabilir. Bunun sonucunda bu hastalar daha çok semantik bilgi gerektiren sözel akıcılık görevlerinde daha fazla zorlanırlar (Weintraub, Wicklund ve Salmon, 2012).

2.3.7.4. Görsel-Mekansal İşlevler

Tipik Alzheimer spektrumunda görsel-mekansal işlevlerdeki bozukluklar genel olarak hastalığın daha ileri evresinde gözlenir de bu alandaki bozulmanın daha erken, hatta preklinik evrede bile oluşabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (Johnson, Storandt, Morris ve Galvin, 2009). Görsel bilgiyi işleme hızı ve görsel dikkatte normal yaşlanmaya bağlı bir miktar azalma görülse de AH'de bu azalma çok daha belirgindir (Parasuraman, Greenwood ve Alexander, 1995, 2000; Greenwood, Parasuraman ve Alexander, 1997). Görsel-mekansal becerilerdeki bozulmalar görsel yapılandırma, görsel algı ve görsel oryantasyon becerilerinde de kendini gösterebilir (Lemos, Figueiredo, Santana, Simões ve Castelo-Branco, 2012; Malloy, Belanger, Hall, Aloia ve Salloway, 2003; Ska, Poissant ve Joanne, 1990). Görsel-mekansal becerilerdeki

bozulmanın hızı ve hangi alanları etkileyeceğinin hastalığın nöropatolojisinin yayılımıyla ve bunun sonucunda kortikal bilgi işleme merkezleri arasındaki bağlantının bozulmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Morrison, Hof, Bouras, 1991).

2.3.8. Alzheimer Hastalığında İşlevsel Bağlantısallık

Alzheimer hastalığı (AH) patolojisinin önemli bir kısmını oluşturan nörofibriller yumaklar ilk olarak medyal temporal lob yapılarını tutar ve bu tutulum hastalığın klinik semptomlarıyla uyumludur (Braak ve Braak, 1991). Ancak klinik belirtilerin ortaya çıkmasından yıllar önce oluşmaya başlayan amiloid patolojisi ise medyal temporal lob yapılarında değil, “olağan durum ağı”nı (default mode network, DMN) oluşturan yapılarda gözlemlenir (Buckner ve ark., 2005; Sperling ve ark., 2009). Fonksiyonel olarak birbirine bağlı kortikal alanlardan (posterior singulat, inferior parietal lobül, lateral temporal neokorteks, hippokampal formasyon, ventromedyal ve dorsomedyal prefrontal korteks) oluşan bu ağ en yüksek aktivitesini kişi dış dünyadaki uyaranlarla değil de otobiyografik bellek, geleceği düşünme, diğerlerinin bakış açısını tahmin etme gibi içsel problemlerle uğraşırken gösterir ve bu ağın aynı zamanda tau patolojisinin gözlemlendiği medyal temporal lob yapılarına yaygın projeksiyonları vardır (Buckner ve ark., 2008). Ayrıca episodik bellekte önemli bir rolü olan hippokampus ve çevresindeki medyal temporal lob yapıları da bu ağın parçasıdır (Greicius, Srivastava, Reiss ve Menon, 2004). Bütün bu nedenlerden dolayı AH ile ilişkili işlevsel nörogörüntüme çalışmalarının önemli bir kısmı DMN’ye odaklanmıştır.

Alzheimer hastalığında DMN’deki değişimler fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ilk olarak Greicius ve arkadaşları (2004) tarafından gözlemlenmiştir. Bu çalışmada posterior singulat ve hippokampusta erken evre Alzheimer demansı (AD) tanısı almış hastaların normal kontrollere göre daha düşük dinlenme durumu (*resting state*) aktivitesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Zhang ve arkadaşları (2010) Alzheimer demansında özellikle posterior singulat korteksin hippokampus, medyal prefrontal korteks ve prekuneus gibi diğer DMN yapılarıyla bağlantısallığının bozulduğunu ve bu bozukluğun demansın ilerleyişiyle uyumlu olduğunu bulmuştur. Damoiseaux, Prater, Miller ve Greicius (2012) ise DMN’yi anterior, ventral ve posterior olarak 3 alt bileşene bölmüş; erken evre AD’de posterior bileşendeki hipoaktiviteye anterior ve ventral bileşenlerdeki hiperaktivitenin eşlik ettiğini, ancak demans ilerledikçe bu iki bileşendeki aktivitenin de azaldığını

bulmuşlardır. Wang ve arkadaşları (2013) da amnestik HKB tanısı almış hastaların DMN bağlantısalılığının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuştur.

Lustig ve arkadaşları (2003) aktif bir semantik sınıflandırma görevi sırasında Alzheimer demanslı hastalarda posterior singulat bölgesinde normallerde görülen deaktivasyonun görülmediğini göstermiştir. Araştırmacılar bu durumun medyal temporal lob yapılarındaki atrofi sonucu oluşan bir kompanse mekanizması ya da yine atrofi sonucu oluşan bir regülasyon problemine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Benzer bir sonuç Celone ve arkadaşları (2006) tarafından da bulunmuştur. Bu çalışmada bir assosiyatif bellek görevi sırasında hippocampus aktivasyonunun daha düşük şiddetteki HKB'li hastalarda normallere göre daha fazla olduğu; buna ek olarak prekuneus ve posterior singulat gibi DMN yapılarındaki deaktivasyonun ise normallere kıyasla daha şiddetli olduğu gözlenmiştir. Daha şiddetli HKB veya erken evre AD tanısı almış hastalarda ise bunun tam tersi bir tablo gözlenmiştir. Bir başka deyişle bu gruplarda bellek görevi sırasında hem hippocampus aktivitesi hem de beklenen DMN deaktivasyonu daha düşük olmuştur.

AH'deki DMN anormalliklerinin hastalığın henüz belirti vermediği, preklinik denebilecek evrede de mevcut olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Rodda, Dannhauser, Cutinha, Shergill ve Walker, 2011; Wang ve ark., 2013). Dinlenme durumu DMN hiperaktivitesi henüz nöropsikolojik açıdan sağlıklı olan ancak aile öyküsü veya APOE $\epsilon 4$ alleli taşıyıcılığı açısından risk altında olan gruplarda da gözlenmiştir (Fleisher ve ark., 2009; Filippini ve ark., 2009; Westlye, Lundervold, Rootwelt, Lundervold ve Westlye, 2011). Hatta DMN bağlantısalılığındaki anormallikler bilişsel olarak normal olan ancak kortikal amiloid birikimi yüksek olan yetişkinlerde de gözlenmiştir (Mormino ve ark., 2011; Sperling ve ark., 2009). Özetle alandaki çalışmalar AH'de DMN'nin hem dinlenme durumu aktivitesinde hem de bir görev sırasındaki deaktivasyonunda problem olduğunu göstermektedir. Celone ve arkadaşları (2006) hastalığın en erken dönemlerindeki hiperaktivitenin zaman içinde hipoaktiviteye döndüğüne dair bulgulardan yola çıkarak Alzheimer patolojisinde DMN aktivitesinin nonlinear bir süreç izlediğini, hastalığın daha erken döneminde telafi amaçlı bir aşırı aktivitenin ilerleyen dönemde hipoaktiviteye dönüştüğünü öne sürmüşlerdir.

Alzheimer hastalığında işlevsel bağlantısallık hastalığın nöropatolojisiyle de uyumlu olması nedeniyle ağırlıklı olarak DMN'ye odaklanmışsa da, AH'deki işlevsel değişiklikler DMN ile sınırlı değildir. AH'nin çeşitli evrelerinde somatomotor ağ,

yürütücü kontrol ağı ve dikkat çekerlik ağı (salience network) gibi diğer ağlarda da değişiklikler gözlenmiştir. (Damoiseaux ve ark., 2012; Sorg ve ark., 2007; Zhou ve ark., 2010)

2.3.9. Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Bulgular

2.3.9.1. Kaygı ve Depresyon

Kaygı ve depresyonun Alzheimer hastalığıyla ilişkisi pek çok farklı çalışma tarafından tutarlı bir biçimde gösterilmiştir (Dotson, Beydoun ve Zonderman, 2010; Green ve ark., 2003; Jorm ve ark., 1991; Mah, Binns ve Steffens, 2015; Pietrzak ve ark., 2015). Ancak bu ilişkinin doğası hakkında henüz tam bir görüş birliği mevcut değildir. Önemli sayıda çalışma -ki bunların içinde süresi 25 yılı bulan boylamsal çalışmalar da mevcuttur- kaygı ve depresyonun Alzheimer hastalığının başlangıcı ya da seyri açısından risk faktörü olduğunu öne sürmektedir (Barnes, Alexopoulos, Lopez, Williamson ve Yaffe, 2006; Dotson ve ark., 2010; Green ve ark., 2003; Jorm ve ark., 1991; Mah, Binns ve Steffens, 2015; Ownby, Crocco, Acevedo, John ve Loewenstein, 2006; Pietrzak ve ark., 2015; Saczynski ve ark., 2010). Ancak bazı araştırmacılar kaygı ve depresyon semptomlarının Alzheimer hastalığının prodromal ya da erken bir semptomu olduğunu öne sürmekte (Chen, Ganguli, Mulsant ve DeKosky, 1999; Geerlings ve ark., 2000), bir başka grup ise –özellikle depresyonun- Alzheimer hastalığı süreci ile sadece kesitsel olarak bağlantılı olduğunu savunmaktadır (Dufoull, Fuhrer, Dartigues ve Alperovitch, 1996; Ganguli, Yangchun, Dodge, Ratcliff ve Chang, 2006; Vinkers, Gussekloo, Stek, Westendorp ve van der Mast, 2004).

2.3.9.2. Standart Kişilik Testleri

Alzheimer hastalığı ile kişilik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların önemli bir kısmı NEO Beş Faktör Kişilik Ölçeği'ni (NEO-FFI; Costa ve McCrae, 1992) kullanmıştır. Bu ölçek kişiliği 5 temel boyutta değerlendirmektedir: nevrotiklik, dışa dönüklük, yumuşak başlılık, deneyime açıklık ve sorumluluk. Bu çalışmalar genel olarak yüksek nevrotiklik ile düşük dışa dönüklük, sorumluluk ve deneyime açıklık skorlarını Alzheimer hastalığı ile ilintili bulmuşlardır. Bu ilişki hem kesitsel hem de boylamsal çalışmalarda gösterilmiştir (Duberstein ve ark., 2011; Siegler, Dawson ve Welsh, 1994; Welleford, Harkins ve Taylor, 1995; Wilson, Schneider, Arnold, Bienias ve Bennett, 2007).

Malinchoc ve arkadaşları (1997) ise boylamsal bir vaka-kontrol çalışmasında 14 sene boyunca izlenmiş 46 yaş ve üzeri katılımcılardan bu süre içerisinde Alzheimer demansı tanısı alanların, almayanlara kıyasla Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI) ile değerlendirilen sosyal içe dönüklük ve karamsarlık skorlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar buradan yola çıkarak bu kişilik özelliklerinin Alzheimer patolojisi açısından risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Alandaki bulgulara genel olarak bakıldığında nevroitiklik ya da kaygılı kişilik yapısı, yeniliğe kapalılık, depresif özellikler ve içe dönüklük gibi özelliklerin Alzheimer hastalığıyla ilişkili olarak bulunduğu görülmektedir. Ancak bu kişilik özelliklerinin premorbid kişilik özelliklerini yansıtır patoloji açısından risk faktörü mü olduğu yoksa, hastalığa bağlı nörolojik ve bilişsel değişimlerin sonucu olarak mı ortaya çıktığı konusunda henüz tam bir görüş birliği yoktur. Bunun belki de en önemli sebebi bu alandaki çalışmaların büyük kısmının kesitsel doğası nedeniyle risk faktörü ya da sebep-sonuç ilişkisi kurulumuna izin vermemesidir. Montag ve arkadaşlarına göre (2014) bir diğer sorun ise yaygın olarak kullanılan kişilik testlerin biyolojik temellerinin belirsizliğinden kaynaklanmaktadır. Sağlıklı genç katılımcılarda APOE geni varyasyonu ile NEO-FFI aracılığıyla ölçtükleri kişilik özellikleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada araştırmacılar anlamlı bir sonuç elde edememişler; gelecek çalışmalarda Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (Affective Neuroscience Personality Scale; Davis, Panksepp ve Normansell, 2003) gibi daha biyolojik-temelli kişilik ölçeği kullanılmasını önermişlerdir.

Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) Davis, Panksepp ve Normansell (2003) tarafından geliştirilmiştir. Bu testi diğer kişilik değerlendirme araçlarından ayıran en önemli özelliği altyapısını birincil olarak teoriden değil, afektif nörobilim alanındaki bulgulardan almasıdır.

Jaak Panksepp (1998) kendiliği oluşturan temel afektif durumların tüm memelilerde ortak olduğunu ve bu durumların nörolojik altyapısının kortikal yapılara ihtiyaç duymayıp subkortikal sistemler üzerinden yürüdüğünü ileri sürmüştür. Afektif nörobilim alanındaki bulgulardan yola çıkarak tüm memelilerde ortak olan 6 temel afektif sistem belirlemiştir. Bunlar OYUN (PLAY), ARAYIŞ (SEEKING), SEVGİ (CARE), KORKU (FEAR), ÖFKE (ANGER) VE ÜZÜNTÜ (SADNESS)'tır (Yazar bu afektif durumları altta yatan nöral sistemleri de temsil ettikleri için büyük harfle

belirtmiştir) (Panksepp, 2006). Panksepp (1998) ayrıca afektik nörobilim alanındaki çalışmalarından yola çıkarak her bir sistemin nörobiyolojik alt yapısını da tanımlamıştır. Özellikle elektriksek uyarım yoluyla beyinde her bir afektif sisteme ait bileşenlerin uyarılmasının, o sisteme ait bir takım davranışların artışıyla veya azalışıyla bağlantılı olduğunu göstermiştir (Panksepp 1982 ve 1998). Örneğin ARAYIŞ sisteminin bir parçası olarak düşünülen mezolimbik-mezokortikal dopamin devrelerinin elektriksel olarak uyarılmasının sıçanlarda çevreyi araştırma, dış uyaranlarla daha fazla ilgilenme gibi davranışlara neden olduğu, bu sistemin hasarlanmasının ise bunun tam tersi bir etki yaptığı görülmüştür (Panksepp, 1992).

Afektif sistemlerden OYUN sistemi genel olarak neşeli olmayı, yaşamdan zevk almayı ve mizahi bir bakış açısıyla karakterizedir. Bu sistemin nöral alt yapısını temel olarak dorso-medyal diensefalon, parafasiküler alan ve periakvaduktal gri madde (PAG) oluşturur.

ARAYIŞ yeni deneyimlere açık olma ve merak hissini, problem çözmekten hoşlanmayı ve başarı duygusunu içerir. ARAYIŞ sisteminin alt yapısını oluşturan temel bölgeler nukleus akumbens, ventral tegmental alan (VTA), mezolimbik ve mezokortikal çıktılar ile lateral hipotalamus ve PAG'dir.

SEVGİ sistemi empati, bakım vermektan hoşlanma, küçük çocuklara, muhtaçlara ve hayvanlara sempati duyma, genel olarak insanlara olumlu bakma ve başkaları tarafından seilmekten hoşlanma durumlarıyla ilişkilidir. Anterior singulat, stria terminalisin yatak çekirdeği (STBÇ), preoptik alan, VTA ve PAG bu sistemin ana bileşenleridir.

KORKU kaygı, gerginlik, kararsızlık, uykusuzluk, geçmişe dair pişmanlık ve genel olarak cesaretli olamama durumlarını içerir. Bu sistemin temellerini oluşturan yapılar santral ve lateral amigdala, medyal hipotalamus ve dorsal PAG'dir.

ÖFKE hiddetli olma, kolayca sinirlenebilme, öfkeyi kontrol etmede ve sakinleşmede zorluk ve buna bağlı olarak öfkeyi sözlü ve fiziksel saldırganlık şeklinde ifade etme durumlarını içerir. Medyal amigdala, STBÇ, medyal ve perifornikal hipotalamus ile PAG bu sistemin temel bileşenleridir.

ÜZÜNTÜ ise yalnız hissetme, sevdiklerini ve eski ilişkileri düşünme, sevdikleriyle birlikte olmadığında üzgün hissetme ve sık ağlama durumlarına karşılık gelir. Bu sistemin nöral temellerini anterior singulat, STBÇ, preoptik alan, dorsomedyal talamus ve PAG oluşturur.

2.3.9.3. Projektif Testler

Kişilik değerlendirmesinde objektif testlere ek olarak sıkça kullanılan başka bir değerlendirme şekli de projektif testlerdir. Kaynağını Sigmund Freud'un psikanalitik teorisinden alan projektif testlerde kişilerin belirsiz uyaranlar karşısındaki tepkisi incelenir. Projektif testlerdeki temel varsayım kişilerin kısmen yapılandırılmamış ve belirsiz uyaranlara verecekleri tepkilerin sadece bilinçli değil, bilinçdışı düzeydeki zihinsel süreçlerini de anlamaya imkan vereceğidir. Bu nedenle bu testlerin diğer yapılandırılmış kişilik testlerine göre kendilik ve kişilik hakkında daha zengin bir içerik sağladığı düşünülür. Bütün bunlara ek olarak yapıları gereği projektif testlerin önemli bir kısmı dikkati sürdürme, organizasyon becerisi, yönergeleri takip etme, sözel içeriğin zenginliği gibi AH'de bozulmaya uğrayabilen çeşitli kognitif becerileri de değerlendirme imkanı sunabilir. Projektif testlerin, sınırlı sayıda da olsa, Alzheimer popülasyonunda kullanıldığı çalışma mevcuttur.

Projektif testlerden en bilineni Rorschach mürekkep lekeleri testidir. Bu testte hastalara üzerlerinde çeşitli mürekkep lekeleri olan kartlar gösterilir ve hastadan her kartta ne gördüğünü anlatması istenir. Rorschach testini demans hastalarında ilk uygulayan Hermann Rorschach'nın kendisidir (Rorschach, 1942). Rorschach'nın çalışma arkadaşlarından Oberholzer de benzer bir örnekleme çalışmış ve bu gruptaki hastaların genel olarak detayları bir araya getirmekte zorlandığını ve tepkilerinde tekrarlayan öğelere daha fazla yer verdiklerini öne sürmüştür (aktaran Piotrowski, 1937). Dorken ve Kral (1951) o zamanki tanı kriterlerine göre senil demans tanısı almış bir grup hastanın Rorschach protokollerini incelemişlerdir. Araştırmacılar bu gruptaki hastaların yaklaşık %14'ünün testi yapamadığını, yapanların ise normallere kıyasla daha az sayıda tepki (cevap) verdiğini göstermiştir. Yazarlar ayrıca demans hastalarının cevaplarındaki çeşitliliğin ve içerik zenginliğinin de daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bir diğer yaygın kullanılan projektif test ise Tematik Algı Testi (TAT)'dir. Bu testte kişilere üzerinde çeşitli resimlerin olduğu çeşitli kartlar gösterilir ve kişilerden her kartla ilgili bir hikaye anlatması istenir. TAT'nin Alzheimer grubuna uygulanmasını içeren literatürde şu ana kadar bulunabilen tek çalışma Johnson'a (1994) aittir. Bu çalışmada bir bakım evinde kalan Alzheimer demansı tanısı alan hastalar ile psikiyatrik tanısı (depresyon ve anksiyete bozuklukları) olan hastaların TAT performanslarını karşılaştırılmıştır. Bulgular Alzheimer grubunun psikiyatrik tanı grubuna göre daha az

kelime kullandığını, yönergeleri takip etmekte daha fazla zorlandıklarını (dolayısıyla testör tarafından kendilerine yönergelerle ilgili daha fazla hatırlatma yapıldığını) ve daha fazla defa verilen kartla ilgili bir hikaye üretmek yerine sadece kartta gördüklerini tarif ettiklerini göstermiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Araştırmaya 50-80 yaş arası en az ilkokul mezunu 80 gönüllü katılmıştır. Tüm grubun genel yaş ortalaması 63.88 ($SS = 8.57$), ortalama eğitim süresi ise 12.38 ($SS = 5.04$) yıldır. Katılımcıların 41'i erkek, 39'u kadındır. Katılımcılar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi Polikliniği'ne başvuran, poliklinikçe takibi yapılan ya da yapılan duyurular yoluyla araştırmaya katılma konusunda istekli olan gönüllülerden oluşmuştur.

Katılımcılar detaylı nörolojik, nöropsikolojik ve nöroradyolojik değerlendirme sonrası 3 gruba ayrılmışlardır: subjektif olarak bellek şikayetleri olan ancak nörolojik açıdan sağlıklı olan subjektif bellek bozukluğu grubu (SBB), amnestik hafif kognitif bozukluk grubu (aHKB) ve erken evre tipik Alzheimer demansı grubu (erken AD). SBB grubu 32, aHKB grubu 31, erken AD grubu ise 17 kişiden oluşmuştur (Her bir grubun detaylı sosyodemografik bilgileri için bkz. Tablo-4.1 Sosyodemografik Özellikler).

3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme ve Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 50-80 yaş arasında olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak
- Son 3 ayda merkezi sinir sistemine etki edebilecek yeni bir ilaç kullanmaya başlamamış olmak
- Subjektif bellek bozukluğu (SBB) grubundaki katılımcılar için herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlığı olmamak
- Amnestik hafif kognitif bozukluk (aHKB) ve erken evre tipik Alzheimer demansı (erken AD) grupları için tipik Alzheimer patolojisiyle ilintili kognitif ve nörolojik problemler dışında başka bir nörolojik ya da psikiyatrik rahatsızlığı olmamak.

Araştırmadan dışlanma kriterleri ise şu şekildedir:

- İnme, beyin kanaması, şuur kayıplı kafa travması geçmişine sahip olmak ya da kafa içi yer kaplayan lezyonu olmak
- Vücudunda MR ile uyumlu olmayan implant, kalp pili, protez vb. olması
- Kadın katılımcılar için gebe olmak veya gebelik riski taşıyor olmak
- Katılımcının yapısal MR'ında ya da araştırma süresince başka bir şekilde tipik Alzheimer patolojisine eşlik eden durumlar dışında herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik probleminin ortaya çıkması
- Geriatrik Depresyon Ölçeği'nden 14 puan ve üstü almak.
- SBB grubundaki katılımcılar için nöropsikolojik değerlendirme araçlarından herhangi birinden yaş ve eğitim düzeyine göre beklenen değerden 1 standart sapma veya daha altında performans göstermek.

3.2. Verilerin Toplanması

Bu projenin etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'na, kurulun 16/12/2015 tarihinde yapılan 21 sayılı toplantısında verilmiştir. Tüm katılımcılar projeye katılma öncesinde sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve kendilerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Projenin verileri Ocak 2016-Temmuz 2016 arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış ve Hareket Nörolojisi kliniğinde ve İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Merkezi'nde toplanmıştır.

3.3. Araç-Gereçler

3.3.1. Klinik Değerlendirme Gereçleri

3.3.1.1. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR)

Başta Alzheimer demansı olmak üzere çeşitli demans türlerini evrelendirmek için geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir (Hughes, Berg, Danziger, Coben ve Martin, 1982). CDR bilişsel ve işlevsel performansı 6 temel başlıkta değerlendirir: Bellek, oryantasyon, yargılama ve problem çözme, ev dışındaki işlevsellik, ev yaşamı-hobiler ve kişisel bakımdır. Bu alanlara ait bilgiler hasta ve hasta yakınıyla yapılan görüşmeler

ile elde edilir (Morris, 1993). CDR puanı 0 ile 3 arasında olabilir ve daha yüksek puanlar demansın daha ileri evrelerine karşılık gelir. 0 puan normal yaşlılığa karşılık gelirken, 0.5 puan genellikle hafif/kuşkulu demans, 1 puan ise yine genellikle erken evre Alzheimer demansına karşılık gelir. Altı eksenin puanlarının toplamı toplam skoru oluşturur ve bu skor da işlevselliği değerlendirmek amacıyla kullanılabilir (Gürvit ve Baran, 2007).

3.3.1.2. Mini-Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental Status Examination, MMSE)

Bilişsel durumu hızlı ve kapsamlı olarak değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir tarama testidir (Folstein, Folstein ve McHugh, 1975). Oryantasyon, dikkat, bellek, dil ve görsel-mekansal becerilerin değerlendirildiği MMSE’de alınabilecek en yüksek skor 30’dur. Testin Türkçe adaptasyonu Güngen, Ertan, Eker, Yaşar ve Engin (2002) tarafından yapılmış ve Türk toplumu için demans tanısı açısından eşik değer 24 olarak önerilmiştir.

3.3.1.3. Kognitif Fonksiyon Enstrümanı (Cognitive Function Instrument, KFE)

Özellikle Alzheimer hastalığının prelinik evresinde olan ve bu nedenle de klinik bozulmaların görülmediği bireylerde bilişsel ve işlevsel alanlardaki en erken değişimleri saptayabilmek amacıyla geliştirilmiş bir değerlendirme aracıdır (Walsh, Raman, Jones ve Aisen, 2006). Envanterin biri katılımcının kendisi (katılımcı formu), diğeri de yakını (partner formu) tarafından doldurulan iki versiyonu vardır. Her iki versiyon on dörder sorudan oluşur ve katılımcılardan her soru için ”Evet”, ”Hayır” ya da ”Belki” cevaplarından birini işaretlemesi istenir.

Yapılan çalışmalar Kognitif Fonksiyon Enstrümanı’nın hem katılımcı hem de partner bildirimlerinin uzun süreli kognitif yıkımla anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (Amariglio ve ark., 2015; Li ve ark., 2017). Enstrümanın üç aylık süre için test-tekrar test güvenilirliği katılımcı formu için .76, partner formu için .78 olarak bulunmuştur (Li ve ark., 2017). Bu proje kapsamında enstrümanın İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi Birimi’nce Türkçeye çevrilmiş formu kullanılmıştır.

3.3.1.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği (Geriatric Depression Scale, GDÖ)

Yaşlı ve/veya demanslı popülasyon için özel olarak geliştirilmiş bir depresyon ölçeğidir (Yesavage ve ark., 1982). Ölçek 30 adet ”Evet”-”Hayır” şeklinde cevaplanabilecek sorudan oluşur ve hastanın kendisi tarafından ya da görüşme yoluyla

klinisyen tarafından doldurulabilir. Testin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Ertan, Eker ve Şar (1997) tarafından yapılmış ve depresyon için kesme puanı 14 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada GDÖ'den alınacak 14 puan bir dışlama kriteri olarak kullanılmıştır.

3.3.2. Nöropsikolojik Değerlendirme Bataryası

3.3.2.1. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-Gözden Geçirilmiş Versiyon (ACE-R)

Özellikle demans ve diğer nörodejeneratif hastalıkların değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş, temel bilişsel becerileri ölçmeye yarayan bir kâğıt-kalem testidir (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold ve Hodges, 2006)). ACE-R toplam 5 ana bilişsel alanı değerlendirir: dikkat ve konsantrasyon (18 puan), bellek (26 puan), sözel akıcılık (14 puan), dil (26 puan) ve görsel-mekânsal beceriler (16 puan). Ayrıca testin içinde bir Mini Mental Durum Değerlendirmesi de mevcuttur. Her bir bilişsel alanın skorları toplanarak genel bilişsel işlevselliğe dair bir skor elde edilir. Testten alınabilecek en yüksek skor 100'dür.

ACE-R'nin Türkçe adaptasyonu Yıldız (2011) tarafından yapılmıştır ve bu versiyonun hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer demansı hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırmakta duyarlı olduğu gösterilmiştir.

3.3.2.2. Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi (Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT)

Buschke (1984) tarafından özellikle Alzheimer tipi demansta (AD) görülen bellek kusurlarına duyarlı olarak geliştirilen bir episodik bellek testidir. Test her biri birer ipucuyla ilişkilendirilmiş 16 kelimenin ipuçları yardımıyla öğretilmesi ve daha sonra 3 oturumda serbest ve ipuçlu olarak geri getirilmesini içerir. Bu çalışmada testin tamamlanmasından 30 dk. sonra da katılımcılardan 16 kelimeyi serbest ve ipuçlu olarak geri getirmeleri istenerek uzun süreli bellek de test edilmiştir.

Yapılan güvenilirlik çalışmaları testin 3 ayrı formu için Cronbach alfa değerlerinin 0.85 ile 0.88 arasında değiştiğini göstermiştir (Grober, Ocepek-Welickson ve Teresei, 2009). FCSRT'nin sağlıklı bireylerle amnestik HKB ve AD'li bireyleri birbirinden ayırt edebildiği gösterilmiştir. Toplam serbest hatırlamada HKB tanısı için 24, AD'ye dönmesi beklenen HKB hastalarının belirlenmesi için ise 17 skorları kesme noktası olarak önerilmiştir (Grober, Sanders, Hall ve Lipton, 2000; Sarazin ve ark.,

2007). Bu projede testin İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü Nöropsikoloji Laboratuvarı'na yapılan çevirisi kullanılmıştır.

3.3.2.3. Sayı Menzili Testi

Wechsler tarafından geliştirilmiş ve daha sonra Wechsler Bellek Ölçeği'nin revize edilmiş versiyonuna (WMS-R) bir alt test olarak eklemiştir (Wechsler, 1987; akt. Karakaş, 2004). İleri ve geri sayı menzili olmak üzere iki koşuldan oluşur. İleri sayı menziline kişiye gittikçe artan uzunluktaki sayı dizilerini testörün okuduğu sırayla tekrarlaması istenir. İleri sayı menzilin uzunluğu 3 sayı ile başlar ve test edilen kişi aynı uzunluktaki bir diziyi arka arkaya iki kere başarılı bir şekilde tekrarlayamayınca kadar git gide artar. Geri sayı menziline ise katılımcılardan testörün söylediği sayı dizisini tersten, yani sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Geri sayı menziline dizinin uzunluğu 2 sayı ile başlar ve aynı şekilde katılımcı aynı uzunluktaki bir diziyi arka arkaya iki kere başarılı bir şekilde sıralayamayınca kadar devam eder. Her iki koşulda da sayılar 1 sayı/saniye hızında okunur. İleri sayı dizisinde alınabilecek en yüksek puan 8 iken, geri sayı dizisinde alınabilecek en yüksek puan 7'dir.

Genel olarak ileri sayı dizisi testinin genel dikkat süreçlerini, geri sayı dizisi testinin ise karmaşık dikkat ve çalışma belleğini değerlendirdiği düşünülür (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Testin Türkçe adaptasyonu Karakaş, Eski ve Başar (1997) tarafından yapılmıştır.

3.3.2.4. Sözel Akıcılık Testi

Yürütücü işlevlerle dil işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Testin temel olarak konuşma akıcılığı, dikkati sürdürme ve karmaşık dikkat becerilerini değerlendirir (Öktem, 2003). Testin yaygın olarak kullanılan 2 versiyonu vardır: leksikal akıcılık ve semantik akıcılık. Leksikal akıcılık görevinde katılımcıdan bir dakikalık süre içerisinde belirli bir harfle başlayan ve özel isim olmayan kelimeler üretmesi istenir. Testin orijinal versiyonunda bu görevde F, A ve S harfleri kullanılırken Türkçe versiyonda K, A ve S harfleri kullanılır (Tumaç, 1997). Testin semantik veya kategorik akıcılığı değerlendiren versiyonunda ise katılımcıdan yine bir dakika içinde bir semantik kategoriyle bağlantılı kelimeler üretmesi istenir. Bu semantik kategori genellikle hayvan kategorisidir (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Leksikal ve semantik akıcılık testlerinin Türkçe adaptasyonu ve norm çalışması Tumaç (1997) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada katılımcıların semantik ve leksikal akıcılık skorları

sırasıyla hayvan kategorisinde üretilen kelime sayısı ile K, A ve S harfleri için üretilen kelime sayısı toplamı olarak hesaplanmıştır.

3.3.2.5. Stroop Testi

Stroop (1935) tarafından yürütücü işlevler değerlendirilmek amacıyla geliştirilmiş bir testtir. Uzun yıllardır kullanılmakta olan bu testin geçerlilik ve güvenilirliği farklı çalışmalar tarafından gösterilmiştir (MacLeod,1991). Stroop testi Karakaş ve arkadaşları tarafından Türkçeye adapte edilmiştir (1999).

Günümüzde testin farklı versiyonları mevcuttur. Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılmakta olan versiyon uygulanmıştır. Bu versiyon 3 koşuldan oluşmaktadır. Birinci koşulda katılımcılardan bir dizi renkli dörtgenin rengini belirtmesi istenir. İkinci koşulda katılımcılardan yazıldığı mürekkebin rengiyle uyumlu olmayan renk isimlerini okumaları istenir. Renk-kelime enterferansı olarak da bilinen üçüncü koşulda ise katılımcılardan işaret ettikleri renk ile uyumsuz mürekkeple basılmış renk kelimelerini okumaları beklenir.

Renk adlandırma ve okuma koşulları bilgi işleme hızını değerlendirirken, renk-kelime enterferansı koşulu yürütücü işlevleri (özellikle çeldiricilerle baş etme ve enterferansa direnç gösterme becerilerini) değerlendirir (Öktem, 1994).

3.3.2.6. İz Sürme Testi (Trail Making Test, TMT)

Psikomotor hız, görsel tarama becerisi ve yürütücü işlevleri değerlendiren bir testtir (Reitan ve Wolfson, 1985). TMT iki ayrı koşuldan oluşur: Birinci koşulda (TMT-A), katılımcılardan A4 boyutunda bir sayfa üzerine dağılmış olan 25 sayıyı sırasıyla birleştirecek şekilde çizgiler çizmesi istenir. İkinci versiyonda (TMT-B) ise katılımcılardan yine aynı boyutta bir sayfa üzerine dağılmış sayıları ve harfleri bir sayı-bir harf olacak şekilde sıralı olarak (1-A, 2-B gibi) birleştirmesi istenir. Her iki koşul için testi tamamlama süresi ve yapılan hata sayısı ayrı olarak kaydedilir. Bu proje kapsamında TMT'nin İstanbul Üniversitesi İstanbul tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılan versiyonu kullanılmıştır.

3.3.2.7. Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test, BNT)

Dil becerilerinden bakarak adlandırma veya konfrontasyon adlandırması becerisini değerlendiren bir testtir (Kaplan, Goodglass ve Weintraub, 1983). Testte,

siyah-beyaz olarak çizilmiş ve dildeki sıklığına göre kolaydan zora doğru sıralanmış 60 nesne veya varlık ayrı birer sayfada yer alır ve katılımcılardan her bir sayfada gördükleri nesne veya varlığı adlandırması istenir. Adlandırma güçlüğü yaşanması halinde katılımcıya önce semantik (ne olduğu veya ne işe yaradığı), sonra da fonemik (ilk hecesi) ipucu verilir. Testin sonunda katılımcının kendiliğinden, fonemik ve semantik ipucuyla adlandırdığı ve hiç adlandıramadığı unsur sayısı ayrı ayrı kaydedilir. Bu projede BNT'nin İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Laboratuvarı'na oluşturulan 31 maddelik kısaltılmış versiyonu kullanılmıştır.

3.3.2.8. Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Facial Recognition Test, BFR)

Benton ve van Allen (1968) tarafından geliştirilen, görsel sistemin ventral ("ne") yolunun değerlendirildiği bir testtir. Orijinal test 22 maddeden oluşur. Her sayfanın üst kısmında bir insan yüzü fotoğrafı bulunur. İlk 6 madde boyunca katılımcılardan sayfanın üst kısmındaki fotoğrafın aynısını sayfanın altı kısmında 6 fotoğraf arasından seçmesi istenir. Kalan maddelerde ise her sayfada sayfanın üst kısmında fotoğrafı verilen yüze ait aşağıdaki 6 fotoğraf arasından 3 fotoğraf seçmesi istenir. Testten alınabilecek en yüksek puan 54'tür. 38 ve altındaki puanlar yüz tanıma sisteminde bozulmayı işaret eder. Bu çalışmada testin 13 maddelik kısa formu kullanılmıştır. BNT'nin Türk popülasyonu için normları Keskinlik (2008) tarafından oluşturulmuştur.

3.3.2.9. Çizgi Yönü Belirleme Testi (Judgment of Line Orientation, JLO)

Benton, Varney ve Hamsher (1978) tarafından geliştirilen, görsel sistemin dorsal ("nerede") yolunu değerlendiren bir testtir. Testin başında 5 maddeden oluşan bir deneme uygulaması yapılır. Teste devam edilebilmesi için katılımcının bu 5 maddenin en az ikisine doğru cevap vermesi gerekir. Esas testte ise, katılımcıların her bir sayfadaki iki çizginin yönünü belirtmesini gerektiren 30 madde yer alır. Bir sayfadaki her iki çizginin de oryantasyonunu doğru değerlendiren katılımcıya 1 puan verilir. Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur. Testin Türkçe normları BİLNOT bataryası kapsamında Karataş ve arkadaşları (2004) tarafından oluşturulmuştur.

Nöropsikolojik değerlendirmede kullanılan testlerin tam listesi ve değerlendirdikleri bilişsel alan Tablo 3-1'de verilmiştir.

Tablo 3-1: Nöropsikolojik Testler ve Değerlendirdikleri Bilişsel Alanlar

Değerlendirilen Bilişsel Alan				
	<i>Episodik Bellek</i>	<i>Dikkat & Yürütücü İşlevler</i>	<i>Dil</i>	<i>Görsel-Mekansal İşlevler</i>
Uygulanan Testler	- Serbest ve Seçici İpuçlu Hatırlatma Testi (FCSRT)	- Düz sayı menzili - Ters sayı menzili - Semantik Akıcılık - Leksikal Akıcılık (KAS harfleri) - Stroop Testi - İz Sürme Testi (TMT)	- Boston Adlandırma Testi (BNT)	- Benton Yüz Tanıma Testi (BFR) - Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (JLO)

3.3.3. Kişilik Değerlendirme Araçları

3.3.3.1. Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (Affective Neuroscience Personality Scale, ASKÖ)

Davis, Panksepp ve Normansell (2003) tarafından geliştirilmiştir. Kişiliği nöral temelleri bilinen 6 temel afekt üzerinden ölçmeyi amaçlar. Üçü pozitif, üçü negatif olan bu 6 afekt OYUN, ARAYIŞ, SEVGİ, KORKU, ÖFKE ve ÜZÜNTÜ'dür. Davis, Panksepp ve Normansell (2003) ASKÖ'ye insanlara özgü olan ve en üst düzey insani duygu olduğu düşünülen "Maneviyat" (Spirituality) alt ölçeğini eklemişlerdir. Maneviyat yaşamın anlamını arama, kendini evrenle bir ve bütün hissetme ve iç huzur arayışı gibi durumları içerir. Maneviyat'ın da katılmasıyla birlikte ASKÖ'de 7 alt ölçek yer almaktadır.

ASKÖ katılımcıların kendilerini 4'lü Likert tipi ölçek üzerinden değerlendirildiği 110 maddeden oluşur. Daha sonra her bir katılımcının 7 alt ölçek için skoru hesaplanır.

Testin orijinal formunun alt ölçeklerinin Cronbach alfa ile değerlendirilen güvenilirlik bulgularının .65 ile .86 arasında değiştiği bulunmuştur. Çakışmalı geçerliliğin belirlenmesi amacıyla alt ölçek puanları ile NEO Beş Faktör Kişilik Envanteri (Costa ve McCrae, 1992) alt ölçek puanları arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buradan elde edilen değerlerin de .24 ile .75 arasında olduğu gösterilmiştir.

ASKÖ'nün Türkçe için çeviri ve adaptasyon çalışması Özkarar-Gradwohl ve arkadaşları (2014) tarafından yapılmıştır. Türkçe versiyonun Cronbach alfa güvenilirlik değerlerinin .55 ve .78 arasında olduğu gösterilmiştir. NEO 5 Faktör Kişilik Ölçeği ile yapılan çakışmalı geçerlilik analizleri sonucu elde edilen tüm korelasyonların anlamlı olduğu ve .18 ile .56 arasında değiştiği görülmüştür.

3.3.3.2. Tematik Algı Testi (Thematic Apperception Test, TAT)

Murray (1943) tarafından geliştirilmiş projektif bir kişilik değerlendirme aracıdır. Testin geliştirilmesinin temel amacı kişiliğe dair sadece kategorik bir değerlendirmeden ziyade bilinçdışındaki duygu, ihtiyaç, fantezi ve çatışmaları da içeren daha zengin bir bakış açısına sahip olmaktır.

TAT'nin orijinal versiyonunda üzerinde çeşitli resimlerin olduğu 19 kart ve 1 boş kart bulunur. Bazı temaların cinsiyetler arası fark gösterebileceği düşünüldüğünden kartların bazılarının kadınlar ve erkekler için olmak üzere iki versiyonu vardır. Kişilere her kartla ilgili bir hikaye anlatmaları istenir. Hikayede o sırada resimde ne olduğu, oradaki karakterlerin ne düşündükleri ve hissettikleri, öncesinde ne olmuş olabileceği ve sonrasında ne olacağının belirtilmesi beklenir. Eğer katılımcı bu detaylardan birini unutursa testör bunları tekrar hatırlatır. Testte herhangi bir zaman kısıtlaması yoktur.. Bir takım skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmışsa da (örn. Bellak, 1954) TAT'nin yaygın olarak kabul görülen objektif bir değerlendirme sistemi bulunmamaktadır. Katılımcıların cevapları kelimesi kelimesine kaydedilir ve daha sonra içerik analizine tabi tutularak altta yatan projektif temalar ve genel kişilik örgütlenmesi belirlenmeye çalışılır Bu çalışmada TAT'nin 10 kartlık daha kısa bir versiyonu kullanılmıştır. Kadın katılımcılara sırasıyla 1, 2, 3BM, 4, 5, 6GF, 7GF, 9GF, 10 ve 13MF kartları, erkek katılımcılara ise yine sırasıyla 1, 2, 3BM, 4, 5, 6BM, 7BM, 8BM, 10 ve 13MF kartları gösterilmiştir.

TAT'nin güvenilirlik bulguları değişkendir. Murray (1943) TAT cevaplarının kişinin o anki duygusal durumuna oldukça bağımlı olduğunu, bu yüzden yüksek test-tekrar test güvenilirliği beklenmemesi gerektiğini belirtmiştir. TAT'nin iç tutarlılık değerlerinin ise .84'e kadar çıkabildiği görülmüştür (Gruber ve Kreuzpointner, 2013). Meyer (2004) TAT'nin güvenilirlik ve geçerlilik bulgularını derlediği bir meta analiz çalışması sonucu TAT'nin güvenilirlik bulgularının aynı yaklaşımdaki diğer kişilik testleriyle benzer boyutlarda olduğunu göstermiştir.

3.4. Nörogörüntüleme

Nörogörüntüleme verileri İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Merkezi'nde bulunan Philips 3 Tesla MR cihazı (Achieva, Philips, Hollanda) ile 32 kanallı SENSE kafa bobini kullanılarak toplanmıştır.

3.4.1. Yüksek Çözünürlüklü Anatomik Görüntüleme

Yapısal görüntüleme kapsamında T1 ve T2 ağırlıklı anatomik görüntüleme yapılmıştır. Bu anatomik görüntüleme bulguları düşük çözünürlüklü dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) verilerinin ortak uzaya taşınması (normalizasyon) sürecinde, tanı gruplarının ayrılması sürecinde ve de araştırmaya katılan katılımcıların çalışmadan dışlanmasını gerektirecek herhangi bir anatomik anormallik ya da lezyonunun bulunup bulunmadığının tespit edilmesinde kullanılmıştır.

3.4.2. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (rs-fMRG)

Beynin dinlenme durumu sırasında kandaki oksijen seviyesine dayalı (Blood Oxygen Level Dependent-BOLD) sinyallerinin zamansal değişimlerine bağlı bir manyetik rezonans görüntüleme şeklidir. Dinlenme durumu içrek bağlantısallık ağlarının (intrinsic connectivity networks) görüntülenmesinde kullanılmıştır.

Fonksiyonel imajlar T2 ağırlıklı eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging, EPI) sekansı ile aksiyel düzlemde ve anterior-posterior komisür hizalı olarak kaydedilmiştir. Kayıt süresi 15 dakikadır. TR = 3000 ms, TE = 30 ms, yatış açısı 80°, aksiyel kesit sayısı 48, kesit kalınlığı 3.33 mm (boşluksuz), vokselle boyutu 3.33 mm³ izotropik, FOV = 212 X 198.75 mm, veri toplama matrisi ise 64 X 59 olarak belirlenmiştir.

Tüm katılımcıların dinlenme durumu fMRG kayıtları gözler kapalı olarak çekilmiştir. Katılımcılara kayıt süresi boyunca gözlerini kapalı tutmaları, uyumamaları ve belirli bir şey düşünmemeleri yönünde yönerge verilmiştir.

3.5. Araştırma Prosedürü (İşlem)

Araştırma prosedürü şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

Araştırmaya katılmaya gönüllü olan katılımcılar önce sözlü olarak bilgilendirilmişler, daha sonra her biri yazılı bilgilendirilmiş onam formunu okumuş ve imzalamışlardır. Daha sonra her katılımcı klinik değerlendirme için İstanbul

Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Davranış Nörolojisi'ndeki bir nöroloğa yönlendirilmiştir. Klinik değerlendirme sırasında genel nörolojik muayeneye ek olarak CDR, MMSE, KFE ve GDÖ uygulanmıştır. Bu değerlendirme sonrasında CDR skoru "0" olan katılımcılar SBB, "0.5" olan katılımcılar aHKB, "1" olan katılımcılar ise erken evre AD olarak nitelendirilmişlerdir. Daha sonra katılımcılara yapısal ve fonksiyonel MR çekimi için randevu verilmiştir. MR çekiminden sonra yine başka bir tarihte detaylı nöropsikolojik değerlendirme ve kişilik değerlendirilmesi yapılmıştır. Tüm veriler elde edildikten sonra klinik değerlendirme, nöropsikolojik değerlendirme ve yapısal MR sonuçları göz önüne alınarak katılımcılara nörolojik muayene sonucu verilen tanıları tekrar kontrol edilmiştir. Ayrıca her bir katılımcıya tüm veriler elde edildikten sonra geri bildirim verilmiş, tedavi ya da takip gerektiren vakalar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi Polikliniği'ne yönlendirilmiştir.

3.6. Verilerin Analizi

3.6.1. Nöropsikolojik Testler ile Kişilik Testlerinin İstatistiksel Analizi

Nöropsikolojik testler ile klinik testlerin analizinde gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normalliğin sağlanmadığı ya da uç değerlerin (outlier) olduğu durumlarda ise Kruskal-Wallis kullanılmıştır. Tek yönlü ANOVA'nın kullanıldığı karşılaştırmada post-hoc analizler Scheffe testiyle yapılmıştır. Kruskal-Wallis testinin kullanıldığı analizlerde ise post-hoc amaçlı ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testiyle yapılmıştır. Tüm analizlerde p değeri .05 olarak alınmıştır.

3.6.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüme Verilerinin Analizi

3.6.2.1. Ön İşleme (Preprocessing)

Ön işlemlenin amacı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) sonucu elde edilen verilerden ilgilenilmeyen değişkinliğin çıkarılması, katılımcıların verileri arasında standardizasyonun sağlanması ve verilerin daha ileri analiz için hazırlanmasıdır. Bu projenin ön işleme işlemi MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında geliştirilen SPM (Statistical Parametric Mapping, İstatistiksel Parametrik Haritalama) (Friston ve ark., 1995) yazılımının 8. sürümü vasıtasıyla yapılmıştır.

Ön işleme her bir katılımcının verileri için ayrı ayrı yapılmıştır. Orijinal olarak DICOM formatında kaydedilmiş olan fMRG verileri daha sonra “NIfTI” formatına çevrilmiştir. Ön işleme analizinin aşamaları sırasıyla şu şekildedir:

Yeniden hizalama (Realignment): MR kaydı sırasında olmuş olabilecek kafa hareketlerinin etkisini en aza indirmek ve hareket kaynaklı artefaktları düzeltmek için yapılır. Yeniden hizalama sırasında her katılımcının kayıt süresince her 3 ekseninde meydana gelmiş olan kafa hareketlerini gösteren translasyon ve rotasyon grafikleri oluşturulur. Bu çalışmada bu grafiklerde pozitif veya negatif yönde 3 mm’yi geçen translasyon veya rotasyon hareketinin bulunduğu veriler analiz dışı bırakılmıştır.

İşlevsel-yapısal bağdaştırma (Coregistration): Düşük çözünürlükle dinlenme durumu fMRG görüntüleriyle yüksek çözünürlüklü anatomik görüntünün çakıştırılmasını içeren bir işlemdir. Böylelikle normalizasyon aşaması sırasında dinlenme durumu fMRG verileri ile bütünleştirilen anatomik verilerin yüksek çözünürlüğünden faydalanılması sağlanır.

Bölütleme (Segmentation): Anatomik görüntünün gri madde, ak madde ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) olmak üzere 3 kısma ayrılması işlemidir. Bölütleme sırasında normalizasyon işleminde kullanılacak olan transformasyon matrisi elde edilir.

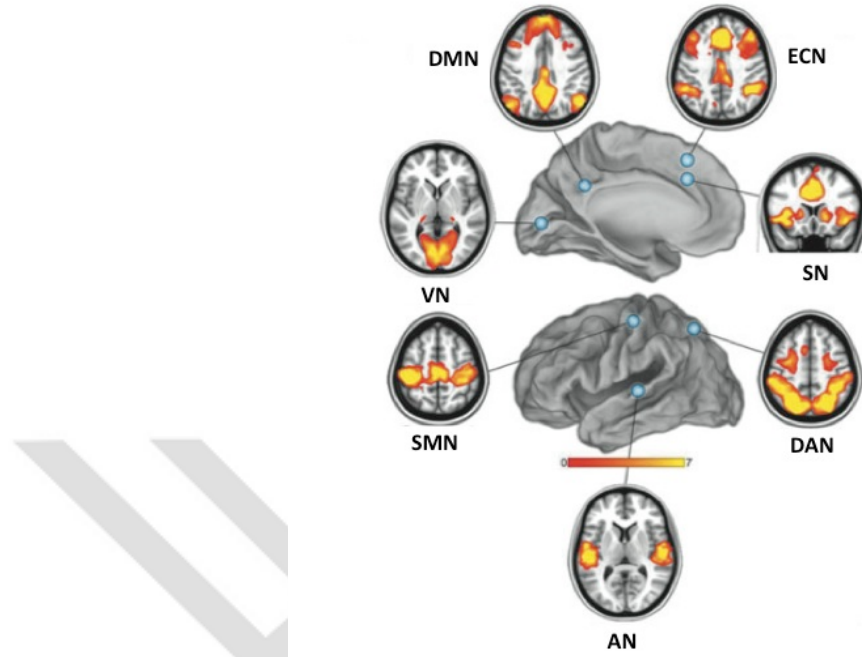
Normalizasyon (Normalization): Normalizasyon aşamasında katılımcıların dinlenme durumu fMRG ve anatomik verilerinin natif uzaydan standard uzaya taşınması gerçekleştirilir. Bu çalışma verilerinin normalizasyonu Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute, MNI) tarafından oluşturulmuş olan ICBM152 şablonu baz alınarak ve 3x3x3 mm ile yeniden örneklenerek yapılmıştır.

Yumuşatma (Smoothing): Bu aşama dinlenme durumu fMRG verilerindeki her bir vokselin komşusundaki voksellerden alınan ağırlıklı ortalamaların uygulanması ile yumuşatılmasını içerir. Buradaki hedef sinyal-gürültü oranının artırılması ve mekansal hataların azaltılmasıdır.

3.6.2.2. İçrek Bağlantısallık Ağlarının Ayrıştırılması

İçrek bağlantısallık ağları MATLAB programında çalışan GIFT (Group ICA fMRI Toolbox) paketindeki bağımsız bileşen analizi (Independent Component Analizi, ICA) (Calhoun ve ark., 2001) ile ayrıştırılmıştır. Bu ayrıştırmanın sonucunda 30 bileşen

elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşenler literatürde belirlenmiş içrek fonksiyonel bağlantısallık ağlarına (Bkz. Şekil 3-1) uygunluğu değerlendirilerek adlandırılmıştır.



Şekil 3-1: İçrek fonksiyonel bağlantısallık ağları (Raichle, 2011'den değiştirilerek alınmıştır.)

DMN: olağan durum ağı (default mode network), VN: görsel ağ (visual network), SMN: somatomotor ağ (somatomotor network), AN: işitsel ağ (auditory network), DAN: dorsal dikkat ağı (dorsal attention network), SN: dikkat çekerlik ağı (salience network), ECN: yürütücü kontrol ağı (executive control network).

3.6.2.3. İçrek Bağlantısallık Ağlarının Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

GIFT analizi sonucu elde edilen 30 bağımsız bileşen verilerinden ikili (dual) regresyon metoduyla her katılımcının bağımsız bileşen değeri hesaplanmıştır. Bağımsız bileşen analizi modelden bağımsız bir metod olması nedeniyle içrek bağlantısallık ağlarına ek olarak sistemden kaynaklı artefaktları da bileşen olarak tanımlamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada elde edilen 30 bileşenden artefakt olarak nitelendirilen 11'i analiz dışı bırakılmıştır. Daha sonra her katılımcı için kalan 19 bileşenin her birine ait ekspresyon skorları elde edilmiştir. Ekspresyon skorları tüm grup temelli analizde elde edilen içrek bağlantısallık ağı bileşenlerinin her bir katılımcının bireysel bileşenlerinde ne derece temsil edildiğini gösterir (Gruner ve ark., 2014). Burada matris yapısındaki grup bileşenleri ve bireysel bileşenler vektör yapısındaki Öklidyen boylarına bölünmek suretiyle normalize edilmiştir. Daha sonra bireysel bileşenlerle grup bileşenlerinin iç

arpımı yoluyla her bireye ait bağlantısallık ağlarını temsil eden ekspresyon skorları elde edilmiştir

Ekspresyon skorlarının bazılarının normal dağılmaması ve u değerler (outlier) içermesi nedeniyle gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. Post-hoc analizi amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Fonksiyonel MR verilerinin kişilik testleriyle ilişkileri Spearman korelasyonu kullanılarak yapılmıştır. Hem gruplar arası karşılaştırmalarda hem de korelasyon analizlerinde anlamlılık (p) değeri .05 olarak alınmıştır. Son olarak tanı gruplarını yordayan MR ve kişilik testlerine dair değişkenlerin belirlenmesi amacıyla ileri koşullu ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Örneklemen Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma örneklemini 80 katılımcıdan oluşmuştur. Bunlardan 32'si sübjektif bellek bozukluğu (SBB), 31'i amnestik hafif kognitif bozukluk (aHKB) ve 17'si ise erken evre Alzheimer demansı (AD) tanısı almıştır. Örneklemen genel yaş ortalaması 63.88 ($SS = 8.57$), ortalama eğitim süresi 12.38 ($SS = 5.04$) yıldır. Çalışmada toplamda 39 kadın, 41 erkek katılımcı yer almıştır.

Çalışma grupları arasında yapılan Kruskal-Wallis analizleri gruplar arasında yaş ($\chi^2(2) = 12.57, p = .002$) ve eğitim süresi ($\chi^2(2) = 23.63, p = .000$) açısından anlamlı düzeyde farklılıklar olduğunu göstermektedir. Buna göre erken evre AD grubundaki katılımcılar hem SBB grubundan ($U = 105.50, p = .000$) hem de aHKB grubundan ($U = 157, p = .022$) daha yaşlıdır. Ayrıca SBB grubunun eğitim düzeyi aHKB ($U = 239, p = .000$) ve AD ($U = 58.50, p = .000$) gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksektir. Cinsiyet dağılımı açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır; $\chi^2(2) = .64, p > .05$ (Bkz. Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Örneklemen Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik Özellikler	Gruplar				p^*
	Toplam (n=80)	SBB (n=32)	aHKB (n=31)	Erken AD (n=17)	
Ortalama yaş (SS)	63.88 (8.57)	60.50 (6.75)	63.90 (8.37)	70.18 (8.81)	.002 (SBB=aHKB<AD)
Ortalama Eğitim Yılı (SS)	12.38 (5.04)	15.69 (3.62)	10.81 (4.99)	9.00 (3.81)	.000 (SBB>aHKB=AD)
Cinsiyet (%)					
Kadın	48.75	53.12	48.39	41.18	.727
Erkek	51.25	46.88	51.61	58.82	

SBB: Sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.

* $p < .05$ seviyesinde anlamlı olan p değerleri koyu renkle gösterilmiştir.

Tablo 4-2'de örneklemen klinik özellikleri verilmiştir. Klinik özellikler açısından bakıldığında üç grup arasında MMSE skorları açısından anlamlı bir fark bulunmuştur; $\chi^2(2) = 43.302, p = .000$. Buna göre SBB grubunun ortalama MMSE skoru hem aHKB grubundan ($U = 171.50, p = .000$) hem de erken evre AD grubundan ($U = 8.50, p = .000$) anlamlı derecede daha yüksektir. aHKB grubunun ortalama MMSE skoru da AD grubuna göre daha yüksek bulunmuştur, $U = 76.50, p = .000$. Depresyon skorlarını

karşılaştırmak için kullanılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları da istatistiksel olarak anlamlıdır, $F(2,68) = 6.689$, $p = .002$. Scheffe testi kullanılarak yapılan post-hoc analizleri göre SBB grubunun ortalama depresyon skorunun hem aHKB ($p = .012$) hem de AD grubuna ($p = .011$) göre daha düşük olduğunu göstermiştir. aHKB ve AD grupları arasında ise depresyon skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > .05$)

Tablo 4-2: Örneklemenin Klinik Özellikleri

Ortalama Klinik Değerlendirme Skorları (SS)	Gruplar				p^*
	Toplam (n=80)	SBB (n=32)	aHKB (n=31)	Erken AD (n=17)	
MMSE	27.67 (2.94) (n=78)	29.57 (0.63) (n=30)	27.94 (1.75)	23.82 (3.56)	.000 (SBB>aHKB>AD)
GDÖ	7.24 (5.87) (n=71)	4.26 (3.92) (n=27)	8.72 (6.28) (n=29)	9.73 (6.05) (n=15)	.002 (SBB<aHKB=AD)
KFE-KB	3.97 (2.83) (n=72)	2.30 (1.95) (n=28)	4.48 (2.93) (n=29)	6.07 (2.34) (n=15)	.000 (SBB<aHKB=AD)
KFE-ÇPB	4.09 (3.37) (n=67)	1.90 (2.34) (n=26)	4.10 (2.78) (n=25)	7.63 (2.62) (n=16)	.000 (SBB<aHKB<AD)
KFE-Toplam	8.10 (5.70) (n=65)	4.06 (3.71) (n=25)	8.68 (4.71) (n=25)	13.87 (4.64) (n=15)	.000 (SBB<aHKB<AD)

SBB: Sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı, MMSE: Mini-Mental Durum Muayenesi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, KFE-KB: Kognitif Fonksiyon Enstrümanı-Katılımcı Bildirimi, KFE-ÇPB: Kognitif Fonksiyon Envanteri-Partner Bildirimi.

** $p < .05$ seviyesinde anlamlı olan p değerleri koyu renkle gösterilmiştir.*

Kruskal-Wallis testiyle analiz edilen Kognitif Fonksiyon Enstrümanı bulguları üç grubun katılımcı bildirimi (KFE-KB), partner bildirimi (KFE-ÇPB) ve toplam skor açısından anlamlı derecede farklılaştığını göstermiştir (sırasıyla $\chi^2(2) = 21.263$, 27.543 ve 28.088, $p = .000$). SBB grubunun ortalama KFE-KB skoru hem aHKB grubundan ($U = 213$, $p = .002$) hem de AD grubundan ($U = 45$, $p = .000$) anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. aHKB grubuyla AD grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > .05$). Partner bildirimi skorlarına bakıldığında benzer biçimde SBB grubunun skorlarının aHKB ($U = 172$, $p = .004$) ve AD gruplarına ($U = 26.50$, $p = .000$) göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Bu kategoride aHKB grubu ile AD gruplarının skorları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır; $U = 69.50$, $p = .000$. Son olarak KFE toplam skorlarına bakıldığında SBB grubunun skorlarının aHKB ($U = 133$, $p = .000$) ve AD gruplarına ($U = 24.50$, $p = .000$) göre daha düşük olduğu,

aHKB grubunun skorunun da AD grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlenmiştir, $U = 72, p = .001$.

4.2. Nöropsikolojik Değerlendirme Bulguları

Tablo 4-3'te örneklemin nöropsikolojik test bulguları verilmiştir. Dikkat ve yürütücü işlevi değerlendiren testlerden düz sayı menzili testi skorları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde farklılaşmıştır; $\chi^2(2) = 8.409, p = .015$. SBB grubunun düz sayı menzili hem aHKB grubundan ($U = 310.50, p = .011$) hem de AD grubundan ($U = 162.50, p = .024$) daha yüksek bulunmuştur. aHKB ve AD grupları arasında ise düz sayı menzili skorları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > .05$). Grupların ters sayı menzili skorlarının da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür $\chi^2(2) = 27.889, p = .000$. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan post-hoc analizleri SBB grubunun ters sayı menzili skorunun hem aHKB ($U = 286, p = .004$) hem de AD gruplarından ($U = 36.50, p = .000$) daha yüksek olduğunu; aHKB grubunun skorunun da AD grubundan daha yüksek olduğunu ($U = 128.50, p = .002$) göstermiştir. Üç grubun sözel akıcılık testlerinden semantik akıcılık testi açısından karşılaştıran Kruskal-Wallis testinin sonucu istatistiksel olarak anlamlıdır; $\chi^2(2) = 28.935, p = .000$. SBB grubunun semantik akıcılığı aHKB ($U = 235.50, p = .002$) ve AD ($U = 30, p = .000$) gruplarından anlamlı düzeyde daha iyidir. aHKB grubunun semantik akıcılık skoru da AD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir; $U = 112, p = .001$. Bir diğer sözel akıcılık alanı olan leksikal akıcılıkta da yine gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur; $\chi^2(2) = 29.514, p = .000$. Post-hoc analizlere göre SBB grubunun leksikal akıcılık skoru aHKB ($U = 154, p = .000$) ve AD gruplarına ($U = 52.50, p = .000$) göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ancak aHKB ve AD grupları arasında leksikal akıcılık açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > .05$). Gruplar Stroop testindeki enterferans süreleri açısından birbirlerinden anlamlı düzeyde farklılaşmıştır; $\chi^2(2) = 12.734, p = .002$. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan post-hoc analizleri SBB grubunun enterferans süresinin aHKB ve AD gruplarından anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu göstermiştir (sırasıyla $U = 244.50, p = .002$ ve $U = 70, p = .010$). Her üç tanı grubunun İz sürme testinin (TMT) A formunu bitirme süreleri açısından karşılaştırıldığı Kruskal-Wallis testinin sonucu da anlamlıdır; $\chi^2(2) = 26.864, p = .000$. İkili karşılaştırmalar SBB grubunun bu testi tamamlama süresinin aHKB ($U = 173, p = .000$); ve AD ($U = 41, p = .000$) gruplarına göre daha kısa

olduğunu, aHKB grubunun da performansının AD grubundan daha iyi olduğunu göstermiştir; $U = 110$, $p = .016$. Her üç grubun İz sürme testi B formunu bitirme sürelerinin karşılaştırıldığı Kruskal-Wallis testi sonucu da anlamlı çıkmıştır; $\chi^2(2) = 11.074$, $p = .004$. SBB grubu bu testi aHKB grubuna göre anlamlı düzeyde daha kısa sürede bitirmiştir; $U = 214.50$, $p = .001$. Son olarak TMT B testini bitirmek için harcanan zamandan TMT A testini bitirmek için harcanan zamanın çıkarılmasıyla elde edilen TMT fark skoru açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür; $\chi^2(2) = 6.503$, $p = .039$. Bu skorun aHKB grubunda SBB grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur; $U = 260$, $p = .013$. AD grubundan TMT B testini tamamlayabilen çok az kişi olduğu için bu grup TMT B ve TMT fark skorları açısından ikili karşılaştırmalara dahil edilmemiştir.

Belleğin değerlendirildiği Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi'nde (FCSRT) Kruskal-Wallis testiyle değerlendirilen toplam serbest hatırlama skoru gruplar arasında anlamlı derecede farklılaşmıştır; $\chi^2(2) = 57.115$, $p = .000$. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan post-hoc analizleri SBB grubunun toplam serbest hatırlama skorunun hem aHKB ($U = 33.50$, $p = .000$) hem de AD ($U = 2$, $p = .000$) gruplarından, aHKB grubunun skorunun da AD grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir ($U = 64$, $p = .000$). Gruplar arasındaki fark toplam serbest hatırlama puanı açısından da anlamlı bulunmuştur; $\chi^2(2) = 52.282$, $p = .000$. Post-hoc analizlerine göre SBB grubunun toplam serbest hatırlama performansı hem aHKB ($U = 57.50$, $p = .000$) hem de AD ($U = 3.50$, $p = .000$) gruplarından daha iyidir. Yine aHKB grubunun da toplam serbest hatırlama skoru AD grubuna göre daha yüksek bulunmuştur; $U = 75.50$, $p = .000$. İpucu indeksi skorları da gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılaşmaktadır; $\chi^2(2) = 43.126$, $p = .000$. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında yine SBB grubunun ortalama skorunun aHKB ($U = 109$, $p = .000$) ve AD gruplarına ($U = 12.50$, $p = .000$) göre daha yüksek olduğu ve aHKB grubunun ortalama skorunun da AD grubundan daha yüksek olduğu ($U = 99.50$, $p = .001$) görülmüştür.

Tablo 4-3: Örneklemin Nöropsikolojik Test Bulguları

Bilişsel Alan	Gruplar					
	Ortalama NPT Skorları (SS)	Toplam (n=79)	SBB (n=31)	aHKB (n=31)	Erken AD (n=17)	p*
Dikkat & Yürütücü İşlevler	Düz sayı menzili	5.70 (1.08)	6.13 (1.12)	5.45 (0.85)	5.35 (1.17)	.015 (SBB>aHKB=AD)
	Ters sayı menzili	4.06 (1.20)	4.81 (1.11)	3.90 (1.01)	3.00 (0.71)	.000 (SBB>aHKB>AD)
	Semantik akıcılık	18.44 (6.83) (n=78)	22.77 (5.95) (n=30)	17.71 (5.97)	12.12 (3.89)	.000 (SBB>aHKB>AD)
	Leksikal akıcılık	39.92 (18.88) (n=78)	54.30 (15.30) (n=30)	33.68 (14.67)	25.94 (14.73)	.000 (SBB>aHKB=AD)
	Stroop (sn.)	58.36 (31.92) (n=70)	42.77 (15.59)	64.28 (28.94) (n=29)	89.50 (48.69) (n=10)	.002 (SBB<aHKB=AD)
	TMT_A (sn.)	65.97 (79.32) (n=73)	38.37 (13.55) (n=30)	59.21 (21.93) (n=29)	139.14 (160.56) (n=14)	.000 (SBB<aHKB<AD)
	TMT_B (sn.)	117.53 (59.09) (n=64)	89.63 (39.41) (n=30)	140.50 (61.84) (n=28)	149.83 (73.91) (n=6)	.004 (SBB<aHKB)
Bellek	TMT_B-A (sn.)	68.58 (46.58) (n=64)	51.27 (31.14) (n=30)	82.61 (51.83) (n=28)	89.67 (61.38) (n=6)	.039 (SBB<aHKB)
	FCSRT serbest hatırlama	20.89 (10.14) (n=78)	30.07 (5.35)	18.52 (4.72)	7.69 (7.39) (n=16)	.000 (SBB>aHKB>AD)
	FCSRT toplam hatırlama	337.46 (10.42) (n=77)	45.20 (2.61) (n=30)	37.36 (4.83)	23.13 (12.28) (n=16)	.000 (SBB>aHKB>AD)
Dil	FCSRT ipucu indeksi	0.68 (0.22) (n=77)	0.86 (0.11) (n=30)	0.65 (0.13)	0.41 (0.23) (n=16)	.000 (SBB>aHKB>AD)
	Adlandırma	28.95 (2.66) (n=75)	30.50 (0.69) (n=28)	28.58 (2.28)	26.94 (3.80) (n=16)	.000 (SBB>aHKB=AD)
	Yüz tanıma	46.07 (6.76) (n=77)	49.19 (3.07)	44.61 (9.05)	42.60 (3.60) (n=15)	.000 (SBB>aHKB>AD)
Görsel-Mekansal İşlevler	Çizgi yönü belirleme	21.91 (6.84) (n=69)	25.00 (3.89)	19.59 (7.44) (n=27)	18.91 (8.62) (n=11)	.004 (SBB>aHKB=AD)

SBB: Sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı, TMT_A: İz Sürme Testi A formu, TMT_B: İz Sürme Testi B formu, FCSRT: Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi.

*p<.05 seviyesinde anlamlı olan p değerleri koyu renkle gösterilmiştir.

Yapılan Kruskal-Wallis testi grupların dil becerilerinden adlandırma becerisini değerlendiren Boston Adlandırma Testi'ndeki toplam hatırlama skorları açısından anlamlı düzeyde farklılaştığını göstermiştir; $\chi^2(2) = 19.548, p = .000$. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan post-hoc analizleri SBB grubunun adlandırma puanının hem aHKB ($U = 235.50, p = .001$) hem de AD gruplarına ($U = 57.50, p = .000$) göre daha

yüksek olduğunu göstermiştir. aHKB ve AD grupları arasında ise adlandırma performansları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > .05$).

Görsel-mekansal becerilerden “ne” yolunun değerlendirildiği yüz tanıma testi performansları açısından gruplar arasında anlamlı derecede fark bulunmuştur; $\chi^2(2) = 23.480$, $p = .000$. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında SBB grubunun skorunun aHKB ($U = 260$, $p = .002$) ve AD gruplarından ($U = 43$, $p = .000$) daha yüksek olduğu; aHKB grubunun da yine bu testten AD grubuna kıyasla daha iyi performans gösterdiği görülmüştür; $U = 127$ $p = .013$. Bu alandaki bir diğer test olan, “nerede” yolunu değerlendiren Çizgi Yönü Belirleme Testi performansları açısından da üç grup arasındaki fark marjinal düzeyde anlamlıdır; $\chi^2(2) = 11.253$, $p = .004$. Yapılan ikili karşılaştırmalar sadece SBB grubuyla aHKB ve AD grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (sırasıyla $U = 229.50$, $p = .003$ ve $U = 84$, $p = .013$).

4.3. Kişilik Özelliklerine Dair Bulgular

4.3.1. Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği Bulguları

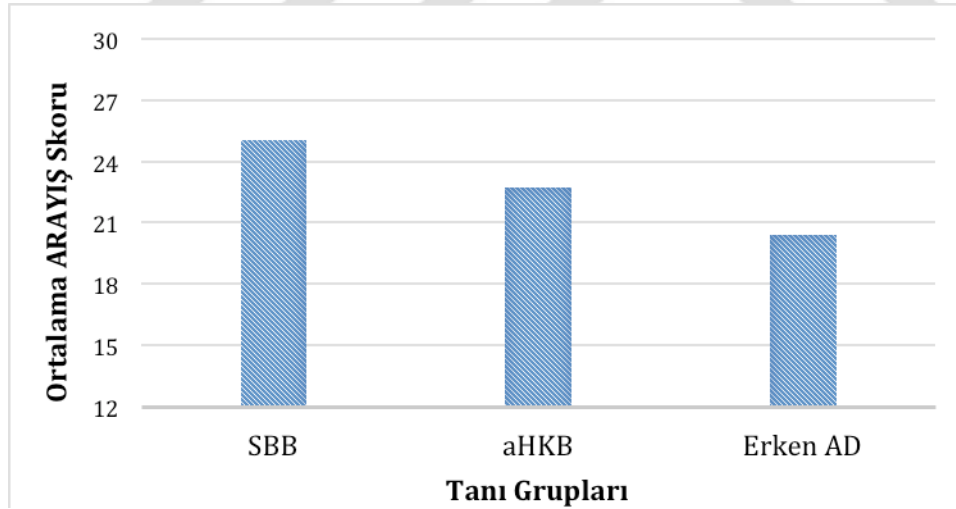
Grupların Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) ortalama ve standart sapma değerleriyle gruplar arası karşılaştırmaların sonucu Tablo 4-4’te verilmiştir. Yapılan Kruskal-Wallis analizleri grupların ARAYIŞ alt ölçek skoru açısından anlamlı derecede farklılaştığını göstermiştir; $\chi^2(2) = 10.442$, $p = .005$. Mann-Whitney U test kullanarak yapılan ikili karşılaştırmalar SBB grubunun skorunun AD grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir; $U = 64.00$, $p = .002$ (Bkz. Şekil 4-1). Yine Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırılan KORKU, ÖFKE, ÜZÜNTÜ ve Maneviyat alt ölçeklerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla $\chi^2(2) = .781$, 3.411 , 1.565 ve $.656$, $p > .05$). Benzer bir şekilde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak yapılan analizlerde de gruplar arasında SEVGİ ($F(2,59) = 1.431$) ve OYUN ($F(2,58) = .410$) skorları arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > .05$).

Tablo 4-4: Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) Skorları

Ortalama ASKÖ Alt Ölçek Skorları (SS)	Gruplar				
	Toplam (n=68)	SBB (n=26)	aHKB (n=26)	Erken AD (n=16)	<i>p</i> *
ARAYIŞ	23.16 (4.32) (n=62)	25.04 (4.70) (n=25)	22.71 (3.82) (n=24)	20.39 (2.57) (n=13)	.005 (SBB>AD)
OYUN	22.61 (4.74)	22.75 (4.91) (n=24)	21.91 (4.67) (n=21)	23.31 (4.77)	.666
SEVGİ	27.81 (4.98) (n=62)	28.96 (5.13)	27.45 (4.77) (n=20)	26.38 (4.86)	.247
KORKU	19.29 (5.16) (n=65)	18.64 (5.60) (n=25)	19.92 (4.44) (n=24)	19.38 (5.64)	.182
ÖFKE	22.63 (6.01)	23.77 (6.13)	22.35 (5.12)	21.25 (7.11)	.745
ÜZÜNTÜ	18.95 (4.87) (n=64)	18.39 (3.99)	18.73 (5.51) (n=22)	20.19 (5.33)	.457
Maneviyat	20.02 (5.58) (n=58)	20.48 (5.73) (n=25)	20.00 (5.96) (n=22)	19.00 (4.71) (n=11)	.720

ASKÖ: Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği, SBB: Sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.

**p*<.05 seviyesinde anlamlı olan *p* değerleri koyu renkle gösterilmiştir.



Şekil 4-1: Tanı Gruplarının Ortalama ASKÖ ARAYIŞ Skorları

4.3.2. Tematik Algı Testi (TAT) Bulguları

Tematik Algı Testi (TAT)'nin standart bir skora prosedürü olmaması nedeniyle literatürle uyumlu olması açısından bu çalışmada Johnson'ın (1994) benzer çalışmasında kullandığı değişkenler kullanılmıştır. Bunlar toplam kelime sayısı, kart başına ortalama kelime sayısı, yönergeleri takip etmede güçlük ve reddedilen kart sayısıdır. Bu 4 değişkene ek olarak tepki üretememe değişkeni de beşinci değişken

olarak analizlere eklenmiştir. Tablo 4-5'te grupların bu değişkenler açısından karşılaştırmaları yer almaktadır.

Tablo 4-5: Tematik Algı Testi (TAT) Bulguları

TAT Değişkenleri (SS)	Gruplar				p*
	Toplam (n=74)	SBB (n=30)	aHKB (n=27)	Erken AD (n=17)	
Toplam kelime sayısı	531.28 (223.04)	585.07 (232.84)	528.96 (230.16)	440.06 (168.35)	.100
Ortalama kelime sayısı	75.90 (31.86)	83.58 (33.26)	75.57 (32.88)	62.87 (24.05)	.100
Yönergeleri takip etmede güçlük	12.66 (7.81) (n=73)	7.17 (5.32)	14.89 (6.70) (n=26)	18.94 (6.80)	.000 (SBB<aHKB=AD)
Tepki üretememe	0.62 (1.90) (n=73)	0.10 (0.55)	0.39 (1.02) (n=26)	1.88 (3.43)	.000 (SBB<aHKB<AD)
Reddedilen kart sayısı	5	0	1	4	

TAT: Tematik Algı Testi, SBB: Sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.

* $p < .05$ seviyesinde anlamlı olan p değerleri koyu renkle gösterilmiştir.

Toplam kelime sayısı ve kart başına ortalama kelime sayısı her iki cinsiyetten katılımcılara ortak olarak verilen 7 kart (Kart 1, 2, 3BM, 4, 5, 10, 13MF) üzerinden hesaplanmıştır. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları gruplar arasında hem toplam kelime sayısı hem de kart başına ortalama kelime sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir; $F(2,71) = 2.383$, $p > .05$. Yönergeleri takip etmede güçlük değişkeni katılımcıların kaç kere kendilerinden her bir kart için istenen içeriğin hatırlatılmasına ihtiyaç duyduklarına karşılık gelmektedir. Kruskal-Wallis testiyle değerlendirilen yönergeleri takip etmede güçlük değişkeni bulguları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur; $\chi^2(2) = 27.933$, $p = .000$. Mann Whitney U test kullanılarak yapılan post-hoc analizleri hem SBB grubunun hem aHKB ($U = 146$, $p = .000$) hem de AD grubuna ($U = 45.50$, $p = .000$) göre daha az sayıda hatırlatmaya ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. aHKB ve AD grupları arasında ise bu değişken açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > .01$). Tepki üretememe değişkeni ise işlemsel olarak katılımcının kendisine hatırlatılan yönergelerin kaçına uygun tepki üretmediği olarak tanımlanmıştır. Kruskal-Wallis testiyle analiz edilen tepki üretememe değişkeninin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaştığını göstermiştir; $\chi^2(2) = 15.633$, $p = .000$. Mann Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili karşılaştırmalar AD grubunun tepki üretememe miktarının hem SBB ($U =$

129.50, $p = .000$) hem de aHKB grubuna ($U = 147.50$, $p = .030$) göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca aHKB grubunun tepki üretememe sayısı da SBB grubuna göre daha yüksek bulunmuştur; $U = 315$, $p = .032$. Amnestik hafif kognitif bozukluk grubunda 1, erken evre Alzheimer demansı grubunda 4 adet kart katılımcılar tarafından reddedilmiştir ve bu kartlar için hiçbir içerik sağlanamamıştır. Subjektif bellek bozukluğu grubunda ise reddedilen kart olmamıştır.

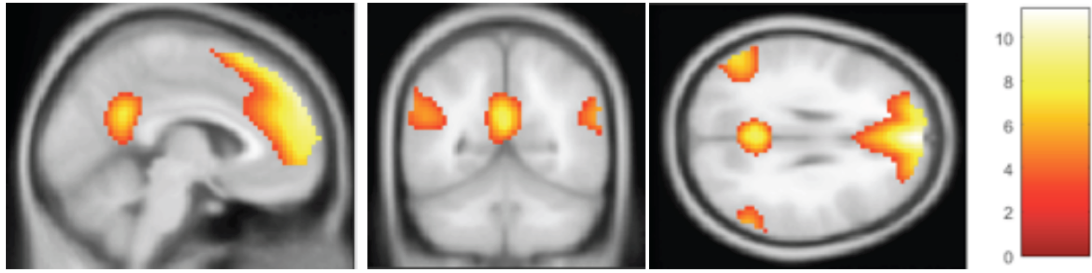
4.4. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

4.4.1. Bağımsız Bileşen Analizi ile Elde Edilen Bileşenler

GIFT bağımsız bileşen analizi ile 30 bileşen elde edilmiştir. Artefaktlar ayırıldıktan sonra kalan 19 bileşen atlas yardımıyla bilinen içrek bağlantısallık ağlarına uygunluğu doğrultusunda tanımlanmıştır. Bu çalışmada analizlere Alzheimer hastalığında en çok çalışılmış dinlenim durumu ağı olan olağan durum ağı, yürütücü kontrol ağı ve dikkat çekerlik ağı dahil edilmiştir. Bu 3 ağa bağlı 7 bileşen şu şekilde tanımlanmıştır:

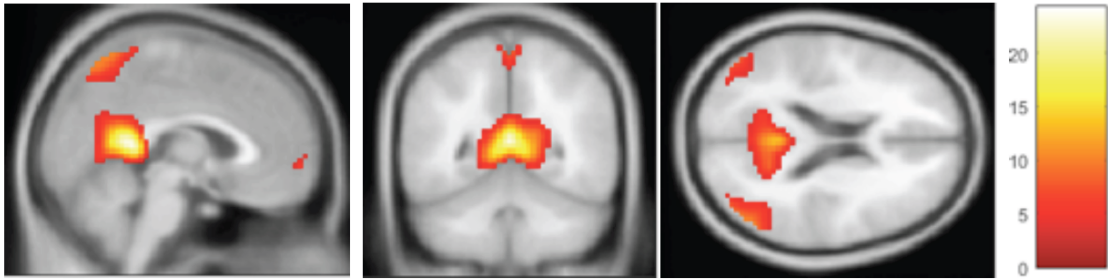
1. Olağan durum ağı (default mode network, DMN)
2. Olağan durum ağı-posterior bileşen (pDMN)
3. Olağan durum ağı-prekuneus bileşeni (pcDMN)
4. Olağan durum ağı-parahippokampal bileşen
5. Yürütücü kontrol ağı-sağ frontopariyetal bileşen (rECN)
6. Yürütücü kontrol ağı-sol frontopariyetal bileşen (lECN)
7. Dikkat çekerlik ağı (salience network, SN)

Bu 7 bileşenin her biri sagittal, koronal ve aksiyal kesitleriyle Şekil 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7 ve 4-8'de gösterilmiştir.



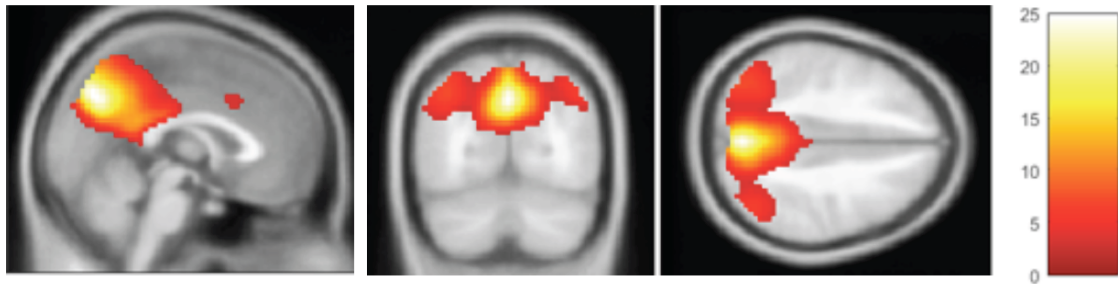
Şekil 4-2: Olağan durum ağı (DMN)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=-4.5$, $y=-55$, $z=27$).



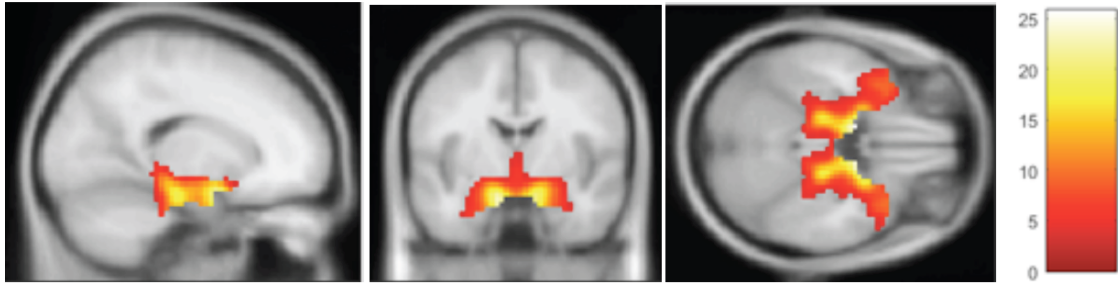
Şekil 4-3: Olağan durum ağı-posterior bileşen (pDMN)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=3$, $y=-52$, $z=20$).



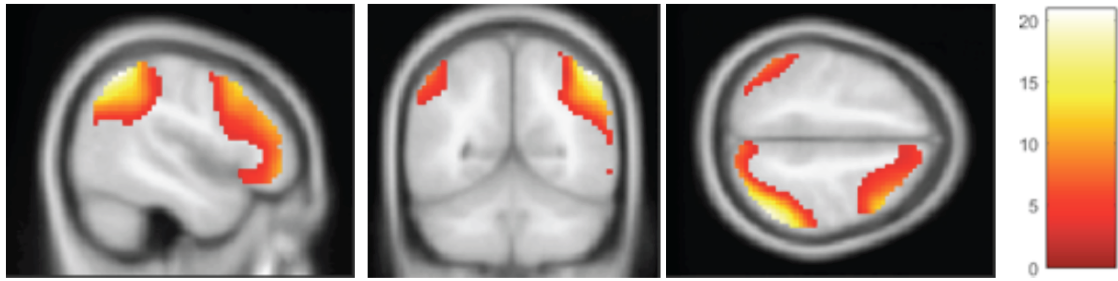
Şekil 4-4: Olağan durum ağı-prekuneus bileşeni (pcDMN)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=0$, $y=-70$, $z=41$).



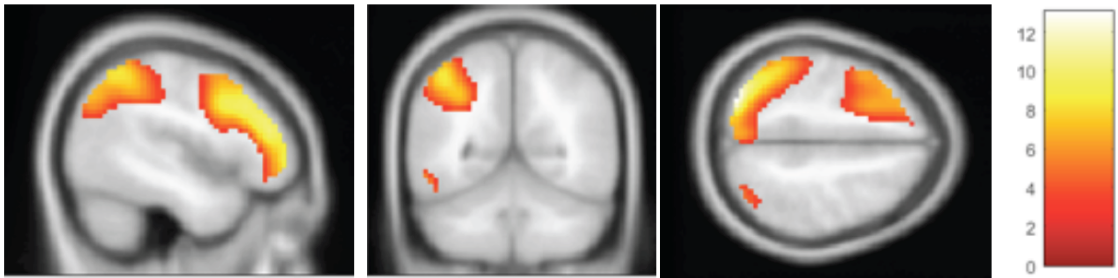
Şekil 4-5: Olağan durum ağı-parahippokampal bileşen (DMN-parahippokampal)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=18$, $y=-4$, $z=-22$).



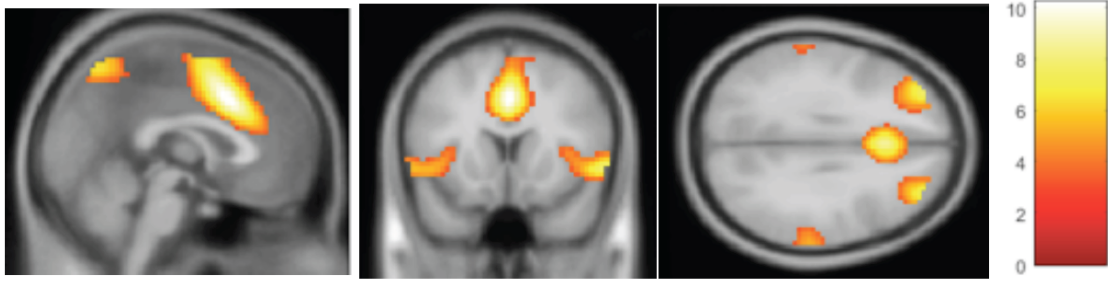
Şekil 4-6: Yürütücü kontrol ağı- sağ frontopariyetal bileşen (rECN)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=47$, $y=-55$, $z=50$).



Şekil 4-7: Yürütücü kontrol ağı- sol frontopariyetal bileşen (lECN)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=-45$, $y=-55$, $z=50$).



Şekil 4-8: Dikkat çekerlik ağı (SN)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=0$, $y=14$, $z=29$).

4.4.2. Dinlenme Durumu Bağlantısallığı Açısından Grupların Karşılaştırılması

Her üç tanı grubu olağan durum ağı (DMN) içerisinde tanımlanabilecek 4 ekspresyon skoru (prekuneus, parahippokampal, DMN, posterior DMN), yürütücü kontrol ağındaki 2 ekspresyon skoru (sağ frontopariyetal ve sol frontopariyetal) ve dikkat çekerlik (salience) ağı ekspresyon skorları açısından Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Bkz. Tablo 4-6). Test sonuçları grupların prekuneus bileşeni açısından anlamlı düzeyde farklılaştığını göstermiştir; $\chi^2(2) = 8.175$, $p = .017$. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan post-hoc analizi SBB grubunun bu bileşendeki ekspresyon skorunun AD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir ($U = 137$, $p = .005$) (Bkz. Şekil 4-9, 4-10 ve 4-11). Gruplar arasında parahippokampal bileşen ekspresyon skorları açısından yapılan karşılaştırma ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır; $\chi^2(2) = 2.666$, $p > .05$. DMN bileşeni açısından ise gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur; $\chi^2(2) = 6.141$, $p = .046$. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda SBB grubunun DMN ekspresyon skorlarının AD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($U = 160$, $p = .019$) (Bkz. Şekil 4-12, 4-13 ve 4-14). Son olarak gruplar arasında posterior DMN skorları açısından yapılan karşılaştırmanın sonucu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(2) = 6.160$, $p = .046$). Bu kategoride hem SBB hem de aHKB gruplarının ekspresyon skorları AD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $U = 161$, $p = .020$ ve $U = 164$, $p = .032$) (Bkz. Şekil 4-15, 4-16 ve 4-17).

Gruplar arasında hem sağ hem de sol frontopariyetal ağ ekspresyon skorları açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (sırasıyla $\chi^2(2) = 13.891$ ve 15.110 , $p = .001$). Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan post-hoc analizleri hem SBB ($U = 113$, $p =$

.001) hem de aHKB ($U = 119$, $p = .002$) gruplarının sağ FPN ekspresyon skorlarının AD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir. SBB ve aHKB grupları ise bu ağ ekspresyon skoru açısından anlamlı düzeyde farklılaşmamıştır ($p > .05$) (Bkz. Şekil 4-18, 4-19 ve 4-20). Benzer bir durum sol frontopariyetal ağ açısından da gözlenmiştir. Burada da SBB ve aHKB grupları birbirinden anlamlı düzeyde farklılaşmamış ($p > .05$); hem SBB ($U = 102$, $p = .000$) hem de aHKB ($U = 103$, $p = .001$) grubunun ekspresyon skorları ise AD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

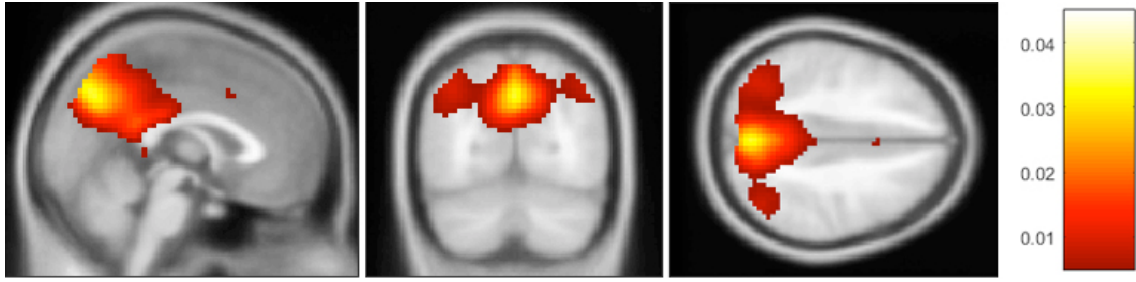
Son olarak gruplar dikkat çekerlik (salience) ağı skorları açısından da Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmışlardır. Ancak bu testin sonucu grupların bu ağ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaşmadığını göstermiştir; $\chi^2(2) = 5.390$, $p > .05$.

Tablo 4-6: Grupların Dinlenim Durumu Ağları Ekspresyon Skorları Açısından Karşılaştırılması

Ağ Ekspresyon Skorları (SS)	Gruplar				p^*
	Toplam (n=80)	SBB (n=32)	aHKB (n=31)	Erken AD (n=17)	
Prekuneus	0.72 (0.07)	0.74 (0.08)	0.73 (0.06)	0.68 (0.07)	.017 (SBB>AD)
Parahippokampal	0.65 (0.08)	0.66 (0.08)	0.66 (0.08)	0.63 (0.09)	.264
DMN	0.68 (0.09)	0.70 (0.07)	0.69 (0.09)	0.63 (0.12)	.046 (SBB>AD)
Posterior DMN	0.65 (0.07)	0.66 (0.06)	0.66 (0.07)	0.61 (0.08)	.046 (SBB=HKB>AD)
Sağ FPN	0.71 (0.10)	0.74 (0.09)	0.73 (0.07)	0.63 (0.12)	.001 SBB=HKB>AD
Sol FPN	0.69 (0.09)	0.72 (0.07)	0.71 (0.10)	0.62 (0.09)	.001 SBB=HKB>AD
SN	0.68 (0.08)	0.68 (0.08)	0.69 (0.08)	0.65 (0.08)	.068

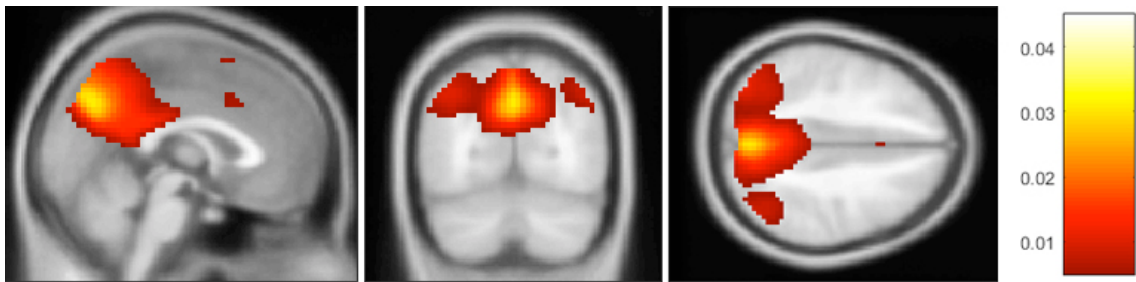
DMN: olağan durum ağı, FPN: frontopariyetal ağ, SN: dikkat çekerlik ağı, SBB: sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.

* $p < .05$ seviyesinde anlamlı olan p değerleri koyu renkle gösterilmiştir.



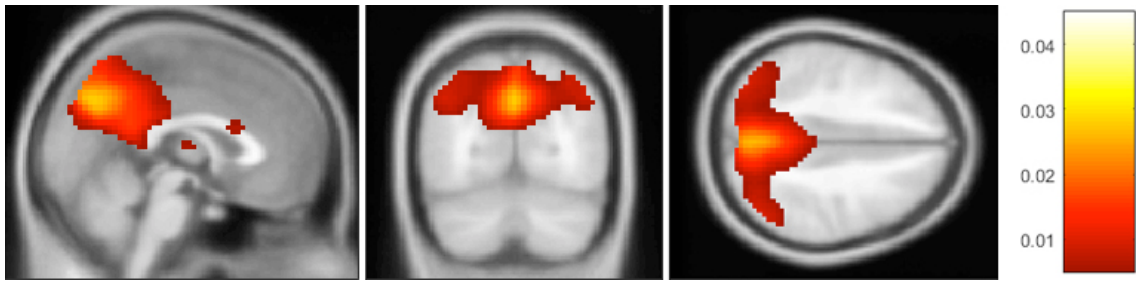
Şekil 4-9: SBB grubunun prefrontal aktivitesi (n=32)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir (x=0, y=-70, z=41).



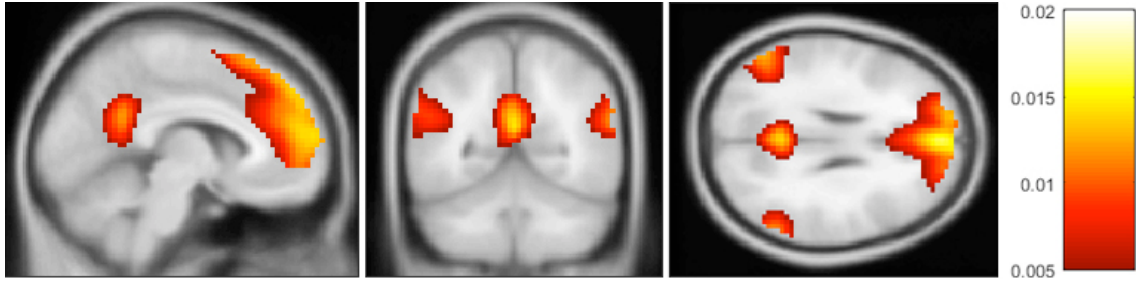
Şekil 4-10: aHKB grubunun prefrontal aktivitesi (n=31)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir (x=0, y=-70, z=41).



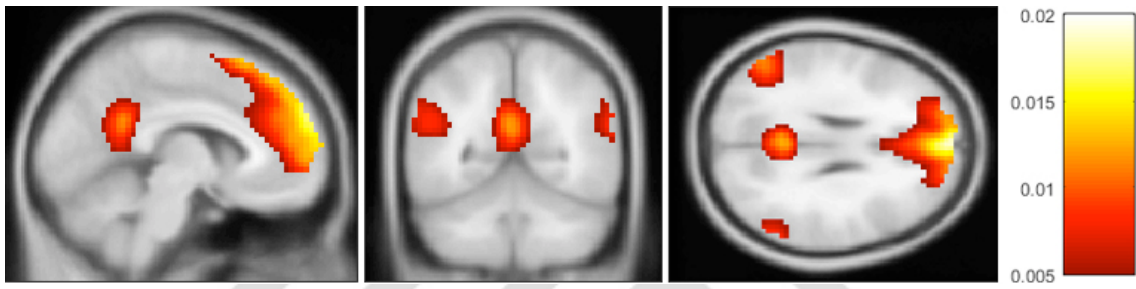
Şekil 4-11: AD grubunun prefrontal aktivitesi (n=17)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir (x=0, y=-70, z=40).



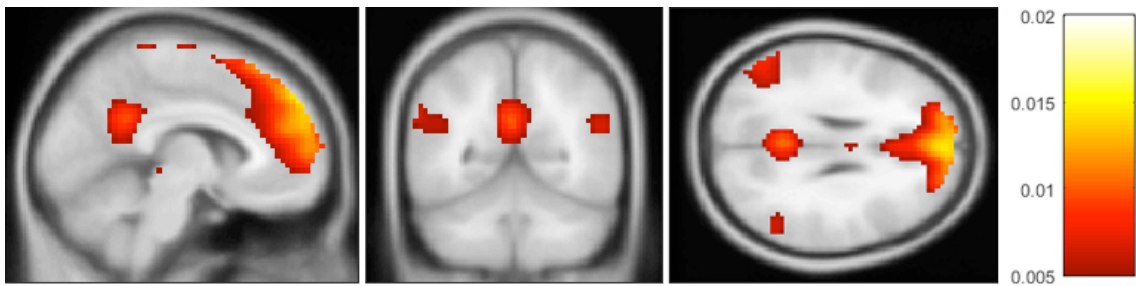
Şekil 4-12: SBB grubunun DMN aktivitesi (n=32)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=-5$, $y=-55$, $z=27$).



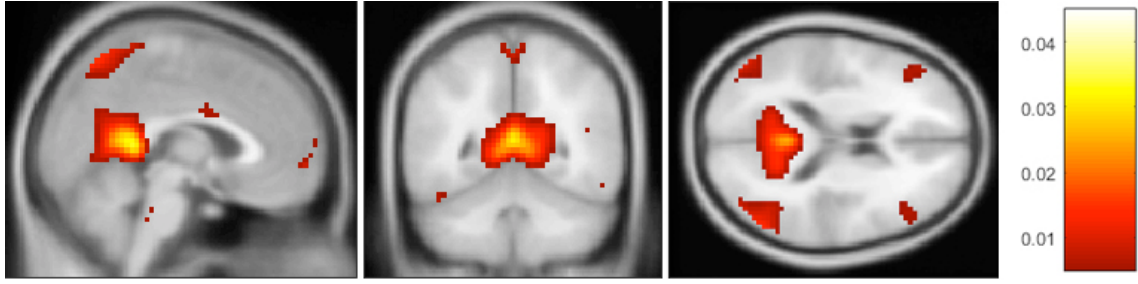
Şekil 4-13: aHKB grubunun DMN aktivitesi (n=31)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=-5$, $y=-55$, $z=27$).



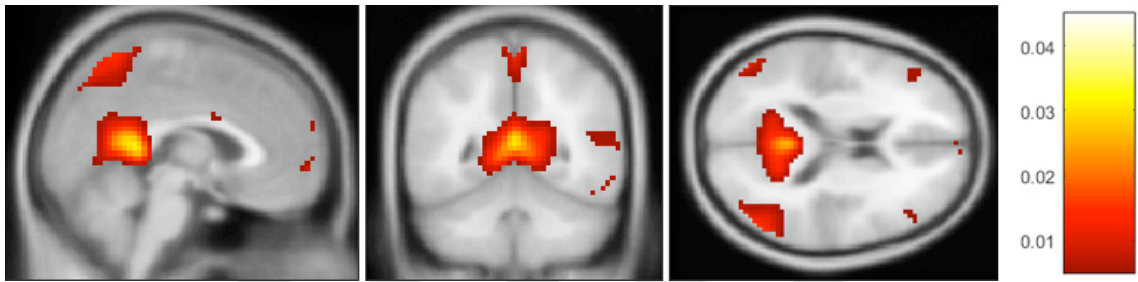
Şekil 4-14: AD grubunun DMN aktivitesi (n=17)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=-6$, $y=-55$, $z=26$).



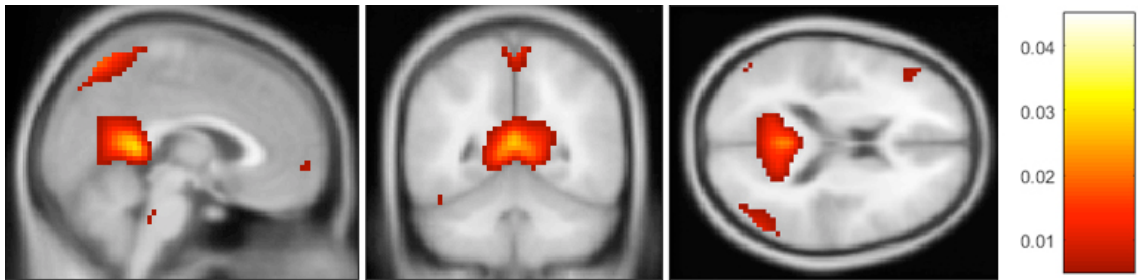
Şekil 4-15: SBB grubunun pDMN aktivitesi (n=32)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=3$, $y=-52$, $z=17$).



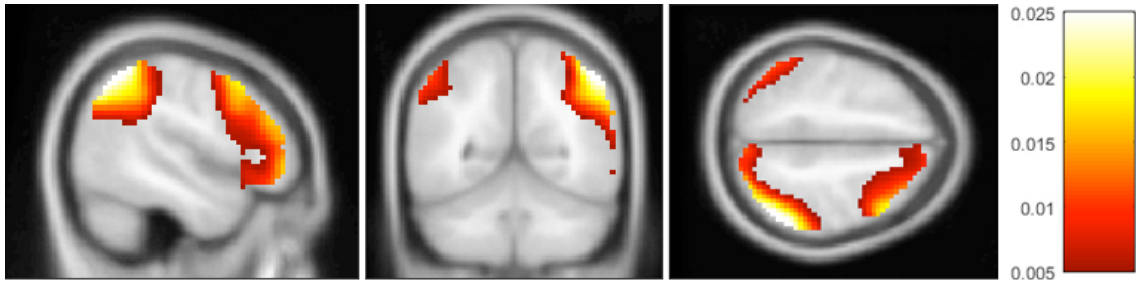
Şekil 4-16: aHKB grubunun pDMN aktivitesi (n=31)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=3$, $y=-52$, $z=17$).



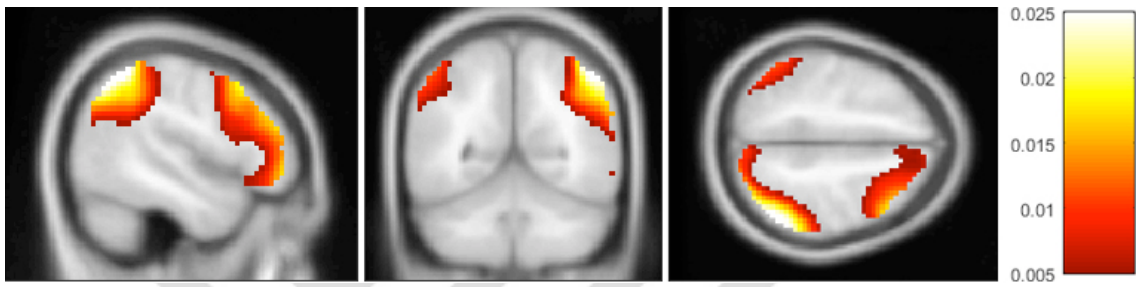
Şekil 4-17: AD grubunun pDMN aktivitesi (n=17)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=3$, $y=-52$, $z=17$).



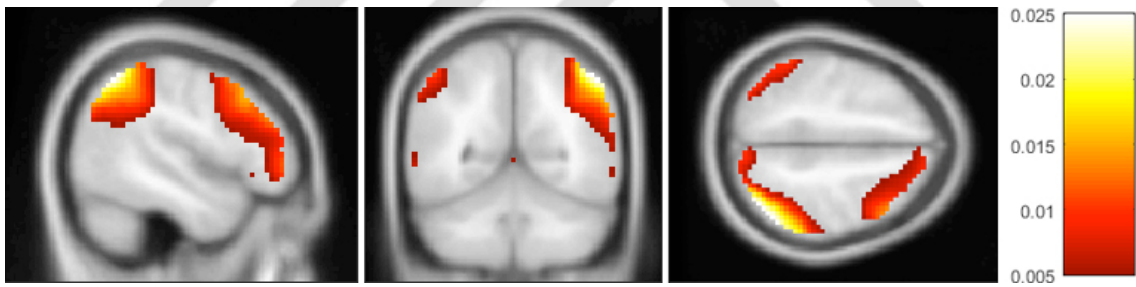
Şekil 4-18: SBB grubunun sağ FPN aktivitesi (n=32)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=47$, $y=-55$, $z=50$).



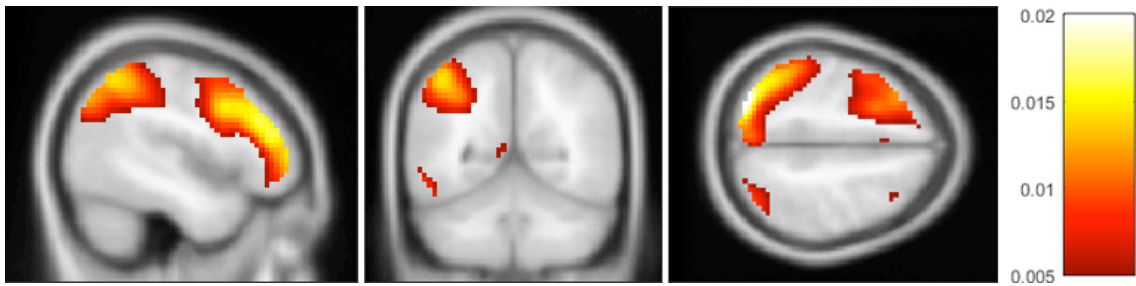
Şekil 4-19: aHKB grubunun sağ FPN aktivitesi (n=31)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=48$, $y=-55$, $z=50$).



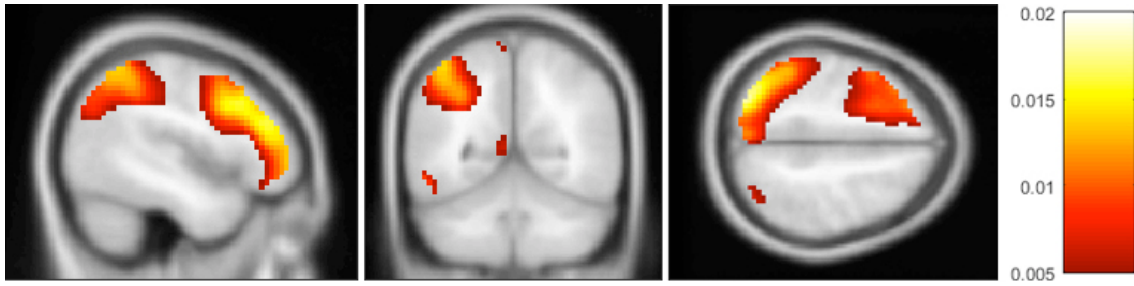
Şekil 4-20: AD grubunun sağ FPN aktivitesi (n=17)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=48$, $y=-55$, $z=50$).



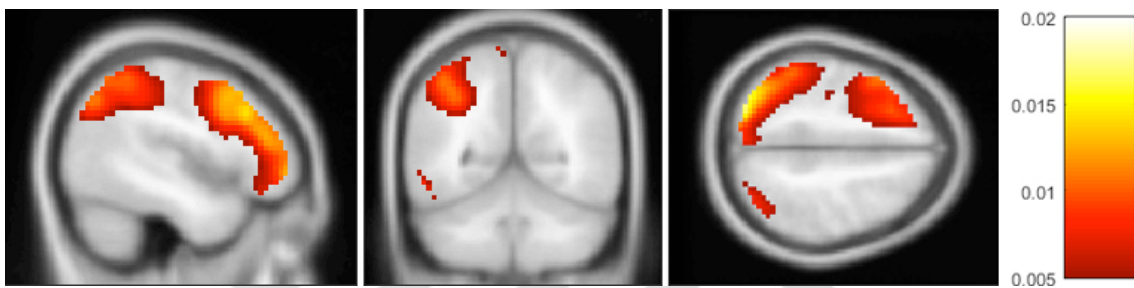
Şekil 4-21: SBB grubunun sol FPN aktivitesi (n=32)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir ($x=-45$, $y=-55$, $z=50$).



Şekil 4-22: aHKB grubunun sol FPN aktivitesi (n=31)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir (x=-45, y=-55, z=50).



Şekil 4-23: AD grubunun sol FPN aktivitesi (n=17)

Soldan sağa sırayla sagittal, koronal ve aksiyal kesitler verilmiştir (x=-45, y=-55, z=50).

4.5. Dinlenme Durumu Bağlantısallığı ile Kişilik Testleri Arasındaki İlişki

4.5.1. Dinlenme Durumu Bağlantısallığı ile Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) Arasındaki İlişki

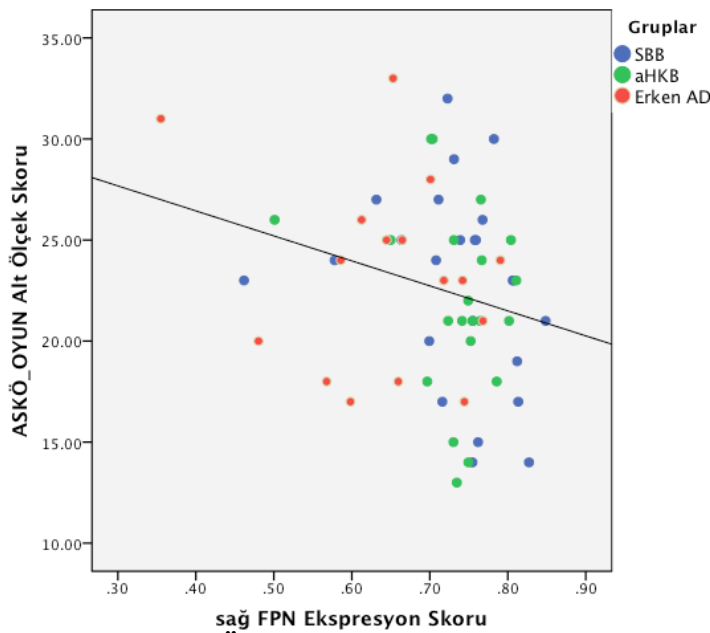
Seçili dinlenme durumu bağlantısallığı ekspresyon skorları ile ASKÖ alt ölçek skorları arasındaki korelasyonlar Spearman testi kullanılarak hem tüm örneklem için hem de ayrı ayrı gruplar için elde edilmiştir. Tüm örnekleme ait Spearman korelasyon bulguları Tablo 4-7’de verilmiştir. Buna göre sağ frontopariyetal ağ ekspresyon skoru ile OYUN alt ölçeği arasında ($r_s(59) = -.256, p = .046$) ve sol frontopariyetal ağ ekspresyon skoru ile ÜZÜNTÜ alt ölçek skoru arasında ($r_s(62) = -.291, p = .020$) anlamlı düzeyde negatif korelasyonlar bulunmuştur. Şekil 4-24 ve 4-25’te her iki ilişkinin grafiği verilmiştir.

Tablo 4-7: Tüm Örneklemde ASKÖ Alt Ölçekleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki

ASKÖ Alt Ölçekleri	Dinlenme Durumu Ağ Bileşenlerinin Ekspresyon Skorları						
	Prekuneus	Parahippokampal	DMN	Posterior DMN	Sağ FPN	Sol FPN	SN
ARAYIŞ (n=62)	-.012	.055	.089	.201	-.020	.109	.053
OYUN (n=61)	.007	.052	-.081	.026	-.256*	-.068	.046
SEVGİ (n=62)	.040	.068	.161	.140	.137	.118	-.141
KORKU (n=65)	.180	.163	.074	-.100	.120	-.117	-.028
ÖFKE (n=68)	.184	.007	.128	.068	-.047	.018	-.150
ÜZÜNTÜ (n=64)	-.224	.036	-.126	-.157	-.106	-.291*	-.008
Maneviyat (n=58)	-.179	-.090	.043	.198	-.118	-.182	-.048

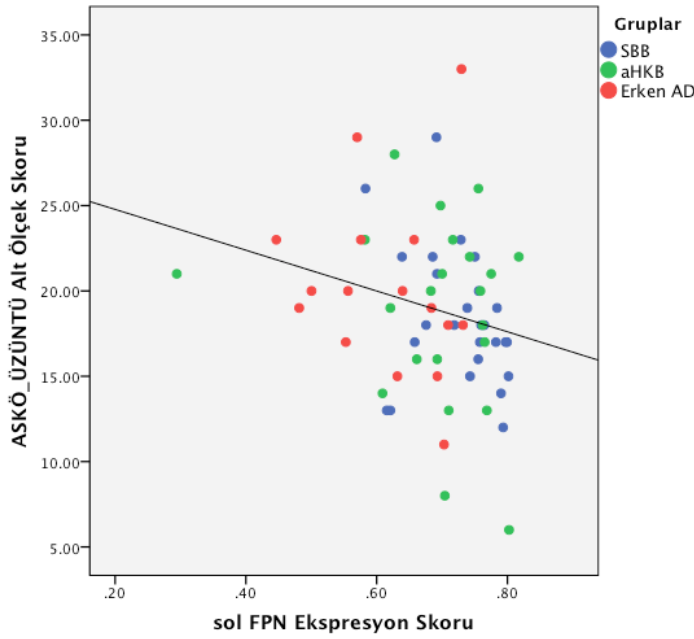
DMN: olağan durum ağı, FPN: frontopariyetal ağ, SN: dikkat çekerlik ağı, SBB: subjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.

* $p < .05$.



Şekil 4-24: Tüm Örneklemde Sağ Frontopariyetal Ağ (FPN) Ekspresyon Skoru ile Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) OYUN Alt Ölçek Skoru Arasındaki İlişki

SBB: subjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.



Şekil 4-25: Tüm Örneklemde Sol Frontopariyetal Ağ (FPN) Ekspresyon Skoru ile Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) ÜZÜNTÜ Alt Ölçek Skoru Arasındaki İlişki

SBB: sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.

Sübjektif bellek bozukluğu (SBB) grubunda dinlenim durumu ekspresyon skorları ile ASKÖ alt ölçek skorları arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları Tablo 4-8’de gösterilmektedir. Burada bulunan tek anlamlı ilişki DMN (olağan durum ağı) bileşeni ile ÖFKE alt ölçeği arasındaki pozitif korelasyondur; $r_s(24) = .419, p = .033$.

Amnestik hafif kognitif bozukluk (aHKB) grubunda ise posterior DMN ekspresyon skoru ile Maneviyat alt ölçek skoru arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur; $r_s(23) = .641, p = .001$. Bunun yanında ARAYIŞ alt ölçeği ile sağ frontopariyetal ağ ($r_s(23) = -.426, p = .038$) ve ÖFKE alt ölçeğiyle dikkat çekerlik (salience) ağı ekspresyon skorları arasında ($r_s(24) = -.422, p = .032$) anlamlı düzeyde negatif korelasyonlar elde edilmiştir (Bkz. Tablo 4-9).

Erken evre Alzheimer demansı (AD) grubunda ise prekuneus bileşeni ekspresyon skoru ile 3 farklı ASKÖ alt ölçek skoru arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Bu bileşenin SEVGİ alt ölçek skoru ile pozitif ($r_s(14) = .561, p = .024$), ÜZÜNTÜ ve Maneviyat alt ölçek skorları ile ise negatif korelasyonu bulunmuştur (sırasıyla $r_s(14) = -.639, p = .008$ ve $r_s(14) = -.621, p = .042$). Bu gruba ait tüm Spearman analizlerinin sonuçları Tablo 4-10’da verilmiştir.

Tablo 4-8: SBB Grubunda ASKÖ Alt Ölçekleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki

Dinlenim Durumu Ağ Bileşenlerinin Ekspresyon Skorları							
ASKÖ Alt Ölçekleri	Prekuneus	Parahippokampal	DMN	Posterior DMN	Sağ FPN	Sol FPN	SN
ARAYIŞ (n=25)	-.286	.094	-.166	.160	-.167	.119	.099
OYUN (n=24)	-.016	-.017	-.296	-.111	-.338	.086	-.142
SEVGİ (n=26)	-.129	-.177	-.051	-.183	-.025	-.024	-.137
KORKU (n=25)	.295	.010	.253	-.300	.248	-.053	.107
ÖFKE (n=26)	.102	-.058	.419*	.005	.020	.100	.201
ÜZÜNTÜ (n=26)	.061	.099	.101	-.139	.109	-.350	-.198
Maneviyat (n=25)	-.300	-.268	-.059	-.153	-.201	-.335	.210

ASKÖ: Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği, DMN: olağan durum ağı, FPN: frontopariyetal ağ, SN: dikkat çekerlik ağı, SBB: sübjektif bellek bozukluğu.

* $p < .05$.

Tablo 4-9: aHKB Grubunda ASKÖ Alt Ölçekleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki

Dinlenim Durumu Ağ Bileşenlerinin Ekspresyon Skorları							
ASKÖ Alt Ölçekleri	Prekuneus	Parahippokampal	DMN	Posterior DMN	Sağ FPN	Sol FPN	SN
<i>ARAYIŞ</i> (n=24)	-.110	-.017	.018	.088	-.426*	-.381	.106
<i>OYUN</i> (n=21)	-.120	.033	.110	.134	-.143	-.232	.199
<i>SEVGİ</i> (n=20)	-.232	.060	.126	.188	-.077	-.112	-.266
<i>KORKU</i> (n=24)	.153	.045	-.042	.087	-.043	-.342	-.112
<i>ÖFKE</i> (n=26)	.146	-.066	-.308	.218	-.311	-.261	-.422*
<i>ÜZÜNTÜ</i> (n=22)	-.168	-.040	-.278	-.115	-.135	-.159	.180
<i>Maneviyat</i> (n=22)	-.093	.200	.222	.641**	-.022	-.013	-.320

ASKÖ: Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği, DMN: olağan durum ağı, FPN: frontparietal ağ, SN: dikkat çekerlik ağı, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk.

* $p < .05$, ** $p < .01$.

Tablo 4-10: Erken Evre AD Grubunda ASKÖ Alt Ölçekleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki

Dinlenim Durumu Ağ Bileşenlerinin Ekspresyon Skorları							
ASKÖ Alt Ölçekleri	Prekuneus	Parahippokampal	DMN	Posterior DMN	Sağ FPN	Sol FPN	SN
<i>ARAYIŞ</i> (n=13)	-.083	.044	.042	.003	-.136	.350	-.403
<i>OYUN</i> (n=16)	.196	.069	-.024	.165	-.111	-.140	.145
<i>SEVGİ</i> (n=16)	.561*	.382	.480	.467	.473	.474	-.018
<i>KORKU</i> (n=16)	.111	.176	-.062	.003	.015	.268	-.160
<i>ÖFKE</i> (n=16)	.263	-.130	.146	-.223	-.204	.003	-.230
<i>ÜZÜNTÜ</i> (n=16)	-.639**	-.280	-.001	-.016	-.117	-.239	.188
<i>Maneviyat</i> (n=11)	-.621*	-.432	-.198	-.193	-.248	-.372	-.041

ASKÖ: Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği, DMN: olağan durum ağı, FPN: Frontopariyetal ağ, SN: dikkat çekerlik ağı, AD: Alzheimer demansı.

* $p < .05$, ** $p < .01$.

4.5.2. Dinlenim Durumu Bağlantısallığı ile Tematik Algı Testi (TAT) Arasındaki İlişki

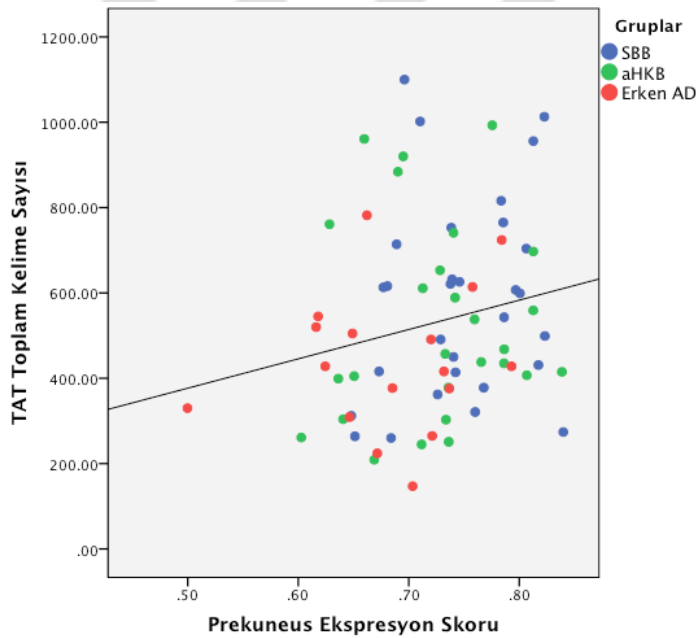
Tüm örneklem için Tematik Algı Testi (TAT) değişkenleri ile seçili dinlenim durumu bağlantısallığı ekspresyon skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyonu kullanılarak analiz edilmiştir (Bkz. Tablo 4-11). Buna göre prekuneus ekspresyon skorunun toplam kelime sayısı ve kart başına ortalama kelime sayısı ile anlamlı düzeyde pozitif (her ikisi için de $r_s(72) = .240$, $p = .040$), yönergeleri takip etmede güçlük ve tepki üretememe değişkenleriyle ise anlamlı düzeyde negatif korelasyonu olduğu görülmüştür; sırasıyla $r_s(71) = -.273$, $p = .020$ ve $r_s(71) = -.280$, $p = .017$. Prekuneus ekspresyon skoru ile toplam kelime sayısı, yönergeleri takip etmede güçlük ve tepki üretememe skorları arasındaki ilişki sırasıyla Şekil 4-26, 4-27 ve 4-28'de gösterilmektedir.

Tablo 4-11: Tüm Örneklemde TAT Değişkenleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki

Dinlenme Durumu Ağ Bileşenlerinin Ekspresyon Skorları							
TAT Değişkenleri	Prekuneus	Parahippokampal	DMN	Posterior DMN	Sağ FPN	Sol FPN	SN
Toplam kelime sayısı (n=74)	.240*	-.153	.140	.190	-.157	.172	.038
Ortalama kelime sayısı (n=74)	.240*	-.153	.140	.190	-.157	.172	.038
Yönergeleri takip etmede güçlük (n=73)	-.273*	-.116	-.140	-.086	-.197	-.162	.090
Tepki üretmemeye (n=73)	-.280*	-.068	-.131	-.187	-.160	-.300*	-.066

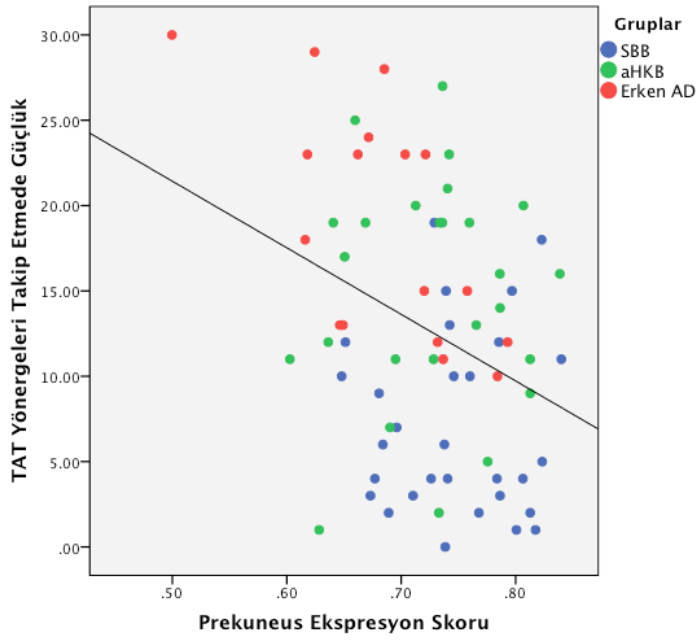
TAT: Tematik Algı Testi, , DMN: olağan durum ağı, FPN: frontopariyetal ağ, SN: Dikkat çekerlik ağı, AD: Alzheimer demansı.

* $p < .05$.



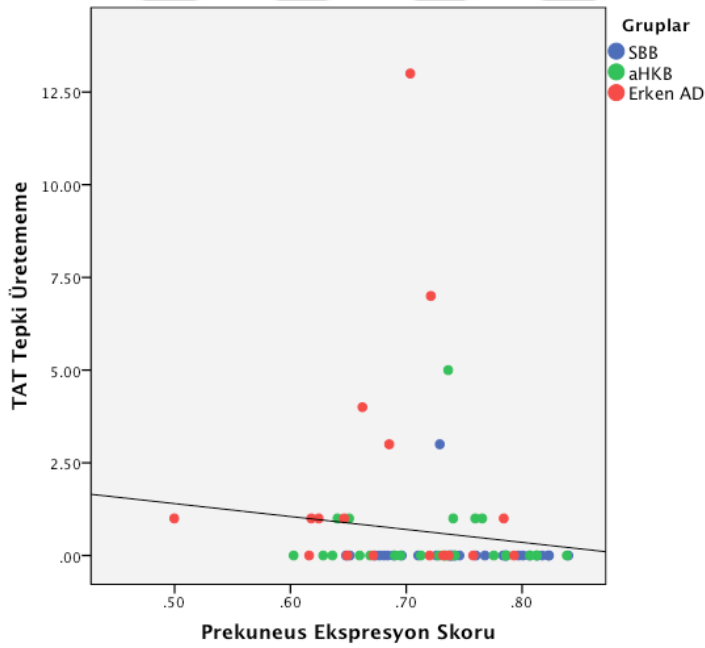
Şekil 4-26: Tüm Örneklemde Prekuneus Ekspresyon Skoru ile Tematik Algı Testi (TAT) Toplam Kelime Sayısı Arasındaki İlişki

SBB: sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.



Şekil 4-27: Tüm Örneklemde Prekuneus Ekspresyon Skoru ile Tematil Algı Testi (TAT) Yönergeleri Takip Etmede Güçlük Değişkeni Arasındaki İlişki

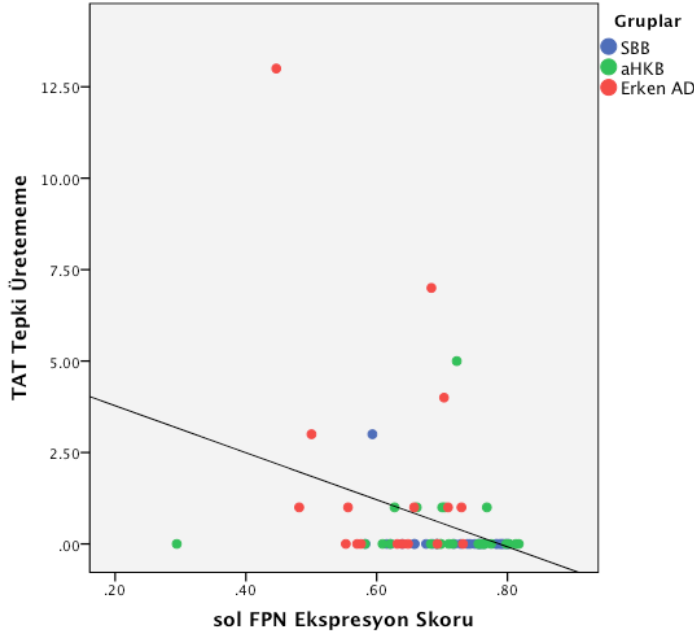
SBB: *sübjektif bellek bozukluğu*, aHKB: *amnestik hafif kognitif bozukluk*, AD: *Alzheimer demansı*.



Şekil 4-28: Tüm Örneklemde Prekuneus Ekspresyon Skoru ile Tematil Algı Testi (TAT) Tepki Üretmememe Değişkeni Arasındaki İlişki

SBB: *sübjektif bellek bozukluğu*, aHKB: *amnestik hafif kognitif bozukluk*, AD: *Alzheimer demansı*.

Ayrıca sol frontopariyetal ağ ekspresyon skorunun da TAT tepki üretememe değişkeni ile anlamlı derecede negatif bir ilişkisi olduğu bulunmuştur; $r_s(71) = -.300$, $p = .010$. Bu korelasyona ait grafik de Şekil 4-29’da verilmiştir.



Şekil 4-29: Tüm Örneklemde sol Frontopariyetal Ağ (FPN) Ekspresyon Skoru ile Tematil Algı Testi (TAT) Tepki Üretememe Değişkeni Arasındaki İlişki

SBB: sübjektif bellek bozukluğu, aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk, AD: Alzheimer demansı.

Gruplara ayrı ayrı bakıldığında sübjektif bellek bozukluğu (SBB) grubunda TAT değişkenleriyle MR ekspresyon skorları arasındaki tek anlamlı ilişkinin yönergeleri takip etmede güçlük değişkeni ile dikkat çekerlik (salience) ağı ekspresyon skoru arasındaki pozitif korelasyon olduğu görülmüştür; $r_s(28) = .415$, $p = .023$. SBB grubundaki tüm korelasyonlar Tablo 4-12’de gösterilmiştir.

Amnestik hafif kognitif bozukluk (HKB) grubunda dinlenim durumu ekspresyon skorları ile TAT değişkenleri arasındaki ilişki Tablo 4-13’te verilmiştir. Bu grupta sağ frontopariyetal ağ ekspresyon skoru ile TAT toplam kelime sayısı ve kart başına ortalama kelime sayısı arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyonlar bulunmuştur (her ikisi için de $r_s(25) = -.452$, $p = .018$).

Erken evre Alzheimer demansı (AD) grubunda ise tek anlamlı korelasyon prekuneus ekspresyon skoru ile yönergeleri takip etmede güçlük değişkeni arasında elde edilmiştir; $r_s(15) = -.639$, $p = .006$. Buna göre prekuneus aktivitesi arttıkça yönergeleri takip etmede güçlük azalmaktadır. Tablo 4-14’te erken evre AD grubuna ait tüm korelasyon değerleri yer almaktadır.

Tablo 4-12: SBB Grubunda TAT Değişkenleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki

Dinlenim Durumu Ağ Bileşenlerinin Ekspresyon Skorları							
TAT Değişkenleri	Prekuneus	Parahippokampal	DMN	Posterior DMN	Sağ FPN	Sol FPN	SN
Toplam kelime sayısı (n=30)	.182	-.042	.110	.210	-.222	.251	.301
Ortalama kelime sayısı (n=30)	.182	-.042	.110	.210	-.222	.251	.301
Yönergeleri takip etmede güçlük (n=30)	-.041	.005	.252	.109	.174	-.002	.415*
Tepki üretememe (n=30)	-.097	.225	-.075	-.011	.139	-.290	.225
TAT: Tematik Algı Testi, DMN: olağan durum ağı, FPN: frontopariyetal ağ, SN: dikkat çekerlik ağı, SBB: Sübjektif bellek bozukluğu.							
*p<.05.							

Tablo 4-13: aHKB Grubunda TAT Değişkenleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki

Dinlenim Durumu Ağ Bileşenlerinin Ekspresyon Skorları							
TAT Değişkenleri	Prekuneus	Parahippokampal	DMN	Posterior DMN	Sağ FPN	Sol FPN	SN
Toplam kelime sayısı (n=27)	.153	-.357	-.052	.084	-.452*	-.159	-.075
Ortalama kelime sayısı (n=27)	.153	-.357	-.052	.084	-.452*	-.159	-.075
Yönergeleri takip etmede güçlük (n=26)	.061	-.085	.043	.073	-.080	.150	-.033
Tepki üretememe (n=26)	-.042	-.028	-.022	-.120	-.050	-.124	-.074

TAT: Tematik Algı Testi, DMN: olağan durum ağı, FPN: frontopariyetal ağ, SN: dikkat çekerlik ağı, SBB: Sübjektif bellek bozukluğu.

**p<.05.*

Tablo 4-14: Erken Evre AD Grubunda TAT Değişkenleriyle MR Ekspresyon Skorları Arasındaki İlişki

Dinlenim Durumu Ağ Bileşenlerinin Ekspresyon Skorları							
TAT Değişkenleri	Prekuneus	Parahippokampal	DMN	Posterior DMN	Sağ FPN	Sol FPN	SN
Toplam kelime sayısı (n=17)	.053	-.069	.115	-.059	-.460	.207	-.472
Ortalama kelime sayısı (n=17)	.053	-.069	.115	-.059	-.460	.207	-.472
Yönergeleri takip etmede güçlük (n=17)	-.639**	-.253	-.128	-.001	.073	-.128	.047
Tepki üretmememe (n=17)	-.205	.073	.058	.068	.315	-.115	.135

TAT: Tematik Algı Testi, DMN: olağan durum ağı, FPN: frontopariyetal ağ, SN: dikkat çekerlik ağı, SBB: Sübjektif bellek bozukluğu.

**p<.01

4.6. Tanı Gruplarını Yordayan Faktörler

Kişilik testlerinin ve dinlenim durumu bağlantısallığının tanı gruplarını ne derece yordadığını görmek amacıyla 3 adet ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analize bağımsız değişken olarak sosyodemografik değişkenlerden yaş, cinsiyet ve eğitim durumu, kişilik testlerinden gruplar arası farklılık gösteren ASKÖ'den ARAYIŞ skoru, TAT'den ise toplam kelime sayısı, yönergeleri takip etmede güçlük ve tepki üretmememe skorları alınmıştır. MR ekspresyon skorlarından da yine gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösteren prekuneus, DMN, posterior DMN, sağ FPN ve sol FPN skorları alınmıştır.

Yapılan ilk ileri koşullu ikili lojistik regresyon analizi SBB ve aHKB gruplarını birbirinden % 76.6 doğruluk oranıyla ayırabilen 2 bağımsız bileşen ortaya koymuştur, $\chi^2(9) = 21.509, p = .000$. Modelin SBB-aHKB tanısındaki varyansın %49'unu açıkladığı

görülmüştür. Buna göre SBB grubuna kıyasla aHKB grubunun TAT'de hatırlatmaya duyduğu ihtiyaç daha yüksek ve sol frontopariyetal ağ aktivitesi daha düşüktür.

aHKB ve AD gruplarını birbirinden ayıran değişkenleri belirlemek için yapılan bir diğer lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen model de istatistiksel olarak anlamlıdır $\chi^2(9) = 14.531$, $p = .001$. Bu model bağımlı değişkendeki varyansın %46.4'ünü açıklamış ve grupları birbirinden %80 doğruluk oranıyla ayırabilmiştir. Burada daha düşük ASKÖ ARAYIŞ skoru ile sağ frontopariyetal ağ hipoaktivitesi AD tanısını yordayan faktörler olarak öne çıkmıştır.

Son olarak yapılan lojistik regresyon analizinde ise SBB ve AD gruplarını birbirinden % 97.4 doğruluk oranıyla ayırabilen 2 adet bağımsız bileşen bulunmuştur ($\chi^2(9) = 37.627$, $p = .000$, $R^2 = .869$). Buna göre AD grubuna kıyasla SBB grubunun yaş ortalaması daha düşük ve TAT hatırlatma skoru da anlamlı derecede daha düşüktür.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Alzheimer patolojisine özgü kişilik özelliklerinin belirlenmesi ve bu özelliklerin dinlenme durumu bağlantısalılığıyla ilişkilendirilmesi hedeflenmiştir. Çalışmanın bulguları nöropsikolojik testlerle değerlendirilen kognitif alanların büyük kısmında AD grubunun SBB ve aHKB gruplarından daha kötü performans sergilediğini göstermiştir. Afektif kişilik özellikleri açısından gruplar arasındaki tek anlamlı fark ASKÖ ARAYIŞ alt ölçeğinde bulunmuştur. Tematik Algı Testi'nde yönergeleri takip etmede güçlük ve tepki üretememe değişkenleri açısından gruplar arasında anlamlı farklar elde edilmiştir.

Dinlenme durumu bağlantısalılığı verilerine bakıldığında DMN ve ECN bileşenlerinde gruplar arasında aktivite düzeyinde farklılaşmalar gözlenmiştir. Ayrıca çeşitli dinlenme durumu bileşenleriyle kişilik ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar elde edilmiştir. Aşağıda bu bulguların detaylı bir özeti ve tartışması yer almaktadır.

5.1. Nöropsikolojik Test Bulguları

Dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren testlerin tümünde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklar elde edilmiştir. Bu alandaki testlerin her birinde sübjektif bellek bozukluğu (SBB) grubu, anestetik hafif kognitif bozukluk (aHKB) ve erken evre Alzheimer demansı (AD) gruplarından daha iyi performans göstermiştir. AD grubunun bu alandaki testlerdeki performansı aHKB grubuyla karşılaştırıldığında iki grubun düz sayı menzili ve Stroop enterferans skorları açısından farklılaşmadığı ancak ters sayı menzili ve İz Sürme skorları açısından aHKB grubunun performansının AD grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür. Basit dikkat becerilerinin demans evresinde bile görece korunmakta olduğu göz önünde bulundurulduğunda (bkz. Perry ve Hodges, 1999) bu bulguların genel olarak literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Stroop testi bir karmaşık dikkat testi olmasına rağmen aHKB ve AD gruplarının performansları anlamlı düzeyde farklılaşmamıştır. Ancak bu çalışmadaki 17 kişilik AD örnekleminden 7 kişi bu testi tamamlayamadığı için analizlere katılmamıştır. Kalan 10 kişinin Stroop performansının da tüm AD varyasyonunu yansıtmıyor olması oldukça muhtemeldir.

Yürütücü işlevlerin bir başka alanı olan sözel akıcılıkta ise aHKB ve AD grupları leksikal akıcılık açısından farklılaşmamış, semantik akıcılık alanında ise AD grubu belirgin düzeyde daha düşük performans göstermiştir. Bu bulgular da Alzheimer demansında semantik bellekteki bozulmadan daha fazla etkilenen semantik akıcılığın leksikal akıcılıktan daha önce bozulduğunu öne süren araştırmalarca desteklenmektedir (Butters ve ark., 1987; Weintraub ve ark., 2012).

Sözel belleğin değerlendirildiği Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi'nin tüm alt skorlarında (serbest hatırlama, toplam hatırlama ve ipucu indeksi) her 3 grup da birbirinden anlamlı düzeyde farklılaşmıştır. Bu skorların hepsinde SBB grubu en yüksek performansı, AD grubu da en kötü performansı göstermiştir. Tipik Alzheimer hastalığında en erken ve en ilerleyici şekilde bozulan kognitif alanın episodik bellek olduğu düşünüldüğünde (bkz. Collie ve Maruff, 2000, Delis ve ark., 1991) bu bulguların tamamıyla beklenen bir profili ortaya koyduğu söylenebilir.

Tanı gruplarının adlandırma performanslarına bakıldığında beklendiği gibi SBB grubunun adlandırma performansının aHKB ve AD gruplarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak aHKB grubu ile erken evre AD grubu arasında adlandırma skorları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her ne kadar özellikle semantik belleğin yapısı ve içeriğindeki bozulmalara bağlı olarak Alzheimer patolojisinde adlandırma becerisinde kademeli bir azalma öngörülse de (Balthazar, Cendes ve Damasceno, 2008; Weintraub ve ark., 2012) konfrontasyon adlandırmasındaki bozukluğun HKB seviyesinin altına düşmesinin demansın orta ve ileri seviyelerine kadar gözlenmediğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (örn. Testa ve ark., 2004).

Görsel-mekansal becerilere bakıldığında ise yine hem ventral yolu değerlendiren yüz tanıma testinde hem de dorsal yolu değerlendiren çizgi yönü belirleme testinde en iyi performansın SBB grubuna ait olduğu görülmüştür. Yüz tanıma testinde aHKB grubu erken evre AD grubundan daha iyiye, iki grup çizgi yönü performansları açısından farklılaşmamışlardır. Her ne kadar tipik Alzheimer hastalığında görsel-mekansal becerilerin ileri aşamalara kadar görece sağlan kaldığına dair yaygın bir kanı olsa da prelinik evreden itibaren bu becerilerin de kademeli olarak bozulduğunu öne süren daha güncel araştırmalar mevcuttur (Johnson ve ark., 2009). Erken evre AD grubunun yüz tanıma performansının aHKB grubuna göre daha kötü, çizgi yönü belirleme performansının ise bu grupla aynı düzeyde olması dorsal yolun ventral yoldan

daha sonra etkilendiği anlamına gelebilir. Ancak 17 kişilik AD grubunun 6'sı bu görevi tamamlayamadığı için çizgi yönü analizleri sadece 11 kişilik bir alt grubun skorlarıyla yapılmıştır. Dolayısıyla bu kişilerin AD grubu içinde bu alanda nispeten daha iyi performans gösteren bir alt grubu temsil ediyor olması da mümkündür.

5.2. Kişilik Testlerine Dair Bulgular

5.2.1. Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği (ASKÖ) Bulguları

Afektif Sinirbilim Kişilik Ölçeği'nde gruplar arasındaki tek anlamlı fark ARAYIŞ alt ölçek skorunda gözlenmiştir. Bu alanda SBB grubunun ortalama skoru AD grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Literatürde ASKÖ'nün Alzheimer ya da HKB gruplarına uygulandığı çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak önemli sayıda kesitsel ve boylamsal çalışma ASKÖ'deki ARAYIŞ sistemiyle yakından ilişkili bir kavram olan NEO 5 Faktör Kişilik Ölçeği'ndeki dışa dönüklük kavramıyla Alzheimer süreçleri arasında ilişki bulmuştur (örn. Siegler ve ark., 1994, Wilson ve ark., 2007).

Panksepp (2007) temel afektif sistemlerden biri olduğunu öne sürdüğü ARAYIŞ sistemini dış dünyadaki uyaranlara dair duyduğumuz merak ve ihtiyacın temeli olarak nitelendirir. Bu sistem diğer afektif sistemlerin de temelinde yer aldığı gibi, açlık, susuzluk, cinsellik gibi temel bedensel ihtiyaçların tümü de bu sistemi uyarır. Kullandığı başlıca nörotransmitter dopamin olan bu sistem bizim amaca yönelik davranışlarımızı ve dış dünyaya dair olumlu beklentilerimizi güdüler. Bu bağlamda amaca yönelik tüm fiziksel ve zihinsel aktivitelerde ARAYIŞ sisteminin rolü vardır

Çalışmanın kesitsel doğası nedeniyle düşük ARAYIŞ skorunun Alzheimer hastalığı açısından bir risk faktörü oluşturabilecek bir kişilik özelliği mi yoksa patolojinin getirdiği bir sonuç mu olduğunu belirlemek mümkün değildir. Depresyonda sıkça gözlemlenen hayattan zevk almama, mutsuzluk ve motivasyon eksikliği gibi belirtilerin ARAYIŞ sistemindeki bozulmalarla ilintili olabileceği öne sürülmüştür (Wright ve Panksepp, 2012). Buradan yola çıkarak Alzheimer demansının erken evrelerinden itibaren gözlemlenebilen motivasyonsuzluk, dış dünyaya ilgide azalma ve içe çekilme, yeniliklerden zevk almama gibi belirtilerin kısmen de olsa bu sistemle bağlantılı olabileceği öne sürülebilir. Her ne kadar bu etkileşimin nöral alt yapısı henüz tam aydınlatılamamış olsa da hippokampusun ARAYIŞ sistemiyle bağlantısı burada bir çıkış noktası oluşturabilir. ARAYIŞ sisteminin hippokampustan eksitator girdiler aldığı

bilinmektedir (Wright ve Panksepp, 2012). Dolayısıyla tipik Alzheimer patolojisinde nöral düzeyde en erken meydana gelen etkilerden biri olan hippokampal atrofinin girdilerini azaltmak yoluyla ARAYIŞ sistemini de bozarak yukarıda belirtilen etkilere yol açıyor olması da muhtemeldir. Bunun yanında Alzheimer patolojisinde ARAYIŞ sisteminin özellikle dopaminerjik çıktıları açısından önemli olan nükleus accumbens ve ventral tegmental alandaki dopamin reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığını ve özellikle AH'nin demans evresinden itibaren nükleus accumbenste atrofi gözlemlendiğini rapor eden çalışmalar da mevcuttur (Allard ve ark., 1990; Martorana ve Koch, 2014; Pievani ve ark., 2013).

5.2.2. Tematik Algı Testi (TAT) Bulguları

Tematik Algı Testi (TAT) bulgularına bakıldığında beklenenin aksine katılımcılar arasında toplam kullandıkları kelime sayısı ve kart başına ortalama kelime sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Oysa ki bu alanda referans alınabilecek tek çalışma olan Johnson'un (1994) çalışmasında Alzheimer demansı grubunun psikiyatrik kontrol grubuna kıyasla belirgin düzeyde daha az kelime kullandığı bulunmuştur. Bu uyumsuzluğun nedenlerinden biri örneklemden kaynaklanıyor olabilir. Johnson'ın (1994) çalışmasında AD hastalarının demansın hangi evresinde oldukları açıkça belirtilmemiştir. Ancak bu hastaların yataklı bir bakım evinde yaşıyor olmaları en azından önemli bir kısmının orta ve ileri evre demans hastası olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla demansın daha ileri evresinde sözel becerilerdeki düşüşün daha belirgin hale gelmiş olması muhtemeldir.

Her ne kadar kullanılan kelime sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da, özellikle AD grubunda hem hikayelerin içeriğinde hem de kullanılan kelime hazinesinde belirgin düzeyde kısırlık tutarlı olarak göze çarpmıştır. Örneğin aşağıda biri 78 yaşında erken evre AD hastası, diğeri 80 yaşında SBB grubundan iki kadın katılımcının aynı karta verdiği tepkiler yer almaktadır:

78 yaşındaki AD hastasının 13MF no'lu karta verdiği tepki:

“Burada hanımı hasta olmuş herhalde. Üzülmüş, ağlıyor. Yatıyor hanım, üzülmüş, yüzünü kapamış, ağlıyor. Öyle gördüm. (Ne düşünüyordur adam?) Yüzünü kapamış, ağlıyor sanki böyle, üzüliyor. Öyle gördüm. (Ne olacak peki sonra?) Belki iyileşir, bilmiyorum. Öyle sesi çıkmıyor, yatıyor. Kendini kapamış.”

80 yaşındaki SBB grubu katılımcının 13MF no'lu karta verdiği tepki:

“Nedir, Romeo-Julliet. Adam çok sevdiği karısını bir ölmüş olarak yatakta buluyor. Fena halde üzgün. Ama belki de bu ölümden kendinin de bir payı var, yani suçlu hissedebilir kendisini. Ve üzüntüden başka, ona ilaveten, ve korku ve ne yapacağını şaşırma hissinde, bu iki şey arasında kıvranıyor adam “Ne yapacağım” diye. (Ne olacak sonra sizce?) Sonrasında adam hapse gidecek.”

Her iki anlatımda aşağı yukarı benzer sayıda kelime kullanılmış olmasına rağmen içeriğin zenginliği açısından aralarında belirgin farklar vardır. Ancak bu çalışmada bu durum sayısallaştırılamadığından istatistiksel olarak analiz edilebilir bir değişken haline getirilememiştir. Daha niteliksel analiz yöntemlerinin kullanılmasıyla bu tarz farklılıkların gösterilebilmesi mümkün olabilir.

Diğer TAT değişkenlerinden yönergeleri takip etmede güçlük ve tepki üretmemeye açısından gruplar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşmıştır. MCI ve AD grupları daha fazla yönerge hatırlatılmasına ihtiyaç duymuş ve daha fazla kere kendilerine hatırlatılan bir yönerge hakkında içerik üretmede zorlanmışlardır. Bu bulgular önceki literatürle uyumludur (Johnson, 1994).

Özetle TAT'ye dair bulguların Alzheimer patolojisinin ilerleyen evrelerinde hastaların sözel malzemeyi üretme, sıralama ve organize etme becerilerinde belirgin bir düşüşe işaret etmektedir. Buna ek olarak patolojik süreç ilerledikçe yönergeleri takip etmek zorlaşmakta ve kişiler görevi tamamlamak için daha fazla yapılandırmaya ihtiyaç duymaktadır. Aynı zamanda yine patolojiyle paralel biçimde iç dünyada git gide artan kısırlaşma ve bununla bağlantılı olarak kendiliğin dışarıya aktarılabilmesi becerilerinde de azalma gözlenmiştir.

5.3. Dinlenim Durumu Bağlantısallığına Dair Bulgular

Gruplar dinlenim durumu ağları bağlantısallığı açısından karşılaştırıldıklarında 3 DMN bileşeninde (prekuneus, DMN ve posterior DMN) ve yürütücü kontrol ağı bileşenlerinde anlamlı düzeyde farklılıklar bulunmuştur. Bu bileşenlerin tümünde AD grubunun bağlantısallığının belirgin düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Bir diğer DMN bileşeni olan parahippokampal bileşenle dikkat çekerlik ağı ekspresyon skorları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Alzheimer hastalığında işlevsel bağlantısallık hakkındaki çalışmalar tutarlı bir biçimde özellikle demans evresinden itibaren dinlenme durumu DMN aktivitesinde düşüş rapor etmektedir (Grecius ve ark., 2004; Zhang ve ark., 2010). HKB grubu için ise durum daha karışıktır. Bazı araştırmalar prodromal evreden itibaren DMN aktivitesinde normallere kıyasla kademeli bir düşüş rapor ederken (örn. Wang ve ark., 2013), HKB evresinde telafi mekanizmalarına bağlı hiperaktivitenin demans evresine gelindiğinde hipoaktiviteye döndüğünü öne süren araştırmacılar da mevcuttur (örn. Celone ve ark., 2006). Bu çalışmada da aHKB grubunun posterior DMN bağlantısallığının SBB grubuyla aynı seviyede olduğu, prekuneus ve DMN bağlantısallığı açısından ise ne SBB ne de AD gruplarından anlamlı düzeyde farklılaşmadığı görülmüştür. Dolayısıyla bu bulgular daha çok SBB'den AD'ye gidildikçe DMN bağlantısallığında kademeli bir düşüşü destekler gibi görünmektedir.

Yürütücü kontrol ağı bulgularına bakıldığında, bu ağın hem sağ hem de sol bileşeninde AD grubundaki bağlantısallığın SBB ve aHKB gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürde de Alzheimer demansında yürütücü kontrol ağının bağlantısallığına dair bozulmalar gösterilmiş ve bu bozulmaların özellikle yürütücü işlevlerle ilintili bilişsel performanstaki düşüşle de bağlantılı olduğu öne sürülmüştür (Dai ve ark., 2015; Wang ve ark., 2013).

5.4. Kişilik Testlerinin Dinlenme Durumu Bağlantısallığıyla İlişkisi

Tüm örneklem dahil edilerek yapılan korelasyon analizleri ASKÖ bileşenlerinden OYUN alt ölçek skorunun sağ FPN ile ve üzüntü skorunun ise sol FPN ile negatif korelasyonu olduğunu göstermiştir. SBB grubu içinde ise sadece ÖFKE alt ölçek skoruyla DMN arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. aHKB grubunda Maneviyat bileşeninin posterior DMN ekspresyon skoruyla pozitif, ARAYIŞ bileşeninin sağ FPN ekspresyon skoruyla negatif, ÖFKE bileşeninin ise dikkat çekerlik ağı ile negatif biçimde anlamlı düzeyde ilişkisi olduğu görülmüştür. AD grubunda ise prekuneus ekspresyon skoru SEVGİ alt ölçeğiyle pozitif, ÜZÜNTÜ ve Maneviyat alt ölçekleriyle ise negatif ilişkili bulunmuştur.

Dinlenme durumu bağlantısallığı değişkenleri ile afektif kişilik özellikleri arasındaki ilişkiye bakıldığında farklı gruplar arasında farklı türden korelasyonlar elde edildiği görülmüştür. Burada tutarlı bir eğilim gözlemlenememesi ve literatürde benzer bir çalışmanın olmaması bulguların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu sebeple bu

bulguların başka çalışmalar tarafından replike edilmesi elzemdir. Yine de çok genel olarak dinlenim durumu bağlantısallığı ile afektif kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin lineer bir seyir izlemediği, Alzheimer patolojisinin farklı evrelerinde dinlenim durumu bağlantısallığının afektif kişilik özellikleriyle farklı biçimlerde ilişkilendiğini öne sürmek mümkündür.

Tematik Algı Testi (TAT) bulgularına bakıldığında tüm örnekleme prekuneus ekspresyon skorunun kullanılan kelime sayısı ile pozitif, yönergeleri hatırlatmada güçlük ve tepki üretememe değişkenleriyle ise negatif ilişkili olduğu görülmüştür. SBB grubunda sadece SN ekspresyon skoru ile yönergeleri takip etmede güçlük skoru arasında pozitif yönde bir ilişki gözlenmiştir. aHKB grubu içinde ise sağ FPN aktivitesindeki artışın kelime sayısında azalmayla ilintili olduğu gözlenmiştir. Son olarak AD grubunda prekuneus aktivitesinin TAT yönergeleri takip etmede güçlekle negatif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur.

Tıpkı ASKÖ-dinlenim durumu bağlantısallığı korelasyonlarında olduğu gibi TAT-dinlenim durumu bağlantısallığı ilişkisinde de tutarlı bir eğilim gözlemlenmemiştir. Ancak buradaki en belirgin bulgu hem genel örnekleme hem de AD grubunda özellikle prekuneus aktivitesinin TAT performansı ile anlamlı derecede ilişkili çıkmasıdır. TAT kişinin iç dünyasını ortaya koymasını gerektiren projektif bir testtir (Murray, 1943). Prekuneus'un başta birinci-kışı perspektifi oluşturma, kendiliğe dair farkındalık ve kendilik temelli zihinsel temsiller oluşturma gibi kendiliğe dair işlevlerde önemli bir rolü olduğu daha önceden farklı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (bkz. Cavanna ve Trimble, 2006). Dolayısıyla bu bölgedeki aktivite yüksekliğinin kendiliğe dair zihinsel işlemlerin daha başarılı bir şekilde yapılması ile ilintili olduğunun bulunması şaşırtıcı değildir. Bu bölgenin aynı zamanda episodik bellekle, özellikle de öğrenilen bilginin geri çağırılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Henson ve ark., 1999; Lundstrom ve ark., 2005; Platel ve ark., 2003). Bu nedenle yine burada daha yüksek aktivite gösteren kişilerin bellek aktivitelerinin de daha iyi olduğu ve böylece daha az sayıda yönerge hatırlatılmasına ihtiyaç duyduğu da düşünülebilir.

5.5. Tanı Gruplarını Yordayan Faktörler

Yapılan lojistik regresyon analizleri kişiliğe dair faktörler arasından TAT hatırlatma ve ASKÖ ARAYIŞ skorlarının aHKB ve AD'ye gidildikçe düştüğünü göstermektedir. Buradan yola çıkarak varılabilecek bir sonuç, Alzheimer patolojisi

ilerledikçe kişilerin iç dünyalarının ya da iç dünyalarını ifade etme becerilerinin git gide daha kısırlaştığı, dış dünyaya ilgi ve yatırımlarının azaldığı ve belirli bilişsel faaliyetleri yerine getirebilmek için daha fazla dış desteğe ihtiyaç duymaya başladığıdır. Nitekim bunlar hastaların kendileri ve çoğunlukla da yakınları tarafından da erken evrelerden itibaren dile getirilen deneyimlerdir.

Dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığına dair olağan durum ağı (DMN) ve yürütücü kontrol ağı (ECN) bileşenlerindeki hipoaktivitenin de gruplar arası ayırıcı niteliği olduğu görülmüştür. aHKB ve AD gruplarında bu ağlardaki aktivitenin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yukarıda da belirtildiği gibi DMN hipoaktivitesi-Alzheimer patolojisi ilişkisi daha önceki çalışmalar tarafından yaygın bir biçimde gösterilmiştir (Grecius ve ark., 2004; Wang ve ark., 2013). Bu çalışmada DMN'ye ek olarak ECN aktivitesindeki düşüşün de aHKB evresinden itibaren görülebileceği gösterilmiştir.

Son olarak sosyodemografik özellikler içerisinde yaş değişkeni SBB ve AD gruplarını ayırt eden bir değişken olarak ortaya çıkmıştır. Yaşın demans için başlı başına bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Herbert ve ark., 2003). Patolojiden bağımsız olarak yaşla birlikte dinlenim durumu ağlarında, özellikle de DMN'de, aktivite düşüşü olduğu da gösterilmiştir (Andrews-Hanna ve ark., 2007; Damoiseaux ve ark., 2008). Ancak burada yaşın yaptığı etkinin ne kadarının DMN üzerinden gerçekleştiğini söylemek mümkün değildir. Çalışma örnekleminde SBB grubunun eğitim düzeyi aHKB ve AD gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Düşük eğitimin AD patolojisi açısından bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Stern ve ark., 1994). Ancak bu çalışmada eğitim düzeyi tanı gruplarını yordayan bir faktör olarak ortaya çıkmamıştır.

5.6. Araştırmanın Katkıları, Kısıtlılıkları ve Gelecek Çalışmalara Dair Öneriler

Bu çalışma özellikle rutinde kullanılmayan kişilik testlerinin Alzheimer süreçlerindeki bir takım belirteçleri yakalayabilmesini göstermesi açısından önemlidir. Sözel çıktı kalitesinde azalma, dış dünyaya yatırımın ve ilginin azalması, belli bir görev sırasında dış yönerge ve hatırlatmalara daha fazla ihtiyaç duymaya başlama gibi belirtiler klinisyenler açısından demans olasılığı ve daha detaylı nöropsikolojik değerlendirme gerekliliği konusunda bir işaret olarak değerlendirilmelidir.

Bu çalışmanın temel amaçlarından biri olan Alzheimer hastalığıyla ilintili bir kişilik örüntüsünün belirlenmesi hedefi kısmen de olsa gerçekleştirilebilmiştir.

Kendilik/ego'nun gelişim boyunca ontojenik bir tarihi olduğu gibi erişkin nörodejenerasyonunda da retrojenik bir tarihi olduğu söylenebilir. Dolayısıyla gelişim boyunca en azından kısmen ARAYIŞ sistemiyle edinilen ve pekiştirilen dış dünyaya yatırımın AH patolojisinde yine aynı sistem aracılığıyla gerilemesi bulgusu bu durumun bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Buradaki temel problem özellikle iç dünyadaki kısırlaşma ve dış dünyaya yatırımın azalmasıyla kendini gösteren bu örgütlenmenin bir risk faktörü mü, yoksa hastalığın nöropatolojisinin beraberinde getirdiği bir etki mi olduğunu söylemenin, çalışmanın kesitsel doğasından dolayı mümkün olmayışıdır. Bu nedenle bundan sonraki çalışmalarda özellikle boylamsal veri toplanmasının bu konuya daha fazla açıklık getirebileceği düşünülmektedir.

Çalışmayla ilgili bir başka husus TAT verileri açısından özellikle AD grubunun sözel içeriğindeki kısıtlılığın sayısallaştırılamamış olması ve bu nedenle istatistiksel sonuçlara yansıtılamamasıdır. Sözel çıktının miktarı (kelime sayısı) açısından gruplar arasında bir fark olmadığı halde yukarıda belirtildiği gibi demansa doğru gidildikçe ifadenin zenginliğindeki azalma tutarlı bir biçimde göze çarpmıştır. Bu nedenle özellikle bu tarz anlatımın değerlendirildiği testlerde niteliksel (kalitatif) veri analizi yöntemlerinin de kullanılması yerinde olur.

Çalışmada kişilik özellikleri ile işlevsel nörogörüntüleme verileri arasında anlamlı düzeyde ilişkiler bulunduğu halde bu ilişkilerin gruplar arasında heterojenlik göstermesi genel bir çıkarıma varılmasını engellemiştir. Bu durumun birden fazla nedeni olabilir. Öncelikle tanı gruplarının oluşturulmasından biyo-işaretleyici verisinin kullanılmaması beklenenden daha heterojen gruplar elde edilmesine neden olmuş olabilir. Örneğin klinik olarak homojen bir grup olarak değerlendirilen amnestik HKB grubu nöropatoloji olarak prodromal olan Alzheimer hastaları ve non-Alzheimer patolojiler veya dejeneratif/ilerleyici olmayan durumlara bağlı HKB'lilerden oluşmuş olabilir. Bunun sonucu olarak da bağlantısallık örüntülerinin heterojenlik göstermiş olması mümkündür. Bir başka olasılık kişilik özellikleri ile nöropatoloji arasındaki ilişkinin temellerinin işlevsel değil, yapısal bağlantısallıkta yatıyor olma ihtimalidir. Dolayısıyla gelecek çalışmaların hem tanı gruplarını biyo-işaretleyici bazlı oluşturarak daha homojen gruplar elde etmesi hem de işlevsel bağlantısallığa ek olarak yapısal bağlantısallığı da değerlendirmesi Alzheimer spektrumunda kişiliğe dair özelliklerin/değişimlerin nörobiyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.



KAYNAKLAR

- Albert, M. S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93, 13547-13551.
- Allard, P., Alafuzoff, I., Carlsson, A., Eriksson, K., Ericson, E., Gottfries, C. G., Marcusson, J. O. (1990). Loss of dopamine uptake sites labeled with [3H]GBR-12935 in Alzheimer's disease. *European Neurology*, 30, 181-185.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich Medizin*, 64, 146-148.
- Alzheimer's Association. "What is Alzheimer's?"
http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp. Son Erişim Tarihi: 1 Şubat 2017.
- Amariglio, R. E., Donohue, M. C., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Salmon, D. P., Ferris, S. H. . . . Alzheimer's Disease Cooperative Study. Tracking early decline in cognitive function in older adults at risk for Alzheimer's disease dementia: the Alzheimer's disease cooperative study cognitive function instrument. *JAMA Neurology*, 72, 446-454.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. ve Buckner, R. L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56, 924-935.
- Arnold, S. E., Hyman, B. T., Damasio, A. R. ve Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 1, 103-116.
- Aronoff, J. M., Gonnerman, L. M., Almor, A., Arunachalam, S., Kempler, D. ve Andersen, E. S. (2006). Information content versus relational knowledge: semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44, 21-35.
- Bäckman, L., Small, B. J. ve Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 96-102.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward.

Nature Reviews Neuroscience, 4, 829-839.

- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R. ve Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, 114, 2521-2542.
- Barnes, D. E., Alexopoulos, G. S., Lopez, O. L., Williamson, J. D. ve Yaffe, K. (2006). Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: Findings from the Cardiovascular Health Study. *Archives of General Psychiatry*, 63, 273-280.
- Barnes, D. E. ve Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10, 819-828.
- Barnes, L. L., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Bienias, J. L. ve Bennett, D. A. (2006). Memory complaints are related to Alzheimer disease pathology in older persons. *Neurology*, 14, 1581-1585.
- Bellak, L. (1954). *The Thematic Apperception Test and the Children's Apperception Test in clinical use*. Oxford, England: Grune & Stratton.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A. ve Wilson, R. S. (2005). Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 64, 834-841.
- Benton, A. L., Eslinger, P. J. ve Damasio, A. R. (1981). Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 3, 3-42.
- Benton, A. L., & Van Allen, M. W. (1968). Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex*, 4, 344-358.
- Benton, A. L., Varney, N. R., Hamsher, K. (1978). Visuospatial judgement: A clinical test. *Archives of Neurology*, 35, 364-367.
- Berthold, N. C. ve Cotman, C. W. (1998). Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to 1960s. *Neurobiology of Aging*, 19, 173-189.
- Bieliauskas, 2001; Cavanagh ve Blanchard-Fields, 2002. General cognitive changes with aging. J. Leon-Carrion, M. Giannini (Ed.), *Behavioral Neurology in the Elderly* içinde (s. 85-108). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Bieliauskas, L. A., Langenecker, S., Graver, C., Lee, H. J., O'Neill, J. ve Greenfield, L. J. (2008). Cognitive changes and retirement among senior surgeons

- (CCRASS): Results from the CCRASS study. *Journal of American College of Surgeons*, 207, 69-78.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D. P. ve Delis, D. C. (1994). Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 8, 374-384.
- Braak, H. ve Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239-259.
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E. ve Del Tredici, K. (2011). Stages of pathologic processes in Alzheimer disease: Age categories from 1 to 100 years. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70, 960-969.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and multiple factors that compensate. *Neuron*, 44, 195-208.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Sannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., . . . Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *The Journal of Neuroscience*, 25, 7709-7717.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. ve Schachter D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Buschke, H. ve Grober, E. (1986). Genuine memory deficits in age-associated memory impairment. *Developmental Neuropsychology*, 2, 287-307.
- Butters, N., Granholm, E., Salmon, D. P., Grant, I., Wolfe, J. (1987). Episodic and semantic memory: A comparison of amnesic and demented patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 479-497.
- Calhoun, V., Adalı, T., McGinty, V., Pekar, J., Watson, T. Ve Pearlson, G. (2001). fMRI activation in a visual perception task: network of areas detected using the general linear model and independent component analysis. *Neuroimage*, 14, 1080-1088.
- Cavanaugh, J. C., Blanchard-Fields, F. (2002). *Adult development and aging* (4. ed.). Belmont: Wadworth.

- Cavanna, A. E. ve Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioral correlates. *Brain*, 129, 564-583.
- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., . . . Sperling, R. A. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An independent component analysis. *Neurobiology of Disease*, 26, 10222-10231.
- Chao, L. L., Mueller, S. G., Buckley, S. T., Peek, K., Raptentsetseng, S., Elman, J., . . . Weiner, M. W. (2010). Evidence of neurodegeneration in brains of older adults who do not yet fulfill MCI criteria. *Neurobiology of Aging*, 31, 368-377.
- Chen, P., Ganguli, M., Mulsant, B. H. ve DeKosky, S. T. (1999). The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: A community-based prospective study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 261-266.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 853-858.
- Citron, M. (2004). Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 677-685.
- Collie, A. ve Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 365-374.
- Costa, P. T. ve McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Crocco, E., Curiel, R. E., Acavedo, A., Czaja, S. J. ve Loewenstein, D. A. (2014). An evaluation of deficits in semantic cueing and proactive and retroactive interference as early features of Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 889-897.
- Dai, Z., Yan, C., Li, K., Wang, Z., Wang, Z., Wang, J., . . . He, Y. (2015). Identifying and mapping connectivity patterns of brain network hubs in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 25, 3723-2742.
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Sanz Arigta, E. J., Barkhof, F., Scheltens, Ph., Stam, C. J., . . . Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain

- activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18, 1856-1864.
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., . . . Rombouts, S. A. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, 8, 1856-1964.
- Damoiseaux, J. S., Prater, K., Miller, B. L. ve Greicius, M. D. (2012). Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 33, 828.e19-828.e30.
- Davis, K., Panksepp, J. ve Normansell, L. (2003). The affective neuroscience personality scales. *Journal of Neuropsychanalysis*, 5, 57-70.
- de Toledo-Morrell, L., Goncharova, I., Dickerson, B., Wilson, R. S., Bennett, D. A. (2000). From healthy aging to early Alzheimer’s disease: In vivo detection of enthorinal cortex atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, 240-253.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S. ve Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 3, 19-26.
- Dickstein, D. L., Weaver, C. M., Luebke, J. I. ve Hof, P. R. (2013). Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience*, 251, 21-32.
- Dorken, H. ve Kral, V. A. (1951). Psychological investigation of senile dementia. *Geriatrics*, 6, 151-163.
- Dotson, V. M., Beydoun, M. A. ve Zonderman, A. B. (2010). Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*, 75, 27-34.
- Doty, R. L. (2001). Olfaction. *Annual Review of Psychology*, 52, 423-452.
- Duberstein, P. R., Chapman, B. P., Tindle, H. A., Sink, K. M., Bamonti, P., Robbins, J., . . . Franks, P. (2011). Personality and risk for Alzheimer’s disease in adults 72 years of age and older: A six-year follow-up. *Psychology and Aging*, 26, 351-362.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of

- Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ARDRA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734-746.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., . . . Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurology*, 9, 1118-1127.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, Hampel, H., Molineuvo, J. L., Blennow, K., . . . Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13, 614-629.
- Dufoull, C., Fuhrer, R., Dartigues, J. F. ve Alperovitch, A. (1996). Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *American Journal of Epidemiology*, 144, 634-641.
- Dunn, B., Owen, A. ve Shakian, B. (2000). Neuropsychological assessment of dementia. J. O'Brien, D. Ames ve A. Burns (Ed.), *Dementia* (2. baskı) içinde (s. 49-59). Londra: Arnold.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F. ve D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.
- Ertan, T., Eker, E. ve Şar, V. (1993). Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 34, 62-71.
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., DeCarli, C. (2009). Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Archives of Neurology*, 66, 1151-1157.
- Filippini, N., Macintosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., . . . Mackay, C. E. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 7209-7214.
- Fleisher, A. S., Sherzai, A., Taylor, C., Langbaum, J. B., Chen, K. ve Buxton, R. B. (2009). Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups. *Neuroimage*, 47, 1678-1690.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. ve McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12 (3), 189-198.

- Fotuhi, M., Hachinski, V. ve Whitehouse, P. J. (2009). Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nature Reviews Neurology*, 5, 649-658.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Polin, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S. ve Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2, 45-53.
- Ganguli, M., Yangchun, D., Dodge, H. H., Ratcliff, G. ve Chang, C. C. H. (2006). Depressive symptoms and cognitive decline in late life. *Archives of General Psychiatry*, 63, 153-160.
- Garcia-Ptacek, S., Cavallin, L., Kåreholt, I., Kramberger, M. G., Winblad, B., Jelic, V. ve Eriksdotter, M. (2014). Subjective cognitive impairment subjects in our clinical practice. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 11, 419-430.
- Garcia-Ptacek, S., Eriksdotter, M., Jelic, V., Porta-Etessam, J., Kåreholt, I. ve Manzano Palomo, S. (2016). Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease. *Neurología*, 31, 562-571.
- Geerlings, M. I., Schmand, B., Braam, A. W., Jonker, C., Bouter, L. M. ve van Tilburg, W. (2000). Depressive symptoms and risk for Alzheimer's disease in more highly educated older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48, 1092-1097.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. ve Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14, 21-36.
- Gorelick, P. B. (2004). Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*, 35, 2620-2622.
- Green, R. C., Cupples, A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., . . . Farrer, L. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: The MIRAGE study. *Archives of Neurology*, 60, 753-759.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L. ve Menon, V. (2004). Default-mode activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 4637-4642.
- Greenwood, P. M., Parasuraman, R. ve Alexander, G. E. (1997). Controlling the focus of spatial attention during visual search: Effects of advanced aging and

- Alzheimer disease. *Neuropsychology*, 11, 3-12.
- Grober, E. ve Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3, 13-36.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S. ve Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38, 900-903.
- Grober, E., Ocepek-Welikson, K., Teresei, J. A. (2009). The free and selective reminding test: Evidence of psychometric adequacy. *Psychology Science Quarterly*, 51, 266-282.
- Grober, E., Sanders, A. E., Hall, C. ve Lipton, R. B. (2000). Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24, 284-290.
- Gruner, P., Vo, A., Argyelan, M., Ikuta, T., Degnan, A. J., John, M., . . . Szesko, P. R. (2014). Independent component analysis of resting state activity in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 35, 5306-5315.
- Guillozet, A. L., Weintraub, S., Mash, D. ve Mesulam, M. M. (2003). Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 60, 729-736.
- Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R. ve Engin, F. (2002). Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13 (4), 273-281.
- Gürvit, İ. H. ve Baran, B. (2007). Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 44, 58-65.
- Hardy, J. A. ve Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256, 184-185.
- Harrison, T. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M. ve Rogalski, E. (2012). Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging. *Journal of International Neuropsychological Society*, 18, 1081-1085.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A. ve Evans, D. A. (2003). Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Archives of Neurology*, 60, 1119-1122.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., McCann, J. J., Beckett, L. A. ve Evans, D. A. (2001). Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *American Journal of Epidemiology*, 153, 132-136.

- Henry, J. D., Crawford, J. R., Philips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42, 1212-1222.
- Henson, R. N. A., Rugg, M. D., Shallice, T., Josephs, O. ve Dolan, R. J. (1999). Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 19, 3962-3972.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P. ve Butters, N. (1991). The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*, 114, 1547-1558.
- Hof, P. R. ve Morrison, J. H. (1999). The cellular basis of cortical disconnection in Alzheimer's disease and relating dementing conditions. R. Terry, R. Katzman, K. L. Bick ve S. Sisodia (Ed.), *Alzheimer disease* içinde (s. 197-229). New York: Lippincott Williams and Wilkins.
- Hollands, S., Lim, Y. Y., Buckley, R., Pietrzak, R. H., Synder, P. J., Ames, D., . . . Maruff, P. (2015). Amyloid- β related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43, 677-686.
- Holtzman, D. M., Morris, J. C. ve Goate, A. M. (2011). Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science Translational Medicine*, 3, 77sr1.
- Howieson, D. B., Dame, A., Camicioli, R., Sexton, G., Payami, H. ve Kaye, J. A. (1997). Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 584-589.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A. ve Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex: Developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163, 195-205.
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., . . . Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in Normal Aging and Very Mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49, 786-794.
- Jellinger, K. A. (2015). Update on Alzheimer's disease. *European Medical Journal Neurology*, 3, 82-90.
- Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R., . . . Scheef, L.

- (2006). Volume reduction of the enthorinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of Aging*, 27, 1751-1756.
- Johnson, J. L. (1994). The Thematic Apperception Test and Alzheimer's Disease. *Journal of Personality Assessment*, 62, 314-319.
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A. ve Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 1233-1239.
- Jorm, A. F., Masaki, K. H., Davis, D. G., Hardman, J., Nelson, J., Markesbery, W. R., . . . White, L. R. (2004). Memory complaints in nondemented men predict future pathologic diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, 63, 1960-1961.
- Jorm, A. F., Van Duijn, C. M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A., . . . Hofman, A. (1991). Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology*, 20, 43-47.
- Kaplan, E., Goodglass, H. ve Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Karakaş, S. (2004). *BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları*. Ankara: Dizayn Ofset.
- Karakaş, S., Erdoğan, E. Sak, L., Soysal, A. Ş., Ulusoy, T. Yüceyurt Ulusoy, I. ve Alkan, S. (1999). Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlilik. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2, 75-88.
- Karakaş, S., Eski, R. ve Başar, E. (1997). Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası 32. Ulusal Nöroloji Kongresi kitabı. İstanbul: Ufuk Matbaası.
- Karch, C. M. ve Groate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological Psychiatry*, 77, 43-51.
- Katzman, R. (1976). The prevalence and malignancy of Alzheimer disease: A major killer. *Archives of Neurology*, 33, 217-218.
- Kawas, C. H., Corrada, M.M., Brookmeyer, R., Morrison, A., Resnick, S. M., Zonderman, A. B. ve Arenberg, D. (2003). Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*, 60, 1089-1093.

- Keskinkılıç, C. (2008). Benton Yüz Tanıma Testi'nin Türkiye toplumu normal yetişkin denekler üzerindeki standardizasyonu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 14, 179-190.
- Killiany, R. J., Hyman, B. T., Gomez-Isla, T., Moss, M. B., Kikinis, R., Jolesz, F., . . . Albert, M. S. (2002). MRI measures of enthorinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, 58, 1188-1196.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Långström, B. (2004). Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55, 306-319.
- Knopman, D. S. ve Ryberg, S. (1989). A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 46, 141-145.
- Kosnik, W., Winslow, L., Kline, D. W., Rasinski, R. ve Sekular, R. (1988). Visual changes in everyday life throughout adulthood. *Journal of Gerontology*, 43, 63-70.
- Lange, K. L., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Galasko, D., Delis, D. C., Thomas, R. G., ve Thal, L. J. (2002). Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: Examination of the effect of APOE genotype. *Journal of International Neuropsychological Society*, 8, 934-955.
- Lemos, R., Figueiredo, P., Santana, I., Simões, M. R. ve Castelo-Branco, M. (2012). Temporal integration of 3D coherent motion cues defining visual objects of unknown orientation is impaired in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28, 885-896.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. ve Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.
- Li, C., Neugroschi, J., Luo, X., Zhu, C., Aisen, P., Ferris, S. ve Sano, M. (2017). The utility of the cognitive function instrument (CFI) to detect cognitive decline in non-demented older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60, 427-437.
- Lin, C. Y., Chen, T. B., Lin, K. N., Yeh, Y. C., Chen, W. T., Wang, K. S. ve Wang, P. N. (2014). Confrontation naming errors in Alzheimer's disease. *Dementia*

and Geriatric Cognitive Disorders, 37, 86-94.

- Lundstrom, B. N., Ingvar, M., Petersson, K. M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage*, 27, 824-834.
- Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., . . . Buckner, R. L. (2003). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 100, 14504-14509.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop Effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*, 109, 163-203.
- Mah, L., Binns, M. A. ve Steffens, D. C. (2015). Anxiety symptoms in amnesic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 466-476.
- Malinchoc, M., Rocca, W. A., Colligan, R. C., Offord, K. P. ve Kokmen, E. (1997). Premorbid personality characteristics in Alzheimer's disease: An exploratory case-control study. *Behavioral Neurology*, 10, 117-120.
- Malloy, P., Belanger, H., Hall, S., Aloia, M. ve Salloway, S. (2003). Assessing visuocstructional performance in AD, MCI and normal elderly using the Beery Visual-Motor Integration Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 17, 544-550.
- Mangialasche, F., Xu, W. ve Kivipelto, M. (2013). Prevention of Alzheimer's disease: Intervention Studies. Zerr, I. (Ed.). *Understanding Alzheimer's disease* içinde (s. 451-484).
<https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/43321.pdf>.
- Mann, D. M. (1996). Pyramidal nerve cell loss in Alzheimer's disease. *Neurodegeneration*, 5, 423-427.
- Martin, A. ve Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, 19, 124-141.
- Martorana, A. ve Koch, G. (2014). Is dopamine involved in Alzheimer's disease? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 252-258.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr., C. R., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's Dementia*, 7, 263-269.
- Mesulam, M. M. (Ed.). (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. New York: Oxford University Press.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. ve Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 1078-1085.
- Mistur, R., Mosconi, L., De Santi, S., Guzman, M., Li, Y., Tsui, W. ve de Leon, M. J. (2009). Current challenges for the early detection of Alzheimer's disease: Brain imaging and CSF studies. *Journal of Clinical Neurology*, 5, 153-166.
- Monin, J., K., Schulz, R. S. 2009. Interpersonal effects of suffering in older adult caregiving relationships. *Psychology and Ageing*, 24, 681-695.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R. ve Thai, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 49, 1253-1258.
- Montag, C., Kunz, L., Axmacher, N., Sariyska, R., Lachmann, B. ve Reuter, M. (2014). Common genetic variation of the *APOE* gene and personality. *BMC Neuroscence*, 15:64.
- Mormino, E. C., Smiljic, A., Hayenga, A. O., Onami, S. H., Greicius, M. D., Rabinovici, G. D., . . . Jagust, W. J. (2011). Relationships between β -amyloid and functional connectivity in different components of the default mode network in aging. *Cerebral Cortex*, 21, 2399-2407.
- Morrison, J. H., Hof, P. R. ve Bouras, C. (1991). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 640, 36-43.
- Morris, J. C. (1993). The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412-2414.
- Mortimer, J. A., Van Duijn, C. M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A. F. . . . Hofman, A. (1991). Head trauma as a risk factor for Alzheimer's Disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology*, 20, 28-35.
- Murray, H. (1943). *Thematic apperception test manual*. Boston: Harvard University

Press.

- Nobili, F., Frisoni, G. B., Portet, F., Verhey, F., Rodriguez, G., Caroli, A., . . . Visser, P. J. (2008). Brain SPECT in subtypes of mild cognitive impairment. Findings from the DESCRIPA multicenter study. *Journal of Neurology*, 255, 1344-1353.
- Norfray, J. L. ve Provenzale, J. M. (2004). Alzheimer's disease: Neuropathologic Findings and Recent Advances in Imaging. *American Journal of Roentgenology*, 182, 3-13.
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V. ve Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 63, 530-538.
- Öktem, Ö. (1994). Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*, 9, 33-44.
- Özkarar-Gradwohl, F. G., Panksepp, J., İçöz, F. J., Çetinkaya, H., Köksal, F., Davis, K. L. ve Scherler, N. (2014). The influence of culture on basic affective systems: the comparison of Turkish and American norms on the affective neuroscience personality scales. *Culture & Brain*, 2, 173-192.
- Panksepp, J. (1982). Toward a general psychobiological theory of emotions. *Behavioral and Brain Sciences*, 5, 407-467.
- Panksepp, J. (1992). A critical role for "affective neuroscience" in resolving what is basic about basic emotions. *Psychological Review*, 99, 554-560.
- Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
- Panksepp, J. (2006). Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 774-784.
- Panksepp, J. (2007). Affective consciousness. S. Schneider ve M. Velmans (ed.). *The Blackwell companion to consciousness* içinde. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Alexander, G. E. (1995). Selective impairment of spatial attention during visual search in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 6, 1861-1864.
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Alexander, G. E. (2000). Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search.

- Neuropsychologica*, 38, 1126-1135.
- Park, D. C., Smith, A. D., Lautenschlager, G., Earles, J. L., Frieske, D., Zwahr, M. ve Gaines, C. L. (1996). Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychology and Aging*, 11, 621-637.
- Perlmutter, M. ve Mitchell, D. B. (1982). The appearance and disappearance of age differences in adult memory. F. I. M. Craik ve S. Trehub (ed.). *Aging and cognitive processes: Advances in the study of communication and affect* (8. Cilt) içinde. New York: Plenum Press.
- Perry, R. J., Watson, P. ve Hodges, J. R. (1998). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologica*, 38, 252-271.
- Perry, R. J. ve Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. ve Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.
- Petersen, R. C., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., . . . Jack Jr., C. R. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*, 66, 1447-1455.
- Pietrzak, R. H., Lim, Y. Y., Neumeister, A., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., . . . Maruff, P. (2015). Amyloid- β , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*, 72, 284-291.
- Pievani, M., Bocchetta, M., Boccardi, M., Cavado, E., Bonetti, M., Thompson, P. M. ve Frisoni, G. B. (2013). Striatal morphology in early-onset and late-onset Alzheimer's disease: a preliminary study. *Neurobiology of Aging*, 34, 1728-739.
- Piotrowski, Z. (1937). The Rorschah inkblot method in organic disturbances of the central nervous system. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 86, 525-537.
- Platel, H., Baron, J-C., Desgranges, B., Bernard, F. ve Eustache, F. (2003). Semantic and episodic memory of music are subserved by distinct neural networks.

- Neuroimage*, 20, 229-243.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W. ve Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9, 63-75.
- Reiman, E. M., Chen, K., Alexander, G. E., Caselli, R. J., Bandy, D., . . . Hardy, J. (2005). Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 23, 8299-8302.
- Reisberg, B., Ferris, S., Leon, M. J., Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., . . . Cohen, J. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in-vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, 15, 101-114.
- Reisberg, B., Pritchep, L., Mozconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., . . . de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4, S98-S108.
- Reisberg B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L. ve Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 6, 11-24.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychological Press.
- Rodda, J., Dannhauser, T., Cutinha, D. J., Shegill, S. S. ve Walker Z. (2011). Subjective cognitive impairment: Functional MRI during a divided attention task. *European Psychiatry*, 26, 457-462.
- Rogalski, E. J., Gefen, T., Shi, J., Samimi, M., Bigio, E., Weintraub, S., . . . Mesulam, M. M. (2013). Youthful memory capacity in old brains: Anatomic and genetic clues from the Northwestern Superaging Project. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25, 29-36.
- Rorschach, H. (1942). Psychodiagnostics: A diagnostic test based on perception (4. Baskı). New York: Grune & Stratton. (Orijinal eserini basım tarihi 1921.)

- Rubin, E. H., Storandt, M., Miller, J. P., Kinscherf, D. A., Grant, E. A., Morris, J. C. ve Berg, L. (1998). A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Archives of Neurology*, 55, 395-401.
- Saczynski, J. S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. A. ve Au, R. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia. *Neurology*, 75, 35-41.
- Salmon, D. P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. L. S. Cernak (Ed.), *Handbook of Neuropsychology, 2.cilt: Memory and its disorders* (2.ed.) içinde (s.155-195). Amsterdam: Elsevier.
- Sanes, J. R. ve Jessell, T. M. (2013). The aging brain. E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S. A. Siegelbaum ve A. J. Hudspeth (Ed.), *Principles of Neural Science* (5.ed.) içinde (s. 1328-1346). New York: McGraw Hill.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., . . . Dubois, B. (2007). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*, 69, 1859-1867.
- Saykin, A. J., Wishart, H. A., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., West, J. D., . . . Mamourian, A. C. (2006). Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnestic MCI. *Neurology*, 67, 834-842.
- Selkoe, D.J. (1994). Alzheimer's disease: a central role for amyloid. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 53, 438-447.
- Scarabino, D., Gambina, G., Broggio, E., Pelliccia, F., Corbo, R. M. (2016). Influence of family history of dementia in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *American Journal of Medical Genetics*, 171B, 256-256.
- Siegler, I. C., Dawson, D. V. ve Welsh, K. A. (1994). Caregiver ratings of personality change in Alzheimer disease patients: A replication. *Psychology and Aging*, 9, 464-466.
- Ska, B., Poissant, A. ve Joannette, Y. (1990). Line orientation in normal elderly and subjects with dementia of Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 695-702.
- Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Läer, L., . . . Wohlschläger, A. M. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 18760-18765.

- Sperling, R. A., Laviolette, P.S., O'Keefe, K., O'Brien, J., Rentz, D. M., Pihlajamaki, M., . . . Johnson, K. A. (2009). Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, 63, 177-188.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11, 1006-1012.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D. ve Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of American Medical Association*, 271, 1004-1010.
- Stoub, T. R., de Toledo-Morrell, L., Stebbins, G. T., Leurgans, S., Bennett, D. A., Shah, R. C. (2006). Hippocampal disconnection contributes to memory dysfunction in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 10041-10045.
- Stoub, T. R., Rogalski, E. J., Leurgans, S., Bennett, D. A. ve de Toledo-Morrell, L. (2010). Rate of enthorinal and hippocampal atrophy in incipient and mild AD: Relation to memory function. *Neurobiology of Aging*, 31, 1089-1098.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Suhr, J. (2002, Mart). *Cognitive changes in aging: Clinical implications*. Medical Annual Conference on Geriatric Medicine'da sunulan bildiri, College of Ohio, Toledo.
- Tapiola, T., Pennanen, C., Tapiola, M., Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., . . . Soininen, H. (2008). MRI of hippocampus and enthorinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiology of Aging*, 29, 31-38.
- Testa, J., Ivnik, R., Boeve, B., Petersen, R., Pankratz, V., Knopman, D., . . . Smith, G. (2004). Confrontation naming does not add incremental diagnostic utility in MCI and Alzheimer's disease. *Journal of International Neuropsychological Society*, 10, 504-512.
- Tröster, A. I., Butters, N., Salmon, D. P., Cullum, C. M., Jacobs, D., Brandt, J. ve White, R. F. (1993). The diagnostic utility of savings scores: Differentiating Alzheimer's and Huntington's diseases with the logical memory and visual reproduction tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*,

15, 773-788.

- Tumaç, A. (1997). *Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul Üniversitesi: İstanbul.
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, G., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., . . . Masters, C. L. (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurology*, 12, 357-367.
- Vinkers, D. J., Gussekloo, J., Stek, M. L., Westendorp, R. G. J. ve van der Mast, R. C. (2004). Temporal relationship between depression and cognitive impairment in old age: Prospective population based study. *British Medical Journal*, 329, 881-884.
- Vitaliano, P., P., Zhang, J., Scanlan, J. M. 2003. Is caregiving hazardous to one's physical health? A meta analysis. *Psychological Bulletin*, 129, 946-972.
- Walsh, S. P., Raman, R., Jones, K. B., Aisen, P.S.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. (2006). ADCS prevention instrument project: the mail-in cognitive function screening instrument (MCFSI). *Alzheimer's Disease & Associated Disorders*, 20, S170-S178.
- Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Back-Madruga, C., McPherson, S., . . . Miller, B. L. (2004). Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18, 296-305.
- Welleford, E. A., Harkins, S. W., Taylor, J. R. (1995). Personality change in dementia of the Alzheimer type: Relations to caregiver personality and burden. *Experimental Aging Research*, 21, 295-314.
- Wang, P. N., Wang, S. J., Fuh, J. L., Teng, E. L., Liu, C. Y., Lin, C. H., . . . Liu, H. C. (2000). Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression: A longitudinal study of a rural Chinese population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48, 295-299.
- Wang, Y., Risacher, S. L., West, J. D., McDodanld, B. C., MaGee, T. R., Farlow, M. R., . . . Saykin, A.J. (2013). Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 35, 751-760.
- Wang, Z., Xia, M., Dai, Z., Liang, X., Song, H., He, Y. Ve Li, K. (2013). Differentially

- disrupted functional connectivity of the subregions of the inferior parietal lobule in Alzheimer's disease. *Brain Structure and Function*, 220, 745-762.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H. ve Salmon, D. P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, a006171.
- Welsh, k., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R. ve Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48, 278-281.
- Westlye, E. T., Lundervold, A., Rootwelt, H., Lundervold, A. J. ve Westlye, L. T. (2011). Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE ϵ 4 carriers: Relationships with memory performance. *The Journal of Neuroscience*, 25, 7775-7783.
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Bienias, J. L. ve Bennett, D. A. (2007). Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1204-1212.
- Wright, M. T., McSweeney, A. J. ve Kieswetter, A. (2004). Aging and dementia. Panksepp, J. (Ed.), *Textbook of Biological Psychiatry* içinde (s. 437-476). New Jersey, NJ: Wiley and Sons.
- Wright, J. S. ve Panksepp, J. (2012). An evolutionary framework to understand foraging, wanting, and desire: The neuropsychology of the SEEKING system. *Neuropsychanalysis*, 14, 5-75.
- Wu, T., Zang, Y., Wang, L., Long, X., Kuncheng, L. ve Chan, P. (2007). Normal aging decreases regional homogeneity of the motor areas in the resting state. *Neuroscience Letters*, 423, 189-193.
- Yankner, B.A. (1996). Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuron*, 16, 921-932.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.
- Yıldız, S. (2011). *Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın (ACE-R) Türk popülasyonu için adaptasyonu* (Basılmamış yüksek lisans tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Zhang, H. Y., Wang, S. J., Liu, B., Ma, Z. L., Yang, M., Zhang, Z. J. ve Teng, G. J.

(2010). Resting brain connectivity: Changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*, 256, 598-606.

Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., . . . Seeley, W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 133, 1352-1367.



FORMLAR

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

I- Araştırmayla İlgili Bilgilendirme

Bu araştırmanın adı “**Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Özellikler ile Bunların Nörobiyolojik Temelleri**” dir.

Araştırmada, kişilik özellikleri ve bir takım bilişsel özelliklerdeki değişimler, araştırmaya katkıda bulunacak nöropsikologlar tarafından uygulanacak bir takım testler ve Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme cihazı ile toplanacak bir takım veriler aracılığıyla incelenmeye çalışılacaktır.

Bu amaçla, bellek hasarı ile karakterize ve ilerleyici olan Alzheimer hastalığı ile çalışılmasına karar verilmiştir. Böylece Alzheimer hastalığının farklı evrelerindeki hasar düzeyleri ile çalışmak mümkün olacaktır. Aynı zamanda hastalığa dair yeni risk faktörlerinin de belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu sebeple, hasta grubunu ve kontrol grubunu oluşturacak gönüllü katılımcılara dikkat, bellek, yürütücü işlevler gibi bilişsel süreçleri değerlendirmeye yönelik bir takım nöropsikolojik testler ve kişilik testleri uygulanacaktır. Bunun yanı sıra Manyetik Rezonans Görüntüleme cihazı aracılığıyla beyin yapısı ve işlevselliği ile ilgili bir takım çekimler yapılacaktır.

Nöropsikolojik testler dikkat, bellek, görsel-mekansal beceriler gibi bir takım bilişsel becerilerin sözel olarak ya da kağıt-kalem kullanılarak ölçülmesini içerir. Kişilik testleri de benzer şekilde bir takım kişilik özelliklerinin ölçülebilir niteliklerinin belirlenmesini amaçlar. MR Görüntüleme, büyük miktatlarla oluşturulan güçlü manyetik alan içinde radyo dalgaları kullanılarak belirli anatomik yapıları, diğer yapılardan net olarak ayırt etmek, sağlıklı ve hastalıklı dokular arasındaki farklılıkları saptamak ve tanımlamak için kullanılan bir tıbbi tekniktir. MR tetkiki, çekim yapılacak yerin silindirik biçimindeki cihazın içine getirilmesi ve mümkün olduğunca hareket etmemesi sağlanarak elde edilir.

Nöropsikolojik test ve kişilik testi uygulaması herhangi bir girişimsel müdahale içermemekte ve katılımcılar için hiç bir şekilde sağlığa zararlı bir durum ve risk teşkil etmemektedir. MR cihazının insan vücuduna ve sağlığına bilinen bir olumsuz etkisi yoktur.

Tedbir amacıyla hamile bayanların girmesi istenmemektedir. MR cihazı yüksek bir manyetik alan oluşturduğu için bu tetkik sırasında kalp pili, iştme cihazı, damar stenti, anevrizma klipsi, kredi ve diğer banka kartları ile cep telefonu gibi manyetik ortamdan etkilenen cihazlarla girilmesi yasaktır. Ayrıca kapalı alanda bulunma korkusu olan kişiler de MR çekimine alınmamaktadır. Bu araştırmada da, katılımcıların ve eşyalarının korunması adına alınmayacaklardır.

Bu araştırmada Alzheimer hastalığına dair yeni risk faktörlerinin anlaşılmaıa çalışılması amaçlanmaktadır. Böylece, bilime bu yönde katkı vermesi beklenmektedir. Ayrıca, hastaların ve ileride hastalık geliştirme riski olanların faydalanması yönünde yeni tanı yöntemleri ile rehabilitasyon programları gerçekleştirilebileceği düşünölmektedir.

Araştırmada uygulanacak nöropsikolojik ve klinik psikolojik testlerin uygulanması yaklaşık olarak 90 dakika, MR çekimi ise yaklaşık olarak 45 dakika sürecektir.

Araştırmanın yaklaşık olarak 60'ı Alzheimer hastalığının farklı evrelerinde olan ve 20'si nörolojik, psikiyatrik ya da beyin işlevlerini etkileyebilecek sistemik bir hastalığı olmayan toplamda 80 gönüllü katılımcı ile yürütölmesi planlanmaktadır.

II- Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi

Bu araştırma herhangi bir tedavi niteliği taşımamaktadır.
Bu araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahiptir.

İstediğiniz zaman araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek göröldüğünde araştırma dışı bırakılabilirsiniz.

Araştırmada tedavi ile ilgili herhangi bir uygulama bulunmadığı için araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde hastalığınız ile ilgili tedavinizde bir aksama olmayacaktır.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz ve de araştırmaya katılımınız durumunda tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmaya katılımınız durumunda sizden toplanan veriler yalnızca bu çalışmada kullanılacaktır.

Katılımcının verilerin kullanımına dair izni:

Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Özellikler ile Bunların Nörobiyolojik Temelleri çalışması kapsamında (nöropsikolojik/klinik psikolojik testler ve MR çekiminden) elde edilen verilerin;

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın **Prof. Dr. Hakan Gürvit** tarafından İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış ve Hareket Bozuklukları Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ya da araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

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

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Uzm. Klinik Psikolog Ezgi Soncu Büyükişcan'ı 0536 6075533 no'lu telefondan ve İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Davranış ve Hareket Nörolojisi Kliniği'nden** arayabileceğimi biliyorum.

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

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

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

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

**Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih**

**Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi
(varsa telefon no., faks no,...)**

**Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon
no., faks no,...)**

ETİK KURUL KARARI

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 2025		Tarih : 16.12.2015
Konu : Prof. Dr. Hakan GÜRVİT		
Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRVİT Nöroloji Anabilim Dalı		
İlgi : Nöroloji Anabilim Dalının 07/12/2015 gün ve 384458 sayılı yazısı		
Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Ezgi Soncu BÜYÜKİŞCAN' ın yürüteceği 2015/1990 dosya numaralı "Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Özellikler ile Bunların Nörobiyolojik Temelleri" başlıklı çalışma kurulumuzun 11/12/2015 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.		
Bilgilerinizi rica ederim.		
		
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Özellikler ile Bunların Nörobiyolojik Temelleri"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hakan GÜRVİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞKANIN AÇIK ADI "Alzheimer Hastalığında Kendilik ve Kişiliğe Dair Özellikler ile Bunların Nörobiyolojik Temelleri"

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03/12/2015	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirilmesine Dair Belge, CV, CD		
KARAR BELGELERİ	Karar No:21	Tarih: 11/12/2015		
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Hakan GÜRVİT'in sorumluluğunda ve Ergi Sencu BÜYÜKİŞCAN' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

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

* :Araştırma ile ilgili
 ** :Toplantıda bulunma

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

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ALZHEİMER HASTALIĞINDA KENDİLİK VE KİŞİLİĞE DAİR ÖZELLİKLER İLE BUNLARIN NÖROBİYOLOJİK TEMELLERİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 1	% 1	% 1	% 0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
2	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	tdx.cat İnternet Kaynağı	<% 1
5	DİLEK, Filiz, ÜNAL, Aysun and ÜNSAR, Serap. "İleri Evre Demans Hastasında Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu", İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 2017. Yayın	<% 1
6	Submitted to University of Edinburgh Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.hnrc.ucsd.edu İnternet Kaynağı	<% 1