T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALARINDA TALAMUSUN, NÜKLEUS KAUDATUSUN VE PUTAMENİN METABOLİK AKTİVİTESİNİN ^{18}F-FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin ŞAHİN OĞUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALARINDA TALAMUSUN, NÜKLEUS KAUDATUSUN VE PUTAMENİN METABOLİK AKTİVİTESİNİN ^{18}F-FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin ŞAHİN OĞUZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alper Özgür KARAÇALIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Tez sürecim ve uzmanlık eğitimim boyunca sorularıma içtenlikle cevap veren, sorgulamaya ve araştırmaya yönelik görüş kazandıran, akademik sevgisine ve yeteneğine saygı duyduğum, değerli danışman hocam Prof. Dr. Alper Özgür KARAÇALIOĞLU'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle kendimi geliştirmem için hep destek ve rehber olan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Engin ALAGÖZ'e ve Doç. Dr. Semra İNCE'ye, eğitim sorumlumuz Prof.Dr. Bengül GÜNALP'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, benim için iş arkadaşından hep daha fazlası olan, çok değerli dostlarım Dr. Beyza BEDİ'ye ve Dr. Ayşenur EROL'a ve tezimin tüm aşamalarında yardımlarını her an hissettiren değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Kadir Cenk ALPAY'a ve Dt. Esra YAVAŞ'a,

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, ilkokul sıralarından itibaren çalışma motivasyonumun kaynağı, her başarımda en az benim kadar emeği olan canım annem Elmas ŞAHİN'e ve canım babam İbrahim ŞAHİN'e, ablası olmaktan gurur duyduğum ve çok sevdiğim canım kardeşim Evrim ŞAHİN'e, akademik azmini ve asla tükenmeyen öğrenme aşkını örnek aldığım değerli babam Prof. Dr. Mehmet Öcal OĞUZ'a, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve varlığıyla şanslı hissettiren değerli annem Gülbahar OĞUZ'a ve hep gülen yüzü ve pozitifliğiyle 'iyi ki' hayatıma renk katan değerli ablam Selenay OĞUZ KARAOĞLAN'a,

İlk günden itibaren sevgi ve ilgiyle yanımda olan, koşullar değişse de özverisi ve yol arkadaşlığı değişmeyen, hep en değerli hissettiren, sevgili eşim Efe Semetey OĞUZ'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin ŞAHİN OĞUZ

Ankara, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. DEMANS NEDİR 4
2.1.1. Demansın Sınıflandırılması ve Nörodejeneratif Hastalıklar *5*
2.1.2. Bilişsel İşlev Bozukluğunu Anlayabilmeye Yönelik Mental Testler *7*
2.2. ALZHEİMER HASTALIĞI 7
2.2.1. Alzheimer Hastalığı Tarihçesi *8*
2.2.2. Epidemiyoloji *9*
2.2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri *9*
2.2.3.1. Genetik risk faktörleri 11
2.2.3.2. Nöropatoloji 14
2.2.3.3. Alzheimer hastalığı alt tipleri 16
2.2.3.4. Alzheimer hastalığı tanı kriterleri 17
2.2.3.5. Alzheimer klinik evreleri 26
2.2.3.6. Alzheimer hastalığında tedavi 29
2.2.3.7. Alzheimer hastalığında görüntüleme yöntemleri 30
2.3. TALAMUS, NÜKLEUS KAUDATUS, PUTAMEN VE PONS ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE GÖREVLERİ 44
2.3.1. Talamus *45*
2.3.2. Nükleus Kaudatus ve Putamen *48*
2.3.3. Pons *51*

2.4. ALZHEİMER HASTALIĞINDA SUBKORTİKAL YAPILARIN İNCELENMESİ 51
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 53
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE AYDINLATILMIŞ ONAM 53
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ 53
3.3. HASTA ÖZELLİKLERİ 54
3.4. KORTİKAL YAPILARIN GLUKOZ METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ 55
3.5. SUBKORTİKAL YAPILARIN GLUKOZ METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ 59
3.6. GÖRÜNTÜLERİN ELDE EDİLMESİ 60
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ 61
4. BULGULAR 63
5. TARTIŞMA 86
6. SONUÇLAR 101
7. KAYNAKLAR 102
8. ÖZGEÇMİŞ 118
9. EKLER 120
EK-1: EĞİTİM PLANLAMA KURULU (EPK) ONAYI 120
EK-2: ETİK KURUL ONAYI 121
EK-3: ÖZGÜNLÜK RAPORU 122

SİMGELER VE KISALTMALAR

3D-SSP : Three Dimensional Stereotactic Surface Projection, Üç Boyutlu Sterotaksik Yüzey Projeksiyonu

3PG : 3-Fosfogliserat

6PG : 6-Fosfoglukonat

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACE : Anjiotensin Converting Enzim

AChEI : Acetylcholinesterase Inhibitör, Asetilkolinesteraz İnhibitörü

AD : Alzheimer Demans (Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans)

ADRDA : Alzheimer's Disease and Related Disorder Association, Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği

AH : Alzheimer Hastalığı

ANLS : Astrocyte–Neuron Lactate Shuttle, Astrosit-Nöron Laktat Mekiği

AP : Amiloid Plak

APOE : Apolipoprotein E

APP : Amiloid Prekürsör (Öncü) Protein

ARAS : Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem

ATP : Adenozin Trifosfat

BACE1 : Beta(β)-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1, Beta(β)-Bölgesi Amiloid Prekürsör Protein'i Parçalayan Enzim

BT : Bilgisayarlı Tomografi

C-11 PIB : N-metil [11C] 2-(4'-metilaminofenil)-6-hidroksi-benzotiyazol

CDK-5 : Cyclin-Dependent Kinase 5, SiklineBağımlı Kinaz-5

CERAD : Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Alzheimer Hastalığı için Kayıt Oluşturma Konsorsiyumu

COVID-19 : Coronavirus Disease-19

DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine

DM : Diabetes Mellitus

DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-V

EAAT2 : Excitatory Amino Acid Transporter-2, Uyarıcı Amino Asit Taşıyıcı-2

EANM : European Association of Nuclear Medicine, Avrupa Nükleer Tıp Derneği

EOAD : Early-Onset Form of AD, Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

ETS : Elektron Taşıma Sistemi

F1,6P : Fruktoz-1,6-difosfat

F6P : Fosfo-6-glukonat

FDG : Fluoro-2-deoksi-D-glukoz

FTD : Frontotemporal Demans

G6P : Glikoz-6-Fosfat

GLT-1 : Glutamat Taşıyıcı-1

GLUT : Glukoz Taşıyıcı

GP : Globus Pallidus

GWASs : Genome-Wide Association Studies, Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları

GYA : Günlük Yaşam Aktivitesi

HBB : Hafif Bilişsel Bozukluk

HL : Hiperlipidemi

HSV : Herpes Simpleks Virus

HT : Hipertansiyon

IGF : Insulin-Like Growth Factor, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IWG-2 : International Working Group-2, Uluslararası Çalışma Grubu-2

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBD : Kortikobazal Dejenerasyon

LCD : Lewy Cisimcikli Demans

LDH : Laktat Dehidrojenaz

LDH5 : Laktat Dehidrogenaz 5

LOAD : Late-Onset Form of AD, Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

MCT : Monokarboksilik Asit Taşıyıcısı

MMSE : Mini-Mental State Examination**,** Mini Mental Skor Testi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSA : Multisistemik Atrofi

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NFY : Nörofibriler Yumaklar

NIA-AA : The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Birliği

NINCDS : National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke, Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü

NMDA : N-Metil-D-Aspartat

NPV : Negative Predictive Value, Negatif Prediktif Değer

OD : Otozomal Dominant

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PiH : Pick Hastalığı

PPP : Pentose Phosphate Pathway, Pentoz Fosfat Yolu

PPV : Positive Predictive Value, Pozitif Prediktif Değer

PSEN1 : Presenilin 1 geni

PSEN2 : Presenilin 2 geni

PSP : Progresif Supranükleer Palsi

R5P : Ribuloz-5-Fosfat

RF : Retiküler Formasyo

SLC : Solute Carrier, Madde Taşıyıcısı

SN : Substantia Nigra

SNP : Single Nucleotide Polymorphism, Tek Nükleotid Polimorfizmi

SORL1 : Sortilin Related Receptor 1**,** Sortilin İlişkili Reseptör 1 geni

SPM : Statistical Parametric Mapping, İstatistiksel Parametrik Haritalama

TAU : Tubulin Associated Unit, Tübülin İlişkili Ünite

TCA : Tricarboxylic Acid, Trikarboksilik Asit

TREM2 : Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-2, Miyeloid Hücrelerinde Eksprese Olan Tetikleyici Reseptör-2

TSPO : Translocator Protein

VD : Vasküler Demans

WHO : World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demans sınıflandırılması: primer ve sekonder demanslar 6

Tablo 2. Mini Mental Test Skorları, bilişsel işlev ile ilişkili tanım ve evreler 7

Tablo 3. Alzheimer hastalığında genetik yolaklar 13

Tablo 4. Alzheimer hastalığına bağlı Hafif Kognitif Bozukluk tablosu için klinik ve bilişsel değerlendirme kriterleri 20

Tablo 5. Hafif Bilişsel Bozukluk tablosunun tespitinde biyobelirteçler 20

Tablo 6. National Institute on Aging-Alzheimer's Association'a göre demans kriterleri 21

Tablo 7. National Institute on Aging-Alzheimer's Association'a göre Muhtemel (Probable) Alzheimer demans kriterleri 22

Tablo 8. Biyobelirteçleri içeren Alzheimer demans kriterleri..... 23

Tablo 9. Olası (Possible) Alzheimer demansında temel klinik kriterler 24

Tablo 10. Alzheimer hastalığına bağlı olması beklenmeyen demans kriterleri..... 25

Tablo 11. Alzheimer hastalığında klinik tanıya yol gösterici Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 ve International Working Group-2 tanı kriterleri..... 26

Tablo 12. Demans tablolarının ayırıcı tanısına yardımcı FDG-PET görüntülemede beklenilen azalmış glukoz metabolizması alanları 40

Tablo 13. Serebral embriyolojik gelişim alanları..... 45

Tablo 14. Mini Mental Test skorlama..... 55

Tablo 15. Gruplara göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması..... 63

Tablo 16. Gruplara göre kortikal alanların SUVrk değerlerinin karşılaştırılması 65

Tablo 17. Gruplara göre kortikal alanların Z skorlarının karşılaştırılması 66

Tablo 18. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal alanların SUVrk skorlarının karşılaştırılması..... 68

Tablo 19. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal alanların Z skorlarının karşılaştırılması..... 70

Tablo 20. Gruplara göre subkortikal alanların SUVr1 değerlerinin karşılaştırılması 71
Tablo 21. Gruplara göre subkortikal alanların SUVr2 değerlerinin karşılaştırılması 72
Tablo 22. Alzheimer demansı subgruplarında subkortikal alanların SUVr1 değerlerinin karşılaştırılması 73
Tablo 23. Alzheimer demansı subgruplarında subkortikal alanların SUVr2 değerlerinin karşılaştırılması 74
Tablo 24. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal yapıların Z skorları ile subkortikal alanların SUVr1 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 75
Tablo 25. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal yapıların Z skorları ile subkortikal alanların SUVr2 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 78
Tablo 26. Alzheimer demansı tanısında SUVr1 değerlerine ait ROC analizi sonuçları 81
Tablo 27. Alzheimer demansı tanısında SUVr2 değerlerine ait ROC analizi sonuçları 83

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Alzheimer hastalığında patogenez mekanizmaları 15
Şekil 2. Alzheimer hastalığının nörodejeneratif süreçleri 16
Şekil 3. Alzheimer hastalığında biyobelirteç modellemesi 18
Şekil 4. Alzheimer demans süreci..... 27
Şekil 5. Alzheimer hastalığının aşamaları 27
Şekil 6. Alzheimer hastalığında serebral metabolik yolaklar 36
Şekil 7. Talamusun çekirdekleri 47
Şekil 8. Doğrudan (Uyarıcı) ve Dolaylı (İnhibitör) Yolaklar 50
Şekil 9. Normal sınırlarda FDG tutulumu lehine değerlendirilen olgunun Z skoru tablosu..... 56
Şekil 10. Alzheimer demansı lehine FDG tutulumu olduğu değerlendirilen olgunun Z skoru tablosu 57
Şekil 11. Normal sınırlarda FDG tutulumu olduğu değerlendirilen olgunun CorteksID Suite programında görüntüsü ve 3D SSP Z-Skor haritalaması..... 58
Şekil 12. Alzheimer demansı lehine FDG tutulumu olduğu değerlendirilen olgunun CorteksID Suite Görüntüsü ve 3D SSP Z-Skor haritalaması 59
Şekil 13. LIFEx v.7.3.0 uygulamasında subkortikal yapılardan sol talamusun manuel çizim işlemi..... 60
Şekil 14. Alzheimer hastalığı subgruplarında kortikal yapıların Z skorları ile subkortikal alanların SUVr1 değerleri arasındaki ilişkinin ısı haritası ile gösterimi 76
Şekil 15. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal yapıların Z skorları ile subkortikal alanların SUVr2 değerleri arasındaki ilişkinin ısı haritası ile gösterimi 79
Şekil 16. Subkortikal yapıların SUVr1 değerlerine ait ROC eğrisi..... 81
Şekil 17. Subkortikal yapıların SUVr2 değerlerine ait ROC eğrisi..... 83

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, Alzheimer demansında (AD) saptanan kortikal hipometabolizmaya, subkortikal yapıların metabolizmasında azalmanın eşlik edip etmediğini ve bu azalmanın, ulaşılabilirliği kolay olan ^{18}F-FDG PET/BT ile saptanabilir olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2016-Mart 2023 tarihleri arasında kliniğimizde Beyin ^{18}F-FDG PET/BT çekimi yapılan hastalar retrospektif incelendi. Kontrol grubu hastalarını, kortikal FDG dağılımı normal sınırlarda saptanan, AD ve diğer nörodejeneratif hastalık tablolarının klinikçe dışlandığı hastalar oluşturmaktaydı. Alzheimer hastalığı (AH) grubunu ise; muhtemel AD tanısı ile takibe alınıp demansa yönelik farmakoterapi başlanan ve PET görüntülemede kortikal hipometabolizma izlenen hastalar oluşturmaktaydı. PET/BT görüntüleri değerlendirme için suboptimal olan, diğer demans ve nörodejeneratif hastalıklar, hareket bozuklukları, MSS ilişkili enfeksiyon/hormonal/metabolik/nutrisyonel/toksik bozukluk tanıları alan, beyin primer tümörleri veya metastazı olan hastalar çalışmadan dışlandı. AH grup klinik evrelerine göre "Hafif, Orta ve Şiddetli" olarak üç subgrupta incelendi. İki nükleer tıp hekimi tarafından FDG PET/BT görüntülerinde kortikal yapıların, CortexID Suite 2.1, GE Healthcare programı ile vizüel değerlendirilmesi ve semikantitatif analizleri yapıldı. SUVrk ve Z skorları kaydedildi. Referans bölge olarak pons seçildi. Z skoru kesme değeri "-2" kabul edildi. Subkortikal yapıların değerlendirilmesinde voksel bazlı analize olanak sağlayan yazılım Local Feature Extraction (LIFEx) v.7.3.0 programı kullanıldı. Atenüasyon düzeltmeli PET/BT görüntülerinden, manuel olarak BT eşliğinde çizimler yapılarak ile VOI'ler elde edildi. Ponsa ve her bir talamusa, nükleus kaudatusa ve putamene ilgi alanları çizilerek voksel bazlı görüntü analizi yapıldı. İncelenen subkortikal yapıların SUV değerleri, referans bölge olan ponsun SUV değerine oranlanarak SUVr1 ve SUVr2 değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda kontrol grubu 77(%48,7) ve AH grubu 81(%51,3) vakadan oluşuyordu. AH subgruplarında; 16(%19,8) hasta hafif, 32(%39,5) hasta orta ve 33(%40,7) hasta şiddetli evredeydi. AH grubu ağırlıkla 47(%58) kadınlardan; kontrol grubu ise çoğunlukla 46(%59,7) erkeklerden oluşuyordu. Vakaların

genelinde yaş dağılımı 63(35-89) iken AH grubunda 65(46-89) ve kontrol grubunda 64(36-86) idi. AH grupta yaş ortalaması kontrol grubundan yüksekti ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,102). Kontrol grubunun MMSE median değeri 25(20-30) iken, AH grubunda 14(3-26) idi. AH grubunda, "-2"den düşük Z skorlarının posterior singulat, prekuneus, parietal inferior, temporal medial, temporal lateral ve prefrontal lateral alanlarda olduğu saptandı (p<0,001). Sensorimotor, anterior singulat, primer vizüel korteks, oksipital lateral alan ve serebellumun Z skorları "-2"den büyüktü ve literatürle uyumlu olarak metabolizma nispeten korunmuştu (p<0,001). SUVr1 ve SUVr2 değerleri talamus, nükleus kaudatus ve putamen için AH grubunda anlamlı düşük bulundu (p<0,001). AH subgruplarında SUVr1 değerleri karşılaştırıldığında; orta ve şiddetli grupta, hafife göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bilateral talamik metabolizma saptandı (p<0,001). Buna göre, AH'nin klinik şiddeti ile talamusun glikoz metabolizmasında azalma korele gibi görünmektedir. AH'nin kontrol grubundan ayrımında; SUVr1 ve SUVr2 değerleri karşılaştırıldığında; bilateral talamus, nükleus kaudatus ve putamen için anlamlı farklılık saptandı ve kesme değerleri ROC analizi ile elde edildi. SUVr1 ve SUVr2 oranları için kesme değerleri sırasıyla: sağ talamus için 1,44 ve1.47; sol talamus için 1,35 ve 1,45; sağ nükleus kaudatus için 1,4 ve 1.45; sol nükleus kaudatus için 1,4 ve 1,54; sağ putamen için 1,5 ve 1.69; sol putamen için 1,5 ve 1,77 olarak elde edildi (p<0,001).

Sonuç: Sonuç olarak, çalışmamız AD'de kortikal hipometabolizmanın yanı sıra talamus, nükleus kaudatus ve putamen metabolizmasının da nörodejeneratif süreçten etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca, AD'de hastalık ilerledikçe talamik glukoz metabolizmasının azaldığını saptadık. AD'de subkortikal yapıların değerlendirilmesi, nöropsikiyatrik işlev bozukluğunun daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, heterojen klinik prezentasyonların anlamlandırılmasını, gelecekteki hastalık modifiye edici modalitelere yönelik hedefleri ve belki de bunlara yanıtı ölçmenin yollarını sağlayabilecek önemli potansiyellere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Talamus, Nükleus Kaudatus, Putamen, Beyin ^{18}F-FDG PET/BT

ABSTRACT

EVALUTION OF THE METABOLIC ACTIVITY OF THALAMUS, NUCLEUS CAUDATUS AND PUTAMEN IN ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS WITH ^{18}F-FDG PET/CT IMAGING

Objective: In our study, we aimed to investigate whether cortical hypometabolism detected in Alzheimer's dementia is accompanied by a decrease in the metabolism of subcortical structures and whether this decrease can be detected by easily accessible ^{18}F-FDG PET/CT.

Materials and Methods: Patients who has performed Brain ^{18}F-FDG PET/CT imaging in our clinic between November 2016 and March 2023 were retrospectively examined. Control group consisted of patients whose cortical FDG distribution was found to be within normal limits and Alzheimer's dementia and other neurodegenerative diseases were clinically excluded. AH group, consisted of patients who were followed up with a clinical diagnosis of probable Alzheimer's dementia, have been started pharmacotherapy and cortical hypometabolism was observed. Patients whose studies were suboptimal for evaluation, who were diagnosed with other dementia and neurodegenerative disease, movement disorders, CNS-related infection/hormonal/metabolic/nutritional/toxic disorders, and who had brain primary tumors or metastases were excluded. AH group was examined in three subgroups as "Mild, Moderate and Severe" according to their clinical stages. Visual and semiquantitative evaluation of cortical structures were performed by two physicians using CortexID Suite 2.1,GE Healthcare. SUVrk and Z scores were recorded. The pons was chosen as the reference region. The cut-off value of Z score was accepted as "-2". The software Local Feature Extraction (LIFEx) v.7.3.0, which allows voxel-based analysis, was used to evaluate subcortical structures. VOIs were obtained from the attenuation-corrected PET/CT images by making manual CT-guided drawings. Voxel-based image analysis was performed by drawing areas of interest in the pons and each thalamus, nucleus caudatus and putamen. SUVr1 and SUVr2 values were recorded by proportioning the SUV values of the examined subcortical structures to the SUV value of the pons.

Results: In our study, control group consisted of 77(48.7%) and AH group consisted of 81(51.3%) cases. For subgroups, 16(19.8%) patients were in mild, 32(39.5%) in moderate and 33(40.7%) in severe stage. While AH group consisted mostly of women, 47(58%), the control group consisted mostly of men, 46(59.7%). While the age distribution was 65(46-89) in AH group and 64(36-86) in control group. The mean age of AH group was higher than control group, but the difference between the groups was not statistically significant (p=0,102). While MMSE median value of control group was 25, it was 14 in AH group. Z scores of AH group, lower than "-2" were found in posterior cingulate, precuneus, parietal inferior, temporal medial, temporal lateral and prefrontal lateral cortical regions ($p<0.001$). Z scores of sensorimotor, anterior cingulate, primary visual cortex, occipital lateral cortex and cerebellum were greater than "-2" ($p<0.001$). SUVr1 and SUVr2 values were found to be significantly lower for thalamus, nucleus caudatus and putamen ($p<0.001$). When SUVr1 values are compared in AH subgroups, significantly lower bilateral thalamic metabolism was detected in moderate and severe group compared to mild group ($p<0.001$). Accordingly, the clinical severity of Alzheimer's dementia seems to be correlated with a decrease in glucose metabolism of thalamus. For distinguishing Alzheimer's dementia from control group, the cut-off values of for SUVr1 and SUVr2 parameters were evaluated by ROC analysis. Accordingly, cut-off values for SUVr1 and SUVr2 ratios are respectively were: 1.44 and 1.47 for right thalamus; 1.35 and 1.45 for left thalamus; 1.4 and 1.45 for right nucleus caudatus; 1.4 and 1.54 for left nucleus caudatus; 1.5 and 1.69 for right putamen; 1.5 and 1.77 for left putamen ($p<0.001$).

Conclusion: In conclusion, our study shows that in addition to cortical hypometabolism, thalamus, nucleus caudatus and putamen metabolism are also affected by the neurodegenerative process in Alzheimer's dementia. Additionally, we found that thalamic glucose metabolism decreases as the disease progresses. Evaluation of subcortical structures in Alzheimer's dementia has significant potential to provide a better understanding of neuropsychiatric dysfunction, making sense of heterogeneous clinical presentations, targets for future disease-modifying modalities and perhaps way to measure response to them.

Keywords: Alzheimer's disease, Thalamus, Nucleus Caudatus, Putamen, Brain ^{18}F-FDG PET/CT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde beklenen yaşam süresinin uzamış olması, demans başta olmak üzere pek çok hastalığın görülme sıklığını arttırmıştır (1-5). Demansların önemli bir kısmını nörodejeneratif hastalıklar oluştururken, bilinen en sık nörodejeneratif hastalık Alzheimer Hastalığı (AH)'dir (5, 6). AH dünya çapında demansların %60-80'inden sorumlu tutulmaktadır (6). Görülme sıklığı, mortalitesi ve morbiditesi; ihtiyaç oluşturduğu bakıcı gereksinimi, sağlık giderleri, iş gücü kaybı gibi sorunlar da göz önünde bulundurulduğunda AH'nin önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğu kaçınılmazdır (5). ABD verilerine göre 2050 yılında, dünya çapında 152 milyon AH vakası olması beklenmektedir (7). Alzheimer Birliği'nin güncel raporuna göre; AH, ABD'de 65 yaş üzeri en sık ölüm nedenleri arasında beşinci sırada, genel sıralamada yedinci sırada yer almaktadır. Bununla birlikte AH nedenli ölüm sıklığı artış eğiliminde olup muhtemelen, yaşanan COVID-19 salgını sonrasında tablonun daha da kötüleşeceği tahmin edilmektedir (5). Ciddi morbidite ve beraberinde getirdiği bakım hizmeti ihtiyacı da hem maliyet açısından hem hastanın ailesinin psikolojik durumu açısından önem arz etmektedir (5). Bu açılardan bakıldığında AH çalışmaları her gün sayıca daha da katlanarak önemini arttırmaktadır.

Fizyolojik nöronal ve sinaptik aktiviteler glukoz metabolizmasıyla sıkı ilişkili halindedir. 2-[^{18}F]floro-2-deoksi-D-glikoz (^{18}F-FDG), nöronal aktivitedeki bozulmanın bölgesel glukoz metabolizmasına yansımasını PET görüntüleme ile değerlendirmeye yarar. Beyinde FDG tutulumu, nöronal-sinaptik ilişkinin yanı sıra; nöronal aktiviteyle ilişkili olan astrositlerlerce glukozun kullanımına, Astrosit-Nöron Laktat Mekiği (ANLS: Astrocyte–Neuron Lactate Shuttle)' ne, glukozun kan beyin bariyerinden geçişine ve inflamatuar koşullarda tetiklenen mikroglia aktivasyonuna bağlıdır (2, 8-14). Böylelikle beyin glikoz metabolizmasında düşüş ve atrofi, nörodejeneratif patolojinin hassas bir belirteci olarak değerlendirilmektedir (15, 16). Avrupa'da ^{8}F-FDG PET/BT, serebral bölgesel metabolizmanın in vivo değerlendirilmesinde; en doğru yaklaşımı sunan kolay ulaşılabilir bir modalite olarak kabul edilmektedir (17).

Fonksiyonel bozukluk sıklıkla yapısal değişikliklerden önce gelişmektedir (12, 18-21). Beyin ^{18}F-FDG PET görüntüleme; demansın erken teşhisi ve ayırıcı tanısında klinisyene yardımcı önemli bir biyobelirteçtir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi yapısal görüntüleme yöntemlerinden elde edilen anatomik detaylara tamamlayıcı rol üstlenmektedir. Spesifik FDG PET modelleri AH'yi normal gruptan ayırmada %98 doğruluk, %99 duyarlılık ve %98 özgüllük; AH ile LCD ayrımında %97 doğruluk, %99 duyarlılık ve %71 özgüllük; AH ile FTD ayrımında %97 doğruluk, %99 duyarlılık ve %65 özgüllük bildirmiştir (22). Neticede AH ayırıcı tanısında FDG PET'in duyarlılığı yüksekken özgüllüğü nispeten daha düşük bulunmuştur (20, 22, 23). FDG PET değerlendirmede, AH'nin tipik bulgusu; posterior singulat girusta, parietal ve temporal asosiasyon korteksinde ve prekuneusta azalmış metabolik aktivite saptanmasıdır (17, 24). Kortikal hipometabolizmanın subkortikal nöronal ağlarda nörodejenerasyona ve bölgesel glukoz metabolizmasına ne denli yansıdığı tartışmalı ve güncel bir araştırma alanıdır.

Alzheimer hastalarında görüntüleme modaliteleri, subkortikal devrelerden ziyade kortikal yapılara odaklanma eğiliminde olmuştur. Bu yaklaşım, hastalığın erken döneminde izlenen bilişsel işlev bozukluğunun neokortikal işlev bozukluğundan ileri geldiği düşüncesinden temel almaktadır. Bunun yanı sıra, AH'de subkortikal yapıların değerlendirilmesinde nörogörüntüleme modaliteleri ağırlıkla anatomik görüntülemeye dayanmakta olup az sayıda çalışma fonksiyonel görüntülemeye yönelmiştir. Oysaki subkortikal yapıların incelenmesi hastalık tablosunda nörodejenerasyon yaygınlığının, gidişatının, farklı klinik prezentasyon nedenlerinin ve nöropsikiyatrik işlev bozukluğunun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Aynı zamanda tanısal doğruluğun arttırılmasına, gelecekteki hastalık modifiye edici modalitelere yönelik hedefler oluşturmaya ve bu hedeflere yönelik tedavi yanıtı değerlendirmenin yollarını aydınlatmaya yarayabilir. Tüm bu sebeplerden dolayı, subkortikal yapıların değerlendirilmesi Alzheimer hastalığının az bilinen doğasına farklı bir yönüyle ışık tutacak potansiyeli taşımaktadır.

Çalışmamızda, Alzheimer demansında izlenen kortikal hipometabolizmaya, subkortikal yapıların metabolizmasında azalmanın eşlik edip etmediğini ve bu

azalmanın, ulaşılabilirliği kolay olan ^{18}F-FDG PET/BT ile saptanabilir olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMANS NEDİR

Günümüzde ortalama insan ömrü uzayarak özellikle gelişmiş ülkelerde 80'li yaşlara dayanmıştır. 2023 Nisan'da yayınlanan TUİK verilerine göre; 2018-2020 yılları arasında Türkiye'de beklenen ortalama yaş 78,3 iken; erkeklerde 75,6 ve kadınlarda 81,1 olarak raporlanmıştır (25). Bununla birlikte 2020 sonrası verilerini COVID-19 salgını büyük oranda etkilemiştir. Uzayan yaşam süresi demans başta olmak üzere birtakım hastalıkların toplumda görülme sıklığında artışı beraberinde getirmiştir.

Toplumda "bunama" olarak bilinen "demans"; Latince'de "yitim" anlamına gelen "de" ve "zihin" anlamına gelen "mens" kelimelerinden türetilmiştir. En kaba haliyle "zihin yitimi"ni ifade etmektedir. İsminden de anlaşıldığı üzere, hastalık, merkezi sinir sistemindeki bozulmanın zamanla bilişsel işlevlere yansıması ile seyretmektedir.

Çoğu demans formunda ilk aşamada belleğin etkilenmesi beklenmektedir. Ardından dikkat eksiklikleri, algılama ve analitik düşünme zorluklarının yanı sıra, problem çözme yeteneğinde, dilsel ve görsel-uzaysal becerilerde kayıp tabloya eklenmektedir. Daha ileri aşamadaki hastalarda, çoğunlukla hasta yakınları tarafından fark edilen kişilik değişiklikleri ve davranış bozuklukları oluşabilir; dahası halüsinasyon, delüzyon gibi psikiyatrik problemler baş gösterebilir (1, 4). Demansın fizyolojik yaşlanmadan, ensefalopatiden ve bilinç bozukluklarından ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken hususlar önemlidir. Bunlardan ilki; hastada gözlemlenen ilerleyici mental yıkımın, hasta yaşı ve sosyokültürel yapısıyla uyumsuz olmasıdır. İkincisi; deliryumda bilinç bozukluğu varken demansta yoktur. Bir diğer önemli nokta ise; ilgili bozukluğun bilişsel işlevleri ve hastanın kişiliğini etkileyebilmesidir. Bilişsel işlevlerdeki bozulma; süresiyle, şiddetiyle ve ilerleyici seyriyle demansı diğer tablolardan ayırmada yol göstericidir. Öyle ki, demansın doğal seyrinin kalıcı ve ilerleyici oluşu dikkat çekicidir (1, 26).

2.1.1. Demansın Sınıflandırılması ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Demans tabloları en kaba haliyle "primer" ve "sekonder" demanslar olmak üzere iki grupta incelenmektedir (Tablo 1). Demans tablolarının büyük çoğunluğunu primer demanslar, bu grubu da nörodejeneratif hastalıklar oluşturmaktadır. Primer demansın en sık görüleni Alzheimer hastalığı (AH) iken sekonder demans tablolarında Vasküler demans (VD) başta gelir. Bununla birlikte, miks demans denilen tabloda bu iki demans tipinin birlikteliği mümkün olabilmektedir (4).

Nörodejeneratif hastalıklar; nöronlarda yapısal ve/veya işlevsel progresif harabiyetin ve hatta nöron ölümünün ve sinaps kayıplarının görüldüğü bir grup hastalıktır. Nöron hasarını başlatan uzamış yaşam süresi olabileceği gibi, doğum sırasındaki olaylar veya genetik faktörler de sürecin başlatıcısı olabilir. Sonuçta, limbik ve asosiasyon alanlarında, nöron kaybı nörodejenerasyona ve işlev bozukluklarına neden olur. Örneğin AH'de senil plaklar ve nörofibriler yumaklar (NFY); Lewy Cisimcikli Demans (LCD)'de hastalığa ismini veren "Lewy cisimcikleri" nörodejenerasyon patogenezinden sorumludur. Ayrıca LCD gibi bir grup nörodejeneratif hastalıkta motor sistemlerin nörodejeneratif süreçten etkilenmesi kliniğe izole demanstan farklı olarak parkinsonizm gibi motor bozukluklarla yansıyabilir (1, 2, 4).

Primer demanslar arasında başta AH olmak üzere, LCD, Fronto-temporal demans (FTD), hareket bozuklukları ile giden [Parkinson hastalığı, Kortikobazal Dejenerasyon (KBD), Progresif Supranükleer Palsi (PSP), Multisistem Atrofi (MSA)], Prion hastalıkları (Creutzfeld-Jacob, Gerstmann-Strauslsler-Scheinker Hastalığı, Fatal Familyal İnsomnia) gibi hastalıklar yer almaktadır (1-5).

Sistemik, psikiyatrik veya nörolojik bir hastalığın kendi kliniğine ek olarak demans bulgularıyla prezente olması sonucu "sekonder demanslar" meydana gelmektedir. Tablonun anlaşılması için süreci tetikleyen asıl nedeni aydınlatmak gerekmektedir. Nöronların glukoz ve oksijen gereksiniminin karşılanmasını, hormon ve elektrolit dengesini ve en önemlisi sinaptik iletiyi bozabilecek sistemik, metabolik, toksik, enfeksiyöz ve vasküler bozukluklar sekonder demansın patogenezinden sorumlu olabilir. Örneğin multiinfarkt iskemi, Biswanger hastalığı ve CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriyopathy Subkortical Infarcts and

Leukoencephalopathy) gibi "Vasküler demans" nedenleri, Normal Basınçlı Hidrosefali, HSV ve Nörosifiliz gibi enfeksiyonlar, organik çözücü maruziyeti, hipotiroidi, Wernicke-Korsakoff Hastalığı ve subdural hematom veya neoplazmlar gibi kafa içi yer kaplayan lezyonların sebep olduğu demanslar bu başlıkta incelenebilir. Sonuçta, primer demans tanısı koyabilmek için sekonder demansı destekleyen klinik, laboratuar ve radyolojik bulguların dışlanması gereklidir (4, 27).

Tablo 1. Demans sınıflandırılması: primer ve sekonder demanslar *(4)*

Primer Demanslar	**Sekonder Demanslar**
Alzheimer Hastalığı	**Vasküler Demans** Multi-İnfarkt Demans Binswanger Hastalığı Stratejik İnfarkt Demansı CADASIL
Frontotemporal Demans	**Normal Basınçlı Hidrosefali**
Lewy Cisimcikli Demans	**Toksik-Metabolik Demanslar** Wernicke-Korsakoff Hastalığı B12 Vitamin Eksikliği Hipotiroidi Kronik Karaciğer Hastalığı Organik Çözücü Maruziyeti İlaçlar
Hareket Bozuklukları İle Beraber Seyreden Demanslar Parkinson Hastalığı Kortikobazal Dejenerasyon Progresif Supranükleer Palsi Huntington Hastalığı Multi Sistem Atrofisi	**Enfeksiyonlara Bağlı Demanslar** Herpes Simpleks Ensefaliti Nörosifiliz Kronik Menenjitler HIV-Demans Kompleksi Whipple Hastalığı
Prion Hastalıkları Creutzfeldt-Jacob Hastalığı Gerstmann-Sträussler-Scheinker Hastalığı Fatal Ailesel İnsomni	**Kafa İçi Yer Kaplayan Lezyonlara Bağlı Demanslar** Neoplastik Durumlar Subdural Hematom
Pediatrik Demanslar Metakromatik Lökodistrofi Gaucher Hastalığı Niemann-Pick Hastalığı	**Otoimmün-İnflamatuar Hastalıklara Bağlı Demanslar** Multipl Skleroz Behçet Hastalığı Paraneoplastik Limbik Ensefalit Granülomatöz Anjitis Primer Sinir Sistemi Vasküliti
Diğer Limbik Demans Poliglukozan Cisimcik Hastalığı Arjirofilik Tahıl Hastalığı	

2.1.2. Bilişsel İşlev Bozukluğunu Anlayabilmeye Yönelik Mental Testler

Klinisyenler bilişsel işlev bozukluğunun derecesini anlayabilmek için günlük pratikte birtakım yardımcı testler kullanmaktadır. Bu testler, kişinin anlama, akıl yürütme ve bellek fonksiyonları gibi çoklu bilişsel işlevlerini hızlı bir şekilde ölçmeye yarar. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi [Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test] ve Mini Mental Durum Değerlendirilmesi [Mini Mental State Examination (MMSE)] gibi testler sıkça kullanılanlardır. 1975'te Marshal Folstein tarafından tanıtılan MMSE testi; yönelimi, hafızayı, dikkat fonksiyonunu, dilsel ve görsel-uzaysal işlevleri kabaca değerlendirmeye yarar. 1996'da tanıtılan MoCA testi, MMSE'nin amaçlarına ek olarak saat çizimi ve noktaları birleştirme gibi ilave görevler içermektedir. Her iki test 30 puanlık (Tablo 2), yaklaşık 10-15 dakikada tamamlanan taramalardır. Ayrıntı içermezler, ilk değerlendirmede izlenecek basamaklara yön verirler. Testlerin en önemli kısıtlaması subjektif oluşudur. Kişinin yaşı, psikolojik durumu, eğitim derecesi ve sosyokültürel yapısından hatrı sayılır derecede etkilenirler (28-30).

Tablo 2. Mini Mental Test Skorları, bilişsel işlev ile ilişkili tanım ve evreler (29)

Skor	Tanım	Evre
26-30	Normal aralık	Normal Olabilir
20-25	Hafif Kognitif Bozukluk	Hafif
10-19	Belirgin Orta Kognitif Bozukluk	Orta
0-9	Ciddi Kognitif Bozukluk	İleri

2.2. ALZHEİMER HASTALIĞI

Demans tablolarının bilinen en sık sebebi %60-80 oranla Alzheimer demansıdır (6). "Alzheimer hastalığı (AH)" ve "Alzheimer demansı (AD)" sanılanın aksine aynı tabloları ifade etmemektedir. Alzheimer hastalığı devamlılık gösteren bir süreçken; Alzheimer demansı spektrumun ucunda ve kendi seyrinde yaklaşık on yıl süren tabloyu ifade eder. Kişinin günlük yaşam aktivitelerini (GYA'larını) etkileyerek, ilerleyen süreçte ölüme neden olabilen şiddetli bir kliniktir. Demansın

ilk aşamasında GYA'nın belirgin etkilenmediği, kognitif fonksiyonlardaki minimal değişikliklerle giden Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) çoğu zaman hasta ve hasta yakını tarafından fark edilmez. Oysaki yapılan çalışmalar Alzheimer hastalığının nöropatolojisinde tanımlanan beta-amiloid (Aβ) plakların ve tau NFY'lerin bilişsel bozukluğun başlamasından yaklaşık yirmi yıl öncesinde ortaya çıktığını göstermektedir. Tabloya ne zamandan itibaren demans denilebileceği, potansiyel Alzheimer demansı hastasının önceden belirlenmesinin önemi ve özellikle aile öyküsü olanlarda değiştirilebilir risk faktörleri ile anti-amiloid monoklonal tedaviler bu alanda yeni araştırma konularıdır (31, 32). Bununla birlikte Alzheimer demansı, Alzheimer hastalığının beyinde meydana getirdiği nörodejeneratif değişiklikleri ifade ettiğinden çoğu zaman birbiri yerine kullanılmaktadır (5).

2.2.1. Alzheimer Hastalığı Tarihçesi

Senil bilişsel değişiklikler ve demans her çağda hem bilimin hem felsefenin merak unsuru olmuştur. Antik çağdan beri insanoğlu, yaşlılığın getirdiği bilgeliğe vurgu yapmaktadır. Galen'e göre yaşlanma olağan ve doğal bir süreçtir. Sopholeks'in dünyasında ise yaşlı insan sözleriyle rehberlik eden bilge kişidir. Aristoteles' e göre ise, "*hastalık erken başlayan yaşlılık, yaşlılık doğal bir hastalık*" tır. Çoğu kaynak demansın, sekizinci yüzyılın sonuna dek ayrı bir zihinsel hastalık olarak görülmediğini kaydetmektedir. Diğer taraftan yirminci yüzyıla kadar Avrupa'da ortalama yaşam süresi 50 yıl ile sınırlı iken, günümüzde bu sürenin 80'li yaşlara dek uzaması, demansı aydınlatmaya yönelik ihtiyacı her geçen gün arttırmaktadır (33, 34).

Alzheimer'ın nörodejeneratif hastalık olarak keşfi, Alman nörolog Dr. Alois Alzheimer'ın 51 yaşındaki kadın hastası Auguste Deter'de fark ettiği bellek, lisan ve oryantasyon bozuklukları, halüsinasyonlar ve kişilik bozuklukları üzerine olmuştur. Dr. Alzheimer, hastasını "presenil demans" ön tanısı ile takip etmiştir. Auguste'nin 1906'da ölümünün ardından Dr. Alzheimer, ailenin iznini alarak, Auguste'nin beynini inceleme imkanı bulmuştur. Otopside serebral korteksin gümüş tuzlarıyla boyamasında nöron içi ve nöronlar arası anormal birikimleri ortaya koymuştur. Bu bulgularını ayırt edici özellikler olarak tanıttığı makalesiyle 1907'de çığır açmıştır. Meslektaşı Emil Krapelin, 1910'da Dr. Alzheimer'ın onuruna hastalığa değerli

araştırmacının ismini vermiştir. 1963'te Robert Terry ve Michael Kidd AH'li iki hastanın beyin biyopsilerini elektron mikroskobunda inceleyerek serebral NFY'leri göstermiştir. Gelişmeler, Aβ plaklarının varlığını gösteren diğer araştırmacıların keşifleriyle devam etmiştir (19, 33).

2.2.2. Epidemiyoloji

Özellikle az ve orta gelirli ülkelerde daha fazla artış görülmekle birlikte, 2050 yılında dünya çapında Alzheimer hastalarının sayısının yaklaşık 152 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (7). ABD verilerine göre ≥65 yaş Amerikalı nüfusun 12.73 milyon olacağı tahmin edilmektedir. ABD için bu dağılımın 65-74 yaş aralığı için yaklaşık 2.11 milyon iken; 75-84 yaş aralığında 4.24 milyon ve ≥85 yaş için 6.38 milyon olacağı öngörülmektedir. Ayrıca bu tahminler popülasyonun ırk ve etnik yapısına göre çeşitlilik göstermektedir (5, 35). ABD'de AH hastalarının neredeyse üçte ikisi kadınlardan oluşmaktadır ve bu da 6.7 milyon ≥65 yaş üzeri AH hastasının 4.7 milyonunun kadınlardan oluştuğunu ortaya koymaktadır (5). Bu durumun akla gelen ilk nedeni, kadınlarda beklenen yaşam süresinin erkeklerden uzun oluşudur. Çünkü uzamış yaşam süresi, AD için önde gelen risk faktörü olarak kabul edilir. AH'den sorumlu genetik faktörlerden en iyi bilineni olan APOE-ε4'ün, kadınlarda gözlemlenen nörodejenerasyon ile daha güçlü ilişkiye sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (36). Buna karşılık APOE-ε4'ün östrojene olan etkisi henüz net olarak anlaşılmış değildir. Bunun yanı sıra kromozomal ve hormonal farklılıklar, eğitim düzeyi, meslek hayatına katılım gibi sosyokültürel yapılanmalar da bu farklılığın nedenleri gibi görünmektedir (5, 36).

Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (Early-Onset Form of Alzheimer Disease, EOAD), 65 yaş altında; Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (Late-Onset Form of Alzheimer Disease, LOAD) 65 yaş üzerinde tanı alan hastaları ifade etmektedir (37, 38).

2.2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı için risk faktörleri oldukça fazlayken bunlar arasında en çok suçlananları ileri yaş başta olmak üzere APOE-ε4 aleli ve aile öyküsüdür. ABD verilerine göre 65-74 yaş arası popülasyonun %5'inde, 75-84 yaş

arası yaklaşık yedide birinde ve hatta 85 yaş üzeri popülasyonun neredeyse üçte birinde AH mevcuttur. Bu durum ileri yaşın, önde gelen risk faktörü olarak kabul edilmesini mantıklı kılmaktadır (5).

Aile öyküsüne bakıldığında özellikle birinci derece akrabalarında AH olan bireylerde yüksek risk söz konusudur (5). 2087 hastanın dahil edildiği çalışma, 80 yaş altında tanı almış demanslı bir ebeveyne sahip olmanın, APOE-ε4 genetik risk faktöründen bağımsız olarak demans riskini artırdığını ortaya koymuştur. Bu durum muhtemelen küçük damar hastalıkları ve serebral hipoperfüzyondan kaynaklanıyor olabilir (39). Aile öyküsünün önemi hem genetik geçişle hem de sağlıklı gıdaya erişim ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının ortak oluşu ile açıklanabilir (5).

Alzheimer demansı için değiştirilebilir birtakım risk faktörleri mevcuttur. Bunlar arasında oksijen ve glikozdan zengin kanın beyne ulaşmasını engelleyen kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve hipertansiyon, azalmış fiziksel aktivite, aşırı sigara ve alkol kullanımı, önerilen Akdeniz tipi ve ketojenik diyet aksine beslenme alışkanlıkları, kişinin düşük eğitim seviyesine ve sosyokültürel yapıya sahip oluşu ve travmatik beyin hasarı yer almaktadır (5). Araştırmalar, 500 milyondan fazla doğrulanmış tanıyla dünyayı kasıp kavuran COVID-19 salgınının, hastalarda Merkezi Sinir Sistemi(MSS)'yi etkileyen sistemik inflamasyon ile bilişsel bozukluk ve nörodejenerasyona sebep olduğunu göstermiştir. Bu durum ilerleyen süreçte AH gelişimi için yüksek risk teşkil ediyor gibi görünmektedir (40).

Açıklanan onlarca genetik ve epigenetik risk faktörünün yankıları sürerken, AH riskini azaltmaya yönelik araştırmalar da önem kazanmıştır. Lanset Komisyonu'nun Demansın Önlenmesi, Müdahalesi ve Bakımı 2020 Raporu'na göre; günlük yaşamda fiziksel aktivitenin yanı sıra hastayı, hafıza egzersizleri ve oryantasyonu sağlayan aktiviteler dahil olmak üzere bilişsel ve sosyal olarak zinde tutan egzersizlere de yer vermek AH'nin biyoenerjetik doğası gereği hastalıktan korunmada değerli bulunmuştur (5, 41, 42). Bunlar ayrıca ajite, depresif ve saldırgan olmak gibi psikolojik ve davranışsal bozukluklar ile uyku problemlerine ait riskleri de azaltmaya faydalı bulunmuştur (43). Beslenmede ketojenik diyet ve Akdeniz diyeti gibi alışkanlıkları benimsemek önerilmektedir. İlginçtir ki çalışmalar bir bitkisel ürün olan Ginkgo biloba özütünün, antioksidan özelliği ile bellek

korunmasında ve anti-amiloid agregasyonu etkisiyle patogenez üzerine etkili olduğunu göstermiştir (44-46).

2.2.3.1. Genetik risk faktörleri

AH patogenezinden sorumlu tutulan genetik üzerine literatür gün geçtikçe zenginleşmektedir. Her ne kadar 2022 yılında yapılan kapsamlı çalışma AH için yeni keşfedilen otuz bir genden daha bahsetse de APOE-ε4 LOAD için en riskli gen olma özelliğini koruyor gibi görünmektedir (47). Bu yönüyle APOE-ε4 aleli ve buna karşılık gelen protein ürünü ApoE-ε4; tedavi yaklaşımlarında AH için kilit noktalardan kabul edilmektedir.

Apolipoprotein E (APOE) temelde beyinde lipit homeostasisinde görevli, beynin en yaygın lipoproteinidir. Lipit akışı ile yağların endositozunda önemli mekanizmalarda yer almaktadır. Glial hücreler tarafından üretirilir. Lipoprotein reseptör ailesinde çeşitli reseptörlerle etkileşime girmektedir. Aynı zamanda amiloid-β (Aβ) peptidine de bağlanmaktadır. Spesifik APOE fragmanlarının Aβ plaklarıyla, tau hiperfosforilasyonu sonucu oluşan NFY'lerle ve neticede nörodejenerasyonun başlangıcı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. APOE izoformlarının AH patogenezine katkısı değişken olup yaygın görüş beyindeki Aβ peptitlerin agregasyonunu ve temizlenmesini etkileyerek işleyişi bozduğu lehinedir. Sonuçta lipit taşınması ve hemostasisinin; hücre sinyal trafiği, sinaptik plastisite, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon üzerine etkileri olduğu kabul edilmektedir (48). APOE-ε4 aleli, bozulmuş sinaptik plastisite ve dendritik uzantı kaybı sonucu hipokampal atrofi ile de ilişkili bulunmuştur. Bu da PET çalışmalarında kendini APOE-ε4 taşıyıcılarında bölgesel beyin glikoz metabolizmasında azalmalarla göstermektedir. Aynı şekilde, AH'li hastalardan APOE-ε4 aleli taşıyanlarda, taşımayanlara göre daha belirgin nöroinflamasyon olduğu raporlanmıştır (49). Bu anlamda APOE alellerini ve reseptörlerini anlamak, genetik temelli yeni tedavi yaklaşımlarına, doğruluğu yüksek tanısal/prognostik belirteçlere ve anatomik/fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine yol gösterici olacaktır.

Apolipoprotein E, çoklu nükleotid hedef tekrarlarıyla kodlanan, α-helikal yapılardan oluşmaktadır. Polimorfiktir ve üç ana aleli mevcuttur: ε4, ε3 ve ε2. Çeşitli etnik kökenlerde de dağılımı heterojen bulunmuştur. Bunlardan dünya çapında

yaygın olanı ε3 olup hastalık için nötr kabul edilmektedir. ε4 aleli bilinen en güçlü LOAD hastalığından sorumlu genetik faktör iken, aksine ε2 aleli ise AH için koruyucu alel olarak bilinmektedir (5, 50). Yapılan genetik çalışmalar APOE-ε4 geninden bir alel taşıyan kişilerde AH riskinin yaklaşık üç kat, iki alel taşıyanlarda ise on iki kat kadar arttırdığını göstermiştir. Belki daha da önemlisi, AH hastalarının yarısından fazlasında eksprese olan APOE-ε4 geni, sporadik AH için de en yaygın risk teşkil eden gen olarak bulunmuştur (49).

APOE'nin Aβ plaklarda ve NFY'lerde depolandığı ve bu depositlerin APOE-ε4 aleli taşıyan AH hastalarında, diğer alellerini taşıyanlara kıyasla daha yaygın olduğu rapor edilmiştir (49). Ayrıca, fibriler Aβ agregatlarının görüntülemede kullanıldığı ^{18}F-florbetaben PET çalışması, APOE-ε4 taşıyıcılarında daha yüksek Aβ birikimi olduğunu ortaya koymuştur (51).

Son yıllarda genom teknolojisinde izlenen ilerlemeler, özellikle LOAD için genomik temelleri anlamamıza yardımcı olmaktadır. AH'den sorumlu yeni gen adayları bulmaya yönelik bir dizi çalışmayı içeren Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları [Genome Wide Association Studies, (GWASs)] nöropatolojiyi anlamamız için Tek Nükleotid Polimorfizmi [Single Nucleotide Polymorphism (SNP)]'ne odaklanmıştır. AH'ye yatkınlığa sebep olan gen lokusları öncelikle üç yolağa ait bulunmuştur: immün yanıt/inflamasyon, lipit metabolizması ve hücre trafiği/endositoz (Tablo 3). Örneğin TREM2/TREML2, immün sistem ve inflamasyon yolağında; APOE lipit metabolizması yolağında; EPHA1 hücre trafiği ve endositoz yolağında görev almaktadır. MS4A4A/MS4A6E, SORL1, ABC7A, BIN1 VE PTK2B gibi çeşitli genler birden fazla yolakta görev alarak AH patogenezinde rol almaktadır. TREM2 doğal immün sisteminde görevli, Ig süper ailesinden bir reseptördür. Mikroglia, dendritik hücre, makrofaj ve osteoklastlarda eksprese olmaktadır. Hipokampüs ve nörodejeneratif süreçten etkilenen diğer kortikal bölgelerde de düşük düzeyde eksprese olduğu gösterilen PLD3'ün yıkımı ise hücre dışı Aβ42 ve Aβ40 seviyelerinde önemli artışa yol açmaktadır. Amilodojenik bölünmeye yol açan mekanizmalardan bir diğeri de; α-sekretazı kodlayan ADAM10 gen mutasyonudur ve neticede mutasyon plak birikiminde artış ile sonuçlanmaktadır (52).

Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı genetiğini araştırmaya yönelik genetik bağlantı çalışmaları otozomal dominant kalıtım gösteren amiloid öncü proteini (Amyloid Precursor Protein: APP), pre-senilin 1 (PSEN1) ve pre-senilin 2 (PSEN2) genlerine ışık tutmuştur. APP, α-sekretaz ve γ-sekretaz'la protelize olup amilojenik olmayan fragmantasyonlara ayrılarak temizlenmektedir. "Amiloid kaskadı" yolağında ise β-sekretaz ve γ-sekretazla amilojenik Aβ40 ve Aβ42 fragmantasyonlarına ayrılarak birikmektedir. EOAD'lilerin yaklaşık %14'ünden APP'de gelişen baskın mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (52). İlginçtir ki, Down Sendromu (Trizomi 21) tanılı bireylerde EOAD riskinde artış gözlemlenmiştir. Bu durum muhtemelen Down Sendromlu bireylerde, 21. kromozomda yer alan APP geninin fazladan bir kopyasının daha oluşundan kaynaklanıyor olabilir (53).

Tablo 3. Alzheimer hastalığında genetik yolaklar (52)

Yolak	**Gen**
Amiloid yolağı	APOE, SORL1, CLU, CR1, PICALM, BIN1, ABCA7, CASS4, PLD3
İmmün sistem/inflamasyon	CLU, CR1, EPHA1, ABCA7, MS4A4A/MS4A6E, CD33, CD2AP, HLA-DRB5/DRB1, INPP5D, MEF2C, TREM2/TREML2
Lipit taşınması ve metabolizması	APOE, CLU, ABCA7, SORL1
Sinaptik hücre işlevleri/endositozis	CLU, PICALM, BIN1, EPHA1, MS4A4A/MS4A6E, CD33, CD2AP, PTK2B, SORL1, SLC24A4/RIN3, MEF2C
Tau patolojisi	BIN1, CASS4, FERMT2
Hücre göçü	PTK2B
Hipokampal sinaptik işlevler	MEF2C, PTK2B
Hücre iskeleti işlevleri ve aksonal taşıma	CELF1, NME8, CASS4
Mikroglia ve miyeloid hücre işlevleri	INPPD5

2.2.3.2. Nöropatoloji

2.2.3.2.1. Makroskopi

AH'nin altın standart tanısı patolojidir (54, 55). Makroskopide kortikal multimodal asosiasyon alanında ve limbik sistemde atrofi kendini göstermektedir. Temporal bölgede atrofi, sulkuslarda genişleme beklenirken birincil motor ve sensorimotor bölgenin korunduğu kabul edilmektedir. Özellikle posterior singulat girusta ve prekuneusta atrofi izlenebilmektedir. Lateral ventrikülün hacmi artarken beynin ağırlığında azalma beklenmektedir. AH'de tipik olan medial kampal atrofi aslında hipokampus ve amigdalaya denk gelmektedir. Ancak hipokampal atrofi senil değişiklikler arasında da sayılabilmektedir. AH'de izlenen bir diğer önemli makroskopik değişiklik, locus ceruleusta nöromelanin birikmesidir. Bu makroskopik özellikler AH'ye özgü değildir ancak diğer nörodejeneratif hastalıkların kendine özgü özellikleri olmadığında AH yönünden destekleyici olabilmektedir (54, 55).

2.2.3.2.2. Mikroskopi

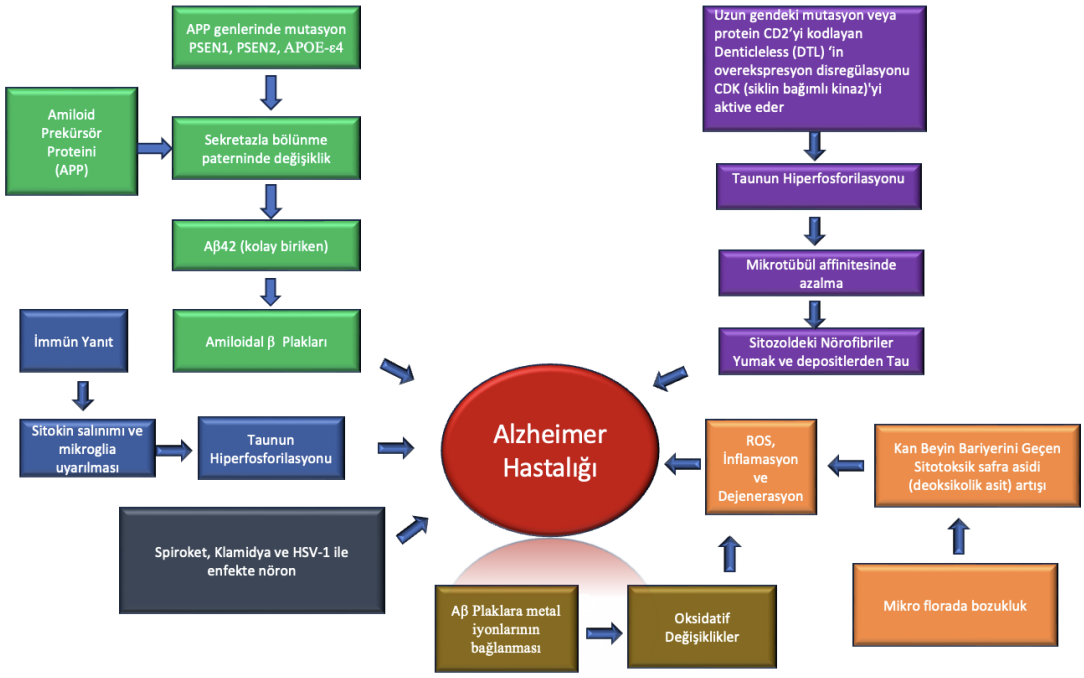
Alzheimer hastalığı nöropatogenezi ilk olarak 1901 yılında Dr. Alois Alzheimer tarafından açıklanmıştır (33). AH'nin kesin tanısı, mikroskopide nöropatolojinin ilgili beyin bölgelerinde boyama yöntemleri ile koyulmaktadır (54-56). AH nöropatolojisinde esasen iki önemli patolojik bulgu mevcuttur: Aβ42 oluşturan hücre dışı amiloid plaklar ve hiperfosforile tau proteinlerinden oluşan, hücre dışı NFY'ler. Oluşan proteinler nöronlar arasındaki bağlantıyı bozarak nöron ölümünü ve atrofiyi tetiklemektedir (29) (Şekil 1 ve 2).

Aβ plağı (*Amiloid Plaklar/Nöritik Plaklar),* hücre dışında biriken Aβ peptitlerinden oluşur. APP; α, β ve γ-sekretaz ile bölünmektedir. APP normal yolakta α-sekretaz ve γ-sekretaz ile ayrılmaktadır. α-sekretaz ile ayrılınca oluşan APPs-α, nöronlar için koruyucu olup plastisite, öğrenme ve hafıza üzerinde etkilidir. APP, β-sekretaz ve γ-sekretaz ile ayrılırsa amiloidojenik birikimler oluşmaktadır. Daha az toksik olan Aβ40 ve kolayca birikip plak oluşturan, ciddi nörotoksik Aβ42 oligomerleri meydana gelmektedir. Aβ40/Aβ42 birikimi iyon kanallarında blokaja ve iyon dengesizliklerine, mitokondriyal oksidatif strese ve glikoz dengesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Sonuçta mikroglia aktivasyonu ile sitokin salınımı

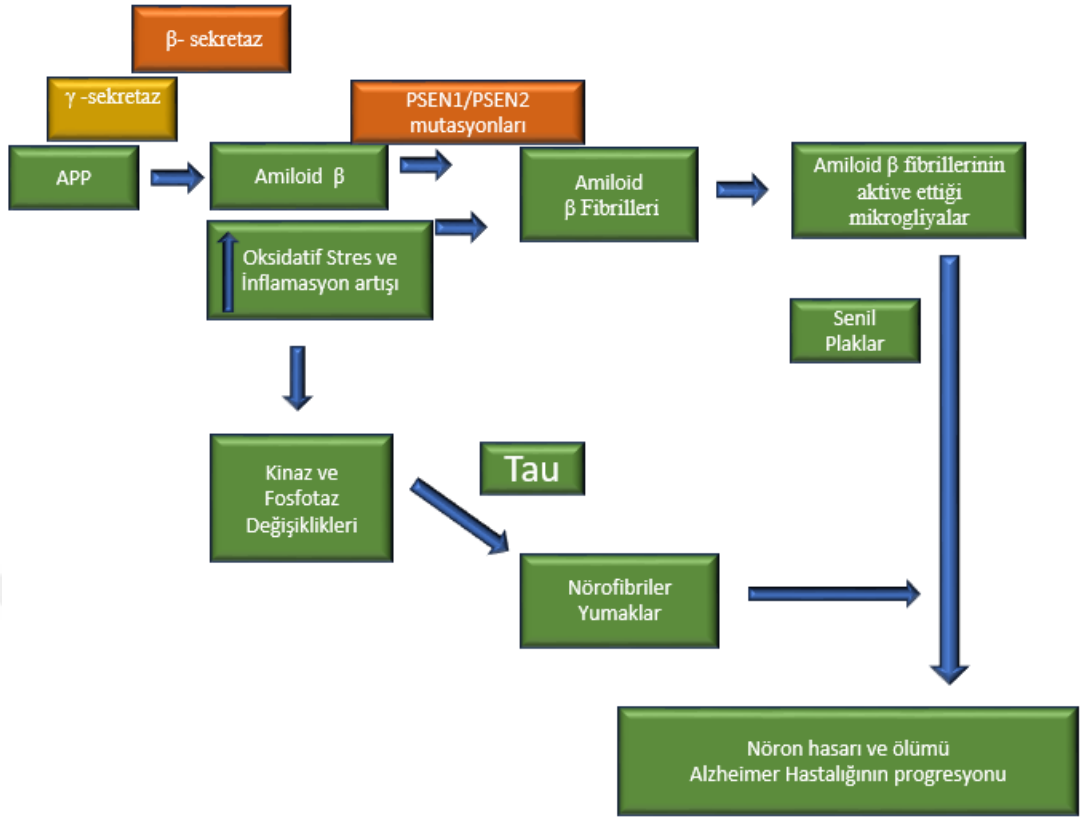
gelişir. Böylelikle inflamasyon ve immün yanıt tetiği çekilmiş olur. Neticede nöronal denge bozulur ve nöron ölümleri gelişir. BACE 1 (β bölgesi APP'yi parçalayan enzim) β-sekretaz ile ilişkili bulunmuştur (19, 29).

Nörofibriler Yumaklar (NFY): Tau (tubulin associated unit, tübülin ilişkili ünite) (τ), hücre iskeleti elemanı olan mikrotübüllerin polimerizasyon ve stabilizasyonunda görevli nöronal proteindir. Tau gen mutasyonu veya CDK5 (sikline bağımlı kinaz-5) gibi kinaz/fosfataz etkinliği bozulunca tau proteinleri hiperfosforilasyona uğramaktadır. Hiperfosforile taunun mikrotübüle bağlanma affinitesi düşüktür. Bağlanmanın olmaması sitozolde NFY'leri oluşmasıyla sonuçlanmaktadır. NFY'ler hücre yapısında bozulmanın yanı sıra sinaptik iletim ve aksonal taşımada bozukluklara sebep olmaktadır (29).

Mikroglia hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2: Miyeloid hücrelerinde Eksprese Edilen Tetikleyici Reseptör 2) reseptörü nöronal atıkların fagositozunda görev almaktadır. Mikroglialar normalde reseptör bağlanmasını takiben, Aβ oligomerleri ve NFY fibrillerini endositozla elimine etmektedir. TREM2 mutasyonlarında MSS'den Aβ'nın klirensi azalmaktadır ve sonuçta AH riski artmaktadır (57).



Şekil 1. Alzheimer hastalığında patogenez mekanizmaları (Kaynak (29)'dan uyarlanmıştır.)



Şekil 2. Alzheimer hastalığının nörodejeneratif süreçleri (Kaynak (19)'dan uyarlanmıştır.)

Şekil Açıklamaları: Kısaltmalar: APP, Amiloid Öncü Proteini (Amyloid Precursor Protein); PSEN1, Pre-senilin 1; PSEN2, Pre-senilin 2.

2.2.3.3. Alzheimer hastalığı alt tipleri

Alzheimer hastalığında nörodejenerasyonun heterojen olması nedeniyle üç alt tip tanımlamak mümkün olmuştur: "Tipik/Klasik", "Limbik baskın" ve "Kortikal baskın". AH alt tiplerinden en yaygın olanı "Tipik" olup; FDG-PET'te posterior temporo-parietal hipometabolizma ile karakterizedir (20, 58, 59). "Limbik baskın" grupta hipometabolizma en belirgin hipokampal alan ve özellikle inferiorda belirgin olmak üzere medial temporal alandadır. Ek olarak frontal kortikal alanda da tutulum gözlenmiştir. Bu grubu daha ileri yaş hastalar oluşturmaktadır. "Kortikal baskın" alt tipteki hipometabolizma modeli kabaca "tipik" alt tipe benzese de, frontal kortekste ve medial temporal lobda izlenen tutulum daha belirgindir. Bu alt tipi nispeten genç hastalar oluşturmaktadır ve hafıza bozukluğuna ek olarak yürütücü işlevlerde de bozulmalar tabloya eşlik etmektedir (20, 58, 59).

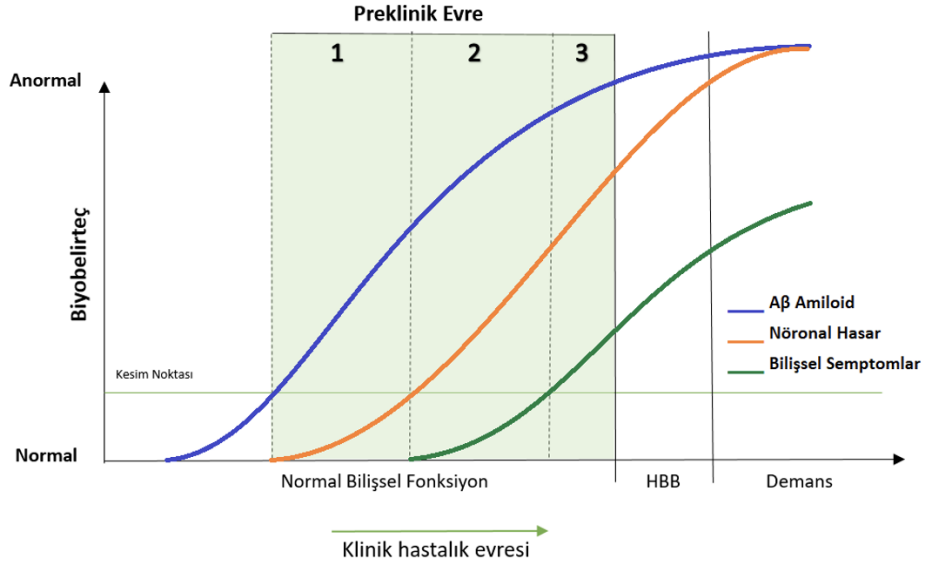
2.2.3.4. Alzheimer hastalığı tanı kriterleri

Alzheimer hastalığının kesin tanısı patolojik tanıdır (54-56). Patolojik tanının zor olması nedeniyle klinisyene pratikte yol göstermeye yarayan, dünya çapında kriterler tanımlanmıştır. AH konusunda zenginleşen literatür, kriterlerin güncellenmesini beraberinde getirmektedir. Bununla birlikte kriterlerin geliştirilmesini sağlamak ve tanıda duyarlılığını, özgüllüğünü, doğruluğunu arttırmaya yönelik çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Birliği [The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA)]'nin 2011'de açıkladığı yeni kriterler, erken epizodik hafıza bozukluğu ile gelen hastanın etyolojisi araştırılırken yapısal/moleküler görüntüleme ve BOS'ta amiloid β veya tau proteinlerinin analizi arasında en az bir veya daha fazla anormal biyobelirteç bulunması gerektiğini şart koşmaktadır (22-24, 60). Böylelikle NIA-AA çalışma grupları tarafından önerilen kılavuzlar, otopside doğrulanan nöropatolojik hastalığın yerine, hastalarda tipik bilişsel ve davranışsal bozuklukların klinik belirti ve bulgularla değerlendirilmesini sağlamaya yaramaktadır. Modelleme, preklinik evreden, şiddetli demansa dek ilerleyen AH'nin, sürekliliğine odaklanılarak temellendirilmiştir. Böylece biyobelirteçler bu süreklilik boyunca farklı aşamalarda ve değişen oranlarda tanıya yardımcı olmaktadır (61).

2.2.3.4.1. NIA-AA Alzheimer hastalığının klinik tanı kriterleri

1984 yılında, Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü ve Alzheimer Hastalığı ve İlgili Bozukluklar Derneği [National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)] çalışma grubu AH tanı kriterlerini açıklamıştır. Ancak gelişen literatür ışığında, 2011'de NIA-AA AH tanısı için rehber niteliğinde yeni kriterler belirlemiştir. İki grup kriter arasındaki farklardan ilki; biyobelirteçlerin tanıya dahil ediliyor olmasıdır. Böylelikle AH patofizyolojisi ve bunun kliniğe yansıması arasındaki ilişki daha güçlü anlam kazanmıştır. İkinci fark ise, hastalık evrelerinin kriterlerde belirtiliyor olmasıdır. NIA-AA kriterlerine göre AH üç evrede incelenebilir: 1-) preklinik (presemptomatik) AH; 2-) AH'ye bağlı HBB; (3) AH'ye bağlı demans (Alzheimer demansı). Preklinik evrede; önerilerin klinik anlamı yoktur ve araştırma amaçlıdır, kriterler çoğunlukla

biyobelirteçlere yönelmiştir. HBB'de patolojiye yönelik biyobelirteçlerin yanı sıra erken bulgular öne çıkmaktadır. Demans evresi için; Olası (Possible) ve Muhtemel (Probable) Alzheimer demans kriterleri biyobelirteçleri içerir ve kapsamlanır. Çoğu zaman ayrım zor olsa da, biyobelirteçlerdeki her gelişme tanı kriterlerini kuvvetlendirecek ve klinisyene yardımcı olacak potansiyele sahiptir (60, 62-65).



Şekil 3. Alzheimer hastalığında biyobelirteç modellemesi (Kaynak (66, 67)'ten uyarlanmıştır.)

Şekil Açıklaması: Kısaltmalar: HBB, Hafif Bilişsel Bozukluk. Alzheimer hastalığında kullanımı önerilen biyobelirteçlerin, aşamalara göre fizyopatolojiyi yansıtma potansiyelleri şematize edilmiştir.

Şekil 3, hipoteze göre AH biyobelirteçlerinin kullanım potansiyelinin modellemesidir. Yatay eksen klinik aşamaları, dikey eksen maksimum normalden maksimum anormale ölçeklendirmeyi göstermektedir. Mavi eğri, Aβ amiloidi yansıtan amiloid PET görüntüleme; turuncu eğri, nöron hasarını işaret eden FDG-PET görüntülemede azalmış metabolizma veya MRG'de atrofi; yeşil eğri, bilişsel bulgularda gerilemeyi işaret eden bilişsel testleri simgelemektedir (66, 67). Görselde önemli noktalardan biri; biyobelirteçlerin doğrusal olmayıp sigmoidal eğilim göstermesidir.

Preklinik evre; önemli ve tespiti nispeten kolay semptomların başlangıcından öncesindeki süreci ifade etmektedir (61). İlk aşamada serebrovasküler amiloidoz sonucu β amiloid belirteçleri gelişmektedir, amiloid PET görüntülemede serebral amiloid birikimi ve BOS'ta aβ42 seviyelerinde azalma beklenmektedir. Amiloid-β

PET görüntüleme ve BOS Aβ42 seviyesi her zaman korele olmayıp, hafıza bozukluğu kliniğiyle gelen hastaların %20'sinde uyumsuzluk raporlanmıştır. Bu durum muhtemelen birbirinden farklı hasta klinikleriyle açıklanabilir. APOE-ε4 taşıyıcılığının ve şiddetli hafıza problemlerinin BOS amiloid ile güçlü korele olduğu ve BOS amiloidin hastalığın daha erken aşamalarında duyarlı olduğu saptanmıştır. Pozitif PET görüntülemenin ise AH patolojisi için BOS fosforile (p-tau)'dan daha spesifik olduğu belirtilmiştir (68). Birikim ile klinik belirtiler arasında net olmamakla birlikte kabaca on yıl kadar bir süre olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte bu sürecin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Anormal protein birikimi model için yeterli görülmez, süreci nörodejenerasyonun takip etmesi gerekmektedir. İkinci aşamada BOS'ta amiloidoz ve nöronal hasar belirteçleri FDG-PET/BT'de hipometabolizma ve fonksiyonel MRG ile gösterilebilmektedir. Nöron kaybı zamanla yapısal MRG'de kortikal atrofi ile kendini gösterebilmektedir. Serebral amiloidoz sonrası kişinin bilişsel fonksiyonlarında minimal gerileme tespit edilebilmektedir (60, 62).

Hafif Bilişsel Bozukluk, hastanın yaşından, eğitim ve sosyokültürel düzeyinden beklenmeyen ölçüde bilişsel değişikliklerinin ve bellek bozukluğunun görüldüğü dönemdir (Tablo 4). Saptanması çoğu zaman güçtür. Semptomlar hastanın giyinme, beslenme ve kişisel bakımına özen gösterme benzeri GYA'larını engellemeyecek kadar hafif düzeydedir. HBB'nin belirgin demansa ilerleme riski yüksek olduğundan; HBB, Alzheimer demansı için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (59, 61, 69).

Hafif Bilişsel Bozukluk'u normal bilişsel fonksiyonlardan ve demanstan ayırmak zordur. Ayrıca, HBB birçok etyolojiden kaynaklanabildiğinden AH'ye bağlı HBB için ayırıcı tanı da önem kazanır. AH'ye bağlı HBB'de epizodik bellekte yani; görsel-uzaysal bilgiyi hemen sonra hatırlamada, yeni olanı öğrenme ve kaydetmede bozukluk beklenmektedir. Bunun dışında kişinin yaşı ve sosyoekonomik düzeyinden beklenmeyen ölçüde dil, dikkat, görsel-uzaysal beceriler gibi bilişsel işlevlerde de gerileme olabilmektedir. Uzmanlar her ne kadar hassasiyeti az da olsa, hastanın nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesini önermektedir. Bununla birlikte bellek kaybının görülmediği, Posterior Kortikal Atrofi (PCA) veya logopenik varyant Primer Progresif Afazi (lv-PPA) gibi atipik prezentasyonlar da göz önünde

bulundurulmalıdır (60, 64). Yapılan bir meta-analiz, BOS biyobelirteçlerinden fosforile tau (p-tau)'nun Alzheimer demansına ilerleyen HBB olgularını öngörmede yüksek performans gösterdiğini ortaya koymuştur, ancak AH'yi diğer demanslardan ayırmada yetersiz bulunmuştur (70).

Tablo 4. Alzheimer hastalığına bağlı Hafif Kognitif Bozukluk tablosu için klinik ve bilişsel değerlendirme kriterleri (64)

Klinik ve Bilişsel Kriterler	**AH patofizyolojik süreciyle uyumlu HBB etyolojisinin incelenmesi**
Hasta, bilgi veren kişi veya klinisyen tarafından bildirilen biliş değişikliğini yansıtan bilişsel kaygı (zamanla gerilemenin tarihsel veya gözlemlenmiş kanıtı)	Mümkünse bilişsel gerilemenin vasküler, travmatik ve tıbbi sebeplerini dışlayın
Tipik olarak hafıza kaybı dahil olmak üzere bir veya daha fazla bilişsel alanda bozulmanın nesnel kanıtı (birden fazla alanda bilişsel işlev düzeyini belirlemek için resmi veya başucu testleri)	Mümkün olduğunda bilişte longitudinal düşüşe dair kanıt sağlayın
Fonksiyonel yeteneklerde bağımsızlığın korunması	İlgiliyse AH genetik faktörleriyle tutarlı öyküyü belirtin
Demans olmaması	

Tablo Açıklamaları: HBB, Hafif Bilişsel Bozukluk, AH; Alzheimer hastalığı.

Tablo 5. Hafif Bilişsel Bozukluk tablosunun tespitinde biyobelirteçler (64)

Tanısal kategori	**AH etyolojisinde biyobelirteç olasılığı**	**Aβ (PET veya BOS)**	**Nöronal hasar (tau, FDG, yMRG)**
HBB- temel klinik kriterler	Bilgilendirici değil	Çelişkili/belirsiz/ denenmemiş	Çelişkili/belirsiz/ denenmemiş
AH'ye bağlı HBB— orta olasılık	Orta	Pozitif	Test edilmemiş
AH'ye bağlı HBB— orta olasılık	Orta	Test Edilmemiş	Pozitif
AH'ye bağlı HBB— en yüksek olasılık	Yüksek	Pozitif	Pozitif
HBB —olası değil AH nedeniyle	Düşük	Negatif	Negatif

Tablo Açıklaması: AH, Alzheimer Hastalığı; HBB, Hafif Bilişsel Bozukluk; Aβ, amiloid beta peptid; PET, Pozitron Emisyon Tomografi; BOS, Beyin Omurilik Sıvısı; FDG; Florodeoksiglukoz; yMRG; yapısal (structurel) Manyetik Rezonans Görüntüleme.

Biyobelirteçler HBB'nin AH kaynaklı etyolojiye dair geliştiğine yönelik değerlendirmede kullanılmaktadır. Orta olasılıkta; HBB klinik kriterleri vardır ancak amiloid belirteçleri veya nöronal hasar biyobelirteçlerinden biri pozitifken, diğeri test edilmemiştir. Yüksek olasılık durumunda her ikisi pozitiftir; olası değil grubunda ise her ikisi negatiftir (60, 64) (Tablo 5).

Alzheimer hastalığına bağlı demans (Alzheimer demans, AD)'nin HBB'den ayrımında, GYA'da anlamlı bozulma olup olmadığı araştırmalıdır ve bu yüzden önemli ölçüde klinisyen kararına bağlıdır. AD'den; AH'ye bağlı HBB ve LCD, FTD ve VD tablolarını ayırmak zordur. Özellikle "Muhtemel Alzheimer" grubu oldukça heterojen olup HBB grubunu içerebilir. Öncelikle klinisyen demans tablosu düşünmeli, ardından AD'ye yönelik kliniği araştırmalıdır. Kriterler aslen klinik bulgulardan dayanak almaktadır, bunun yanında biyobelirteçlerden destek almaktadır (63).

McKhann ve arkadaşlarının çalışma grubu, öncelikle demansı etyolojisinden ve şiddetinden bağımsız olarak tanımlamak için kriterler açıklamıştır (Tablo 6):

Tablo 6. National Institute on Aging-Alzheimer's Association'a göre demans kriterleri (65)

Demans tanısı bilişsel ve davranışsal bozuklukların varlığına dayanır:
1. İşyerinde veya genel aktivitelerde çalışabilme becerisini etkiler
2. Önceki işlevsellik ve performans düzeylerine göre düşüş vardır
3. Deliryum veya majör psikiyatrik bozuklukla açıklanamaz
4. Bilişsel bozukluk, (1) Hastadan ve hastayla ilgilenen bir kişiden öykü alınması ve (2) Başucu zihinsel durum muayenesi veya nöropsikolojik testlerden oluşan nesnel bir bilişsel değerlendirmenin birleşimi yoluyla tespit ve teşhis edilir. Rutin öykü ve yatak başı mental durum muayenesinin güvenilir bir tanı sağlayamadığı durumlarda nöropsikolojik testler yapılmalıdır.
5. Bilişsel veya davranışsal bozukluk aşağıdaki alanlardan en az ikisini içermektedir:
a. Yeni bilgi edinme ve hatırlama yeteneğinde bozulma (tekrarlayan sorular/konuşmalar, kişisel eşyaların yanlış yerleştirilmesi, etkinliklerin/randevuların unutulması, tanıdık rotada kaybolmak)
b. Muhakeme yeteneğinde ve karmaşık görevlerin yerine getirilmesinde bozukluk, muhakeme yeteneğinin zayıflaması (güvenlik risklerinin zayıf anlaşılması, finansmanın yönetilememesi, karar verme yeteneğinin zayıf olması, karmaşık veya sıralı faaliyetlerin planlanaması)
c. Görsel-uzaysal yeteneklerde bozulma (yüzleri veya ortak nesneleri tanıyamama, doğrudan görüş alanındaki nesneleri bulamama, basit aletleri kullanamama, giysileri vücuda göre yönlendirememe)
d. Dil işlevlerindeki bozulma (konuşma, okuma, yazma) (konuşurken ortak kelimeleri düşünmede zorluk, tereddütler; konuşma, yazım ve yazma hataları)
e. Kişilik, davranış veya tavırlardaki değişiklikler (ajitasyon, bozulmuş motivasyon, insiyatif, ilgisizlik, dürtü kaybı, sosyal geri çekilme, önceki faaliyetlere olan ilginin azalması, empati kaybı gibi karakteristik olmayan ruh hali dalgalanmaları, kompulsif veya takıntılı davranışlar, sosyal olarak kabul edilemez davranışlar)

Demans tablolarının %60-80'inden sorumlu olduğu düşünülen Alzheimer demansı (6) için ise NIA-AA kriterlerine göre klinikte üç kesinlik düzeyi sunulmuştur: Muhtemel (Probable) AD, Olası (Possible) AD ve AD patofizyolojik sürecinin kanıtıyla birlikte Muhtemel (Probable) veya Olası (Possible) AD. Üçüncü evre araştırma amaçlıdır (65) (Tablo 7, 8 ve 9).

Muhtemel (Probable) Alzheimer demansı:

Tablo 7. National Institute on Aging-Alzheimer's Association'a göre Muhtemel (Probable) Alzheimer demans kriterleri (65)

Demans kriterlerine ek olarak şunları içerir:
A. Sinsi başlangıç. Semptomlar saatler veya günler içinde aniden değil, aylar, yıllar boyunca kademeli olarak başlar
B. Bilişsel kötüleşmenin rapora göre net bir geçmişi veya gözlemi
C. Başlangıçta ve en belirgin bilişsel eksiklikler şunlardır: Öyküde ve muayenede aşağıdaki kategorilerden birinde açıkça görülmektedir.
a. Amnestik sunum: En yaygın olanıdır. AH demansının sendromik sunumu. Eksiklikler arasında öğrenme ve yakın zamanda öğrenilen bilgilerin hatırlanmasındaki bozulma da bulunmalıdır. Metinde daha önce tanımlandığı gibi, en az bir başka bilişsel alanda da bilişsel işlev bozukluğunun kanıtı bulunmalıdır.
b. Amnestik olmayan sunumlar: Dil sunumu: En belirgin eksiklikler kelime bulmadadır, ancak diğer bilişsel alanlarda da eksiklikler mevcut olmalıdır. Görsel-uzaysal sunum: En belirgin eksiklikler, nesne agnozisi, bozulmuş yüz tanıma, simultanagnozi ve aleksi dahil olmak üzere uzaysal biliştedir. Diğer bilişsel alanlarda eksiklikler mevcut olmalıdır. Yürütme işlev bozukluğu: En belirgin eksiklikler mantıklı düşünme, muhakeme ve problem çözmede bozulmadır. Diğer bilişsel alanlarda eksiklikler mevcut olmalıdır.
D. Muhtemel AH demans tanısı, aşağıdakilerle tanımlanan ciddi eşlik eden serebrovasküler hastalık kanıtı olduğunda uygulanmamalıdır:
(a) Bilişsel bozukluğun başlangıcı veya kötüleşmesiyle geçici olarak ilişkili bir felç öyküsü veya çoklu/yaygın enfarktüslerin ya da ciddi beyaz cevher hiperintensitesi yükünün varlığı veya (b) Demansın kendisi dışında Lewy cisimcikli demansın temel özellikleri veya (c) Davranışsal değişken frontotemporal demansın belirgin özellikleri veya (d) Anlamsal değişken primer ilerleyici afazinin veya akıcı olmayan/agramatik değişken birincil ilerleyici afazinin belirgin özellikleri veya (e) Eş zamanlı, aktif bir nörolojik hastalığa veya nörolojik olmayan tıbbi bir komorbiditeye veya biliş üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilecek ilaç kullanımına dair kanıtlar.

Muhtemel (Probable) AH demansı temel klinik kriterlerini karşılayan kişilerde nöropsikolojik değerlendirme ve bilişsel testler gibi belgelenmiş bilişsel düşüş kriterleri,

kesinliği arttırmaya yöneliktir. Ayrıca APP, PSEN1, PSEN2 gibi genlerin tespiti kesinliği arttırmaktadır (65) (Tablo 7).

Alzheimer hastalığı patofizyolojisi ile ilgili kanıtı olan Muhtemel (Probable) Alzheimer demansı:

Beyin Aβ protein birikiminin biyobelirteçleri; düşük BOS Aβ42 ve pozitif PET amiloid görüntüleme iken nörodejenerasyon belirteçleri; BOS'ta toplam tau (t-tau) veya fosforile tau (p-tau) yüksekliği, FDG-PET'te temporo-parietal kortekste FDG tutulumunun azalması; MRG'de medial, bazal ve lateral temporal lobda ve medial parietal kortekste atrofi gözlemlenmesidir (65).

Muhtemel (Probable) AD temel klinik kriterleri biyobelirteç kanıtlarıyla korele edildiğinde, AD patofizyolojisine dair kesinlik artmaktadır. Biyobelirteç sonuçları temelde pozitif /negatif /belirsiz olarak üçe ayrılmaktadır (65) (Tablo 8).

Tablo 8. Biyobelirteçleri içeren Alzheimer demans kriterleri (60)

Tanı Kategorisi	AH etyolojisinde biyobelirteç olasılığı	Aβ (PET veya BOS)	Nöronal hasar (BOS tau, FDG PET, yMRG)
Muhtemel (Probable) Alzheimer Demansı			
Klinik kriterlere göre	Bilgilendirici değil	Kullanılamaz, çelişkili veya belirsiz	Kullanılamaz, çelişkili veya belirsiz
AH patofizyolojik sürecinin kanıtı ile	Orta	Mevcut değil veya belirsiz	Pozitif
	Orta	Pozitif	Mevcut değil veya belirsiz
	Yüksek	Pozitif	Pozitif
Olası (Possible) Alzheimer Demansı (Atipik klinik prezentasyon)			
Klinik kriterlere göre	Bilgilendirici değil	Kullanılamaz, çelişkili veya belirsiz	Kullanılamaz, çelişkili veya belirsiz
AH patofizyolojik sürecine ilişkin üç düzeyde kanıt ile	Yüksek ancak ikinci etiyolojiyi dışlamaz	Pozitif	Pozitif
AH'den kaynaklanmayan Demans	En düşük	Negatif	Negatif

Tablo Açıklamaları: Kısaltmalar: AH, Alzheimer hastalığı; Aβ amiloid-beta; PET, pozitron emisyon tomografisi; BOS, beyin omurilik sıvısı; FDG, Florodeoksiglikoz; yMRG, yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme.

Olası (Possible) Alzheimer demansı:

Olası (Possible) Alzheimer demansında temel klinik kriterleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Olası (Possible) Alzheimer demansında temel klinik kriterler (65)

Aşağıdaki paragraflarda belirtilen durumlardan herhangi birinde Olası AH demansı tanısı konmalıdır.
1. Atipik Seyir; AH demansı için bilişsel eksiklikler açısından temel klinik kriterleri karşılamaktadır, ancak aşağıdakiler de vardır;
- Ani bir bilişsel bozukluk başlangıcı
- Yetersiz klinik öykü
- İlerleyen bilişsel gerilemenin yetersiz belgelenmesi
2. Etiyolojik olarak karma sunum; AH demansı için tüm temel klinik kriterleri karşılamaktadır ancak aşağıdakiler de vardır;
(a) Kognitif bozukluğun başlangıcı veya kötüleşmesiyle geçici olarak ilişkili inme öyküsü ile tanımlanan eşlik eden serebrovasküler hastalık ya da çoklu/yaygın enfarktüslerin ya da ciddi beyaz cevher hiperintensitesi yükünün varlığı veya
(b) Demansın kendisi dışındaki Lewy Cisimcikli Demans özellikleri veya
(c) Biliş üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilecek başka bir nörolojik hastalığa veya nörolojik olmayan tıbbi bir komorbiditeye veya ilaç kullanımına dair kanıtlar

Tablo Açıklaması: Kısaltmalar: AH, Alzheimer hastalığı.

Alzheimer hastalığı patofizyolojisi ile ilgili kanıtı olan Olası (Possible) Alzheimer demansı:

Bu başlık ikinci bir patofizyolojik durumun da var olabileceğini ifade etmektedir. AH nöropatolojik kriterlerlerini ve/veya biyobelirteçleri içermesinin yanı sıra AH dışındaki demans kriterlerini de karşılayan tabloları ifade etmektedir (65).

Alzheimer demansı kriterlerine biyobelirteçlerin dahil edilmesi:

AH demansı temelde klinik tanıdır (54, 55). Tanıyı biyobelirteçlerle desteklemek için önce klinik kriterlerin karşılanması gerekmektedir. BOS biyobelirteçleri niceliksel, görüntüleme niceliksel ve nitelikseldir. Niteliksel biyobelirteç sonucu açıkça normal veya anormal; AH patofizyolojisinin varlığını ima eden "pozitif" veya yokluğunu ima eden "negatif" bulguları kesin olarak

belirtilmelidir. Yine de sonuçlar belirsiz olabilmektedir. Ayrıca demans tablolarını değerlendirmede kullanılan görüntü analizi yöntemlerinde sayısal veriler için standartlar eksiktir ve bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Teoride öncelikle Aβ patofizyolojisinin meydana gelişi ve bunu nörodejenerasyonun takip edişi hiyerarşik bir sıralamadır. FDG-PET pozitif ve tau (τ) negatif vaka gibi bazı durumlarda farklı biyobelirteçlerin kombinasyonu bazen bu hiyerarşiye uymayabilir. Biyobelirteç şeması, seçimi, kombinasyonu, önceliği, anlamlılığı ve popülasyonlar arası farklılıkları hakkında araştırmalar gereklidir (65) (Tablo 8).

Patofizyolojik olarak kanıtlanmış Alzheimer demansı:

AH demansı için klinik, bilişsel ve nöropatolojik incelemede AH patolojisinin pozitifliği durumudur (65).

Alzheimer hastalığına bağlı olması beklenmeyen demans (Dementia unlikely to be due to AD):

Alzheimer hastalığına bağlı olması beklenmeyen demans, Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Alzheimer hastalığına bağlı olması beklenmeyen demans kriterleri (65)

1. Alzheimer demansı için klinik kriterleri karşılamıyor.
2. a. Muhtemel veya Olası AH demansı için klinik kriterlerin karşılanmasına bakılmaksızın, HIV demansı, Huntington hastalığı demansı veya Alzheimer demansı ile nadiren örtüşen veya hiç örtüşmeyen diğerleri gibi alternatif bir tanı için yeterli kanıt vardır.
2. b. Olası Alzheimer demansı için klinik kriterlerin karşılanmasına bakılmaksızın, hem Aβ hem de nöronal hasar biyobelirteçleri negatiftir.

Tablo Açıklaması: Kısaltmalar: AH, Alzheimer hastalığı.

2.2.3.4.2. DSM-V ve IWG-2 tanı kriterleri

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) kriterleri nörodejeneratif demans tanısı için bellek bozukluğunu artık gerektirmemektedir (71). DSM-5 klinik bulgulara odaklı iken Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group-2, IWG-2), özellikle genç başlangıçlı ve atipik AH'yi teşhis etmeye odaklanmıştır (72) (Tablo 11).

Uluslararası Çalışma Grubu (IWG-2), AH tanısı için yeni kriterler açıklamıştır. IWG-2 grubu NIAA-AA'ya ek olarak; tipik AH için yeni teşhis algoritması sunmayı, AH preklinik tanı kriterlerini detaylandırmayı, atipik AH ve karma AH için teşhis algoritması oluşturmayı ve AH biyobelirteçlerini tanı ve ilerlemede ayırmayı amaçlamıştır (23).

Tablo 11. Alzheimer hastalığında klinik tanıya yol gösterici Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 ve International Working Group-2 tanı kriterleri (72)

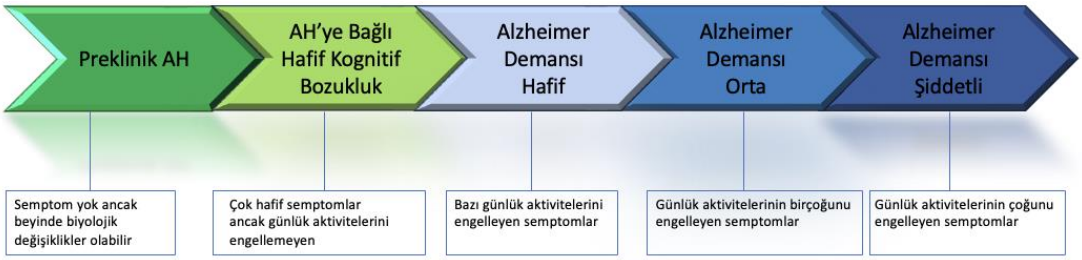
	Alzheimer Hastalığı
DSM-5	**Nedensel AH genetik mutasyonu veya aşağıdakilerin tümü:**
	– Hafıza ve öğrenmede gerileme artı bir diğer bilişsel alanda gerileme
	– Sürekli kademeli bilişsel gerileme
	– Karma etiyolojiye dair kanıtın yokluğu (nörodejeneratif veya serebrovasküler hastalık veya bilişsel gerilemeye katkıda bulunan diğer durumların yokluğu)
IWG-2	**Epizodik hafıza bozukluğu ve aşağıdakilerden biri:**
	– BOS'ta azalmış Aβ42 artı artan P-tau veya T-tau
	– Amiloid PET'te tutulum artışı
	– Otozomal dominant mutasyon varlığı
	İstisnalar arasında serebrovasküler hastalık ve LCD belirti ve semptomları yer alır

Tablo Açıklamaları: Kısaltmalar: AH, Alzheimer hastalığı; LCD, Lewy Cisimcikli Demans; DSM-5, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition); IWG-2 Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group-2).

2.2.3.5. Alzheimer klinik evreleri

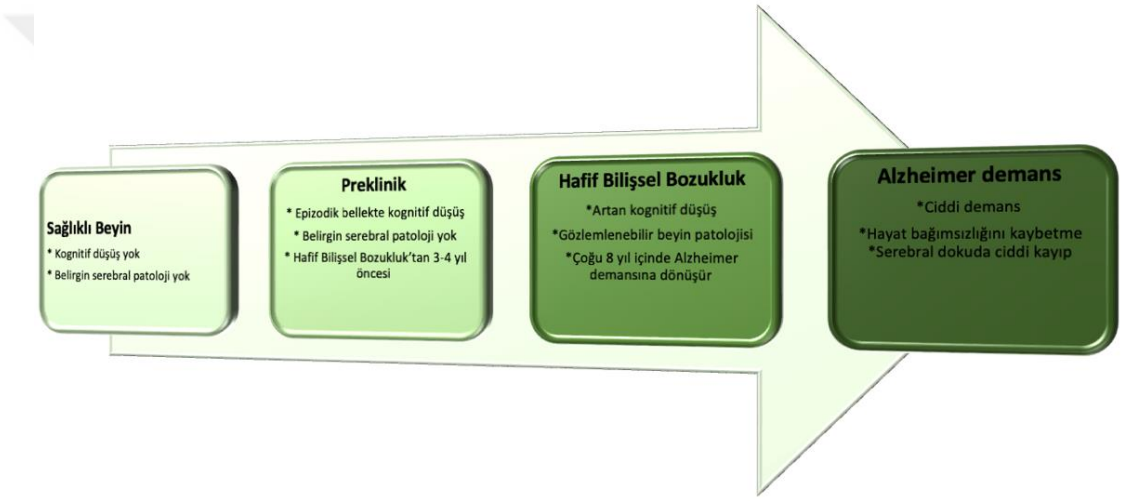
Alzheimer hastalığı, hastanın çoğu zaman fark edemediği hafıza bozukluğundan başlayarak GYA'larını yerine getiremediği şiddetli tabloya kadar ilerleyebilen ve sürekliliği olan bir hastalıktır (Şekil 4 ve 5). Bu süreklilik kabaca üç ana kategoride incelenir: semptomların olmadığı *"Preklinik Evre"*, "*AH'ye bağlı Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB)*" ve hafif, orta veya şiddetli olmak üzere "*AH'ye Bağlı Demans Evresi*". Bu evrelerin süresi hastanın serebral vasküler durumunun yanı sıra yaş, cinsiyet, genetik, eğitim düzeyi, fiziksel aktivite seviyesi gibi birçok faktöre

bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Bununla birlikte evreleri birbirinden ayırmak zaman zaman zorlaşabilmektedir (5).



Şekil 4. Alzheimer demans süreci (Kaynak (5)'ten uyarlanmıştır.)

Şekil Açıklaması: Kısaltmalar: AH, Alzheimer hastalığı.



Şekil 5. Alzheimer hastalığının aşamaları (Kaynak (73)'den uyarlanmıştır.)

2.2.3.5.1. Preklinik Alzheimer hastalığı

Hastada bellek kaybı dahil semptomların görülmediği dönemdir. Bununla birlikte biyobelirteçlerle tespiti mümkün olabilir. PET görüntülemede azalmış glikoz metabolizması ve amiloid birikimi, BOS analizinde anormal beta-amiloid seviyesi veya BOS/plazmada tau proteini değişiklikleri yardımcı biyobelirteçlerdir. Ancak Aβ plakların varlığı her zaman kişinin HBB veya AD'ye ilerleyeceği anlamını taşımaz (5, 74).

2.2.3.5.2. Alzheimer hastalığına bağlı hafif bilişsel bozukluk

Bu aşamada hastanın GYA'sını etkilemeyecek ölçüde, güçlükle fark edilebilen bellek kaybı, dil ve düşünme problemleri baş göstermektedir (61). Bu sorunlar beynin nöron hasarını telafi edememesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Her AD'nin öncesi HBB olsa da, her HBB demansa ilerlemek zorunda değildir. Yapılan bir meta-analiz HBB'de %26'lık geri dönüş oranı belirtmiştir (75). Bir derleme AH'den AD'ye geçişin hastaların üçte birinde beş yıl içinde gerçekleştiğini bildirmiştir (76). Çalışmalar FDG-PET'in, HBB'den AD'ye geçişte özellikle erken evrelerde prognoz tayininde etkili bir araç olduğunu göstermiştir (21, 77-79). Bununla birlikte FDG-PET görüntülemede AH'ye ilerleyen HBB, heterojen FDG tutulum paterni göstermektedir (30, 80-83). Ancak genellikle posterior singulat girusta ve hipokampal alanda hipometabolizma beklenmektedir (22, 30, 80-82). Ayrıca sol temporo-parietal bölge (84), sağ temporo-parietal bölge (69) ve inferior parietal alanlarda hipometabolizmanın belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (83, 85). HBB prognozunu tahmin etmek için FDG-PET görüntüleme, diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığında klinisyene büyük ölçüde yol gösterici olabilmektedir (69, 85).

2.2.3.5.3. Alzheimer hastalığına bağlı demans (Alzheimer Demansı – AD)

Alzheimer demansı; bellek, dil, düşünce ve/veya davranışsal bozuklukların ortaya çıktığı ve GYA'nın değişen derecelerde süreçten etkilendiği tabloyu ifade etmektedir. Klinik bulgularla kombine edildiğinde, beynin çeşitli bölgelerinde meydana gelen nörodejenerasyonun biyobelirteçlerle gösterilmesi klinik tabloyu anlamaya yardımcı roldedir (5).

Hafif Alzheimer demansı:

Hastanın henüz işlerini kendi başına yapabildiği, çalışabildiği, ancak hesaplama gibi nispeten zor işlerde yardım isteyebildiği ya da bu işleri yaparken eskisinden daha fazla zamana ihtiyaç duyduğu, hafif şiddette kliniği ifade eden aşamadır (5).

Orta Alzheimer demansı:

Genellikle süreç olarak en uzun olan bu aşamada, bellek ve dil problemleri ön plana çıkmaktadır. Giyinme gibi çok aşamalı görevler hasta için zorlayıcı olabilmektedir, hasta yakınlarını tanımakta güçlük yaşayabilmektedir. Zaman zaman tabloya ajitasyon gibi davranış ve kişilik bozuklukları eklenir (5).

Şiddetli Alzheimer demansı:

Bu aşamada GYA'da ciddi azalma dikkati çekmektedir ve ilerleyen süreçte hasta yatağa bağımlı hale gelebilmektedir. Hastanın iletişim becerisinde belirgin azalma olurken bağırsak, mesane problemleri ve yutkunma zorlukları da gelişebilmektedir. Zamanla hasta malnutrisyon, pıhtılaşma sorunları, sepsis ve organ yetmezlikleri gibi morbid durumlara karşı savunmasız hale gelmektedir (5). AD hastalarında yutkunama hali aspirasyon pnömonisine sebep olmaktadır. COVID-19 salgını öncesi yapılan bir otopsi çalışması, AD'de en sık ölüm nedeninin %55 hastada solunum sistemi hastalıkları olduğunu, %23 oranla onu dolaşım sistemi hastalıklarının takip ettiğini raporlamıştır (86).

2.2.3.6. Alzheimer hastalığında tedavi

Alzheimer Hastalığında rutinde sıklıkla kullanılan ilaçlar, gelişen bilişsel ve davranışsal bozukluğu düzeltemeyip, klinik seyri ve nörodejeneratif süreci geriye çeviremeden yalnızca semptomları iyileştirmek için kullanılmaktadırlar. Diğer bir deyişle, tedavi ajanları hastalığı iyileştirememektedir; süreci stabilize edebilmekte veya sürecin yavaşlamasına yardımcı olabilmektedir (87). Memantin, asetilkolinesteraz inhibitörlerinden (AChEI) donepezil, rivastigmin, galantamin ve memantin ile AChEI kombinasyon preparatları sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Memantin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir ve nöronları aşırı glutamat etkisinden korumaktadır. Memantinin AH'de bellek fonksiyonu ve GYA üzerinde iyileştirmeler yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (18, 87-89). Donepezil, AChEI grubunda olup semptomatik tedavide etkili bulunmuştur. AChEI grubu ilaçlar, sinaptik aralıkta asetilkolinin, asetilkolinesteraz enzimi tarafından fizyolojik parçalanmasını azaltırlar ve böylelikle kolinerjik aktiviteyi arttırırlar (18).

Her iki grubun kombinasyonlarının tercih edilmesini öneren araştırmalar mevcuttur (43, 87-89).

Alzheimer hastalığında patogenez ve genetiği anlamaya yönelik araştırmalar yeni tedavi yöntemlerine ışık tutmaktadır. Serebral Aβ plağını temizlemeye yönelik geliştirilen aducanumab ve lecanemab, erken evredeki hastalarda bilişsel gerilemeyi yavaşlatıyor gibi görünmektedir (5). Aducanumab, AH'nin seyrini değiştirmeye yönelik FDA (Food and Drug Administration, Gıda ve İlaç İdaresi) onayı alan ilk ilaç olma özelliğini taşımaktadır (Haziran 2021). Aducanumab'ın Aβ plakları azalttığı ve böylelikle klinik fayda sağladığı belirtilmiştir (90). Lecanemab, humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Çözünebilir agregat amiloid türü protofibrillere yönelik geliştirilmiştir. Lecanemab Ocak 2023'te AH tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (91). Ne yazık ki bu ilaçlar her hastada kullanım için uygun olmayıp AH'de kür sağlamamaktadır. Ayrıca bu grup ilaçların orta ve şiddetli AH tablolarında etkinliği net olarak bilinmemektedir (5).

2.2.3.7. Alzheimer hastalığında görüntüleme yöntemleri

Genel olarak demans tablolarında kullanılan görüntüleme yöntemleri, yapısal değişiklikleri ve serebral perfüzyonu, glukoz metabolizmasını, moleküler yolaklar üzerindeki farklılaşmaları göstermek üzere tanıya ve ayırıcı tanıya yardımcı modalitelerdir. BT, MRG, SPECT ve PET görüntüleme teknikleri klinikte sıkça kullanılmaktadır. Klinisyen AH, LCD veya FTD gibi birincil demans nedenlerini araştırırken öncelikle demans kliniğine sebep olabilecek, tedavi edilebilir sekonder nedenleri dışlamaktadır. Özellikle BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinin devreye girdiği bu aşamada intrakraniyel kitle, Normal Basınçlı Hidrosefali, vaskülit, kanama, enfeksiyonlar, travma veya serebrovasküler olay sekeli ensefalomalazi gibi nedenler dışlanmaktadır (3).

2.2.3.7.1. Alzheimer hastalığında yapısal görüntüleme

Alzheimer hastalığının klasik gidişatında entorhinal korteksten hipokampusa ve neokeortekse doğru yayılma eğilimde olan nörodejeneratif süreç gözlemlenmektedir (17, 24). Tipik/klasik AH, hafıza bozukluğundan sorumlu tutulan hipokampuste ve çevre medial temporal yapılarda saptanan atrofi ile prezente

olmaktadır (92). Demanstan şüphelenilen hastanın MRG'si değerlendirilirken; öncelikle yer kaplayan lezyon varlığının ve stratejik vasküler hastalığın dışlanması, ardından global veya bölgesel atrofi alanlarının araştırılması gerekmektedir. Görüntü analizlerini okuyucular için kolaylaştırmak ve okuyucular arasında standardizasyonu sağlamak için birtakım yarı niceliksel skorlama ölçekleri oluşturulmuştur. Bunlar arasında; global kortikal atrofiyi değerlendirmede GCA ölçeği, medial temporal lob atrofisi için MTA ölçeği, parietal atrofi için Koedam skoru ve beyaz cevher lezyonları için Fazekas ölçeği yer almaktadır. AH'de hipokampal atrofi lehine bulguları değerlendirmek için MTA ölçeği oldukça faydalı görünmektedir. Bununla birlikte daha genç hastalarda aksine parietal lobda atrofi belirginleşebilmektedir ve Koedam skoru klinisyen tarafından tercih edilecek ölçek olabilmektedir (26, 56, 92).

Bir diğer yöntem, otomatik hacim ölçümüdür; tipik olarak volümetrik T1 ağırlıklı beyin MRG'de çeşitli görüntü analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Senil hipokampal hacim değişiklikleri bireyler arası %20 fark gösterirken, sağlıklı kontroller ile HBB arasında yaklaşık %7 ve AD arasında yaklaşık %12 ortalama fark kaydedilmiştir (93). Sonuçta hipokampal atrofi her ne kadar AD için ayırt edici olsa da hastalığın erken dönemlerinde özgüllüğü oldukça sınırlıdır. Bunun yanı sıra genç yetişkinde parietal bölge atrofisi ve daha ılımlı hipokampal atrofi izlenebilmektedir. Hipokampüs hacimlerinde izlenen bireyler arası farklılık oranı, parietal bölge için daha belirgin saptanmıştır (92).

Alzheimer hastalarında anatomik görüntülemede; hipokampal-parahipokampal alanda ve temporal bölgede atrofinin yanı sıra sulkus derinliğinde, ventrikül boyutlarında, koroidal fissür genişliğinde ve temporal horn genişliğinde artış izlenir. Temporal horn genişliği hesaplanırken; aksiyel kesitte hornların en geniş bölümü ölçülür, 5 mm'nin üzerindeki ölçümler AD için anlamlı kabul edilmektedir. İnterunkal aralık ölçümü ise yine aksiyel kesitte iki unkus arası aralığın ölçümüdür, 3 cm'den fazla ölçülmesi temporal atrofi yönünden anlamlı kabul edilmektedir ve HBB ile AD ayrımına yardımcı olabilmektedir (3, 94). Alzheimer hastalarının MRG'sinde entorinal korteks, hipokampus, singulat girus ve parietal lobda atrofiye bağlı volüm azalması beklenmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar subkortikal yapılarda da atrofinin geliştiğini raporlamıştır (3, 95). Öte yandan Perfüzyon MRG ile anatomik veri ile fonksiyonel bilgi kombine yorumlanabilir. Alzheimer hastalarının

perfüzyon MRG'de bölgesel serebral kan akımı azalması ve posterior singulat girusta metabolik değişiklikler saptandığına dair çalışmalar mevcuttur (37).

2.2.3.7.2. Alzheimer hastalığında fonksiyonel görüntüleme

SPECT (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi):

Fonksiyonel görüntülemelerden SPECT modalitesi [Tc-99m] heksametil propilen amin oksim (HMPAO), [Tc-99m] etil sisteinat dimer (ECD) ve N-izopropil-[I-123]p-iyodoamfetamin gibi radyonüklidler aracılığıyla bölgesel kan akımını ve glukoz metabolizmasını görüntülemede kullanılmaktadır (2). Ayrıca [I-123] işaretli iomazenil benzodiazepin aracılığıyla, 2-β-carbomethoxy-3-β(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane (FP-CIT) dopaminerjik ve [I-123] işaretli quinuclidinyl benzilate (QNB) kolinerjik SPECT görüntülemede kullanılan diğer ajanlara örnektir (2). Beyin perfüzyon SPECT yaygın kullanımda olmasa da, AH'nin diğer demanslardan ayırıcı tanısında faydalıdır. Bununla birlikte PET, hem glukoz metabolizması fizyolojik mekanizması gereği hem de uzaysal rezolüsyonunun daha iyi olması nedeniyle daha üstündür ve SPECT'in yerini almıştır (2, 96).

PET (Pozitron Emisyon Tomografi):

PET ajanları çeşitli etki mekanizmaları üzerinden BT ve MRG gibi anatomik görüntülemelere ek fonksiyonel bilgi sağlamaktadır. Bu mekanizmalar; başta glukoz metabolizması olmak üzere, nöropatoloji (aβ amiloid ve τ gibi), nöroinflamasyon (mikroglia aktivasyonu) ve nörotransimetterler (dopaminerjik, seratonerjik, kolinerjik, histaminerjik gibi) üzerinden fizyopatolojik görüntülemeye imkan vermektedir. Bununla birlikte benzodiazepin, nöroepinefrin transporter, translokator protein görüntüleme (TSPO) gibi geniş yelpazeli yeni PET ajanları ile görüntüleme yöntemleri araştırılmaktadır (2, 92, 97). Örneğin bu grupta öne çıkanlardan biri olan TSPO-PET; mikroglia ve astrositlerle ilişkili olup AH patolojisinde nöroinflamasyona yönelik bulgular yansıtmaktadır (97, 98).

Amiloid PET:

Amiloid PET, AH'de temel nöropatolojilerden biri olan serebral hücre dışı aβ birikiminin noninvaziv tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Preklinik evrede, HBB'de ve Olası (Possible) ile Muhtemel (Probable) Alzheimer demansta kullanılabilmektedir (61). Diğer hastalıklara eşlik eden amiloid patolojisi varlığını göstermeye de faydalı olabilmektedir. Bunun yanı sıra Aducanumab gibi beyinden plakların uzaklaştırılmasına yönelik antiamiloid monoklonal antikor tedavisine aday olabilecek hastaların seçilmesi de kullanım alanlarındandır. Ancak, bilişsel fonksiyonları normal bireylerde veya diğer nörodejeneratif hastalıklara sahip olan bireylerde amiloid tutulumu saptanabilmektedir (61, 99).

Alzheimer hastalığında amiloid plak görüntüleme, 2004 yılında Klunk ve ark.'nın ^{11}C işaretli Pittsburgh bileşiği B'yi (^{11}C-PiB) kullanmasıyla başlamıştır. ^{11}C-PiB, patolojide serebral amiloidi boyamada kullanılan tiyoflavin-T'nin analoğudur. ^{11}C-PiB, fibriller Aβ agregatlarına ve vasküler amiloide yüksek duyarlılık ve özgüllükle bağlanmaktadır. Kısıtlaması, ^{11}C izotopunun 20 dakikalık oldukça kısa yarı ömrü ve siklotronla üretilmesidir (99, 100). Benzer şekilde siklotron ürünü olan, ^{18}F işaretli bileşikler, onkolojik amaçlı PET görüntülemede olduğu gibi nörodejeneratif demanslarda da 110 dakikalık yarı ömürleri ile rutin kullanıma yerleşerek gelişmeleri takip etmişlerdir. ^{18}F-florbetapir, ^{18}F-florbetaben ve ^{18}F-flutemetamol 2015 yılında FDA onayı almıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları farklı olsa da fibriller amiloid agregatlarına bağlanmaları yüksektir, böylelikle fibriler Aβ birikimi göstermede başarılıdır (61, 99, 101).

Amiloid PET görüntülemede tipik dağılım; neokorteks ve striatumun büyük bir kısmını içermektedir (99). Öncelikle ve en fazla tutulum genellikle posterior singulat/prekuneus ve medial prefrontal kortekste saptanmaktadır (102). Aβ izleyicilerinin hemen hepsi, amiloid patolojisi olsun olmasın beyaz maddede spesifik olmayan tutulum göstermektedir. Serebral amiloid anjiyopatili hastalarda, oksipital lobda baskın retansiyon olabilmektedir. Amiloid PET ligandlarının Aβ birikim tiplerini ayırma gücü sınırlıdır. Ayrıca bu ligandlar Aβ agregatları arasında nörotoksisitesi en fazla olan çözünür Aβ oligomerlerine bağlanmamaktadır (99).

Amiloid PET görsel değerlendirme sonuçları; pozitif veya negatif (artmış amiloid veya artmamış amiloid) şeklinde yorumlanmaktadır. Negatif tarama; bağlanmanın yalnız beyaz maddeyle sınırlı kaldığını, gri cevher-beyaz cevher kontrastının korunduğunu ifade etmektedir. Tersine, pozitif taramada, gri cevher bağlanması beyaz maddedekine eşit veya ondan fazla olmaktadır ve kontrast yok olmaktadır. PET ligandları arasında minimal farklılıklar olsa da sonuçlar birbiri arasında tutarlı gibi görünmektedir (99).

Amiloid PET görüntülemede kortikal tutulumlar kantitatif olarak da değerlendirilebilmektedir. Değerlendirmede; hedef kortikal gri cevher ile ilerleyen aşamalara dek amiloidden korunduğu düşünülen bir referans bölgesi (serebellum, beyin sapının çeşitli kombinasyonları) arasındaki ölçümlerin oranlarına bakılmaktadır. Yarı kantitatif olan SUVratio (SUVoranı) yönteminden sentiloid yöntemi türetilmiştir. Amiloid PET için klinik uygulama sıklıkla görsel değerlendirmeden yana olup; SUVratio ve sentiloid ölçümleri, araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılmaktadır (103).

Amiloid PET görüntülemenin güvenilirliğini araştıran çalışmalar, genellikle yaşam beklentisi az olan hastalarda, PET taraması ve sonrasındaki otopsi değerlendirmelerini içermektedir. Otopside amiloid birikimi, Thal fazı ve CERAD skoru (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Alzheimer Hastalığı için Kayıt Oluşturma Konsorsiyumu) ile sınıflandırılmaktadır. CERAD ölçeği, nöritik plakların yoğunluğuna göre; seyrek, orta veya sık olarak skorlanmaktadır. CERAD ölçeğine göre otopsi sonucu orta/sık nöritik plakları olan yaşlı bireyleri; plak yok/seyrek plakları olanlardan ayırt etmede ^{18}F-işaretli ligandlarla yapılan çalışmalar karşılaştırılmıştır. Görsel değerlendirilmeler pozitif veya negatif tarama olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmacılar amiloid PET duyarlılığını %88-98 ve özgüllüğünü %80-95 olarak raporlamıştır. Bu verilere dayanarak birçok ^{18}F işaretli ligand 2015'te FDA onayı almıştır (99). Amiloid PET görüntülemenin esas kısıtlaması; hem yaşlı popülasyonda hem de diğer amiloid patolojilerinde pozitif olabilmesidir (103).

Tau (τ) PET:

AH'de erken dönemde Aβ birikimi olurken takibinde neokortekste tau (τ) birikimi olmaktadır. Ardından süreci nörodejenerasyon gelişimi ve zamanla bilişsel bozukluk, demans tablolarının meydana gelmesi takip etmektedir. Tau birikimi, sinaptik kayba yol açarak, nörotoksik etkileri ile AH nedenli gelişen nöroinflamasyonda kilit rol oynamaktadır. Tau patolojisinin ortaya çıkış zamanı ve lokalizasyonu bilişsel bozukluğun başlangıcına ve tipine karşılık gelmektedir. Sonuçta tau patolojisinin de FDG-PET görüntüleme gibi, nörodejenerasyonla yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Tau PET konulu araştırmalar, Amiloid PET'e göre daha yakın geçmiştedir. İlk tau PET ajanı ^{18}F-flortaucipir, 2020'de FDA onayı almıştır (2, 15, 101, 104).

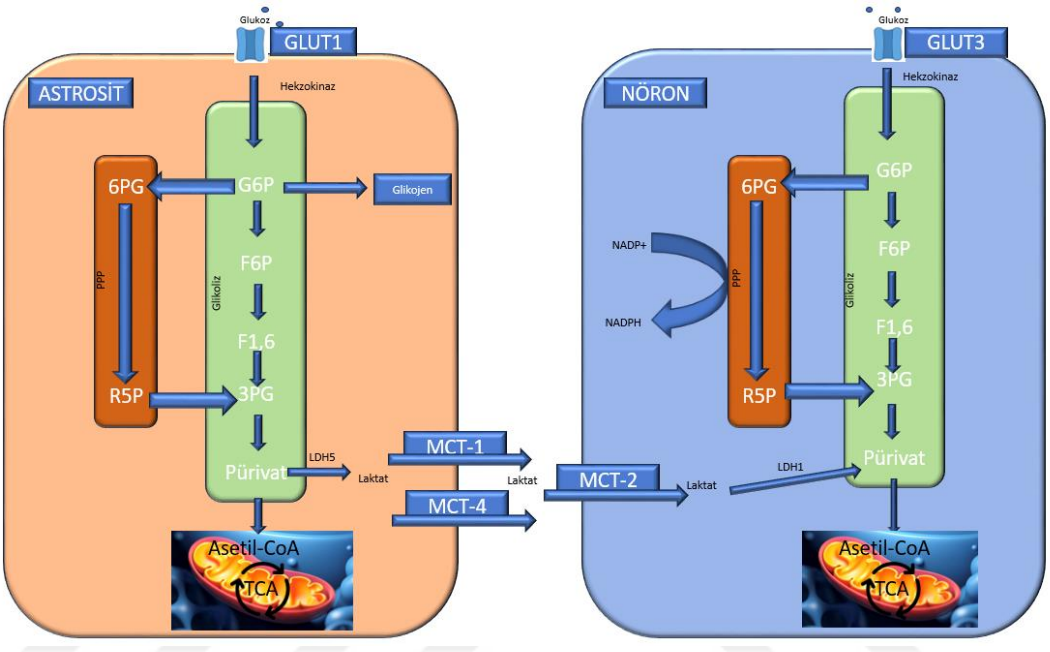
Transentorhinal kortekste tau biriminin yaşlanmanın normal bulgusu olduğu belirtilmektedir. Ancak neokortikal alanda saptanan tau birikimi, demans bulgusu olarak kabul edilmektedir. Tau PET görüntülemede AH'nin erken döneminde etkilenen medial temporal lob alt bölgelerinde tau patolojisi saptanmıştır. Tau PET, Amiloid PET ile kombine edildiğinde yüksek doğruluk sağlayabilmektedir, ayrıca tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılabilmektedir. Bununla birlikte Tau PET'in birtakım sınırlılıkları mevcuttur. İlki, duyarlılığının düşük oluşudur. Bunun yanı sıra, hedef dışı moleküllere istenmeyen ölçüde bağlanabilmektedir. Stabilitesi de bir diğer klinik kullanımını kısıtlayan faktördür. Tüm bunlara ek olarak maliyeti yüksektir ve erişilebilirliği de düşüktür (2, 101, 104, 105).

F-18 FDG PET (F-18 Florodeoksi Glukoz Pozitron Emisyon Tomografi):

FDG PET Serebral Metabolizma Mekanizması:

Serebral Adenozin Trifosfat (ATP)'nin %95'ine glukoz kaynaklık etmektedir. Glukozun azaldığı durumda metabolizma, ana yakıtın keton cisimcikleri olduğu yolağa kayar (2, 42). Fizyolojik nöronal ve sinaptik aktiviteler glukoz metabolizmasıyla sıkı ilişkilidir. 2-[^{18}F]floro-2-deoksi-D-glikoz (^{18}F-FDG), nöronal ve sinaptik aktivitedeki bozulmanın bölgesel glukoz metabolizmasına yansımasını PET görüntüleme ile değerlendirmeye yarar. ^{18}F-FDG, kolaylaştırılmış taşıma ile hücreye alınır, heksokinaz aracılığıyla fosforile edilerek hücre içinde tuzaklanır.

Beyinde FDG tutulumu, nöronal-sinaptik ilişkinin yanı sıra; nöronal aktiviteyle ilişkili olan astrositlerlerce glukozun kullanılmasına, Astrosit-Nöron Laktat Mekiği (ANLS: Astrocyte–Neuron Lactate Shuttle)'ne (Şekil 6), glukozun kan beyin bariyerinden geçişine ve inflamatuar koşullarda tetiklenen mikroglia aktivasyonuna bağlıdır (2, 8-14).



Şekil 6. Alzheimer hastalığında serebral metabolik yolaklar (Kaynak (12)'den uyarlanmıştır.)

Şekil Açıklamaları: Kısaltmalar: TCA, Trikarboksilik asit; GLUT, Glukoz transporter; 6PG, 6-fosfoglukonat; G6P, glikoz-6-fosfat; F6P, Fosfo-6-glukonat; F1,6P, Fruktoz-1,6-difosfat; 3PG, 3-Fosfogliserat; R5P, Ribuloz-5-fosfat; PPP, Pentoz fosfat yolu (Pentose Phosphate Pathway); NADPH, Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat; LDH5; Laktat Dehidrojenaz 5; MCT, Monokarboksilik asit taşıyıcısı; ANLS, Astrocyte–neuron lactate shuttle. Astrositlerde GLUT1 aracılığıyla glukoz, hücre içine alınıp ya glikojen deposuna çevrilir ya da glikolize uğrar. Glikolizden elde edilen pürivat, LDH5 ile laktata çevrilir. Nörona glukoz, GLUT3 aracılığıyla alınıp hekzokinazla G6P'ye dönüştürülür. G6P, PPP yolu ve glikolitik yola girer. Glikolizden üretilen pürivat mitokondride TCA siklusuna katılır ve bu aşamalardan elde edilen elektronlar, Elektron Taşıma Sistemi (ETS) aracılığıyla oksidatif fosforilasyonla enerji üretimine katılır. PPP yolunda G6P'dan sırasıyla 6PG

ve R5P elde edilir. Süreç boyunca oksitlenmiş antioksidanları yeniden elde etmek için NADPH üretimi gerçekleştirilir. Nöronda glikolitik aktivitenin azalması, pürivat miktarını ve dolasıyla mitokondrideki glukoz metabolizmasını etkiler. ANLS metabolik yolağında; glutamat, astrositlerden laktat salınımını uyararak nörona laktat alımıyla bu durumun telafi edilmesini sağlar (12).

Glukoz, kan beyin bariyerinden GLUT1 aracılığıyla alınır. Hücre içine giren glukozu hekzokinaz (HK) fosforile eder ve glikoz-6-fosfat (G6P) oluşur. Oluşan G6P daha sonra pentoz fosfat yoluna (PPP- Pentose Phosphate Pathway) ve glikolitik yola aktarılır. Glikoliz sonucu piruvat elde edilir. Pürivat daha sonra mitokondriye geçerek trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne katılır. Bu biyokimyasal süreçler, elektronların elektron taşıma sisteminden (ETS) geçerek oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimini sağlamaktadır. Diğer yandan G6P, PPP yoluna geçecek olursa; öncelikle 6-fosfoglukonata (6PG) ve daha sonra ribuloz-5-fosfata (R5P) dönüşür. Meydana gelen biyokimyasal olaylarda açığa çıkan elektronların ve oksitlenmiş antioksidanların yeniden oluşturulabilmesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) üretilir. Nöronlarda glikolitik aktivite azalırsa piruvat oluşumu da azalır ve sonuçta mitokondriye geçiş ve enerji üretimi azalır. Ancak glutamat astrositlerde laktat üretimini uyarır. Buna karşılık astrositler fazla laktatı nörona sunarak durumu telafi etme yoluna gider. Astrositler glukozu GLUT1 yardımıyla hücre içine alır. Tercihen glikoliz ile metabolize eder veya glikojen olarak depolar. Glikoliz sonucu oluşan pürivat, laktat dehidrogenaz 5 (LDH5) ile laktata dönüştürülür. Astrositin sunduğu laktat, nöron için önemli enerji kaynaklarından biridir (12-14).

Fizyolojik yaşlanmada, serebral perfüzyonda azalma ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış başlıca hipometabolizma nedenleridir. Yaşlanmada; GLUT'ların, oksidatif fosforilasyon ile ilgili enzimlerin, glikoliz enzimlerinin, astrosit-nöron eşleşmesinde görevli taşıyıcıların ekspresyonunda azalma görülür. Sonuçta gençliğe oranla glukoz alımı azalır, toksinler uzaklaştırılamaz ve nöroinflamasyon tetiklenir (12, 13). Boumezbeur ve ark. MR Spektroskopi çalışmalarında, yaşlılarda mitokondriyal metabolizmanın nöronlarda azalırken, astrositlerde arttığına ilişkin bulgular raporlamıştır (14). Nöronda mitokondriyal bozulma; hasarlı organel birikimi, oksidatif stres, glikoliz ve ATP üretiminin azalması ve nöranal apoptozla ilişkilidir. Astrosit yolağı, enerji ihtiyacının arttığı

durumlarda tasarruf sağlamaya yarar. Astrositlerde anaerobik solunumdan mitokondriyal solunuma geçiş, astrositin nörona enerji substratı sağlamasını azaltır. Sonuçta daha az laktat üretilir, ANLS bozulur, nöronlara enerji kaynaklarından biri olan laktat daha az sunulur (12-14).

Hastalığın biyoenerjetik kapsamına odaklanmak AH'ye bakış perspektifini oldukça genişletir ve nöropatolojiyi anlamaya yönelik yeni pencereler açar. Çünkü metabolizmadaki bozulmalar kendini; nöronların glikoz kullanımında meydana gelen azalmanın yanı sıra TCA siklusunda, aksonal taşımada, mitokondri işlevlerinde, ATP üretiminde ve sinaptik iletişimde değişikliklerle gösterir. Bu durum zamanla kısır döngüye dönüşerek birbirini şiddetlendirir. Biyoenerjetik yapı, nöronal sisteme ek olarak, astrositlerle ilişkili metabolik eşleşmeyi işaret etmektedir. Nöron-astrosit eşleşmesindeki bozukluk kliniğe nörodejeneratif hastalık olarak yansımaktadır (12-14, 42). AH'de yaşlılık ile hasarlanan kan beyin bariyerindeki bozulma iyice şiddetlenir ve bu durum neticede nörovasküler bozulmayı tetikler. Yine yaşlılıkta izlenen GLUT düzeylerinde, oksidatif fosforilasyon, glikoliz ve astrosit-nöron eşleşmesinde görevli taşıyıcıların ve enzimlerin ekspresyonunda azalma şiddetlenir. Çalışmalar AH'ye özgü alanlarda nöronal GLUT1 ve GLUT3 düzeylerinde azalma raporlamıştır (41, 106, 107). AH'de ayrıca glutamat taşınmasında görevli SLC1 ve SLC7 (solute carrier) ailesindeki taşıyıcılara ait bozukluklar tanımlanmıştır. Astrositlerde SLC1A3 ve SLC1A2 (EAAT2; excitatory amino acid transporter uyarıcı 2, amino asit taşıyıcı 2) eksprese edilir. AH'de postmortem patoloji çalışmaları bu taşıyıcılarla ilişkili glutamaterjik fonksiyon bozukluklarını göstermiştir. Sinaptik aralıktan temizlenemeyen glutamatın postsinaptik reseptörleri aşırı uyarmasına bağlı nöron hasarı belirtilmiştir. Mekanizma, tedavide sıklıkla kullanılan glutamat reseptör antagonisti memantinin tedavideki rolünü açıklamaktadır (12, 108). Bu bakımdan astrositler nörona enerji sağladığından, astrositlerin işlevselliğindeki bozulma AH'de beyin glikoz metabolizmasına yansımaktadır. AH patogenezinde ANLS ile ilişkili glutamat mekanizmasında bozukluk saptanmıştır. Astrosite glutamatın taşınması astrosittte glikolizi arttırmaktadır. Aβ plaklar, astrositlerin glutamat alımını azaltmaktadır. Zimmer ve ark. GLT-1 (Glutamat Taşıyıcı-1) yoluyla astrositte meydana gelen bozukluğun FDG-PET'te azalmış glukoz metabolizmasına denk geldiğini raporlamıştır (8-11).

Beyin FDG PET'in Demansta Kullanım Alanları

Beyin ^{18}F-FDG PET görüntülemenin; demansın erken teşhisi ve ayırıcı tanısında, nöroonkolojide intrakraniyel yer kaplayıcı lezyonların ayırıcı tanısında (109), aminoasit PET mümkün değilse gliomalarda grade değerlendirilmesinde ve radyasyon nekrozu ile rekürrens ayrımında, canlı tümör dokusu tespitinde (110), ilaca dirençli epilepside operasyon öncesi epileptojenik bölgenin değerlendirilmesinde ve hipometabolik odağın değerlendirilerek prognoz tahmininde (111), özellikle MRG negatif veya belirsiz iken ensefaliti düşündüren hastaların otoimmün, enfeksiyöz ve inflamatuar ensefalitlerin ayırıcı tanısında (112), hareket bozukluklarından, Parkinson hastalığı ve atipik parkinson sendromlarının ayırıcı tanısında (113) nöroloji ve nöroşirürji alanlarında ve atipik veya ilaca dirençli psikiyatri hastalarının ayırıcı tanısında çeşitli endikasyonları vardır. Spesifik FDG-PET modelleri AH'yi normal gruptan ayırmada %98 doğruluk, %99 duyarlılık ve %98 özgüllük belirtmiştir (22). AH ayırıcı tanısında FDG PET'in duyarlılığı yüksekken özgüllüğü nispeten daha düşük bulunmuştur (20, 22, 23).

Fonksiyonel değişiklikler yapısal değişiklerden önce geliştiğinden, PET, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden önce erken dönemden itibaren metabolik değişiklikleri göstererek klinisyene yardımcı olmaktadır (21). Avrupa'da bölgesel serebral metabolizmanın değerlendirilmesinde, FDG-PET, en doğru in vivo yöntem olarak klinik önemini korumaktadır (17). FDG-PET'in AH'de duyarlılığı yaklaşık %90 iken diğer demanslardan ayırıcı tanısında özgüllüğü düşüktür (20). AH'nin yanı sıra LCD ve FTD'nin erken teşhisinde de kullanımı önerilmektedir. AH'ye bağlı demansta tanı aşamasında MRG, amiloid veya tau PET görüntüleme ve Aβ42/Aβ40 oranı veya fosforile tau gibi BOS biyobelirteçlerine tamamlayıcı olarak kullanılabilir (15, 17, 53, 60, 62, 65, 67). Her ne kadar FDG nörodejenerasyonu yansıtıyor olsa da, güncel çalışmalar, Aβ ve τ ile birlikte kullanıldığında FDG'nin henüz hipokampal atrofi gelişmeden, HBB hastalarında AH'ye bağlı demans gelişimini öngören bağımsız bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmalar, Aβ pozitifliğine rağmen kliniği stabil olan deneklerde FDG-PET'in negatif öngörü değerini desteklemiştir (114, 115).

FDG-PET'in demans tablolarından AH, LCD, FTD tablolarının ayırıcı tanısında; kliniğiyle ve MRG görüntülemeyle net değerlendirilemeyen VD'nin AH ile ayırıcı

tanısında ve demansla ilişkili nörodejeneratif Parkinson sendromların ayırıcı tanısında yeri vardır (17). Demans olgularında özellikle AH dışı bir tanı düşünüldüğünde ilk basamak değerlendirmede FDG-PET önerilmektedir. FDG-PET'te saptanan azalmış glukoz metabolizması, kliniği yansıtma yönelimindedir. (17) FDG-PET, ayrıca kortikal metabolizmanın korunduğu, dorsal bilateral kaudat ve putamen hipometabolizmasının raporlandığı İdiopatik Normal Basınçlı Hidrosefali gibi dejeneratif hastalıklarda da yol gösterici olabilir. Major depresyonda ciddiyetine göre zamanla kortikal alan hipometabolizması gelişebilir (116). Çalışmalar özellikle psikomotor bozukluğu olan majör depresyon hastalarında prefrontal alanda hipometabolizma bildirmiştir (117). Ayrıca Silverman ve ark. yaptığı çalışmada, FDG-PET'in demans tanısında negatif öngörü değerinin yüksek olduğunu bildirmiştir. PET'te kortikal azalmış glukoz metabolizmasının izlenmediği hastalarda ortalama 3 yıllık takipte, hastaların %10'ununda azında nörodejeneratif demans gelişimi raporlanmıştır. Ayrıca başlangıçta taraması, ilerleme paterni ile yakın ilişkili bulunmuştur (118).

Alzheimer Hastalığında FDG-PET

Tablo 12. Demans tablolarının ayırıcı tanısına yardımcı FDG-PET görüntülemede beklenilen azalmış glukoz metabolizması alanları (17)

Beyin Alanı	**AH**	**FTD**	**LCD**	**PCA**	**Av-PPA**	**Lv-PPA**	**sv-PPA**
Frontal lob	*	+	**		+	+	
Anterior singulat girus		+					
Temporoparietal korteks	+		+	+	+		
Temporal lob		+	**			+	+
Posterior singulat girus	+	olabilir	Ada İşareti (Island sign)	+		+	
Prekuneus	+		+				
Vizüel korteks			+				
Oksipital lob	*		+	+			

Tablo Açıklamaları: AH, Alzheimer hastalığı; FTD, Frontotemporal demans; LCD, Lewy cisimcikli demans; PCA, Posterior kortikal atrofi; PPA, (Primer Progresif Afazi) Birincil ilerleyici afazi; (av, agramatik varyant; lv, logopenik varyant; sv, semantik varyant) *AH' nin frontal varyantında ve ileri evrelerinde frontal lobda; oksipital varyantında ve ileri evrelerinde oksipital lobda hipometabolizma gözlemlenebilir. ** LCD'de frontal lob orbitofrontal bölgede ve temporal polde hipometabolizma izlenebilir.

Alzheimer hastalığının erken evrelerinde posterior singulat girus, prekuneus ve temporoparietal korteksin glukoz metabolizmasında azalma beklenir. Anterior singulat girus, vizüel korteks ve sensorimotor kortekste tutulum genelde beklenmez. Bununla birlikte AH'nin heterojen gruplarında değişen metabolizma paternleri izlenebilmektedir. Örneğin; AH dil baskın varyantında; sol inferior frontal ve sol pariteo-temporal bölgede ve AH görsel-uzaysal baskın varyantında; bilateral oksipito-parieto-temporal alan ile sağ posterior singulat, prekuneus ve sağ lateral parietal alanlarda hipometabolizma beklenmektedir. AH'nin frontal varyantında ve ileri evrelerinde frontal hipometabolizma gözlemlenebilir. AH'nin ileri evrelerinde ve primer vizüel korteks tutulumunun eşlik edebildiği posterior varyantında oksipital hipometabolizma izlenebilir (Tablo 12). Ayrıca lv-PPA ve PCA tablolarının AH'nin atipik varyasyanları arasında sayılabileceğini savunan araştırmacılar mevcuttur (17).

PCA' da vizüel asosiasyon korteksinde tutulum izlenmektedir. PCA, LCD ile benzer model gösterebilirken; LCD'de orbitofrontal bölge ve temporal polde de tutulum beklenmektedir. Ayrıca oksipital ve parietal korteksteki tutulumun ve ada işaretinin asimetrik oluşu ve PCA'da LCD'ye göre daha belirgin izlenmektedir (17).

Logopenik varyant (lv) PPA'da, sağ medial temporal ve posterior singulat girusta, sol temporal bölgede ve sol supramarjinal girusta tutulum belirtilmiştir. Tutulumun amiloid PET negatifliğinde FDG için sola laterilizasyon gösterirken, ilginçtir ki amiloid pozitifliğinde bilateral olduğu raporlanmıştır (17).

Primer Akıcı Olmayan Afazi (Primer Nonfluent Aphazi, [PNFA]) veya diğer ismiyle Agramatik varyant PPA (av-PPA) tablosu FTD'nin bir varyantı olarak bilinmektedir. Yine de azımsanmayacak bir grup hasta bulgularının, atipik dağılım gösteren AH patolojisi lehine olduğu saptanmıştır. PNFA'da FDG-PET, akıcı konuşamama kliniğinin sol ön insula ve arka Broca alanlarından kaynaklandığını göstermiştir. Bununla birlikte FDG-PET görüntülemede posterior temporoparietal asosiasyon korteksinde azalmış glukoz metabolizması standart AH'nin ayırt edici özelliği olarak bilinmektedir. Nestor ve ark. AH'de patolojik tanıyı kullanarak, PNFA hastalarında yaptıkları HMPAO-SPECT ve FDG-PET çalışmalarında, temporoparietal asosiasyon korteksinde bilateral normal değerlendirilen metabolizmanın AH patolojisi yokluğuna özgü olduğunu belirtmiştir. Araştırmacılar

ayrıca, temporoparietal asosiasyon kortekste özellikle bilateral olarak azalmış glukoz metabolizması saptanmasının, AH patolojisi yönünden oldukça spesifik olduğunu raporlamıştır. Bununla birlikte PNFA için tek taraflı temporoparietal asosiasyon alanında saptanan hipometabolizmanın ise AH'yi düşündürmek ile birlikte FTD yönünden de anlamlı olabileceğini belirtmiştir (17, 119). FTD'de fronto-temporal bölgenin yanı sıra anterior singulat girusun tutulumu beklenir ancak nadir de olsa FTD hastalarında posterior singulatta da tutulum görülebilmektedir (17).

Beyin FDG PET Yorumlama

Vizüel Yorumlama

Görüntüler, yorumlanırken hareket ve atenüasyon artefaktları konusunda ve hizalama aşamasında okuyucunun dikkatli olması gerekmektedir. Eşlik eden BT veya MR görüntülemeden, atrofi ve yer kaplayıcı lezyon varlığı gibi morfolojik veri elde etme ve saptanan metabolizma değişikliğini lokalize etmede faydalanılır. Normal veritabanına göre, tercihen kamera tipi, çekim koşulları, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmesi aşamaları aynı tutularak tarama sonuçlarını karşılaştırmak gerekir. Yorumlamayı kolaylaştırmak için renk skalasındaki farklılaşma, geri plandan çıkarma ve kontrast farklılıklarından yararlanılabilir. Demansta bölgesel metabolizma azalmaları önemliyken; aktif epileptojenik odak, inflamasyon, enfeksiyon veya tümör tespitinde metabolizma artışları aranır (2, 3, 17).

Otomatik Yarı Sayısallaştırma

Görsel analiz, büyük oranda okuyucunun performansına bağlı olduğundan otomatik yarı sayısallaştırma, özellikle nörodejeneratif tablolarda az deneyimli okuyuculara yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu yaklaşım, okuyucular arası heterojenliği de azaltmaktadır. AH'nin yarı sayısallaştırma analizi üzerine yapılan çalışmalar, yalnız görsel değerlendirmeye kıyasla, özgüllüğünün yüksek olduğunu ve tanısal güvenliliği arttırdığını raporlamıştır (120-122). Bununla birlikte görsel ve otomotik analizin duyarlılığı nispeten benzer bulunmuştur (120). Nükleer tıp hekiminin, otomatik analizden faydalanırken yanlış yorumlamaya sebep olacak hususları bilmesi önemlidir. Farklı yazılım paketlerini karşılaştıran çalışma az olup sıklıkla önerilen, kişinin aşina olduğu programı kullanmasıdır.

Yarı sayısallaştırma ve voksel analizine yönelik paketler, hipometabolizma lokalizasyonlarını saptamaya yarayan Z skoru ölçümüne ve parametrik haritalara dayalı istatistiksel haritalar sağlar. Otomatik analiz ROI (region of interest) bazlı veya voksel bazlı istatistiksel değerlendirmeye dayanır. Z skorları, kişinin PET tarama sonuçlarının yaşa uygun sağlıklı deneklerden oluşturulan veri tabanı ile karşılaştırılmasıyla elde edilir. Bu paketlerin kendi veri tabanı olduğu gibi olmayanlar için zorlayıcı da olsa yerel kontrol gruplarının oluşturulması gerekmektedir.

Beyin PET görüntülemede incelenen yapıların boyutu ve PET rezolüsyonu göz önünde bulundurulduğunda kısmi hacim etkisi (PVE) sayısal değerlendirmeyi etkileyebilir. PVE nedeniyle, ilgili vokselin aktivite konsantrasyonu çevresindeki tutulumu da yansıtabilir. Bununla birlikte yazılım paketlerinin az bir kısmı bu etkiye yönelik algoritmalarla düzeltmeye yönelik programlar içermektedir (123). Algoritmalardan hangisinin daha yüksek doğrulukta sonuç vereceği ve rutin kullanımı yeni araştırma konularıdır.

Patofizyolojiden bağımsız olarak serebral kan akımını etkileyebilecek teknik defektlerden en az oranda etkilenmek için ölçeklendirme gerekmektedir. Buna göre normalizasyon yapabilmek için referans bölge seçilir. Genellikle kullanılanlar pons, serebellum, talamus, sensorimotor korteks veya global serebrumdur. Referans seçiminde temel varsayım aranılan tablodan referans bölgenin etkilenmiyor olmasıdır. Verger ve ark. yaşlanmaya bağlı beyindeki genel metabolizma azalmasının yol açtığı karışıklıktan yola çıkarak yaptıkları çalışmada; Beyin FDG-PET değerlendirmede referans bölge olarak daha az etkilenen ponsu kullanmayı önermiştir (124).

Voksel tabanlı yaklaşımlar, 3D-SSP (Three Dimensional Stereotactic Surface Projection- Üç Boyutlu Sterotaktik Yüzey Projeksiyonu) ve İstatistiksel Parametrik Haritalama (SPM) gibi yazılımlara dayanmaktadır. Bu analizler, referans bölge seçilerek sonuçların kontrol grubuyla karşılaştırılmasına olanak verir. Başlangıçta voksel bazlı grup karşılaştırmaları için tasarlanan SPM'nin klinik kullanımda kısıtlılığı; normal kontrol grubunun olmaması ve standardizasyon eksikliğidir (17).

2.3. TALAMUS, NÜKLEUS KAUDATUS, PUTAMEN VE PONS ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE GÖREVLERİ

Merkezi sinir sisteminin embriyolojik gelişimine bakıldığında; beyin gelişimi embriyonel ektodermin norülasyon aşamasıyla başlamaktadır ve yaklaşık yirmi beş yıl kadar devam eden uzun bir süreci kapsamaktadır. Ektodermin nöroektoderme farklılaşması sonrası nöral plak oluşur. Gebeliğin üçüncü haftasında nöral plak katlanarak nöral tüpü oluşturur. Bunu hücre göçü ile hücre çoğalması takip eder. Böylelikle beynin hem boyutu hem yüzey alanı büyüyerek karmaşık yapısı gelişir ve veziküller oluşur. Başlangıçta nöral tüp Prosensefalon, Mezensefalon, Rhombensefalon ve Medulla Spinalisi oluşturur (Tablo 13). Primer vezikül olan Prosensefalon; zamanla Telensefalon ve Diensefalona farklılaşır. Telensafalondan serebral hemisferler ve bazal gangliyalar meydana gelirken; diensefalondan hipotalamus, subtalamus, nörohipofiz, epifiz, optik sinir ve retina oluşur. Mezensefalon Pedinkuli Serebri ve Lamina Tekti'yi oluşturur ve orta beyin olarak da isimlendirilir. Metensefalon; önemli yapılardan pons ve serebellumu meydana getirir. Myelensefalon ise medulla oblongata da denilen bulbusu oluşturur. Bulbus medulla spinalis ile devam etmektedir (125, 126). Telensefalondan ilk paleokorteks gelişir, insanda giderek küçülen paleokorteksten geriye girus hipokampi ve bulbus olfactorius kalır. Diensefalondan sonra neokorteks gelişir. Neokorteks kişinin istemli ve yüksek zekasal beceri gerektiren işlevlerinde görev alır. Beyaz cevher içinde gri cevher adacıkları bulunur, bunlara bazal ganglia adı verilir (127, 128).

Bazal gangliyonların beslenmesinden orta serebral arterin lentikülostriatal dalı ve talamusun beslenmesinden posterior serebral arter sorumludur. Ne yazık ki bu arterler, kontrolsüz hipertansiyon durumunda kanamaya yatkındırlar (125, 127).

Tablo 13. Serebral embriyolojik gelişim alanları (126)

<table>
<tr><th colspan="2">Prosensefalon (Ön beyin)</th><th>Mezensefalon (Orta Beyin)</th><th colspan="2">Rhombensefalon (Arka Beyin)</th></tr>
<tr><td>Telensefalon</td><td>Diensefalon</td><td>Mezensefalon</td><td>Metensefalon</td><td>Myelensefalon</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Serebral korteks</td><td>Talamus</td><td rowspan="3">Serebral Pedinküller</td><td rowspan="3">Pons</td><td rowspan="3">Medulla Oblongata</td></tr>
<tr><td>Hipotalamus</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Bazal gangliya</td><td>Subtalamus</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Epitalamus (Epifiz)</td><td rowspan="3">Serebellum</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Tektum</td><td rowspan="3">4. Ventrikül (Kaudal)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hipokampüs</td><td rowspan="2">Posterior Hipofiz Bezi</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Retina</td><td rowspan="3">4. Ventrikül (Rostral)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Aquaduktus Serebri</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Lateral Ventriküller</td><td>Optik Sinir</td></tr>
<tr><td>3. Ventrikül</td></tr>
</table>

2.3.1. Talamus

Talamus, Yunanca "*talamos*" sözcüğünden köken almaktadır ve beynin "*en iç oda*"sını ifade etmektedir. Hipotalamus, epitalamus ve subtalamus ile beraber talamus da diensefalonun bölümleri arasında yer almaktadır. Diensefalon üçüncü ventrikülü çevreler. Sağ ve sol talamus, üçüncü ventrikülün üst kesiminde yer almaktadır. Dış kesiminde kapsula interna ile nükleus lentiformisten (putamen ve globus pallidustan) ayrılmaktadır. Pulvinar kesimi superior kollikülün üzerinde yerleşimlidir. Alt ön kesiminde hipotalamus, alt arka kesiminde tegmentum yer almaktadır. Her iki talamus birbiri ile adhesio intertalamica ile bağlantı halindedir (127, 128) (Şekil 7).

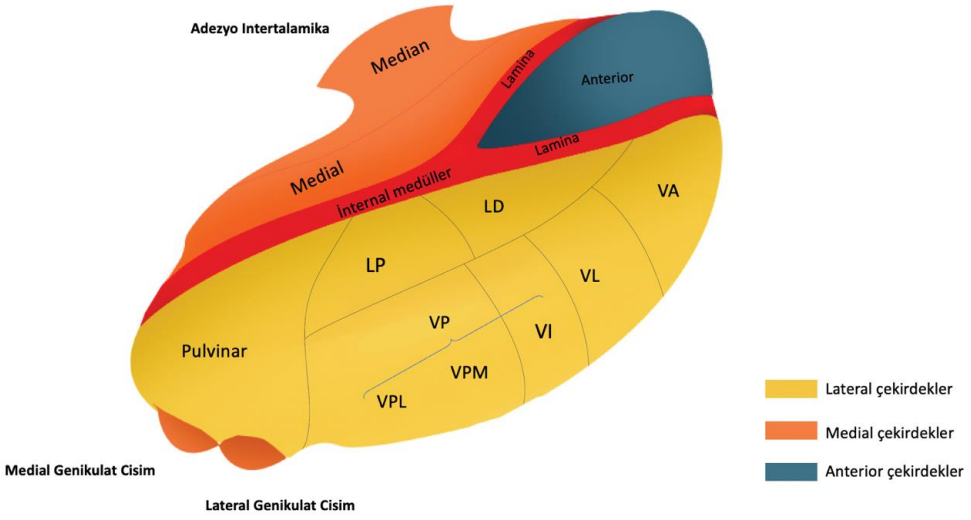
Talamus, hem anatomik hem fonksiyonel olarak merkezi bir istasyon gibi çalışmaktadır. Görevlerine bakıldığında; koku duyusu hariç tüm duyuların serebrumda primer duyu merkezine iletilmesinde ve düzenlenmesinde görevlidir. Ayrıca serebellum ve bazal gangliyalardan gelen hareket bilgisinin de serebral motor

bölgeye iletiminden sorumludur. Yine korteksten gelen sinyallerin serebrum ve diğer vücut bölgelerine iletilmesinde de görevlidir. Çevreyi farkında olma ve buna karşı tetikte olma, dikkat, uyanıklık ve uyku düzenlenmesinde görevli ARAS (Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem) ve sirkadyen ritmin düzenlenmesi üzerine de rolü vardır. Talamus merkezi sinir sistemiyle önemli bağlantılar içermesinin yanı sıra aynı zamanda subkortikal konektomun da önemli bir öğesidir (127, 128).

Talamus, lamina intermedüllaris interna'sı aracılığıyla "*Y*" harfi şeklindeki ayrımıyla; anterior, ventral ve lateral olmak üzere üç bölge halinde incelenmektedir (Şekil 7). Ön grup çekirdekleri limbik sistemle ilişkili olup hafıza başta olmak üzere korku ve heyecan gibi emosyonel durumların oluşumunda etkilidir. Geniş bir görev spekturumu olan lateral çekirdeklerin ise; limbik sistem, duyu iletimi ve motor alanlara iletim görevleri vardır. Bu çekirdeklerdeki hasarın serebellar ve bazal ganglia hasarları gibi hareket bozukluklarına da yol açması beklenmektedir. Lateral bölgede yerleşimli nükleus ventralis anterior hipokampüsten gelen lifleri girus singuliye taşır ve limbik sistemde yer alır. Medial kesimdeki çekirdekler dorsalis ve ventralis olarak ayrılmaktadır. Nükleus medialis dorsalis, hipotalamustan gelen afferent liflerin prefrontal alana iletilmesini sağlayarak limbik sistem ile frontal korteks arasındaki bağlantının sağlanmasında rol almaktadır. Bu çekirdeğin hasarında içgörünün kaybolması, hafıza bozukluğu ve emosyonel durum değişiklikleri beklenmektedir. Ayrıca nükleus medialis ventralis de hipokampüs ile bağlantı halinde olup böylelikle limbik sistem ile ilişkili içindedir (127, 128) (Şekil 7).

Limbik Latince'de "*sınır*" anlamına gelmektedir. Limbik sistem; kendini savunma, korku, stres, açlık, uyku ritmi, koku alma, cinsel istek, yer-zaman oryantasyonu, öğrenme, öğrenilenin zihne yerleşmesi, anı oluşumu, dışarıdan gelen uyarılara karşı yanıt verme gibi hayatta kalma içgüdüsüne yönelik koordinasyonu sağlamaktadır. Limbik sistemi tanımlarken ilk aşamada uzun ve kısa süreli hafızayı ve duyguları kontrol eden Papez devresi tanımlanmıştır. Buna göre devre; hipokampüs, parahipokampal girus, hipotalamus, talamus, singulat korteks ve entorhinal korteks elemanlarından oluşmaktadır. Ardından Yakovlev, sisteme ek olarak talamus-amigdala bağlantısını ve orbitofrontal bölge ilişkisini açıkladığı "bazolatarel devre"yi tanıtmıştır. MacLean devreye prefrontal korteksi ve septumu da dahil ederek devrenin kapsamını genişletmiştir. MacLean'e göre sistem, kısa ve

uzun nöron demetlerinden oluşmaktadır ve limbik korteks ile subkortikal yapıların entegrasyonunu içermektedir. Mishkin, duyusal kortekseki uyarılmanın hafızada yer alan kortiko-limbo-talamo-kortikal devreyi aktifleştirdiğini göstermiştir. Mishkin, ayrıca, sistemin, biri amigdala ve talamusun dorsomedial çekirdeğini içeren; diğeri hipokampus, amigdala, septum ve hipotalamusu kapsayan olmak üzere iki paralel devreden oluşabileceğini belirtmiştir. Başta prefrontal korteks olmak üzere serebral korteksin genelinin geniş kortiko-talamik bağlantı yollarıyla amigdala, hipotalamus ve septum ile bağlantı halinde olduğu bulunmuştur. Bu bağlantı yollarını göstermede difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) teknikleri faydalı olmuştur. Tanımlanan kortiko-bazal ganliyon-talamo-kortikal yol, talamus ve bazal gangliyonların olduğu limbik, motor ve duyusal yolakları işleyen devrelerden oluşmaktadır. Talamusun çekirdekleri üç ana grupta incelenecek olursa; biri sensorimotor, diğeri limbik çekirdekler ve nihayet iki grubun birbiri ile bağlantısını sağlayan diğer grup çekirdekler tanımlanmıştır. Anterior çekirdekler, mediodorsal ve intralaminar yerleşimli santral medial (sentromedian) çekirdek, limbik sistem ile ilişkili talamus çekirdekleri olarak bilinmektedir. Özellikle mediodorsal çekirdeklerin prefrontal korteks, temporal korteks ve hipokampus ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Sonuçta; 'Limbik Talamus' talamusun orta hattı boyunca yerleşimli dorsoventral uzanan çekirdeklerden oluşuyor gibi görünmektedir (129-131).



Şekil 7. Talamusun çekirdekleri (Kaynak (129)'den uyarlanmıştır.)

Şekil Açıklaması: Kısaltmalar: LD, Lateral Dorsal Çekirdek; LP, Lateral Posterior Çekirdek; VA, Ventral Anterior Çekirdek; VL, Ventral Lateral Çekirdek; VP, Ventral Posterior Çekirdek; VI, Ventral İntermediate (Ara) Çekirdek; VPM, Ventral Posteromedial; VPL, Ventral Posterolateral.

2.3.2. Nükleus Kaudatus ve Putamen

Bazal gangliyonlar, hemisferlerin derininde beyaz cevher içinde yerleşimli gri cevher oluşumlarıdır. Ön ve orta beyinde talamus çevresindeki alanda bulunurlar. Nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus (GP), substantia nigra (SN) ve subtalamik çekirdekler bazal ganliyonlar olarak bilinirler. Nükleus kaudatus ve putamen "*Striatum*"u oluşturmaktadır. Ayrıca putamen ve globus pallidus birlikteliği de "*Nükleus Lentiformis*" olarak isimlendirilmektedir (132, 133).

Kapsula interna, kortikospinal yol ile bazal ganliyalar arasında etkileşimi sağlayan subkortikal yapılardan biridir. Ön ve arka bacaktan oluşmaktadır. Nükleus lentiformisten; kapsula internanın ön bacağı nükleus kaudatusu, arka bacağı talamusu ayırmaktadır. Korteks ve medulla spinalis motor lifleri, kortikospinal lifler ve duyu lifleri arka bacakta, talamokortikal lifler ön bacakta yer almaktadır (132, 133).

Bazal gangliyonlar, özelllikle motor öğrenme ve motor kontrolde önemli subkortikal yapılardır. Ardışık hareketlerin tekrarında, öğrenilmiş kompleks hareketlerde, hareket kontrolünde, hareketi planlamada, öğrenmede, hafızada, cevap vermede, dikkat işlevinde ve plan kurmada, inhibisyonda görevleri mevcuttur. Beyin sapındaki motor nükleuslar, serebellum ve kortikospinal yol ile iş birliği içindedir. Serebellum, afferentlerini medulla spinalisten alırken, bazal gangliyaların tüm girdi ve çıktıları korteks ile ilişkili halindedir. Bunun yanı sıra bazal gangliyalar korteksle olan bağlantılarını talamus üzerinden yürütmektedirler. Bu aşamalar kortiko-bazal gangliyono-talamik nöronal yolaklar üzerine kurulu modellemeler ile anlaşılabilmiştir. Bunlar giriş, çıkış ve ara çekirdekler olarak kategorize edilebilmiştir. Giriş çekirdekleri arasında, striatum, nükleus akkümbes ve olfaktör tüberkül yer almaktadır. Giriş çekirdekleri afferentlerini korteksin yanı sıra talamus ve nigral çekirdekten de almaktadır. Globus pallidus eksterna ve substantia nigra pars kompakta ara çekirdekleri içerirken; globus pallidus interna ve substantia nigra pars retikülaris çıkış çekirdeklerini oluşturmaktadır. Sonuçta bazal gangliyalara giren ana girdi kapısı striatumdur ve ana çıkış kapısı globus pallidus internadır. Çıkış çekirdekleri talamusu regüle etmektedir. Neticede talamustan kortekse iletilen girdiler ile kortiko-bazal gangliono-talamo-kortikal döngü tamamlanmış olmaktadır (130, 134).

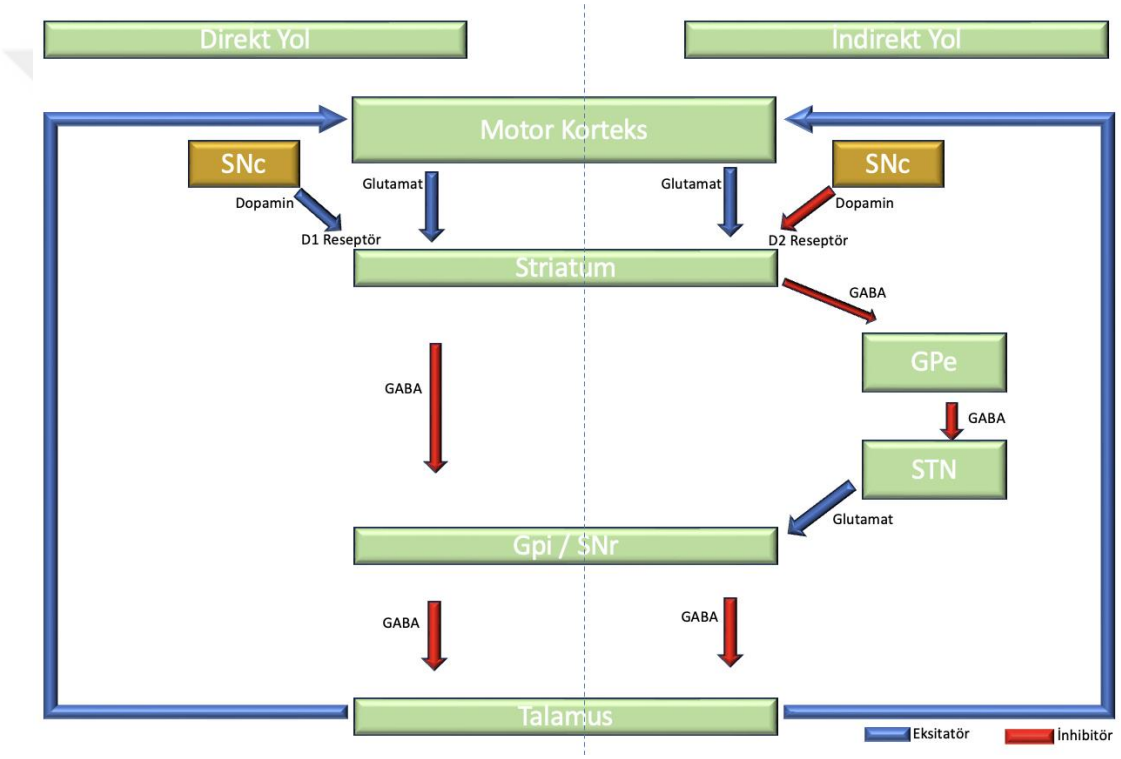
Nükleus kaudatus, göz küresi ve göz kapağının hareketini sağlayan kasların innervasyonundan sorumlu 3. Kafa çifti olan okülomotor sinir yolaklarının merkezini de kapsamaktadır. Yapısı gereği virgüle veya "*C"* harfine benzetilmektedir. Mental, motor ve duyusal fonksiyonların regülasyonunda kilit görevleri bulunmaktadır. Üç bölümden oluşmaktadır: baş (kaput), gövde (korpus) ve kuyruk (kauda). (132, 133, 135). Kaudat nükleus devresi ardışık hareketlerin kontrolünde görev almaktadır. Kortikal asosiasyon alanları ile birlikte çalışarak hareketlerin zamanlanması ve ölçülmesinde de rol oynamaktadır. Nükleus kaudatustan çıkan yol prefrontal kortekse ulaşmaktadır. Sonuçta hangi hareketin hangi sırayla yapılacağı gibi motor işlevlerin bilişsel kontrolü kaudat nükleus devresi ile ilişkili bulunmuştur. Özetle; kortikal asosiasyon alanlarından gelen girdi, nükleus kaudatusa, buradan globus pallidus interna ve talamusa gelerek, neticede motor, premotor ve prefrontal alanlara ulaşmaktadır (130, 132, 133).

Nükleus kaudatusun alt iç kesiminde yerleşimli putamen ise kabuğa benzemektedir. Otomatik hareketlerin yanı sıra, yüz ve ekstremite hareketlerinde de rol oynamaktadır. Kortikospinal sistem ile putamen devresi kompleks davranışlarda görev almaktadır. Yazı yazmak, klavye kullanmak, çivi çakmak gibi karmaşık ve tekrarlayan hareketlerde işlev görmektedir. Putamenden çıkan yollar, premotor ve tamamlayıcı motor alanlarına ulaşıp motor fonksiyonlar ile ilişki halindedir. Putamen diğer bazal ganliyalar ve talamus aracılığıyla kortekse girdi vermektedir. Hal böyleyken, putamen devresindeki bozukluklar kendini çeşitli hareket bozuklukları şeklinde gösterebilmektedir (130, 132, 133).

Korteksten bazal ganliyalara gelen yolların ana girdi kapısı nükleus kaudatus ve putamendir. Bu çekirdeklerden en bilinen uyarıcı nörotransmitter olan glutamat salgılanmaktadır. Buradan sonra girdi, GP interna ve SN pars retikülarise, oradan da talamusun venteroanterior veya venterolateral çekirdekleri aracılığıyla prefrontal, premotor ve tamamlayıcı motor alanlara ulaşarak yolculuğunu tamamlamaktadır. Bu yol doğrudan ve uyarıcı yol olarak bilinmektedir. Dolaylı ve engelleyici yolda ise; girdi, striatumdan GP eksternaya, nükleus subtalamikusa, GP internaya buradan talamusun venteroanterior veya venterolateral çekirdekleri aracılığıyla prefrontal, premotor ve tamamlayıcı motor alanlara ulaşmaktadır. Dopaminin D1 reseptörü uyarıcı, D2 reseptörü inhibe edici olarak kabul edilmektedir. Bu girdiler motor

kontrolü sağladığından, herhangi birinin artıp azalması kortekse ulaşan bilgiyi önemli ölçüde etkilemektedir (130, 132, 133) (Şekil 8).

Nigrostriatal yolak, dopamin yolağıdır ve SN'den nükleus kaudatusa ve putamene uzanmaktadır. Asetilkolin yolağı, korteksten nükleus kaudatusa ve putamene devam etmektedir. GABA yolağı ise nükleus kaudatus ve putamenden, GP ve SN'ye doğru yol almaktadır. Ayrıca GABA, seratonin ve dopamin yollarını dengeleyen çok sayıda glutamat yolu bulunmaktadır. GABA inhibitör etkilidir ve negatif feedback mekanizmasında görev almaktadır. Dopamin de çoğu yolakta inhibitör etki yaratmaktadır (130, 132, 133).



Şekil 8. Doğrudan (Uyarıcı) ve Dolaylı (İnhibitör) Yolaklar (Kaynak (136) ve (137)'dan uyarlanmıştır.)

Şekil Açıklamaları: Kısaltmalar: GABA, Gama-aminobutirik asit; SNc, Substantia Nigra pars kompakta; SNr, Substantia Nigra pars retikülaris; GPi, Globus Pallidus interna; GPe, Globus Pallidus eksterna; STN, subthalamic nükleus; D1, Dopamin1 reseptör; D2, Dopamin2 reseptör. Bazal gangliyonların direkt ve indirekt yolları şematize edilmiştir. Korteksten striatuma girdi gelir. SNc'den gelen

dopaminerjik projeksiyonlar, D1 ve D2 reseptörlerini hedef alır. Direkt yolda; D1 nöronları SNr/GPi alanlarında doğrudan inhibitör etkidedir. İndirekt yolda; D2 nöronları GPe ve STN aracılığıyla dolaylı yoldan GPi/SNr'ye ulaşır. SNr, superior kollikulusu inhibe eder (136, 137).

2.3.3. Pons

Beyin sapı (Truncus Cerebri) medulla spinalis ile beyin arasında motor ve duyusal girdilerin iletimini sağlayan, kraniyel sinirlerin büyük çoğunluğunun çekirdeklerini kapsayan bölümdür. Beyin sapı üç ana yapıdan oluşmaktadır: orta beyin, pons ve medulla oblongata. Beyin sapı yaşamsal faaliyetlerde sorumluluk üstlenmektedir. Beyaz cevherinde piramidal, ekstrapiramidal ve duyusal yollar yer almaktadır. Gri cevherinde homeostazisin, dengenin, otomatik hareketlerin, otonomik süreçlerin ve uyku-uyanıklığın kontrolü gibi birçok önemli görevi olan kafa çifti çekirdekleri, otonom sinir sistemi ve ARAS merkezleri mevcuttur. Böylelikle beyin sapı solunum, dolaşım, yutma, görme-işitme gibi birçok refleks, uyku ve uyanıklık durumu ve dikkat ile ilgili yaşamsal faaliyetlerde rol almaktadır (138, 139).

Pons, orta beyin ile medulla oblongata arasında yer almaktadır "*Varoli köprüsü*" olarak da bilinen pons, iki hemisfer arasında iletişimde rol oynamaktadır. Şekli itibariyle yumruyu andırmaktadır. Pons, baziller arterden beslenmektedir. 5, 6, 7 ve 8. kafa çiftlerine ait çekirdekler içermektedir. Respiratuar hız ve tidal volüm kontrolü ile solunum regülasyonu üzerine önemli etkileri mevcuttur. Bunun yanı sıra uyku ve uyanıklık, görme-işitme ve tat alma, yutma, merkezi termik kontrol, postür ve dengenin sağlanması ve idrar kontrolü gibi pek çok önemli fonksiyonda rol oynamaktadır (138, 139).

2.4. ALZHEİMER HASTALIĞINDA SUBKORTİKAL YAPILARIN İNCELENMESİ

Çalışmalar Alzheimer hastalarında sıklıkla kortikal yapılara odaklanırken subkortikal yapıların değerlendirilmesi daha az bilinen bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Özellikle subkortikal yapılar ile ilgili literatür ağırlıkla anatomik görüntülemeye dayanmakta olup fonksiyonel görüntülemede meydana gelen

değişiklikler nispeten geri planda kalmıştır. Oysaki subkortikal yapıların değerlendirilmesi, hastalık tablosunda nörodejenerasyonun yaygınlığının, nöropsikiyatrik işlev bozukluğunun gidişatının ve farklı klinik prezentasyonların oluşma nedenlerinin anlaşılmasında büyük potansiyel taşımaktadır. Aynı zamanda tanısal doğruluğun arttırılmasında, gelecekteki hastalık modifiye edici modalitelere yönelik hedefleri ve belki de bunlara yanıtı ölçmenin yollarını çözebilmeyi sağlayabilecektir. Talamusun ve striatumun karmaşık bilişsel ve davranışsal fonksiyonlarda rol aldığı nöronal ağlar, nörodejenerasyon sürecinden ne ölçüde etkilendiğinin araştırılmasını gerektirmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı, subkortikal yapıların değerlendirilmesi Alzheimer hastalığının az bilinen doğasına farklı bir yönüyle ışık tutacak yeni çalışmalar için potansiyel bir alan teşkil etmektedir.

Alzheimer Hastalığında her ne kadar bazal gangliyonların ve talamusun metabolizmasının da nispeten korunduğunu söyleyen yayınlar mevcut olsa da bu alanda değerlendirmeye yönelik yazılımların çeşitli kısıtlılıkları mevcut olup daha fazla subkortikal yapıların değerlendirilmesine yönelik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (16, 140). Zira talamusun merkezi istasyon rolünün ve kortiko-bazal gangliyono-talamo-kortikal devrelerin anlaşılmaya başlanması ile kortikal glukoz metabolizmasında azalma saptanan hastalarda subkortikal konektomların da etkileneceğini tahmin etmek cazip görünmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE AYDINLATILMIŞ ONAM

Araştırmamız için Eğitim Planlama Kurulu (EPK) onayı (16.03.2023, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nin numaralı toplantısı ve E-50687469-799-211605866 sayılı kararı) ve etik kurul onayı (11.04.2023, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2023/04 numaralı toplantısı ve 2023/135 numaralı kararı) alınmıştır (Bkz. EK 1, 2).

Kliniğimizde Beyin ^{18}F-FDG PET/BT çekimi öncesi rutinde her hastadan yazılı bilgilendirme ve onam formuna imza alınmaktadır. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif doğası gereği hastalardan ayrıca aydınlatılmış onam alınamamıştır.

Bu tez çalışması ile ilgili hiçbir bir finansal kaynaktan yararlanılmamış olup yazarlar arasında ve herhangi bir kurum, kuruluş, kişi ile mali çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Çalışmanın planlanmasından yayınlanmasına kadar Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamaları (Good Clinical Practice) ilkelerine bağlı kalınmıştır.

Tezin alıntılama yönünden uygunluğu Turnitin® programıyla incelenmiştir ve % 6 bulunmuştur (Bkz. EK 3).

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

Kasım 2016-Mart 2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Nükleer Tıp kliniğine, Nöroloji kliniğinden demans şüphesi nedeniyle Beyin ^{18}F-FDG PET/BT çekimi yapılmak üzere yönlendirilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Dahil Etme Kriterleri;

- Beyin ^{18}F-FDG PET/BT görüntülemede kortikal hipometabolizma izlenen ve klinikçe Alzheimer hastalığı tanısı almış hastalar

- Beyin ^{18}F-FDG PET/BT görüntülemede kortikal FDG tutulumu normal sınırlarda saptanan ve Alzheimer demansı ile diğer nörodejeneratif hastalık tablolarının dışlandığı hastalar

Dışlama Kriterleri:

- Beyin ^{18}F-FDG PET/BT görüntülerine ulaşılamayan hastalar
- Beyin ^{18}F-FDG PET/BT görüntüleri hasta hareketi, hizalama veya diğer görüntü artefaktları nedeniyle değerlendirme için suboptimal olan hastalar
- Diğer demans ve nörodejeneratif hastalıklar tanıları almış hastalar
- Normal Basınçlı Ensefalopati veya hareket bozuklukları tanılı hastalar
- Primer beyin tümörleri ve diğer malignitelerin beyin metastazı olan hastalar
- Merkezi sinir sistemi ile ilişkili enfeksiyon (menenjit, ensefalopati, HIV/AIDS, Sifiliz gibi)/ hormonal/metabolik/nutrisyonel/toksik bozukluk tanısı alan hastalar

Kontrol grubu hastalarını, kortikal FDG dağılımı normal sınırlarda saptananan, AH ve diğer nörodejeneratif hastalık tablolarının klinikçe dışlandığı hastalar oluşturmaktadır. Bu yönüyle çalışmaya dahil edilen hastalar hem fonksiyonel görüntüleme hem de klinik değerlendirme ile titiz bir retrospektif incelemeyi gerektirmiştir. Alzheimer demansı grubu ise; klinikçe muhtemel Alzheimer demansı tanısı ile takibe alınıp demansa yönelik farmakoterapi başlanan ve ^{18}F-FDG PET/BT'de kortikal hipometabolizma izlenen hastalardan oluşmaktadır. ^{18}F-FDG PET modalitesini tanı algoritmasında biyobelirteçlerden biri olarak kullanmayı öneren NIA-AA kriterlerine göre; PET pozitifliği Olası veya Muhtemel (Probable veya Possible) Alzheimer demansını işaret edebilir ve neticede klinisyene yol göstericidir (24). Çalışmamızda AH grup NIA-AA kriterlerine benzer şekilde GYA'larına göre klinik evreleme ile "Hafif, Orta ve Şiddetli Demans" olarak üç alt grupta incelenmiştir (5, 24).

3.3. HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet demografik verileri, klinik bulguları, Mini-Mental Skor Testi (Mini-Mental State Examination, MMSE)

puanları, ek komorbiditeleri, aile öyküleri ve demansa yönelik farmakoterapileri kaydedilmiştir. MMSE skorları 30 puan üzerinden; 0-9 aralığında ileri, 10-19 aralığında orta, 20-25 aralığında hafif evrelerde kognitif bozukluğu tariflerken 26-30 aralığı normal bir bilişsel fonksiyonu tanımlamaktadır (Tablo 14) (29).

Tablo 14. Mini Mental Test skorlama (29)

Skor	Evre
26-30	Normal
20-25	Hafif
10-19	Orta
0-9	İleri

3.4. KORTİKAL YAPILARIN GLUKOZ METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

^{18}F-FDG PET/BT görüntülemede CortexID Suite 2.1, GE Healthcare programı ile kortikal yapıların değerlendirilmesinde iki nükleer tıp hekimi tarafından öncelikle vizüel değerlendirme ve aardından semikantitatif analiz yapılmıştır. Semikantitatif analize göre; kortikal yapıların glukoz metabolizmalarını yansıtan FDG tutulumları pons referans alınarak her bir hasta için SUVrk (görselde "Patient" olarak ifade edilen) ve Z skorları olarak kaydedilmiştir (Şekil 9 ve 10) (124, 141). SUVrk (Standart tutulum değeri ortalama oranı kortikal: Standart Uptake Value ratio cortical); seçilen kortikal bölgenin referans bölgeye oranlanması ile elde edilirken, Z skoru kişinin yaşına göre normal veri tabanı ile karşılaştırılmasından elde edilir. Pozitif Z skoru normal referans verilerine göre artan tutulumu temsil eder. Aksine z skoru negatifliği azalmış FDG tutulumunun göstergesidir. Yorumlamada Z skoru için kesme değeri "-2" olarak kabul edilmiştir (142). Ayrıca Z skorlarının üç boyutlu stereotaktik yüzey projeksiyonları (3D-SSP'ler), azalmış FDG lokalizasyonlarının görsel değerlendirilmesinde faydalı olmuştur (Şekil 11 ve 12) (143).

Yaşa göre normal veri tabanı ile karşılaştırılarak bulunan Z skorunun hesabı şöyledir:

"Z = hastanın ortalaması- ortalama normal veri tabanı/SD normal veri tabanı"

Reference Region: Pons

Cortical Region	Patient	Normal	Difference	Z-Score
Prefrontal Lateral R	1.82	1.69	0.13	1.16
Prefrontal Lateral L	1.80	1.70	0.11	0.96
Prefrontal Medial R	1.68	1.56	0.12	1.13
Prefrontal Medial L	1.72	1.58	0.14	1.22
Sensorimotor R	1.59	1.61	-0.02	-0.15
Sensorimotor L	1.69	1.62	0.07	0.58
Anterior Cingulate R	1.62	1.43	0.19	1.57
Anterior Cingulate L	1.64	1.42	0.21	1.68
Posterior Cingulate R	1.70	1.81	-0.11	-0.75
Posterior Cingulate L	1.75	1.80	-0.05	-0.33
Precuneus R	1.71	1.79	-0.08	-0.61
Precuneus L	1.72	1.78	-0.07	-0.50
Parietal Superior R	1.36	1.59	-0.23	-1.84
Parietal Superior L	1.44	1.57	-0.13	-1.04
Parietal Inferior R	1.61	1.65	-0.03	-0.31
Parietal Inferior L	1.67	1.65	0.02	0.22
Occipital Lateral R	1.72	1.67	0.04	0.37
Occipital Lateral L	1.81	1.67	0.14	1.21
Primary Visual R	1.85	1.84	0.01	0.10
Primary Visual L	1.91	1.85	0.06	0.37
Temporal Lateral R	1.65	1.47	0.18	1.92
Temporal Lateral L	1.67	1.47	0.19	1.90
Temporal Mesial R	1.13	1.11	0.02	0.36
Temporal Mesial L	1.19	1.12	0.07	1.13
Cerebellum Whole	1.35	1.28	0.07	0.98
Pons	1.00	1.00	-0.00	0.00

Şekil 9. Normal sınırlarda FDG tutulumu lehine değerlendirilen olgunun Z skoru tablosu

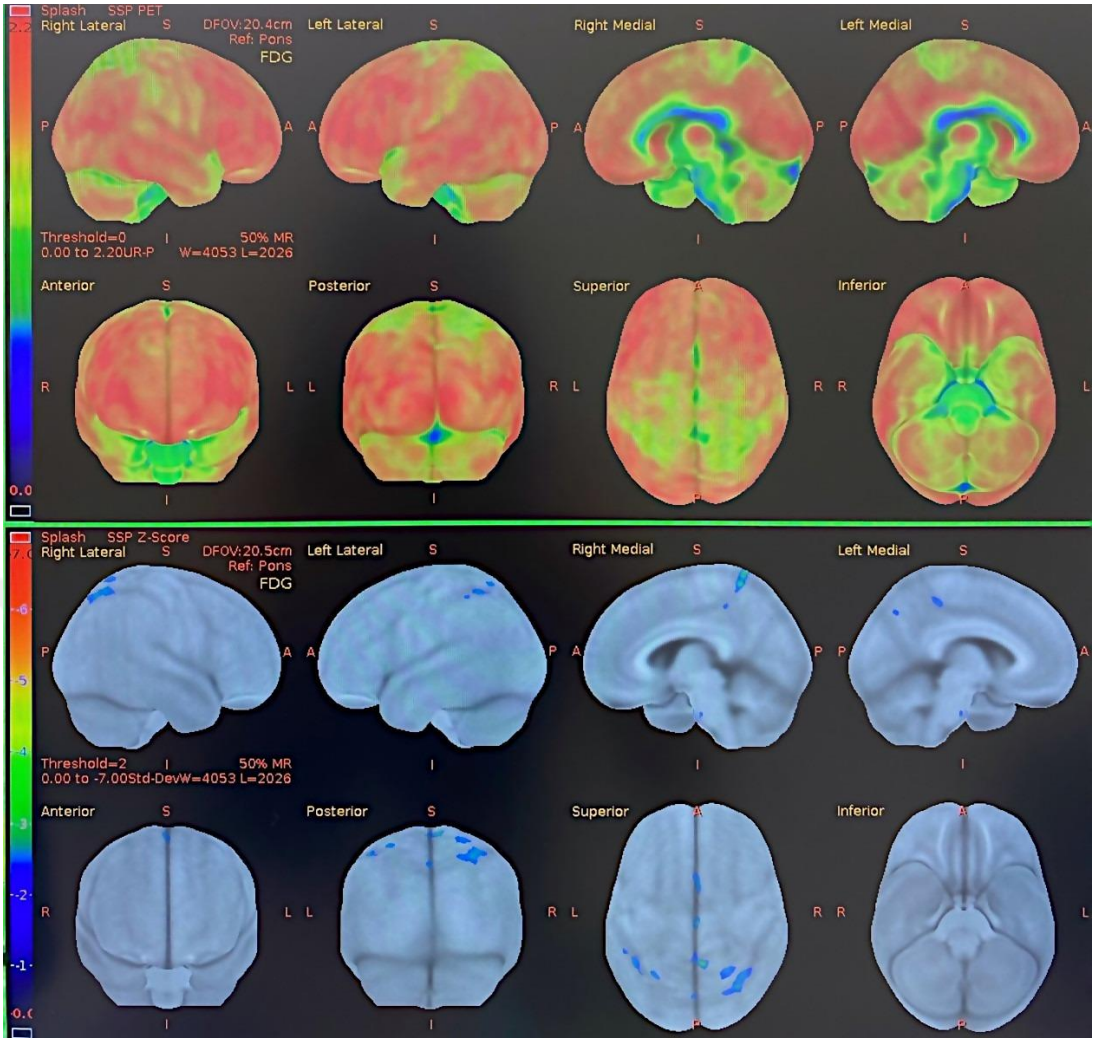
Şekil Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Reference Region: Pons

Cortical Region	Patient	Normal	Difference	Z-Score
Prefrontal Lateral R	1.35	1.58	-0.24	-1.67
Prefrontal Lateral L	1.42	1.57	-0.15	-1.04
Prefrontal Medial R	1.32	1.45	-0.13	-0.94
Prefrontal Medial L	1.36	1.46	-0.10	-0.69
Sensorimotor R	1.41	1.51	-0.10	-0.63
Sensorimotor L	1.43	1.51	-0.08	-0.52
Anterior Cingulate R	1.22	1.32	-0.09	-0.65
Anterior Cingulate L	1.24	1.30	-0.06	-0.47
Posterior Cingulate R	0.87	1.68	-0.81	-4.23
Posterior Cingulate L	0.96	1.67	-0.70	-3.63
Precuneus R	1.01	1.68	-0.67	-3.67
Precuneus L	1.00	1.66	-0.66	-3.53
Parietal Superior R	1.20	1.48	-0.28	-1.59
Parietal Superior L	1.24	1.45	-0.21	-1.21
Parietal Inferior R	1.13	1.54	-0.41	-2.64
Parietal Inferior L	1.21	1.53	-0.33	-2.02
Occipital Lateral R	1.35	1.60	-0.25	-1.52
Occipital Lateral L	1.35	1.58	-0.24	-1.39
Primary Visual R	1.38	1.74	-0.36	-1.88
Primary Visual L	1.37	1.73	-0.35	-1.84
Temporal Lateral R	1.12	1.39	-0.27	-2.28
Temporal Lateral L	1.17	1.39	-0.22	-1.76
Temporal Mesial R	0.79	1.06	-0.27	-3.43
Temporal Mesial L	0.84	1.06	-0.22	-2.79
Cerebellum Whole	1.18	1.25	-0.08	-1.16
Pons	1.00	1.00	0.00	0.00

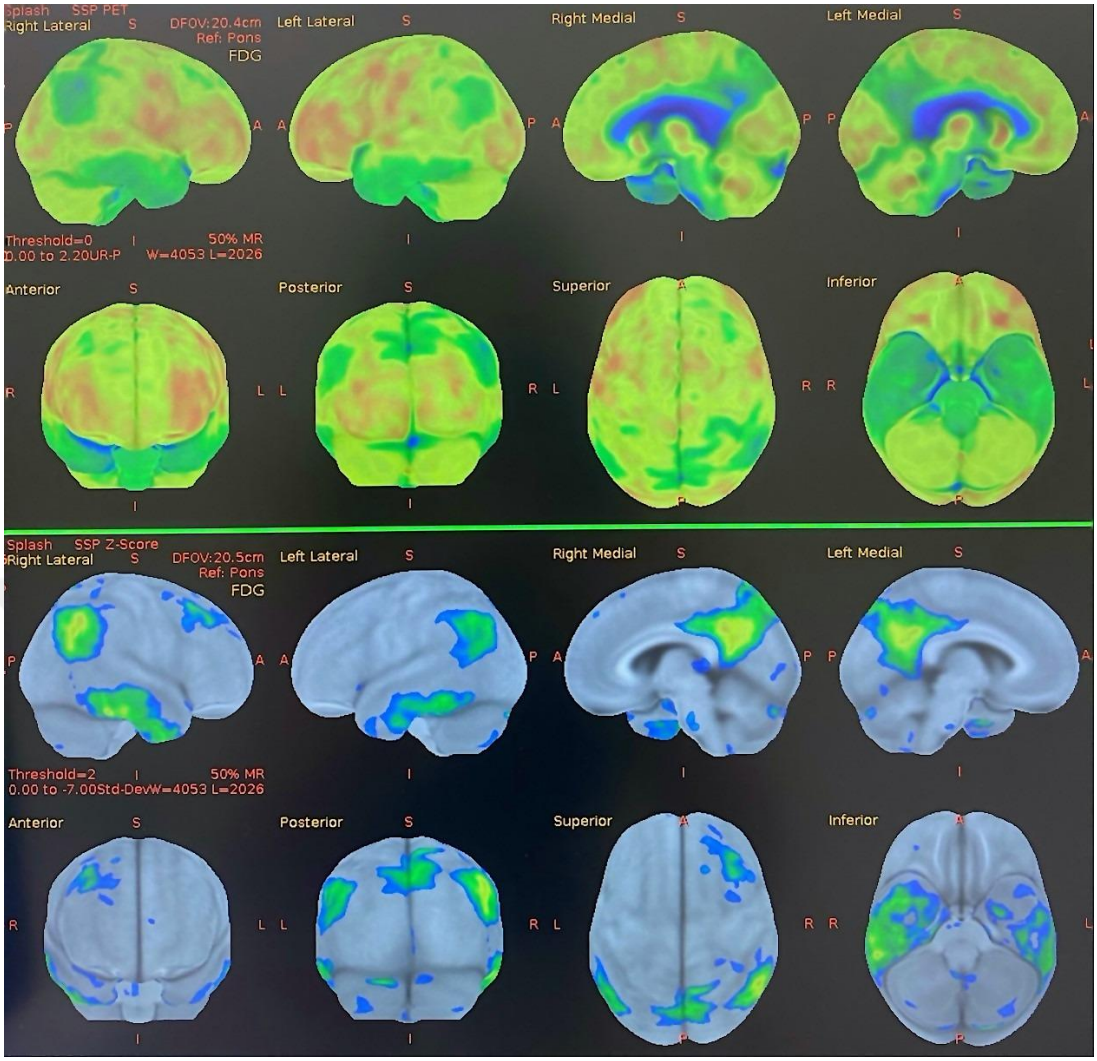
Şekil 10. Alzheimer demansı lehine FDG tutulumu olduğu değerlendirilen olgunun Z skoru tablosu

Şekil Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.



Şekil 11. Normal sınırlarda FDG tutulumu olduğu değerlendirilen olgunun CorteksID Suite programında görüntüsü ve 3D SSP Z-Skor haritalaması

Şekil Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.



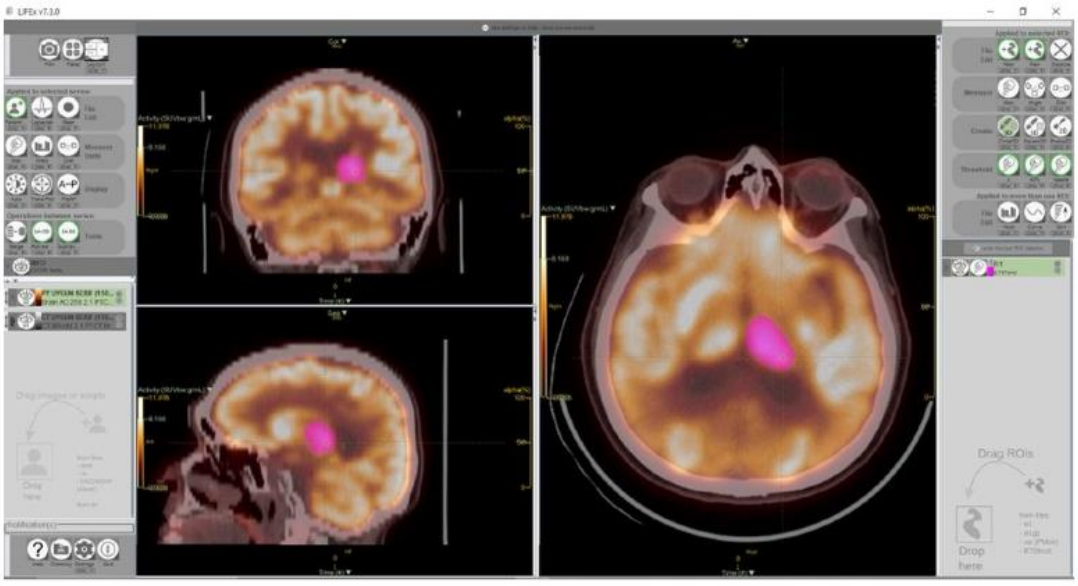
Şekil 12. Alzheimer demansı lehine FDG tutulumu olduğu değerlendirilen olgunun CorteksID Suite Görüntüsü ve 3D SSP Z-Skor haritalaması

Şekil Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

3.5. SUBKORTİKAL YAPILARIN GLUKOZ METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Subkortikal yapıların değerlendirilmesi için voksel bazlı analize olanak sağlayan ücretsiz yazılım Local Feature Extraction (LIFEx; https://www.lifexsoft.org/index.php) v.7.3.0 (144) kullanılmıştır. Görüntüler DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında yüklenmiştir. Atenüasyon düzeltmeli PET/BT görüntülerinden, manuel olarak BT eşliğinde

çizimler yapılarak 3D segmentasyon işlemi ile üç boyutlu VOI (Volume of Interest)'ler elde edilmiştir. Ponsa ve her bir talamusa, nükleus kaudatusa ve putamene ilgi alanları çizilerek voksel bazlı ölçüm ile görüntü analizi yapılmıştır (Şekil 13). İncelenen subkortikal yapıların SUV (Standart tutulum değeri, Standart Uptake Value: SUV) değerleri, referans bölge olan ponsun SUV değerine oranlanarak SUVr (Standart tutulum değeri ortalama oranı: Standart Uptake Value ratio) değerleri olan SUVr1 ve SUVr2 değerleri kaydedilmiştir. SUVmax bazlı analizler "SUVr1:SUVratio1" ve SUV mean bazlı analizler "SUVr2:SUVratio2" olarak elde edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda kanıtlandığı üzere optimal referans bölgesi olarak kabul edilen pons (124, 141), kortikal analizimizle ortak olarak subkortikal analizimiz için de referans bölgesi olmuştur. Böylelikle sonuçların serebral kan akımından, enjekte edilen FDG düzeyinden, enjeksiyon ile çekim süresi arasında geçen süre farkından ve kan şekerinden etkilenimi en aza indirmek amaçlanmıştır (17, 124).



Şekil 13. LIFEx v.7.3.0 uygulamasında subkortikal yapılardan sol talamusun manuel çizim işlemi

3.6. GÖRÜNTÜLERİN ELDE EDİLMESİ

Çalışmamızda, Kasım 2016-Mart 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğinde Beyin ^{18}F-FDG PET/BT

çekimi için yönlendirilen hastalara; en az 4-6 saat açlıktan sonra ve açlık kan şekeri <160 mg/ dl (<8.9 nmol/L) düzeyinde ölçüldükten sonra enjeksiyon yapılmıştır (17). Beyin ^{18}F-FDG PET/BT çekimleri Discovery PET/BT 690 (General Electric Medical Systems, Wisconsin, ABD) cihazında yapılmıştır. Hastaların tümü FDG enjeksiyonundan çekime kadar, sessiz bir odada bekletilmiştir. Bu esnada hastalar konuşmaması, herhangi bir şey okumaması, hareket etmemesi ve telefon kullanmaması konusunda uyarılmıştır. Kilograma göre düzeltilmiş 125-600 MBq ^{18}F-FDG enjeksiyonundan 60±10 dk sonra Beyin ^{18}F-FDG PET/BT çekimi yapılmıştır (145).

Bu çalışma retrospektif arşiv tarama çalışmasıdır. Hasta görüntüleri hastanenin PACS sisteminden DICOM formatında indirilmiştir. Hastaların demografik ve klinik bilgilerine FONET üzerinden ulaşılmıştır. Beyin FDG-PET görüntüleme sık yapılan bir görüntüleme modalitesi olmadığından çalışmanın ilk aşamasına belirtilen tarih aralığında kliniğimizde Beyin FDG-PET çekimi yapılan tüm hastalar taranarak çalışmaya başlanmıştır. Örneklem büyüklüğünü ve çalışmanın gücünü araştırmak için yapılan Post hoc power analizi şöyledir: referans çalışmada (141) gruplara göre talamus değerlerinin karşılaştırıldığı sonuç dikkate alındığında; normal hasta grubu 77 ve Alzheimer grubu 81 kişi olarak çalışma tamamlandığında %95 güven (1-α), d=1,584 etki büyüklüğü ile iki yönlü bağımsız iki örnek t testiyle Post hoc power sonucunda testin gücü %100 (1-β) olarak elde edilmiştir.

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılan nicel verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Duncan ve Tamhane’s T2 testleri ile incelendi. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Normal dağılan nicel veriler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile

normal dağılmayan veriler arasındaki ilişkiler ise Spearman’s rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Hastalığı ayırt etmede parametrelere ait kesme değerleri ROC analizi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama±Standart Sapma (SS) ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ve kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Tablo 15. Gruplara göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol	Alzheimer hastaları	Toplam	p
Cinsiyet				
Erkek	46 (59,7)	34 (42)	80 (50,6)	**0,026**
Kadın	31 (40,3)	47 (58)	78 (49,4)	
Yaş	61,55±11,2	64,93±10,46	62,04±11,97	0,102
	64 (36 - 86)	65 (46 - 89)	63(35 - 89)	
MMSE	24,00±2,91	14,22±5,47	18,99±6,59	**<0,001**
	25 (20 - 30)	14 (3 - 26)	20(3 - 30)	
MMSE Evre				
Normal	31 (40,3)	0 (0)	31 (19,6)	**<0,001**
Hafif	46 (59,7)	15 (18,5)	61 (38,6)	
Orta	0 (0)	44 (54,3)	44 (27,8)	
İleri	0 (0)	22 (27,2)	22 (13,9)	
Klinik Evre				
Hafif	---	16 (19,8)	16 (19,8)	---
Orta	---	32 (39,5)	32 (39,5)	
Şiddetli	---	33 (40,7)	33 (40,7)	
Komorbidite				
Antifosfolipid Sendrom	1 (1,3)	0 (0)	1 (0,6)	---
Aritmi	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,6)	
Diyabetus Mellitus	8 (10,4)	16 (19,8)	24 (15,2)	
Hepatit C	1 (1,3)	0 (0)	1 (0,6)	
Hipotiroidi	2 (2,6)	2 (2,5)	4 (2,5)	
Hiperlipidemi	2 (2,6)	2 (2,5)	4 (2,5)	
Hipertansiyon	15 (19,5)	26 (32,1)	41 (25,9)	
Koroner Arter Hastalığı	6 (7,8)	18 (22,2)	24 (15,2)	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2 (2,6)	0 (0)	2 (1,3)	
Kalp Yetmezliği	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,6)	
Yok	52 (67,5)	45 (55,6)	97 (61,4)	
Aile öyküsü				
Var	49 (63,6)	26 (32,1)	75 (47,5)	**<0,001**
Yok	28 (36,4)	55 (67,9)	83 (52,5)	
İlaç				
Donepezil	---	30 (37)	30 (37)	---
Donepezil +Gingkgo biloba	---	2 (2,5)	2 (2,5)	
Donepezil +Gingkgo biloba+ Memantin	---	1 (1,2)	1 (1,2)	
Donepezil + Memantin	---	1 (1,2)	1 (1,2)	
Memantin	---	38 (46,9)	38 (46,9)	
Memantin + Donepezil	---	9 (11,1)	9 (11,1)	

Çalışmamıza dahil edilen vakalardan 77/158 (%48,7)'si kontrol grubu ve 81/158 (%51,3)'si Alzheimer hastalarından oluşmaktadır. Alzheimer grubunda klinik sınıflandırmaya göre 16 (19,8) hasta hafif, 32 (39,5) hasta orta ve 33 (40,7) hasta şiddetli evrede yer almaktadır (Tablo 15).

Toplam 78 kadın ve 80 erkek hastanın bulunduğu çalışmamızda, AH grubu ağırlıkla 47/81 (%58) kadınlardan; kontrol grubu ise çoğunlukla 46/77 (%59,7) erkeklerden oluşmaktadır. Gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,026) (Tablo 15).

Çalışmamıza dahil edilen vakaların genelinde yaş dağılımı 63 (35 – 89) iken AH grupta 65 (46-89) ve kontrol grubunda 64 (36-86) aralığında saptanmıştır (p=0,102) (Tablo 15). Çalışmamızda ileri yaş hastalığı olarak bilinen AH grupta yaş ortalaması (64,93±10,46) kontrol grubundan (61,55±11,2) yüksek gözlenmiştir ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,102) (Tablo 15).

Aile öyküsü değerlendirildiğinde; gruplara göre aile öyküsü varlığı anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,001). Olguların yaklaşık yarısında 75/158 (%47,5) aile öyküsü mevcuttur. Kontrol grubunda 49/77 (%63,6), AH grubuna göre 26/81 (%32,1) aile öyküsü varlığı daha belirgindir (p<0,001) (Tablo 15).

Hastaların bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmede klinisyene yardımcı, pratikte kullanılan MMSE test sonuçları AH grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (p<0,001). Kontrol grubunun MMSE median değeri 25 (20-30) iken, AH grupta 14 (3-26) olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların tamamı MMSE skorlama sistemine (29) göre; 31 (%40,3) normal veya 46 (%59,7) hafif bilişsel bozukluk kategorisinde izlenmiştir (Tablo 15). AH grubunda dağılım 15 (%18,5) hafif, 44 (%54,3) orta ve 22 (%27,2) ileri olarak elde edilmiştir. MMSE skorlamasına göre hastaların geneline bakıldığında; en fazla hafif bilişsel bozukluk kategorisinde 61 (%38,6) hasta olmak üzere sırayla 44 (%27,8) orta, 31 (%19,6) normal ve 22 (%13,9) ciddi bilişsel bozukluk lehine bulgular saptanmıştır (Tablo 15).

Hastaların ek komorbiditelerine bakıldığında; AH grubunda sıklık sırasına göre; hipertansiyon (26/81, %32,1), diyabet (16/81, %19,8), koroner arter hastalığı (18/81, %22,2) olmak üzere hiperlipidemi, hipotiroidi ve diğer kronik hastalıkların

daha sık olduğu saptanmıştır (Tablo 15). Diğer değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 15'te detaylı olarak verilmiştir.

Kullanılan ilaçlara bakıldığında; kontrol grubu Alzheimer demans dışlanmış hastalardan oluştuğundan hastalarda AH sebepli ilaç kullanım öyküsü bulunmuyordu. AH grupta memantin (38/81, %46,9) ve donepezil (30/81, %37) ağırlıklı olmak üzere bu preparatların kombinasyonlarını ve zaman zaman tedaviye gingkgo biloba özütünün eklendiği (3/81, %3,7) saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 16. Gruplara göre kortikal alanların SUVrk değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Alzheimer hastaları		
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	p
Prefrontal Lateral R	1,69±0,20	1,66 (1,28 - 2,21)	1,34±0,18	1,33 (1,04 - 1,81)	**<0,001**
Prefrontal Lateral L	1,67±0,20	1,66 (1,28 - 2,20)	1,32±0,19	1,29 (0,81 - 1,90)	**<0,001**
Prefrontal Medial R	1,55±0,19	1,56 (1,17 - 2,09)	1,30±0,16	1,30 (0,93 - 1,71)	**<0,001**
Prefrontal Medial L	1,55±0,20	1,55 (1,16 - 2,09)	1,30±0,18	1,33 (0,80 - 1,81)	**<0,001**
Sensorimotor R	1,61±0,16	1,60 (1,31 - 2,04)	1,44±0,16	1,43 (1,10 - 2,01)	**<0,001**
Sensorimotor L	1,60±0,16	1,59 (1,22 - 2,03)	1,43±0,17	1,41 (0,94 - 2,21)	**<0,001**
Anterior Singulat R	1,40±0,21	1,41 (0,73 - 1,98)	1,17±0,17	1,16 (0,81 - 1,54)	**<0,001**
Anterior Singulat L	1,41±0,21	1,38 (0,76 - 2,01)	1,21±0,20	1,20 (0,80 - 1,90)	**<0,001**
Posterior Singulat R	1,76±0,23	1,73 (1,31 - 2,41)	1,22±0,18	1,20 (0,87 - 1,90)	**<0,001**
Posterior Singulat L	1,75±0,22	1,73 (1,35 - 2,38)	1,21±0,16	1,20 (0,89 - 1,59)	**<0,001**
Prekuneus R	1,73±0,20	1,70 (1,34 - 2,27)	1,29±0,21	1,28 (0,88 - 1,87)	**<0,001**
Prekuneus L	1,71±0,19	1,69 (1,32 - 2,26)	1,28±0,18	1,26 (0,91 - 1,77)	**<0,001**
Parietal Superior R	1,55±0,19	1,53 (1,20 - 2,01)	1,20±0,20	1,22 (0,76 - 1,72)	**<0,001**
Parietal Superior L	1,53±0,17	1,53 (1,21 - 1,99)	1,23±0,18	1,24 (0,90 - 1,92)	**<0,001**
Parietal Inferior R	1,61±0,18	1,61 (1,24 - 2,10)	1,19±0,20	1,17 (0,72 - 1,69)	**<0,001**
Parietal Inferior L	1,60±0,19	1,60 (1,18 - 2,10)	1,18±0,18	1,18 (0,78 - 1,78)	**<0,001**
Oksipital Lateral R	1,67±0,16	1,65 (1,38 - 2,08)	1,39±0,22	1,39 (0,92 - 2,11)	**<0,001**
Oksipital Lateral L	1,68±0,21	1,67 (0,60 - 2,15)	1,38±0,21	1,38 (0,87 - 2,10)	**<0,001**
Primer Vizüel R	1,76±0,27	1,73 (0,81 - 2,43)	1,60±0,22	1,56 (1,18 - 2,59)	**<0,001**
Primer Vizüel L	1,79±0,22	1,77 (1,30 - 2,42)	1,60±0,24	1,56 (1,26 - 2,47)	**<0,001**
Temporal Lateral R	1,48±0,14	1,46 (1,16 - 1,83)	1,15±0,17	1,13 (0,80 - 1,75)	**<0,001**
Temporal Lateral L	1,48±0,15	1,46 (1,14 - 1,86)	1,15±0,17	1,15 (0,75 - 1,79)	**<0,001**
Temporal Mezial R	1,11±0,10	1,11 (0,90 - 1,38)	0,95±0,14	0,95 (0,58 - 1,47)	**<0,001**
Temporal Mezial L	1,12±0,10	1,11 (0,93 - 1,37)	0,96±0,15	0,95 (0,64 - 1,65)	**<0,001**
Serebellum	1,30±0,08	1,30 (1,13 - 1,55)	1,25±0,10	1,25 (1,04 - 1,67)	**<0,001**

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Tablo 17. Gruplara göre kortikal alanların Z skorlarının karşılaştırılması

	Kontrol		Alzheimer hastaları		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	
Prefrontal Lateral R	0,51±1,39	0,35 (-1,96 - 4,39)	-2,12±1,57	-2,02 (-5,96 - 2,36)	**<0,001**
Prefrontal Lateral L	0,35±1,37	0,22 (-1,99 - 4,08)	-2,19±1,61	-2,22 (-6,87 - 2,29)	**<0,001**
Prefrontal Medial R	0,43±1,32	0,44 (-1,95 - 4,33)	-1,44±1,27	-1,34 (-6,00 - 1,45)	**<0,001**
Prefrontal Medial L	0,32±1,29	0,46 (-1,94 - 4,08)	-1,47±1,39	-1,36 (-5,62 - 2,05)	**<0,001**
Sensorimotor R	0,47±1,18	0,34 (-1,64 - 4,44)	-0,76±1,35	-0,77 (-4,29 - 3,20)	**<0,001**
Sensorimotor L	0,34±1,16	0,41 (-1,93 - 4,72)	-0,84±1,26	-0,91 (-4,25 - 4,47)	**<0,001**
Anterior Singulat R	0,22±1,29	0,14 (-5,17 - 3,80)	-1,25±1,16	-1,23 (-5,01 - 1,66)	**<0,001**
Anterior Singulat L	0,35±1,25	0,25 (-4,63 - 4,25)	-0,97±1,26	-0,93 (-4,89 - 1,78)	**<0,001**
Posterior Singulat R	0,10±1,18	0,09 (-1,93 - 3,98)	-3,04±1,15	-2,91 (-6,60 - 0,27)	**<0,001**
Posterior Singulat L	0,11±1,08	0,17 (-2,06 - 3,72)	-2,95±1,00	-2,88 (-6,19 - -0,78)	**<0,001**
Prekuneus R	-0,04±1,20	-0,14 (-2,37 - 3,48)	-2,70±1,76	-2,68 (-6,10 - 4,73)	**<0,001**
Prekuneus L	-0,06±1,10	-0,02 (-1,90 - 3,63)	-2,69±1,33	-2,72 (-6,32 - 1,42)	**<0,001**
Parietal Superior R	0,15±1,14	0,31 (-1,92 - 3,12)	-2,09±1,60	-1,97 (-5,82 - 1,46)	**<0,001**
Parietal Superior L	0,24±1,09	0,16 (-1,78 - 3,44)	-1,84±1,46	-1,70 (-5,44 - 2,71)	**<0,001**
Parietal Inferior R	0,26±1,31	0,06 (-3,03 - 4,00)	-3,03±1,90	-3,04 (-7,83 - 1,42)	**<0,001**
Parietal Inferior L	0,21±1,27	0,21 (-1,98 - 3,99)	-2,97±1,74	-2,68 (-8,13 - 1,18)	**<0,001**
Oksipital Lateral R	0,36±1,20	0,23 (-1,72 - 3,79)	-1,57±1,70	-1,55 (-5,57 - 3,16)	**<0,001**
Oksipital Lateral L	0,62±1,34	0,38 (-1,82 - 4,14)	-1,65±1,58	-1,58 (-6,56 - 3,22)	**<0,001**
Primer Vizüel R	0,05±1,33	-0,25 (-3,27 - 3,91)	-0,93±1,29	-1,08 (-2,93 - 4,46)	**<0,001**
Primer Vizüel L	0,08±1,20	-0,23 (-2,10 - 3,49)	-0,87±1,30	-1,04 (-2,77 - 3,85)	**<0,001**
Temporal Lateral R	0,56±1,25	0,41 (-1,83 - 3,66)	-2,21±1,86	-2,23 (-5,73 - 4,12)	**<0,001**
Temporal Lateral L	0,55±1,22	0,53 (-1,93 - 3,87)	-2,24±1,58	-2,25 (-5,68 - 2,89)	**<0,001**
Temporal Mezial R	0,38±1,31	0,28 (-1,97 - 3,99)	-2,03±1,92	-2,36 (-6,08 - 5,65)	**<0,001**
Temporal Mezial L	0,44±1,30	0,40 (-1,97 - 3,58)	-2,02±1,81	-2,30 (-6,57 - 5,19)	**<0,001**
Serebellum	0,51±1,12	0,48 (-1,80 - 3,74)	-0,12±1,20	-0,27 (-3,12 - 5,87)	**0,001**

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Alzheimer hastalığı ve kontrol grubu karşılaştırıldığında tüm alanlar için bölgesel SUVrk ve Z skorlarında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 16 ve 17). AH grubunda en düşük Z skorlarının ("-2"den düşük) bilateral posterior singulat, prekuneus, parietal inferior, temporal medial, temporal lateral ve prefrontal lateral alanlarda olduğu saptanmıştır. Buna göre; Z skorları posterior singulat girusta (Sağ;-3,04±1,15; Sol: -2,95±1,00), prekuneusta [Sağ:-2,70±1,76; Sol: -2,72 (-6,32 - 1,42)], parietal inferior alanda [Sağ:-3,04 (-7,83-1,42); Sol: -2,97±1,74)], medial temporal bölgede [Sağ:-2,36 (-6,08 - 5,65) ; Sol:-2,02±1,81)] temporal lateral bölgede (Sağ: -

2,21±1,86; Sol: -2,24±1,58) ve prefrontal lateral alanda (Sağ:-2,12±1,57; Sol:-2,19±1,61) olarak saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 17).

Sensorimotor korteksin (Sağ: -0,76±1,35; Sol: -0,84±1,26), anterior singulat korteksin (Sağ: -1,25±1,16; Sol: -0,97±1,26), primer vizüel korteksin [Sağ: -1,08 (-2,93 - 4,46); Sol: -1,04 (-2,77 - 3,85)], oksipital lateral bölgenin [Sağ: -1,55 (-5,57 - 3,16); Sol: -1,58 (-6,56 - 3,22)], serebellumun (-0,12±1,20) Z skorları "-2'den büyük ve nispeten korunmuş olarak bulunmuştur (p<0,001). Yine de AH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 17).

Tablo 18. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal alanların SUVrk skorlarının karşılaştırılması

	Hafif		Orta		Şiddetli		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	
Prefrontal Lateral R	1,49±0,15	1,48 (1,23 - 1,81)a	1,33±0,16	1,33 (1,06 - 1,77)b	1,28±0,17	1,21 (1,04 - 1,66)b	**<0,001**
Prefrontal Lateral L	1,46±0,20	1,43 (1,00 - 1,90)a	1,34±0,18	1,28 (1,12 - 1,86)b	1,24±0,16	1,26 (0,81 - 1,73)b	**<0,001**
Prefrontal Medial R	1,38±0,14a	1,35 (1,17 - 1,64)	1,30±0,15ab	1,31 (0,99 - 1,71)	1,26±0,16b	1,25 (0,93 - 1,56)	**0,041**
Prefrontal Medial L	1,41±0,17a	1,40 (0,97 - 1,70)	1,30±0,16b	1,32 (1,03 - 1,81)	1,25±0,19b	1,28 (0,80 - 1,70)	**0,016**
Sensorimotor R	1,52±0,17	1,50 (1,35 - 2,01)	1,42±0,15	1,41 (1,10 - 1,95)	1,41±0,15	1,42 (1,11 - 1,75)	0,082
Sensorimotor L	1,48±0,13	1,47 (1,27 - 1,79)	1,42±0,20	1,41 (0,94 - 2,21)	1,41±0,15	1,39 (1,08 - 1,96)	0,121
Anterior Singulat R	1,26±0,15	1,24 (0,95 - 1,52)	1,15±0,18	1,11 (0,84 - 1,54)	1,14±0,16	1,16 (0,81 - 1,49)	0,067
Anterior Singulat L	1,29±0,14	1,28 (1,03 - 1,61)	1,18±0,19	1,14 (0,80 - 1,63)	1,21±0,23	1,20 (0,81 - 1,90)	0,116
Posterior Singulat R	1,33±0,15	1,35 (1,01 - 1,53)a	1,22±0,18	1,20 (0,87 - 1,90)b	1,16±0,18	1,13 (0,94 - 1,81)b	**0,002**
Posterior Singulat L	1,33±0,17a	1,34 (0,89 - 1,59)	1,20±0,13b	1,20 (0,96 - 1,46)	1,16±0,14b	1,14 (0,95 - 1,52)	**0,001**
Prekuneus R	1,41±0,16a	1,36 (1,21 - 1,75)	1,29±0,18b	1,26 (0,98 - 1,68)	1,24±0,24b	1,23 (0,88 - 1,87)	**0,032**
Prekuneus L	1,44±0,18a	1,39 (1,23 - 1,77)	1,27±0,18b	1,24 (1,00 - 1,72)	1,21±0,12b	1,23 (0,91 - 1,40)	**<0,001**
Parietal Superior R	1,33±0,18a	1,31 (1,01 - 1,72)	1,22±0,15b	1,22 (0,93 - 1,56)	1,13±0,21b	1,09 (0,76 - 1,59)	**0,003**
Parietal Superior L	1,33±0,15	1,33 (1,13 - 1,68)a	1,25±0,19	1,25 (0,93 - 1,92)ab	1,16±0,16	1,17 (0,90 - 1,62)b	**0,002**
Parietal Inferior R	1,37±0,14a	1,37 (1,15 - 1,65)	1,17±0,14b	1,16 (0,92 - 1,51)	1,11±0,23b	1,10 (0,72 - 1,69)	**<0,001**
Parietal Inferior L	1,34±0,16a	1,30 (1,08 - 1,68)	1,19±0,18b	1,18 (0,85 - 1,78)	1,08±0,14c	1,09 (0,78 - 1,29)	**<0,001**
Oksipital Lateral R	1,52±0,22a	1,48 (1,19 - 2,11)	1,40±0,19ab	1,40 (1,00 - 1,99)	1,32±0,23b	1,33 (0,92 - 1,86)	**0,015**
Oksipital Lateral L	1,51±0,20	1,48 (1,17 - 2,09)a	1,40±0,20	1,36 (1,06 - 2,10)ab	1,30±0,20	1,34 (0,87 - 1,61)b	**0,006**
Primer Vizüel R	1,65±0,28	1,59 (1,30 - 2,59)	1,57±0,23	1,53 (1,18 - 2,28)	1,59±0,19	1,56 (1,28 - 2,01)	0,576
Primer Vizüel L	1,63±0,28	1,60 (1,28 - 2,47)	1,58±0,24	1,55 (1,27 - 2,36)	1,62±0,22	1,57 (1,26 - 2,16)	0,669
Temporal Lateral R	1,29±0,12	1,27 (1,08 - 1,49)a	1,12±0,14	1,12 (0,80 - 1,43)b	1,11±0,19	1,07 (0,86 - 1,75)b	**<0,001**
Temporal Lateral L	1,24±0,14	1,24 (0,92 - 1,51)a	1,15±0,18	1,14 (0,86 - 1,79)ab	1,10±0,16	1,08 (0,75 - 1,45)b	**0,009**
Temporal Mezial R	0,97±0,12	1,00 (0,70 - 1,15)	0,93±0,16	0,90 (0,58 - 1,47)	0,97±0,13	0,98 (0,65 - 1,41)	0,165
Temporal Mezial L	1,00±0,14	1,05 (0,64 - 1,22)a	0,92±0,16	0,90 (0,64 - 1,65)b	0,97±0,13	0,98 (0,67 - 1,20)ab	**0,009**
Serebellum	1,25±0,09	1,25 (1,04 - 1,38)	1,25±0,11	1,22 (1,08 - 1,67)	1,26±0,09	1,26 (1,16 - 1,66)	0,684

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Alzheimer demansı subgrupları arasında SUVrk değerleri karşılaştırıldığında; bilateral posterior singulat, prekuneus, parietal superior ve inferior, oksipital lateral, temporal lateral, prefrontal lateral, prefrontal medial alanlarda ve sol medial temporal alanda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,050$). Sağ medial temporal alanda SUVrk değeri için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.165$). Ayrıca sensorimotor, anterior singulat, primer vizüel korteks ve serebellum için subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 18). İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanan bölgelerin hemen tamamının (sol medial temporal alan hariç) SUVrk değerleri karşılaştırıldığında hafif evre subgrubu ile şiddetli evre subgrubu birbirinden anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,050$). Sol medial temporal bölge için SUVrk ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p=0,009$). Orta ile hafif evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ancak sağ medial temporal bölgenin SUVrk değeri ortancaları arasında subgruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,165$) (Tablo 18). Bununla birlikte sol parietal inferior bölgenin SUVrk değeri ortalamaları yönünden her bir subgrup birbirinden anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$) (Tablo 18).

Tablo 19. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal alanların Z skorlarının karşılaştırılması

	Hafif		Orta		Şiddetli		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	
Prefrontal Lateral R	-0,86±0,94	-0,80 (-2,48 - 1,23)a	-2,03±1,30	-1,92 (-4,24 - 2,36)b	-2,82±1,67	-2,82 (-5,96 - 0,38)b	**<0,001**
Prefrontal Lateral L	-1,05±1,26	-1,16 (-3,93 - 1,83)a	-1,93±1,45	-2,30 (-4,40 - 2,29)ab	-2,99±1,52	-2,72 (-6,87 - 0,46)b	**<0,001**
Prefrontal Medial R	-0,80±1,02a	-0,65 (-2,70 - 0,93)	-1,29±0,99ab	-1,31 (-3,13 - 1,45)	-1,89±1,46b	-1,98 (-6,00 - 1,26)	**0,011**
Prefrontal Medial L	-0,65±1,12	-0,52 (-3,47 - 1,26)a	-1,33±1,00	-1,54 (-2,99 - 2,05)ab	-2,00±1,61	-1,79 (-5,62 - 1,27)b	**0,004**
Sensorimotor R	-0,15±1,31	-0,34 (-2,14 - 3,20)	-0,80±1,23	-0,83 (-3,61 - 2,80)	-1,02±1,42	-0,99 (-4,29 - 1,94)	0,108
Sensorimotor L	-0,44±1,01	-0,57 (-1,90 - 1,47)	-0,72±1,32	-0,85 (-3,56 - 4,47)	-1,14±1,27	-1,17 (-4,25 - 2,88)	0,095
Anterior Singulat R	-0,77±0,85	-0,80 (-2,41 - 0,76)	-1,17±1,14	-1,27 (-3,62 - 1,66)	-1,56±1,23	-1,62 (-5,01 - 1,09)	0,070
Anterior Singulat L	-0,34±1,06	-0,33 (-2,36 - 1,78)	-1,03±1,20	-1,13 (-3,63 - 1,73)	-1,23±1,32	-1,19 (-4,89 - 1,54)	0,062
Posterior Singulat R	-2,24±0,68a	-2,23 (-4,03 - -1,12)	-3,00±0,93b	-2,81 (-5,67 - -1,00)	-3,46±1,31b	-3,61 (-6,60 - 0,27)	**0,002**
Posterior Singulat L	-2,21±0,59a	-2,13 (-3,64 - -1,31)	-2,87±0,79b	-2,87 (-4,75 - -1,61)	-3,38±1,12b	-3,46 (-6,19 - -0,78)	**<0,001**
Prekuneus R	-2,00±1,15	-2,01 (-4,14 - 0,37)a	-2,73±1,35	-2,51 (-6,10 - 0,30)ab	-3,00±2,24	-3,40 (-6,10 - 4,73)b	**0,014**
Prekuneus L	-1,54±1,33	-1,84 (-4,00 - 1,42)a	-2,61±1,21	-2,48 (-5,23 - 0,35)b	-3,33±1,05	-3,02 (-6,32 - -2,02)b	**<0,001**
Parietal Superior R	-1,31±1,42	-1,23 (-4,61 - 1,13)a	-1,82±1,42	-1,81 (-5,21 - 1,46)a	-2,73±1,64	-2,76 (-5,82 - 0,71)b	**0,003**
Parietal Superior L	-1,13±1,17a	-1,42 (-2,97 - 1,13)	-1,58±1,53a	-1,36 (-5,24 - 2,71)	-2,43±1,32b	-2,64 (-5,44 - 0,40)	**0,005**
Parietal Inferior R	-1,60±1,34a	-1,41 (-4,80 - 0,03)	-3,01±1,51b	-3,07 (-6,82 - 0,39)	-3,74±2,11b	-3,56 (-7,83 - 1,42)	**0,001**
Parietal Inferior L	-1,80±1,06a	-1,63 (-4,11 - 0,45)	-2,67±1,78a	-2,37 (-6,34 - 1,18)	-3,84±1,56b	-3,65 (-8,13 - -1,50)	**<0,001**
Oksipital Lateral R	-0,77±1,62a	-0,97 (-4,03 - 3,16)	-1,43±1,41ab	-1,48 (-5,57 - 2,46)	-2,11±1,85b	-1,98 (-5,54 - 2,84)	**0,027**
Oksipital Lateral L	-0,82±1,34	-0,99 (-2,61 - 2,99)a	-1,41±1,42	-1,40 (-4,52 - 3,22)ab	-2,30±1,61	-2,14 (-6,56 - 0,84)b	**0,003**
Primer Vizüel R	-0,81±1,62	-0,94 (-2,37 - 4,46)	-0,96±1,22	-1,02 (-2,93 - 2,98)	-0,96±1,21	-1,20 (-2,85 - 1,65)	0,995
Primer Vizüel L	-0,75±1,46	-1,05 (-2,09 - 3,85)	-0,96±1,19	-1,04 (-2,77 - 3,12)	-0,84±1,36	-0,90 (-2,61 - 2,51)	0,967
Temporal Lateral R	-1,17±1,01	-1,09 (-2,96 - 0,85)a	-2,04±1,71	-2,03 (-4,91 - 4,12)ab	-2,88±2,08	-3,28 (-5,73 - 4,10)b	**0,001**
Temporal Lateral L	-1,35±0,73	-1,55 (-2,55 - 0,43)a	-2,09±1,56	-2,18 (-4,67 - 2,89)ab	-2,82±1,69	-3,12 (-5,68 - 0,94)b	**0,002**
Temporal Mezial R	-1,54±1,48	-1,74 (-4,58 - 1,14)	-2,40±2,02	-2,45 (-6,08 - 5,56)	-1,91±1,99	-2,41 (-5,85 - 5,65)	0,098
Temporal Mezial L	-1,33±1,73	-0,92 (-5,38 - 1,73)a	-2,36±1,80	-2,61 (-6,57 - 5,19)b	-2,02±1,81	-2,27 (-6,03 - 2,52)ab	**0,032**
Serebellum	-0,09±1,15	0,11 (-3,12 - 1,47)	-0,06±1,56	-0,66 (-2,18 - 5,87)	-0,19±0,79	-0,22 (-1,71 - 1,20)	0,781

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Alzheimer hastalığı subgrupları arasında Z skorları karşılaştırıldığında; bilateral posterior singulat, prekuneus, parietal superior ve inferior, oksipital lateral, temporal lateral, prefrontal lateral, prefrontal medial alanlarda ve sol medial temporal alanda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,050). Sağ medial temporal alanın Z skoru için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.098). Ayrıca sensorimotor, anterior singulat, primer vizüel korteks ve serebellumda Z skorlarının ortalaması "-2" den büyük olmakla birlikte subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,050). (Tablo 19). İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanan bölgelerin hemen tamamında (medial temporal sol hariç) hafif ile şiddetli subgrup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0,050). Sol medial temporal alan Z skoru ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir (p=0,032). Orta ile hafif evre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak sağ medial temporal bölge için hipometabolizma hakimiyeti gözlenmesine rağmen subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,098) (Tablo 19).

Tablo 20. Gruplara göre subkortikal alanların SUVr1 değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Alzheimer grubu		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	
TALAMUS R SUVr1	1,45±0,15	1,46 (1,15 - 1,79)	1,34±0,14	1,35 (0,99 - 1,71)	**<0,001**
TALAMUS L SUVr1	1,47±0,16	1,48 (1,12 - 2,13)	1,35±0,15	1,34 (0,98 - 1,69)	**<0,001**
NUC CAUDATUS R SUVr1	1,51±0,17	1,47 (1,16 - 1,90)	1,37±0,17	1,35 (1,02 - 1,99)	**<0,001**
NUC CAUDATUS L SUVr1	1,53±0,15	1,53 (1,24 - 1,96)	1,38±0,23	1,38 (0,02 - 2,02)	**<0,001**
PUTAMEN R SUVr1	1,64±0,21	1,62 (0,72 - 2,14)	1,51±0,19	1,48 (1,09 - 2,17)	**<0,001**
PUTAMEN L SUVr1	1,66±0,17	1,65 (1,33 - 2,13)	1,52±0,20	1,49 (1,03 - 2,09)	**<0,001**

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Alzheimer hastalığı grubunda kontrol grubuna göre bilateral talamus, nükleus kaudatus ve putamen için SUVr1 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 20). Sağ talamus için kontrol grubun ortalaması 1,45 iken AH grubunun ortalaması 1,34 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sol talamus için kontrol grubunun ortalaması 1,47 iken AH grubunun ortalaması 1,35 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sağ nükleus kaudatus için kontrol grubunun ortancası 1,47 iken

AH grubunun ortancası 1,35 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sol nükleus kaudatus için kontrol grubunun ortancası 1,53 ve iken AH grubunun ortancası 1,38 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sağ putamen için kontrol grubunun ortancası 1,62 iken AH grubunun ortancası 1,48 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sol putamen için kontrol grubunun ortalaması 1,66 iken AH grubunun ortalaması 1,52 olarak elde edilmiştir (p<0,001) (Tablo 20).

Tablo 21. Gruplara göre subkortikal alanların SUVr2 değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Alzheimer grubu		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	
TALAMUS R SUVr2	1,60±0,18	1,58 (1,19 - 2,06)	1,45±0,16	1,44 (1,08 - 1,82)	**<0,001**
TALAMUS L SUVr2	1,57±0,18	1,54 (1,24 - 2,05)	1,43±0,15	1,41 (1,07 - 1,85)	**<0,001**
NUC CAUDATUS R SUVr2	1,54±0,20	1,53 (1,11 - 2,11)	1,35±0,17	1,33 (0,95 - 1,85)	**<0,001**
NUC CAUDATUS L SUVr2	1,61±0,20	1,60 (1,24 - 2,05)	1,45±0,18	1,45 (1,03 - 1,97)	**<0,001**
PUTAMEN R SUVr2	1,85±0,19	1,85 (1,46 - 2,39)	1,68±0,18	1,66 (1,27 - 2,22)	**<0,001**
PUTAMEN L SUVr2	1,86±0,19	1,83 (1,48 - 2,39)	1,68±0,17	1,67 (1,31 - 2,22)	**<0,001**

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Alzheimer hastalığı grubunda kontrol grubuna göre bilateral talamus, nükleus kaudatus ve putamen için SUVr2 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 21). Sağ talamus için kontrol grubunun ortalaması 1,60 iken AH grubun ortalaması 1,45 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sol talamus için kontrol grubunun ortancası 1,54 iken AH grubunun ortancası 1,41 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sağ nükleus kaudatus için kontrol grubunun ortalaması 1,54 iken AH grubunun ortalaması 1,35 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sol nükleus kaudatus için kontrol grubunun ortalaması 1,61 iken AH grubunun ortalaması 1,45 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sağ putamen için kontrol grubunun ortalaması 1,85 iken AH grubunun ortalaması 1,68 olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sol putamen için kontrol grubunun ortalaması 1,86 iken AH grubunun ortalaması 1,68 olarak elde edilmiştir (p<0,001) (Tablo 21).

Tablo 22. Alzheimer demansı subgruplarında subkortikal alanların SUVr1 değerlerinin karşılaştırılması

	Hafif		Orta		Şiddetli		
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	p
TALAMUS R SUVr1	1,43±0,15a	1,42 (1,15 - 1,71)	1,33±0,13b	1,35 (1,09 - 1,55)	1,30±0,13b	1,30 (0,99 - 1,51)	**0,005**
TALAMUS L SUVr1	1,44±0,15a	1,40 (1,25 - 1,69)	1,35±0,11b	1,33 (1,16 - 1,60)	1,31±0,16b	1,33 (0,98 - 1,67)	**0,012**
NUC CAUDATUS R SUVr1	1,43±0,17	1,41 (1,19 - 1,82)	1,33±0,15	1,32 (1,02 - 1,64)	1,37±0,19	1,39 (1,04 - 1,99)	0,148
NUC CAUDATUS L SUVr1	1,45±0,15	1,40 (1,27 - 1,84)	1,31±0,28	1,36 (0,02 - 1,71)	1,42±0,21	1,40 (1,00 - 2,02)	0,146
PUTAMEN R SUVr1	1,59±0,18	1,53 (1,38 - 1,98)	1,47±0,16	1,47 (1,09 - 1,85)	1,52±0,20	1,47 (1,14 - 2,17)	0,134
PUTAMEN L SUVr1	1,60±0,19	1,55 (1,38 - 2,02)	1,48±0,18	1,47 (1,12 - 1,87)	1,52±0,22	1,54 (1,03 - 2,09)	0,147

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Alzheimer demansı subgrupları arasında SUVr1 değerlerinin karşılaştırılmasında; sadece talamik hipometabolizmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 22).

Hastaların klinik evrelerine göre sağ talamus SUVr1 değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir (p=0,005). Hafif evredeki hastaların ortalaması 1,43, orta evredeki hastaların ortalaması 1,33 ve şiddetli evrede olanların ortalaması 1,30 olarak elde edilmiştir. Hafif evre ile diğer evreler arasında bir fark bulunmuştur (Tablo 22).

Hastaların klinik evrelerine göre sol talamus SUVr1 değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir (p=0,012). Hafif evredeki hastaların ortalaması 1,44, orta evredeki hastaların ortalaması 1,35 ve şiddetli evrede olanların ortalaması 1,31 olarak elde edilmiştir. Hafif evre ile diğer evreler arasında bir fark bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre; AH'nin klinik şiddeti ile talamusun glikoz metabolizmasında azalma korele gibi görünmektedir (Tablo 22).

Tablo 23. Alzheimer demansı subgruplarında subkortikal alanların SUVr2 değerlerinin karşılaştırılması

	Hafif		Orta		Şiddetli		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min. - maks.)	
TALAMUS R SUVr2	1,50±0,15	1,47 (1,25 - 1,76)	1,48±0,17	1,47 (1,14 - 1,82)	1,41±0,15	1,42 (1,08 - 1,75)	0,085
TALAMUS L SUVr2	1,47±0,14	1,43 (1,29 - 1,69)	1,44±0,17	1,42 (1,18 - 1,85)	1,39±0,13	1,38 (1,07 - 1,67)	0,282
NUC CAUDATUS R SUVr2	1,40±0,17	1,37 (1,11 - 1,69)	1,36±0,17	1,31 (1,14 - 1,85)	1,33±0,17	1,36 (0,95 - 1,76)	0,446
NUC CAUDATUS L SUVr2	1,49±0,11	1,49 (1,26 - 1,67)	1,44±0,18	1,45 (1,03 - 1,83)	1,45±0,20	1,41 (1,11 - 1,97)	0,642
PUTAMEN R SUVr2	1,75±0,20	1,69 (1,50 - 2,22)	1,67±0,17	1,66 (1,39 - 1,98)	1,65±0,17	1,64 (1,27 - 2,16)	0,183
PUTAMEN L SUVr2	1,73±0,19	1,72 (1,42 - 2,15)	1,68±0,16	1,68 (1,35 - 2,01)	1,65±0,17	1,66 (1,31 - 2,22)	0,328

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

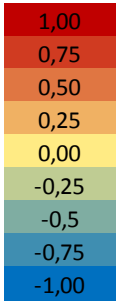
Alzheimer demansı subgrupları arasında subkortikal yapıların SUVr2 değerlerinin karşılaştırılmasında; talamus, nükleus kaudatus ve putamen için anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 24. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal yapıların Z skorları ile subkortikal alanların SUVr1 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	TALAMUS R SUVr1		TALAMUS L SUVr1		NUC CAUDATUS R SUVr1		NUC CAUDATUS L SUVr1		PUTAMEN R SUVr1		PUTAMEN L SUVr1	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Prefrontal Lateral R	0,422	**<0,001**	0,265	**0,017**	0,454	**<0,001**	0,164	0,143	0,324	**0,003**	0,184	0,100
Prefrontal Lateral L	0,299	**0,007**	0,533	**<0,001**	0,33	**0,003**	0,334	**0,002**	0,183	0,102	0,326	**0,003**
Prefrontal Medial R	0,358	**0,001**	0,259	**0,020**	0,419	**<0,001**	0,174	0,121	0,319	**0,004**	0,161	0,151
Prefrontal Medial L	0,285	**0,010**	0,545	**<0,001**	0,394	**<0,001**	0,41	**<0,001**	0,321	**0,003**	0,427	**<0,001**
Sensorimotor R	0,236	**0,034**	0,111	0,325	0,205	0,067	0,038	0,739	0,246	**0,027**	0,07	0,534
Sensorimotor L	0,049	0,667	0,265	**0,017**	0,072	0,521	0,112	0,320	0,116	0,301	0,128	0,254
Anterior Singulat R	0,251	**0,024**	0,3	**0,007**	0,33	**0,003**	0,314	**0,004**	0,304	**0,006**	0,257	**0,021**
Anterior Singulat L	0,228	**0,041**	0,336	**0,002**	0,252	**0,023**	0,238	**0,032**	0,259	**0,020**	0,277	**0,012**
Posterior Singulat R	0,192	0,086	0,02	0,858	0	0,998	-0,153	0,172	0,023	0,841	-0,139	0,217
Posterior Singulat L	0,242	**0,030**	0,33	**0,003**	0,073	0,520	0,06	0,596	0,057	0,612	0,066	0,557
Prekuneus R	0,215	0,054	0,051	0,651	0,311	**0,005**	-0,077	0,492	0,146	0,193	0,038	0,737
Prekuneus L	0,286	**0,010**	0,336	**0,002**	0,123	0,276	0,121	0,284	0,119	0,291	0,139	0,218
Parietal Superior R	0,099	0,379	-0,026	0,815	0,091	0,418	-0,076	0,501	0,106	0,347	-0,08	0,478
Parietal Superior L	0,045	0,688	0,126	0,263	0,02	0,857	-0,071	0,531	0,002	0,988	-0,043	0,701
Parietal Inferior R	0,23	**0,039**	0,027	0,809	0,146	0,195	-0,065	0,562	0,113	0,313	-0,052	0,647
Parietal Inferior L	0,1	0,373	0,254	**0,022**	0,053	0,639	0,08	0,477	-0,026	0,821	0,034	0,760
Oksipital Lateral R	0,123	0,276	-0,016	0,890	0,066	0,561	-0,075	0,508	0,085	0,453	-0,03	0,793
Oksipital Lateral L	0,034	0,760	0,128	0,255	0,072	0,520	0,065	0,562	0,049	0,662	0,069	0,538
Primer Vizüel R	0,029	0,794	-0,09	0,425	-0,084	0,454	-0,134	0,232	0,049	0,665	-0,198	0,077
Primer Vizüel L	0,044	0,696	-0,003	0,978	0,002	0,986	-0,032	0,779	0,089	0,431	-0,109	0,332
Temporal Lateral R	0,185	0,098	0,019	0,867	0,216	0,053	0,039	0,731	0,153	0,172	0	0,997
Temporal Lateral L	0,02	0,859	0,222	**0,046**	0,16	0,154	0,156	0,164	0,055	0,623	0,13	0,248
Temporal Mezial R	-0,092	0,416	-0,117	0,298	0,054	0,629	0,045	0,691	0,054	0,631	0,023	0,837
Temporal Mezial L	-0,282	**0,011**	-0,039	0,731	0	1,000	0,159	0,157	0,073	0,519	0,098	0,382
Serebellum	0,07	0,535	0,161	0,151	0,095	0,398	0,054	0,635	0,155	0,167	0,115	0,308

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

	TALAMUS R SUVr1	TALAMUS L SUVr1	NUC CAUDATUS R SUVr1	NUC CAUDATUS L SUVr1	PUTAMEN R SUVr1	PUTAMEN L SUVr1
Prefrontal Lateral R	0,422	0,265	0,454	0,164	0,324	0,184
Prefrontal Lateral L	0,299	0,533	0,330	0,334	0,183	0,326
Prefrontal Medial R	0,358	0,259	0,419	0,174	0,319	0,161
Prefrontal Medial L	0,285	0,545	0,394	0,410	0,321	0,427
Sensorimotor R	0,236	0,111	0,205	0,038	0,246	0,070
Sensorimotor L	0,049	0,265	0,072	0,112	0,116	0,128
Anterior Cingulate R	0,251	0,300	0,330	0,314	0,304	0,257
Anterior Cingulate L	0,228	0,336	0,252	0,238	0,259	0,277
Posterior Cingulate R	0,192	0,020	0,000	-0,153	0,023	-0,139
Posterior Cingulate L	0,242	0,330	0,073	0,060	0,057	0,066
Precuneus R	0,215	0,051	0,311	-0,077	0,146	0,038
Precuneus L	0,286	0,336	0,123	0,121	0,119	0,139
Parietal Superior R	0,099	-0,026	0,091	-0,076	0,106	-0,080
Parietal Superior L	0,045	0,126	0,020	-0,071	0,002	-0,043
Parietal Inferior R	0,230	0,027	0,146	-0,065	0,113	-0,052
Parietal Inferior L	0,100	0,254	0,053	0,080	-0,026	0,034
Occipital Lateral R	0,123	-0,016	0,066	-0,075	0,085	-0,030
Occipital Lateral L	0,034	0,128	0,072	0,065	0,049	0,069
Primary Visual R	0,029	-0,090	-0,084	-0,134	0,049	-0,198
Primary Visual L	0,044	-0,003	0,002	-0,032	0,089	-0,109
Temporal Lateral R	0,185	0,019	0,216	0,039	0,153	0,000
Temporal Lateral L	0,020	0,222	0,160	0,156	0,055	0,130
Temporal Mesial R	-0,092	-0,117	0,054	0,045	0,054	0,023
Temporal Mesial L	-0,282	-0,039	0,000	0,159	0,073	0,098
Cerebellum Whole	0,070	0,161	0,095	0,054	0,155	0,115



Şekil 14. Alzheimer hastalığı subgruplarında kortikal yapıların Z skorları ile subkortikal alanların SUVr1 değerleri arasındaki ilişkinin ısı haritası ile gösterimi

Şekil Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Sağ talamus SUVr1 değeri ile sağ prefrontal lateral alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,422; p<0,001) (Tablo 24 ve Şekil 14).

Sol talamus SUVr1 ile sol prefrontal medial alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,545; p<0,001) (Tablo 24 ve Şekil 14).

Sol talamus SUVr1 değeri ile sol prefrontal lateral alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,533; p<0,001) (Tablo 24 ve Şekil 14).

Sağ nükleus kaudatus SUVr1 değeri ile sağ prefrontal lateral alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,454; p<0,001) (Tablo 24 ve Şekil 14).

Sağ nükleus kaudatus SUVr1 ile sağ prefrontal medial alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,419; p<0,001) (Tablo 24 ve Şekil 14).

Sol nükleus kaudatus SUVr1 ile sol prefrontal medial alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,41; p<0,001) (Tablo 24 ve Şekil 14).

Sol putamen SUVr1 değeri ile sol prefrontal medial alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,427; p<0,001) (Tablo 24 ve Şekil 14).

Bazı değişkenler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki elde edilmiştir (p<0,050). Diğer değişkenler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir (p>0,050) (Tablo 24 ve Şekil 14).

Tablo 25. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal yapıların Z skorları ile subkortikal alanların SUVr2 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	TALAMUS R SUVr2		TALAMUS L SUVr2		NUC CAUDATUS R SUVr2		NUC CAUDATUS L SUVr2		PUTAMEN R SUVr2		PUTAMEN L SUVr2	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Prefrontal Lateral R	0,423	**<0,001**	0,268	**0,015**	0,448	**<0,001**	0,23	**0,039**	0,343	**0,002**	0,238	**0,033**
Prefrontal Lateral L	0,34	**0,002**	0,431	**<0,001**	0,304	**0,006**	0,396	**<0,001**	0,238	**0,033**	0,386	**<0,001**
Prefrontal Medial R	0,366	**0,001**	0,282	**0,011**	0,43	**<0,001**	0,256	**0,021**	0,327	**0,003**	0,28	**0,011**
Prefrontal Medial L	0,308	**0,005**	0,433	**<0,001**	0,296	**0,007**	0,429	**<0,001**	0,273	**0,014**	0,453	**<0,001**
Sensorimotor R	0,14	0,212	0,111	0,323	0,153	0,171	0,063	0,578	0,21	0,059	0,159	0,156
Sensorimotor L	0,064	0,569	0,233	**0,036**	0,03	0,793	0,285	**0,010**	0,146	0,195	0,281	**0,011**
Anterior Singulat R	0,204	0,068	0,223	**0,046**	0,341	**0,002**	0,21	0,060	0,238	**0,033**	0,283	**0,011**
Anterior Singulat L	0,2	0,074	0,278	**0,012**	0,334	**0,002**	0,242	**0,029**	0,272	**0,014**	0,334	**0,002**
Posterior Singulat R	0,162	0,150	-0,006	0,959	0,141	0,209	-0,103	0,360	0,02	0,858	-0,054	0,635
Posterior Singulat L	0,239	**0,032**	0,23	**0,039**	0,18	0,107	0,088	0,437	0,043	0,703	0,111	0,326
Prekuneus R	0,227	**0,041**	0,097	0,387	0,305	**0,006**	0,164	0,144	0,301	**0,006**	0,165	0,140
Prekuneus L	0,29	**0,009**	0,28	**0,011**	0,206	0,064	0,3	**0,007**	0,172	0,124	0,19	0,089
Parietal Superior R	0,04	0,722	-0,042	0,708	0,049	0,665	-0,015	0,894	0,102	0,365	-0,013	0,911
Parietal Superior L	0,047	0,675	0,099	0,380	0,014	0,900	0,158	0,160	0,134	0,232	0,131	0,245
Parietal Inferior R	0,161	0,151	-0,015	0,894	0,134	0,234	-0,03	0,793	0,112	0,321	-0,039	0,732
Parietal Inferior L	0,104	0,358	0,147	0,192	0,04	0,724	0,156	0,164	0,047	0,678	0,108	0,337
Oksipital Lateral R	0,035	0,756	-0,07	0,534	0,076	0,502	-0,01	0,927	0,067	0,551	-0,022	0,844
Oksipital Lateral L	0,052	0,646	0,087	0,439	0,109	0,333	0,232	**0,037**	0,123	0,274	0,152	0,175
Primer Vizüel R	0,037	0,740	0,011	0,924	0,068	0,543	0,033	0,769	0,101	0,369	0,047	0,679
Primer Vizüel L	0,077	0,494	0,13	0,246	0,123	0,274	0,146	0,193	0,172	0,125	0,149	0,183
Temporal Lateral R	0,13	0,246	0,002	0,988	0,191	0,088	0,036	0,753	0,09	0,424	-0,022	0,845
Temporal Lateral L	0,087	0,437	0,199	0,075	0,197	0,078	0,295	**0,008**	0,128	0,255	0,221	**0,047**
Temporal Mezial R	-0,171	0,127	-0,116	0,302	0,112	0,321	0,143	0,204	-0,012	0,918	0,005	0,965
Temporal Mezial L	-0,264	**0,017**	-0,037	0,742	-0,011	0,920	0,178	0,111	-0,072	0,523	0,084	0,455
Serebellum	0,084	0,458	0,166	0,138	0,125	0,266	0,239	**0,032**	0,154	0,171	0,254	**0,022**

Tablo Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

	TALAMUS R SUVr2	TALAMUS L SUVr2	NUC CAUDATUS R SUVr2	NUC CAUDATUS L SUVr2	PUTAMEN R SUVr2	PUTAMEN L SUVr2
Prefrontal Lateral R	0,423	0,268	0,448	0,230	0,343	0,238
Prefrontal Lateral L	0,340	0,431	0,304	0,396	0,238	0,386
Prefrontal Medial R	0,366	0,282	0,430	0,256	0,327	0,280
Prefrontal Medial L	0,308	0,433	0,296	0,429	0,273	0,453
Sensorimotor R	0,140	0,111	0,153	0,063	0,210	0,159
Sensorimotor L	0,064	0,233	0,030	0,285	0,146	0,281
Anterior Cingulate R	0,204	0,223	0,341	0,210	0,238	0,283
Anterior Cingulate L	0,200	0,278	0,334	0,242	0,272	0,334
Posterior Cingulate R	0,162	-0,006	0,141	-0,103	0,020	-0,054
Posterior Cingulate L	0,239	0,230	0,180	0,088	0,043	0,111
Precuneus R	0,227	0,097	0,305	0,164	0,301	0,165
Precuneus L	0,290	0,280	0,206	0,300	0,172	0,190
Parietal Superior R	0,040	-0,042	0,049	-0,015	0,102	-0,013
Parietal Superior L	0,047	0,099	0,014	0,158	0,134	0,131
Parietal Inferior R	0,161	-0,015	0,134	-0,030	0,112	-0,039
Parietal Inferior L	0,104	0,147	0,040	0,156	0,047	0,108
Occipital Lateral R	0,035	-0,070	0,076	-0,010	0,067	-0,022
Occipital Lateral L	0,052	0,087	0,109	0,232	0,123	0,152
Primary Visual R	0,037	0,011	0,068	0,033	0,101	0,047
Primary Visual L	0,077	0,130	0,123	0,146	0,172	0,149
Temporal Lateral R	0,130	0,002	0,191	0,036	0,090	-0,022
Temporal Lateral L	0,087	0,199	0,197	0,295	0,128	0,221
Temporal Mesial R	-0,171	-0,116	0,112	0,143	-0,012	0,005
Temporal Mesial L	-0,264	-0,037	-0,011	0,178	-0,072	0,084
Cerebellum Whole	0,084	0,166	0,125	0,239	0,154	0,254

1,00
0,75
0,50
0,25
0,00
-0,25
-0,5
-0,75
-1,00

Şekil 15. Alzheimer demansı subgruplarında kortikal yapıların Z skorları ile subkortikal alanların SUVr2 değerleri arasındaki ilişkinin ısı haritası ile gösterimi

Şekil Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Sağ talamus SUVr2 değeri ile sağ prefrontal lateral alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,423; p<0,001) (Tablo 25 ve Şekil 15).

Sol talamus SUVr2 değeri ile sol prefrontal lateral alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,431; p<0,001) (Tablo 25 ve Şekil 15).

Sol talamus SUVr2 ile sol prefrontal medial alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,433; p<0,001) (Tablo 25 ve Şekil 15).

Sağ nükleus kaudatus SUVr2 değeri ile sağ prefrontal lateral alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,448; p<0,001) (Tablo 25 ve Şekil 15).

Sağ nükleus kaudatus SUVr2 değeri ile sağ prefrontal medial alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,43; p<0,001) (Tablo 25 ve Şekil 15).

Sol nükleus kaudatus SUVr2 ile sol prefrontal medial alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,429; p<0,001) (Tablo 25 ve Şekil 15).

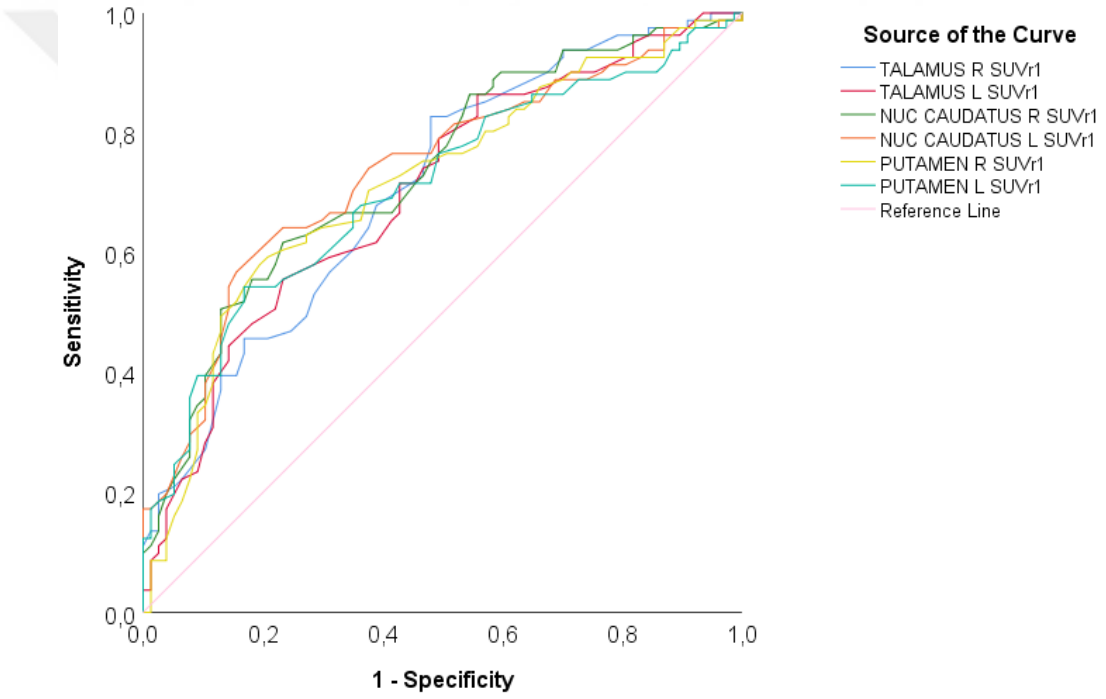
Sol putamen SUVr2 değeri ile sol prefrontal medial alanın Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,453; p<0,001) (Tablo 25 ve Şekil 15).

Bazı değişkenler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki elde edilmiştir (p<0,050). Diğer değişkenler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir (p>0,050) (Tablo 25 ve Şekil 15).

Tablo 26. Alzheimer demansı tanısında SUVr1 değerlerine ait ROC analizi sonuçları

	AUC (%95 CI)	p	Kesme değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
TALAMUS R SUVr1	0,707 (0,627 - 0,787)	<**0,001**	1,44	82,72%	51,95%	64,42%	74,07%
TALAMUS L SUVr1	0,702 (0,621 - 0,783)	<**0,001**	1,35	55,56%	76,62%	71,43%	62,11%
NUC CAUDATUS R SUVr1	0,733 (0,655 - 0,811)	<**0,001**	1,40	61,73%	76,62%	73,53%	65,56%
NUC CAUDATUS L SUVr1	0,735 (0,657 - 0,814)	<**0,001**	1,40	56,79%	84,42%	79,31%	65,00%
PUTAMEN R SUVr1	0,714 (0,634 - 0,795)	<**0,001**	1,50	58,02%	80,52%	75,81%	64,58%
PUTAMEN L SUVr1	0,707 (0,627 - 0,788)	<**0,001**	1,50	54,32%	83,12%	77,19%	63,37%

Tablo Açıklaması: PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, testin yönü (≤), Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.



Şekil 16. Subkortikal yapıların SUVr1 değerlerine ait ROC eğrisi

Şekil Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Alzheimer demansını ayırt etmede parametrelere ait kesme değerleri ROC analizi ile incelenmiştir. Alzheimer hastalığı grubunu kontrol grubundan ayırmak için SUVr1 değerlerinin karşılaştırılmasında; bilateral talamus, nükleus kaudatus ve putamen için anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 26 ve Şekil 16). Bu analize göre:

Alzheimer demansını ayırt etmede sağ talamus SUVr1 parametresine ait AUC değeri 0,707 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Sağ talamus SUVr1 parametresine ait kesme değeri 1,44 olarak alındığında duyarlılık 82,72%, özgüllük 51,95%, PPV 64,42% ve NPV ise 74,07% olarak elde edilmiştir (Tablo 26 ve Şekil 16).

Alzheimer demansını ayırt etmede sol talamus SUVr1 parametresine ait AUC değeri 0,702 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Sol talamus SUVr1 parametresine ait kesme değeri 1,35 olarak alındığında duyarlılık 55,56%, özgüllük 76,62%, PPV 71,43% ve NPV ise 62,11% olarak elde edilmiştir (Tablo 26 ve Şekil 16).

Alzheimer demansını ayırt etmede sağ nükleus kaudatus SUVr1 parametresine ait AUC değeri 0,733 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Sağ nükleus kaudatus SUVr1 parametresine ait kesme değeri 1,4 olarak alındığında duyarlılık 61,73%, özgüllük 76,62%, PPV 73,53% ve NPV ise 65,56% olarak elde edilmiştir (Tablo 26 ve Şekil 16).

Alzheimer demansını ayırt etmede sol nükleus kaudatus SUVr1 parametresine ait AUC değeri 0,735 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Sol nükleus kaudatus SUVr1 parametresine ait kesme değeri 1,4 olarak alındığında duyarlılık 56,79%, özgüllük 84,42%, PPV 79,31% ve NPV ise 65,00% olarak elde edilmiştir (Tablo 26 ve Şekil 16).

Alzheimer demansını ayırt etmede sağ putamen SUVr1 parametresine ait AUC değeri 0,714 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Sağ putamen SUVr1 parametresine ait kesme değeri 1,5 olarak alındığında duyarlılık 58,02%, özgüllük 80,52%, PPV 75,81% ve NPV ise 64,58% olarak elde edilmiştir (Tablo 26 ve Şekil 16).

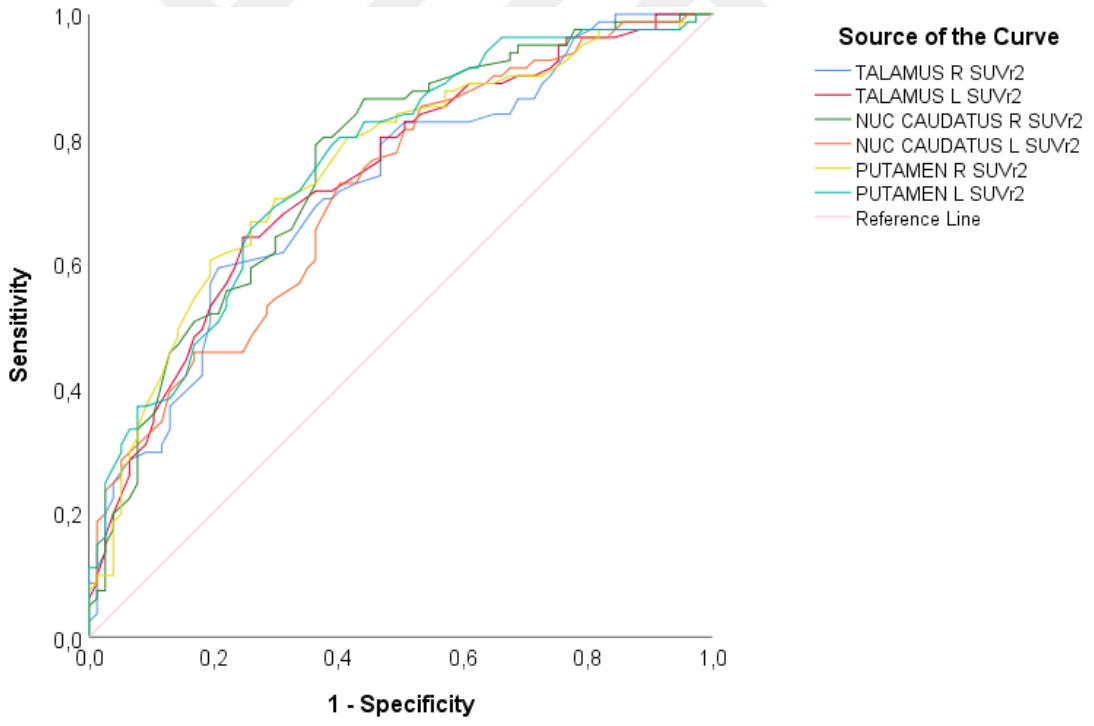
Alzheimer demansını ayırt etmede sol putamen SUVr1 parametresine ait AUC değeri 0,707 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Sol putamen SUVr1 parametresine ait kesme değeri 1,5 olarak alındığında duyarlılık 54,32%, özgüllük 83,12%, PPV 77,19% ve NPV ise 63,37% olarak elde edilmiştir (Tablo 26 ve Şekil 16).

Tanımlanan subkortikal yapılara spesifik elde edilecek değerler, belirtilen kesme değerlerinden ne kadar düşük ise olgunun Alzheimer olma ihtimali o kadar yüksektir.

Tablo 27. Alzheimer demansı tanısında SUVr2 değerlerine ait ROC analizi sonuçları

	AUC (%95 CI)	p	Kesme değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
TALAMUS R SUVr2	0,721 (0,642 - 0,8)	**<0,001**	1,47	59,26%	79,22%	75,00%	64,89%
TALAMUS L SUVr2	0,737 (0,66 - 0,814)	**<0,001**	1,45	64,20%	75,32%	73,24%	66,67%
NUC CAUDATUS R SUVr2	0,756 (0,68 - 0,831)	**<0,001**	1,45	79,01%	63,64%	69,57%	74,24%
NUC CAUDATUS L SUVr2	0,715 (0,636 - 0,794)	**<0,001**	1,54	72,84%	59,74%	65,56%	67,65%
PUTAMEN R SUVr2	0,753 (0,677 - 0,829)	**<0,001**	1,69	60,49%	80,52%	76,56%	65,96%
PUTAMEN L SUVr2	0,761 (0,687 - 0,835)	**<0,001**	1,77	79,01%	61,04%	68,09%	73,44%

Tablo Açıklaması: PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, testin yönü (≤), Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.



Şekil 3. Subkortikal yapıların SUVr2 değerlerine ait ROC eğrisi

Şekil Açıklaması: Pons referans bölge olarak kabul edilmiştir. R:Sağ (right) ve L:Sol (left) yönlerini ifade etmektedir.

Alzheimer demansını ayırt etmede parametrelere ait kesme değerleri ROC analizi ile incelenmiştir. Alzheimer hastalığı grubunu kontrol grubundan ayırmak için SUVr2 değerlerinin karşılaştırılmasında; bilateral talamus, nükleus kaudatus ve putamen için anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 27 ve Şekil 17). Bu analize göre:

Alzheimer demansını ayırt etmede sağ talamus SUVr2 parametresine ait AUC değeri 0,721 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sağ talamus SUVr2 parametresine ait kesme değeri 1,47 olarak alındığında duyarlılık 59,26%, özgüllük 79,22%, PPV 75,00% ve NPV ise 64,89% olarak elde edilmiştir(Tablo 27 ve Şekil 17).

Alzheimer demansını ayırt etmede sol talamus SUVr2 parametresine ait AUC değeri 0,737 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sol talamus SUVr2 parametresine ait kesme değeri 1,45 olarak alındığında duyarlılık 64,20%, özgüllük 75,32%, PPV 73,24% ve NPV ise 66,67% olarak elde edilmiştir (Tablo 27 ve Şekil 17).

Alzheimer demansını ayırt etmede sağ nükleus kaudatus SUVr2 parametresine ait AUC değeri 0,756 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sağ nükleus kaudatus SUVr2 parametresine ait kesme değeri 1,45 olarak alındığında duyarlılık 79,01%, özgüllük 63,64%, PPV 69,57% ve NPV ise 74,24% olarak elde edilmiştir (Tablo 27 ve Şekil 17).

Alzheimer demansını ayırt etmede sol nükleus kaudatus SUVr2 parametresine ait AUC değeri 0,715 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). sol nükleus kaudatus SUVr2 parametresine ait kesme değeri 1,54 olarak alındığında duyarlılık 72,84%, özgüllük 59,74%, PPV 65,56% ve NPV ise 67,65% olarak elde edilmiştir (Tablo 27 ve Şekil 17).

Alzheimer demansını ayırt etmede sağ putamen SUVr2 parametresine ait AUC değeri 0,753 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sağ putamen SUVr2 parametresine ait kesme değeri 1,69 olarak alındığında duyarlılık 60,49%, özgüllük 80,52%, PPV 76,56% ve NPV ise 65,96% olarak elde edilmiştir (Tablo 27 ve Şekil 17).

Alzheimer demansını ayırt etmede Sol putamen SUVr2 parametresine ait AUC değeri 0,761 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sol putamen SUVr2 parametresine ait kesme değeri 1,77 olarak alındığında duyarlılık 79,01%, özgüllük 61,04%, PPV 68,09% ve NPV ise 73,44% olarak elde edilmiştir (Tablo 27 ve Şekil 17).

Elde edilen değerler belirtilen kesme değerinden ne kadar düşük ise olgunun Alzheimer olma ihtimali o kadar yüksektir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Alzheimer demansında tespit edilen kortikal hipometabolizmaya, subkortikal yapılardaki glikoz metabolizmasında azalmanın eşlik ettiğini, ulaşılabilirliği kolay olan ^{18}F-FDG PET/BT ile değerlendirdik. Alzheimer hasta grubunda kontrol grubuna göre bilateral talamus, nükleus kaudatus ve putamen için azalmış glukoz metabolizması saptadık ve her biri için kesme değerleri kaydettik.

Çalışmamızda cinsiyetler arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatür ile uyumlu olarak kadın hasta sayısı ağırlıktaydı (5, 36, 146, 147). Amerika verileri, >65 yaş üzeri popülasyonda kadınlarda erkeklere oranla AH riskinin üç kat daha fazla olduğunu göstermektedir (5, 146). Kadın dominansı öncelikle beklenen yaşam süresinin kadınlarda erkeklerden uzun oluşuna atfedilebilir. Öyle ki uzamış yaşam süresi AH'de temel risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda kromozomal farklılıklar, hormonal değişiklikler ve menapoz öyküsünün yanı sıra, eğitim düzeyinde ve çalışma hayatına katılma gibi sosyokültürel yapılanmalar da AH'nin kadınlarda daha sık görülmesine sebep olabilmektedir (5, 36, 146, 147).

Yaşlanma, fizyolojik olanın zamanla anatomik ve işlevsel gerilemesini ifade etmektedir. Dolayısıyla nörodejeneratif hastalıklara duyarlılık oluşturan risk faktörlerinden de önde gelenidir. Yaşlanan beyinde glukoz metabolizmasında düşüş ve mitokondriyal işlev bozukluğu beklenmektedir. Ayrıca sağlıklı yaşlı popülasyonun yaklaşık %40'ı epizodik bellek ve uzaysal işlev bozuklukları ile günlük işlerde yavaşlama gibi problemlerden yakınmaktadır (12). Bununla birlikte anlamsal bellek ve duygusal fonksiyonların korunduğu izlenmektedir (12). Çalışmalar bu değişikliklerin fonksiyonel anatomi ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Çeşitli yazarlar yaşlanmaya bağlı hipokampal alan, parietotemporal ve frontal kortekste yaşa bağlı düşüş raporlamıştır (12, 148-152). FDG-PET görüntülemede yaşlanma kendini özellikle prefrontal, anterior singulat, posterior parietal ve posterior singulat kortekslerde hipometabolizma ile gösterir (148, 153). Gage ve ark. sıçanlarda yaptıkları araştırmada, yaşla birlikte septohipokampal alanda ve prefrontal kortekste hipometabolizma saptamıştır. Yazarlar, yaşlılıkta meydana

gelen hafıza problemleri ve bilişsel düşüşün bu mekanizmadan kaynaklanabileceğini öne sürmüştür (151). Çalışmamızda da ileri yaş hastalığı olarak bilinen AH grupta yaş ortalaması kontrol grubundan yüksekti ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum çalışmamızda özellikle subkortikal hipometabolizmanın değerlendirilmesinde yaşlılığa atfedilebilecek kısıtlamanın etkisini azaltmaktadır. Her ne kadar yaşla birlikte katlanarak artan Alzheimer prevalansı görülse da 65 yaş altında tanı alan Erken başlangıçlı AH (EOAD); AH vakalarının yaklaşık %5' ini oluşturmaktadır (15). EOAD hastalarının ancak %5'inde AH genlerinden birinde veya APOE-ε4'te mutasyon saptanmaktadır (154). Genellikle fulminan seyirli EOAD'yi geç başlangıçlı AH (LOAD)'den ayıran bazı özellikler mevcuttur. EOAD hastaları hafıza bozukluğundan ziyade görsel-uzaysal, dil, davranışsal ve yürütücü işlevlerin bozulduğu nonamnestik yakınmalarla gelebilir, EOAD agresif seyretmeye yatkındır ve EOAD'nin kalıtsal yönü oldukça güçlüdür (15). Bununla birlikte bilinen patojenik otozomal dominant mutasyona sahip olmadıklarından yaklaşık %90'ının sporadik olduğu kabul edilmektedir (155) Hastaların yaklaşık % 60'ının birinci derece akrabalarından en az birinde AH bildirilmiştir (15, 154). EOAD ve LOAD hastalarda amiloid plak ve NFY yükünün karşılaştırıldığı bir çalışma EOAD'de patolojik yükün fazlalığına dikkat çekmiştir (156).

Çalışmamıza dahil edilen vakaların tamamına bakıldığında; yaklaşık yarısında aile öyküsü mevcuttu. İlginçtir ki kontrol grubunda, AH grubuna göre aile öyküsü varlığı daha belirgindi. Bu durum aslında, klinisyenin AH'den şüphelendiği hastaları FDG-PET'e yönlendirmesinde, aile öyküsü risk faktörünü göz önünde bulundurduğunun ve aile öyküsünün klinik öneminin göstergesidir. AH vakalarının çoğunluğu geç başlangıçlı sporadik formdadır. Genetik olarak hastalık ailesel vakalar ve sporadik vakalar olmak üzere ikiye ayrılır. Ailesel formda üç ana gende; APP, PSEN1 ve PSEN2 mutasyonlar öne çıkmaktadır. Bununla birlikte pek çok genetik ve çevresel faktör, sporadik AH için risk oluşturmaktadır. AH moleküler patogenezine ilişkin geniş literatür sporadik formun etiyolojisini araştıran Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), genetiğin karmaşıklığını göstermiştir. Ayrıca epigenetiğin rolü de yadsınamaz (157). AH'nin çoğu sporadik gelişir ve muhtemel %1 kadarı otozomal dominant kalıtılır (158). Birinci derece akrabalarında AH

saptanan kişilerin saptanmayanlara göre hastalığa yakalanma riski artmıştır. Bu durum EOAD'de olduğu gibi LOAD için de doğrulanmıştır (38, 39, 159-161). APOE-ε4'ün geç başlangıçlı hem ailesel hem sporadik AH'nin patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. APOE izoformları bilindiği üzere beta-amiloid metabolizmasında önemlidir ve APOE-ε4, AH için bir duyarlılık geni sayılır (162). Bununla birlikte Wolters ve ark. 80 yaş altında tanı alan demanslı bir ebeveyne sahip olmanın, APOE-ε4 genetik risk faktöründen bağımsız olarak da demans riskini artırdığını raporlamıştır (39). Aile öyküsünde ortak genlerin yanı sıra, sağlıklı gıdaya erişim, benzer beslenme tipi ve benzer fiziksel aktivite alışkanlıkları gibi genetik dışı özelliklerin de paylaşılmasının rolü büyüktür (5, 42).

Hastaların bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmede klinik pratikte kullanılan, klinisyene yardımcı MMSE test sonuçları AH grupta daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (18, 29, 149, 152, 163, 164). Bununla birlikte MMSE subjektiftir; kişinin yaş, eğitim seviyesi, psikolojik durumu ve sosyokültürel yapısından etkilenmesi gibi çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur (30). Huda ve ark. FDG çalışmalarında; MMSE skoru ile posterior singulat girusun metabolik aktivitesinin korele olduğunu göstermiştir (30).

Hastalar ek komorbiditeler yönünden incelendiğinde; AH'ın risk faktörleri arasında sayılan hastalıklar göze çarpmaktadır. Aynı zamanda AH'nin doğası gereği yaşlı popülasyona özgü hastalıklarla overlap durumu çarpıcıdır. Ayrıca kontrol grubunun bulguları klinisyenin AH'den şüphelenerek hastaları FDG-PET'e yönlendirmesinde bu risk faktörlerini göz önünde bulundurduğunu desteklemektedir (165). Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite, ateroskleroz AH'nin bilinen risk faktörlerindendir. Bu hastalıkların tamamı nörovasküler yatağa zarar vererek serebral metabolizmayı bozmaktadır. AH'ye biyoenerjetik bir bakış açısından bakıldığında onu metabolik bir hastalık gibi düşünmek mümkündür (12, 18, 165, 166). Öyle ki, karbonhidrattan fakir çeşitli diyet yaklaşımlarını içeren ketojenik diyetin, epilepside olduğu gibi AH için de koruyucu olduğunu öne süren yazarlar vardır. AH'de azalan glukoz metabolizmasının aksine keton metabolizması nispeten korunmaktadır. Ketojenik diyetin glutamatın aşırı uyarıcı etkisini engellemesi ve ketonların oksidan stresi azaltıyor oluşu bu fikrin temelini oluşturmaktadır (12, 42). Tüm bunlara ek olarak, Tip-2 DM'deki periferik dokularda insülin direnci gibi AH

için de merkezi insülin direncinden bahsedilmektedir. Öyle ki AH'de serebral insülin eksikliği veya insülin direnci patofizyolojisi, literatüre "Tip-3 DM" kavramını kazandırmıştır. "Tip-3 DM" terimi, AH' nin seçici olarak beyni etkilediği ve hem Tip-1 hem de Tip-2 DM ile örtüşen biyokimyasal özelliklere sahip olduğu bir tabloyu ifade etmektedir. Postmortem AH beyinlerinde, insülin, C-peptid, IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) reseptörü mRNA ve proteinleri seviyelerinde bozukluklar saptanmıştır. Tüm bunlar, AH'de yaşam tarzı değişikliklerinin önemini de vurgulamaktadır (166-168).

Alzheimer demansının nöropatolojik değişiklikleri, hipertansiyonun neden olduğu ateroskleroz ve mikrovasküler lezyonlar gibi, serebrovasküler hasarla ilişkili bulunmuştur. Çalışmalar AH için, hipertansiyonun orta yaşta gelişiyor olmasının ileri yaşta gelişmesinden daha güçlü risk teşkil ettiğini göstermiştir. Ayrıca araştırmacılar, patofizyolojide kan basıncı değişikliklerinin, ortalama kan basıncından daha önemli risk oluşturduğunu öne sürmektedir (169, 170).

Çalışmalar hipotiroidi ile AH arasında anlamlı ilişkiyi göstermiştir ancak aradaki nedenselliği anlamak güç olmuştur. Metanalizler, tiroid disfonksiyonunun AH'nin hem nedeni hem sonucu olabileceğini ortaya koymaktadır. AH'nin etyolojisinde tiroid disfonksiyonunun önemli rolü oluşunun yanı sıra, AH'nin kendisinin de tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olduğu savunulmaktadır. AH'de tiroid disfonksiyonunu yazarlar büyük oranda amiloid öncü proteinler ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiye dayandırmaktadır. Tiroid hormonlarının nörogenez, nöron differansiasyonu, öğrenme ve hafıza gibi fizyolojik beyin işlevlerinde önemli rol oynadığı aşikardır (171, 172). Özellikle hipokampal nöronların gelişmesi T3 başta olmak üzere tiroid hormon seviyelerinden etkilenir (173, 174). Chaalal ve ark. hipotiroidi geliştirilen sıçanlar üzerinde yaptıkları hayvan çalışmalarında, T3 takviyesinin AH ile ilişkili amiloid-beta plaklarının oluşumuna ve nöroinflamasyona karşı etkili olduğunu, sinaps plastisitesine ve hafıza işlevlerinin düzelmesinde faydasını raporlamıştır (173). Tiroid disfonksiyonu aynı zamanda glukoz-insülin metabolizması üzerinden de azalmış enerji düzeyiyle, artan oksijen radikalleri, otofaji, nöron hasarı ve bozulmuş sinaptik plastisite ve sonuçta bilişsel işlev bozukluklarına sebep olabilmektedir. Bir diğer bakış açısı, AH'de gelişen nörodejenerasyonun sonucu olarak tiroid disfonksiyonunu ön görmektedir. Buna

göre hipotalamo-hipofizer-adrenal aks dejenerasyona uğrar ve nöroendokrin bozukluklar meydana gelir. Sonuçta AH ve hipotiroidi karşılıklı olarak birbirini besleyen ve bilişsel işlev bozukluğunu arttıran bir kısır döngüye dönüşmektedir (171, 172). AH çoğu zaman hipotiroidi ile birlikte anılsa da literatürde subklinik hipertiroidinin de AH riskini arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (175, 176). Yazarlar bu durumun muhtemelen tiroid hormon aşırılığının oksidatif stres artışına ve artmış nöron ölümüne sebep oluşundan ileri geldiğini savunmaktadır (177). Ancak biz vakalarımız arasında hipertiroidi raporlanan herhangi bir hastaya rastlamadık. Bu durum muhtemelen tablonun enderliğinden kaynaklanmaktadır.

Kullanılan ilaçlara bakıldığında (18); kontrol grubu hastalarından hiçbirinde AD sebepli ilaç kullanım öyküsü bulunmuyordu. AH grupta memantin ve donepezil ağırlıklı olmak üzere bu preparatların kombinasyonlarını ve nadiren tedaviye gingkgo bibloa özütünün eklendiğini gözlemledik. Alzheimer tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar şunlardır: memantin, kolinesteraz inhibitörlerinden donepezil, galantamin ve rivastigmin ile memantin ve kolinesteraz inhibitörü kombinasyonları. Ne yazık ki, bu tedavi ajanları bilişsel değişiklikleri ve davranış bozukluklarını iyileştirememektedir; stabilize etmekte, hafifletmekte veya yavaşlatmaktadır (87). Asetilkolinesteraz inhibitörler (AChEI)'lerinden sıklıkla kullanılanı olan donepezilin, semptomatik tedavide etkili olduğu bulunmuştur. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantinin ise, AH'de hafıza, farkındalık ve GYA'da iyileştirme sağladığı saptanmıştır. Bununla birlikte sıklıkla kombine tedaviler önerilmektedir (88, 89). Guo ve ark. AH hastalarında donepezil, memantin ve kombine tedaviyi birbiriyle karşılaştırdıkları çalışmalarında; kombine tedavinin özellikle orta-şiddetli AH hastalarında bilişsel fonksiyonlar, GYA ve nöropsikiyatrik semptomların iyileştirilmesinde en iyi seçenek olduğunu raporlamıştır (89). Meta-analizler AH'de en yararlı tedavi yöntemi olarak memantinin kolinesteraz inhibitörleri ile kombine kullanımını önermektedir (18, 87-89). Ayrıca AH'nin mekanizması anlaşıldıkça tedaviye sentetik ve bitkisel tedavi yaklaşımları eklenmiştir. Ginkgo biloba bitkisel özütü, aynı isimli ağacın yapraklarından elde edilmektedir. Ginkgo bilobanın, Aß agregasyonunu inhibe etmesinin (antiamiloidojenik etki), yanı sıra antioksidatif ve antiapoptotik etkileriyle hücresel nöroprotektif mekanizmalarda etkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalarla

yaşlanma ve AH ile ilişkili hafıza ve bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirdiği öne sürülmektedir (44-46).

FDG-PET görüntülemede, AH'ye özgü tanımlanan kortikal hipometabolizma modelleri, AH'yi normal gruptan ayırmada %98 doğruluk, %99 duyarlılık ve %98 özgüllük göstermiştir (22). AH ile LCD ayrımında %97 doğruluk, %99 duyarlılık ve %71 özgüllük; benzer şekilde AH ile FTD ayrımında %97 doğruluk, %99 duyarlılık ve %65 özgüllükle izlenmiştir (22). Bir diğer çalışma, FDG-PET bulgularını post-mortem histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırarak %94 duyarlılık ve %73 özgüllük bildirmiştir (118). Sonuçta AH tanısında ve ayırıcı tanısında FDG-PET'in duyarlılığı yüksekken özgüllüğü nispeten düşük bulunmuştur.

Klasik gidişat, posterior singulat girusa ek olarak prekuneus, posterior temporal ve parietal alanların nörodejeneratif süreçten etkilenmesidir. Hipometabolizma asimetrik veya tek taraflı görülebilir. İlerleyen dönemde hipometabolizma prefrontal asosiasyon alanlarına ve frontal loba uzanmaktadır. Posterior varyant gibi atipik prezentasyonlar veya ileri evrelerde oksipital alanlarda da tutulum eşlik edebilmektedir. Bununla birlikte sensorimotor korteksin ve anterior singulat girusun nispeten korunması beklenmektedir (16, 17, 20, 24, 121, 140, 148, 163, 178). Biz de çalışmamızda AH grupta en düşük Z skorlarının (Z skoru<-2) (142) posterior singulat, prekuneus, parietal inferior, temporal medial, temporal lateral ve prefrontal lateral alanlarda olduğunu gözlemledik. Gruplar arasında bölgesel T ve Z skorları açısından farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1 ve 2). Ayrıca literatürle uyumlu olarak sensorimotor, anterior singulat, primer vizüel korteks ve serebellumda Z skorları "-2"den büyüktü ve nispeten korunmuştu. Yine de tüm bu alanlarda kontrol grubuna göre AH grubun genelinde Z skorları istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı.

Alzheimer Hastalığında erken dönem nörodejenerasyonun medial temporal kortekste başladığı öne sürülmüştür (20). Bu durum hafızanın önemli istasyonu hipokampüsün medial temporal lobda yer almasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Yine erken dönemde metabolizma posterior singulat girusta bozulmakta olup neredeyse hemen her hastada görülmektedir. Öyle ki posterior singulat girus, HBB'nin gidişatının AH yönünde olup olmayacağının ön

görülmesinde belirteçler arasında öne çıkmaktadır (30, 81, 82). Zhang ve ark. yakın tarihli çalışmalarında, posterior singulat girus metabolizmasının, HBB'den AH'ye gidişatı tahmin etmek için; Aβ ve tau belirteçlerine potansiyel bir biyobelirteç olmasının yanı sıra AH sürekliliğiyle tutarlı düşüş gösterdiğini saptamıştır (82). Coutinho ve ark. AH ve HBB'yi normal grubundan ayırmada posterior singulat girusu baz alarak, MR Spektroskopi ile FDG-PET'i karşılaştırdıkları çalışmalarında FDG-PET'in üstünlüğünü göstermiştir (81).

Çalışmalarda temporoparietal asosiasyon korteksinin glukoz metabolizmasının AH tanısı için önemi vurgulanmıştır. Bu bulgu özellikle bazı ayrımı zor tabloların ayırıcı tanısında klinisyene yardımcı olabilmektedir. Örneğin, bir FTD varyantı olarak bilinen PNFA'da önemli bir hasta popülasyonun AH lehine patolojiye sahip olduğu saptanmıştır. Nestro ve ark. AH'de altın standart olarak kabul edilen patolojik tanı ile korele FDG-PET çalışmalarında, temporoparietal asosiasyon korteksinde normal saptanan glukoz metabolizmasının AH yokluğuna özgü önemli bir belirteç olduğunu belirtmiştir. Bunun yanı sıra araştırmacılar temporoparietal asosiasyon korteksinde bilateral hipometabolizmanın AH lehine spesifisitesinin yüksek olduğunu raporlamıştır. Araştırmacılar son olarak; tek taraflı hipometabolizmanın ise AH'nin yanı sıra FTD lehine de olabileceğinden ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerektiğini savunmuştur (17, 119).

Çalışmamızda AH subgruplarında Z skorları karşılaştırıldığında (142); posterior singulat, prekuneus, parietal superior ve inferior, oksipital lateral, temporal lateral, prefrontal lateral ve medial alanlarda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Sensorimotor, anterior singulat, primer vizüel korteks ve serebellumda Z skorları "-2"den büyük olmakla birlikte subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bulgularımız literatürle uyumlu olarak nispeten korunan lokalizasyonlardı (17, 142). Anlamlı fark bulunan lokalizasyonların hemen tamamı için (sol medial temporal alan hariç) subgruplardan hafif ile şiddetli grup arasındaki farklılık anlamlıydı. Çalışmamızda, sol medial temporal alanın glukoz metabolizmasında orta ile hafif evre subgrupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bununla birlikte, sağ medial temporal bölge için hipometabolizma hakimiyeti gözlenmesine rağmen subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında; AH'ye ilerleyen HBB'de FDG-PET

görüntülemede temporo-parietal bölge metabolizmasının laterilizasyonu yönünden farklı sonuçlar mevcuttur. Arnaiz ve ark. sol temporoparietal alanda saptanan azalmış metabolizmanın öngörüde yüksek performans gösterdiğini raporlamıştır (84). Aksine, Chetalat ve ark. sağ temporo-parietal bölgede azalmış FDG tutulumunun AH'ye hızlı ilerleyişin göstergesi olabileceğini belirtmiştir (69). AH spekturumunun devamlılığına bakılırsa, sağ-sol önceliği konusunda çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiş olsa da, temporoparietal bölgenin süreçten etkilendiği görülmektedir.

FDG-PET'de gözlemlenen hipometabolizmanın AH'nin klinik şiddetini yansıtabileceğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Kishore ve ark. yakın tarihli, AH'nin teşhisi ve evrelerini ayırt etme amacıyla yaptığı derin öğrenme odaklı çalışmalarında, FDG-PET'in hastalığın sınıflandırılmasında yüksek performans gösterdiğini saptamıştır (21). Thakur ve ark. AH aşamalarını tespit edip FDG-PET görüntülemeyle sinir ağı çerçevesini açıklamayı amaçladıkları, yakın zamanlı yapay zeka çalışmalarında, çoklu sınıflandırma modeliyle %98 doğruluk, %94 duyarlılık ve %95 özgüllük bildirmiştir (78). Yine Alexander ve ark. hafif ve orta şiddette demans tanılı AH hastalarının bir yıllık takibinde ve tedavi yanıtı değerlendirmede FDG-PET'in rolünü araştırdıkları çalışmalarında; PET'in progresif hastalık için hassas bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur (178).

Çalışmalar FDG-PET'in, AD'ye ilerleyen HBB için prognoz tayininde etkili bir araç olduğunu göstermiştir (21, 77-79). Moscino ve ark. FDG-PET çalışmalarında AH'de en erken metabolik değişikliklerin medial temporal lobda olduğunu ortaya koymuştur (20). Yine erken dönemde posterior singulat girus metabolizması bozulmaktadır. Öyle ki posterior singulat girus, HBB'nin gidişatının AH yönünde olup olmayacağının öngörülmesinde belirteçler arasında öne çıkmaktadır (30, 81, 82). Zhang ve ark. yakın tarihli çalışmalarında, posterior singulat girus metabolizmasının HBB'nin AH'ye ilerlemeyi tahmin etmede potansiyel oluşturduğunu saptamıştır (82). Ayrıca posterior singulat girustaki metabolizmanın, MMSE skorları ve AH'nin ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirten araştırmacılar vardır (30, 81). Hirono ve ark. hafif ve orta şiddetteki AH hastalarında yaptığı çalışma; posterior singulat girus ve medial temporal girus metabolizmasının hastalarda azalmış zamansal ve uzaysal oryantasyonla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (80). Ayrıca sol temporo-parietal bölge (84), sağ temporo-parietal bölge

(69) ve inferior parietal alanlarda hipometabolizmanın da belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (83, 85). Biz de çalışmamızda hafif, orta ve şiddetli evreler için sol parietal inferior bölgenin SUVrk değerlerinde birbirinden anlamlı farklılık saptadık. Ayrıca Mosconi ve ark. çalışmalarında AH'nin şiddetinden bağımsız olarak her aşamada posterior singulat girusta ve parietotemporal kortekste hipometabolizma olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte orta-şiddetli grupta hafife göre ılımlı artmış frontal ve oksipital hipometabolizma da açıklamıştır (22).

Ossenkoppele ve ark. AH hastalarının takibinde, hastalık ilerledikçe FDG tutulumunda azalma olduğunu ve özellikle frontal, lateral temporal ve parietal loblarda belirginleştiğini raporlamıştır (163). Kadir ve ark. AH'nin başlangıç ve 5 yıllık takip çalışmasında; FDG-PET'te frontal, parietal, temporal ve posterior singulat kortekste anlamlı bölgesel hipometabolizma göstermiştir (77). Cao ve ark. sağlıklı kontrol, HBB ve AH gruplarını karşılaştırdıkları FDG-PET çalışmalarında, kognitif işlev düşüşüne duyarlı parietal lob hipometabolizmasını temporal ve frontal lobda azalan glukoz metabolizmasının takip ettiğini belirtmiştir (179).

Alzheimer Hastalığında her ne kadar bazal gangliyonlar ve talamusta metabolizmanın nispeten korunduğunu söyleyen yayınlar mevcut olsa da bu alanda değerlendirmeye yönelik yazılımların çeşitli kısıtlılıkları olup kortikal değerlendirmeye odaklı analizlerin yanı sıra subkortikal yapıların değerlendirilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (16, 140). Zira talamusun merkezi istasyon rolünün ve kortiko-bazal gangliyono-talamo-kortikal devrelerin anlaşılmaya başlanması ile kortikal hipometabolizması olan hastalarda subkortikal konektomların da etkilenmesini beklemek kaçınılmazdır. Biz de çalışmamızda; AH grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda, talamus, nükleus kaudatus ve putamen için bilateral azalmış glikoz metabolizması saptadık ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca SUVr1 ve SUVr2 oranları için kesme değerler belirledik. Buna göre, sağ ve sol talamus, nükleus kaudatus ve putamen subkortikal yapılarına spesifik elde edilecek değerler, çalışmamızda belirttiğimiz kesme değerlerinden ne kadar düşük ise olgunun Alzheimer demansı tanısı alma ihtimali o kadar yüksek olacaktır.

Çalışmamızda Alzheimer subgrupları arasında subkortikal yapıların SUVr1 oranları karşılaştırıldığında; bilateral talamik glikoz metabolizmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Orta ve şiddetli grupta, hafife göre, her iki talamusun glikoz metabolizmasının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir. Sonuçlarımıza göre talamus hipometabolizması, AH'nin klinik şiddetiyle ilişkili gibi görünmektedir. Literatürde benzer sonuçlar, Jong ve ark'nın olası AH tanısı alan hastalarda talamus hacminde önemli ölçüde azalmayı raporladıkları çalışmada görülmüştür. Yazarlar AH grupta talamik atrofi ile nöropsikolojik testlerde saptanan bilişsel bozulma arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür (180).

Ayrıca çalışmamızda kortikal alanların Z skorları ile SUVr1 ve SUVr2 değerleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Özellikle prefrontal alanda saptanan kortikal hipometabolizmayla çeşitli subkortikal yapılarda azalmış glukoz metabolizmasının orta şiddette pozitif korelasyon gösterdiğine dair sonuçlar bulduk. Frontal-subkortikal devrelerde anahtar merkez olan striatum, kortikal-striatal-talamik-kortikal devreler aracılığıyla prefrontal kortikal aktivite ile ilişki halindedir (181). Kortikal asosiasyon alanlarından bazal ganliyalara gelen yolların ana girdi kapısı nükleus kaudatus ve putamendir. Buradan sonra girdi, ister doğrudan ister dolaylı yoldan olsun ara istasyonlar sonrasında talamus aracılığıyla prefrontal, premotor ve tamamlayıcı motor alanlara ulaşarak yolculuğunu tamamlamaktadır. Başta prefrontal korteks olmak üzere serebral korteksin geniş kortiko-talamik bağlantı yollarına sahip olduğu DWI çalışmalarıyla da gösterilmiştir. Sonuçta bu devreler ardışık hareketlerin kontrolünde, kompleks hareketlerin planlanmasında, zamanlanmasında ve ölçülmesinde rol oynamaktadır (130, 132, 133) Sauerbeck ve ark. ^{11}C-PIB PET çalışmalarında, prefrontal alan ile striatal amiloid birikimi arasında anlamlı korelasyon bildirmiştir. Yazarlar karar verme gibi yüksek yürütücü işlevlerden sorumlu prefrontal alan ve striatumdaki tutulumun demans kliniği ile açıklanabileceğini öne sürmüştür (182). Bunun yanı sıra, subkortikal yapılarla bağlantısı için anlamlı fark izlenmeyen veya zayıf ilişki saptanan kortikal alanlar için mikroglial FDG tutulumu paradoksu akılda tutulmalıdır. Öyle ki; kortiko-striato-talamo-kortikal devreler göz önünde bulundurulduğunda; kortikal nöronlardan striatal-talamik devrelere uzanan ağ, diğer subkortikal yapılarda glikoz

metabolizması korunarak telafi ediliyor olabilir. Asıl önemli sorun; AH patogenezinde artmış bölgesel mikroglia aktivasyonu, inflamatuar aracılarla birlikte FDG-PET'te hücresel artmış glikoz alımına sebep olabilir. Bakıldığında; mikroglial aktivasyon ile Aβ agregasyonu birbirlerini kısır bir döngüye iterek etkileyebilirler. Bu durum FDG-PET görüntülemeye; nöroinflamasyonun erken, ani ve aktif olduğu bölgelerde paradoksal korunmuş ve hatta artmış glukoz metabolizması olarak yansıyor olabilir. Öyleyse korunan metabolizma takibinde gelişecek kronikleşme ve atrofiye ikincil hipometabolizmaya dönüşebilir. Fareler üzerinde yapılan birkaç çalışma, mikroglialaların glukoz alımının paradoksal yönünü açığa çıkarmıştır. Araştırmacılar hem TREM2 eksikliği olan farelerde FDG-PET tutulumunda azalma hem de amiloid birikimine sekonder FDG-PET sinyalinde artma saptamıştır. Böylelikle araştırmacılar zıt mikroglial aktivasyonunun değişken FDG tutulumuna bağlı olabileceğini belirtmiştir (98, 183).

Talamusun Alzheimer hastalığından ve nörodejeneratif süreçten etkilenmesi ile ilgili literatür bilgisine bakılırsa; çalışmalar ağırlıkla konvansiyonel görüntüleme ve patolojik boyama yöntemleri üzerinedir, fonksiyonel görüntüleme üzerine araştırmaların azlığı çarpıcıdır. Braak ve ark. AH'de talamusun limbik çekirdeklerinde gelişen amiloid ve nörofibriler değişikliklere yönelik gümüş tekniğini uyguladıkları çalışmalarında, talamik çekirdeklerde yaygın hücre dışı amiloid birikimini ortaya koymuştur. Çalışmada en şiddetli tutulum antero-dorsal çekirdekte olmak üzere anterior çekirdekler, latero-dorsal çekirdek, intralaminar kısımda paraventriküler çekirdek gibi çok sayıda çekirdekte NFY varlığı saptanmıştır. Buna göre limbik sistemdeki iletimin AH'de etkilendiğini varsaymışlardır (184). Xureb ve ark. AH vakalarında talamusun anterodorsal çekirdeğinde nöronal kayıp ve NFY oluşumu raporlamıştır (185). AH'de Anti-tau AT8 antikoru ile immün boyama araştırmalarına göre; talamusun limbik çekirdeklerinde tutulum izlenirken asosiasyon alanlarıyla ilişkili çekirdekler hafif etkilenmekte, motor ve duyusal alanlarla ilişkili çekirdekler nispeten korunmaktadır. AH'de talamus tutulumunun muhtemel sonuçları, nöropsikiyatrik bozukluk, dikkatte azalma ve uyku-uyanıklık bozuklukları olabilir (104).

Sporadik AH'de talamik atrofi lehine çalışmalar mevcuttur. Callen ve ark. AH ve normal kontrol grubunda limbik sistem elemanlarının MR volümlerini

değerlendirdikleri çalışmalarında, anterior talamus dahil olmak üzere limbik sistem çapında atrofi raporlamıştır (186). Callen ve ark. AH'de limbik sistem üzerine yaptığı bir diğer çalışmada MR ile korele HMPAO SPECT modalitelerini kullanarak anterior talamusta anlamlı hipoperfüzyon raporlamıştır (187). Yine Callen ve ark. MR ve SPECT görüntülemeyi kullanarak, AH'li kadınlarda anterior talamik atrofinin belirgin olduğunu göstermiştir (188). Zarei ve ark. yaptığı DTI (diffusion tensor imaging tractography) MR çalışmalarında AH'de talamusta meydana gelen nörodejenerasyona atfettikleri bilateral dorsomedial atrofiyi göstermiştir. Çalışma ayrıca internal medüller lamina atrofisine atfedilebilecek bilateral anterodorsal bölgede hacim azalması raporlamıştır (189). Jong ve ark. yaptıkları MR çalışmalarında, olası AH tanısı alan hastalarda talamus ve putamen hacimlerinde önemli ölçüde azalma raporlamıştır ve AH'de neokortikal devrelerin yanı sıra derin gri madde yapılarının da atrofiye gittiğini ve bu durumun bilişsel gerilemede rolü olabileceğini öne sürmüştür. Araştırma aynı zamanda AH grupta talamik atrofi ile nöropsikolojik testlerle gösterilen bilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi de göstermiştir (180). Kantarci ve ark. FDG-PET uygulanan ve takiplerinde LCD ve AH'ye ilerleyen hastalarda yaptıkları çalışmalarında, her iki grup hastada da talamik hipometabolizma raporlamıştır (190).

Ailesel AH çalışmalarında ise; Knight ve ark. PSEN1 taşıyıcısı presemptomatik hastalar ile sporadik AH hastalarını karşılaştırdıkları C-11 PİB-PET çalışmalarında, PSEN1 mutasyonu taşıyıcılarında belirgin artmış talamus ve striatum tutulumu raporlamıştır. Sporadik vakalarda ise frontotemporal kortikal tutulumun daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir (191). Ryan ve ark. MR çalışmalarında presemptomatik aşamada talamus ve nükleus kaudatusta hacim azalması ve fraksiyonel anizotropide artış saptamıştır. Semptomatik grupta subkortikal gri cevher alanlarında yaygın atrofi ve bilateral putamende fraksiyonel anizotropinin arttığını belirtmiştir. Araştırmacılar, presemptomatik vakalarda talamus ve nükleus kaudatusta görülen fraksiyonel anizotropi artışının, kısa internöronların nispeten korunup, beyaz cevher yollarında seçici hasara bağlı olabileceğini açıklamıştır. Ayrıca araştırmacılar görüntülemedeki ilk değişikliklerin talamus ve striatumda ortaya çıkışının, buradaki yoğun nöronal ağdan kaynaklanabileceğini açıklamıştır (192). Lee ve ark. Tensör Bazlı Morfometri (TBM) çalışmalarında, taşıyıcı ancak bilişsel olarak normal grupta

talamus, nükleus kaudatus ve putamen hacimlerinin azalmış olduğunu bulmuştur. Araştırmacılar, ailesel grupta erken dönemde talamus ve nükleus kaudatusta meydana gelen değişikliklerin akabinde kortikal atrofiye neden olabileceğini öne sürmüştür (193).

Alzheimer hastalığında striatal nörodejenerasyon patofizyolojisi henüz net anlaşılamamıştır. Micotti ve ark. AH geliştirilen hayvan modelleme MRG çalışmalarında, AH'de striatum atrofisini göstermiştir ve patogenezin muhtemelen sinaptik bağlantılarda bozulmayla sonuçlanacağını belirtmiştir (194). Lu ve ark. fare modelleri üzerinde yaptıkları FDG-PET görüntülemede AH grubuyla normal kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada; kortikal hipometabolizmaya ek olarak striatumda azalmış metabolizma saptamıştır (195). Jiji ve ark. 3D FLASH (3D Fast Low Angle Shot) Beyin MR çalışmalarında, normal gönüllü gruba göre AH hastalarında nükleus kaudatus hacminde azalma raporlamıştır (196). Braak ve ark. hassas gümüş boyama yöntemini kullandıkları çalışmalarında, demans olmayanlara göre, AH hastalarının striatumunda belirgin amiloid birikimi ve NFY varlığı saptamıştır (197). Kadir ve ark. ^{18}F-FDG PET ve ^{11}C-PIB PET görüntülemede AH'ye ilerleyen HBB hastalarında, talamus ve striatumda üç yıllık takipte FDG ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan hipometabolizma, istatiksel olarak anlamlı ^{11}C-PIB tutulumu artışı saptamıştır. AD hastalarının başlangıç ve beş yıllık takibinde yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan hipometabolizma mevcut olduğu bildirilmiştir (77). Kemppainen ve ark. ^{11}C-PIB PET çalışmalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla AH grupta striatumda belirgin amiloid birikimi saptamıştır (198). Cistaro ve ark. EOAD genlerinden PSEN1 mutasyonu taşıyan 35 yaşında erkek olgunun Florbetapir görüntülemesinde striatum ve talamus lehine yoğun tutulum bildirmiştir (199). Benzer şekilde Saint-Aubert ve ark. sundukları 37 yaşında erkek PSEN1 mutasyonlu EOAD vakasında striatumda amiloid. PET pozitifliği saptamıştır (200).

Cao ve ark. FDG-PET çalışmalarında, sağlıklı kontrol hastalarına kıyasla, AH grupta kortikal yapılara ek olarak talamus ve bazal gangliyonlarda hipometabolizma saptamıştır (179). Araştırmacılar aynı zamanda sol nükleus kaudatustaki hipometabolizmanın HBB tanısında rolü olabileceğini ileri sürmüştür (179, 195). Bununla birlikte, striatumun özellikle otozomal dominant kalıtılan AH vakalarında

erken dönemde ve belirgin amiloid birikimi gösterdiğini raporlayan çalışmalar mevcuttur. Klunk ve ark ^{11}C-PIB PET çalışmalarında, PSEN1 taşıyıcısı AH hastalarında amiloid birikiminde ilk hedeflerden birinin striatum olabileceğini kaydetmiştir. Araştırmacılar bu erken striatal depositlerin klinik semptomlardan bağımsız olduğunu raporlamıştır (183, 201). Kim ve ark. yakın tarihli çalışmalarında, EOAD ve LOAD hastalarında striatal yapısal ve fonksiyonel görüntü farklılıklarını karşılaştırmıştır. Çalışmada her deneğe MRG, ^{18}F-FDG PET ve ^{18}F-AV-45 (Florbetapir) amiloid PET yapılmıştır. ^{18}F-AV-45 amiloid PET, EOAD grubunda LOAD'ye kıyasla bilateral nükleus kaudatus ve putamen belirgin β-amiloid birikimi raporlamıştır. FDG-PET'te LOAD grubunda sol nükleus kaudatus ve bilateral putamen için azalmış metabolizma gözlemlenmiştir. Ancak araştırmacılar, LOAD'a kıyasla EOAD'de striatum ve talamusta amiloid tutulumunun arttığını ancak glikoz metabolizmasının korunduğunu raporlamıştır. Yazarlar bu durumu EOAD'da belirgin amiloid yüküne karşı gelişen inflamasyona, genç yaşa özgü güçlü metabolik yanıtın neden olabileceğini savunmuştur. Ayrıca LOAD'da subkortikal hipometabolizma saptanmasında yaşlılığa özgü sistemik glukoz metabolizmasında genel düşüşün de etkili olabileceğini belirtmiştir (183). Schilling ve ark. FDG-PET, Florbetapir PET ve Diffüzyon Tensorlu MRG çalışmalarında AH grubunda, kortikal yapılara ek olarak striatumda azalmış FDG tutulumu ve artmış Florbetapir alımı ile düşük fraksiyonel anizotropi arasında ilişki saptamıştır (202).

Çalışmamızın ilk kısıtlaması; kontrol grubunun tamamen sağlıklılardan oluşmuyor olmasıdır ancak bu grup hastalarda hem çalışmanın retrospektif doğası gereğince hem de radyasyondan korunma ilkeleri ve tetkikin maliyeti yönüyle FDG PET/BT çekimi daha az uygunluktadır. Bununla birlikte kontrol grubu vakaları, iki nükleer tıp hekimi tarafından vizüel ve semikantitatif değerlendirme ile FDG tutulumu normal olan hastaları içermekteydi ve MMSE skorları AH gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu grup hastalar, AD tablosundan klinikçe uzaklaşılmış ve demans nedeniyle farmakoterapi başlanılmamış hastalardı. Bu grup başta, kliniğe yansımayan Alzheimer hastalığı gibi olası patolojilerin çok erken bir aşamasında ve daha az belirgin olduğu, PET/BT'de kortikal metabolizmanın korunduğu hastalardan oluştuğu için görüntü analizi için kontrol grubu olarak kabul edilebilmiştir. Ayrıca literatürde benzer çalışmaların da aynı metadolojik kaygısı

mevcut olup normal grubuna dahil edilen hastaların seçim kriterleri halen tartışma konusudur. Çalışmanın retrospektif doğası da göz önünde bulundurulduğunda; tamamen normal hasta grubundan ziyade amaca uygun bir kontrol grubuyla karşılaştırma yapılabilmiştir.

Çalışmamızda Hafif Kognitif Bozukluk grubu hastalar ayrı bir kategoride incelenememiş olup muhtemelen hafif evredeki gruba dahil hastalar kapsamında değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra NIA-AA kriterlerine göre de özellikle Muhtemel Alzheimer grubunun oldukça heterojen olması ve HBB grubunu içerebiliyor olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda Beyin ^{18}F-FDG PET/BT görüntülerinin analizi için kullanılan beyin haritalarının çıkarıldığı ve bölgesel semikantitatif değerlendirmeye yardımcı olan, kullandığımız Corteks ID Suite programının yanı sıra ileri değerlendirme için talamik aktivitelerin, striatumun ve ponsun SUV değerlerinin ölçümünde voksel bazlı analize imkan sağlayan ücretsiz yazılım Lifex-7.3.0 programı kullanılmıştır. Literatürde beyin FDG PET üzerine yapılan çalışmaların tasarımlarında ve veri analizinde kullanılan yöntemler önemli ölçüde farklılığa sahiptir. Çalışmamızda Parsiyel Volüm Etkisini düzeltmeye yönelik program kullanılmamıştır. Henüz hangi PVE yönteminin patofizyolojiyi ve kliniği yansıtmada optimal seçenek olduğu merak konusu olup kılavuzlarca önerilen optimal PVE düzeltme yöntemi mevcut değildir. Çalışmamız bu anlamda daha ileri görüntü işleme yöntemleriyle yapılacak çalışmalara da fikir verecektir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, çalışmamız Alzheimer demansında kortikal hipometabolizmanın yanı sıra talamus, nükleus kaudatus ve putamen metabolizmasının da nörodejeneratif süreçten etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca, araştırmamızda Alzheimer demansında hastalık ilerledikçe talamik glukoz metabolizmasının azaldığı saptanmıştır. Alzheimer demansında subkortikal yapıların değerlendirilmesi, nöropsikiyatrik işlev bozukluğunun daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, hastalığın hem başlangıç evresinde hem ilerlemesinde klinik olarak değerli bilgiler sunmak için büyük potansiyel oluşturmaktadır. Aynı zamanda bu süreci anlamak, heterojen klinik prezentasyonları anlamlandırmaya katkıda bulunabilecek; gelecekteki hastalık modifiye edici modalitelere yönelik hedefleri ve belki de bunlara yanıtı ölçmenin yollarını sağlayabilecektir. Gelecekte kortikal ve subkortikal yapıların yaşa spesifik bölgesel veri tabanlarının oluşturulması önem arz eder. Güncelliğini koruyan bir halk sağlığı sorunu olan ve gerek beynin gerekse hastalığın kendi karmaşık doğası gereği, Alzheimer hastalığını, farklı perspektiflerden görebilmeye olan ihtiyaç gün geçtikçe artacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Yavlal F, Güngör HA. Demansta klinik bulgular. Nükleer Tıp Seminerleri. 2016;3:134-8.
2. Budak ES, Aydın F. Demansta Nükleer Tıp Yöntemleri. 2016.
3. Karaali K. Radiologic Findings in Dementia/Demansta Radyolojik Bulgular. Nuclear Medicine Seminars. 2016;2:139+.
4. Nöroloji İÜİTF, Üyeleri AÖ. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları: Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. Editör Öge AE, Zarko Bahar S, Bilgiç B İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2004:443-512.
5. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2023;19(4):1598-695.
6. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2022;24(1).
7. Patterson C. World alzheimer report 2018. 2018.
8. Zimmer ER, Parent MJ, Souza DG, Leuzy A, Lecrux C, Kim HI, et al. [(18)F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. Nat Neurosci. 2017;20(3):393-5.
9. Hefendehl JK, LeDue J, Ko RW, Mahler J, Murphy TH, MacVicar BA. Mapping synaptic glutamate transporter dysfunction in vivo to regions surrounding Aβ plaques by iGluSnFR two-photon imaging. Nat Commun. 2016;7:13441.
10. Huang S, Tong H, Lei M, Zhou M, Guo W, Li G, et al. Astrocytic glutamatergic transporters are involved in Aβ-induced synaptic dysfunction. Brain Res. 2018;1678:129-37.
11. Tarczyluk MA, Nagel DA, Rhein Parri H, Tse EH, Brown JE, Coleman MD, Hill EJ. Amyloid β 1-42 induces hypometabolism in human stem cell-derived neuron and astrocyte networks. J Cereb Blood Flow Metab. 2015;35(8):1348-57.
12. Ardanaz CG, Ramírez MJ, Solas M. Brain Metabolic Alterations in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(7).
13. Jiang T, Cadenas E. Astrocytic metabolic and inflammatory changes as a function of age. Aging Cell. 2014;13(6):1059-67.
14. Boumezbeur F, Mason GF, de Graaf RA, Behar KL, Cline GW, Shulman GI, et al. Altered brain mitochondrial metabolism in healthy aging as assessed by in vivo magnetic resonance spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30(1):211-21.
15. Tanner JA, Iaccarino L, Edwards L, Asken BM, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, et al. Amyloid, tau and metabolic PET correlates of cognition in early and late-onset Alzheimer's disease. Brain. 2022;145(12):4489-505.

16. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. Radiographics. 2014;34(3):684-701.

17. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [(18)F]FDG, version 3. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49(2):632-51.

18. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. Med Clin North Am. 2019;103(2):263-93.

19. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomedicine. 2019;14:5541-54.

20. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(4):486-510.

21. Kishore N, Goel N. Deep learning based diagnosis of Alzheimer's disease using FDG-PET images. Neurosci Lett. 2023;817:137530.

22. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. J Nucl Med. 2008;49(3):390-8.

23. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014;13(6):614-29.

24. Minoshima S, Mosci K, Cross D, Thientunyakit T. Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Types of Dementing Disorders. Semin Nucl Med. 2021;51(3):230-40.

25. (TUİK) TİK. Hayat Tabloları 2018-2020: TUİK; 2023 [Available from: https://data.tuik.gov.tr.

26. Bradley WG. Neurology in clinical practice: Butterworth-Heinemann Medical; 2003.

27. Tomruk C, Şirin C, Buhur A, KILIÇ KD, Çetin EÖ, Erbaş O, Uyanıkgil Y. Nörodejeneratif hastalıklarda mahşerin 4 atlısı Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz: Klinik tanımlama ve deneysel modeller. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi. 2018;4(1):37-43.

28. Folstein M. Improving dementia assessment by reducing sample heterogeneity. Int Psychogeriatr. 2007;19(3):383-9.

29. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. Curr Neuropharmacol. 2020;18(11):1106-25.

30. Huda A, Kartamihardja AHS, Darmawan B, Budiawan H, Wiwie M. Metabolic Activity Value in the Posterior Cingulate Cortex Using F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission

Tomography Brain to Predict the Severity of Alzheimer's. World J Nucl Med. 2017;16(2):108-13.

31. Mehta RI, Schneider JA. What is 'Alzheimer's disease'? The neuropathological heterogeneity of clinically defined Alzheimer's dementia. Curr Opin Neurol. 2021;34(2):237-45.

32. Gibbs DM. Alzheimer's dementia or Alzheimer's disease - What's the difference and why should we care? Ageing Res Rev. 2022;82:101779.

33. Ahmed TF, Ahmed A, Imtiaz F. History in perspective: How Alzheimer's Disease came to be where it is? Brain Res. 2021;1758:147342.

34. Bölüktaş RP. Yaşlanma teorileri ve geriatrik değerlendirme. İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi; 2019.

35. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). Alzheimers Dement. 2021;17(12):1966-75.

36. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. Ann Neurol. 2014;75(4):563-73.

37. Zou JX, Wang MJ, Lei XJ, Chen XG. 3.0 T MRI arterial spin labeling and magnetic resonance spectroscopy technology in the application of Alzheimer's disease. Exp Gerontol. 2014;60:31-6.

38. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. Ann Neurol. 1993;33(3):258-66.

39. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, van Duijn CM, Hofman A, Ikram MK, et al. Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. Neurology. 2017;88(17):1642-9.

40. Golzari-Sorkheh M, Weaver DF, Reed MA. COVID-19 as a Risk Factor for Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2023;91(1):1-23.

41. Ding F, Yao J, Rettberg JR, Chen S, Brinton RD. Early decline in glucose transport and metabolism precedes shift to ketogenic system in female aging and Alzheimer's mouse brain: implication for bioenergetic intervention. PLoS One. 2013;8(11):e79977.

42. Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, Thio LL. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms. J Child Neurol. 2013;28(8):1027-33.

43. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-46.

44. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, Burdick A, Curry KJ, Buford JP, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(19):12197-202.

45. Singh SK, Srivastav S, Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. Neurotherapeutics. 2019;16(3):666-74.

46. Gregory J, Vengalasetti YV, Bredesen DE, Rao RV. Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease. Biomolecules. 2021;11(4).

47. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, Kleineidam L, Moreno-Grau S, Amin N, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. Nat Genet. 2022;54(4):412-36.

48. Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(3):a006312.

49. Michaelson DM. APOE ε4: the most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014;10(6):861-8.

50. Huebbe P, Rimbach G. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. Ageing Res Rev. 2017;37:146-61.

51. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid-β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. Lancet Neurol. 2011;10(5):424-35.

52. Reitz C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(3):339-48.

53. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. Lancet. 2020;395(10242):1988-97.

54. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2019;14(1):32.

55. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. Mt Sinai J Med. 2010;77(1):32-42.

56. The MRT. [(11)C]2-2-(Dimethylaminomethyl)phenylthio)-5-fluorophenylamine. Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004.

57. Neumann H, Daly MJ. Variant TREM2 as risk factor for Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2013;368(2):182-4.

58. Levin F, Ferreira D, Lange C, Dyrba M, Westman E, Buchert R, et al. Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration. Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):49.

59. Cerami C, Della Rosa PA, Magnani G, Santangelo R, Marcone A, Cappa SF, Perani D. Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. Neuroimage Clin. 2015;7:187-94.

60. Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, Vercelletto M. [The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: Preclinal stages, mild cognitive impairment, and dementia]. Rev Neurol (Paris). 2012;168(6-7):471-82.

61. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, Bohnen N, Djekidel M, Lewis DH, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0. J Nucl Med. 2016;57(8):1316-22.

62. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):280-92.

63. Jack CR, Jr., Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):257-62.

64. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-9.

65. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9.

66. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 2010;9(1):119-28.

67. Jack CR, Jr., Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. Ann Neurol. 2012;71(6):765-75.

68. Reimand J, de Wilde A, Teunissen CE, Zwan M, Windhorst AD, Boellaard R, et al. PET and CSF amyloid-β status are differently predicted by patient features: information from discordant cases. Alzheimers Res Ther. 2019;11(1):100.

69. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? Neurology. 2003;60(8):1374-7.

70. Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(9):966-75.

71. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.

72. Baker KG. Evaluation of DSM-5 and IWG-2 criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Diagnosis (Berl). 2016;3(1):9-12.

73. Petralia MC, Battaglia G, Bruno V, Pennisi M, Mangano K, Lombardo SD, et al. The Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Alzheimer's Disease: Conventionally Pathogenetic or Unconventionally Protective? Molecules. 2020;25(2).

74. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, Shah RC, Wilson RS. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. Neurology. 2006;66(12):1837-44.

75. Canevelli M, Grande G, Lacorte E, Quarchioni E, Cesari M, Mariani C, et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(10):943-8.

76. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2013;3(1):320-32.

77. Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, Wall A, Engler H, Långström B, Nordberg A. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2012;33(1):198.e1-14.

78. Thakur M, Snekhalatha U. Multi-stage classification of Alzheimer's disease from (18)F-FDG-PET images using deep learning techniques. Phys Eng Sci Med. 2022;45(4):1301-15.

79. Liu X, Chen K, Wu T, Weidman D, Lure F, Li J. Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease. Transl Res. 2018;194:56-67.

80. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, et al. Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(4):552-4.

81. Coutinho AMN, Porto FHG, Zampieri PF, Otaduy MC, Perroco TR, Oliveira MO, et al. Analysis of the posterior cingulate cortex with [18F]FDG-PET and Naa/mI in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Correlations and differences between the two methods. Dement Neuropsychol. 2015;9(4):385-93.

82. Zhang Q, Fan C, Wang L, Li T, Wang M, Han Y, Jiang J. Glucose metabolism in posterior cingulate cortex has supplementary value to predict the progression of cognitively unimpaired to dementia due to Alzheimer's disease: an exploratory study of (18)F-FDG-PET. Geroscience. 2023.

83. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. Arch Neurol. 2005;62(11):1728-33.

84. Arnáiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Nordberg A. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. Neuroreport. 2001;12(4):851-5.

85. Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V, et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. Neurology. 2004;63(12):2332-40.

86. Brunnström HR, Englund EM. Cause of death in patients with dementia disorders. Eur J Neurol. 2009;16(4):488-92.

87. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2014;41(2):615-31.

88. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2017;60(2):401-25.

89. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. Brain Behav. 2020;10(11):e01831.

90. Liu KY, Howard R. Can we learn lessons from the FDA's approval of aducanumab? Nat Rev Neurol. 2021;17(11):715-22.

91. Verger A, Yakushev I, Albert NL, van Berckel B, Brendel M, Cecchin D, et al. FDA approval of lecanemab: the real start of widespread amyloid PET use? - the EANM Neuroimaging Committee perspective. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50(6):1553-5.

92. Haller S, Jäger HR, Vernooij MW, Barkhof F. Neuroimaging in Dementia: More than Typical Alzheimer Disease. Radiology. 2023;308(3):e230173.

93. Frankó E, Joly O. Evaluating Alzheimer's disease progression using rate of regional hippocampal atrophy. PLoS One. 2013;8(8):e71354.

94. Saka E, Dogan EA, Topcuoglu MA, Senol U, Balkan S. Linear measures of temporal lobe atrophy on brain magnetic resonance imaging (MRI) but not visual rating of white matter changes can help discrimination of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). Arch Gerontol Geriatr. 2007;44(2):141-51.

95. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. Ageing Res Rev. 2016;30:25-48.

96. Herholz K. Perfusion SPECT and FDG-PET. Int Psychogeriatr. 2011;23 Suppl 2:S25-31.

97. Zhou R, Ji B, Kong Y, Qin L, Ren W, Guan Y, Ni R. PET Imaging of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. Front Immunol. 2021;12:739130.

98. Xiang X, Wind K, Wiedemann T, Blume T, Shi Y, Briel N, et al. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. Sci Transl Med. 2021;13(615):eabe5640.

99. Chapleau M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, Rabinovici GD. The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review. J Nucl Med. 2022;63(Suppl 1):13s-9s.

100. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol. 2004;55(3):306-19.

101. Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid-β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. Nat Rev Neurol. 2018;14(4):225-36.

102. Villeneuve S, Rabinovici GD, Cohn-Sheehy BI, Madison C, Ayakta N, Ghosh PM, et al. Existing Pittsburgh Compound-B positron emission tomography thresholds are too high: statistical and pathological evaluation. Brain. 2015;138(Pt 7):2020-33.

103. Sarikaya I. PET imaging in neurology: Alzheimer's and Parkinson's diseases. Nucl Med Commun. 2015;36(8):775-81.

104. Rüb U, Stratmann K, Heinsen H, Del Turco D, Ghebremedhin E, Seidel K, et al. Hierarchical Distribution of the Tau Cytoskeletal Pathology in the Thalamus of Alzheimer's Disease Patients. J Alzheimers Dis. 2016;49(4):905-15.

105. Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. Lancet Neurol. 2022;21(8):726-34.

106. Liu Y, Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Gong CX. Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease. FEBS Lett. 2008;582(2):359-64.

107. Harr SD, Simonian NA, Hyman BT. Functional alterations in Alzheimer's disease: decreased glucose transporter 3 immunoreactivity in the perforant pathway terminal zone. J Neuropathol Exp Neurol. 1995;54(1):38-41.

108. Scott HA, Gebhardt FM, Mitrovic AD, Vandenberg RJ, Dodd PR. Glutamate transporter variants reduce glutamate uptake in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2011;32(3):553.e1-11.

109. Hoffman JM, Waskin HA, Schifter T, Hanson MW, Gray L, Rosenfeld S, Coleman RE. FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. J Nucl Med. 1993;34(4):567-75.

110. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. Neuro Oncol. 2016;18(9):1199-208.

111. Verger A, Lagarde S, Maillard L, Bartolomei F, Guedj E. Brain molecular imaging in pharmacoresistant focal epilepsy: Current practice and perspectives. Rev Neurol (Paris). 2018;174(1-2):16-27.

112. Morbelli S, Arbizu J, Booij J, Chen MK, Chetelat G, Cross DJ, et al. The need of standardization and of large clinical studies in an emerging indication of [(18)F]FDG PET: the autoimmune encephalitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(3):353-7.

113. Verger A, Grimaldi S, Ribeiro MJ, Frismand S, Guedj E. Single Photon Emission Computed Tomography/Positron Emission Tomography Molecular Imaging for Parkinsonism: A Fast-Developing Field. Ann Neurol. 2021;90(5):711-9.

114. Iaccarino L, Sala A, Perani D. Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(6):1113-20.

115. Ou YN, Xu W, Li JQ, Guo Y, Cui M, Chen KL, et al. FDG-PET as an independent biomarker for Alzheimer's biological diagnosis: a longitudinal study. Alzheimers Res Ther. 2019;11(1):57.

116. Townley RA, Botha H, Graff-Radford J, Boeve BF, Petersen RC, Senjem ML, et al. (18)F-FDG PET-CT pattern in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neuroimage Clin. 2018;18:897-902.

117. Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. Acta Psychiatr Scand. 2000;101(1):11-20.

118. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. Jama. 2001;286(17):2120-7.

119. Nestor PJ, Balan K, Cheow HK, Fryer TD, Knibb JA, Xuereb JH, Hodges JR. Nuclear imaging can predict pathologic diagnosis in progressive nonfluent aphasia. Neurology. 2007;68(3):238-9.

120. Nobili F, Festari C, Altomare D, Agosta F, Orini S, Van Laere K, et al. Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(9):1557-66.

121. Burdette JH, Minoshima S, Vander Borght T, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. Radiology. 1996;198(3):837-43.

122. Lehman VT, Carter RE, Claassen DO, Murphy RC, Lowe V, Petersen RC, Peller PJ. Visual assessment versus quantitative three-dimensional stereotactic surface projection fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Clin Nucl Med. 2012;37(8):721-6.

123. Yang J, Hu C, Guo N, Dutta J, Vaina LM, Johnson KA, et al. Partial volume correction for PET quantification and its impact on brain network in Alzheimer's disease. Sci Rep. 2017;7(1):13035.

124. Verger A, Doyen M, Campion JY, Guedj E. The pons as reference region for intensity normalization in semi-quantitative analysis of brain (18)FDG PET: application to metabolic changes related to ageing in conventional and digital control databases. EJNMMI Res. 2021;11(1):31.

125. Young CB, Reddy V, Sonne J. Neuroanatomy, Basal Ganglia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

126. Maldonado KA, Alsayouri K. Physiology, Brain. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

127. TÜRKEL Y, Terzi M. Talamus' un anatomik ve fonksiyonel önemi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2007;24(4):144-54.

128. Taner D, Atasever A, Durgun B. Fonksiyonel nöroanatomi: ODTÜ Geliştirme Vakfı; 2008.

129. Power BD, Looi JC. The thalamus as a putative biomarker in neurodegenerative disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2015;49(6):502-18.

130. Kamali A, Milosavljevic S, Gandhi A, Lano KR, Shobeiri P, Sherbaf FG, et al. The Cortico-Limbo-Thalamo-Cortical Circuits: An Update to the Original Papez Circuit of the Human Limbic System. Brain Topogr. 2023;36(3):371-89.

131. Taber KH, Wen C, Khan A, Hurley RA. The limbic thalamus. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16(2):127-32.

132. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(12):a009621.

133. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. Childs Nerv Syst. 2002;18(8):386-404.

134. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. Semin Pediatr Neurol. 2018;25:2-9.

135. Rothwell JC. The motor functions of the basal ganglia. J Integr Neurosci. 2011;10(3):303-15.

136. Roshan MH, Tambo A, Pace NP. Potential Role of Caffeine in the Treatment of Parkinson's Disease. Open Neurol J. 2016;10:42-58.

137. Alm PA. Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. J Commun Disord. 2004;37(4):325-69.

138. Benghanem S, Mazeraud A, Azabou E, Chhor V, Shinotsuka CR, Claassen J, et al. Brainstem dysfunction in critically ill patients. Crit Care. 2020;24(1):5.

139. Smith LH, DeMyer WE. Anatomy of the brainstem. Semin Pediatr Neurol. 2003;10(4):235-40.

140. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev. 2001;81(2):741-66.

141. Diehl-Schmid J, Licata A, Goldhardt O, Förstl H, Yakushew I, Otto M, et al. FDG-PET underscores the key role of the thalamus in frontotemporal lobar degeneration caused by C9ORF72 mutations. Transl Psychiatry. 2019;9(1):54.

142. Lindström E, Oddstig J, Danfors T, Jögi J, Hansson O, Lubberink M. Image reconstruction methods affect software-aided assessment of pathologies of [(18)F]flutemetamol and [(18)F]FDG brain-PET examinations in patients with neurodegenerative diseases. Neuroimage Clin. 2020;28:102386.

143. Fällmar D, Lilja J, Danfors T, Kilander L, Iyer V, Lubberink M, et al. Z-score maps from low-dose (18)F-FDG PET of the brain in neurodegenerative dementia. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2018;8(4):239-46.

144. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. Cancer Res. 2018;78(16):4786-9.

145. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36(12):2103-10.

146. Aggarwal NT, Mielke MM. Sex Differences in Alzheimer's Disease. Neurol Clin. 2023;41(2):343-58.

147. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, Berkowitz C, Isaacson RS, Diaz Brinton R, Mosconi L. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. J Prev Alzheimers Dis. 2018;5(4):225-30.

148. Segobin S, La Joie R, Ritz L, Beaunieux H, Desgranges B, Chételat G, et al. FDG-PET Contributions to the Pathophysiology of Memory Impairment. Neuropsychol Rev. 2015;25(3):326-55.

149. Dukart J, Kherif F, Mueller K, Adaszewski S, Schroeter ML, Frackowiak RS, Draganski B. Generative FDG-PET and MRI model of aging and disease progression in Alzheimer's disease. PLoS Comput Biol. 2013;9(4):e1002987.

150. Mosconi L, De Santi S, Li J, Tsui WH, Li Y, Boppana M, et al. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. Neurobiol Aging. 2008;29(5):676-92.

151. Gage FH, Kelly PA, Björklund A. Regional changes in brain glucose metabolism reflect cognitive impairments in aged rats. J Neurosci. 1984;4(11):2856-65.

152. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, Bookheimer SY, et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(11):6037-42.

153. Zuendorf G, Kerrouche N, Herholz K, Baron JC. Efficient principal component analysis for multivariate 3D voxel-based mapping of brain functional imaging data sets as applied to FDG-PET and normal aging. Hum Brain Mapp. 2003;18(1):13-21.

154. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. Alzheimers Dement. 2016;12(6):733-48.

155. Jarmolowicz AI, Chen HY, Panegyres PK. The patterns of inheritance in early-onset dementia: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2015;30(3):299-306.

156. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2007;20(1):29-33.

157. Piaceri I, Nacmias B, Sorbi S. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. Front Biosci (Elite Ed). 2013;5(1):167-77.

158. Lista S, O'Bryant SE, Blennow K, Dubois B, Hugon J, Zetterberg H, Hampel H. Biomarkers in Sporadic and Familial Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2015;47(2):291-317.

159. Haussmann R, Ganske S, Gruschwitz A, Werner A, Osterrath A, Lange J, et al. Family History of Alzheimer's Disease and Subjective Memory Performance. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2018;33(7):458-62.

160. Cannon-Albright LA, Foster NL, Schliep K, Farnham JM, Teerlink CC, Kaddas H, et al. Relative risk for Alzheimer disease based on complete family history. Neurology. 2019;92(15):e1745-e53.

161. Ramírez-Toraño F, Abbas K, Bruña R, Marcos de Pedro S, Gómez-Ruiz N, Barabash A, et al. A Structural Connectivity Disruption One Decade before the Typical Age for Dementia: A Study in Healthy Subjects with Family History of Alzheimer's Disease. Cereb Cortex Commun. 2021;2(4):tgab051.

162. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology. 1993;43(8):1467-72.

163. Ossenkoppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, Adriaanse SF, Boellaard R, Yaqub M, et al. Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDDNP and [18F]FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(6):990-1000.

164. Cummings BJ, Cotman CW. Image analysis of beta-amyloid load in Alzheimer's disease and relation to dementia severity. Lancet. 1995;346(8989):1524-8.

165. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. Lancet Neurol. 2006;5(9):735-41.

166. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. Nat Rev Neurol. 2018;14(3):168-81.

167. Folch J, Olloquequi J, Ettcheto M, Busquets O, Sánchez-López E, Cano A, et al. The Involvement of Peripheral and Brain Insulin Resistance in Late Onset Alzheimer's Dementia. Front Aging Neurosci. 2019;11:236.

168. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. J Diabetes Sci Technol. 2008;2(6):1101-13.

169. Lennon MJ, Koncz R, Sachdev PS. Hypertension and Alzheimer's disease: is the picture any clearer? Curr Opin Psychiatry. 2021;34(2):142-8.

170. Abdulrahman H, van Dalen JW, den Brok M, Latimer CS, Larson EB, Richard E. Hypertension and Alzheimer's disease pathology at autopsy: A systematic review. Alzheimers Dement. 2022;18(11):2308-26.

171. Figueroa PBS, Ferreira AFF, Britto LR, Doussoulin AP, Torrão ADS. Association between thyroid function and Alzheimer's disease: A systematic review. Metab Brain Dis. 2021;36(7):1523-43.

172. Salehipour A, Dolatshahi M, Haghshomar M, Amin J. The Role of Thyroid Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(2):276-86.

173. Chaalal A, Poirier R, Blum D, Laroche S, Enderlin V. Thyroid Hormone Supplementation Restores Spatial Memory, Hippocampal Markers of Neuroinflammation, Plasticity-Related Signaling Molecules, and β-Amyloid Peptide Load in Hypothyroid Rats. Mol Neurobiol. 2019;56(1):722-35.

174. Montero-Pedrazuela A, Venero C, Lavado-Autric R, Fernández-Lamo I, García-Verdugo JM, Bernal J, Guadaño-Ferraz A. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior. Mol Psychiatry. 2006;11(4):361-71.

175. Annerbo S, Wahlund LO, Lökk J. The significance of thyroid-stimulating hormone and homocysteine in the development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a 6-year follow-up study. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2006;21(3):182-8.

176. Benseñor IM, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Subclinical hyperthyroidism and dementia: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). BMC Public Health. 2010;10:298.

177. Chan RS, Huey ED, Maecker HL, Cortopassi KM, Howard SA, Iyer AM, et al. Endocrine modulators of necrotic neuron death. Brain Pathol. 1996;6(4):481-91.

178. Alexander GE, Chen K, Pietrini P, Rapoport SI, Reiman EM. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. Am J Psychiatry. 2002;159(5):738-45.

179. Cao Q, Jiang K, Liu Y, Zhang M, Xiao S, Zuo C, Huang H. [The comparison of the regional cerebral metabolism rate of glucose in Alzheimer's disease with mild cognitive impairment]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2002;82(23):1613-6.

180. de Jong LW, van der Hiele K, Veer IM, Houwing JJ, Westendorp RG, Bollen EL, et al. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. Brain. 2008;131(Pt 12):3277-85.

181. Sharott A, Moll CK, Engler G, Denker M, Grün S, Engel AK. Different subtypes of striatal neurons are selectively modulated by cortical oscillations. J Neurosci. 2009;29(14):4571-85.

182. Sauerbeck J, Ishii K, Hosokawa C, Kaida H, Scheiwein FT, Hanaoka K, et al. The correlation between striatal and cortical binding ratio of (11)C-PiB-PET in amyloid-uptake-positive patients. Ann Nucl Med. 2018;32(6):398-403.

183. Kim JE, Lee DK, Hwang JH, Kim CM, Kim Y, Lee JH, et al. Regional Comparison of Imaging Biomarkers in the Striatum between Early- and Late-onset Alzheimer's Disease. Exp Neurobiol. 2022;31(6):401-8.

184. Braak H, Braak E. Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. Acta Neuropathol. 1991;81(3):261-8.

185. Xuereb JH, Perry RH, Candy JM, Perry EK, Marshall E, Bonham JR. Nerve cell loss in the thalamus in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Brain. 1991;114 (Pt 3):1363-79.

186. Callen DJ, Black SE, Gao F, Caldwell CB, Szalai JP. Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. Neurology. 2001;57(9):1669-74.

187. Callen DJ, Black SE, Caldwell CB. Limbic system perfusion in Alzheimer's disease measured by MRI-coregistered HMPAO SPET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29(7):899-906.

188. Callen DJ, Black SE, Caldwell CB, Grady CL. The influence of sex on limbic volume and perfusion in AD. Neurobiol Aging. 2004;25(6):761-70.

189. Zarei M, Patenaude B, Damoiseaux J, Morgese C, Smith S, Matthews PM, et al. Combining shape and connectivity analysis: an MRI study of thalamic degeneration in Alzheimer's disease. Neuroimage. 2010;49(1):1-8.

190. Kantarci K, Boeve BF, Przybelski SA, Lesnick TG, Chen Q, Fields J, et al. FDG PET metabolic signatures distinguishing prodromal DLB and prodromal AD. Neuroimage Clin. 2021;31:102754.

191. Knight WD, Okello AA, Ryan NS, Turkheimer FE, Rodríguez Martinez de Llano S, Edison P, et al. Carbon-11-Pittsburgh compound B positron emission tomography imaging of amyloid deposition in presenilin 1 mutation carriers. Brain. 2011;134(Pt 1):293-300.

192. Ryan NS, Keihaninejad S, Shakespeare TJ, Lehmann M, Crutch SJ, Malone IB, et al. Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and caudate in familial Alzheimer's disease. Brain. 2013;136(Pt 5):1399-414.

193. Lee GJ, Lu PH, Medina LD, Rodriguez-Agudelo Y, Melchor S, Coppola G, et al. Regional brain volume differences in symptomatic and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(2):154-62.

194. Micotti E, Paladini A, Balducci C, Tolomeo D, Frasca A, Marizzoni M, et al. Striatum and entorhinal cortex atrophy in AD mouse models: MRI comprehensive analysis. Neurobiol Aging. 2015;36(2):776-88.

195. Lu Y, Ren J, Cui S, Chen J, Huang Y, Tang C, et al. Cerebral Glucose Metabolism Assessment in Rat Models of Alzheimer's Disease: An 18F-FDG-PET Study. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2016;31(4):333-40.

196. Jiji S, Smitha KA, Gupta AK, Pillai VP, Jayasree RS. Segmentation and volumetric analysis of the caudate nucleus in Alzheimer's disease. Eur J Radiol. 2013;82(9):1525-30.

197. Braak H, Braak E. Alzheimer's disease: striatal amyloid deposits and neurofibrillary changes. J Neuropathol Exp Neurol. 1990;49(3):215-24.

198. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Någren K, Helin S, Brück A, et al. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. Neurology. 2006;67(9):1575-80.

199. Cistaro A, Quartuccio N, Cassalia L, Vai D, Guerra UP, Atzori C, et al. Brain 18 F-Florbetapir PET/CT Findings in an Early-onset Alzheimer Disease Patient Carrying Presenilin-1 G378E Mutation. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2022;36(4):347-9.

200. Saint-Aubert L, Payoux P, Hannequin D, Barbeau EJ, Campion D, Delisle MB, et al. MR, (18)F-FDG, and (18)F-AV45 PET correlate with AD PSEN1 original phenotype. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2013;27(1):91-4.

201. Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolko SK, et al. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. J Neurosci. 2007;27(23):6174-84.

202. Schilling LP, Pascoal TA, Zimmer ER, Mathotaarachchi S, Shin M, de Mello Rieder CR, et al. Regional Amyloid-β Load and White Matter Abnormalities Contribute to Hypometabolism in Alzheimer's Dementia. Mol Neurobiol. 2019;56(7):4916-24.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı	: Pelin ŞAHİN OĞUZ
Doğum yeri ve tarihi	:
Uyruğu	: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu	:
İletişim adresi	:
Telefonu	:
e-posta	:

II- EĞİTİMİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	(2012-2019)
Çankaya Anadolu Lisesi	(2008-2012)
Turhan Feyzioğlu İlköğretim Okulu	(2000-2008)
Gökçe Karataş İlköğretim Okulu	(1999-2000)

III- ÜNVANLARI

Pratisyen hekim

Araştırma görevlisi doktor

IV- MESLEKİ DENEYİMİ

Duatepe Polatlı Devlet Hastanesi/Pratisyen Hekim (2019)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Nükleer Tıp AD/Araştırma Görevlisi (2019- devam ediyor)

V- ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD)

VI- BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

Kardiyak İmplante Edilebilir Cihaz ve Protez Kapak Kaynaklı İnfektif Endokardit Şüphesinde FDG PET/BT'nin Tanıya Katkısı (sözlü sunum)

Kolon Kanseri Tanılı Hastada Pnömokok Aşısı Sonrası FDG PET/BT'de İnsidental Diffüz Dalak Tutulumu (poster sunumu)

F-18 FDG PET/BT'de Metastazı Taklit Eden Adrenal Miyelolipom Olgusu (poster sunumu)

VII- BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

2. Uluslararası Kök Hücre Öğrenci Kongresi 2013 / Katılımcı
   Türk Dünyasında Sağlıklı Yaşlanma Sempozyumu 2014 / Katılımcı
3. Uluslararası Kök Hücre Öğrenci Kongresi 2014 / Katılımcı
4. Ulusal Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Kongresi 2014 / Katılımcı
5. Ulusal Kök Hücre Öğrenci Kongresi 2016 / Katılımcı
6. Ulusal Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Kongresi 2016 / Katılımcı
7. Ulusal Kök Hücre Öğrenci Kongresi 2018 / Katılımcı
34. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi 2022 / Sözlü Sunum
34. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi 2022 / Poster Sunumu

9. EKLER

EK-1: EĞİTİM PLANLAMA KURULU (EPK) ONAYI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GÜLHANE EAH İDARİ VE MALİ HİZMETLER MÜDÜR YARDIMCILIĞI (O 08/03/2023, 15:40:26 - E-50687469-929-210932447
210932447
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ EVRAK BİRİMİ

Sayı : 50687469-Nükleer Tıp

Konu : Dr. Pelin ŞAHİN OĞUZ'un Araştırma İzni Hk.

SBÜ GÜLHANE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE
(EĞİTİM PLANLAMA KURULU BİRİMİNE)

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'nda görevli Araştırma Görevlisi Dr. Pelin ŞAHİN OĞUZ (T.C. Kimlik No.:52210381462)'un uzmanlık tezi amaçlı plananan, Prof. Dr. Özgür Alper KARAÇALIOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu **"**Alzheimer Hastalarında Talamusun ve Nükleus Kaudatusun Metabolik Aktivitesinin FDG PET/BT Görüntüleme İle Değerlendirilmesi**"** konulu akademik araştırmanın yapılması/yürütülmesi kliniğimiz tarafından uygun görülmüştür.

Adı geçen çalışmanın Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılması/yürütülmesi ile ilgili evraklar Ek'te gönderilmiş olup değerlendirilmesi hususunu arz ederim.

Prof.Dr. Bengül GÜNALP
Nükleer Tıp Kliniği Eğitim
Sorumlusu

EKLER:
EK-1 : Araştırmaya Ait Formlar
EK-2 : Başvuru Sahibinin Dilekçesi

EK-2: ETİK KURUL ONAYI

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926 11.04.2023
Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 11.04.2023
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2023/04
PROJE/ KARAR NO : 2023-135 (Değerlendirilme Tarihi: 11.04.2023)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Alper Özgür KARALIOĞLU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Pelin ŞAHİN OĞUZ ve Prof. Dr. Ömer KARADAŞ'ın yardımcı araştırmacı oldukları, 2023/135 kayıt numaralı **"Alzheimer Hastalarında Talamusun, Nükleus Kaudatusun ve Putamenin Metabolik Aktivitesinin FDG PET/BT Görüntüleme İle Değerlendirilmesi"** başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Unvanı ve Adı/Soyadı	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ	Üye	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN	Üye	
7	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI	Üye	
8	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM	Üye	
9	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU	Üye	
10	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI	Sekreter	
11	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ	Üye	
12	Prof. Dr. Dilek YILDIZ	Üye	
13	Prof. Dr. Türkan YILDIRIM	Üye	
14	Prof. Dr. Eda PURUTÇUOĞLU	Üye	
15	Prof. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK	Üye	
16	Doç. Dr. Umut BEYLİK	Üye	
17	Doç. Dr. Serkan PEKÇETİN	Üye	
18	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY	Üye	
19	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etlik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK-3: ÖZGÜNLÜK RAPORU

ALZHEİMER HASTALARINDA TALAMUSUN, NÜKLEUS KAUDATUSUN VE PUTAMENİN METABOLİK AKTİVİTESİNİN 18F-FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%6	%3	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Gönderen:	Pelin Şahin Oğuz
Ödev başlığı:	NÜKLEER TIP TEZ
Gönderi Başlığı:	ALZHEİMER HASTALARINDA TALAMUSUN, NÜKLEUS KAUDAT...
Dosya adı:	PEL_NTEZturnitin.docx
Dosya boyutu:	9.93M
Sayfa sayısı:	102
Kelime sayısı:	19,728
Karakter sayısı:	144,212
Gönderim Tarihi:	25-Ara-2023 02:44ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2264745996