



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

**DEMANSLI HASTALARDA G-LENFATİK SİSTEM
FONKSİYONUNUN İNCELENMESİ**

Beyza Aslı BİLSEL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Barış METİN

İSTANBUL-2024

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

DEMANSLI HASTALARDA G-LENFATİK SİSTEM
FONKSİYONUNUN İNCELENMESİ

Beyza Aslı BİLSEL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Barış METİN

İSTANBUL-2024

ÖZET

DEMANS LI HASTALARDA G-LENFATİK SİSTEM FONKSİYONUNUN İNCELENMESİ

G-lenfatik sistem, yakın zamanda keşfedilen, çözünebilir proteinlerin ortadan kaldırılmasını desteklemek için beyin omurilik sıvısının beyinde perivasküler boşluk boyunca hareketini içeren bir atık drenaj sistemidir. Perivasküler Boşluk Boyunca Difüzyon Tensör Görüntü (DTI-ALPS) endeksi analizi beyin lenfatik drenajını değerlendirmek için kullanılan bir görüntüleme ölçümüdür. DTI-ALPS yöntemi ile difüzyon katsayısı ölçülerek su moleküllerinin perivasküler boşluk yönündeki hareketi değerlendirilebilmektedir. Araştırmanın amacı Alzheimerlı hastalar (AH) ile sağlıklı kontroller arasında DTI-ALPS yöntemi ile g-lenfatik sistem fonksiyonunu incelemek ve bilişsel bozukluklar ile arasındaki ilişkiyi analiz etmektir. Ayrıca DTI-ALPS indeksi ile klinik özellikler arasında bir korelasyon analizi yürütmektir. 70 AH'li ve 70 sağlıklı kontrole ait DTI verileri, Mini Mental Durum Testi (MMDT) ve Fonksiyonel Aktivite Ölçeği (FAÖ) puanları, Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) tarafından arşivlenen Görüntü ve Veri Arşivi (IDA) aracılığı ile çevrimiçi platformdan indirilerek elde edilmiştir. DSI Studio programı kullanılarak ön işlemlere tabi tutulan DTI verilerinin projeksiyon ve asosiasyon alanlarına yerleştirilen ilgili bölgelerde (ROI) x, y ve z eksenleri boyunca difüzivite değerleri çıkarılmıştır. Bulgulara göre Alzheimerlı hastalarda DTI-ALPS, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır ($p=0,022$). Ayrıca DTI-ALPS endeksi, FAÖ ($r=-0,172$, $p=0,042$) ve MMDT ($r=0,186$, $p=0,028$) ile anlamlı derecede korelasyon göstermiştir. Araştırma, DTI-ALPS endeksine göre AH'li bireylerin g-lenfatik sistem fonksiyonunun bozulduğu ve bozulmanın daha kötü bilişsel performansla ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Araştırma sonucunda güncel literatür ile uyumlu olarak elde edilen bulgular AH'nin erken teşhisini kolaylaştırıcı yöntemler arasında önerilmesini desteklemektedir. G-lenfatik sistemin işlevinin daha iyi anlaşılması, AH'nin ilerlemesinin izlenmesi için yeni perspektifler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Beyin Atık Temizleme Sistemleri, Difüzyon Tensör Görüntüleme, G-lenfatik Sistem, Perivasküler Boşluk.

ABSTRACT

G-LYMPHATIC SYSTEM FUNCTION IN PATIENTS WITH DEMENTIA

The G-lymphatic system is a recently discovered waste drainage system that involves the movement of cerebrospinal fluid through the perivascular space in the brain to support the removal of soluble proteins. The Diffusion Tensor Image Through Perivascular Space (DTI-ALPS) index analysis is an imaging measurement used to evaluate the lymphatic drainage of the brain. The diffusion coefficient can be measured with the DTI-ALPS method to evaluate the movement of water molecules in the perivascular space. The aim of the study was to examine the g-lymphatic system function between Alzheimer's disease (AD) and healthy controls using the DTI-ALPS method and to analyze the relationship between it and cognitive disorders. In addition, a correlation analysis was conducted between the DTI-ALPS index and clinical features. DTI data, Mini Mental State Examination (MMSE) and Functional Activity Questionnaire (FAQ) scores of 70 AD patients and 70 healthy controls were obtained by downloading from the online platform via the Image and Data Archive (IDA) archived by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Using the DSI Studio program, the diffusivity values were extracted along the x, y and z axes in the regions of interest (ROI) placed in the projection and association areas of the DTI data preprocessed. According to the findings, DTI-ALPS was significantly lower in patients with AD compared to healthy controls ($p=0.022$). In addition, DTI-ALPS index showed a significant correlation with FAQ ($r=-0.172$, $p=0.042$) and MMSE ($r=0.186$, $p=0.028$). The study confirmed that AD individuals have impaired g-lymphatic system function according to the DTI-ALPS index and that the impairment is associated with worse cognitive performance. The findings obtained as a result of the research, in line with the current literature, support its recommendation among the methods that facilitate early diagnosis of AD. A better understanding of the G-lymphatic system function may provide new perspectives for monitoring the progression of AD.

Keywords: Alzheimer's Disease, Brain Waste Clearance Systems, Diffusion Tensor Imaging, G-lymphatic System, Perivascular Space.

TEŞEKKÜR

Araştırma sürecimde bana yol gösteren, karşılaştığım zorluklarda sabırla çözüm üreten, başarabileceğime inanan ve beni motive eden danışman hocam Prof. Dr. Barış METİN ve Dr. Öğr. Üyesi Murat AŞIK'a; manevi destekleri için ise aileme teşekkür ederim.



BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

14/08/2024

Beyza Aşlı BİLSEL

İmzası

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. G-Lenfatik Sistem ve İşlevleri	4
2.2. Difüzyon Tensor Görüntü Analizi ile Perivasküler Boşluk (DT-ALPS) Endeksi	5
2.2.1. Perivasküler boşluklar	5
2.2.2. Perivasküler alanlar ve beyin atık temizleme sistemleri	6
2.2.2.1. Paravasküler yol ve g-lenfatik sistem	7
2.2.2.2. Beyin omurilik sıvısı akışının rolü	8
2.2.2.3. Beyin interstisyel sıvısı	9
2.2.2.4. Kan beyin bariyeri.....	10
2.2.3. Difüzyon tensör görüntü analizi (DTI - ALPS) yöntemi	11
2.3. Aquaporin-4 (AQP4) Su Kanalının Rolü	14
2.3.1. AQP4 perivasküler lokalizasyonu	15
2.3. Apolipoprotein E (apoE)	16
2.4. Beyaz Madde.....	17
2.5. Uyku ve G-Lenfatik Sistemin Potansiyel Onarıcı İşlevi.....	18
2.5.1. Uyku bozuklukları ve DTI-ALPS endeksi çalışmaları	20

2.6. Yaşlanma ile Azalan G-Lenfatik Sistem Aktivitesi	21
2.7. Bilişsel Fonksiyonları İnceleyen DTI-ALPS Endeks Çalışmaları	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Araştırmanın Tipi ve Modeli.....	24
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	24
3.2.1. ADNI girişimi ve veri toplama	24
3.3. Veri Kullanılabilirliği.....	25
3.4. Araştırmanın Örneklemi.....	25
3.5. Veri Toplama Araçları	30
3.5.1. Demografik bilgiler.....	31
3.5.2. Axial difüzyon tensör görüntüleme (DTI) edinimi	31
3.5.3. Mini mental durum testi	32
3.5.4. Fonksiyonel aktivite ölçeği	32
3.5.5. Analiz için verilerin işlenmesi	33
3.5.5.1. MRICroGL ile verilerin dönüştürülmesi.....	33
3.5.5.2. DSI Studio program DTI ile verilerinin işlenmesi	33
3.5.5.3. MATLAB ile verilerin dönüştürülmesi.....	40
3.5.5.4. DTI-ALPS endeks skorlarının hesaplanması	41
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	42
3.7. Etik	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Katılımcılara Ait Demografik ve Medikal Bulgular	43
4.2. Katılımcıların DTI-ALPS Endeksi, Fonksiyonel Aktivite ve Mini Mental Durum Testi Skorlarına Ait Bulguların Karşılaştırılması	48
4.3. Katılımcıların DTI-ALPS Endeksi, Fonksiyonel Aktivite Ölçeği, Mini Mental Durum Testi ve Demografik Bulguların Korelasyonu	51
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62

KAYNAKLAR	64
EKLER.....	73
Ek 1. Etik Kurul	73
Ek 2. Özgeçmiş	74
Ek 3. Mini Mental Durum Testi.....	75
Ek 4. Fonksiyonel Aktivite Ölçeği.....	76



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına Ait Cinsiyet Bilgileri	43
Tablo 2. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına Ait Yaş Bilgileri	43
Tablo 3. Alzheimerlı Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin Kullandığı İlaç Çeşitleri ..	44
Tablo 4. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Kullandığı Toplam İlaç Sayıları	45
Tablo 5. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin APGEN1 ve APGEN2 Bilgileri ve Aralarındaki İlişki	45
Tablo 6. Alzheimerlı Hastalar ve Sağlıklı Kontroller Arasındaki Genotip Kombinasyonları ve Alzheimer Riski.....	46
Tablo 7. Alzheimerlı Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin Genotip Olarak ε4 Alleline Sahip Olma Durumu	47
Tablo 8. Alzheimerlı Hastalar ve Sağlıklı Kontroller Arasındaki Difüzyon ve DTI-ALPS Endeksi Farklılıkları	49
Tablo 9. Alzheimerlı Hastalar Arasında ε4 Aleli Taşıyıcısı Olma Durumuna Göre DTI-ALPS Endeksi Farklılıkları	50
Tablo 10. Alzheimerlı Hastalar Ve Sağlıklı Kontroller Arasındaki Fonksiyonel Aktivite Ölçeği ve Mini Mental Durum Testi Skorları Arasındaki Farklılıklar	50
Tablo 11. Alzheimerlı Hastaları Ve Sağlıklı Kontrollerin DTI-ALPS Endeksi Verileri ile Fonksiyonel Aktivite Ölçeği, Mini Mental Durum Testi Skorları Arasındaki Korelasyon	52
Tablo 12. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Fonksiyonel Aktivite Ölçeği ve Mini Mental Test Skorları İle Yaş ve İlaç Sayısı Arasındaki Korelasyon	53
Tablo 13. Alzheimerlı Hastaların Hastalık Süresinin; Fonksiyonel Aktivite Ölçeği, Mini Mental Durum Testi, DTI-ALPS Endeksi, Yaş ve İlaç Sayısı ile Korelasyon	54
Tablo 14. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin ALPS Endekslerinin, İlaç Sayısı ve Yaş ile Korelasyon.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Sağlıklı ve Patolojik Durumlarda G-lenfatik Sistem Bölmelerinin Dolaylı Noninvaziv Değerlendirmesi İçin Önerilen MRI Ölçümlerinin Temel Kavramları (Kamagata ve ark., 2022'den uyarlanarak hazırlanmıştır.).....	5
Şekil 2. DTI-ALPS Yöntemi Kullanılarak Perivasküler Boşluk Difüzivite Ölçümünün Şematik Açıklaması (Jin ve ark., 2024'den uyarlanarak hazırlanmıştır.).....	12
Şekil 3. ADNI Zaman Çizelgesi	25
Şekil 4. Veri Toplama Araçları	30
Şekil 5. DSI Studio Beyin Traktografi Verileri Analiz ve İşleme Adımları.....	33
Şekil 6. DSI Stüdyo Programı Adım T1	34
Şekil 7. DSI Stüdyo Programı Adım T2	36
Şekil 8. DSI Stüdyo Programı ile Beyindeki Bağlantıları Haritalama (Adım T3) Örneği	37
Şekil 9. DSI Stüdyo Programı Adım T3	38
Şekil 10. Projeksiyon (A) ve Asosiasyon (B) Liflerinin Geçişi.....	39
Şekil 11.MATLAB ile Verilerin Dönüştürülmesi.....	40
Şekil 12. DTI- ALPS Endeksi Formülü	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AQP4	: Aquaporin-4
AQP	: Aquaporin
AH	: Alzheimer Hastalığı
apoE	: Apolipoprotein E
Aβ	: Amiloid β
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DTI-ALPS	: Perivasküler Boşluk Boyunca Difüzyon Tensör Görüntü
FAÖ	: Fonksiyonel Aktivite Ölçeği
IS	: İnterstisyel Sıvı
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MMDT	: Mini Mental Durum Testi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NREM	: Hızlı Göz Hareketi Olmayan Uyku
OUA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi

1. GİRİŞ

G-lenfatik sistem, çözünebilir proteinlerin ve metabolitlerin merkezi sinir sisteminden (MSS) etkin bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlamak için astroglial hücreler tarafından oluşturulan bir perivasküler tünel sistemi kullanarak çalışan, yakın zamanda keşfedilen bir makroskopik atık temizleme sistemidir (Iliff ve ark., 2012 ; Jessen ve ark., 2015). Bu sistem, aşırı interstisyel sıvıyı (IS) ve metabolik atık ürünleri beyinden dışarı atan, oldukça organize bir beyin omurilik sıvısı (BOS) taşıma sistemidir (Heo ve ark., 2022). Beyindeki nöral hücreler, IS ve BOS olmak üzere beyne özgü iki hücre dışı sıvı formu tarafından desteklenir (Plog ve Nedergaard, 2018). IS, ekstraselüler matriks ile birlikte, vasküler sistem ile nöral ağlar arasında bir bağlantı alanı olan interstisyel sistemi oluşturur (Shetty ve Zanirati, 2020). Bu sıvı beyin parankim hücrelerini çevreler ve beyin suyunun %12-20'sini oluşturur (Plog ve Nedergaard, 2018). Öte yandan koroid pleksusta üretilen BOS serebral ventrikülleri doldurur ve beyin suyunun %10'unu oluşturur (Plog ve Nedergaard, 2018 ; Shetty ve Zanirati, 2020). BOS, IS ile sürekli iletişim halinde olarak beyne mekanik koruma sağlar, homeostazı korur ve atık ürünleri uzaklaştırır (Silva ve ark., 2021). G-lenfatik sistem, atıkların ortadan kaldırılmasının yanı sıra glikoz, lipitler, amino asitler ve hacim iletimiyle ilgili nörotransmitterler gibi atık olmayan bileşiklerin beyinde dağıtılmasına yardımcı olma işlevi de görebilir (Jessen ve ark. 2015). Bu sistem ağırlıklı olarak uyku sırasında aktif hale gelir ve uyanıklık döneminde büyük ölçüde inaktif olur. Dolayısıyla, her türde biyolojik olarak uyku ihtiyacının varlığı, beynin potansiyel olarak nörotoksik atık ürünleri, örneğin amiloid β ($A\beta$), temizlemesini sağlayan bir duruma geçmesi gerektiğini düşündürebilir (Jessen ve ark., 2015).

G-lenfatik sistem hipotezine göre, beynin IS hareketi, atık ürünlerin beyin içinde atılmasına neden olur (Taoka ve ark., 2022). BOS sisteminin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, merkezi sinir sistemi (MSS) içindeki hastalıkları anlamamız için gereklidir (Wichmann ve ark., 2022). Perivasküler boşluk boyunca difüzyon tensör görüntü analizi (DTI-ALPS) yöntemi, beynin g-lenfatik işlevini veya IS dinamiklerini değerlendirmek için geliştirilmiştir (Taoka ve ark., 2017 ; Taoka ve ark., 2022). G-lenfatik sistem hipotezinin tanıtılmasından bu yana, artan sayıda çalışma beyin parankimi içindeki sıvı dinamiklerini tanımlamaya çalışmaktadır (Iliff ve ark., 2012 ;

Iliff ve ark., 2014 ; Achariyar, vd., 2016 ; Hauglund ve ark., 2020 ; Bae ve ark., 2021 ; Heo ve ark., 2022).

Alzheimer hastalığı (AH), beyinde kademeli olarak gelişen ve yavaş yavaş ölüme neden olan en yaygın demans türüdür. Herhangi bir ilaç veya tedavinin sınırlı etkinliği, sağlık kuruluşları ve dünya ekonomisi üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. 2016 Dünya Alzheimer Raporu'na göre, dünya çapında yaklaşık 47 milyon demans hastası yaşıyor olup ve bu tür hastalıkları ele almanın maliyetinin yaklaşık 1 trilyon dolar olduğu tahmin edilmektedir (Prince ve ark., 2016). AH, tipik olarak klinik olarak izole bir amnestik eksiklik olarak ortaya çıkan ve karakteristik bir demans sendromuna evrilen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Başlıca semptomları, hafıza kaybı ve bilişsel bozukluklardır; her iki yetersizlik de sosyal ve okupasyonel faaliyetleri etkileyebilmektedir (Pievani ve ark., 2011). Nörogörüntüleme araştırmalarındaki ilerlemeler, AH patolojisinin çeşitli moleküler, işlevsel ve yapısal yönlerinin giderek artan zamansal ve bölgesel ayrıntılarla haritalanmasını sağlamıştır. Biriken kanıtlar, AH ile ilişkili farklı görüntüleme anormalliklerinin hastalığın patogenezi sırasında tutarlı bir yörünge izlediğini ve ilk değişikliklerin hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan yıllar önce tespit edilebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, risk altında olan hastalarda gelecekte demans gelişimini tahmin etmek amacıyla AH için belirli görüntüleme belirteçlerinin kullanımına yönelik klinik ilgiyi artırmıştır (Teipel ve ark., 2015).

İnsanlarda g-lenfatik sistemi değerlendirmek için bir izleyici yöntem oluşturulsa bile, g-lenfatik sistemin izleyici çalışmalarının, izleyicinin beyindeki dağılımını takip etmesi saatler gerektirir ve g-lenfatik sistemin aktivitesini gerçek zamanlı olarak izlemek mümkün değildir. Bu nedenle, g-lenfatik sistemi değerlendirmek için izleyici çalışmaları dışındaki izleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Mevcut çalışmada kullanılan perivasküler boşluklar boyunca difüzyon tensör görüntüleme endeksi yöntemi (DTI-ALPS), birkaç dakika içinde elde edilebilen difüzyon görüntülerini kullanır ve zaman içinde g-lenfatik sistemin durumunu izleme potansiyeline sahip olabilir (Taoka ve ark., 2017). G-lenfatik sistem fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla AH ile sağlıklı kontroller arasında DTI-ALPS endeksi karşılaştırılacaktır. Ayrıca AH'lerin klinik özellikleri, kognitif fonksiyonları ve DTI-ALPS endeksi arasındaki ilişkinin analiz edilmesi amaçlanmaktadır. En yaygın nörodejeneratif hastalık olan AH'nın patogenezi hala belirsiz olsa da yaşlanan beynin

interstisyumundan potansiyel olarak toksik molekülleri etkili bir şekilde ortadan kaldıramama, katkıda bulunan bir faktör olabilir (Peng ve ark., 2016). Şu anda, bu yıkıcı hastalığın biyolojik ilerlemesini yavaşlatacak veya önleyecek etkin bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Dolayısıyla AH'yi yavaşlatma veya   nleme konusunda mevcut yaklaşımlar sınırlıdır. Bununla birlikte, beynin atık ürünlerin interstisyumunu nasıl temizlediğini anlamak, demansın başlamasını geciktirmeye yardımcı olacak yeni hedeflerin keşfedilmesine yol açabilir. Demanslı hastalarda DTI-APLS'de daha düşük yayılma, g-lenfatik sistemdeki bozulmayı göstermektedir. G-lenfatik sıvı taşınmasındaki azalma, demansın erken bir biyobelirteç işlevi görebilir ve normal g-lenfatik taşımayı ve atıkların beyinden uzaklaştırılmasını düzeltmeye yönelik tedaviler, bu hastalık için yeni bir önleyici veya terapötik yaklaşıml haline gelebilir.

Hipotezler:

Demanslı hastalarda sağlıklı kontrollere göre perivasküler boşluk boyunca (DTI-ALPS)'de daha düşük yayılım görülmektedir.

Demanslı hastalar ile sağlıklı kontroller DTI-ALPS endeksleri ile Mini Mental Durum Testi puanları ile koreledir.

Demanslı hastalar ile sağlıklı kontroller DTI-ALPS endeksleri ile Fonksiyonel Aktivite   l  eği puanları ile koreledir.

2. GENEL BİLGİLER

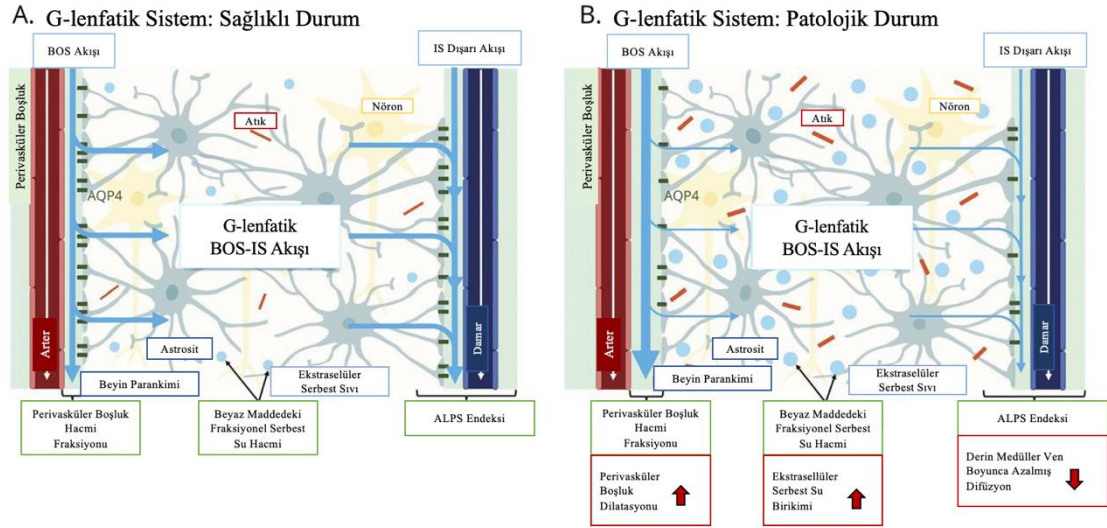
2.1. G-Lenfatik Sistem ve İşlevleri

MSS oldukça aktif metabolik bölgelerden oluştuğu için atık ürünlerin temizlenmesi gerekmektedir. Atık temizleme için en son önerilen mekanizma, oldukça tartışılan g-lenfatik sistemdir (Iliff ve ark., 2012 ; Wichmann ve ark., 2022). G-lenfatik sistem, çözünebilir proteinlerin ortadan kaldırılmasını desteklemek için BOS'un perivasküler boşluk boyunca hareketini içeren, beyinde yakın zamanda keşfedilen bir atık drenaj sistemidir (Iliff ve ark., 2012 ; Iliff ve ark., 2013 ; Jessen ve ark., 2015). Beyindeki BOS ve interstisyel sıvı (IS) astrosit aracılı sıvı alışverişini sağlayan bir kanaldır (Rasmussen ve ark., 2018). Bu sistemde BOS, astrositlerin astroglial uç ayakları, uç ayakları içindeki aquaporin-4 (AQP4) su kanalları tarafından kolaylaştırılan IS ile değiştirilir (Iliff ve ark., 2012). IS perivasküler boşluğa boşaltılır ve sonunda lenfatik düğümlere ulaşır (Chen ve ark., 2021). Bu yüzden normal g-lenfatik sistem fonksiyonunun, özellikle de astrosit hücrelerinin korunması, temizleme sisteminin bakımı için gereklidir (Iliff ve ark., 2012).

Beynin g-lenfatik sistemi, sıvıyı bölmeler arasında taşıma ve bozulmuş proteinler gibi "atık ürünleri" beyinden uzaklaştırma işlevi gören intraserebral damarlar ve hücrelerden oluşan bir ağdır. G-lenfatik sistem, damar sistemi, perivasküler boşluklar ve astrositlerden oluşan bir perivasküler ünitelerden oluşur (Nedergaard ve Goldman, 2016 ; Moses ve ark., 2023). Perivasküler boşluklar, beyne nüfuz ederken beyin damar sistemini çevreleyen, silindirik şeklinde şekillendirilmiş potansiyel BOS boşluklarıdır. Astrositler, uç ayakları perivasküler boşluğun diğer tarafındaki arterleri çevreleyen ve kan akışının ayarlanmasında rol oynayan glial hücrelerdir. AQP4 su kanalları astrositik uç ayaklara gömülüdür ve sıvı değişimini kolaylaştırır (Nedergaard ve Goldman, 2016 ; Troili ve ark., 2020).

BOS, perivasküler boşluğu çevreleyen arterlere girer ve daha sonra perivasküler boşluğu çevreleyen damarlara girmeden ve venöz sisteme bitişik olarak boşalmadan önce beyin parankimi boyunca hareket eder. Toksik proteinler ve metabolitler, beyin dokusuna giren sıvılar tarafından "temizlenir" ve perivasküler boşluğu yoluyla beyinden temizlenir (Iliff ve ark., 2012). Çok sayıda nörolojik hastalığa beyindeki

proteinlerin anormal birikmesi neden olur. Otopsi çalışmaları genişlemiş perivasküler boşlukların vasküler hastalığın erken bir özelliği olduğunu göstermiştir (Samaranch ve ark., 2016). Dolayısıyla toksik proteinlerin ve metabolitlerin zayıf g-lenfatik klirensi, bu hastalıkların etiyojisine potansiyel bir katkıda bulunabilir.



Şekil 1. Sağlıklı ve Patolojik Durumlarda G-lenfatik Sistem Bölmelerinin Dolaylı Noninvaziv Değerlendirmesi İçin Önerilen MRI Ölçümlerinin Temel Kavramları (Kamagata ve ark., 2022'den uyarlanarak hazırlanmıştır.)

2.2. Difüzyon Tensor Görüntü Analizi ile Perivasküler Boşluk (DT-ALPS) Endeksi

2.2.1. Perivasküler boşluklar

Subaraknoid boşluk yoluyla beyin parankimine giren kan damarı duvarlarını çevreleyen perivasküler boşluklar çoğunlukla mikroskobiktir. Perivasküler boşluklar, beyindeki arteriyoller, kılcıl damarlar ve venüller etrafında çeşitli maddelerin hareket edebileceği çeşitli geçiş yollarını içerir (Brown ve ark., 2018). Her ne kadar "perivasküler boşluk"un temel tanımı bir kan damarını çevreleyen boşluk olsa da, bu terim bir yüzyıldan fazla bir süre boyunca farklı yazarlar tarafından birçok farklı alana atfedilmiştir ve bu da perivasküler boşluğun gerçekte neye karşılık geldiği konusunda kapsamlı tartışmalara yol açmıştır (Gouveia-Freitas ve Bastos-Leite, 2021).

Perivasküler boşluklar ilk olarak 150 yıl önce tanımlanmış olmasına rağmen, özellikle uyku sırasında küçük damar hastalığı, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif bozuklukların patogenezinde beyinden IS ve atıkların temizlenmesindeki rollerine ilişkin bilgilerdeki ilerlemeler nedeniyle son zamanlarda ön plana çıkmıştır (Wardlaw ve ark., 2020). İnsan çalışmalarından ve kemirgen modellerinden elde edilen bilgilerin birleştirilmesi, perivasküler alanların beyin sağlığının korunmasına katkıda bulunduğunu ve perivasküler alanların işlev bozukluğunun yaygın nörolojik bozukluklara katkıda bulunduğunu göstermektedir (Francis ve ark., 2019). Perivasküler alanlarla ilgili pek çok soru halen devam etmektedir, ancak artık net olan şey, normal perivasküler alan fonksiyonunun beyin sağlığının korunması için önemli olduğudur. Perivasküler boşluklar, beyin atıklarını temizleme sürecinde paravasküler yolun bir parçası olarak rol oynar ve atık ürünlerin beyinden drenajına (temizlenmesine) katkıda bulunur (Gouveia-Freitas ve Bastos-Leite, 2021). Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) de görünür perivasküler alanların sayısı yaşla, vasküler risk faktörleriyle (özellikle hipertansiyon) ve küçük damar hastalığının diğer özellikleriyle birlikte artar (Wardlaw ve ark., 2020). MRI'daki perivasküler alan genişlemesi, perivasküler alan disfonksiyonunun ve klinik öncesi çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre normal beyin sıvısı ve atık temizlenmesindeki bozulmanın ve mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidir (Wardlaw ve ark., 2020). Deneysel modeller, perivasküler boşlukların, IS'yi ve metabolik atığı temizlemek için BOS'un rolünü artırdığını göstermektedir ve bu süreçlerin uyku sırasında arttığı görülmektedir (Francis ve ark., 2019). Ayrıca serebrovasküler, nörodejeneratif ve nöroinflamatuvar hastalıklarda perivasküler boşlukların potansiyel patofizyolojik tutulumunu belirlemek için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (Francis ve ark., 2019 ; Shulyatnikova ve Hayden, 2023).

2.2.2. Perivasküler alanlar ve beyin atık temizleme sistemleri

Beynin genellikle Virchow-Robin boşlukları olarak adlandırılan perivasküler boşlukların küçük damarların etrafında sıvı içeren genişlemeler olduğu kabul edilir. Perivasküler boşluklar sıvıyı, hücreleri ve bağ dokusunu içerir ve dışarıdan astrositik uç ayaklarla sınırlıdır (Gouveia-Freitas ve Bastos-Leite, 2021). Perivasküler boşluklar genellikle sağlıklı bireylerin nöro görüntüleme değerlendirmesinde normal bulgulara

karşılık gelir (veya hatta görünmez olabilir), ancak yaşlanma süreciyle birlikte sayıca artma ve genişleme eğilimi vardır (Barkhof ve ark., 2011). Alzheimer hastalığının (AH) patolojik bir özelliği olan hücre dışı A β birikimi, demansın başlangıcından 15 yıl önce başlar (Sperling ve ark., 2013). Bu birikim, birden fazla bozulmuş beyin temizleme mekanizmasından kaynaklanır (Hampel ve ark., 2021). G-lenfatik sistemin, kemirgenlerin beynindeki A β temizlenmesinin önemli bir bileşeni olduğu ileri sürülmüştür (Kres ve ark., 2014). İlk olarak 2012 yılında önerilen g-lenfatik sistem, beyindeki perivasküler boşluk ve IS yoluyla BOS'un atık temizleme yolu sistemidir (Iliff, vd., 2012).

Beyin hücre dışı sıvılarının, özellikle IS ve BOS'un drenajı, sadece hacim düzenlemesi için değil, aynı zamanda A β gibi atık ürünlerin uzaklaştırılması için de hayati öneme sahiptir (Bakker ve ark., 2016). BOS, Alzheimer hastalığına (AH) yönelik biyobelirteçlerin analizinde kullanılabildiği için klinik tıpta özel bir rol oynar. Subaraknoid boşluk ile beyin parankimi arasındaki anatomik ve fizyolojik iletişimin tam olarak anlaşılmanış olmasına rağmen, A β 'nın serebral IS'den BOS'a temizlendiği sıkça kabul edilen bir görüştür (Bakker ve ark., 2016). Güncel çalışmalar, beyin temizliğinin çoğunlukla uyku sırasında gerçekleştiğini ve beyin parankiminden drenaj yolları olarak peri- ve para-vasküler alanların özel bir rol oynadığını ileri sürmektedir (Bakker ve ark., 2016).

2.2.2.1. Paravasküler yol ve g-lenfatik sistem

Paravasküler yollar kan damarlarının yanındaki boşluklardır. Iliff ve arkadaşları tarafından paravasküler alanı, interstisyel solütlerin temizlenmesi için bir yol olarak tanımlanmıştır (Iliff ve ark., 2012). Paravasküler "g-lenfatik" yol olarak da bilinen paravasküler yol, beyindeki atıkların temizlenmesi için yakın zamanda tanımlanmış bir sistemdir. Uyuyan beyinde aktif olan bu paravasküler kanallar ağı, astroglial su taşınmasına bağlı olması ve beyindeki interstisyel çözünen madde eliminasyonunun lenfatik fonksiyonunu varsayması nedeniyle "g-lenfatik" yol olarak adlandırılmıştır (Kress ve ark., 2014). Bu modele göre BOS, beyindeki penetran arterleri çevreleyen paravasküler boşluklara girer, IS ile karışır ve parankimde çözünür ve drenaj yapan damarların paravasküler boşlukları boyunca çıkar (Bacysinski ve ark., 2017). Beyinde

protein atıklarının uzaklaştırılması kısmen BOS ve IS arasında su ve çözünebilir içeriklerin konvektif değişimini kolaylaştıran paravasküler yollar tarafından gerçekleştirilir (Kress ve ark., 2014).

2.2.2.2. Beyin omurilik sıvısı akışının rolü

2012 yılında g-lenfatik sistemin önerisi, BOS akışının, üretiminin ve temizlenmesinin düzenlenmesine ilişkin tartışmanın yeniden canlanmasına yol açmıştır (Iliff ve ark., 2012). İnsanlarda koroid pleksusta sürekli olarak üretilen ve ventriküllerden subaraknoid boşluğa geçen yaklaşık 140 ml BOS bulunur (Wardlaw ve ark., 2020). BOS'un büyük kısmı lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde bulunan koroid pleksuslar tarafından üretilir (Benveniste ve ark., 2017). Bu organize BOS akışı, perivasküler boşluklardan ve beyin parankimal interstisyumundan meydana gelir ve aquaporin 4 kanalları tarafından düzenlenir (McKnight ve ark., 2020). BOS'nin önemli bir rolü çözünebilir A β , tau proteini ve laktat gibi atık metabolitlerin beyinden toksik düzeylerde birikmesini önlemek için atık çözünen maddelerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktır (Iliff ve diğerleri 2014 ; Lundgaard ve ark., 2017). Atık ürünlerin beyinden uzaklaştırılması, ventriküller içindeki koroid pleksus tarafından üretilen BOS tarafından gerçekleştirilir. G-lenfatik sistem bu atık metabolitlerin beyinden temizlenmesini kolaylaştıran oldukça organize bir sıvı taşıma sistemidir (Patel ve ark., 2019; Lundgaard ve ark., 2017 ; Iliff ve ark., 2012). G-lenfatik sistem içinde BOS, arteriyel perivasküler boşluklar yoluyla beyin parankimine akar, beyin IS'si ile etkileşime girer ve venöz perivasküler boşluklar yoluyla beyin parankiminden dışarı akar, A β ve tau proteini gibi beyin atıklarını meningeal lenfatik damarlara taşır (Rasmussen ve ark., 2018).

BOS, uyurken merkezi sinir sisteminden metabolik atıkların temizlenmesini kolaylaştıran özel bir perivasküler ağ içinde taşınır (Benveniste ve ark., 2017). Bir basınç gradyanı tarafından yönlendirilen BOS, meninksler ve kortikal yüzey arasındaki subaraknoid boşluk boyunca hareket eder (Hauglund ve ark., 2020). BOS beyin yüzeyinden, periarteriyel boşluk yoluyla, delici arterleri çevreleyen sıvı dolu bir boşluk yoluyla korteksin derinliklerine doğru hareket eder ve daha sonra, periarteriyel boşluğu çevreleyen astrositlerin uç ayaklarında eksprese edilen AQP4 su kanalları yoluyla beyin parankimine girer (Iliff ve ark., 2012). Beyin parankimine girdiğinde

BOS, beynin nöronlarından ve nöron dışı hücrelerinden salınan metabolik atık ürünleri içeren IS ile karışır. BOS ve IS karışımı, kranial sinirlerin yanı sıra perivenöz boşluk yoluyla beyinden çıkar ve interstisyel içeriklerin bir örneğini de beraberinde taşıyarak perifere boşalır. BOS üretimi ve emilimi yeterince araştırılmamıştır ve nörodejenerasyondaki çeşitli patofizyolojik süreçlerle ilişkili olabilir (McKnight ve ark, 2020). Gelecekteki çalışmalar, g-lenfatik işlevselliği nörolojik hastalıklarla ilişkilendirmeye odaklanmalıdır.

2.2.2.3. Beyin interstisyel sıvısı

Elektron mikroskobu, sinir sistemi hücrelerini çok dar boşlukların ayırdığını göstermiştir (Morris ve ark., 2014). Boşluklar birbirine bağlıdır ve interstisyel sıvı (IS) ile doldurulur; kılcal damarların bazal membranları ile doğrudan devamlılık içinde olan ekstraselüler boşlukları temsil ederler (Bakker ve ark., 2016). Beynin temizlemesi gereken maddeler için spesifik membran taşıyıcıları içeren bir akış yolu da sunar. Çözünenlerin (örn. A β) hareketi ile karışan suyun hareketi, IS akışıyla sonuçlanır (Abbott, 2013). Kılcal seviyede bazal membrana girdikten sonra IS, izleyici deneylerinin gösterdiği gibi toplu akışla serebral arterlerin bazal membranları boyunca akar (Carare ve ark., 2008). IS'nin sinir sistemi hücrelerini çevreleyen ekstraselüler sıvı boyunca olan hareketi difüzyona bağlıdır (Nicholson ve ark., 2011). İşlevsel olarak ekstraselüler sıvı, hücreler arasında iyonların ve moleküllerin difüzyonu ve değişimi için bir yol sağlar. (Bakker ve ark., 2016). IS, hücre dışı matriks ile birlikte vasküler sistem ile sinir ağları arasında bir bağlantı alanı olan interstisyel sistemi oluşturur (Shetty ve Zanirati, 2020). Bu sıvı beyin parankim hücrelerini çevreler ve beyin suyunun %12-20'sini temsil eder (Plog ve Nedergaard, 2018).

AH beyinde A β birikimi özellikle şiddetlidir ve bu hastalığın patolojik kriterlerinden biri olarak kullanılır (Nedergaard, 2013). A β , yaşlı insanların beyinlerinde çözünmeyen plaklar olarak birikir ve ayrıca serebral arterlerin ve kılcal damarların duvarlarında serebral amiloid olarak birikir (Lowe, 2008). IS drenaj yolunun, çözünen maddelerin ve metabolitlerin beyinden temizlenmesinin temelini oluşturduğu varsayılmıştır (Arbel-Ornath ve ark., 2013). IS drenajı özellikle iki ana beyin A β amiloidozu, AH ve serebral amiloid anjiyopati (SAA) ile de ilişkilidir (Arbel-Ornath ve ark., 2013). SAA, beyindeki kılcal damarların duvarlarında A β

proteininin anormal bir birikimine işaret eder. Bu durum, AH'nin bir belirtisi olabilir ve beyinde kan damarlarına zarar verebilir, kanamalara neden olabilir veya beyin fonksiyonlarını etkileyebilir. Beyin parankiminde A β peptidlerinin birikmesi AH'nin patolojik işaretlerinden biridir (Nedergaard, 2013). A β , IS ile birlikte temizlenir ve bu nedenle sonunda perivasküler bazal membranlarda toplanır (Bakker ve ark., 2016). Yaşlanan beyinde IS klerensindeki bir azalmanın, perivasküler bazal membranları, biriktiği peptidin daha yüksek konsantrasyonlarına yatkın hale getirdiği düşünülmektedir (Hawkes ve ark., 2011). (Peng, vd., 2016). Beynin IS'deki ürünlerden nasıl temizlediğini anlamak, AH'nin başlangıcını geciktirmeye yardımcı olacak yeni hedeflerin keşfedilmesine yol açabilir.

2.2.2.4. Kan beyin bariyeri

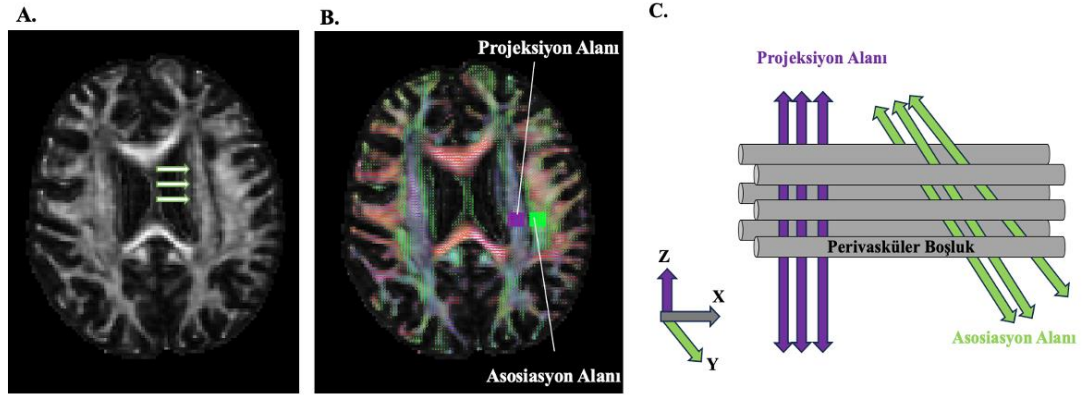
Kan-Beyin Bariyeri (KBB) ve g-lenfatik sistem, MSS'nin sağlığını korumak için birlikte çalışır. KBB, sinaptik sinyali bozabilecek veya nörotoksinler üretebilecek bileşenleri dışarıda tutar. Bu sayede KBB, MSS'yi kan dolaşımında meydana gelen iyon dalgalanmalarına karşı korur ve homeostazı korur. Bu bariyer, sinir hücrelerinin optimum işlevlerini sürdürebilmesi için gerekli olan dengeli bir mikroçevreyi sağlar. KBB besin maddelerinin ve gerekli moleküllerin kontrollü geçişine izin verirken, toksinlerin, patojenlerin ve büyük moleküllerin geçişini engeller. İnterstisyel çözünenler, taşıma proteinleri tarafından yerel KBB boyunca taşınır ve daha sonra kan akışı yoluyla uzaklaştırılır (Verheggen ve ark., 2018). Bununla birlikte, interstisyel çözünen maddeler ile KBB arasında büyük bir mesafe olduğundan, glial hücreler tarafından düzenlenen su akışının kullanılması gerekir (Kress ve ark., 2014).

Bu iki sistemin düzgün işleyişi, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve genel beyin sağlığının korunması açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle AH gibi durumlarda, bu sistemlerin işlev bozuklukları, patolojik protein birikimlerine ve beyin hasarına yol açabilir (Peng ve ark., 2016).

2.2.3. Difüzyon tensör görüntü analizi (DTI - ALPS) yöntemi

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), beyaz madde yolları içindeki aksonların yapısal bütünlüğü veya geçirgenlikteki değişiklikler hakkında bilgi sağlamak için suyun üç boyutlu difüzyonunu karakterize etmeye dayanan bir MRI tekniğidir (Alexander ve ark., 2007). MRI'dan türetilen, perivasküler boşluk boyunca difüzyon tensör görüntü analizi (DTI-ALPS), insanlarda beynin g-lenfatik sistem fonksiyonunu değerlendirmek için invazif olmayan bir yöntem sunar (Taoka ve ark., 2017). DTI-ALPS, g-lenfatik sistem fonksiyonunu değerlendirmek için 2017 yılında Taoka ve arkadaşları tarafından perivasküler boşluk (ALPS) boyunca yayılmayı ölçmek için geliştirilen DTI tabanlı bir endeks olarak önerilmiştir (Taoka ve ark., 2017). DTI-ALPS yöntemi ile difüzyon katsayısı ölçülerek su moleküllerinin perivasküler boşluk yönündeki hareketi değerlendirilmektedir (Lee ve ark., 2022 ; Taoka ve ark., 2022). ALPS endeksinin periventriküler beyaz cevherdeki perivasküler boşluk yönündeki yayılımı ölçerken, g-lenfatik fonksiyon durumunun dolaylı bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (Taoka ve ark., 2017 ; Taoka ve ark., 2022 ; Lynch ve ark., 2022 ; Moses ve ark., 2023).

Şekil 2'de şematize edilen bu metot lateral ventrikül gövdesi seviyesinde, medüller damarlar ile birlikte perivasküler boşluğun x , y ve z eksenlerindeki projeksiyon ve asosiyasyon alanlarındaki liflere dik olması gerçeğine dayanır ve difüzyonları hesaplamak için kullanılır (Lee ve ark., 2022 ; Taoka ve ark., 2022). X eksenini boyunca projeksiyon ve asosiyasyon alanlarındaki difüzyon, nöral liflerden herhangi bir müdahale olmaksızın perivasküler boşlukta su difüzyonunu gösterir ve g-lenfatik sistem aktivitesini yansıtır (Okazawa ve ark., 2024).



$$D. \quad ALPS \text{ endeksi} = \frac{\text{Ortalama (Dxxproj, Dxxassoc)}}{\text{Ortalama (Dyyproj, Dzzassoc)}}$$

Şekil 2. DTI-ALPS Yöntemi Kullanılarak Perivasküler Boşluk Difüzivite Ölçümünün Şematik Açıklaması (Jin ve ark., 2024'den uyarlanarak hazırlanmıştır.)

A. Medüller damarların yanal çıkıntılarının birincil difüzyon yönlerine dik olarak izlendiği bölgeyi tespit edilir.

B. Projeksiyon ve asosiasyon alanlarındaki difüzyon parametrelerinin hesaplandığı bölge belirlenir. ALPS endeksinin hesaplanması için iki ilgi alanı (ROI), DTI görüntüsünde projeksiyon (mor) ve asosiasyon (yeşil) alanlarında üst lateral ventriküllerin dilim seviyesine yerleştirilir.

C. Perivasküler boşluğun yönü (gri çizgiler) ve sol lobundaki lif yönleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Her ROI için x, y ve z eksenleri boyunca difüzivite çıkarılır.

D. DTI-ALPS Endeksi Formülü:

Dxxproj ve Dyyproj: Projeksiyon Liflerinde x ve y Eksen Boyunca Difüzivite.

Dxxassoc ve Dzzassoc: Asosiasyon Liflerinde x ve z Eksen Boyunca Difüzivite.

G-lenfatik sistemi görüntülemenin bir yöntemi olarak DTI-ALPS beyin perivasküler boşluklar ve büyük beyaz madde liflerinin dik olduğu bölgelerinde perivasküler boşluklar boyunca suyun difüzyon kapasitesini değerlendirir. Bu ölçüm ancak medüller arter ve damarların ventriküler duvarla kesiştiği yerde mümkündür. ALPS endeksi, lateral ventrikülün dış tarafındaki perivasküler boşluklar boyunca difüzyon kapasitesinin, ana beyaz cevher liflerine dik uzanan perivasküler boşluklar boyunca difüzyon kapasitesine oranıdır. ALPS endeks puanları, sıvının g-lenfatik yol boyunca akışını değerlendirmek için kullanılır (Yokota ve ark., 2019 ; Biagioni ve ark., 2020). ALPS endeksi dokudaki baskın liflere dik olan iki difüzyon değeri kümesinin

oraniyla sağlanır. Yani şekil 2-D.'de gösterildiği gibi projeksiyon lifleri alanındaki x eksenli difüzyonu ($D_{xx \text{ proj}}$) ve asosiasyon lifleri alanındaki x eksenli difüzyonunun ($D_{xx \text{ assoc}}$) ortalamasının, projeksiyon lifleri alanındaki y eksenli difüzyonu ($D_{yy \text{ proj}}$) ve asosiasyon lifleri alanındaki z eksenli difüzyonunun ($D_{zz \text{ assoc}}$) ortalamasına bölünmesi ile hesaplanır (Taoka ve ark., 2017). Her iki alandaki x eksenli difüzyonu ($D_{xx \text{ proj}}$ ve $D_{xx \text{ assoc}}$) ile bunlara dik olan difüzyon ($D_{yy \text{ proj}}$ ve $D_{zz \text{ assoc}}$) arasındaki su molekülü davranışındaki en büyük fark, perivasküler boşluğun varlığı olacaktır (Taoka ve ark., 2017).

DTI-ALPS endeksi kullanan ilk çalışmada AH ve hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda g-lenfatik aktivitenin azaldığı bulunmuştur. Taoka ve arkadaşları lateral ventrikül gövdesi seviyesindeki enine bir kesitte, AH olan bireylerde projeksiyona dik difüzyon ve asosiasyon lifleri arasında önemli ters ilişkiyi tespit etmiştir. Parametrelerdeki azalmanın, medüller venler ventriküler duvara dik olarak ilerlediği için perivasküler boşluk boyunca azalan yayılmayı temsil ettiği tahmin edilmiştir. Bu bağlamda perivasküler boşluk boyunca daha düşük su yayılımının AH'nin evresi ile ilişkili olduğu ve g-lenfatik sistem aktivitesinin değerlendirilmesinde DTI-ALPS yönteminin etkinliği ortaya konulmuştur (Taoka, vd., 2017).

DTI-ALPS yöntemi, invaziv olmaması ve gadolinyum bazlı kontrast uygulamasını gerektirmemesi nedeniyle kullanışlıdır ve bu da rutin klinik uygulamalara olanak sağlar (Taoka, vd., 2017 ; Ringstad vd., 2017). Günümüzde DTI-ALPS endeks hesaplamasının beyin g-lenfatik sistem fonksiyon bozukluğunu yansıtmada etkili bir sistem olduğu ileri sürülmektedir. Dolayısıyla son zamanlarda AH, Parkinson hastalığı, pulmoner hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi, normal basınçlı hidrosefali ve multipl skleroz gibi hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmaktadır (Taoka ve ark., 2017 ; Bae ve ark., 2021 ; Chen ve ark., 2021 ; McKnight ve ark., 2021 ; Zhang ve ark., 2021 ; Kamagata ve ark., 2022 Lee ve ark., 2022) Genel olarak, DTI-ALPS tekniği nispeten yenidir ve g-lenfatik fonksiyon için potansiyel bir belirteç olarak umut vaat etmektedir. Ancak DTI-ALPS yalnızca kan damarlarının beyaz maddeye dik olduğu beyin bölgelerinde uygulanabilir; bu nedenle, tam beyin görüntüleme tekniği uygun olacaktır ve bunun klinik pratikte kullanımının doğrulanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Moses ve ark., 2023).

2.3. Aquaporin-4 (AQP4) Su Kanalının Rolü

Aquaporinler (AQP), hücre zarları boyunca ozmotik olarak yönlendirilen su taşınmasını düzenleyen seçici kanallar olup fizyolojik rolleri plazma zarı boyunca suyun taşınmasını kolaylaştırmaktır (Mestre ve ark., 2020). AQP1 koroid pleksusun epitel hücrelerinde bulunur, AQP4 astrosit ayak çıkıntılarında ve ependimal hücrelerde bulunur ve AQP9 tanisitlerde ve astrosit uç ayaklarında lokalize olur. Astroglia ve nöronlarda bulunan iyonların ve nörotransmitterlerin ortak taşıyıcılarının yanı sıra AQP, ekstraselüler boşluklarda su homeostazisinin düzenlenmesinde anahtar faktörlerdir (Bakker ve ark., 2016).

Aquaporin-4 (AQP4), beyindeki astrositik uç ayaklarda ifade edilen, 30 kDa moleküler ağırlığı ve tetramerik yapısıyla beyinde en bol bulunan su kanalıdır (Meli ve ark., 2018 ; Mader ve Brimberg, 2019). Kanal proteini AQP4, MSS'deki kan damarlarını çevreleyen perivasküler astrositlerin uç ayaklarında en yüksek ekspresyona sahiptir. (Mestre ve ark., 2020). En çok astrositlerde ve ventriküllerde sıralanan ependimal hücrelerde bol miktarda bulunur (Mader ve Brimberg, 2019). Ayrıca serebrospinal sıvı akışını, nörostimülasyonu ve astrosit göçünü düzenler (Verkman, vd., 2006) Bu protein, seçici geçirgen bir su kanalı olarak işlev görür ve suyun beyinden difüzyonunu kolaylaştırarak iyonik ve ozmotik homeostazise katkıda bulunur (Badaut ve ark., 2007 ; Mader ve Brimberg, 2019). AQP4, özellikle KBB ve BOS bariyerindeki yüksek ekspresyonundan dolayı çift yönlü sıvı değişimini kontrol eder (Nagelhus ve ark., 2013). BOS ve IS'nin perivasküler değişimi, serebral damar sistemini kaplayan perivasküler astrositik uç ayaklarda lokalize olan astroglial su kanalı AQP4 bağlıdır (Iliff ve ark., 2012).

AH dahil olmak üzere bilişsel bozukluk ve demans, yaşlanan popülasyonda yaygındır, ancak yaşlanan beyni bu süreçlere karşı savunmasız hale getiren faktörler bilinmemektedir (Zeppenfeld ve ark., 2017). AQP4'ün rolü sağlıkta ve çeşitli patolojik durumlarda incelenmiştir (Mader ve Brimberg, 2019). Beyindeki su homeostazisindeki dengesizlik, travmatik beyin hasarı ve felç gibi patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (Zhao, vd., 2017). Artan nörolojik kanıtlar AQP4'ün aynı zamanda beyin iltihabında g-lenfatik sıvı temizlenmesinde, sinaptik plastisite ve hafıza oluşumunda, ekstraselüler boşluk hacminin düzenlenmesinde ve potasyum homeostazisinde de rol oynadığını göstermektedir (Nagelhus ve Ottersen, 2013 ;

Hubbard ve ark., 2018). AQP4 ekspresyonunun artması, yaşlanan insan beyninin bir özelliğidir. Perivasküler astrositik uç ayaklarda AQP4 protein lokalizasyonunun kaybı ve AQP4 ekspresyonundaki değişiklikler, AH durumu ve patolojisi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Zeppenfeld ve ark., 2017).

2.3.1. AQP4 perivasküler lokalizasyonu

AQP4 perivasküler lokalizasyonu, A β da dahil olmak üzere interstisyel solütlerin, yaşlanan beyinde riske girebilecek, g-lenfatik sistem olarak adlandırılan beyin çapındaki perivasküler yollar ağı yoluyla temizlenmesini kolaylaştırır (Zeppenfeld ve ark., 2017). Kortekste AQP4 ifadesinin uzaysal desenini değerlendirirken, AQP4'ün genç korteksin II ila VI. katmanları arasındaki tekdüze dağılım ile karşılaştırıldığında, yaşlı bireylerin korteksinde AQP4 lokalizasyonunun önemli ölçüde değiştiği gözlemlenmiştir (Iloff ve ark., 2012). AQP4 polaritesinin kaybı, AQP4 ekspresyonunun, kan damarlarını çevreleyen uç ayaklara odaklanmak yerine yanlış lokalize olması ve astrosit içinde geniş bir şekilde dağılması anlamına gelir (Verkman ve ark., 2006 ; Murlidharan ve ark., 2016).

Yaşlanan beyinde AQP4 ekspresyonunun arttığı ve perivasküler AQP4 lokalizasyonu kaybının AH patolojisinin kötüleşmesi ile ilişkili olduğunu keşfedilmiştir (Iloff ve ark., 2012). Bulgulara göre AQP4 ekspresyonu ve lokalizasyonunun bölgesel kalıpları, yaşlı kortekste (60-85 yaş) önemli ölçüde değişmiş, ancak 85 yaş üstü bilişsel açıdan sağlam bireyler arasında korunmuştur (Iloff ve ark., 2012 ; Simon ve ark., 2022). Ayrıca AH'li bireyler arasında azalan perivasküler AQP4 lokalizasyon, yaşın AH patolojisi üzerindeki etkisi kontrol edilirken bile artan nörofibriler ve A β patolojisi ile güçlü bir şekilde ilişkili çıkmıştır (Simon ve ark., 2022). Bu bulgular AQP4 lokalizasyonunun yaştan bağımsız olarak AH durumuyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Iloff ve ark., 2012). AQP4'ün hem BOS çözünen maddelerinin beyin parankimine akışında hem de interstisyel çözünen maddelerin beyin dokusundan temizlenmesinde anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir (Iloff ve diğerleri, 2012). Yaşlanan fare korteksinde, perivasküler BOS - IS değişimi ve interstisyel A β temizliğinin bozulması, perivasküler AQP4 lokalizasyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu deneysel bulgular, yaşlanan kemirgen beyininde perivasküler lokalizasyon kaybının A β temizliğini yavaşlattığını

ve A β birikimini teşvik ettiğini öne sürmektedir (Kress ve ark., 2014). Bulgular AQP4 yanlış yerleşiminin, yaşlanan insan beyinde A β temizliğinin yavaşlaması ve A β plak oluşumunu teşvik etmenin faktörlerinden biri olabileceğini öne sürmektedir (Zeppenfeld ve ark., 2017). Bulgular, perivasküler AQP4 lokalizasyonunun kaybının, yaşlanan beyni A β toplanmasına ve nörodejenerasyona karşı savunmasız kılan faktörlerden biri olduğu düşüncesiyle tutarlıdır (Zeppenfeld ve ark., 2017). Kemirgen beyinlerinde, astrosit su kanalı olan AQP4'ün yokluğunda perivasküler BOS-interstisyel sıvı değişimi ve interstisyel A β temizliği belirgin bir şekilde azalırken, AH'li bir transgenik fare modelinde AQP4 geninin silinmesi A β plak oluşumunu arttırmış ve bilişsel bozulmayı kötüleştirmiştir (Xu ve ark., 2015). Bir başka bulgu astrositik AQP4'ten yoksun hayvanların, daha düşük BOS akışı ve parankimal interstisyumda solüt klirensinde azalma gösterdiği ve g-lenfatik sistemin AQP4'e bağımlı olduğunu düşüncesi ile tutarlıdır (Iliff ve ark., 2012).

2.3. Apolipoprotein E (apoE)

Apolipoprotein E (apoE), kolesterolün önemli bir taşıyıcısıdır ve sinaptik plastisite için gereklidir (Achariyar, vd., 2016). ApoE, beyinde bol miktarda bulunan 299 amino asitli bir protein ve birincil lipid taşıyıcısıdır. Esas olarak kan-beyin bariyeri (KBB) içindeki astrositler tarafından sentezlenir (Mahley ve ark., 2006). Beyinde birçok hücre tarafından ifade edilir, ancak koroid pleksus apoE'yi yüksek oranda eksprese eder ve apoE BOS'daki başlıca apolipoproteinlerden biridir (Achariyar ve ark., 2016 ; Riddell ve ark., 2008 ; Xu ve ark., 2006). İnsanlarda üç ana ApoE polimorfik alleli vardır; APOE2, APOE3 ve APOE4 (Uddin ve ark., 2019). ApoE allelleri yaşlanmayla ilişkili hastalıklar, özellikle kardiyovasküler hastalık, felç, parkinson, lewy cisimcikli demans, multipl skleroz ve geç başlangıçlı AH üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Yassine ve Finch, 2020). ApoE geninin allelik varyantları, ϵ 2 (apoE 2), ϵ 3 (apoE 3) ve ϵ 4 (apoE 4), iki amino asit kalıntısında farklılık gösterir. Beyin gelişimi doğrudan APOE allellerinden etkilenir (Yassine ve Finch, 2020). Majör allel APOE3'ün yaygınlığı %48 ile %94 arasında değişirken, minör APOE4 allelinin yaygınlığı dünya genelinde %3-41 gibi daha geniş bir aralığa sahiptir (Abondio ve ark., 2019 ; Yassine ve Finch, 2020). Apolipoprotein geni ϵ 4 aleli hastalık için majör bir risk faktörüdür (Parker ve ark., 2005).

Yaşlanma üzerindeki pleyotropik etkileri arasında apoE4'ün en güçlü etkilerinin beyin üzerinde olduğu iddia edilebilir (Yassine ve Finch, 2020). AH, hücre dışı A β ve intranöronal tau proteini olan iki belirleyici beyin patolojisinin öne çıkardığı, değişmez bir nörodejeneratif hastalıktır. Mevcut kanıtlar, ApoE izoformlarının A β birikmesi ve temizlenmesi üzerindeki farklı sonuçlarının AH patogeneğinde ayrı bir işleve sahip olduğunu önermektedir (Uddin ve ark., 2019). ApoE 4, geç başlangıçlı AH için en güçlü genetik risk faktörüdür ve buna bağlı olarak amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların birikimi daha erkendir (Jansen ve ark., 2015).

Koroid pleksus tarafından salgılanan BOS'taki apoE'nin beyne dağılıp dağılmadığını ve bu dağılım düzeninin uyku yoksunluğu nedeniyle değişip değişmediğini tespit etmek için yapılan bir araştırmada g-lenfatik sıvı taşıma sisteminin, koroid pleksus/BOS'tan türetilen insan apoE'sinin nöronlara iletilmesine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (Acharyar ve ark., 2016). BOS'tan türetilen apoE, izoforma özgü bir şekilde (apoE2 > apoE3 > apoE4) ve nöronlarla ilişkili olarak damarlara nüfuz eden arteriyel damarların etrafında radyal bir düzende beyne hızla iletilir (Acharyar ve ark., 2016). ApoE parankimal dağılımı AQP4 tarafından kolaylaştırılmıştır. Ek olarak, uyku yoksunluğu beyindeki g-lenfatik BOS kaynaklı apoE dağılımını ve bunun temizlenmesini baskılamaktadır (Acharyar ve ark., 2016). ApoE4 alleli taşıyan kişiler, ϵ 3 alleli taşıyanlara göre yüksek AH riski taşıırken, ϵ 2 alleli riski azaltır. ApoE izoformları beyin lipidinin taşınması, nöronal sinyalleme, mitokondriyal fonksiyon, glukoz metabolizması ve nöroinflamasyonun kontrolünde merkezi bir rol oynar (Uddin ve ark., 2019). Alzheimer'ın başlangıcını geciktirmek, hastalığı tedavi etmek ve ilerlemesini durdurmak için ApoE4'e dayalı daha iyi tedavi stratejileri keşfetmeye yönelik çok sayıda çaba devam etmektedir (Uddin ve ark., 2019).

2.4. Beyaz Madde

Alzheimer hastalığında beyaz madde dejenerasyonu, gri madde atrofisinin yanı sıra sık görülen bir yapısal beyin değişikliğidir. Alzheimer hastalığı tipi demansı olan hastaların çoğunda beyaz cevher değişiklikleri mevcuttur. Ancak, Alzheimer hastalığında demans semptomlarından önceki beyaz cevher değişikliklerinin zamansal

ve mekânsal örüntüsü, büyük ölçüde klinik öncesi fazdaki içsel tanı belirsizliği ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında yaşa bağlı vasküler hastalık ve felci karıştırma riskinin artması nedeniyle belirsizliğini korumaktadır (Araque Caballero ve ark., 2018). Literatür bulgularına göre DTI sonuçları, lif yolu değişikliklerinin hafif bilişsel bozukluk ve AH süreçlerinde beyinde yaygın olduğunu göstermiştir (Teipel ve ark., 2015). DTI, suyun beyaz maddeden yayılma hızını ve yönünü ölçer ve beyaz maddenin yoğunluğunun veya yapısal bütünlüğünün bir endeksini sağlar. Beyaz maddenin korunması, hem serebrovasküler hem de g-lenfatik sistemlerin düzgün çalışmasını gerektirir. G-lenfatik sistem, IS akışını koruyarak, metabolik atıkların değişimini ve sonuçta bunun venöz dolaşıma temizlenmesini sağlayarak beyaz cevher bütünlüğünü korur (Sabayan ve Westendorp, 2021). İyi işleyen bir serebrovasküler sistem aynı zamanda beyaz madde bütünlüğünün de ön koşuludur. Serebrovasküler ve g-lenfatik sistemler, besin tedariki ve atık ürünlerin uzaklaştırılması gibi belirgin işlevsel rolleri olmasına rağmen, birbirini tamamlayan sistemlerdir. Nörovasküler ünite ve g-lenfatik sistem, çoklu düzeylerde yakın etkileşim içindedir. Nörovasküler ünitenin ve g-lenfatik sistemin beyaz maddeyi oksijen, enerji, su ve besin maddeleri ile beslediği; elektrolit dengesini koruduğu; ve metabolik, bakım ve onarım faaliyetlerinin (toksik) atık ürünlerini temizlediği anlaşılmaktadır. Beyaz maddenin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunması, yeterli enerjinin sağlanması ve hücre içi ve hücre dışı elektrolitlerin, besin homeostazisinin ve atıkların metabolik uzaklaştırılmasının düzenlenmesi için nörovasküler ünitenin ve g-lenfatik sistemin kolektif bir eylemini gerektirir (Kedarasetti ve ark., 2020).

2.5. Uyku ve G-Lenfatik Sistemin Potansiyel Onarıcı İşlevi

Uyku, kardiyovasküler sistemin, bağışıklık sisteminin ve hafızanın homeostatik desteğine fayda sağlayan, birçok amaca hizmet eden, evrimsel olarak korunmuş bir mekanizmadır (Toda ve ark., 2019). Uyuyan beyin, aktif uyanıklık sırasında oluşan atık ürünleri etkili bir şekilde temizleme kapasitesine sahiptir. A β , tau ve α -sinükleinin tümü beyin hücre dışı sıvısında ve BOS'ta uyanıklık sırasında uykuya göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve uyku yoksunluğu bu seviyeleri daha da artırır (Holth ve ark, 2019). Pozitron emisyon tomografi görüntülemesi (PET), tek gecelik uyku yoksunluğunun hipokampus ve talamustaki A β yükünde önemli bir artışa

yol açtığını göstermiştir. (Shokri-Kojori ve ark., 2018). İnsanların proteinleri beynin hücre dışı alanından temizlemek için uykuya ihtiyacı vardır, aksi takdirde bu proteinler toplanıp sıvı akışını engelleyecek ve daha fazla fibril polimerizasyonunu güçlendirecektir (Nedergaard ve Goldman, 2020).

G-lenfatik klirens geçici ve döngüsel olarak düzenlenir; böylece sıvı taşınması uyku sırasında etkinleştirilir, beyindeki toksik atıkların temizlenmesini sağlar ve uyanıklık sırasında baskılanır (Xie ve ark., 2013). Uyku sırasında, beyin hücreleri arasındaki boşluklar genişler ve bu da BOS'nin beyin dokusuna daha fazla nüfuz etmesine olanak tanır. Bu sıvı, beyindeki toksik ve metabolik atıkları temizlemeye yardımcı olur. Özellikle hızlı göz hareketi olmayan uyku (NREM) sırasında, g-lenfatik sistem daha aktif hale gelir. Beyin sıvısı taşınması NREM uykusu sırasında başlar ve devam eder ve BOS izleyici akışı, EEG yavaş dalga aktivitesinin yaygınlığı ile ilişkilidir (Hablitz ve ark, 2019). Uyanıkken ise, bu temizlik işlemi daha az etkilidir çünkü beyin hücreleri arasındaki boşluklar daralır ve BOS'nin beyin dokusuna nüfuzu azalır. Bu durum, uyku sırasında olduğu kadar etkili bir toksin temizleme mekanizması sağlamaz. Bir araştırma bulgularına göre uyanıklık dönemi boyunca üretilen metabolik atıklardan MSS'yi verimli bir şekilde temizleyecek bir durum oluşturmak için g-lenfatik sistemin uyku sırasında daha aktif (%90) olduğunu ileri sürmektedir (Xie, vd., 2013). G-lenfatik sistemdeki sıvı akışı bu nedenle uykuyla ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır; öyle ki, uyanıklığın başlamasıyla birlikte akış durmuş gibi görüldüğü gözlemlenmektedir. Yavaş dalga aktivitesi uykunun erken saatlerinde baskındır ve daha önceki uyku yoksunluğuyla birlikte artan uyku basıncının doğrudan bir ölçüsüdür (Rodriguez ve ark., 2016).

Uyku bütün türlerde evrimsel olarak korunur ve uyku bozukluğu, hastalıklı beynin ortak bir özelliğidir. Yaşlandıkça uyku kalitesi azalır ve düzenli uyku mimarisinin bozulması, nörodejeneratif hastalıklarda demansın başlangıcının sıklıkla öncülüdür (Malhotra, 2018). Demans gelişmesinde olduğu gibi, protein agregasyonunun gelişmesinde de en önemli risk faktörü yaşıdır. Beyni protein atıklarından temizleyen g-lenfatik sistem çoğunlukla uyku sırasında aktiftir. Ancak g-lenfatik sistemin yaşla birlikte bozulması, nörodejeneratif demanslarda uyku bozukluğu ile semptomatik ilerleme arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Nedergaard ve Goldman, 2020).

G-lenfatik sistem göz önüne alındığında, normal yaşlanmanın bir fonksiyonu olarak uyku kalitesinin azaldığı dikkat çekmektedir. Yaş ilerledikçe uykusuzluk daha sık görülür, toplam uyku süresi kısalmır ve daha fazla bölünür. Belki daha da önemlisi, yaşlı bireyler nadiren derin NREM (3. aşama) uykusuna girerler. 60 yaşın üzerindeki kişilerde NREM uykusunun çoğu, daha yüzeysel aşama 1 ve 2'den oluşan hafiftir (Landolt ve Borbély, 2001). Bu nedenle, yaşlı beyin NREM uykusunda daha az zaman harcar ve bu da potansiyel olarak beyin atıklarının temizlenmesinde ciddi bir düşüşe neden olur, çünkü g-lenfatik sıvı taşınmasının etkinliği yavaş dalga aktivitesinin yaygınlığı ile doğrudan ilişkilidir (Hablitz ve ark., 2019). Genel olarak, bu gözlemler uyku uyanıklık döngüsü ile bunun g-lenfatik sistem yoluyla sıvı akışının düzenlenmesi ve dolayısıyla protein temizliği ve toplanması arasındaki dengenin modülasyonu arasında nedensel bir bağlantı olduğunu göstermektedir.

2.5.1. Uyku bozuklukları ve DTI-ALPS endeksi çalışmaları

Anormal uyku mimarisi ve uyku parçalanması, uykuyla desteklenen yüksek derecede polarize BOS ve İS taşıma sistemini, uyku sırasında daha aktif olan ve sinirsel ve hücrel enerji tüketiminden kaynaklanan A β 'ler de dahil olmak üzere beyin hücre dışı atıklarının giderilmesini kolaylaştıran g-lenfatik sistemi potansiyel olarak engelleyebileceği düşünülmektedir (Xie ve ark., 2013). Obstrüktif uyku apnesi (OUA) oldukça yaygın ve ilerleyici bir uyku bozukluğudur. OUA, uyku bölünmesi ve değişen uyku mimarisi eşlik eder; bu durum potansiyel olarak g-lenfatik sistemi engelleyebilir, AH risklerini artırabilir (Lee ve ark., 2022). Yine OUA serebral A β agregasyonunu artırır ve AH dahil nörodejenerasyon prevalansının artmasıyla ilişkilidir. Bu durum yavaş dalga aktivitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Yavaş dalga aktivitesinin bozulması, atıkların temizlenmesini engellemek için yeterlidir (Ju ve ark., 2019) ve uyku yoksunluğu, hem hayvanların hem de insanların beynindeki artan A β seviyeleri ile ilişkilidir (Shokri-Kojori ve ark., 2018). Buna paralel olarak, BOS'taki A β konsantrasyonu AH'li insanlarda uyku-uyanıklık döngüsünü takip ederek kötü uyku kalitesi ile AH'nin klinik öncesi aşamasında A β birikimi arasında bir korelasyon sağlar (Ju ve ark., 2013). Güncel bir araştırma da OUA hastalığının şiddeti, uyku semptomları ve OUA'daki g-lenfatik sistem endeksleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Araştırma sonucuna göre OUA hastaları AH için artmış risklere katkıda

bulunabilecek anormal g-lenfatik sistem fonksiyonu göstermiştir. Bulgular değerlendirildiğinde OUA'lı hastalarda DTI-ALPS, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır ($p = 0,0006$) (Lee ve ark., 2022). Aynı yılda yayınlanan bir başka araştırma sonuçlarına göre asosiasyon lifleri alanlarından Dzz değerleri ($p = 0.014$) ve ALPS değerlerinin ($p = 0.03$), OUA'da kontrollere göre önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Roy ve ark., 2022). Bulgular, APLS yönteminin AH risklerini artırabilecek OUA hastalarında anormal glenfatik sistemi değerlendirmek için kullanılabileceğini göstermektedir.

2.6. Yaşlanma ile Azalan G-Lenfatik Sistem Aktivitesi

Yaşlanma ile azalan glenfatik sistem aktivitesi, beyin sağlığı ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili önemli bir konudur. Bu durum, BOS akışının yavaşlaması ve beyin dokusu içinde atıkların birikmesi anlamına gelir. Giderek artan kanıtlar, yaşa bağlı glifatik klirensteki düşüşün protein agregasyonunun birikimine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir (Iliff ve ark., 2013). Toksik maddelerin birikmesi, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişme riskini artırabilir. Yaşlı farelerde glenfatik aktivitenin %80-90 oranında azaldığı gözlemlenmiş olup, çeşitli kanıtlar A β ve tau proteinlerinin g-lenfatik sistem aracılığıyla beyinden temizlendiğini göstermektedir (Iliff ve ark., 2013 ; Kress ve ark., 2014)

Yaş, AH için en büyük risk faktörüdür ve görülme sıklığı 65 yaşından sonra her 5 yılda bir iki katına çıkar. Ancak, artan yaş ile AH riski arasındaki mekanik ilişkiye dair anlayışımız şu anda sınırlıdır (Patterson ve ark., 2015). G-lenfatik aktivitede yaşa bağlı azalmanın gözlemlenmesi nörovasküler, nöroinflamatuvar, nörodejeneratif hastalıklar için tanımlanan en yüksek risk faktörü yaşlanma olduğu için önemlidir (Jessen ve ark. 2015; Natale ve ark., 2021). Yaşlanmayla birlikte g-lenfatik aktivitenin azalmasına sebep olabilecek diğer faktörler, BOS üretiminde %66 ve BOS basıncında %27 oranında azalmadır (Fleischman ve ark., 2012 ; Iliff ve ark., 2013).

2.7. Bilişsel Fonksiyonları İnceleyen DTI-ALPS Endeks Çalışmaları

Son yıllarda, bilişsel fonksiyonların detaylı bir şekilde incelenmesi, nörodejeneratif hastalıkların anlaşılması açısından büyük önem kazanmıştır. Bu bağlamda, DTI-ALPS endeksi, beyindeki su difüzyonunu ve beyaz madde mikroyapısını analiz etmek için yenilikçi bir araç olarak öne çıkmaktadır. Konu ile ilgili öncü araştırma da 16'sı AH'li, 9 hafif bilişsel ve 6 subjektif bilişsel bozukluğu olan 31 kişilik bir grup DTI-ALPS yöntemi analizler ile değerlendirilmiştir. ALPS endeks olarak gösterilen perivasküler boşluklar boyunca difüzivite ve MMDT puanı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu da AH şiddetiyle ilişkili olarak perivasküler boşluk boyunca daha düşük difüzivite göstermiştir (Taoka ve ark., 2017). Bir başka çalışmada hafif travmatik beyin hasarı (mTBI) sonrası beyaz madde hasarı ve bilişsel bozuklukla ilişkilerini DTI-ALPS kullanarak g-lenfatik sistem fonksiyonunu değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada daha düşük DTI-ALPS, sözel hafıza, dikkat yetenekleri ve yürütücü işlev ile anlamlı düzeyde ilişkili çıkmıştır (Yang ve ark., 2024). DTI-ALPS'in yansıttığı bulgulara göre mTBI'de g-lenfatik fonksiyon bozulabileceği tespit edilmiştir. G-lenfatik disfonksiyon, mTBI sonrası beyaz cevher hasarına bağlı bilişsel bozulmaya neden olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Literatüre göre bilişsel işlevlerin bozulduğu hastalık gruplarında erken evrelerde dahi g-lenfatik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilmektedir. Bilişsel işlev bozukluğu ve kronik uykusuzluk problemi olan bir grubun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada DTI-ALPS indeksinin anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Ayrıca MMDT puanları ile DTI-ALPS endeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. G-lenfatik sistem disfonksiyonun bilişsel gerilemeyle ilişkili olduğu bulgusu, geçmiş araştırmalarla uyumlu olarak tespit edilmiştir (Jin ve ark., 2024). G-lenfatik sistemin bilişsel bozulma ve AH'nin erken evrelerinde değerlendirilmesi gereken önemli bir faktör olduğu ileri sürülen bir başka araştırma da yine DTI-ALPS yöntemi kullanılmıştır. Hafif bilişsel bozukluğu ve erken AH olan kişilerin DTI-ALPS değerleri, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca bilişsel durumu değerlendiren MMDT puanlarında) arasında önemli bir fark tespit edilmiştir (Okazawa ve ark., 2024). Literatür ile uyumlu bir başka güncel çalışmada da AH tanılı kişilerin sağlıklı kontrollere kıyasla tüm beyinde ($p=0,009$) ve sol hemisferde önemli ölçüde daha düşük bir DTI-ALPS endeksi gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca düşük DTI-ALPS endeksi, bilişsel fonksiyonları değerlendiren Boston Adlandırma

Testi'nde, İz Sürme Testi A'da ve Rakam Aralığı Testi'nde daha kötü performansla korelasyon göstermiştir (Zhang ve ark., 2024).

Güncel araştırmaların bulguları birbiriyle uyumlu bir şekilde g-lenfatik sistem disfonksiyonunun bilişsel gerilemeyle ilişkili olduğunu göstermektedir. AH olan kişilerin DTI-ALPS endeksi değerlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, G-lenfatik sistemin bilişsel sağlık üzerindeki kritik rolünü vurgulamakta ve ileri araştırmalar için önemli bir temel oluşturmaktadır. DTI-ALPS yöntemi kullanarak yapılan bu tespitler, hassas ve güvenilir ölçümler sağlaması nedeniyle bu alanda yapılan çalışmaların kalitesini artırmaktadır. Sonuç olarak, G-lenfatik sistem disfonksiyonunun bilişsel gerilemeye etkisi, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanı olarak dikkat çekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Modeli

Bu araştırma nicel bir yaklaşım benimsemekte olup Alzheimerlı hastalar ve sağlıklı kontrollerin DTI verileri üzerinden g-lenfatik sistem fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla perivasküler boşluklar boyunca difüziviteyi ölçmek için DTI-ALPS endeksi kullanılmıştır. DTI-ALPS endeksleri hesaplanmış ve birtakım klinik bulgular değerlendirilerek karşılaştırma ve korelasyon analizleri yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Görüntü ve Veri Arşivi (Image and Data Archive: IDA), USC Mark'taki Nörogörüntüleme Laboratuvarı (LONI) ve Mary Stevens Nörogörüntüleme ve Bilişim Enstitüsü tarafından yürütülmektedir. IDA, sinirbilim verilerinin arşivlenmesi, keşfedilmesi ve paylaşılması için güvenli çevrimiçi bir kaynaktır. Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: ADNI), Alzheimer hastalığının erken tespiti ve takibi için klinik, görüntüleme, genetik ve biyokimyasal biyobelirteçler geliştirmek üzere tasarlanmış, çok merkezli bir çalışmadır. Araştırma verileri ADNI tarafından arşivlenen IDA aracılığı ile çevrimiçi platformdan indirilerek elde edilmiştir.

3.2.1. ADNI girişimi ve veri toplama

ADNI (<https://adni.loni.usc.edu>), baş araştırmacı Michael W. Weiner tarafından yönetilen bir kamu-özel ortaklığı olarak 2004 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde başlatılmıştır (Taglino ve ark., 2023). İki amacı olan çok merkezli bir projedir:

- Nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip binlerce hastadan ve yüksek düzeyde karakterize edilmiş kontrol deneklerinden oluşan bir grupta doğru ve erken tanı için klinik, görüntüleme, genetik ve biyokimyasal biyobelirteçler geliştirmek (Taglino ve ark., 2023).

- MRI, PET, diğer biyolojik belirteçler ile klinik ve nöropsikolojik değerlendirmenin, hafif bilişsel bozulmanın ve erken AH'nin ilerlemesini ölçmek için birleştirilip birleştirilemeyeceğinin test edilmesi (Taglino ve ark., 2023).

3.3. Veri Kullanılabilirliği

Yıllar geçtikçe ADNI, her biri belirli hedeflerle karakterize edilen ADNI-1 (2004-2009), ADNI-GO (2009-2011), ADNI-2 (2011-2016) ve ADNI-3 (2016'da başladı) olmak üzere çeşitli aşamalardan geçerek arşivlenmiştir ve her aşamada yeni denekler kaydedilmiştir (Şekil 2.) (Taglino ve ark., 2023). Bu araştırma kapsamında kullanılan kamuya açık veriler ADNI-2 ve ADNI-3 veri tabanından erişilmek üzere (adni.loni.usc.edu) toplanmıştır (Şekil 3).

ADNI Zaman Çizelgesi



Şekil 3. ADNI Zaman Çizelgesi

3.4. Araştırmanın Örneklemi

IDA üzerinden araştırmaya Alzheimer tanısı almış 70 birey ve 70 sağlıklı kontrole ait ADNI tarafından arşivlenen datalar dahil edilmiştir. Araştırma kapsamında iki grup arasındaki korelasyonu incelemek amacıyla bir güç analizi gerçekleştirilmiştir. Güç analizi, G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Ön güç analizi, etki büyüklüğü (r) 0.5, alfa seviyesi 0.05 ve istenen güç 0.80 olarak belirlenmiştir. Bu parametrelere göre her bir grup için en az 64 katılımcının olması gerektiği hesaplanmıştır. Böylece, toplamda 128 katılımcının çalışmaya dahil edilmesi

hedeflenmiştir. Veri toplama sırasında kayıplar olabileceği düşünülerek her iki gruba 6 kişi eklenmiştir. Toplamda araştırmada her bir grupta 70 katılımcı olmak üzere toplam 140 katılımcı yer almıştır.

Alzheimer hastalığı için ADNI dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

1. **Yaş:** Katılımcılar genellikle 55 yaş ve üzeri olmalıdır. Ancak bazı çalışmalarda bu yaş sınırı değişebilir.
2. **Klinik Tanı:** Katılımcının Alzheimer hastalığı tanısı almış olması gerekir. Bu genellikle DSM-5 (Amerikan Psikiyatri Derneği'nin Tanı ve İstatistik El Kitabı) veya NINCDS-ADRDA (Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü - Alzheimer Hastalığı ve İlgili Bozukluklar Derneği) kriterlerine göre yapılır.
3. **Kognitif Bozukluk:** Katılımcının AH'ye özgü bilişsel bozukluklar göstermesi gerekmektedir. Bu genellikle hafıza, düşünme ve diğer bilişsel işlevlerde belirgin bir bozulma anlamına gelir.
4. **Demans Kriterleri:** Katılımcının bilişsel işlevlerindeki bozulmanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek seviyede olması gerekir. Yani hastalığın günlük yaşamda işlevselliği belirgin şekilde etkilediği bir aşamada olmalıdır.
5. **Nörolojik ve Psikiyatrik Değerlendirme:** Katılımcının diğer nörolojik veya psikiyatrik hastalıklarının AH'ye benzer belirtileri oluşturmadığı veya AH'nin semptomlarını etkilemediği doğrulanmalıdır.
6. **Nörolojik Testler ve Beyin Görüntüleme:** Genellikle beyin görüntüleme (MR veya PET taramaları gibi) ve diğer nörolojik testlerle AH varlığı ve ilerlemesi doğrulanır.
7. **Medikal Geçmiş ve Genel Sağlık:** Katılımcıların sağlık durumları dikkatlice değerlendirilir. Özellikle başka nörolojik hastalıkların, ciddi psikiyatrik bozuklukların veya demans benzeri belirtiler gösteren diğer sağlık sorunlarının olmaması gereklidir.

8. **Genetik Faktörler:** Bazı katılımcılar genetik faktörlere göre seçilebilir. Örneğin, ApoE4 geninin varlığı AH riskini artırabilir.
9. **Sosyal ve Psikolojik Durum:** Katılımcıların yeterli sosyal destek sistemlerine ve psikolojik desteklerine sahip olmaları istenir. Bu, çalışmanın geçerliliğini ve katılımcıların araştırma sürecindeki uyumlarını etkileyebilir.
10. **Yeterli Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcıların, araştırmanın amaçları, yöntemleri ve potansiyel riskleri hakkında bilgi almış olmaları ve gönüllü olarak katılmayı kabul etmeleri gerekmektedir.

Bu kriterler, Alzheimer hastalığını incelemek için yapılan araştırmalarda araştırmanın hastalığın doğru bir şekilde tanımlanmasını, geçerliliğini ve sonuçların güvenilirliğini artırmak için dikkatlice belirlenmiştir (Park ve ark., 2012 ; ADNI, t.y., erişim tarihi: 2024).

Alzheimer hastalığı için ADNI dışlanma kriterleri şu şekildedir:

1. **Diğer Nörolojik Hastalıklar:** Katılımcının AH'yi etkileyebilecek veya AH ile karışabilecek diğer nörolojik hastalıklara sahip olmaması gerekir. Örneğin, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, ciddi inme veya diğer nörolojik bozukluklar dışlanma nedenidir.
2. **Ciddi Psikiyatrik Bozukluklar:** Şiddetli depresyon, şizofreni veya diğer psikiyatrik bozukluklar, katılımcının bilişsel değerlendirmelerini etkileyebileceği için dışlanma kriterleri arasındadır.
3. **Diğer Demans Türleri:** AH'nin dışında başka bir demans türü (örneğin, vasküler demans veya frontotemporal demans) tanısı olan bireyler dışlanır.
4. **Beyin Tümörleri veya Diğer Beyin Anormallikleri:** Beyinde tümör, kist veya diğer yapısal anormallikler bulunması, AH ile ilgili çalışmalara dahil edilmemeyi gerektirebilir.
5. **İlaç veya Tedavi Etkileşimleri:** Katılımcının bilişsel fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçlar veya tedavi süreçlerinde olması, çalışmanın sonuçlarını etkileyebilir ve bu nedenle dışlanma kriteri olabilir.

6. **Fiziksel Sağlık Sorunları:** Katılımcının ciddi fiziksel sağlık sorunları veya sağlık durumu, araştırma sürecini etkileyebilir ve bu nedenle dışlanabilir.
7. **Zihinsel Kapasite ve İşbirliği:** Katılımcının araştırma protokollerine uyacak ve gerekli testleri gerçekleştirecek zihinsel kapasiteye sahip olmaması durumunda dışlanabilir. Ayrıca, katılımcının çalışmaya gönüllü olarak katılma ve işbirliği yapma kapasitesi de değerlendirilir.
8. **Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcının araştırmanın doğası, riskleri ve gereksinimleri hakkında yeterince bilgilendirilmemiş olması, çalışmaya dahil edilmemesine neden olabilir.

Bu kriterler, araştırma sonuçlarının geçerliliğini ve güvenilirliğini sağlamak amacıyla katılımcıların belirli bir sağlık ve bilişsel profil içinde olmalarını gerektirir (Park ve ark., 2012 ; ADNI, t.y., erişim tarihi: 2024).

Sağlıklı katılımcılar için ADNI dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

1. **Yaş Aralığı:** Katılımcılar 55 ile 90 yaş arasında olmalıdır.
2. **Eğitim:** En az 6 yıllık eğitime sahip olmalıdırlar.
3. **İşlevsel Yetiler:** Günlük işlevlerini bağımsız olarak sürdürebilmelidirler.
4. **Genel Sağlık Durumu:** Önemli bir nörolojik hastalık, ciddi kardiyovasküler hastalık veya klinik olarak anlamlı bir depresyon hikayesi olmamalıdır.
5. **Demans Durumu:** Katılımcılar herhangi bir demans veya hafif bilişsel bozukluk belirtisi göstermemelidir.
6. **Kognitif Testler:** Katılımcılar ADAS-Cog (Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği - Bilişsel Alt Ölçeği) gibi kognitif testlerde normal performans sergilemelidir.
7. **MRI ve PET Taramaları:** MRI veya PET taramaları için herhangi bir kontrendikasyonu olmamalıdır.
8. **Güvenilir Bir Çalışma Ortağı:** Katılımcılar, katılımcının durumu hakkında bilgi verebilecek ve gerektiğinde araştırma ziyaretlerine eşlik edebilecek sık temasta bulunan güvenilir bir çalışma ortağına sahip olmalıdır.
9. **Testlere Katılım:** Katılımcılar nörogörüntüleme ve uzun süreli takip gibi test prosedürlerine katılmaya istekli ve yetenekli olmalıdır.

10. **Aile Onayı:** Gerekli durumlarda yasal temsilcilerinin onayı da alınmalıdır.

Bu kriterler zaman içinde ve çalışma gereksinimlerine göre değişiklik gösterebilir. ADNI çalışmasının belirli dönemlerde yapılan güncellemeleri ile farklı kriterler uygulanabilir (Park ve ark., 2012 ; ADNI, t.y., erişim tarihi: 2024).

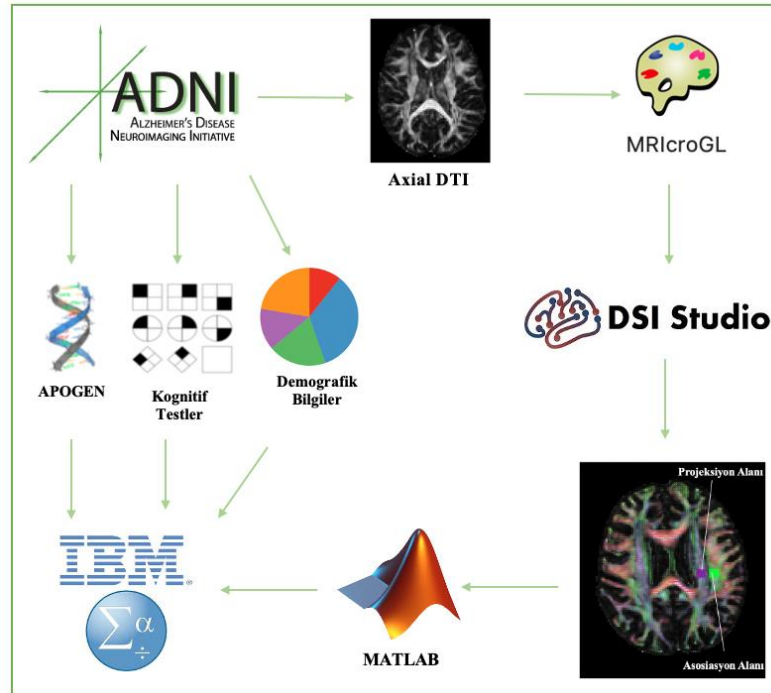
Sağlıklı katılımcılar için ADNI dışlanma kriterleri şu şekildedir:

1. **Nörolojik Bozukluklar:** AH veya başka bir demans türü teşhisi, önemli bir nörolojik hastalık geçmişi, örneğin Parkinson hastalığı, epilepsi, multipl skleroz, serebrovasküler hastalıkları olan kişiler çalışmaya dahil edilmez.
2. **Kognitif Bozukluklar:** Hafif bilişsel bozukluk veya diğer kognitif bozukluk belirtileri olan ve kognitif testlerde normal performans göstermeyen kişiler çalışmaya dahil edilmez.
3. **Ciddi Sistemik Hastalıklar veya İstikrarsız Tıbbi Durumlar:** Önemli sistemik hastalıklar veya istikrarsız tıbbi durumlar (örneğin, kontrolsüz diyabet veya kalp hastalığı), kanser öyküsü (bazı durumlarda remisyon süresi dikkate alınabilir) olan kişiler çalışmaya dahil edilmez.
4. **Psikiyatrik Bozukluklar:** Ciddi psikiyatrik hastalıklar, özellikle şiddetli depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni veya son altı ay içinde major depresif epizod geçiren kişiler çalışmaya dahil edilmez.
5. **Metal İmplantlar veya Diğer Tıbbi Cihazlar:** Kalp pili, anevrizma klipsleri, yapay kalp kapakçıkları, kulak implantları, vücutta metal parçalar veya yabancı cisimler gibi metal implantlar veya diğer tıbbi cihazların varlığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmez.
6. **Uzun Süreli Alkol veya Madde Bağımlılığı:** On yıldan uzun süredir devam eden ve semptomların klinik olarak ortaya çıkmasına kadar sürekli olarak devam eden alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olan kişiler çalışmaya dahil edilmez.
7. **Önemli Psikiyatrik Bozukluklar:** Büyük depresyon, bipolar bozukluk veya şizofreni öyküsü gibi ciddi psikiyatrik bozuklukları olan kişiler çalışmaya dahil edilmez.

Bu kriterler, çalışmanın güvenilirliğini ve doğruluğunu sağlamak için belirlenmiştir ve ADNI katılımcılarının sağlık durumlarını ve bilişsel yetilerini objektif bir şekilde değerlendirmeyi amaçlar (Park ve ark., 2012 ; ADNI, t.y., erişim tarihi: 2024).

3.5. Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri ADNI tarafından arşivlenen IDA aracılığı ile çevrimiçi platformdan indirilerek elde edilmiştir. Alzheimerlı hastalar ve sağlıklı kontrollere ait Axial DTI verileri, demografik bilgiler, APGEN bilgileri, Mini Mental Durum Testi (MMDT) Skorları, Fonksiyonel Aktivite Ölçeği (FAÖ) Skorları sistem üzerinden indirilerek elde edilmiştir. Axial DTI dataları, DSI Studio programında ön işlemlere tabi tutulması için MRicroGL programı ile uygun formata dönüştürülmüştür. DSI Studio aracılığı ile elde edilen veriler MATLAB ile üç boyutlu verilere dönüştürülmüştür. Son olarak istatistiksel analizler için SPSS programı kullanılmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Demografik bilgiler

ADNI tarafından arşivlenen ve araştırma kapsamından kullanılan demografik bilgiler; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan çeşitleri, toplam ilaç sayıları, APGEN1ve APGEN2 genotiplerine ait alel kombinasyonlarını içermektedir.

3.5.2. Axial difüzyon tensör görüntüleme (DTI) edinimi

"Axial DTI" DTI'nın özel bir yönünü ifade eder. Axial difüzyon beyindeki su moleküllerinin uzunlamasına (bir lif yolu boyunca) difüzyonunu ifade eder. Beyaz madde yollarının miyelin kılıfları ve akson yapılarının bütünlüğü hakkında bilgi verir ve beyaz madde hasarının bir göstergesi olarak kullanılır. Axial difüzyon verileri AH ile ilişkili beyaz madde dejenerasyonunu anlamak için önemlidir. Ayrıca axial difüzyon su moleküllerinin aksonlar boyunca difüzyon hızını ölçer. Bu metrik, özellikle aksonal bütünlük hakkında bilgi verir.

Tüm manyetik rezonans görüntüleme taramaları, GE medikal sistemler (GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) tarafından sağlanan 3.0 Tesla (3T) manyetik rezonans görüntüleme tarayıcısı kullanılarak elde edilen ve ADNI tarafından arşivlenen platformdan DCM formatında indirildi.

GE'nin MRI tarayıcıları, yüksek çözünürlüklü difüzyon ağırlıklı görüntüler sağlar. Bu görüntüler, beyaz madde yollarının ayrıntılı analizine olanak tanır. ADNI görüntüleme edinim protokolüne göre edinim türü=2D; Alan Gücü=3.0 Tesla; Çevirme Açısı; 90°; Çevirme Açılı= 32/41/48; Matris X=128/256 piksel; Matris Y=128/256 piksel; Matrix Z=2668-4320 aralığında; Piksel Boyutu X=0.9/1,4 mm; Piksel Boyutu Y=0.9/1,4 mm; Pulse Dizisi EP(Eko Planar)/SE(Spin Eko); Dilim Kalınlığı=2.0/2.7mm; Tekrarlama Süresi (TR)=7.800-13.000 ms aralığında; Eko Zamanı (TE)=55.8-87.8 ms aralığında gerçekleştirildi.

3.5.3. Mini mental durum testi

Uluslararası alanda yaygın olarak kullanılan Mini Mental Durum Testi (MMDT) geleneksel zihinsel durum muayenesinden türetilen 11 maddeyi içerir ve yönelim, konsantrasyon, seri çıkarma, anlık ve gecikmeli sözel hafıza, dil, 3 adımlı uygulama ve geometrik tasarımı kopyalama yeteneğini değerlendirir. Testin önemli avantajları kısalığı (uygulanması 5 ila 10 dakika sürer), uygulama ve puanlama kolaylığıdır (Folstein ve ark., 1975). Toplam puanı 30 puandır ve yüksek puanlar daha iyi bilişsel fonksiyonu gösterirken, düşük puanlar bilişsel bozukluğu veya demans belirtilerini işaret edebilir. Ancak MMDT tek başına bir tanı aracı değildir. Diğer klinik bulgular ve testlerle birlikte değerlendirilir ve bir kişinin bilişsel durumunu anlamak için bir araç olarak kullanılır. Ek 3.'te sunulmuştur.

3.5.4. Fonksiyonel aktivite ölçeği

Fonksiyonel Aktivite Ölçeği (FAÖ) yaşlı bireylerde günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Bu ölçek, bireylerin yaşamlarını sürdürmek için gerekli olan temel becerileri ve fonksiyonları değerlendirmeye yöneliktir. FAÖ, bireylerin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yapma yeteneklerini değerlendirir. bireylerin yemek yapma, alışveriş yapma, ev işleri yapma, telefon kullanma, finansal işlerle ilgilenme gibi günlük yaşam aktivitelerini içeren bir dizi sorudan oluşur. Her soru, belirli bir faaliyetin ne kadar bağımsız bir şekilde gerçekleştirildiğini değerlendirmek için puanlanır. Puanlar genellikle 0 ile 3 arasında değişir, 0 genellikle faaliyetin yapılamadığını, 3 ise tamamen bağımsız bir şekilde yapılabildiğini gösterir. Toplam puan 30 puandır ve işlev bozukluğunu veya olası bilişsel bozukluğu belirtmek için kesme noktasının 9 olması önerilmektedir (Pfeffer ve ark., 1982). Ek 4.'te sunulmuştur.

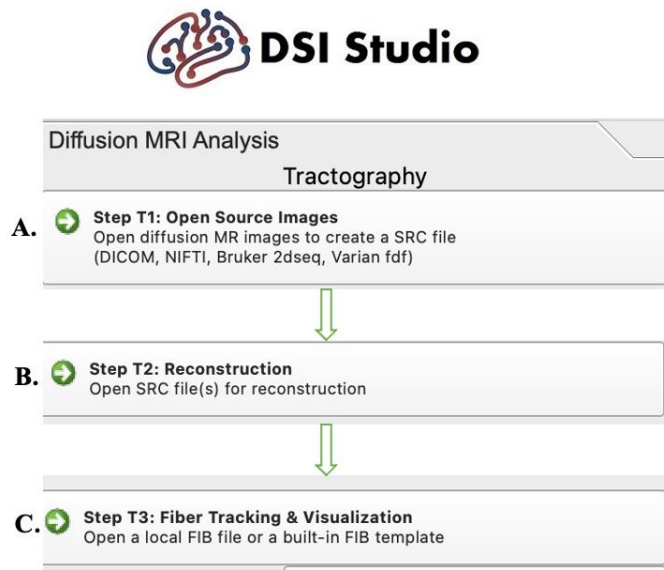
3.5.5. Analiz için verilerin işlenmesi

3.5.5.1. MRICroGL ile verilerin dönüştürülmesi

Bireysel ham MRI verilerini, tıpta dijital görüntüleme ve iletişim (DICOM) dosya biçiminde indirildi. DICOM formatındaki Axial DTI verileri MRICroGL programı kullanılarak NIfTI formatına dönüştürüldü. Bu sayede nörolojik görüntüleme verilerini depolamak için sıkça kullanılan bir standart olan ".nii" uzantılı NIfTI dosyalarının yanı sıra bval ve bvec dosyaları elde edildi.

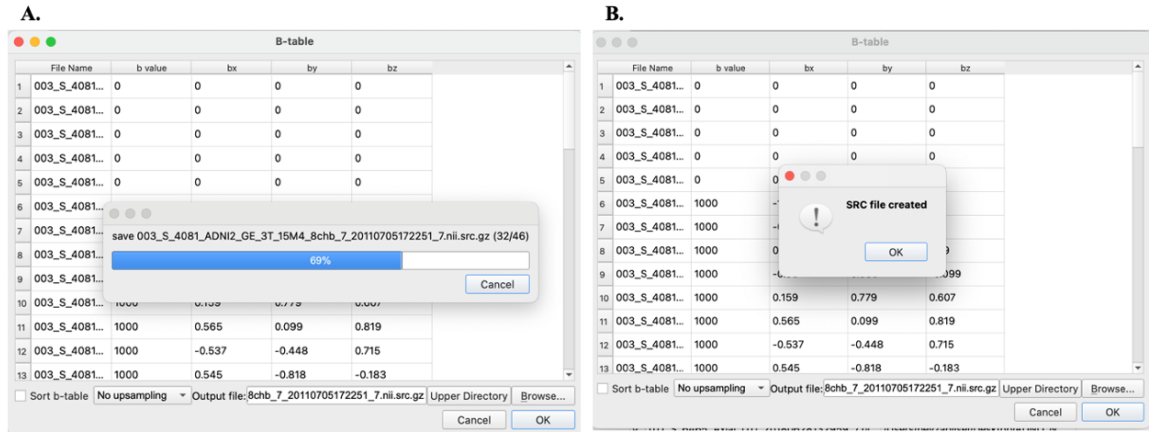
3.5.5.2. DSI Studio program DTI ile verilerinin işlenmesi

DSI Studio otomatik traktografi paketi beyin traktografi verilerini analiz etmek ve işlemek için kullanılan bir yazılım paketidir (<http://dsi-studio.labsolver.org>). Traktografi, beyindeki sinir liflerinin yapılarını ve bağlantılarını haritalayarak görüntülemek için ve bulguları nöropsikolojik bozukluklarla ilişkilendiren bir görüntüleme tekniğidir. Nörobilimde traktografi, verilerini otomatik olarak işleyebilen, analiz edebilen ve difüzyon MRG ile toplanan verileri kullanarak sinir yollarını görsel olarak temsil etmek için kullanılan bir 3B modelleme tekniğidir (Şekil 5)



Şekil 5. DSI Studio Beyin Traktografi Verileri Analiz ve İşleme Adımları

1.Adım: SRC dosyaları oluşturuldu. DICOM formatındaki Axial DTI verileri MRicroGL programı kullanılarak NIfTI formatına dönüştürüldü. Bu sayede verileri depolamak için sıkça kullanılan bir standart olan ".nii" uzantılı NIfTI dosyalarının yanı sıra bval ve bvec dosyaları elde edildi. NIfTI dosyaları hiçbir b-tablo bilgisi içermez ve bir SRC dosyası oluşturmak için bir bval ve bir bvec dosyası kullanmalıdır. Bvals dosyası, DTI veri setinde kullanılan farklı difüzyon ağırlıklı görüntülerin b değerlerini içerir. Her bir difüzyon ağırlıklı görüntünün hangi difüzyon ağırlığına (b değeri) sahip olduğunu belirtir. Bu difüzyon ölçümlerinin doğru bir şekilde yorumlanmasını sağlar. Bvecs dosyası, her bir difüzyon ağırlıklı görüntüsünün difüzyon gradient yönlerini içerir. Her bir gradient yönü, difüzyonun ölçülmesinde kullanılan manyetik alan gradientinin yönelimini belirtir. Bu dosya difüzyon tenzörünün hesaplanması ve beyin dokularının mikro yapısının analizi için gerekli olan bilgileri sağlar. DSI Studio'nun ayrıca bvalue bvecx bvecy bvecz şeklinde düzenlenmiş kendi b-tablosu metin dosyası formatı vardır. İlk sütun b değeridir ve geri kalanı difüzyon gradyan yönünün birim vektörüdür (Şekil 6).

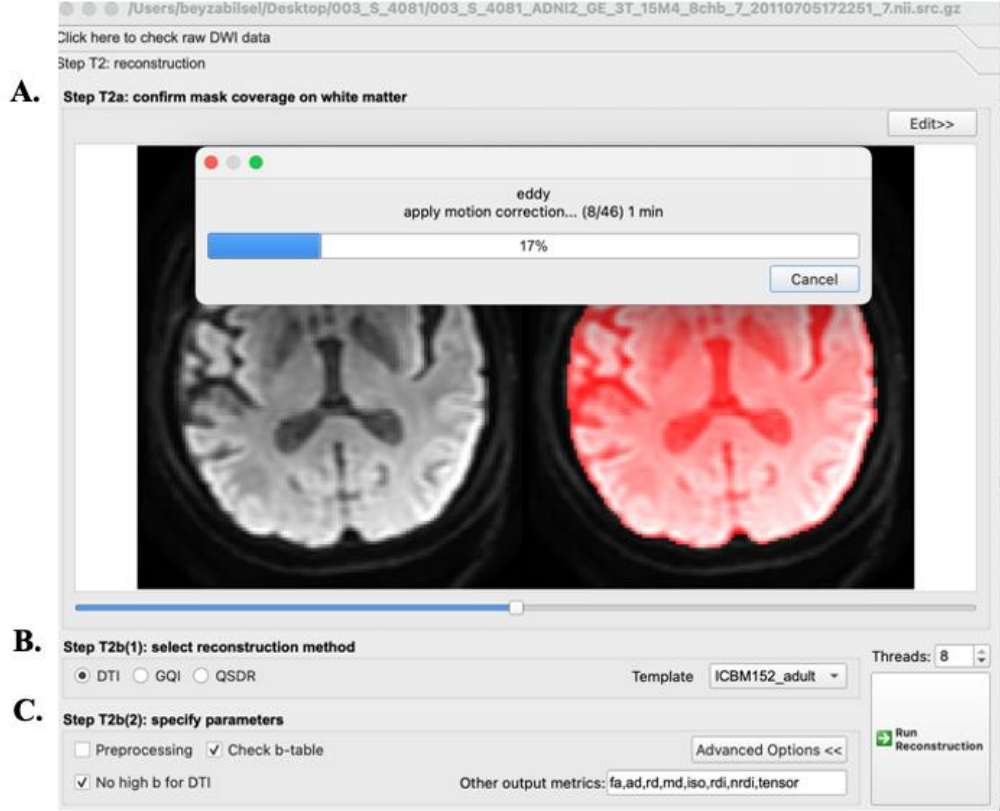


Şekil 6. DSI Stüdyo Programı Adım T1

- A. Open source images (içinde açık kaynak görseller) adım T1 aşamasında ".nii" uzantılı dosyalar içerisinde "b-tablo" da yer alan bval ve bvec dosyaları açılarak "nii.src.gz" dosyası oluşturuldu.
- B. SRC dosyası oluşturuldu.

2. Adım: Yeniden yapılandırma aşamasında lif takibinde daha fazla kullanılabilen FIB dosyasını oluşturmak için 1. adımdaki bir SRC dosyaları işlendi. DSI Studio'da “eddy akımları” DSI verilerinin işlenmesi sırasında düzeltilmesi gereken bir konudur. DSI Studio, eddy akımlarının düzeltilmesi için çeşitli yöntemler sunar. Bu yöntemler, eddy akımlarının etkilerini azaltmak ve düzeltmek için veri düzeltme algoritmaları içermektedir. Bu algoritmalar, DTI görüntülerinde eddy akımlarının oluşturduğu sapmalar veya artefaktları düzeltmek için görüntü işleme tekniklerini kullanır ve sonuçların doğruluğunu artırır. Bu nedenle eddy akımları düzeltme, DTI verilerinin doğru bir şekilde işlenmesi, beyin bağlantılarının doğru bir şekilde haritalanması ve beyin dokusunun mikro yapısının analiz edilmesi için önemli bir adımdır. Devamında DSI Studio'nun hareket düzeltme özelliği olan “motion correction” ile verilerinin toplanması sırasında oluşabilecek hareket artefaktlarını düzeltmek ve minimize etmek için kullanıldı. Hareket artefaktları, görüntülerin istenmeyen biçimde kaydırılması veya bozulması sonucunda oluşan sapmaları ifade eder. Hareket düzeltme, genellikle her bir görüntü için hareketin tahmin edilmesini ve ardından bu tahminin düzeltilmesini içerir. Bu bozulmalar, sonuçların doğru yorumlanmasını zorlaştırabilir veya verilerin güvenilirliğini azaltabilir. DSI Studio'da, bu işlem genellikle algoritmalara dayanır ve her bir DTI görüntüsünün diğerlerine göre hareketini düzeltir. Sonuç olarak verileri istatistiksel analize uygun hale getirilerek daha net ve hassas sonuçlar elde edilir. Yeniden yapılandırma yöntemi olarak “DTI” seçilmiştir. Yeniden yapılandırma yöntemini “DTI” olarak seçtikten sonra yeniden yapılandırma iletişim kutusunun alt kısmında "b-tablosunu kontrol et" onay kutusu işaretlenmiştir. B-tablosu, difüzyon gradientlerinin uygulanma süresi, yönü ve büyüklüğünü tanımlayan bir matristir. Bu matrisin doğru şekilde ayarlanması, doğru difüzyon bilgilerinin elde edilmesi için önemlidir. Dolayısıyla, b-tablosu kontrolü, DTI verilerinin güvenilirliğini sağlamak için yapılır. “DTI için yüksek b yok” onay kutusu 1.500'den düşük b değerleri kullanıldığı kabul edilerek işaretlenmiştir. Çünkü yüksek b değerleri sinyal-gürültü oranında bir azalma ve difüzyon bilgilerinin daha az kesin olması gibi dezavantajlarla da birlikte gelebilir. Bu nedenle DTI'da b değeri seçimi, belirli uygulama ve araştırma hedeflerine bağlı olarak dikkatlice değerlendirilmelidir. “Diğer çıktı ölçümleri” için virgülle ayırarak FIB dosyasına dahil edilecek metrikler arasına “tensor” eklenmiştir. Nörobilimde tensörler genellikle DTI verilerini analiz etmek için kullanılır. Bu teknik, beyindeki su moleküllerinin hareketini ölçer ve bu sayede beyin dokusunun yapısal özelliklerini haritalar.

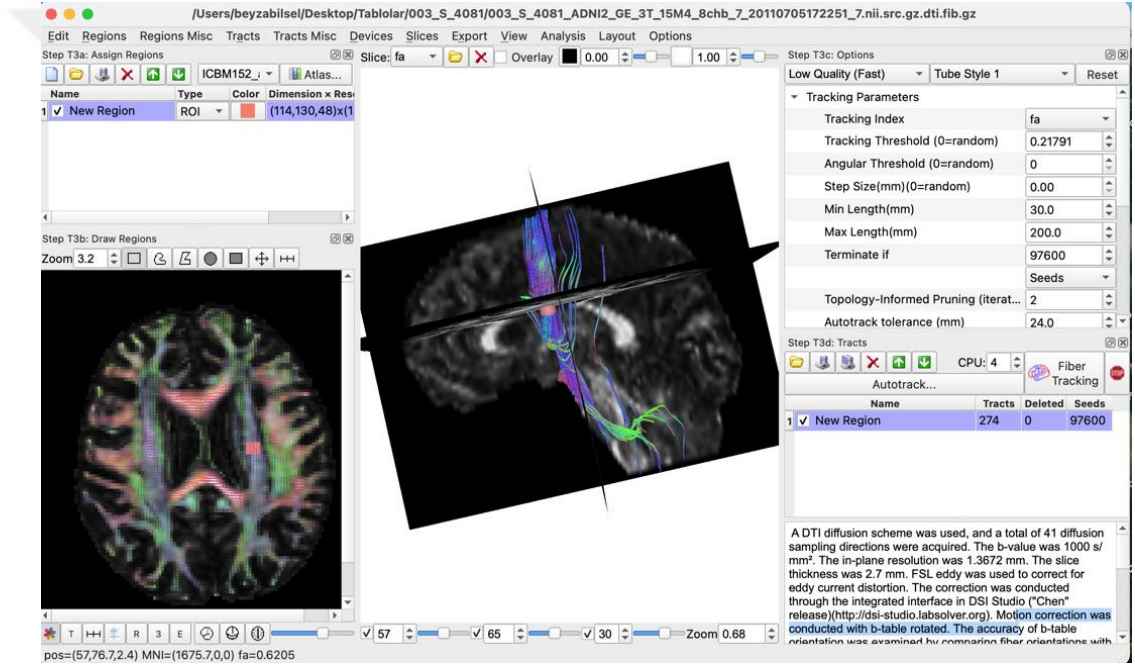
Özellikle, DTI teknolojisi, beyin lif yollarını ve bağlantılarını haritalamak için tensörleri kullanır. DTI, beyindeki farklı lif yollarının yönünü, yoğunluğunu ve anizotropisini değerlendirmek için tensör matematiğini kullanır. Bu bağlamda, nörobilimde tensörler, beyin dokusunun yapısal özelliklerini analiz etmek ve beyin bağlantılarını haritalamak için kullanılan önemli bir araçtır (Şekil 7).



Şekil 7. DSI Stüdyo Programı Adım T2

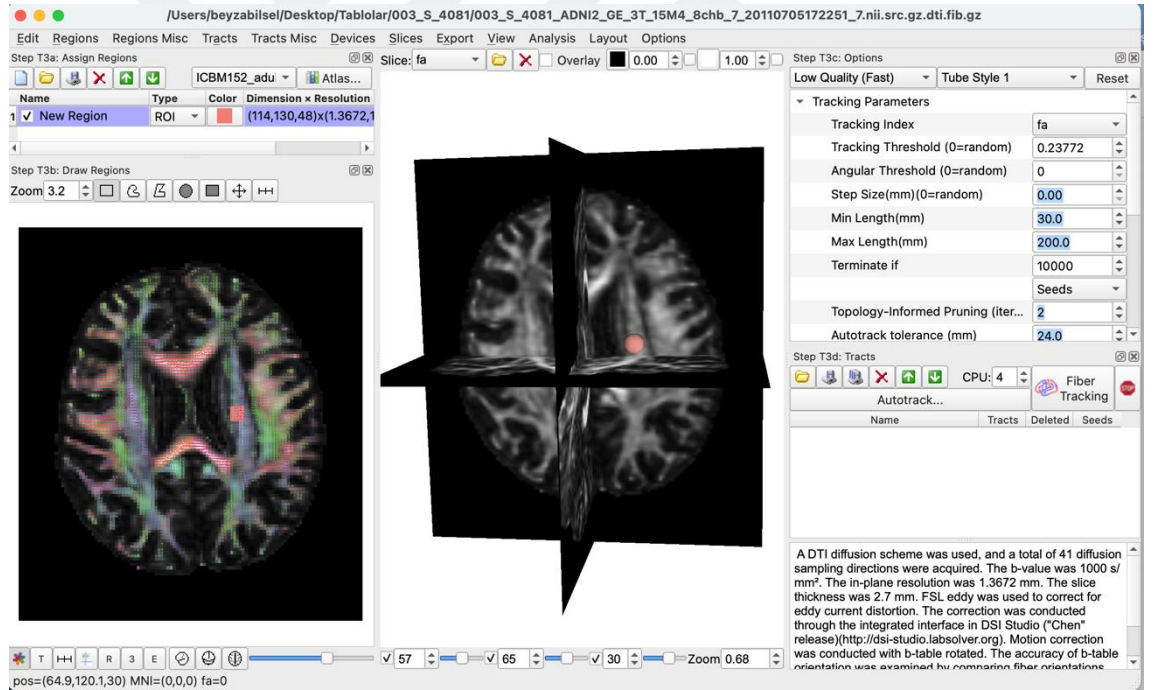
- A. Reconstruction (Yeniden Yapılandırma) adım T2a aşamasında “eddy” (girdap akımları düzeltme) ve “apply motion correction” (hareket düzeltme) özelliği ile verilerinin toplanması sırasında oluşabilecek hareket artefaktlarını düzeltmek ve minimize etmek için kullanıldı.
- B. adım T2b aşamasında “DTI” metodu kullanıldı.
- C. “Diğer çıktı ölçümleri” için virgülle ayırarak FIB dosyasına dahil edilecek metrikler arasında “tensor” eklendi.

3. Adım: Lif Yollarını İzleme (Fiber Tracking) ve görselleştirme adımıdır. DTI verilerini kullanarak beyindeki lif yollarını üç boyutlu olarak izlemek için kullanılan bir tekniktir. DTI verileri beyaz madde yollarının detaylı haritalanması ve yönelim analizi için kullanılır. Bu teknik, şekil 8’de görüldüğü gibi beyin liflerinin yönsel bilgisini kullanarak, beyindeki anatomik bağlantıları haritalamak için kullanılır. Bu veriler, su moleküllerinin dokudaki hareketinin ölçülmesine dayanır. Beyinde lif yolları boyunca su moleküllerinin hareketi, lif yollarının yönünü yansıtan bir desen oluşturur. Lif takibi ile bu desenler analiz edilerek ve izlenerek beyindeki lif yolları belirlenir.



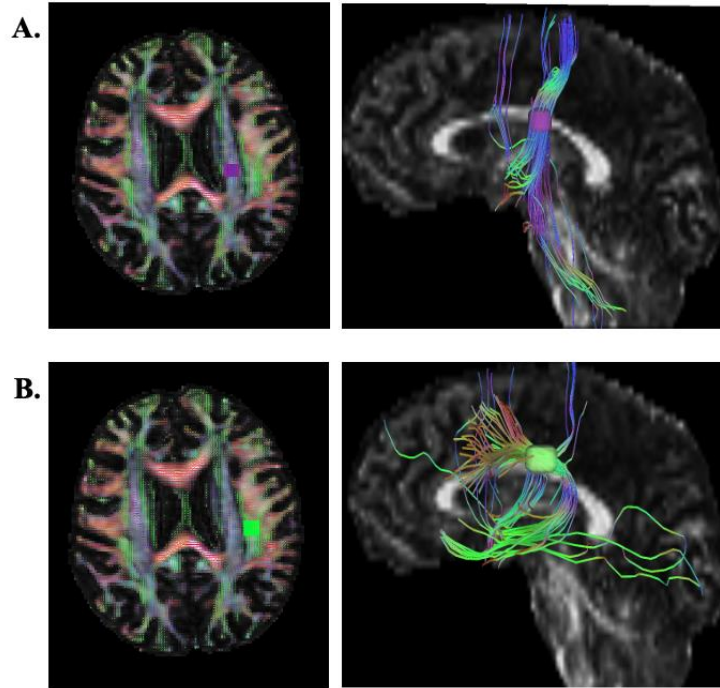
Şekil 8. DSI Stüdyo Programı ile Beyindeki Bağlantıları Haritalama (Adım T3) Örneği

Şekil 9’da gösterildiği gibi ventrikül içindeki lifler kaybolana kadar İzleme Eşiği (Tracking Threshold) ayarlanmıştır. Eşik değeri, izleme sürecinde hangi difüzyon özelliklerinin bir lif yolunun parçası olarak kabul edileceğini belirler. Difüzyon özellikleri, genellikle difüzyon anizotropisi gibi parametrelerle ölçülür. Bu eşik değeri, Lif Yollarını İzleme algoritmasının hangi difüzyon özelliklerini bir lif yolunun parçası olarak kabul edeceğini belirleyerek, lif yollarının oluşturulmasını etkiler. Bu parametrenin doğru ayarlanması, lif yollarının daha doğru bir şekilde izlenmesini ve daha güvenilir sonuçların elde edilmesini sağlar. Lif demetlerinin azaltılması, fiber izleme işleminin kontrol edilmesini ve optimize edilmesini sağlar. Lif demetleri sayısını kontrol etmek ve gereksiz lif demetlerinin oluşturulmasını önlemek için kullanılır. Bu sayede, kullanıcılar gereksiz izlerin oluşturulmasını önleyebilir ve işlem sonuçlarını daha etkili bir şekilde yönetebilir.



Şekil 9. DSI Stüdyo Programı Adım T3

Şekil 10'da görüldüğü gibi bölgelerin difüzivitesini tespit etmek için DTI verileri üzerinde lateral ventrikül gövdesi seviyesinde her bir lif için aynı x ekseninde sol projeksiyon ve sol asosiasyon alanlarına geçtiği bölgeleri tanımlama ve işaretlemek için dikdörtgen bir ilgi alanı (ROI)'ler yerleştirildi. ROI'lerin projeksiyon ve asosiasyon liflerine yerleştirildiğinden ve her ROI arasında hiçbir örtüşme veya çaprazlama olmadığından emin olmak için her bir ROI manuel olarak düzeltildi. Bu sayede lif yollarını izleme (fiber tracking) ile projeksiyon ve asosiasyon alanlarından geçen lif demetlerinin bir sağlaması yapıldı. Bu sayede x eksen (Dx), y eksen (Dy) ve z eksen (Dz) boyunca üç yönün difüzivitelerini sırasıyla projeksiyon lifleri ve asosiasyon lifleri üzerindeki ROI'lerde voksel seviyeleri olarak elde edildi. Sonrasında bir FIB dosyası oluşturuldu. DSI Studio'da bu dosyanın oluşturulması, DTI verilerinin analiz için hazırlanmasını sağlar ve bu veriler üzerinde çeşitli analizlerin yapılmasını mümkün kılar.

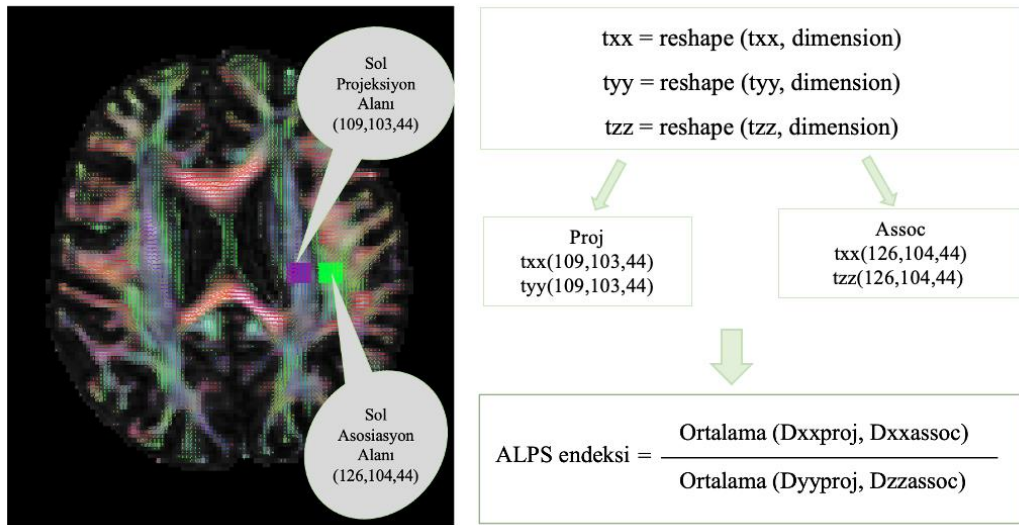


Şekil 10. Projeksiyon (A) ve Asosiasyon (B) Liflerinin Geçiş

3.5.5.3. MATLAB ile verilerin dönüştürülmesi

FİB dosyasını excel içine kaydedilmiştir. DSI-Studio çoğu dosyayı MAT -v4 biçiminde kaydeder. Bu çalışma kapsamında MATLAB programı kullanıldığı ve verilerin okunabilmesi için “nii.src.gz.dti.fib” uzantılı dosyaya “.mat” uzantısı eklenmiştir. Elde edilen veriler MATLAB üzerinden üç boyutlu verileri dönüştürülmüştür.

Excel dosyası liflerin yönlerini ifade eden dx0 dy0 dz0 verilerin sayısal değerlerini içermektedir. Excel de kaydolun tablolarına göre x değerleri değişiklik gösterir, çünkü ROI x eksenine çizilmiştir. G-lenfatik sistem x ekseninde olduğu için x eksenini boyunca en yüksek oryantasyon gösteren Dx0 voksel değeri alınmıştır. Bu sayede istenilen vokselin difüzivite elde edilmiştir. MATLAB da bu dosyalar excel olarak kayıtlı olduğu için txx, tyy ve tzz verilerine yeniden şekillendirme (reshape) yapılmıştır (Şekil 11)



Şekil 11. MATLAB ile Verilerin Dönüştürülmesi

3.5.5.4. DTI-ALPS endeks skorlarının hesaplanması

ALPS endeksi, önceki makalelerde açıklanan metodolojilerle uyumlu olarak, bireysel katılımcılarda x eksenindeki projeksiyon ve asosiasyon liflerinin yaygınlığına dayalı olarak g-lenfatik sistem aktivitesini değerlendirmek için hesaplandı (Taoka ve ark., 2017 ; Taoka ve ark., 2022). X eksenı boyunca projeksiyon ve ilişki alanlarındaki difüzyon, nöral liflerden herhangi bir müdahale olmaksızın perivasküler boşlukta su difüzyonunu gösterir ve g-lenfatik sistem aktivitesini yansıtır (Okazawa ve ark., 2024). Her bir lif için bir ROI seçildi. ROI'lerde x, y ve z eksenı yayılımı ölçüldü ve her durum için ALPS endeksi hesaplandı. Projeksiyon alanındaki x eksenı yayılımının ortalamasının (Dxxproj) ve asosiasyon alanındaki x eksenı yayılımının (Dxxassoc) projeksiyon alanındaki y eksenı yayılımının (Dyyproj) ve asosiasyon alanındaki z eksenı yayılımının (Dzzassoc) ortalamasına oranı hesaplandı (Taoka ve ark., 2017). DTI-ALPS endeksi şekil 12'de gösterilen formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{ALPS endeksi} = \frac{\text{Ortalama (Dxxproj, Dxxassoc)}}{\text{Ortalama (Dyyproj, Dzzassoc)}}$$

Şekil 12. DTI- ALPS Endeksi Formülü

3.6.Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmanın istatistiksel analizini gerçekleştirmek için IBM SPSS istatistik 27.0 programı kullanıldı. Araştırmanın verileri tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans, yüzde) kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normalliğini değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalar normal dağılıma uyan kategorik değişkenler için ki-kare testi ve sürekli değişkenler için bağımsız örnekler t - testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uymayan veriler analiz edilirken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı, verilerin normal dağıldığı ve doğrusal bir ilişkiye sahip olduğu varsayımı altında uygulanırken, Spearman korelasyon katsayısı, verilerin sıralarına dayanarak doğrusal olmayan ilişkileri ve normal dağılım varsayımı gerektirmeyen durumları değerlendirmede kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığı ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi kullanılarak analiz edilmiştir.

3.7. Etik

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır, rapor numarası 61351342/MAYIS 2023-12 (29/05/2023).

4. BULGULAR

Bu bölümde Alzheimerlı hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna ait demografik verilere ve klinik bulgulara yer verilmiştir. Araştırmaya 70 Alzheimer tanılı hasta ve 70 sağlıklı kontrol olmak üzere 140 kişi dahil edilmiştir.

4.1. Katılımcılara Ait Demografik ve Medikal Bulgular

Bu bölümde Alzheimer tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların birtakım demografik ve klinik bulgularına dair değerlendirmelere yer verilmiştir.

Tablo 1. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına Ait Cinsiyet Bilgileri

		Alzheimerlı Hasta (N=70)	Sağlıklı Kontrol (N=70)	Toplam	χ^2	p
Cinsiyet	Erkek	46	28	74	9.287	0.002
	Kadın	24	42	66		
Toplam		70	70	140		

Araştırmaya 70 Alzheimer tanılı ve 70 sağlıklı kontrol olmak üzere 140 kişi dahil edilmiştir. Tablo 1’de görüldüğü gibi araştırmanın örneklemini 46’sı erkek, 24’ü kadın olmak üzere 70 Alzheimerlı hasta ve 28’i erkek, 42’si kadın olmak üzere 70 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır ($p = 0.002$).

Tablo 2. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına Ait Yaş Bilgileri

Grup	Min.	Max.	Ort.	ss	t	p
Alzheimerlı Hasta (N=70)	61	92	76.20	7.710	2.583	0.011
Sağlıklı Kontrol (N=70)	60	87	72.96	7.135		

Katılımcıların yaşlarına ilişkin veriler Tablo 2’de sunulmaktadır. Alzheimerlı hasta grubunun ortalama yaşı 76.2 ± 7.7 iken sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı 72.9 ± 7.1 yıl olarak bulunmuştur. Yaş dağılımı her iki grup için de benzer olup, Alzheimer grubundaki hastaların yaşları 61 ile 92 arasında, sağlıklı kontrollerin yaşları ise 60 ile 87 arasında değişmektedir. Alzheimerlı hastalar ile sağlıklı kontrollerin yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.011$). Alzheimerlı hastaların yaş ortalamaları sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3. Alzheimerlı Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin Kullandığı İlaç Çeşitleri

İlaç Çeşitleri	Alzheimerlı Hasta (N=70)		Sağlıklı Kontrol (N=70)	
	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde
Aricept	46	65.7%		
Exelon	10	14.3%		
Razadyne	8	11.4%		
Namenda	33	47.1%		
Antidepresan	36	51.4%	11	15.7%
Diğer	9	12.9%	4	5.7%
Hiçbiri	5	10.0%	56	80.0%

Tablo 3’de Alzheimer tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun kullandığı ilaç türleri ve dağılımları yer almaktadır. Alzheimerlı hasta grubundaki bireylerin kullandıkları ilaç çeşitlerinin toplam sayıları 0-4 arasında değişiklik göstermektedir. Kolinesteraz inhibitörleri sınıfında yer alan ilaçlardan 65.7% Aricept, 14.3% Exelon, 11.4% Razadyne kullanılı tespit edilmiştir. Alzheimerlı hastaların 47.1%’si NMDA antagonisti sınıfında yer alan Namenda isimli ilacı kullanmaktadır. Alzheimerlı hasta grubundaki bireylerin Antidepresan kullanım oranı ise 51.4% iken sağlıklı kontrollerin ise 15.7%’dir. Data verilerine göre Alzheimerlı hastaların 12.9%’u sağlıklı kontrol grubunun ise 5.7% diğer kategorisinde sınıflandırılmış farklı ilaç türlerinden kullanmaktadır. Alzheimerlı hastaların 10 %’u, sağlıklı kontrol grubunun ise 80.0%’i herhangi bir ilaç kullanmamaktadır.

Tablo 4. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Kullandığı Toplam İlaç Sayıları

İlaç Sayısı	Alzheimerlı Hasta (N=70)		Sağlıklı Kontrol (N=70)	
	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde
0	5	7.1%	56	80.0%
1	16	22.9%	10	14.3%
2	27	38.6%	4	5.7%
3	16	22.9%		
4	6	8.6%		

Tablo 3’de yer alan ilaç çeşitleri göz önünde bulundurularak, Tablo 4’de Alzheimer hastalarının ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin kullandığı ilaçların toplam sayılarına yer verilmiştir. Alzheimer hastalarının 7.1%’si hiç ilaç kullanmamaktadır. 22.9%’unun 1 çeşit, 38.6%’sının 2 çeşit, 22.9%’unun 3 çeşit, 8.6%’sının 4 çeşit ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin 80%’i hiç ilaç kullanmıyorken, 14.3%’nün 1 çeşit, 5.7%’sinin ise 2 çeşit ilaç kullandığı tespit edilmiştir.

Tablo 5. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin APGEN1 ve APGEN2 Bilgileri ve Aralarındaki İlişki

Alzheimerlı Hasta (N=70)			Sağlıklı Kontrol (N=70)			p
APGEN	N	Yüzde	APGEN	N	Yüzde	
APGEN1						
2	7	10.0%	2	10	14.3%	0.010
3	50	71.4%	3	58	82.9%	
4	13	18.6%	4	2	2.9%	
APGEN2						
			2	1	1.4%	<.001
3	20	28.6%	3	42	60.0%	
4	50	71.4%	4	27	38.6%	

Tablo 5’de Alzheimerlı hastalar ve sağlıklı kontrollerin genotip özellikleri kategorize edilmiştir. APGEN1 verileri değerlendirildiğinde $\epsilon 2$ alleleline sahip 7 hasta, 10 sağlıklı birey; $\epsilon 3$ alleleline sahip 50 hasta, 58 sağlıklı birey; ; $\epsilon 4$ alleleline sahip 13 hasta, 2 sağlıklı birey yer almaktadır. APGEN2 verileri değerlendirildiğinde $\epsilon 2$ alleleline sahip 1 sağlıklı birey; $\epsilon 3$ alleleline sahip 20 hasta, 42 sağlıklı birey; ; $\epsilon 4$ alleleline sahip 50 hasta, 27 sağlıklı birey yer almaktadır.

Tablo 6. Alzheimerlı Hastalar ve Sağlıklı Kontroller Arasındaki Genotip Kombinasyonları ve Alzheimer Riski

	Alzheimerlı Hasta (N=70)	Sağlıklı Kontrol (N=70)
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0	1
$\epsilon 2/\epsilon 3$	4	6
$\epsilon 2/\epsilon 4$	3	3
$\epsilon 3/\epsilon 3$	16	36
$\epsilon 3/\epsilon 4$	34	22
$\epsilon 4/\epsilon 4$	13	2

Tablo 6’da Alzheimerlı hastalar ve sağlıklı kontrollerin genotip kombinasyonları ve Alzheimerlı riskleri kategorize edilmiştir. Alzheimer riski açısından aşağıdaki sınıflandırma dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Bu tür genotip ve allel analizleri, bireylerin Alzheimer hastalığına yatkınlığını değerlendirmede kullanılır.

1. $\epsilon 2/\epsilon 2$:

- Alzheimer hastalığına karşı en koruyucu genotiplerden biridir.
- Risk genotipleri arasında en düşük risk.

2. $\epsilon 2/\epsilon 3$:

- Genellikle nötr veya hafif koruyucu etki gösterir.
- Alzheimer riski düşük.

3. $\epsilon 2/\epsilon 4$:

- Biraz karmaşık; $\epsilon 2$ koruyucu etki gösterebilirken, $\epsilon 4$ risk artırıcıdır.
- Alzheimer riski artabilir, ancak $\epsilon 2$ 'nin koruyucu etkisi bazı durumlarda riski dengeleyebilir.

4. $\epsilon 3/\epsilon 3$:

- En yaygın genotiptir.
- Nötr etki gösterir; ne risk artırıcı ne de koruyucu olarak kabul edilir.
- Ortalama Alzheimer riski.

5. $\epsilon 3/\epsilon 4$:

- Alzheimer hastalığı riski artar (yaklaşık 2-3 kat).
- Risk artırıcı bir genotiptir.

6. $\epsilon 4/\epsilon 4$:

- En yüksek riskli genotip.
- Alzheimer hastalığı riski önemli ölçüde artar (yaklaşık 12 kat).

Tablo 6'ya göre $\epsilon 2/\epsilon 2$ genotip kombinasyonuna sahip 1 sağlıklı birey, $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotip kombinasyonuna sahip 4 hasta, 6 sağlıklı birey, $\epsilon 2/\epsilon 4$ genotip kombinasyonuna sahip 3 hasta, 3 sağlıklı birey, $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotip kombinasyonuna sahip 16 hasta, 36 sağlıklı birey, $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotip kombinasyonuna sahip 34 hasta, 22 sağlıklı birey, $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotip kombinasyonuna sahip 13 hasta, 2 sağlıklı birey bulunmaktadır.

Tablo 7. Alzheimerlı Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin Genotip Olarak $\epsilon 4$ Alleline Sahip Olma Durumu

	Alzheimerlı Hasta (N=70)	Sağlıklı Kontrol (N=70)	X^2	p
$\epsilon 4$ Alleline Sahip Olan	50	27	15.267	<.001
$\epsilon 4$ Alleline Sahip Olmayan	20	43		

Tablo 6’da genotip kombinasyonlar göz önünde bulundurularak $\epsilon 4$ genotip alleli varlığının risk artırıcı genotip olduğu bilinmektedir. Tablo 7’ye göre Alzheimerlı hasta grubundaki 70 kişiden $\epsilon 4$ alleleline sahip Alzheimerlı hasta sayısı 50, $\epsilon 4$ alleleline sahip olmayan Alzheimerlı hasta sayısı ise 20’dir. Sağlıklı kontrol grubundaki 70 kişiden $\epsilon 4$ alleleline sahip olan kişi sayısı 27, $\epsilon 4$ alleleline sahip olmayan kişi sayısı ise 43’tür. Alzheimerlı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında $\epsilon 4$ alleli taşıyıcısı olmak açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($<.001$)

4.2. Katılımcıların DTI-ALPS Endeksi, Fonksiyonel Aktivite ve Mini Mental Durum Testi Skorlarına Ait Bulguların Karşılaştırılması

Bu bölümde normal dağılıma uyan veriler analiz edilirken bağımsız örneklem t-test, normal dağılıma uymayan veriler analiz edilirken Mann-Whitney U testi kullanılarak Alzheimer tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların DTI-ALPS endeksi farklılıkları, Fonksiyonel Aktivite Ölçeği (FAÖ) ve Mini Mental Durum Testi (MMDT) puanları karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Tablo 8. Alzheimerlı Hastalar ve Sağlıklı Kontroller Arasındaki Difüzyon ve DTI-ALPS Endeksi Farklılıkları

	Alzheimerlı Hasta (N=70)			Sağlıklı Kontrol (N=70)			p
	Ort ± Ss	Min	Max	Ort ± Ss	Min	Max	
Projeksiyon Lifleri							
Dxx	6.09421±1.680741	0.00130	9.36990	6.09539 ±1.734154	0.00100	9.78330	0.997
Dyy	5.40605±1.644295	0.00110	8.96330	5.26169±1.865231	0.00130	9.39450	0.628
Asosiasyon Lifleri							
Dxx	6.04074±3.383633	0.00100	9.90780	3.00409± 3.004095	0.00100	9.64340	0.322
Dzz	5.88646±2.145339	0.00100	9.90010	5.66979±1.584729	0.00230	8.62390	0.497
ALPS Endeksi	1.13021±0.325358	0.00029	1.78283	1.25890±0.334141	0.26100	2.06295	*0.022

Dxx: x eksenı boyunca yayılma, Dyy: y eksenı boyunca yayılma, Dzz: z eksenı boyunca yayılma

ALPS: perivasküler boşluk boyunca analiz

*p < 0.05.

Tablo 8’de yer alan bulgulara göre Alzheimer tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların DTI-ALPS endeksleri arasında anlamlı farklılıklar vardır. Alzheimer tanılı hastaların DTI-ALPS endeksleri sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür (p=0.022). Ek olarak, projeksiyon ve asosiasyon lifleri x eksenı, y eksenı ve z eksenı boyunca yayılma gücünde de farklılıklar görülmüştür.

Tablo 9. Alzheimerlı Hastalar Arasında ε4 Aleli Taşıyıcısı Olma Durumuna Göre DTI-ALPS Endeksi Farklılıkları

Grup	ALPS Endeksi			
	Ort.	ss	t	p
ε4 Alleli Taşıyıcısı (N=50)	1.146	.279	.564	.578
ε4 Alleline Sahip Olmayan (N=20)	1.088	.425		

Tablo 9’da yer alan bulgulara göre 70 Alzheimer tanılı hastadan 50’si ε4 aleli taşıyıcısıdır. DTI-ALPS endeksi ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde ε4 aleli taşıyıcısı olma durumu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.578).

Tablo 10. Alzheimerlı Hastalar Ve Sağlıklı Kontroller Arasındaki Fonksiyonel Aktivite Ölçeği ve Mini Mental Durum Testi Skorları Arasındaki Farklılıklar

Alzheimerlı Hasta (N=70)				Sağlıklı Kontrol (N=70)				p
Ort.	Min.	Max.	Ss	Ort.	Min.	Max.	Ss	
Fonksiyonel Aktivite Ölçeği								
14.91	1	30	6.606	0.61	0	9	1.730	<.001
Mini Mental Durum Testi								
22.71	15	28	2.772	29.23	26	30	1.079	<.001

FAÖ’ye ilişkin Alzheimerlı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu verileri içeren bulgular Tablo 10’da sunulmuştur. Toplam puan 30 puandır ve işlev bozukluğunu veya olası bilişsel bozukluğu belirtmek için kesme noktasının 9 olması önerilmektedir (Pfeffer ve ark., 1982). Tabloya göre Alzheimerlı hasta grubundaki katılımcıların FAÖ puanlarının ortalaması 14.91 olarak bulunmuştur. Bu puanlar, 1 ile 30 arasında değişmekte olup, standart sapma 6.6’dır. Sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların FAÖ puanlarının ortalaması ise 0.61 olarak bulunmuştur. Bu puanlar, 0 ile 9 arasında

değişmekte olup, standart sapma 1.7'dir. Alzheimerlı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında uygulanan bağımsız örneklem t-test sonucundan elde edilen p değerinin <.001 olması ve bu değer 0.05'in altında olması, sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmektedir.

MMDT skorlarına ilişkin Alzheimerlı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu verileri içeren bulgular Tablo 10'da sunulmuştur. Toplam puanı 30 puandır ve yüksek puanlar daha iyi bilişsel fonksiyonu gösterirken, düşük puanlar bilişsel bozukluğu veya demans belirtilerini işaret edebilir (Folstein ve ark., 1975). Tabloya göre Alzheimerlı hasta grubundaki katılımcıların MMDT puanlarının ortalaması 22.71 olarak bulunmuştur. Bu puanlar, 15 ile 28 arasında değişmekte olup, standart sapma 2.7'dir. Sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların MMDT puanlarının ortalaması 29.23 olarak bulunmuştur. Bu puanlar, 26 ile 30 arasında değişmekte olup, standart sapma 1.07'dir. Alzheimerlı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında uygulanan bağımsız örneklem t-test sonucundan elde edilen p değerinin <.001 olması ve bu değer 0.05'in altında olması, sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmektedir.

4.3. Katılımcıların DTI-ALPS Endeksi, Fonksiyonel Aktivite Ölçeği, Mini Mental Durum Testi ve Demografik Bulguların Korelasyonu

Bu bölümde Alzheimer tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların DTI-ALPS endeksleri, Fonksiyonel Aktivite Ölçeği (FAÖ), Mini Mental Durum Testi (MMDT) puanları ve birtakım demografik özellikleri arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Tablo 11. Alzheimerlı Hastaları Ve Sağlıklı Kontrollerin DTI-ALPS Endeksi Verileri ile Fonksiyonel Aktivite Ölçeği, Mini Mental Durum Testi Skorları Arasındaki Korelasyon

	Fonksiyonel Aktivite Ölçeği		Mini Mental Durum Testi	
	r	p	r	p
ALPS Endeksi	-0.172*	0.042	0.186*	0.028
Fonksiyonel Aktivite Ölçeği			-0.817**	<.001

*Korelasyon, 0.05 anlamlılık düzeyinde (çift yönlü) anlamlıdır.

**Korelasyon, 0.01 düzeyinde (çift yönlü) anlamlıdır.

Tablo 11’de yer alan DTI-ALPS endeksi verileri ile FAÖ skorları arasında korelasyon katsayısı ($r = -0.172$) negatif bir değer olduğundan, iki değişken arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu gösterir. Yani, bir değişken arttıkça diğeri azalma eğilimindedir. Zayıf bir negatif ilişkidir. Bu korelasyon katsayısının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterir. P değeri ($p = 0.042$) 0.05’ten küçüktür ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 11’de yer alan DTI-ALPS Endeksi verileri ile MMDT skorları arasında korelasyon katsayısı ($r = 0.186$) pozitif bir değer olduğundan iki değişken arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğunu gösterir. Bu iki değişken arasında anlamlı bir bağlantı olduğunu söyleyebiliriz. Ancak, korelasyon katsayısının düşük olması nedeniyle, değişkenler arasındaki ilişki güçlü değildir ve bir değişkendeki değişikliklerin diğer değişken üzerindeki etkisi sınırlıdır. P değeri ($p = 0.028$) 0.05’ten küçüktür bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 11’de yer alan FAÖ ve MMDT skorları arasında korelasyon katsayısı ($r = -0.817$) iki değişken arasında güçlü negatif bir ilişki olduğunu gösterir. Bu, bir değişken arttıkça diğer değişkenin azaldığını ve bu ilişkinin oldukça güçlü olduğunu ifade eder. P değerinin < 0.001 olması, genel olarak kabul edilen %5 anlamlılık düzeyinin ($p < 0.05$) çok altında olduğu için, korelasyonun istatistiksel olarak çok anlamlı olduğunu gösterir. Bu sonuç, değişkenler arasında ters orantılı ve güçlü bir bağlantı olduğunu bir değişkendeki artışın diğer değişkende belirgin bir azalmaya yol açtığını ifade eder.

Tablo 12. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Fonksiyonel Aktivite Ölçeği ve Mini Mental Test Skorları İle Yaş ve İlaç Sayısı Arasındaki Korelasyon

	Fonksiyonel Aktivite Ölçeği		Mini Mental Durum Testi		İlaç Sayısı	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	.225**	.007	-.283**	<.001	.166*	.050
İlaç Sayısı	.658**	<.001	-.667**	<.001		

*Korelasyon, 0.05 anlamlılık düzeyinde (çift yönlü) anlamlıdır.

**Korelasyon, 0.01 düzeyinde (çift yönlü) anlamlıdır.

Tablo 12’de yer alan FAÖ skorları ile yaş arasındaki korelasyon katsayısı ($r=0.225$) iki değişken arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğunu gösterir. Başka bir deyişle, yaş arttıkça FAÖ puanlarının da hafifçe arttığı gözlemlenmiştir. FAÖ puanlarındaki artış ise bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın azaldığının bir göstergesidir. P değerinin 0.007 olması ($p < 0.05$) korelasyonun istatistiksel olarak çok anlamlı olduğunu gösterir.

Tablo 12’de yer alan FAÖ skorları ile ilaç sayısı arasındaki korelasyon katsayısı ($r=0.658$) iki değişken arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bulguya göre kullanılan ilaç sayısı arttıkça FAÖ puanlarının da arttığı gözlemlenmiştir. FAÖ puanları bireylerin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yapma yeteneklerini kaybediş durumları ile ilişkili artış gösteren bir skaladır. Ayrıca, bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için yapılan testin p değeri <.001 olarak bulunmuştur. P değerinin < 0.001 olması, genel olarak kabul edilen %5 anlamlılık düzeyinin ($p < 0.05$) çok altında olduğu için, korelasyonun istatistiksel olarak çok anlamlı olduğunu gösterir. Bu sonuç, ilaç sayısı ile FAÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Tablo 12’de yer alan MMDT skorları ile yaş arasındaki korelasyon katsayısı ($r= -0.283$) iki değişken arasında negatif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, yaş arttıkça MMDT skorlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Negatif korelasyon katsayısı, yaşı artmasıyla birlikte bilişsel işlevlerin azaldığını göstermektedir. P değerinin < 0.001 olması, genel olarak kabul edilen %5 anlamlılık düzeyinin ($p < 0.05$) çok altında olduğu için, korelasyonun

istatistiksel olarak çok anlamlı olduğunu gösterir. Bu sonuç, yaş ile MMDT skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir

Tablo 12’de yer alan MMDT skorları ile ilaç sayısı arasındaki korelasyon katsayısı ($r = -0.667$) iki değişken arasında negatif yönlü ve güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, ilaç sayısı arttıkça MMDT skorlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Negatif korelasyon katsayısı, daha fazla ilaç kullanan bireylerin bilişsel işlevlerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. P değerinin < 0.001 olması, genel olarak kabul edilen %5 anlamlılık düzeyinin ($p < 0.05$) çok altında olduğu için, korelasyonun istatistiksel olarak çok anlamlı olduğunu gösterir. Bu sonuç, ilaç sayısı ile MMDT skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Özetle, bu bulgular ilaç sayısının artmasıyla birlikte MMDT skorlarının anlamlı bir şekilde azaldığını veya daha az ilaç kullananlarının daha yüksek MMDT skorlarına sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 12’ye göre kullanılan ilaç sayısı ile yaş arasındaki korelasyon katsayısı ($r = 0.166$) iki değişken arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğunu göstermekte olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu anlamına gelmektedir ($p = 0.50$).

Tablo 13. Alzheimerlı Hastaların Hastalık Süresinin; Fonksiyonel Aktivite Ölçeği, Mini Mental Durum Testi, DTI-ALPS Endeksi, Yaş ve İlaç Sayısı ile Korelasyon

	Hastalık Süresi	
	r	p
Yaş	.108	.373
İlaç Sayısı	.090	.460
Fonksiyonel Aktivite Ölçeği	-.207	.086
Mini Mental Durum Testi	.001	.992
ALPS Endeksi	.180	.136

Tablo 13’de Alzheimerlı Hastaların hastalık süresi ile FAÖ, MMDT skorları, DTI-ALPS endeksi, Yaş ve İlaç Sayısı ile olan korelasyonlarına yer verilmiştir.

Hastalık süresi ve yaş arasında $r = .108$ ve $p = .373$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Hastalık süresi ve kullanılan ilaç sayısı arasında $r = .090$ ve $p = .460$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Hastalık süresi ve FAÖ skorları arasında $r = -.207$ ve $p = .086$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Hastalık süresi ve MMDT skorları arasında $r = .001$ ve $p = .992$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Hastalık süresi ve ALPS endeksi arasında $r = .180$ ve $p = .136$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak AH'lerin, hastalık süresi ile klinik ve demografik bulguları arasında istatistiksel olarak korelasyon yoktur.

Tablo 14. Alzheimerlı Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin ALPS Endekslerinin, İlaç Sayısı ve Yaş ile Korelasyon

	Alzheimerlı Hasta (N=70)		Sağlıklı Kontrol (N=70)	
	ALPS Endeksi			
	r	p	r	p
İlaç Sayısı	.095	.433	-.215	.074
Yaş	-.071	.560	-.092	.450

Tablo14'te Alzheimerlı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait ALPS endeksleri ile ilaç sayısı ve yaş arasındaki korelasyon bulgularına yer verilmiştir.

Alzheimerlı hasta grubunun ALPS Endeksi ve ilaç sayısı arasındaki $r = .095$ ve $p = .433$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. ALPS Endeksi ve yaş arasındaki $r = -.071$ ve $p = .560$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir.

Sağlıklı kontrol grubunun ALPS Endeksi ve ilaç sayısı arasındaki $r = -.215$ ve $p = .074$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı

olmadığını göstermektedir. ALPS Endeksi ve yaş arasındaki $r = -.092$ ve $p = .450$ bulunmuş olup, bu sonuçlar korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir.



5.TARTIŞMA

Araştırmanın temel amacı DTI görüntülerini kullanarak DTI-ALPS endeksi hesaplaması yöntemi ile Alzheimer tanılı hastaların beyindeki g-lenfatik sistem fonksiyonunu incelemektir. DTI-ALPS yöntemi ile beyin su moleküllerinin difüzyonunu ölçerek perivasküler boşluk yönündeki hareketi değerlendirildi. En önemli bulgu ise Alzheimerlı hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında g-lenfatik sistem fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesiydi.

2017 yılında küçük örneklemeler ile AH'lerin g-lenfatik sistem fonksiyonunu değerlendirmek için geliştirilen ve kullanılmaya başlanan DTI-ALPS endeksi yöntemine göre AH şiddetiyle ilişkili olarak perivasküler boşluk boyunca daha düşük difüzyon hızı görülmüştür (Taoka ve ark., 2017). Bilişsel fonksiyonları değerlendiren bir başka çalışmada da daha düşük difüzyon hızı, DTI-ALPS endeksi yöntemi ile tespit edilmiş ve kognitif bozuklukla ilişkili olduğu bulunmuştur (Yang ve ark., 2024). Atık temizleme için 2012 yılında önerilen mekanizma g-lenfatik sistem prensibine göre A β ve tau klerensinin azalmasının, AH hastalarında A β ve tau proteinlerinin artan agregasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Iliff ve ark., 2012). Bu, g-lenfatik sistem bozukluğunun, demans ve AH'nin başlangıcından önce hücre dışı bilişle ilişkili proteinlerin birikmesiyle sonuçlanabileceğini göstermektedir (Iliff ve ark., 2012 ; Kress ark., 2014). Güncel bir çalışmada DTI-ALPS ile ölçülen g-lenfatik sistem fonksiyonu ile AH ilerlemesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan diğer biyobelirteçler, yani amiloid birikimi, hipokampal atrofi ve bilişsel fonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Tüm biyobelirteçler, ALPS endeksi ile anlamlı bir doğrusal korelasyon göstermiştir ve bu da beyindeki g-lenfatik sistem fonksiyonundaki değişiklikler ile nörodejeneratif değişiklikler arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir (Okazawa ve ark., 2024). Serebral gri madde, g-lenfatik sistem ile biliş arasındaki bağlantıya aracılık eder (Chang ve ark. 2023). AH'lerin g-lenfatik sistem yerine serebral gri madde bütünlüğünün doğrudan MMDT puanları ile ilişkilendirilerek yapılan bir çalışmada hasta grubunun ALPS endeksinin anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (Chang ve ark. 2023). AH'de uyku bozuklukları, beyin metabolik atıklarının ve A β plaklarının birikmesi, perivasküler reaktif astrositoz ve astrosit AQP4' ün yanlış yerleşimini sergiler. G-lenfatik sistem, glia destekli perivasküler kanallar aracılığıyla uyku sırasında beyin sıvısı temizliğini

ve atıkların uzaklaştırılmasını kolaylaştırır (Reeves ve ark., 2020). OUA olan hastalarda DTI-ALPS endeksi gruplar arasında önemli ölçüde farklı olup, g-lenfatik sistem disfonksiyonu tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu bulgular, OUA'nın artan demans gelişme riski üzerindeki etkilerini açıklayabilir ve eş zamanlı uyku ile ilişki olan glenfatik sistem aktivitesinin bozulması ve DTI-ALPS sonuçlarının, bu etkileri nasıl ortaya koyduğunu göstermektedir (Lee ve ark., 2022). Travmatik beyin hasarı (TBI), Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere demansın erken gelişimi için belirlenmiş bir risk faktörüdür ve travma sonrası beyin sıklıkla protein tau kümelerinden oluşan nörofibriler yumaklar sergiler (Yang ve ark., 2024). TBI olan hastalarda DTI-ALPS'yi kullanarak g-lenfatik fonksiyonunu değerlendirmek ve bunun beyaz cevher hasarı ve bilişsel bozuklukla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada daha düşük DTI-ALPS ve yürütücü ile işlevler ile anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir (Yang ve ark., 2024). Bu bulgular güncel yaklaşımlar ile literatürde kullanılan “g-lenfatik sistem” ve “DTI-ALPS endeksi” yönteminin AH başta olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıkların erken teşhisinde kombine bir yöntem olarak kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir. Literatürün ortak çıkarımı DTI-ALPS yönteminin AH için yenilikçi bir nörogörüntüleme biyobelirteci olacağı yönündedir.

Araştırma kapsamında gruplar arasında MMDT puanları karşılaştırıldığında sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < .001$). Ayrıca DTI-ALPS endeksi verileri ile MMDT puanları arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = .010$). Araştırma bulgusu ile uyumlu olan bir çalışmada ALPS endeksi olarak gösterilen perivasküler boşluklar boyunca difüzyivite ve MMDT skoru arasında önemli bir pozitif korelasyon gözlemlenmiş olup, bu da AH'de perivasküler boşluk boyunca daha düşük su difüzyivitesi olduğu anlamına gelmektedir (Taoka ve ark., 2017). Bir başka çalışmada g-lenfatik işlev bozukluğunun dil, dikkat ve uygulama dahil olmak üzere bilişsel alanlarda daha kötü performansla ilişkili olduğunu bulunmuştur (Zhang ve ark., 2024). AH olan gruplarda yapılan incelemelerin güncel literatür bulgularına göre g-lenfatik sistem disfonksiyonu bilişsel gerilemeyle ilişkilidir (Liang ve ark., 2023 ; Jin ve ark., 2024). G-lenfatik klirens geçici ve döngüsel olarak düzenlenir; böylece sıvı taşınması uyku sırasında etkinleştirilir, beyindeki toksik atıkların temizlenmesini sağlar ve uyanıklık sırasında baskılanır (Xie ve ark., 2013). Bilişsel bozukluğu ve kronik uykusuzluğu olan orta yaşlı ve ileri yaşlı popülasyonlarda yapılan bir çalışmada bilişsel gerilemeyle ilişkili olarak DTI-ALPS

endeksi ile MMDT pozitif korelasyon göstermiştir (Jin ve ark., 2024). Hastalığın erken evrelerinde bile g-lenfatik fonksiyon bozukluğu tespit edilebildiği düşünülmektedir (Jin ve ark., 2024). Bir başka araştırmada bilişsel olarak normal ve AH grupları arasında görünen difüzyon katsayısında sağ DTI-ALPS endeksi verileri ile MMDT skorları arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak sol DTI-ALPS endeksinde böyle bir fark bulunmamıştır (Steward ve ark., 2021). Sol yarımkürede DTI-ALPS endeksi ve MMDT arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Mevcut araştırmamız ise 2017 yılında Taoka ve arkadaşlarının metodolojisi ile uyumlu sol hemisfer ölçümleri ile yürütülmüştür (Taoka ve ark., 2017). Güncel bir başka araştırma da mevcut bulgumuz ile uyumlu olarak AH olan hastalarda sol hemisferde önemli ölçüde daha düşük bir DTI-ALPS endeksi gösterdiği tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2024).

Araştırma kapsamında gruplar arasında FAÖ puanları karşılaştırıldığında sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Ayrıca DTI-ALPS endeksi verileri ile FAÖ skorları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Hastalık, zamanla günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık ve yaşam kalitesi kapasitelerini azaltır (Opara, 2012). AH ilerledikçe, günlük yaşamın görünüşte basit aktivitelerinde giderek daha fazla yardıma ihtiyaç duyulacaktır. Rutinler unutuldukça ve beceriler kötüleştikçe yemek yeme, giyinme, temel hijyen, tıraş olma ve sonunda tuvalete gitme muhtemelen ihmal edilecektir (Marshall ve ark., 2012). FAÖ, bireylerin yaşamlarını sürdürmek için gerekli olan temel becerileri ve fonksiyonları değerlendirmeye yöneliktir. Puan arttıkça işlev bozukluğunu veya olası bilişsel bozukluğu ile ilişkilendirilir (Pfeffer ve ark., 1982). Yani araştırma bulgusuna göre FAÖ puanı ne kadar yüksekse ALPS endeksinin o kadar düşük olduğu anlamına gelir. Yine AH ve hafif bilişsel bozukluğu olan gruplarla yürütülen g-lenfatik sistemi inceleyen bir çalışmada daha düşük ALPS endeksi yüksek FAÖ puanları ile anlamlı korelasyon göstermiştir. ($p=.016$) (Kamagata ve ark., 2022).

FAÖ ve MMDT arasında güçlü negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bilişsel yetenekleri ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek için yapılan kısa testler, demans tanısı için oldukça faydalıdır. Bir başka araştırmada demanslı gruplarda bilişsel becerilerin değerlendirilmesi için uygulanan testlerde FAÖ ve MMDT puanları arasında araştırma bulgumuz ile uyumlu anlamı negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p=.025$) (Rezende ve ark., 2013).

Araştırma bulgularına göre AH'li ve sağlıklı kontrol gruplarında DTI-ALPS endeksi ile yaş arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Benzer bir literatür çalışmasında da her grup için, tek değişkenli doğrusal regresyon kullanılarak yaştan DTI-ALPS endeksi ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (Liang ve ark., 2023). Ayrıca bu araştırma, mevcut araştırmamızla birbirini destekler bulgulara sahip olup AH grubu anlamlı derecede daha düşük DTI-ALPS indeksine sahiptir (Liang ve ark., 2023). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarla yürütülen bir başka ALPS endeksi çalışmasında yaş ile bir korelasyon görülmemiştir (Heo ve ark., 2022). Yine AH'liler ile yürütülen başka araştırma da ise yaştan ALPS endeksi ile ilişkili olduğu bulgusu elde edilmiştir (Taoka ve ark., 2022). Mevcut araştırma bulgularına göre yaş ile MMDT arasında ise anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgu yaştan artmasıyla birlikte bilişsel işlevlerin azaldığını göstermektedir. Aβ temizlenme hızı, yaşla birlikte yavaşlamakta olup Aβ birikimi, bozulmuş beyin temizleme mekanizmasından kaynaklanır (Patterson ve ark., 2015 ; Hampel ve ark., 2021). G-lenfatik sistemin, kemirgenlerin beyindeki Aβ temizlenmesinin önemli bir bileşeni olduğu ileri sürülmüştür (Kres ve ark., 2014). Mevcut araştırma bulgularına göre puanı arttıkça işlev bozukluğu ile ilişkilendirilen FAÖ puanları ile yaş arasında ise anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yaşlanmanın g-lenfatik sistem işlev bozukluğunda önemli bir rol oynayıp oynamadığı ve nasıl oynadığı daha fazla araştırılmalıdır.

Kolinesteraz enzimleri, kolinerjik sinapslarda asetilkolini parçalayarak sinir iletiminin düzenlenmesini sağlar. Demansın önde gelen nedeni olan AH, her açıdan (klinik, nöropsikolojik, biyolojik, genetik, terapötik, vb.) kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu çabalara rağmen, hala nedensel bir tedavi yoktur ve şimdiye kadar geliştirilen ilaçlar (esas olarak kolinerjik hipoteze dayalı) klinik tablonun kötüleşmesini geciktirmede yalnızca kısmen etkilidir (Kaduszkiewicz ve ark. 2005). Öte yandan, demansta davranışsal ve psikiyatrik semptomların farmakolojik tedavisi genellikle olası yan etkilerle sınırlıdır (Bullock ve ark. 2005). Kolinesteraz inhibitörleri sınıfında yer alan ilaçlardan 65.7% Aricept, 14.3% Exelon, 11.4% Razadyne kullanılmaktadır. Alzheimerlı hasta grubunun ALPS endeksi ve ilaç sayısı arasında korelasyon yoktur. Kullanılan toplam ilaç sayısına bağlı olarak FAÖ ve MMDT puanları ile anlamlı korelasyonlar görülmüştür.

ApoE4, AH için önemli bir genetik risk faktörüdür (Taoka ve ark., 2017). 70 Alzheimer tanılı hastadan 50'si $\epsilon 4$ aleli taşıyıcısıydı. DTI-ALPS endeksi ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bir başka araştırmada da bilişsel gerileme olan veya olmayan bilişsel olarak normal yaşlı yetişkinlerde DTI-ALPS kullanarak ve amiloid PET ile ilişkilendirerek g-lenfatik sistemi değerlendirilmiştir. Yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre, APOE4 genotipi ile ALPS endeksi arasındaki ilişki incelendiğinde, bir ilişki tespit edilmemiştir (Park ve ark., 2023). ApoE4, kromozom 19 üzerinde yer alır ve amiloid üretimiyle ilişkilidir ve çok sayıda popülasyona dayalı genetik çalışmada AH'ler sürekli olarak aşırı temsil edildiği gösterilmiştir (Park ve ark., 2023). Diğer popülasyonların aksine, Nijeryalılarda AH için önemli bir risk faktörü olmadığına dair APOE $\epsilon 4$ aleli Alzheimer hastalığı veya demans ile önemli ölçüde ilişkili değildi APOE $\epsilon 4$ ile AH veya demans arasında bir ilişki yoktu (Gureje ve ark., 2006). ApoE4'ün g-lenfatik sistem işlev bozukluğunda önemli bir rol oynayıp oynamadığı ve nasıl oynadığı daha fazla araştırılmalıdır.

Perivasküler boşluk boyunca bozulmuş su difüzyonu yoluyla azalmış g-lenfatik aktiviteyi gösterebilir, ancak serbest difüzyonu engelleyebilecek ve bu bölmelerdeki nörosivillerin akışını kısıtlayabilecek diğer bilinmeyen faktörler de göz ardı edilemez. Çalışmaların küçük örneklem boyutlarının tutarsız sonuçlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Steward ve ark., 2021). Bu, daha büyük veri kümeleri üzerinde daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duyulduğu için, bu parametrenin demanslı veya demans riski taşıyan kişileri belirlemede yararlı bir görüntüleme biyobelirteci olarak hizmet edebileceğini düşünülmektedir (Steward ve ark., 2021). Güncel bir ALPS endeksi çalışmalarında araştırma sınırlılıklarına örneklem büyüklüğünün küçük olduğu bilgisine yer verilmiştir (Taoka ve ark., 2022 ; Jin ve ark., 2024). Literatür bulgularına göre geçmiş araştırmaların örneklem sayılarına bakıldığında mevcut araştırma da öneriler göz önünde bulundurularak daha büyük örneklem tercih edilmiştir. Mevcut araştırmaya 70 AH olan ve birey ve 70 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Ek olarak çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar, bulgulara katkıda bulunabilir. Daha büyük ve daha çeşitli popülasyonlarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (Steward ve ark., 2021 ; Jin ve ark., 2024).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Demans, genellikle ilerleyici ve yaygın beyin disfonksiyonuyla ortaya çıkan, birden fazla etyolojinin neden olduğu klinik bir sendromdur. G-lenfatik sistem hipotezine göre, beyin IS hareketi, atık ürünlerin beyin içinde atılmasına neden olur. BOS sisteminin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, MSS içindeki hastalıkları anlamamız için gereklidir. DTI-ALPS yöntemi, beyin g-lenfatik işlevini veya IS dinamiklerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Mevcut literatür incelendiğinde 2012 yılında önerilen bir mekanizma olan g-lenfatik sistem fonksiyonunu değerlendirmek için 2017 yılında kullanılmaya başlanan DTI-ALPS endeksi ile ilgili çalışmalar yıldan yıla artarak devam etmektedir. Araştırmaların genel olarak anlamlı sonuçlar verdiği bilinmektedir.

Alzheimer tanılı hastalar üzerinden yürütülen bu araştırma literatürde sınırlı sayıda örneği olan çalışmalarla birbirini destekler nitelikte bulgular açığa çıkarmıştır. Araştırma, DTI-ALPS endeksine göre AH olan bireylerin g-lenfatik sistem parametrelerindeki bozulmaları ve bozulmanın daha kötü bilişsel performansla ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Bulgular erken teşhisini kolaylaştırıcı yöntemler arasında önerilmesini desteklemektedir.

DTI-ALPS endeksi ölçümleri nörodejeneratif hastalıkların ve bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Mevcut araştırma kapsamında da kullanılan DTI-ALPS yöntemi, birkaç dakika içinde elde edilebilen difüzyon görüntülerini kullanarak ve zaman içinde g-lenfatik sistemin durumunu izleme potansiyeline sahip olabilir. Bu çalışma ayrıca, gelecekteki araştırma çalışmalarında kullanılabilecek olan AH'de g-lenfatik fonksiyonu değerlendirmek için DTI-ALPS yönteminin uygulanabilirliğini ortaya koymaktadır.

AH patolojisinin metabolik atıkların azalmış temizliğiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. G-lenfatik hipotez AH'nin ana patofizyolojisiyse, ALPS indeksindeki bir azalma kortikal atrofi ve klinik ilerlemenin yörüngelerine paralel olabilir. Bu nedenle, g-lenfatik sistem işlevinin daha iyi anlaşılması, AH'nin ilerlemesinin izlenmesi için yeni perspektifler sağlayabilir.

DTI kullanan bu çalışmalar, insan beynindeki g-lenfatik yol işlevini değerlendirmek ve gelecekte BOS akışlarının başarısızlığının AH ilerlemesine katkıda bulunup bulunmadığını değerlendirmek için deneysel temel sağlar.

Literatürdeki alışmalar ile karşılaştırıldığında örneklem büyüklüğü daha büyük olması ile anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak literatürde yer alan küçük örneklemlemlerle de çoğunlukla anlamlı bulgular elde edilmiştir. Hastalığın evresi bu noktada önemli bir parametredir. Bulguları doğrulamak için katılımcıları veya benzer bir grubu, hastalığın evresine göre kategorize ederek belirli bir süre boyunca izleyen ek bir uzunlamasına çalışma yapılması yöntemin etkinliği hakkında daha fazla bilgi edinmek için katkı sağlayacağı düşünölmektedir. Zaman içinde değişiklikleri veya gelişmeleri izleyerek, belirli bir değişkenin (örneğin, bir hastalığın ilerlemesi veya bir tedavinin etkisi) nasıl bir yol izlediğini anlamaya yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- Abbott, N. J. (2013). Blood–brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *Journal of inherited metabolic disease*, 36, 437-449.
- Abondio, P., Sazzini, M., Garagnani, P., Boattini, A., Monti, D., Franceschi, C., ... & Giuliani, C. (2019). The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes*, 10(3), 222.
- Achariyar, T. M., Li, B., Peng, W., Verghese, P. B., Shi, Y., McConnell, E., ... & Deane, R. (2016). Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Molecular neurodegeneration*, 11, 1-20.
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (n.d.). *Memory and Aging Center*. UCSF. Retrieved July 19, 2024, from <https://memory.ucsf.edu/research/clinical-trials/alzheimers-disease-neuroimaging-initiative-adni>.
- Araque Caballero, M. Á., Suárez-Calvet, M., Duering, M., Franzmeier, N., Benzinger, T., Fagan, A. M., ... & Ewers, M. (2018). White matter diffusion alterations precede symptom onset in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain*, 141(10), 3065-3080.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329.
- Arbel-Ornath, M., Hudry, E., Eikermann-Haerter, K., Hou, S., Gregory, J. L., Zhao, L., ... & Bacsikai, B. J. (2013). Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and Alzheimer's disease mouse models. *Acta neuropathologica*, 126, 353-364.
- Bacysinski, A., Xu, M., Wang, W., & Hu, J. (2017). The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. *Frontiers in neuroanatomy*, 11, 101.
- Bae, Y. J., Choi, B. S., Kim, J. M., Choi, J. H., Cho, S. J., & Kim, J. H. (2021). Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Parkinsonism & Related Disorders*, 82, 56-60.
- Badaut, J., Brunet, J. F., & Regli, L. (2007). Aquaporins in the brain: from aqueduct to “multi-duct”. *Metabolic Brain Disease*, 22, 251-263.
- Bakker, E. N., Bacsikai, B. J., Arbel-Ornath, M., Aldea, R., Bedussi, B., Morris, A. W., ... & Carare, R. O. (2016). Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cellular and molecular neurobiology*, 36, 181-194.
- Barkhof, F., Fox, N. C., Bastos-Leite, A. J., Scheltens, P., Barkhof, F., Fox, N. C., ... & Scheltens, P. (2011). Normal ageing. *Neuroimaging in dementia*, 43-57.
- Benveniste, H., Lee, H., & Volkow, N. D. (2017). The glymphatic pathway: waste removal from the CNS via cerebrospinal fluid transport. *The Neuroscientist*, 23(5), 454-465.

- Biagioni, E., Coloretto, I., Disalvo, F., Andreotti, A., Sani, F., Torricelli, P., ... & Girardis, M. (2020). Case report of a patient who survived after cardiac arrest and cardiogenic shock by anaphylactic reaction to gadolinium during magnetic resonance imaging. *Radiology Case Reports*, 15(3), 266-268.
- Brown, R., Benveniste, H., Black, S. E., Charpak, S., Dichgans, M., Joutel, A., ... & Wardlaw, J. M. (2018). Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovascular research*, 114(11), 1462-1473.
- Bullock, R. (2005). Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Current medical research and opinion*, 21(1), 1-10.
- Carare, RO, Bernardes-Silva, M., Newman, TA, Page, AM, Nicoll, JAR, Perry, VH ve Weller, RO (2008). Solütler, hücreler değil, beyin parankiminden kılcal damarların ve arterlerin bazal membranları boyunca akar: serebral amiloid anjiyopati ve nöroimmünoloji için önemi. *Nöropatoloji ve uygulamalı nörobiyoloji* , 34 (2), 131-144.
- Chang, H. I., Huang, C. W., Hsu, S. W., Huang, S. H., Lin, K. J., Ho, T. Y., ... & Chang, C. C. (2023). Gray matter reserve determines glymphatic system function in young-onset Alzheimer's disease: evidenced by DTI-ALPS and compared with age-matched controls. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 77(7), 401-409.
- Chen, H. L., Chen, P. C., Lu, C. H., Tsai, N. W., Yu, C. C., Chou, K. H., ... & Lin, W. C. (2021). Associations among cognitive functions, plasma DNA, and diffusion tensor image along the perivascular space (DTI-ALPS) in patients with Parkinson's disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 1-10.
- Fleischman, D., Berdahl, J. P., Zaydlov, J., Stinnett, S., Fautsch, M. P., & Allingham, R. R. (2012). Cerebrospinal fluid pressure decreases with older age. *PLoS One*, 7(12), e52664.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., 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, 189-198.
- Francis, F., Ballerini, L., & Wardlaw, J. M. (2019). Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*, 14(4), 359-371.
- Gouveia-Freitas, K., & Bastos-Leite, A. J. (2021). Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology. *Neuroradiology*, 63(10), 1581-1597.
- Gureje, O., Ogunniyi, A., Baiyewu, O., Price, B., Unverzagt, F. W., Evans, R. M., et al. (2006). APOE ε4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol*, 59(1), 182-185.
- Hempel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H., ... & Vergallo, A. (2021). The amyloid-β pathway in Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 26(10), 5481-5503.
- Hablitz, L. M., Vinitsky, H. S., Sun, Q., Stæger, F. F., Sigurdsson, B., Mortensen, K. N., ... & Nedergaard, M. (2019). Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Science advances*, 5(2), eaav5447.

- Hauglund, N. L., Pavan, C., & Nedergaard, M. (2020). Cleaning the sleeping brain—the potential restorative function of the glymphatic system. *Current Opinion in Physiology*, 15, 1-6.
- Hawkes, C. A., Härtig, W., Kacza, J., Schliebs, R., Weller, R. O., Nicoll, J. A., & Carare, R. O. (2011). Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta neuropathologica*, 121, 431-443.
- Heo, C. M., Lee, W. H., Park, B. S., Lee, Y. J., Park, S., Kim, Y. W., ... & Park, K. M. (2022). Glymphatic dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Frontiers in Neurology*, 12, 2588.
- Holth, J. K., Fritsch, S. K., Wang, C., Pedersen, N. P., Cirrito, J. R., Mahan, T. E., ... & Holtzman, D. M. (2019). The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*, 363(6429), 880-884.
- Hubbard, J. A., Szu, J. I., & Binder, D. K. (2018). The role of aquaporin-4 in synaptic plasticity, memory and disease. *Brain research bulletin*, 136, 118-129.
- Illiff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., ... & Nedergaard, M. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science translational medicine*, 4(147), 147ra111-147ra111.
- Illiff, J. J., Wang, M., Zeppenfeld, D. M., Venkataraman, A., Plog, B. A., Liao, Y., ... & Nedergaard, M. (2013). Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. *Journal of Neuroscience*, 33(46), 18190-18199.
- Illiff, J. J., Chen, M. J., Plog, B. A., Zeppenfeld, D. M., Soltero, M., Yang, L., ... & Nedergaard, M. (2014). Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience*, 34(49), 16180-16193.
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., ... & Amyloid Biomarker Study Group. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama*, 313(19), 1924-1938.
- Jessen, N. A., Munk, A. S. F., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochemical research*, 40, 2583-2599.
- Jin, Y., Zhang, W., Yu, M., Li, J., Du, Y., Wang, W., ... & Ding, J. (2024). Glymphatic system dysfunction in middle-aged and elderly chronic insomnia patients with cognitive impairment evidenced by diffusion tensor imaging along the perivascular space (DTI-ALPS). *Sleep Medicine*, 115, 145-151.
- Ju, Y. E. S., Zangrilli, M. A., Finn, M. B., Fagan, A. M., & Holtzman, D. M. (2019). Obstructive sleep apnea treatment, slow wave activity, and amyloid- β . *Annals of neurology*, 85(2), 291-295.
- Ju, Y. E. S., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., Fagan, A. M., Duntley, S. P., ... & Holtzman, D. M. (2013). Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 70(5), 587-593.

- Kamagata, K., Andica, C., Takabayashi, K., Saito, Y., Taoka, T., Nozaki, H., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2022). Association of MRI indices of glymphatic system with amyloid deposition and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, 99(24), e2648-e2660.
- Kedarasetti, R. T., Drew, P. J., & Costanzo, F. (2020). Arterial pulsations drive oscillatory flow of CSF but not directional pumping. *Scientific reports*, 10(1), 10102.
- Kress, B. T., Iliff, J. J., Xia, M., Wang, M., Wei, H. S., Zeppenfeld, D., ... & Nedergaard, M. (2014). Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of neurology*, 76(6), 845-861.
- Kaduszkiewicz, H., Zimmermann, T., Beck-Bornholdt, H. P., & van den Bussche, H. (2005). Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *Bmj*, 331(7512), 321-327.
- Landolt, H. P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 369-377.
- Lee, H. J., Lee, D. A., Shin, K. J., & Park, K. M. (2022). Glymphatic system dysfunction in obstructive sleep apnea evidenced by DTI-ALPS. *Sleep Medicine*, 89, 176-181.
- Liang, T., Chang, F., Huang, Z., Peng, D., Zhou, X., & Liu, W. (2023). Evaluation of glymphatic system activity by diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in dementia patients. *The British journal of radiology*, 96(1146), 20220315.
- Lowe, J. (2008). Ageing and dementia. *Greenfield's neuropathology*, 1045.
- Lundgaard, I., Lu, M. L., Yang, E., Peng, W., Mestre, H., Hitomi, E., ... & Nedergaard, M. (2017). Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37(6), 2112-2124.
- Lynch, M., Pham, W., Sinclair, B., O'Brien, T. J., Law, M., & Vivash, L. (2022). Perivascular spaces as a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 16, 1021131.
- Mader, S., & Brimberg, L. (2019). Aquaporin-4 water channel in the brain and its implication for health and disease. *Cells*, 8(2), 90.
- Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2006). Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(15), 5644-5651.
- Malhotra, R. K. (2018). Neurodegenerative disorders and sleep. *Sleep medicine clinics*, 13(1), 63-70.
- Marshall, G. A., Amariglio, R. E., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2012). Activities of daily living: where do they fit in the diagnosis of Alzheimer's disease?. *Neurodegenerative disease management*, 2(5), 483-491.
- Meli, R., Pirozzi, C., & Pelagalli, A. (2018). New perspectives on the potential role of aquaporins (AQPs) in the physiology of inflammation. *Frontiers in physiology*, 9, 341259.

- Mestre, H., Mori, Y., & Nedergaard, M. (2020). The brain's glymphatic system: current controversies. *Trends in neurosciences*, 43(7), 458-466.
- McKnight, C. D., Rouleau, R. M., Donahue, M. J., & Claassen, D. O. (2020). The regulation of cerebral spinal fluid flow and its relevance to the glymphatic system. *Current neurology and neuroscience reports*, 20, 1-9.
- McKnight, C. D., Trujillo, P., Lopez, A. M., Petersen, K., Considine, C., Lin, Y. C., ... & Claassen, D. O. (2021). Diffusion along perivascular spaces reveals evidence supportive of glymphatic function impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 89, 98-104.
- Moses, J., Sinclair, B., Law, M., O'Brien, T. J., & Vivash, L. (2023). Automated methods for detecting and quantitation of enlarged perivascular spaces on MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 57(1), 11-24.
- Morris, A. W., Carare, R. O., Schreiber, S., & Hawkes, C. A. (2014). The cerebrovascular basement membrane: role in the clearance of β -amyloid and cerebral amyloid angiopathy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6.
- Murlidharan, G., Crowther, A., Reardon, R. A., Song, J., & Asokan, A. (2016). Glymphatic fluid transport controls paravascular clearance of AAV vectors from the brain. *JCI insight*, 1(14).
- Nagelhus, E. A., & Ottersen, O. P. (2013). Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiological reviews*, 93(4), 1543-1562.
- Natale, G., Limanaqi, F., Busceti, C. L., Mastroiacovo, F., Nicoletti, F., Puglisi-Allegra, S., & Fornai, F. (2021). Glymphatic system as a gateway to connect neurodegeneration from periphery to CNS. *Frontiers in neuroscience*, 15, 639140.
- Nedergaard, M. (2013). Garbage truck of the brain. *Science*, 340(6140), 1529-1530.
- Nedergaard, M., & Goldman, S. A. (2016). Brain drain. *Scientific American*, 314(3), 44.
- Nedergaard, M., & Goldman, S. A. (2020). Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*, 370(6512), 50-56.
- Nicholson, C., Kamali-Zare, P., & Tao, L. (2011). Brain extracellular space as a diffusion barrier. *Computing and Visualization in Science*, 14(7), 309-325.
- Okazawa, H., Nogami, M., Ishida, S., Makino, A., Mori, T., Kiyono, Y., & Ikawa, M. (2024). PET/MRI multimodality imaging to evaluate changes in glymphatic system function and biomarkers of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 14(1), 12310.
- Opara, J. A. (2012). Activities of daily living and quality of life in Alzheimer disease. *Journal of medicine and life*, 5(2), 162.
- Park, L. Q., Gross, A. L., McLaren, D. G., Pa, J., Johnson, J. K., Mitchell, M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Confirmatory factor analysis of the ADNI neuropsychological battery. *Brain imaging and behavior*, 6, 528-539.
- Park, C. J., Kim, S. Y., Kim, J. H., Son, N. H., Park, J. Y., Jeong, Y. H., ... & Kim, W. J. (2023). Evaluation of glymphatic system activity using diffusion tensor image analysis along the perivascular space and amyloid PET in older adults with objectively normal cognition: a preliminary study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1221667.

- Parker, G. R., Cathcart, H. M., Huang, R., Lanham, I. S., Corder, E. H., & Poduslo, S. E. (2005). Apolipoprotein gene E4 allele promoter polymorphisms as risk factors for Alzheimer's disease. *Psychiatric genetics*, 15(4), 271-275.
- Patterson, B. W., Elbert, D. L., Mawuenyega, K. G., Kasten, T., Ovod, V., Ma, S., ... & Bateman, R. J. (2015). Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics. *Annals of neurology*, 78(3), 439-453.
- Patel, T. K., Habimana-Griffin, L., Gao, X., Xu, B., Achilefu, S., Alitalo, K., ... & Holtzman, D. M. (2019). Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS. *Molecular neurodegeneration*, 14, 1-9.
- Peng, W., Achariyar, T. M., Li, B., Liao, Y., Mestre, H., Hitomi, E., ... & Deane, R. (2016). Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 93, 215-225.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah Jr, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology*, 37(3), 323-329.
- Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W. W., & Frisoni, G. B. (2011). Functional network disruption in the degenerative dementias. *The Lancet Neurology*, 10(9), 829-843.
- Plog, B. A., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13, 379-394.
- Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., & Karagiannidou, M. (2016). World Alzheimer Report 2016. Improving healthcare for people living with dementia: Coverage, Quality and costs now and in the future (Doctoral dissertation, Alzheimer's Disease International).
- Rasmussen, M. K., Mestre, H., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 17(11), 1016-1024.
- Reeves, B. C., Karimy, J. K., Kundishora, A. J., Mestre, H., Cerci, H. M., Matouk, C., ... & Kahle, K. T. (2020). Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends in molecular medicine*, 26(3), 285-295.
- Rezende, G. P., Cecato, J., & Martinelli, J. E. (2013). Cognitive abilities screening: Instrument-Short form, Mini-Mental State examination and Functional Activities Questionnaire in the illiterate elderly. *Dementia & neuropsychologia*, 7(4), 410-415.
- Riddell, D. R., Zhou, H., Atchison, K., Warwick, H. K., Atkinson, P. J., Jefferson, J., ... & Reinhart, P. H. (2008). Impact of apolipoprotein E (ApoE) polymorphism on brain ApoE levels. *Journal of Neuroscience*, 28(45), 11445-11453.
- Ringstad, G., Vatnehol, S. A. S., & Eide, P. K. (2017). Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*, 140(10), 2691-2705.
- Rodriguez, A. V., Funk, C. M., Vyazovskiy, V. V., Nir, Y., Tononi, G., & Cirelli, C. (2016). Why does sleep slow-wave activity increase after extended wake? Assessing the effects of increased cortical firing during wake and sleep. *Journal of Neuroscience*, 36(49), 12436-12447.

- Roy, B., Nunez, A., Aysola, R. S., Kang, D. W., Vacas, S., & Kumar, R. (2022). Impaired glymphatic system actions in obstructive sleep apnea adults. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 884234.
- Sabayan, B., & Westendorp, R. G. (2021). Neurovascular-glymphatic dysfunction and white matter lesions. *Geroscience*, 43(4), 1635-1642.
- Samaranch, L., Bringas, J., Pivrotto, P., Sebastian, W. S., Forsayeth, J., & Bankiewicz, K. (2016). Cerebellomedullary cistern delivery for AAV-based gene therapy: a technical note for nonhuman primates. *Human gene therapy methods*, 27(1), 13-16.
- Shetty, A. K., & Zanirati, G. (2020). The interstitial system of the brain in health and disease. *Aging and disease*, 11(1), 200.
- Shokri-Kojori, E., Wang, G. J., Wiers, C. E., Demiral, S. B., Guo, M., Kim, S. W., ... & Volkow, N. D. (2018). β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(17), 4483-4488.
- Shulyatnikova, T., & Hayden, M. R. (2023). Why are perivascular spaces important?. *Medicina*, 59(5), 917.
- Silva, I., Silva, J., Ferreira, R., & Trigo, D. (2021). Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. *Neurological research and practice*, 3, 1-9.
- Simon, M., Wang, M. X., Ismail, O., Braun, M., Schindler, A. G., Reemmer, J., ... & Iliff, J. J. (2022). Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid β plaque formation in mice. *Alzheimer's research & therapy*, 14(1), 59.
- Sperling, R. A., Karlawish, J., & Johnson, K. A. (2013). Preclinical Alzheimer disease—the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 54-58.
- Steward, C. E., Venkatraman, V. K., Lui, E., Malpas, C. B., Ellis, K. A., Cyarto, E. V., ... & Desmond, P. M. (2021). Assessment of the DTI-ALPS parameter along the perivascular space in older adults at risk of dementia. *Journal of Neuroimaging*, 31(3), 569-578.
- Taglino, F., Cumbo, F., Antognoli, G., Arisi, I., D'Onofrio, M., Perazzoni, F., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2023). An ontology-based approach for modelling and querying Alzheimer's disease data. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 23(1), 153.
- Taoka, T., Ito, R., Nakamichi, R., Kamagata, K., Sakai, M., Kawai, H., ... & Naganawa, S. (2022). Reproducibility of diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) for evaluating interstitial fluid diffusivity and glymphatic function: CHanges in Alps index on Multiple conditiON acqulsition eXperiment (CHAMONIX) study. *Japanese Journal of Radiology*, 40(2), 147-158.
- Taoka, T., Masutani, Y., Kawai, H., Nakane, T., Matsuoka, K., Yasuno, F., ... & Naganawa, S. (2017). Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Japanese journal of radiology*, 35, 172-178.
- Teipel, S., Drzezga, A., Grothe, M. J., Barthel, H., Chételat, G., Schuff, N., ... & Fellgiebel, A. (2015). Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. *The Lancet Neurology*, 14(10), 1037-1053.

- Toda, H., Williams, J. A., Gullledge, M., & Sehgal, A. (2019). A sleep-inducing gene, *nemuri*, links sleep and immune function in *Drosophila*. *Science*, 363(6426), 509-515.
- Troili, F., Cipollini, V., Moci, M., Morena, E., Palotai, M., Rinaldi, V., ... & Cavallari, M. (2020). Perivascular unit: This must be the place. The anatomical crossroad between the immune, vascular and nervous system. *Frontiers in neuroanatomy*, 14, 17.
- Uddin, M. S., Kabir, M. T., Al Mamun, A., Abdel-Daim, M. M., Barreto, G. E., & Ashraf, G. M. (2019). APOE and Alzheimer's disease: evidence mounts that targeting APOE4 may combat Alzheimer's pathogenesis. *Molecular neurobiology*, 56(4), 2450-2465.
- Verheggen, I. C. M., Van Boxtel, M. P. J., Verhey, F. R. J., Jansen, J. F. A., & Backes, W. H. (2018). Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 26-33.
- Verkman, A. S., Binder, D. K., Bloch, O., Auguste, K., & Papadopoulos, M. C. (2006). Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1758(8), 1085-1093.
- Yang, D. X., Sun, Z., Yu, M. M., Zou, Q. Q., Li, P. Y., Zhang, J. K., ... & Wang, M. L. (2024). Associations of MRI-derived glymphatic system impairment with global white matter damage and cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a DTI-ALPS study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 59(2), 639-647.
- Yassine, H. N., & Finch, C. E. (2020). APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 150.
- Yokota, H., Vijayasarathi, A., Cekic, M., Hirata, Y., Linetsky, M., Ho, M., ... & Salamon, N. (2019). Research Article Diagnostic Performance of Glymphatic System Evaluation Using Diffusion Tensor Imaging in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Mimickers.
- Zeppenfeld, D. M., Simon, M., Haswell, J. D., D'Abreo, D., Murchison, C., Quinn, J. F., ... & Iliff, J. J. (2017). Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains. *JAMA neurology*, 74(1), 91-99.
- Zhao, Z. A., Li, P., Ye, S. Y., Ning, Y. L., Wang, H., Peng, Y., ... & Zhou, Y. G. (2017). Perivascular AQP4 dysregulation in the hippocampal CA1 area after traumatic brain injury is alleviated by adenosine A2A receptor inactivation. *Scientific reports*, 7(1), 2254.
- Zhang, W., Zhou, Y., Wang, J., Gong, X., Chen, Z., Zhang, X., ... & Lou, M. (2021). Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease. *Neuroimage*, 238, 118257.
- Zhang, X., Wang, Y., Jiao, B., Wang, Z., Shi, J., Zhang, Y., ... & Sui, B. (2024). Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: associations with perivascular space volume and cognitive function. *European Radiology*, 34(2), 1314-1323.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... & Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *science*, 342(6156), 373-377.
- Xu, Z., Xiao, N., Chen, Y., Huang, H., Marshall, C., Gao, J., ... & Xiao, M. (2015). Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits. *Molecular neurodegeneration*, 10, 1-16.

- Xu, Q., Bernardo, A., Walker, D., Kanegawa, T., Mahley, R. W., & Huang, Y. (2006). Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *Journal of Neuroscience*, 26(19), 4985-4994.
- Wardlaw, J. M., Benveniste, H., Nedergaard, M., Zlokovic, B. V., Mestre, H., Lee, H., ... & colleagues from the Fondation Leducq Transatlantic Network of Excellence on the Role of the Perivascular Space in Cerebral Small Vessel Disease. (2020). Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nature Reviews Neurology*, 16(3), 137-153.
- Wichmann, T. O., Damkier, H. H., & Pedersen, M. (2022). A brief overview of the cerebrospinal fluid system and its implications for brain and spinal cord diseases. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 737217.



Ek 3. Mini Mental Durum Testi

The Mini-Mental State Exam

Patient _____ Examiner _____ Date _____

Maximum Score

5 ()
5 ()

Orientation

What is the (year) (season) (date) (day) (month)?

Where are we (state) (country) (town) (hospital) (floor)?

Registration

3 ()

Name 3 objects: 1 second to say each. Then ask the patient all 3 after you have said them. Give 1 point for each correct answer. Then repeat them until he/she learns all 3. Count trials and record.
Trials _____

Attention and Calculation

5 ()

Serial 7's. 1 point for each correct answer. Stop after 5 answers. Alternatively spell "world" backward.

Recall

3 ()

Ask for the 3 objects repeated above. Give 1 point for each correct answer.

Language

2 ()

Name a pencil and watch.

1 ()

Repeat the following "No ifs, ands, or buts"

3 ()

Follow a 3-stage command:

"Take a paper in your hand, fold it in half, and put it on the floor."

1 ()

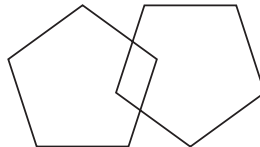
Read and obey the following: CLOSE YOUR EYES

1 ()

Write a sentence.

1 ()

Copy the design shown.



_____ Total Score

ASSESS level of consciousness along a continuum _____

Alert Drowsy Stupor Coma

"MINI-MENTAL STATE." A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3): 189-198, 1975. Used by permission.



A series provided by
The Hartford Institute for Geriatric Nursing
(hartford.ign@nyu.edu)
www.hartfordign.org

Ek 4. Fonksiyonel Aktivite Ölçeği

Functional Activities Questionnaire

Administration

Ask informant to rate patient's ability using the following scoring system:

- ☐ Dependent = 3
- ☐ Requires assistance = 2
- ☐ Has difficulty but does by self = 1
- ☐ Normal = 0
- ☐ Never did [the activity] but could do now = 0
- ☐ Never did and would have difficulty now = 1

Writing checks, paying bills, balancing checkbook	
Assembling tax records, business affairs, or papers	
Shopping alone for clothes, household necessities, or groceries	
Playing a game of skill, working on a hobby	
Heating water, making a cup of coffee, turning off stove after use	
Preparing a balanced meal	
Keeping track of current events	
Paying attention to, understanding, discussing TV, book, magazine	
Remembering appointments, family occasions, holidays, medications	
Traveling out of neighborhood, driving, arranging to take buses	
TOTAL SCORE:	

Evaluation

Sum scores (range 0-30). Cutpoint of 9 (dependent in 3 or more activities) is recommended to indicate impaired function and possible cognitive impairment.

Pfeffer RI et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol 1982; 37(3):323-329. Reprinted with permission of The Gerontological Society of America, 1030 15th Street NW, Suite 250, Washington, DC 20005 via Copyright Clearance Center, Inc.

These guidelines/tools are informational only. They are not intended or designed as a substitute for the reasonable exercise of independent clinical judgment by practitioners considering each patient's needs on an individual basis. Guideline recommendations apply to populations of patients. Clinical judgment is necessary to design treatment plans for individual patients. For more information, visit our Web site at www.aviviahealth.com. To contact our Chief Medical Officer, please call 1-888-4AVIVIA (1-888-428-4842).