

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE ALZHEİMER HASTALARINDA
VENTRİKÜLER BOS SICAKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. BERRAK BARUTCU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. E. TURGUT TALİ

ANKARA
EYLÜL 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE ALZHEİMER HASTALARINDA
VENTRİKÜLER BOS SICAKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. BERRAK BARUTCU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. E. TURGUT TALİ

ANKARA
EYLÜL 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, asistanı olmaktan gurur ve onur duyduğum hocalarım Prof. Dr. Sedat IŞIK, Prof. Dr. Erhan Turgut ILGIT, Prof. Dr. Mehmet ARAÇ, Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA, Prof. Dr. Cem YÜCEL, Prof. Dr. A. Baran ÖNAL, Prof. Dr. Suna ÖZHAN OKTAR, Prof. Dr. Nil TOKGÖZ, Prof. Dr. Serap GÜLTEKİN, Doç. Dr. Gonca ERBAŞ, Doç. Dr. H. Koray Kılıç, Doç. Dr. Murat UÇAR, Doç. Dr. M. Koray AKKAN, Uzm. Dr. Mahi Nur CERİT, Uzm. Dr. Halit N. ŞENDUR, Uzm. Dr. Emetullah CİNDİL'e teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığım boyunca ilgi ve desteğini daima hissettiğim ve tez çalışmam boyunca da bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Emin Turgut TALI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca bana yol gösteren, bilimsel desteğini her zaman hissettiğim sayın Prof. Dr. Ali Yusuf ÖNER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca bana destek veren Prof. Dr. Yahya Karaman'a, Prof. Dr. Kei Yamada'ya ve Doç. Dr. Koji Sakai'ye teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimi beraber geçirdiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tez sürecim boyunca yardımlarını esirgemeyen başta MR sekreterleri ve teknisyenleri olmak üzere bölüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Asistanlığımın bana kazandırdığı karşılıksız, içten dostluğu için Dr. Nesrin ERDOĞAN'a, yirmi yılı aşkın dostluğumuzda hep yanımda olan Özde DEMİRTÜRK'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın iyi kilerinden, her daim desteğini hissettiğim Dr. Umut ASFUROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım. Bana birey olmayı öğreten, sonsuz desteklerini hep yanımda hissettiğim, kararlarımın her zaman yanında olan canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berrak BARUTCU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR.....	iv
ŞEKİLLER	v
GRAFİKLER.....	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Alzheimer Hastalığı	5
2.2 Hafif Kognitif Bozukluk.....	8
2.3 Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozuklukta Tanı Yöntemleri	9
2.3.1 Bilişsel İşlev Değerlendirme Ölçekleri	9
2.3.2 Biyobelirteçler	13
2.3.3 Görüntüleme Yöntemleri	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Çalışma tasarımı	32
3.2 Hasta Seçimi	32
3.3 MRG Tekniği.....	33
3.4 Görüntülerin değerlendirilmesi.....	34
3.5 Bilişsel Testlerin Değerlendirilmesi	35
3.6 İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	37
5. OLGU ÖRNEKLERİ	44

6. TARTIŞMA.....	48
7. SONUÇ	54
8. KAYNAKLAR.....	55
9. ÖZET.....	67
10. SUMMARY	69
11. ÖZGEÇMİŞ.....	71
12. EKLER	73
12.1. Etik Kurul Onayı.....	73

TABLÖLAR

Tablo 1 Majör nörokognitif bozukluk tanı kriterleri	4
Tablo 2 Hafif nörokognitif bozukluk tanı kriterleri	4
Tablo 3 Alzheimer hastalığına bağlı majör veya hafif nörokognitif bozukluk tanı kriterleri	6
Tablo 4 Mini mental durum testi ve Montreal bilişsel değerlendirme testi içerikleri ve karşılaştırılması.....	12
Tablo 5 MRG parametreleri	34
Tablo 6 Olguların demografik ve klinik özellikleri.....	37
Tablo 7 Hastalık sürelerinin gruplar arası değerlendirilmesi	38
Tablo 8 Ek hastalık varlığının gruplar arası dağılımı.....	38
Tablo 9 Olguların klinik demans skoru dağılımı.....	39
Tablo 10 Olguların mini mental test sonuçlarının puan dağılımı.....	39
Tablo 11 Gruplar arası BOS sıcaklığı dağılımı	40
Tablo 12 Ortalama BOS sıcaklığı ile mini mental test sonuçları arasındaki ilişki	41
Tablo 13 Ortalama BOS sıcaklığı ile klinik demans skoru arasındaki ilişki.....	41

ŞEKİLLER

Şekil 1 Koedam skorlamasında anatomik işaretler.	17
Şekil 2 Koronal T1 MRG'de MTA skorlaması.	18
Şekil 3 Fazekas Skorlaması.	19
Şekil 4 Difüzyon MRG'de görüntü oluşumu.	22
Şekil 5 İzotropik ve anizotropik difüzyonun şematik çizimi.	25
Şekil 6 DTG ile BOS sıcaklığı ölçümü.	28
Şekil 7 Sağlıklı kontrol grubu olgunun kranial MR görüntüsü ve BOS sıcaklığı hesaplanması.	45
Şekil 8 Hafif kognitif bozukluk tanılı olgunun kranial MR görüntüsü ve BOS sıcaklığı hesaplanması.	46
Şekil 9 Alzheimer hastalığı olan olgunun kranial MR görüntüsü ve BOS sıcaklığı hesaplanması.	47

GRAFİKLER

Grafik 1 Grupların ortalama BOS sıcaklık değerleri.....	40
Grafik 2 Gruplara ait BOS sıcaklık değerleri grafiğı	41
Grafik 3 ROC analizi.....	42

KISALTMALAR

3D: Three dimensional-üç boyutlu

ADC: Apparent diffusion coefficient- Görünüşteki difüzyon katsayısı

AH: Alzheimer hastalığı

APP: Amiloid prekürsör protein

ASL: Arterial spin labeling

ATP: Adenozin trifosfat

A β : Amiloid- β

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDR: Clinical Dementia Rating - Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği

D: Difüzyon katsayısı

DM: Diyabetes Mellitus

DSM V: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme

DWI: Diffusion-weighted imaging- Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

FDG: Fluoro-2-deoksi-glukoz

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

GCA: Genel kortikal atrofi

GRE: Gradyent eko

HKB: Hafif kognitif bozukluk

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LV: Lateral ventrikül

MMSE: Mini Mental Durum Testi

MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MTA: Medial temporal lob atrofisi

NKB: Nöro-kognitif bozukluklar

PET: Pozitron emisyon tomografisi

SE: Spin eko

SPECT: Single photon emission computerised tomography - Tek Foton Emisyon

Bilgisayarlı Tomografi

SWI: Susceptibility-weighted imaging- duyarlılık ağırlıklı görüntüleme

T: Tesla

T1A: T1 ağırlıklı

T2A: T2 ağırlıklı

TE: Eko zamanı

TSE: Turbo spin eko

1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), nörodejeneratif hastalıkların ve demansın en sık nedenidir. AH; beynin bilişsel fonksiyonlardan sorumlu bölgelerinde amiloid- β ($A\beta$) peptidi ve hiperfosforile, nitratlanmış tau proteini birikmesi sonucu kişinin günlük aktivitelerini yerine getirme yeteneğini etkileyen hafıza, dil, problem çözme ve diğer bilişsel becerilerinde azalma ile karakterizedir (1, 2). Hafif kognitif bozukluk (HKB) ise AH tanı kriterlerini karşılamayan kişilerde düşünme yeteneklerinde hafif ama ölçülebilir değişikliklerin görüldüğü, günlük aktiviteleri etkilemeyen bir durumdur. Ancak hafıza problemleri olan HKB'li hastalarda olmayanlara göre, Alzheimer veya demans grubundaki diğer hastalıklardan birinin gelişme ihtimali daha fazladır (3).

Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), HKB ve AH'de klinik testleri tamamlayıcı tetkik olup beynin ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Yapısal MRG ile yapılan morfolojik değerlendirme ve volümetrik analizler demans ayırıcı tanısında önemli olup AH'de klinik semptomlar ortaya çıkmadan veya geri dönüşü olmayan nöronal hasar meydana gelmeden önce bilgi sağlayabilir (4, 5). Ancak; yapısal MRG, nörodejeneratif hastalıklarda mikroskopik düzeydeki beyaz cevher değişikliklerini saptamada yetersiz kalmaktadır. İleri görüntüleme yöntemlerinden difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ve tensör verilerinden elde edilen traktografi ile tanısal doğruluk oranı ve duyarlılık artmaktadır (6).

Son yıllarda literatürde, nörodejeneratif hastalıklarda difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) temeline dayanan MR termometri çalışmaları da yer almaktadır (7, 8). Alzheimer hastalarında, hastalığın erken bir belirteci olarak beyin enerji metabolizmasının azaldığı gösterilmiştir (9). Beyin metabolizması için kullanılan enerjinin çoğu ısı olarak açığa çıktığından, beyin kor sıcaklığının ölçümü metabolizmanın dolaylı yoldan değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Su moleküllerinin serbestçe hareket ettiği lateral ventrikülde (LV) yer alan beyin omurilik sıvısının (BOS) sıcaklığının beyin kor sıcaklığını yansıttığı kabul edilmektedir (10-12). DWI temelli MR termometri ile difüzyon katsayısına dayanarak beyin kor sıcaklığı non-invaziv değerlendirilebilmektedir (10, 11). Bu nedenle, MR termometrinin, AH ve HKB erken tanısında yapısal MRG'yi tamamlayıcı ve umut verici bir yöntem olabileceği düşünülmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amaçları; AH, HKB olan hastalar ile benzer yaş grubu sağlıklı kontrol grubu hastalarda LV BOS sıcaklığı ölçümlerini değerlendirmek ve LV BOS sıcaklığının AH ve HKB'de erken tanıya katkısını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Nörobilim, nöropsikoloji ve nörogörüntüleme'deki gelişmeler sonucu önceleri "demans" ya da organik beyin hastalıkları olarak adlandırılan grubun alt başlıklarını ve bilişsel işlevlerdeki değişiklikleri tanımlamak mümkün hale gelmiştir. Demans sözcüğü Latince'de zihin anlamına gelen "mens" kelimesinden türemiş olup "demens" zihnin yitirilmesi anlamına gelir. Latince'deki kullanım biçimiyle "yerleşmiş, var olan, edinilmiş olan zihnin sonradan yitirilmesi" anlamını taşımaktadır. Amerikan Psikiyatri Derneği'nin 2013 yılında güncellediği DSM V (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition) ile demans terimi yerini nörokognitif bozukluklara (NKB) bırakmıştır. Ancak; demansın kullanım yaygınlığı göz önüne alınarak ileri yaş hastalarda izlenen dejeneratif demans gibi durumlarda kullanılmaya devam edilebileceği belirtilmiştir (13).

NKB grubundaki hastalıklarda esas klinik bulgu edinsel bilişsel işlev bozukluğudur. Bilişsel alanlar, DSM V'de altı kategoride sınıflandırılmıştır: karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, dil, algısal-motor işlevler ve sosyal biliş. Bilişsel bozukluklar birçok psikiyatrik hastalığa (şizofreni, bipolar bozukluk vb.) eşlik etmesine rağmen ana bulgunun bilişsel işlev bozukluğu olduğu hastalıklar bu gruba dahil edilmiştir. NKB'ler delirium ile başlar, ardından hafif ya da majör NKB'ye ilerler. DSM V'de iki aşamalı bir tanı sistemi mevcuttur. Öncelikle işlevsellik düzeyi temel alınarak majör ya da hafif NKB tanımlamaları yapılmaktadır (Tablo 1 ve 2). İkinci aşamada etiyolojik alt tiplere göre sınıflama

yapılır. AH, vasküler NKB, Lewy cisimcikli NKB, Parkinson hastalığına bağlı NKB, frontotemporal demans, travmatik beyin hasarına bağlı NKB, HIV enfeksiyonuna, madde/ilaç kullanımına, Huntington hastalığına, prion hastalığına bağlı NKB'ler hafif/majör NKB grubunun başlıca hastalıklarındandır. DSM V'de hafif kognitif bozukluk da ayrı bir başlık altında irdelenmektedir (13).

Tablo 1 Majör nörokognitif bozukluk tanı kriterleri

A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda önceki performansa göre, aşağıda belirtilen şekilde saptanan belirgin bozulma olması 1) Bilişsel işlevlerde önemli düzeyde bozulma olduğuna dair söz konusu bireyin, bir yakınının veya hekimin gözlemlerinin olması 2) Bilişsel performansta belirgin bozulmanın, tercihen standart nöropsikolojik testlerle, testlerin yokluğunda bir başka klinik değerlendirme metoduyla gösterilmiş olması
B. Gündelik işlevselliği bozacak ve bağımsız işlevselliği ortadan kaldıracak düzeyde bilişsel bozukluk
C. Sadece deliriumun varlığında ortaya çıkmayan bilişsel bozukluklar
D. Bilişsel bozuklukların bir başka mental bozukluğun varlığıyla açıklanamaması (majör depresyon, şizofreni vb.)

Tablo 2 Hafif nörokognitif bozukluk tanı kriterleri

A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda önceki performansa göre, aşağıda belirtilen şekilde saptanan orta düzeyde bozulma olması 1) Bilişsel işlevlerde hafif düzeyde bozulma olduğuna dair söz konusu bireyin, bir yakınının veya hekimin gözlemlerinin olması 2) Bilişsel performansta orta düzeyde bozulmanın, tercihen standart nöropsikolojik testlerle, testlerin yokluğunda bir başka klinik değerlendirme metoduyla gösterilmiş olması
B. Gündelik işlevlerde bağımsız işlevselliği ortadan kaldırmayacak düzeyde bilişsel bozukluk
C. Sadece deliriumun varlığında ortaya çıkmayan bilişsel bozukluklar
D. Bilişsel bozuklukların bir başka mental bozukluğun varlığıyla açıklanamaması (majör depresyon, şizofreni vb.)

2.1 Alzheimer Hastalığı

AH, kognitif, davranış ve günlük yaşam aktivitelerinin değişik derecelerde etkilenmesi ile karakterize bir hafif/majör nörokognitif bozukluktur. Uzun preklinik ve prodromal fazlı kronik bir hastalık olup ortalama 8-10 yıllık klinik sürece sahiptir. Limbik sistemde başlayan dejenerasyon, yakın bellek bozukluğu ile

kendini gösterir ve ilerleyen dönemde temporoparietal neokorteksin tutulumuna bağlı diğer bilişsel işlevlerdeki bozulmalar tabloya eklenir. 60-65 yaş aralığındaki popülasyonda AH insidansı yılda %0.08 artış gösterirken, 85 yaş üstü popülasyonda yıllık artış oranı %6.38'dir (14). AH (+) olguların >%95'lik kısmını geç başlangıçlı (80-90 yaş) sporadik form oluşturmaktadır (15). Hastalığın <%1'inden azı amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 ve 2 genlerinde tanımlanan otozomal dominant genetik mutasyon sonucu oluşmaktadır (15, 16). Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), obezite, fiziksel inaktivite, depresyon, sigara kullanımı, düşük eğitim düzeyi AH risk faktörlerindendir (17). DSM V'e göre AH'ye bağlı majör veya hafif NKB için tanımlanan kriterler tablo 3'te belirtilmiştir.

AH kesin tanısı, beyin biyopsisi ya da otopsi yoluyla doku örneklenmesi sonucu konmaktadır. AH patofizyolojisinde tanımlanan iki ana lezyon senil ya da nöritik plak ve nörofibriler yumaktır. Nöritik plaklarda A β amiloid, proteoglikanlar, ApoE4, α 1 antitripsin ve diğer proteinlerden oluşan merkezi bölge vardır. AH'de A β peptidi oluşturan yolun daha aktif ya da A β temizlenme mekanizmasının bozuk olduğu düşünülmektedir. A β peptid, bir transmembran proteini olan APP'nin γ -sekretaz, β -sekretaz ve α -sekretaz enzimleri tarafından proteolizi sonucu oluşmaktadır. APP'nin ilk olarak β -sekretaz ya da α -sekretaz enzimi ile parçalanmasını takiben ikinci enzimatik tepkime γ -sekretaz ile gerçekleşir. İlk kesilmenin β -sekretaz ile gerçekleştiği durumda A β peptidi oluşur. AH'de beyinde ekstraselüler boşluklarda, damar duvarlarında A β peptidin birikimi izlenmektedir. A β oluşumunun hastalığın patogenezi başlattığı düşünülmektedir. (18, 19). Tau proteini, mikrotübüllerin organizasyonu ve stabilizasyonunda rol alan ana

proteindir. Tau proteininin ayrıca nöronlarda ve diğer hücre nükleuslarında DNA ve RNA ile etkileşime girdiği düşünülmektedir. Protein sentezlendikten sonra fosforilizasyon ve nitrasyon gibi değişikliklere uğrar. Bu proteinin hiperfosforilizasyonu ve nitrasyonu, AH patogenezinde rol oynamaktadır. Hiperfosforilizasyona uğrayan tau proteini, mikrotübüllere bağlanamamakta, kendi kendilerine bağlanarak ikili helikal filamenler ve düz filamenler oluşturmaktadırlar. Zaman içinde çözilemeyen bu çift sarmallı filamenler, intranöronal nörofibriler yumaklar şeklinde birikirler. Sonuç olarak, mikrotübül stabilitesi ve fonksiyonu da bozulmaktadır. Ayrıca tau agregatlarının apoptozu indüklediği de gösterilmiştir (20, 21). Normal yaşlanma ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda da senil plak ve nörofibriler yumaklar görülebildiğinden, AH'nin kesin tanısı için bu lezyonların belli nöroanatomik dağılımda ve miktarda oldukları gösterilmelidir (22). Aβ birikimi, frontal ve temporal loblarda, hipokampus ve limbik sistemde, nörofibriler yumak ve nöritik değişiklikler meydana gelmeden önce saptanır. Nörofibriler yumaklar ve nöritik değişiklikler ise medial temporal lob ve hipokampusta oluşmaya başlamaktadır (15).

Tablo 3 Alzheimer hastalığına bağlı majör veya hafif nörokognitif bozukluk tanı kriterleri

A. Majör ya da hafif NKB tanı kriterleri karşılanmalıdır.
B. Bir ya da daha fazla (majör NKB için en az iki) bilişsel işlevde sessiz başlangıçlı ve kademeli bozulma izlenmelidir.
C. Muhtemel (probable) veya mümkün (possible) AH için tanı kriterleri aşağıda betimlendiği üzere karşılanmalıdır: Majör NKB için: Aşağıdaki iki maddeden herhangi biri karşılanıyorsa “muhtemel AH”, aksi takdirde “mümkün AH” tanısı konulur: 1. Aile öyküsü veya genetik test sonucu saptanan, AH'ye yol açan genetik mutasyonun varlığı 2. Aşağıdaki üç maddenin birlikteliği: a. Bellek, öğrenme ve en az bir bilişsel alanda daha eşlik eden bozulmanın olduğuna dair ayrıntılı öykü veya seri nöropsikolojik test sonuçlarına dayanan açık kanıt b. Bilişsel işlevlerde sürekli ilerleyen, uzun süreli duraksamaların eşlik etmediği, kademeli bozulma c. Karışık etiyolojiye dair kanıt olmaması (bilişsel bozulmaya katkıda bulunabilecek olan diğer nörodejeneratif hastalıklar veya serebrovasküler hastalık, diğer nörolojik ve sistemik hastalıkların eşlik etmemesi) Hafif NKB için: Muhtemel AH tanısı, aile öyküsü veya genetik test sonucu saptanan, AH'ye yol açan genetik mutasyon varlığında konulur. Mümkün AH tanısı, genetik mutasyon varlığına dair kanıt yok ve aşağıdaki maddelerin hepsinin birlikteliğinde konulur. 1. Bellek ve öğrenme bozukluğunun olduğuna dair açık kanıt 2. Bilişsel işlevlerde, sürekli ilerleyen, uzun süreli duraksamaların eşlik etmediği, kademeli bozulma 3. Karışık etiyolojiye dair kanıt olmaması
D. Bozukluk serebrovasküler hastalık, bir başka nörodejeneratif hastalık, madde etkisi veya başka bir mental, nörolojik ya da sistemik hastalıkla açıklanamamalıdır.

2.2 Hafif Kognitif Bozukluk

HKB, “sağlıklı yaşlanma” ile “demans” arasında yer alan patolojik bir geçiş evresidir (23). İlk kez 1999’da Petersen ve ark. tarafından tanımlanan HKB, demansın ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmanın olmadığı durumda, en az bir alanda ölçülebilir bilişsel bozulma olmasını ifade etmektedir. Etkilenen bilişsel alanlara bağlı olarak (amnestik HKB, amnestik olmayan HKB), tekli ve çoklu alan sınıflamaları ile alt tipleri tanımlanmıştır. Alzheimer tipi patoloji, özellikle amnestik HKB’li bireyler arasında daha yaygındır (24). HKB her zaman AH öncüsü gibi düşünülmemeli ve altta yatan vasküler, psikiyatrik, enfeksiyöz, metabolik,

paraneoplastik nedenler de ayırıcı tanıda düşünölmelidir. 2013 yılında HKB DSM V’de hafif nörokognitif bozukluk olarak tanımlanmıştır (Tablo 2) (13).

HKB ile ilgili nöropatolojik bulgular, tanısı doğrulanmış ve sonrasında exitus olan gönüllü olguların otopsilerinden elde edilen verilerle oluşturulmuştur. Schneider ve ark. yaptığı post mortem çalışmada HKB’li olgularda %50’den fazla oranda, amnestik tipte daha fazla olmak üzere, patolojik AH tanısı izlenmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında, AH bulgularına eşlik eden enfarkt bulguları ve Lewy cisimciğı saptanmıştır. En sık karşılaşılan mikst patoloji ise AH ve enfarkt bulgularının birlikteliğıdir (25).

2.3 Alzheimer Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozuklukta Tanı Yöntemleri

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi AH ya da HKB tanısı koymada ilk adım iyi bir anamnez ve mental durum muayenesi ile başlamaktadır. Her iki durumda da hasta ve/veya hasta yakınının şikayetleri klinisyen tarafından dikkatle ele alınmalıdır. NKB grubu hastalıkların tanısında bilişsel, davranışsal, işlevsel üç ana alan ve bulgulara sıklıkla eşlik edebilecek motor/otonom sinir sistemi semptomları, uyku sorgulanmalıdır. Laboratuvar tetkikleri, demans tablosuna yol açabilecek metabolik ve sistemik hastalıkların ayırıcı tanısında ve komorbiditelerin belirlenmesinde yararlıdır. Nöroradyolojik ve moleküler görüntölemeler, BOS biyobelirteçleri tanıda tamamlayıcı tetkiklerdir.

2.3.1 Bilişsel İşlev Değerlendirme Ölçekleri

Bilişsel işlevleri değerlendirmede Mini Mental Durum Testi (MMSE) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) NKB hasta grubunda Türkçe geçerlik ve güvenirlikleri yapılmış ve klinikte kullanımı kolay ölçeklerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmakla birlikte, hasta muayenesinde, hiçbir zaman bilişsel profil belirleme amaçlı mental durum muayenesi yerine tanı amaçlı kullanılmamalıdır. Bu testler bilişsel gerilemenin ağırlığını saptamak, yıkımın ilerleme hızını ve tedaviye cevabı izlemde kullanılan kısa global kognitif tarama testleridir. Klinik demans değerlendirme ölçeği (CDR) ise kognitif bozukluğun şiddetini ve/veya demansın evresini derecelendirmekte kullanılır.

2.3.1.1 Mini Mental Durum Testi

MMSE ilk kez Folstein ve ark. tarafından 1975'te yayınlanmıştır (26). MMSE 5-10 dakika içerisinde, 30 puan üzerinden uygulanan normal bireyler ile demansif bireyleri ayırt etmeye yarayan ve derecelendirmeye olanak sağlayan bir klinik testtir. Sorular her biri farklı bir bilişsel işlevi temsil eden yedi kategoride toplam 30 puan olacak şekilde sınıflandırılmıştır: zaman oryantasyonu (5 puan), yer oryantasyonu (5 puan), üç kelime kaydı (3 puan), dikkat ve hesaplama (5 puan), üç kelimenin hatırlanması (3 puan), dil (8 puan) ve görsel yapı (1 puan) (27). 1997 yılında, Molloy ve Standish MMSE'nin uygulanma şekline dair (soruların soruluş biçimi, kabul edilebilir cevaplar, bir soruya yanıt için beklenebilecek maksimum süre vb.) kurallar içeren kılavuz yayınlamışlardır (28). Bu bilgiler ışığında ve dil

yapısı da göz önünde bulundurularak MMSE Türkçeye çevrilmiş olup bilişsel işlevleri değerlendirmede pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (29). Ülkemizde, bireylerin eğitim düzeylerine göre modifiye edilmiş MMSE formları da bulunmakta olup yapılan çalışmalarda farklı eğitim seviyelerinde farklı kestirim değerleri bulunmuştur. Hafif-orta düzey NKB için kestirim değeri 23/24'tür (29-31).

2.3.1.2 Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi

MMSE yaygın kullanımının ve tanısal doğruluğunun yanında HKB kavramının oluşması ile literatürde MMSE'nin kısıtlılıklarına değinen çalışmalar bulunmaktadır (27, 32). Bu ihtiyaç doğrultusunda, 2005 yılında Nasreddine ve ark. MMSE'de normal grupta yer alan ancak bilişsel şikayetleri olan hastaları hedef alan yeni bir klinik test geliştirmişlerdir. MoCA, MMSE ile benzer şekilde toplam 30 puan üzerinden kısa sürede uygulanabilmektedir. Dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-uzaysal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve zaman- yer oryantasyonundan oluşan farklı bilişsel beceriler değerlendirilmektedir. >21 puan normal kabul edilmektedir (33). MoCA'nın ortaya çıkmasının ardından literatürde MMSE ile karşılaştırmalı çalışmalar yer almaya başlamıştır. Ciesielska ve ark. yaptıkları meta-analizde, MoCA'nın HKB tanısı koymada MMSE'den üstün olduğu sonucuna varılmıştır (34). Pinto ve ark. yaptığı derlemede ise AH olan olguları saptamada MoCA ile MMSE'nin tanısal doğruluğu benzer ancak HKB saptamada MoCA testi üstün bulunmuştur (35). 2010 yılında MoCA Türkçeye çevrilmiş ve AH, HKB ve normal grupları birbirinden ayırt edebildiği gösterilmiştir

(36). MoCA'nın, bilişsel bozukluğun hafif evrelerinde kullanılması önerilmekte ve ileri evre olgularda tarama amacıyla MMSE'nin daha kullanışlı olduğu belirtilmektedir (33). MMSE ve MoCA'da ana başlıklar ve puanlama ayrıntıları Tablo 4'te yer almaktadır (37).

Tablo 4 Mini mental durum testi ve Montreal bilişsel değerlendirme testi içerikleri ve karşılaştırılması

Bilişsel Fonksiyon		MMSE	MoCA
Oryantasyon		10s*/10p°	6s/6p
Bellek	Öğrenme Gecikmeli hatırlama İpucuyla hatırlama Tanıma	3 k [¶] /3p (tek seferde) 3k/3p - -	5 k/- (iki seferde) 5 k/5p 5 k/- 5 k/-
İsimlendirme		2n ^µ /2p	3r [¥] /3p
Görsel-uzaysal beceriler		Beşgenleri kopyalama/1p	Küp kopyalama/1p Saat çizme/3p
Anlama		3 aşamalı komut/3p	-
Uyanıklık		-	A harfi söylendiğinde masaya vurma
Okuma		Cümle/1p	-
Soyut düşünme		-	Benzerlik bulma/2p
Yazma		Hastanın cümlesi/1p	-
Alternatif kelime bulma		-	>11k/1p

Magierska ve arkadaşlarının çalışmasından Türkçeye uyarlanmıştır.

*: soru, °: puan, ¶: kelime, µ: nesne, ¥: resim

2.3.1.3 Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği

Hasta ve yakınıyla yapılan ayrı görüşmeler ve mental durum muayenesi sonrasında klinisyen tarafından doldurulan forma dayalı demans evrelendirme ölçeğidir. 1993 yılında Morris ve ark. tarafından önerilen CDR toplam 6 alanda (bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-

hobiler, kişisel bakım) 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir. Evreye karar vermede bellek önceliklidir. En az üç kategoride puan bellekten farklı (üçü birden bellek puanının üstünde veya altında) değilse evre, bellek puanı ile aynıdır. Aksi halde evre, o üç alan puanlamasında hangisi çoğunlukta ise odur. Bunun istisnalarından ilki üç eksen belleğin bir tarafında, iki eksen diğer tarafında ise evre bellek puanı ile aynıdır. Diğer ise bellek puanı 0.5 ise evre 0 olamaz, 0.5 ya da 1 olabilir. Bellek puanı 0 iken diğer alanlardan ikisinde puan ≥ 0.5 ise evre 0.5, değil ise evre 0'dır. Evre 0 normal yaşlılık, evre 0.5 kuşku demans, evre 1 hafif şiddette, evre 2 orta şiddette ve evre 3 ağır evre demans anlamına gelir. Evre 0.5 çoğunlukla HKB'ye karşılık gelmektedir (38).

2.3.2 Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, in vivo olarak ölçülebilen ve hastalığın spesifik özelliklerini yansıtan fizyolojik, biyokimyasal, anatomik parametrelerdir. AH'de nöronal hasarı yansıtan plaklar halindeki A β ve fosforile tau proteini biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Preklinik dönemde, ilk amiloid biyobelirteçlerde anormallik izlenmektedir. En sık kullanılan nöronal biyobelirteçler:

A β birikimini gösteren: Pozitron emisyon tomografisinde (PET) amiloid görüntülemeye anormal tutulum, azalmış BOS A β_{42}

Nöronal dejenerasyonu/hasarı gösteren: Artmış BOS tau (total ve fosforile), PET'te spesifik bölgelerde azalmış fluoro-2-deoksi-glukoz (FDG) tutulumu, MRG'de spesifik bölgelerde atrofidir.

HKB'de biyobelirteçler altta yatan etiyolojiyi saptamak için kullanılmaktadır. Özellikle nöronal hasarı gösteren biyobelirteçler, AH'ye ilerleme olasılığını göstermektedir. Bunun yanında biyobelirteçler patolojik AH'yi göstermede faydalıdır (39).

2.3.3 Görüntüleme Yöntemleri

Demansta görüntülemenin öncelikli amacı demans kliniğine yol açabilecek ve tedavi edilme ihtimali olan sekonder nedenleri (subdural hematoma, intrakranial kitle, ensefalomalazi, menenjit, ensefalit vb.) dışlamaktır. MRG yöntemleri ile bilişsel fonksiyonlarda kayıp meydana gelmeden önce nöronal kayıp gösterilebilmektedir. Ayrıca AH'de tedavi yanıtının izlenmesinde de fayda sağlamaktadır. Günümüzde, demans ayırıcı tanısında ve hastalığın erken dönem tespitinde nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin kullanımı da giderek artmaktadır.

2.3.3.1 Yapısal Görüntüleme Yöntemleri

2.3.3.1.1 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilişsel işlevlerde bozukluk ile başvuran hastalarda, AH ayırıcı tanısında bulunan patolojileri dışlamak için BT sıkça kullanılmaktadır. MRG'ye göre ucuz olması, metal protez/implant gibi tıbbi cihazı olan hastalarda çekim yapılabilmesi, kooperasyon kurulamayan ileri evre demans hastalarında hızlı görüntüleme olanağı sunması BT'nin avantajlarından biridir. BT'de medial temporal lob hacim ölçümleri ile özellikle ileri dönem Alzheimer hastalarının yüksek oranda saptanabilmektedir (40). Global kortikal atrofi (GCA) ve medial temporal lob atrofi (MTA) skoru,

klirik ilişikli beyaz cevher değişiklikleri çok kesitli BT'de değerlendirilebilmekte ve MRG ile uyumlu sonuçlar göstermektedir. İyonize radyasyon içermesi ve yumuşak doku çözünürlüğünün düşük olması BT'nin dezavantajlarından olmakla birlikte MRG'ye uygun olmayan demans hastalarında alternatif görüntüleme yöntemi olarak akılda tutulmalıdır (41).

2.3.3.1.2 Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme

Progresif serebral atrofi, nörodejenerasyonun belirteci olup MRG ile değerlendirilebilmektedir. Dendritik ve nöronal kayıplar, NKB grubu hastalıklarda nörodejenerasyonun başlıca nedenidir. Yapılan alışmalar, MRG'de bölgesel hacim ölçümleri ile nöron sayısının ilişikli olduğunu göstermiştir (42, 43). AH'nin MRG'de ilk tipik bulgusu medial temporal atrofidir. Atrofinin en erken görüldüğü yer entorhinal kortektir ve bunu hipokampus, amigdala atrofisi ile parahipokampal atrofi takip eder. Limbik sistemin bir parçası olan posterior singulat korteks de AH'de erken dönem etkilenmektedir (44-46). HKB'de de entorhinal korteks ve hipokampus hacimleri normal bireylere göre azalmıştır. HKB ve AH'de normal bireyler ile karşılaştırıldığında kortikal gri cevher kaybı ve ventriküler genişleme belirgindir (47).

MRG'de demans görüntülemede temel  sekans bulunmaktadır: yapısal değişiklikleri değerlendirmek için üç boyutlu (3D) T1 ağırlıklı (T1A) sekans, beyaz cevher patolojik değişikliklerini saptamak için "Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)" ve T2 ağırlıklı (T2A) bir turbo spin eko (TSE) sekanslar (48).

Demans ön tanısı ile başvuran hastada, radyologun ayrıntılı MRG raporu oluşturması beklenmektedir. Raporda tanımlanması gerekenler:

- Medial temporal lob atrofi (MTA) → Scheltens skorlaması
- Genel/ lokal sulkuslarda genişleme → GCA ve Koedam skorlaması
- Ventrikül genişliği
- Beyaz cevher hiperintensiteleri → Fazekas sınıflaması
- Enfarkt boyutu ve yerleşimi
- Diğer değişiklikler → normal basınçlı hidrosefali, subdural hematoma vb.
- Eski inceleme ile karşılaştırma → Atrofi/beyaz cevher değişiklikleri

Yukarıda bahsedilen skorlama yöntemleri görsel değerlendirmeye dayanmakta olup uygulanması kolay, ortak rapor dili oluşturmak açısından önemlidir. BT incelemelerine de adapte edilebilmektedir (48).

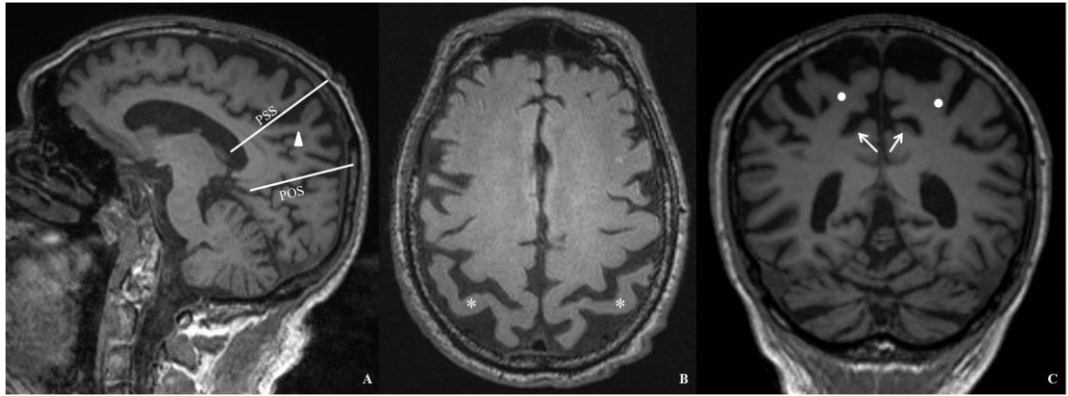
2.3.3.1.2.1 Genel Kortikal Atrofi Skorlaması

Pasquier ölçeği olarak da bilinen GCA ölçeği, serebral atrofiyi değerlendirmek için geliştirilen kalitatif bir derecelendirme sistemidir. İlk olarak inme (+) demans olguları ile inme (+) diğer bireyler arasında kortikal atrofi farklılığını değerlendirmek için oluşturulmuştur. 13 bölgede sulkuslarda ve ventrikülde dilatasyon değerlendirilerek skorlama (0-39) yapılır. Sulkuslarda dilatasyon her iki frontal, parietookipital ve temporal lobun, ventriküler dilatasyon her iki lateral ventrikül frontal hornu, oksipital ve temporal hornu ile 3. ventrikülün 0-3 arası derecelendirilmesi ile hesaplanmaktadır (49). Harper ve ark. Pasquier ölçeğinin basitleştirilmesi ile genel bakış açısı ve kullanım kolaylığı sağlamışlardır.

Günümüzde bu modifiye form daha çok kullanılmaktadır. Atrofi en iyi aksiyel FLAIR görüntülerde değerlendirilmektedir. Sulkuslar lobar ayırım yapılmaksızın incelenerek; 0 (atrofi yok), 1 (hafif atrofi), 2 (orta derecede atrofi), 3 (ciddi atrofi) arasından uygun olan skor seçilmektedir (50).

2.3.3.1.2.2 Koedam Skoru

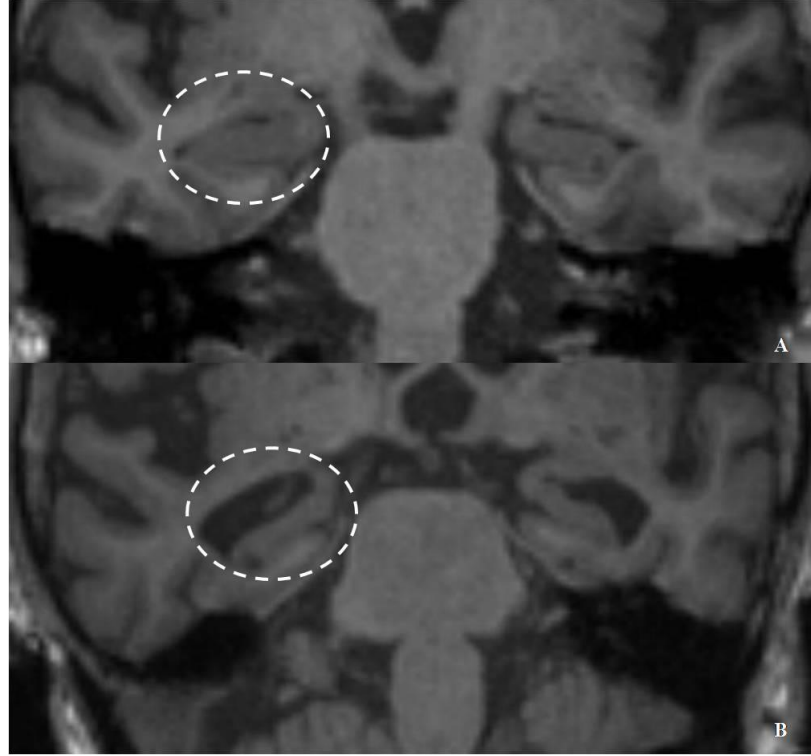
Koedam skorlamasında, sagittal, koronal ve aksiyel düzlemlerde posterior singulat girus, parietooksipital sulkus, parietal lob sulkusları ve precuneusta atrofi değerlendirilir (Şekil 1). GCA ile benzer 0-3 arasında değişen skorlama, görsel değerlendirmeye dayanmaktadır (51). Posterior atrofi, özellikle MTA negatif erken dönem AH tanısı koymada önemli yere sahiptir (52, 53).



Şekil 1 Koedam skorlamasında anatomik işaretler. Sagittal T1 MRG'de (A) posterior singulat ve parietooksipital sulkus ve precuneus (ok başı) izlenmektedir. Aksiyel FLAIR görüntüde (B) parietal lob (asterisk) ve koronal T1 görüntüde posterior singulat sulkus (ok işaretleri) ve bilateral parietal lob (noktalar) değerlendirilmektedir. PSS: *posterior singulat sulkus*, POS: *parietooksipital sulkus*

2.3.3.1.2.3 MTA Skorlaması

Koronal T1 ağırlıklı görüntülerde, hipokampusun yüksekliği, temporal hornların ve koroid fissürün genişliği değerlendirilir. 0-4 arasında değişen skorlama sisteminde MTA 0 ve 1 normal kabul edilmektedir. MTA 0'da koroid fissür, temporal horn genişliği ve hipokampus yüksekliği normaldir; MTA 1 'de, sadece koroid fissürün genişliği hafif artar. MTA 2-4 artan atrofi derecelerini gösterir. MTA 2, koroid fissür ve temporal horn genişliğinin arttığı ve hipokampus yüksekliğinin hafifçe azaldığı durumu temsil etmektedir (54) (Şekil 2). <70 yaş hastalarda MTA 2, <80 yaş hastalarda MTA 3 patolojik kabul edilmektedir. MTA 4, yaştan bağımsız her zaman patolojiktir (55). Bazı çalışmalar normal/patolojik MTA eşik değeri için demografik değişkenlerin, eğitim düzeyi vb. etkisini araştırmış olup skorlamada sol ve sağ tarafın ortalama değerini kullanmayı önermiştir (56, 57).

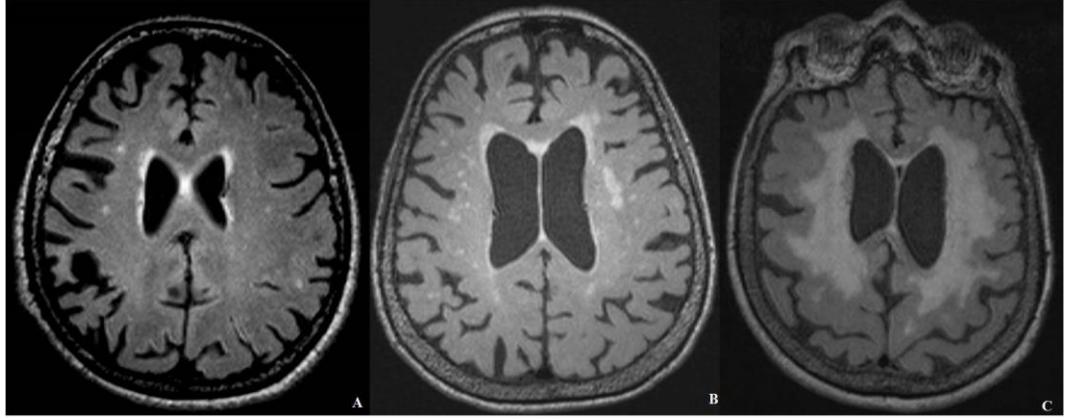


Şekil 2 Koronal T1 MRG'de MTA skorlaması. MTA skoru 0 (A) ve 4 (B) olan iki olgu izlenmektedir.

2.3.3.1.2.4 Fazekas Skorlaması

Fazekas skorlamasında, aksiyel T2A veya FLAIR görüntülerde beyaz cevher değişiklikleri 0-3 arasında değerlendirilir. Evre 0, tek noktasal beyaz cevher değişikliği ya da hiç olmaması, evre 1, her yaşta özellikle >65 yaş hastalarda sık görülen çok sayıda noktasal beyaz cevher değişikliklerini temsil etmekte olup klinik önemi yoktur. Fazekas evre 2, birleşme eğiliminde yaygın noktasal, evre 3 birleşme eğiliminde geniş yamasal beyaz cevher değişikliklerini ifade etmektedir (Şekil 3). Evre 2 <70 yaş hastalarda, evre 3 ise her zaman patolojiktir (58). Fazekas ölçeğinin değiştirilmiş bir versiyonu olan yaşa bağlı beyaz madde değişimleri (ARWMC)

ölçeğinde ise bazal ganglia da dahil olmak üzere beş farklı topografik bölgenin analizi yapılmaktadır (59).



Şekil 3 Fazekas Skorlaması. Aksiyel FLAIR görüntülerde Fazekas skor 1 (A), 2 (B) ve 3 (C) olgular.

2.3.3.2 İleri Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemleri

SWI, DWI, DTG, SWI, perfüzyon görüntüleme, MR spektroskopi, fonksiyonel MRG demans değerlendirmede kullanılan ileri MRG yöntemleri arasında yer almaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinin yapısal MRG'ye üstünlüğü; fonksiyonel ve metabolik değerlendirmeye olanak sağlamasıdır. Yapılan çalışmalar yapısal değişikliklerin medial temporal lobda, metabolik değişikliklerin ise posterior parietal lobda görüldüğünü ortaya koymuştur (60).

2.3.3.2.1 Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme

Serebral küçük damar hastalığı, vasküler demansın en sık nedenidir ve birden fazla etiyolojinin neden olduğu demansın da önemli bileşenidir. AH'de olduğu gibi serebral küçük damar hastalığında da bilişsel işlevlerde gerileme görülmektedir (61). Serebral amiloid anjiyopati (SAA), serebral ve leptomeningeal

damarlarda A β birikimi ile karakterize bir hastalık olup bazı genlerdeki mutasyonlar hem AH hem de SAA'ya neden olmaktadır. Ayrıca AH'nin SAA ile prezentasyonu da sıktır (62). Bu nedenle demansta rutin görüntülemeye SWI sekansının eklenmesi ek yarar sağlamaktadır.

SWI, Haacke ve ark. tarafından geliştirilen dokuların manyetik duyarlılık farklılıklarına bağlı kontrast oluşturan, yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu faz ve magnifiye bilgi içeren gradiyent eko (GRE) temelli bir sekanstır. Görüntü uzun eko zamanı (TE) kullanılarak oluşturulan modifiye edilmiş faz imajlardan elde edilir. Faz görüntüler orijinal magnifiye görüntülerdeki kontrastı artırmak için kullanılır. SWI'da piksel tabanlı faz bilgileri, farklı TE değerleri, farklı faz filtreleme ve faz güçlendirme yöntemleri kullanılarak görüntü elde edilir. Bu işlemler geri planda yapılarak magnifiye, filtrelenmiş faz, SWI ve minIP SWI görüntüler otomatik olarak oluşturulur. Temel mekanizma diamanyetik özellikteki oksijenize hemoglobin ile paramanyetik özellikteki deoksijenize hemoglobin arasındaki manyetik duyarlılık farklılığına dayanmaktadır. SWI sekansta faz serilerde oluşan kontrastın büyüklüğü, TE ve manyetik alan gücüne bağlı değiştiği için yüksek tesla cihazlarda daha iyi sonuçlar vermektedir (63-65). Serebral mikrokranamalar, genellikle 2-5 mm çaplarda (blooming artefakt etkisiyle 1 cm'ye kadar görülebilir.) noktasal odaklardır. SWI'da kalsifikasyon, normal damarlar, ferromanyetik madde (örn. demir) birikimi, hemorajik metastazlar ve diffüz aksonal yaralanmanın serebral mikrokranamayı taklit edebileceği akılda tutulmalıdır. Faz görüntülerde renk kodlamaları sistemlere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle pratik

olarak saptanan hipointens odağın kanamaya mı kalsifikasyona mı bağlı olduğu faz görüntülerde venöz vasküler yapılar ile karşılaştırılarak karar verilebilir.

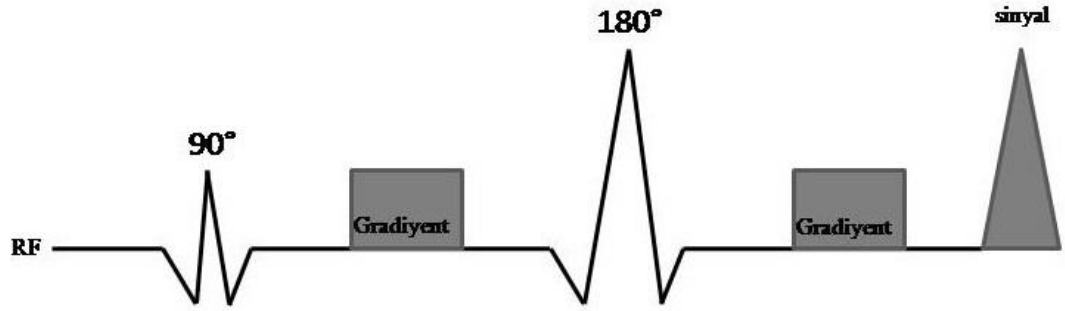
2.3.3.2.2 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon MRG dokudaki su moleküllerinde yer alan protonların mikroskopik difüzyon hareketlerinin ölçümüne dayanan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir. Difüzyon iki şekilde gerçekleşir:

1- İzotropik difüzyon: Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı, “*Brownian motion*” adı da verilen rastgele ve her yöne olan hareketler.

2- Anizotropik difüzyon: Mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyonun bir yönde diğer yönlerle göre daha fazla olması.

Herhangi bir MRG sekansı güçlü manyetik alan gradiyentleri uygulanarak, su moleküllerinin gradiyent yönündeki ısı bağımlı serbest hareketlerine duyarlı hale getirilebilir. Bu amaçla eko-planar spin eko T2 sekansa, eşit büyüklükte ve ters yönde ekstra iki gradiyent uygulanır. Hareketsiz olan protonların T2 sinyali değişmezken hareketli protonların T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı olarak azalır. Bunun sebebi, hareket nedeniyle protonların bir kısmının voksel içinde yer değiştirmiş olması, dolayısıyla ikinci gradiyente maruz kalmamasıdır (Şekil 4).



Şekil 4 Difüzyon MRG'de görüntü oluşumu.

Difüzyonun oluşturduğu intravoksel defaz ve buna bağlı sinyal kaybı eksponansiyeldir ve formülü aşağıdaki gibidir (Denklem 1).

$$S = S_0 e^{-b \cdot D} \quad (1)$$

S , faz farkına bağlı sinyal farkını, S_0 ise $b = 0$ durumunda, yani difüzyonun etkisi olmadan ölçülen sinyal değerini belirtir. Difüzyon katsayısı (D), moleküler düzeyde hareketin hızını ifade eder. b ; uygulanan ekstra gradiyentin gücünü ifade eder ve difüzyon duyarlılığı ile doğru orantılıdır. Formülde belirtildiği gibi sinyal, D 'ye ve b etkenine bağımlı olarak azalacaktır. Dokularda, hücre içi organeller ve makromoleküller, hücre membranları, hücrelerin tipi ve myelinizasyon gibi faktörler difüzyonu kısıtlamaktadır.

Difüzyon MRG'de görüntü elde etmek için öncelikle eko-planar spin eko T2 görüntüler elde edilir. Ardından sırasıyla x, y ve z yönlerinde difüzyon gradiyentleri eklenip sekans tekrar edilerek x, y, z yönlerindeki difüzyonun büyüklüğü belirlenir. Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen

görüntülere izotropik difüzyon ağırlıklı görüntüler denir. Her vokselle için x, y ve z yönlerinde ölçülen sinyal intensiteleri çarpımının küp kökü alınarak yön bilgisi ortadan kaldırılır. Görünüştaki difüzyon katsayısı (*apparent diffusion coefficient-ADC*) haritası, piksel tabanında elde edilen verilerin işlenmesiyle oluşturulur ve ölçülen difüzyonun mutlak değerine karşılık gelir (66-70). ADC, biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine kullanılır.

AH'de hipokampal girusta inflamatuvar cevaptan dolayı ekstraselüler sıvı artar ve miyelin kılıfların, membranların bozulmasına bağlı artmış difüzyon görülür. HKB olgularında da hipokampal girusta artmış ADC değerleri bulunmuş ve ADC değerlerinin AH progresyonunun takibinde yardımcı olabileceğini düşünülmüş ancak bu amaçla klinik uygulamalarda yer bulamamıştır (71). Diğer bir difüzyon yöntemi olan DTG, AH ve HKB'de günlük pratikte kullanılmaya başlanmıştır.

2.3.3.2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme

Yapısal MRG'de NKB'lerde mikroskobik düzeyde oluşan beyaz cevher değişiklikleri erken dönem tespit edilememektedir. Yapısal MRG tetkikinde beyaz cevher bulgusu olmayan olguların patolojik incelemelerinde saptanan beyaz cevher değişiklikleri "radyolojik sessiz patoloji" olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde DTG ile beyaz cevher patolojileri radyolojik olarak aydınlatılabilmektedir. DTG, DWI ile aynı temel prensibe dayanan, canlı nöral dokuda su moleküllerinin difüzyon hızının ve yönünün ölçülerek doku yapısının ve beyaz cevher yollarının niceliksel bilgisini sağlayan non-invaziv görüntüleme yöntemidir. DTG, insan

beynindeki beyaz cevher yolaklarının haritalanmasının tek in-vivo yoludur (72). Difüzyon gradiyentinin en az altı yönde uygulanması ile her bir voksel içindeki difüzyon hareketinin boyut ve yönünü ölçülmektedir. Farklı yönlerdeki difüzyon gradiyentleri boyunca su moleküllerinin her bir yön boyunca yaptıkları difüzyon miktarı (aldıkları yol) ölçülür ve sonuçta tüm yönlerdeki ölçümlere bir matematiksel modelleme olan matris uygulanarak buradan üç temel eigen vektör hesaplanır.

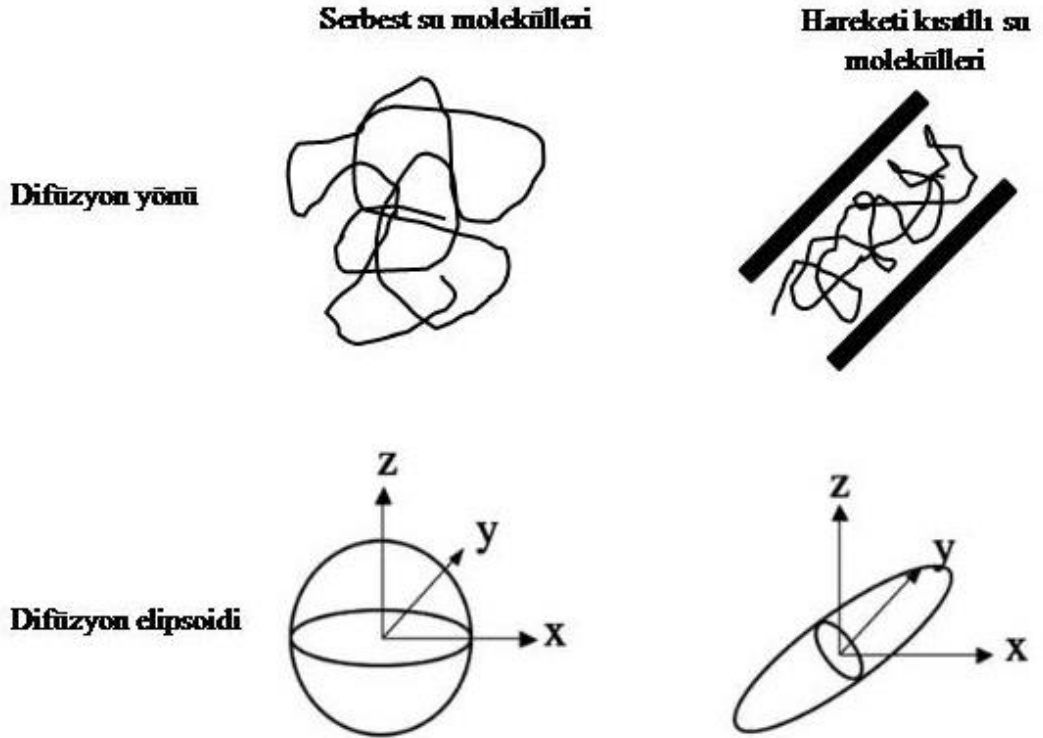
$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

(2)

$$E = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

Bu matris ortogonal planlardaki difüzyon gradiyentleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Matristeki diyagonal elemanlar (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}), ana yönlerde uygulanmış gradiyentler ile ölçülen difüzyon katsayılarını gösterir. Diğer elemanlar (D_{xy} , D_{xz} , D_{yx} , D_{yz} , D_{zx} ve D_{zy}), diğer akslardaki hareketleri gösterir. Simetri özelliklerine göre ($D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$, $D_{yz} = D_{zy}$) matriste toplam altı değer bulunmaktadır. Üç ana yöndeki difüzyon değerlerine “eigen değerleri” (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir ve her değer “eigen vektör” (ε_1 , ε_2 , ε_3) ile tanımlanan bir vektörü vardır. En büyük eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler. Birbirine dik yöndeki üç eigen vektör λ_1 , λ_2 , λ_3 boyutlarına göre her bir

voksel için küre ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) ile elipsoid ($\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3$) arasında değişen bir tensör şekli tanımlanır ve bu tensör en büyük eigen vektörün yönü boyunca dizilim gösterir. Myelin suyun hareketini engelleyen bariyer görevi gördüğünden beyaz cevher yolaklarına dik yöndeki difüzyon az, paralel yöndeki difüzyon ise çok olur ve elipsoid yapıda bir tensör oluşur. BOS'ta serbest su molekülleri her yönde rahatça hareket edebildiğinden küre şeklinde bir tensör yapısı oluşur (Şekil 5). Sonuçta her bir vokseldeki serbest su moleküllerinin difüzyon hareketleri ile içindeki bulundukları mikroçevrenin boyutları ölçülerek bu alanın bir şekli (üç boyutlu haritası) oluşturulmuş olur. En sık kullanılan matematiksel difüzyon ölçekleri fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzyondur (MD) (73-75).



Şekil 5 İzotropik ve anizotropik difüzyonun şematik çizimi. 74 nolu referanstan düzenlenerek alınmıştır.

Nörokognitif bozukluklarda, myelin kaybına, mikroçevredeki bozulmaya, serbest radikal toksisitesine bağlı su molekülü hareketini kısıtlayan bariyer ortadan kalkar ve patolojik artmış MD değerleri ile FA'da azalma izlenir. Yapılan çalışmalarda HKB ve AH olgularında kontrol grubuna kıyasla posterior singulum liflerinde FA değerlerinde azalma saptanmıştır. HKB'li olgularda singulum demeti FA değerlerinin AH'ye oranla daha az azaldığı izlenmiştir. AH'de ise HKB'den farklı olarak korpus kallozum spleniumunda da düşük FA değerleri bulunmuştur (76, 77).

AH olgularında yapılan kapsamlı diğer DTG çalışmalarında da singulum demetinde, korpus kallozum genu ve spleniumunda, hipokampusta, amigdala ve talamusta patolojik artmış MD değerleri ve FA'da azalma gösterilmiştir. Bu değişiklikler AH fizyopatolojisini aydınlatan radyolojik belirteçlerdir. DTG, AH olgularında yapısal MRG'nin tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır (78, 79).

2.3.3.2.4 MR Termometri

MRG, doku sıcaklığının non-invaziv ölçümü için potansiyel bir teknoloji olarak kabul edilmektedir. Proton dansite, T1 ve T2 relaksasyon zamanı, difüzyon katsayısı, manyetizasyon transferi ve proton rezonans frekansı gibi birçok MR parametresi ile sıcaklık değerlendirilebilmektedir. Difüzyon yönteminin sıcaklık ölçme duyarlılığı yüksektir. Ancak; inceleme süresinin uzun olması ve in vivo uygulamalarda harekete duyarlılığı yüksek olması dezavantajlarındadır. Hızlı eko-planar görüntüleme (EPI) ve çizgi tarama teknikleri, inceleme süresini ve hareket duyarlılığını azaltmada faydalıdır (80, 81).

1989'da LeBihan ve ark. MRG'de sıcaklık ile protonların rastgele hareketlerinin ölçümünün (etkin difüzyon) ilişkili olduğunu göstermiştir (82). Ardından Samulski ve ark. fantom ile yapılan deneylerde ve in vivo beyin dokusunda difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde, EPI tekniği ile sıcaklık ölçümünün mümkün olduğunu ortaya koymuştur. Sinyal gürültü oranını iyileştirmek için voksel boyutunu arttırmak, gradientleri optimize etmek ve örnekleme süresini arttırmak gerektiğini vurgulamışlardır (83, 84).

Sonrasında yapılan çalışmalarda da MRG yöntemleri arasında klinik olarak uygulanabilirliğin DWI temelli incelemelerde en yüksek olduğu gösterilmiştir. Su moleküllerinin serbest hareket ettiği BOS'un ısısının hesaplanması ile beyin ısısı değerlendirilmektedir. Hem sağlıklı bireylerde hem de hastalarda BOS sıcaklığı ölçümü, termal patofizyolojiyi değerlendirmede yararlıdır ancak DWI'nın harekete duyarlı olduğu ve BOS'un olağan akışının ve lateral ventriküllerin şeklinin, sonuçları etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. BOS'un saf su olmadığı, su moleküllerinin difüzyonunu engelleyen ve bu nedenle tahmini sıcaklık için daha düşük değerlere yol açan kimyasallar içerdiği de unutulmamalıdır. Tanımlanan bu faktörler görüntü işlenmesi aşamasında düzeltilebilmektedir (85-87) .

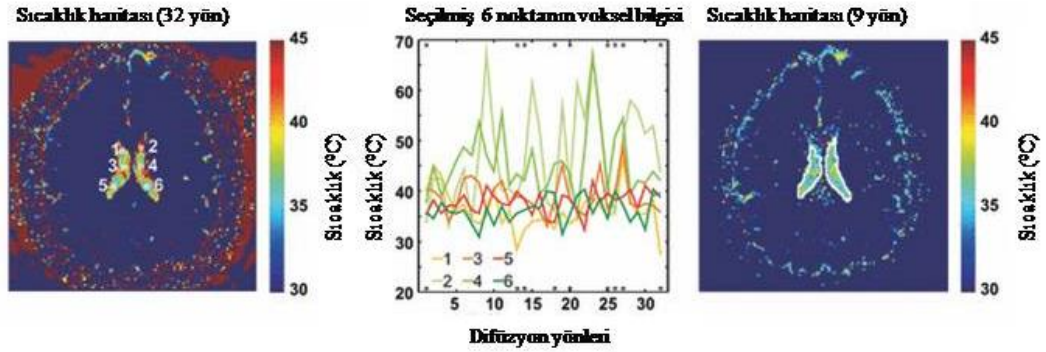
MR termometri ile sıcaklık hesaplanmasında öncelikle farklı yönlerdeki difüzyon sabiti Denklem 1'den şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$D = \frac{\ln(S_0/S)}{b} \quad (3)$$

Sonrasında D değerleri sıcaklığa dönüştürülür (88):

$$T = \frac{2256.7}{\ln \left[\frac{4392.21 \times 10^{-3}}{D} \right]} - 273.15 \quad (4)$$

T değeri Celcius (°C) cinsinden sıcaklığı ifade etmektedir. Difüzyonun her yönü için sıcaklık hesaplandıktan sonra ortalaması alınmaktadır. Önceden de bahsedildiği gibi sıcaklık hesaplanması insanlarda su moleküllerinin beynin diğer bölgelerine kıyasla serbest difüzyonunun izlendiği lateral ventriküllerde hesaplanmaktadır. Ancak BOS'un pulsatil ve yavaş akımına bağlı beklenenden yüksek ve ventriküllerin şeklinden kaynaklanan parsiyel volüm etkisine bağlı beklenenden düşük sıcaklık değerleri de izlenmektedir. Bu etkiyi ortadan kaldırmak amacıyla çalışmalarda belirli sıcaklık değerlerini dışlama yöntemi kullanılmaktadır (12, 87, 89). Diğer yöntemler ise histogram-eğri uydurma modellerine dayanmaktadır (10). Kozak ve ark. çalışmasında ise referans altı bölgeden yapılan ölçümlerde, artefaktın az olduğu dokuz difüzyon yönünün belirlenmesinin ardından ölçüm değerlendirmesi bu dokuz yönün ortalaması ile sıcaklık değerlerinde düzeltme yapılmıştır (Şekil 6) (87).



Şekil 6 DTG ile BOS sıcaklığı ölçümü. 72 nolu referanstan düzenlenerek alınmıştır.

Literatürde normal basınçlı hidrocefali, Parkinson hastalığı, multiple skleroz ve Alzheimer hasta gruplarında MR termometri ile BOS sıcaklığı ölçümünü konu alan artan sayıda çalışma bulunmaktadır (7, 8, 90, 91).

Beyinde ölçülen sıcaklık vücut sıcaklığından 0.5-2 °C fazladır (92-95). Beyin bölgeleri arasında da 0.5–1 °C fark izlenebilmektedir. Örneğin; lateral ventrikül sıcaklığı vücut ve epidural mesafe sıcaklığından yüksektir (95). Bu fark serebral iskemi, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama gibi durumlarda artış göstermektedir (96-98). Bu durum beyin termal havuzlaması “*brain thermopooling*” olarak adlandırılır (99). Beyin sıcaklığının nöronal aktivite ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (100). Alzheimer hastalarında serebral metabolik glikoz oranı azalmaktadır. Serebral metabolik oksijen oranı ise AH başlangıcında ya azalmamış, ya da hafifçe azalmış durumdadır. Beyinde adenosin trifosfat (ATP) oluşumu için glukoz dışı yollar kullanılmakta ve glukoz metabolizmasında aktif enzimlerin aktivitesi azalmaktadır. Enerji kaybına neden olan bu durum AH'de görülen beyin disfonksiyonlarını açıklayabilir. Enerji düzeyindeki azalma amiloid türevlerinin ve hiperfosforile tau proteininin

oluşumuna arttırmaktadır. Ayrıca enerjinin glukoz dışı yollardan elde edilmesi sonucu oluşan nörotoksik maddeler de fonksiyon bozukluğunda önemli etmendir (101). Beyin metabolizması için kullanılan enerjinin çoğu ısı olarak salındığından, beyin kor sıcaklığının ölçümünün dolaylı yoldan beyin metabolizmasını temsil ettiği kabul edebilir ve AH'de azalması beklenmektedir (8, 102).

2.3.3.3 Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

2.3.3.3.1 Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)

Beyindeki sinaptik aktivite, glukoz metabolizması ve bununla ilişkili serebral perfüzyona dayanmaktadır. Teknesyum-99m-heksametil propilen amin oksim (99mTc-HMPAO) veya teknesyum-99m-etil sistein (99mTc-ECD) gibi ajanların kullanıldığı SPECT ile NKB grubu hastalıklarda hipoperfüzyon paternleri gösterilebilmektedir. Hipoperfüzyon paternleri ile AH, frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans ayırıcı tanısı yapılabilmektedir (103). FDG PET ve perfüzyon SPECT çalışmalarında, hastalığın erken evrelerinde posterior singulat korteks ve prekuneustaki spesifik hipometabolizma ve hipoperfüzyon paternleri gösterilmiş, bunu takiben bilateral ve sıklıkla asimetrik posterior temporoparietal korteksin ve ilerleyen dönemde frontal korteksin etkilendiği bildirilmiştir (104, 105). Ancak SPECT'in AH'yi normal bireylerden ayırt etmede sensitivite ve spesifitesi FDG PET'ten düşüktür (106, 107). Uzaysal rezolüsyonun düşük olması ve glukoz metabolizma değişikliklerini dolaylı yoldan göstermesi SPECT'in demans görüntülemede kısıtlılıklarındandır (108).

2.3.3.3.2 Pozitron Emisyon Tomografisi

Günümüzde yaygın kullanılan FDG PET, AH'de serebral glukoz metabolizması üzerinden lokal sinaptik aktivite ve dominant biyokimyasal işlevin değerlendirilebildiği tanısal bir görüntüleme yöntemidir. FDG, beynin ana enerji substratı olan glukozun analogu olup nöronlar içerisinde hekzokinaz ile fosforile formda hapsedilerek görüntülemeye olanak sağlar. Serebral glukoz hipometabolizması nöronal hasar ve nörodejenerasyonun bir göstergesidir. NKB'lerin tanısında FDG PET tek başına tanı yöntemi olmayıp klinik ve diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir (109). FDG PET çalışmaları ile Alzheimer tanılı olgularda glukoz metabolizmasının parietotemporal, frontal ve posterior singulat kortekste sağlıklı bireylere kıyasla azaldığı ve demansın şiddeti ile azalmanın orantılı olduğu gösterilmiştir (110). Bunun yanında FDG PET'in HKB tanılı olgularda AH'ye ilerlemeyi öngörmede tanısal doğruluğu yüksektir. AH'ye ilerleyen HKB olgularında temporal ve parietal kortekslerde FDG tutulumu, AH'ye ilerlemeyen HKB ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşüktür (111).

Farklı işaretleyici ajanlar kullanılarak PET ile amiloid, tau proteini, nörotransmitterler ve translokator protein görüntüleme de yapılabilmekte ve hastalığın patofizyolojisi aydınlatılabilmektedir. Ayrıca PET görüntüleme ile AH'nin prelinik dönemde tanısı, tedaviye uygun hasta seçimi ve tedavi izlemi de yapılabilmektedir.

Son yıllarda, PET/MRG cihazlarının klinik kullanıma girmesiyle beyin anatomik yapıları daha yüksek çözünürlük ve yumuşak doku kontrastı ile daha ayrıntılı değerlendirilebilmektedir. PET/BT sistemlerinde yapılan ardışık düşük doz BT ve PET görüntülemelerinden farklı olarak birleşik PET/MRG sistemlerinde görüntüleme eş zamanlı yapılabilir. Beyin FDG PET ve amiloid PET incelemelerinde elde edilen bilgileri tamamlayan morfolojik, işlevsel bilgiler birleşik PET/MRG sistemlerinde MRG ile elde edilebilir (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma tasarımı

Çalışma prospektif olarak tasarlanmış olup Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Eylül 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na kognitif şikayetler ile başvurarak AH ya da HKB tanısı alan olgular ile sağlıklı kontrol grubu olgular dahil edilmiştir.

Tüm olguların mental durum muayenesi, MMSE yapılmış, kognitif bozukluğun şiddeti derecelendirilmiş ve sonrasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda kranial MRG çekimi planlanmıştır.

3.2 Hasta Seçimi

Çalışmaya muhtemel AH, HKB ve sağlıklı kontrol grubu dahil toplam 72 olgu dahil edilmiştir. Olgular deneyimli nörolog tarafından değerlendirilmiştir. DSM V tanı kriterlerini karşılayan, CDR ≥ 0.5 olan olgular muhtemel AH kabul edilmiştir. Bellek fonksiyonlarına yönelik şikayetleri olan olgulardan DSM V'e göre minör kognitif bozukluk kriterlerini karşılayan, CDR 0.5, MMSE 24-27 puan arası değerlendirilen ve şikayetleri açıklayacak altta yatan başka hastalığı olmayanlar HKB olarak kabul edilmiştir. Çalışma dahili olguların hepsinin esas şikayeti bellek fonksiyonları ile ilgili olup amnestik tip HKB'dir. Sağlıklı kontrol grubu > 64 , bilişsel fonksiyon bozukluğu olmayan olgulardan oluşmaktadır. Aktif nörolojik ve psikiyatrik şikayetleri olmayan, nörolojik muayenesi normal, bilişsel

testlerde işlev kaybı gösterilemeyen olgular bilişsel fonksiyonları normal kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil olguların sigara kullanımı ve ek morbiditeleri olup olmadığı [hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hiperlipidemi], şikayetlerinin süresi ve eğitim süreleri not edilmiştir. MRG kontrendikasyonu bulunan ve klostrofobi nedeniyle MRG incelemesi yapılamayan/tamamlanamayan, MRG'de yoğun hareket artefaktı olan, değerlendirme ölçeklerini bitirebilecek kadar işitme ya da görme yeteneklerinin yeterli olmayan ya da bu nedenle testleri tamamlayamayan toplam 12 olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 MRG Tekniği

Görüntüler 3 Tesla (T) manyetik alan gücündeki MR cihazında (Siemens Magnetom Verio, Erlangen, Almanya) 8 kanallı kafa sargıları kullanılarak elde olunmuştur. Tüm hastalarda yapısal MRG'ye ek olarak SWI ve DTG elde olunmuştur. DTG için EPI tekniği uygulanmış olup görüntüleme süresi 5 dk. 47 sn.dir. EPI faktör 128'dir. $b = 0$ görüntülere ek olarak $b = 1000$ sn/mm²'de 30 farklı difüzyon duyarlı gradiyent uygulanmıştır. Yapısal MRG'de tüm beyni içerecek şekilde 3D FLAIR, aksiyel T2A, 3D T1A sekanslar yer almaktadır. İnceleme sırasında intravenöz kontrast madde enjeksiyonu yapılmamıştır. Görüntüleme parametreleri Tablo 5'te ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 5 MRG parametreleri

	Sekans	TR (ms)	TE (ms)	FOV (mm)	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit sayısı	Matriks	Flip angle
Yapısal	T2 TSE	7960	97	250	2	60	256x256	150
Yapısal	3D FLAIR	6000	395	250	1	160	258x256	20
Yapısal	3D T1 ultra hızlı GRE	1900	2.52	250	1	176	246x256	9
SWI	SWI	27	20	230	1.5	88	182x256	15
DTG	EPI	3600	95	230	4	25	128x128	-

3.4 Görüntülerin değerlendirilmesi

MRG'nin tamamlanmasının ardından görüntü setleri ana çalışma istasyonuna aktarılmıştır. Hastalar öncelikle yapısal MR sekanslarında ve SWI'da altta yatan diğer nedenler açısından (subdural hematoma, intrakranial kitle vb.) değerlendirilmiştir. Ardından sıcaklık hesaplanması aşamasına geçilmiştir.

Çalışmamızda öncelikle Amira 5.4.2 yazılımı kullanılarak lateral ventrikül sınırları manuel olarak çevre parankimden ayrıştırılmıştır. Ardından difüzyon katsayısının mutlak sıcaklık (T) ile doğrudan ilişkisi temel alınarak BOS sıcaklığı °C cinsinden Denklem 3 ve 4 ile hesaplanmıştır. Bu aşamada "region of interest (ROI)" lateral ventriküllerin tamamını içerecek şekilde oluşturulduktan sonra her bir voksel için 30 yönde D değeri hesaplanmış ve ortalaması ile sıcaklık haritası oluşturulmuştur. Lateral ventrikül komşuluklarında düşük D değerlerine ve BOS akımına bağlı yüksek D değerlerinden kaynaklanan ölçüm hatalarını azaltmak için histogram- eğri uydurma yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem klinik bilgilere kör

ikinci araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Her hasta için oluşturulan eğrinin birinci türevinin en dşk ve en yüksek tepe değerleri arasındaki değerlerin ortalaması, ortalama BOS sıcaklığı kabul edilmiştir.

3.5 Bilişsel Testlerin Değerlendirilmesi

Çalışma dahilinde tüm hastalara demans konusunda deneyimli nörolog tarafından MMSE ve CDR uygulanmıştır. Hasta ile ayrı bir odada, hastanın rahat hissetmesi sağlandıktan ve test hakkında bilgi verildikten sonra MMSE ve CDR uygulanmıştır. CDR için hasta yakınıyla da ek bir görüşme yapıldıktan sonra form klinisyen tarafından doldurulmuştur. Hastalar CDR'ye göre evrelendirilmiş olup Evre 0 normal yaşlılık, evre 0.5 hafif derecede demans/HKB, evre 1 hafif şiddette demans, evre 2 orta şiddette demans, evre 3 ağır evre demans kabul edilmiştir. Mini mental test sonuçları (0-30 arası) sayısal değer olarak kaydedilmiştir. Başka herhangi bir nöropsikiyatrik test ya da ölçek kullanılmamıştır.

3.6 İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki sürekli değişkenlerin (yaş, eğitim süresi, hastalık süresi, MMSE, sıcaklık) normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile incelenmiştir. Bu nicel değişkenlerin, kontrol grubu, HKB ve AH grubu hastalar arasında anlamlı farklılık gösterip göstermediği tek yönlü varyans analizi ile incelenmiştir.

Hasta grubu ile cinsiyet, CDR, KOAH, HT, DM, KAH, hiperlipidemi arasındaki ilişkiler ki kare testi ile incelenmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Sıcaklık ölçümlerinin MMSE değerlerine göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği bağımsız gruplarda t testi, CDR gruplarına göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği ise tek yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. Alzheimer hasta grubunu diğerlerinden ayırt etmede ortalama BOS sıcaklık değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralığı hesaplanarak araştırılmıştır.

Çalışmadan elde olunan verilerin analizi IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapılmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 37 (%51,4) muhtemel AH, 19 (%26,4) HKB, 16 (%22,2) kontrol grubu hasta yer almaktadır. Çalışma dahili 72 olgunun demografik ve klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6 Olguların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (ortalama± SD) (yıl)	74,57±7,2
<i>Yaş aralığı (yıl)</i>	58-92
Cinsiyet (K/E)	39 (%54,1) /33 (%45,9)
Hastalık süresi (yıl)*	3,45±2,15
Eğitim süresi (yıl)	7,6±4,3
Sigara kullanımı	42 (%58,3)
Ek hastalık	
<i>DM</i>	24 (%33,3)
<i>HT</i>	50 (%69,4)
<i>KOAH</i>	3 (%0,04)
<i>KAH</i>	19 (%26,4)
<i>Hiperlipidemi</i>	32 (%44,4)

***Hastalık süresi hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hasta grubu için hesaplanmıştır.**

Sağlıklı grubun yaş ortalaması 71,69±5,8 olup %43,8’i erkek, %56,2’ü kadındır. HKB’li olguların yaş ortalaması 75±6,82 olup %57,9’u erkek, %42,1’i kadındır. %40,5’i erkek, %59,5’i kadın AH (+) olguların yaş ortalaması 75,59±7,76’dır. Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması arasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Kontrol grubu, HKB ve AH olanların ortalama eğitim süreleri sırası ile 9,6±4,9, 6,7±3,5, 7,3±4,4 yıl olup eğitim düzeyleri benzerdir. Her üç grup arasında sigara kullanım sıklığı açısından da istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. HKB tanılı grupta ortalama hastalık süresi

2,68±1,95 (1-8) yıl, AH olan grupta ise 3,84±2,17 (1-10) yıldır. Hastalık süreleri 0-2 yıl, 2-5 yıl ve 5-10 yıl olarak üç ayrı grupta tekrar değerlendirilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7 Hastalık sürelerinin gruplar arası değerlendirilmesi

Hastalık süresi (yıl)	Hafif kognitif bozukluk		Alzheimer hastalığı		p değeri
	n	%	n	%	
0-2	10	52,6	14	37,8	0,047*
3-5	7	36,8	15	40,5	
5-10	2	10,5	8	21,6	

Yapılan değerlendirme sonucu HKB ile karşılaştırıldığında AH olanların hastalık süreleri daha uzun olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Ek hastalık varlığının gruplar arası dağılımı Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8 Ek hastalık varlığının gruplar arası dağılımı

Ek hastalık		Olgular						p değeri
		Sağlıklı		Hafif kognitif bozukluk		Alzheimer hastalığı		
n	%	n	%	n	%			
HT	Yok	4	%25	7	%36,8	11	%29,7	0,741
	Var	12	%75,0	12	%63,2	26	%70,3	
DM	Yok	10	%62,5	14	%73,7	24	%64,9	0,741
	Var	6	%37,5	5	%26,3	13	%35,1	
KAH	Yok	13	%81,2	15	%78,9	25	%67,6	0,483
	Var	3	%18,8	4	%21,1	12	%32,4	
Hiperlipidemi	Yok	6	%37,5	5	%26,3	29	%78,3	0,171
	Var	10	%62,5	14	%73,7	8	%21,7	
KOA	Yok	15	%93,8	17	%89,5	37	%100,0	0,157
	Var	1	%6,2	2	%10,5	0	%0,0	

Gruplar arasında ek hastalık varlığı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (p>0,05).

Çalışma dahili olguların CDR skorları ve MMSE puanları sırası ile Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir. Çalışmamızda CDR skoru 3 olan hasta bulunmamaktadır.

Tablo 9 Olguların klinik demans skoru dağılımı

CDR	Olgular						p değeri
	Sağlıklı		Hafif kognitif bozukluk		Alzheimer hastalığı		
	n	%	n	%	n	%	
0	16	100,0	-	-	-	-	0,000*
0.5	-	-	19	100,0	2	5,4	
1	-	-	-	-	21	56,8	
2	-	-	-	-	14	37,8	

Tablo 10 Olguların mini mental test sonuçlarının puan dağılımı

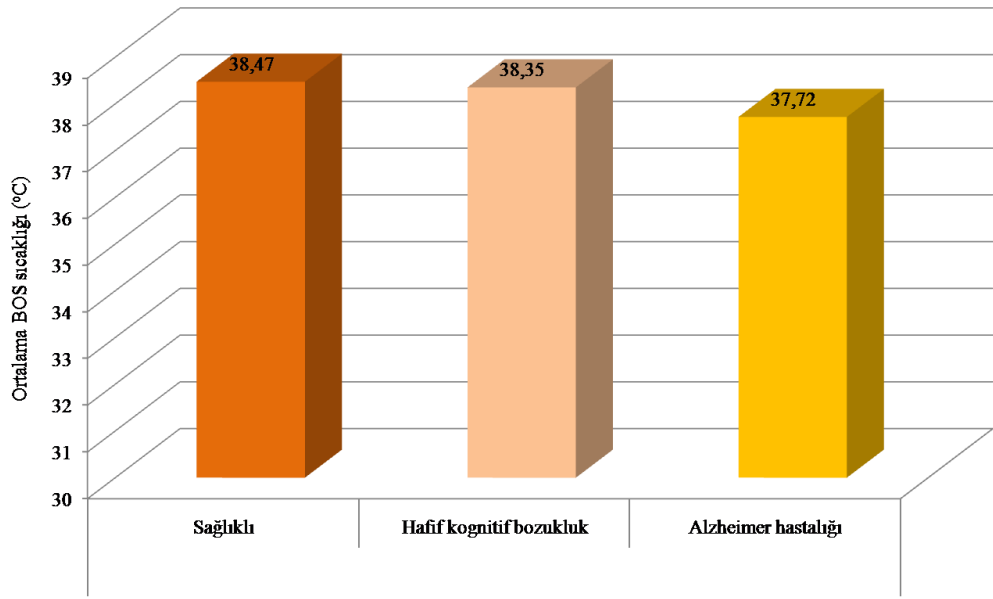
Olgular	n	Ortalama±SD	p değeri
Sağlıklı	16	29,00±1,32	0,000*
Hafif kognitif bozukluk	19	26,16±1,64	
Alzheimer hastalığı	37	18,57±4,57	

BOS sıcaklık ortalamaları ve bu ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığının tespiti için yapılan tek yönlü varyans analizi sonuçları Tablo 11'de verilmiştir.

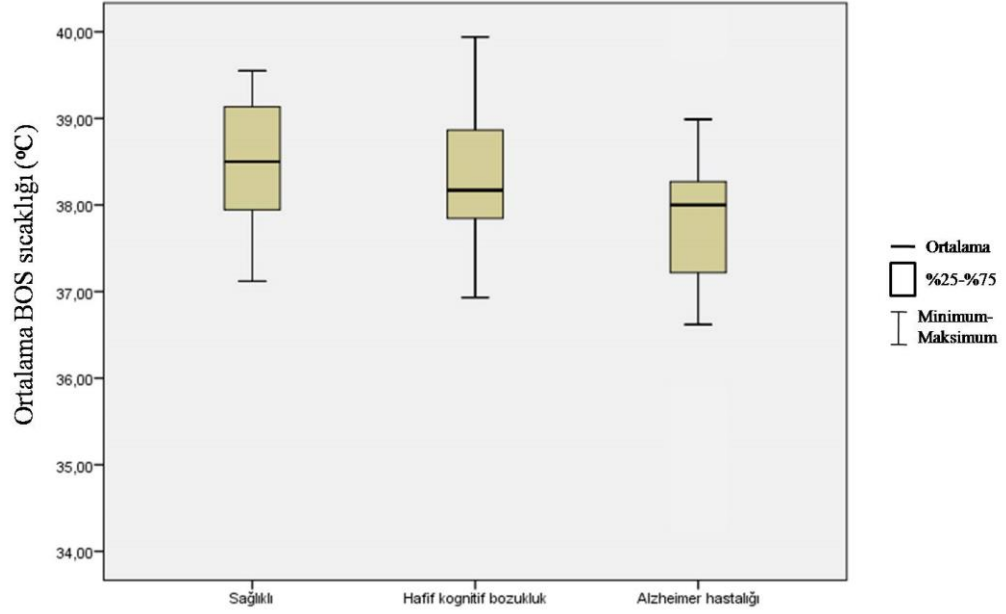
Tablo 11 Gruplar arası BOS sıcaklığı dağılımı

BOS sıcaklığı	n	Ortalama±SD (°C)	Değer aralığı (°C)	p değeri
Sağlıklı	16	38,47±0,77	37,12-39,55	0,009*
Hafif kognitif bozukluk	19	38,35±0,77	36,93-39,94	
Alzheimer hastalığı	37	37,72±1,05	34,50-39,96	

Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre BOS sıcaklık ortalamaları gruplar arası anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla yapılan TUKEY testi sonuçlarına göre; sağlıklı grup ve HKB grubunun sıcaklık ortalaması, AH olanlardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Sağlıklı grup ile HKB'li grup arasında ortalama BOS sıcaklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Ortalama BOS sıcaklıklarına ait dağılımlar Grafik 1 ve 2'de belirtilmiştir.



Grafik 1 Grupların ortalama BOS sıcaklık değerleri



Grafik 2 Gruplara ait BOS sıcaklık değerleri grafiği

Ortalama BOS sıcaklık değerlerinin MMSE puanı ve CDR'ye göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmış olup sonuçlar Tablo 12 ve Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 12 Ortalama BOS sıcaklığı ile mini mental test sonuçları arasındaki ilişki

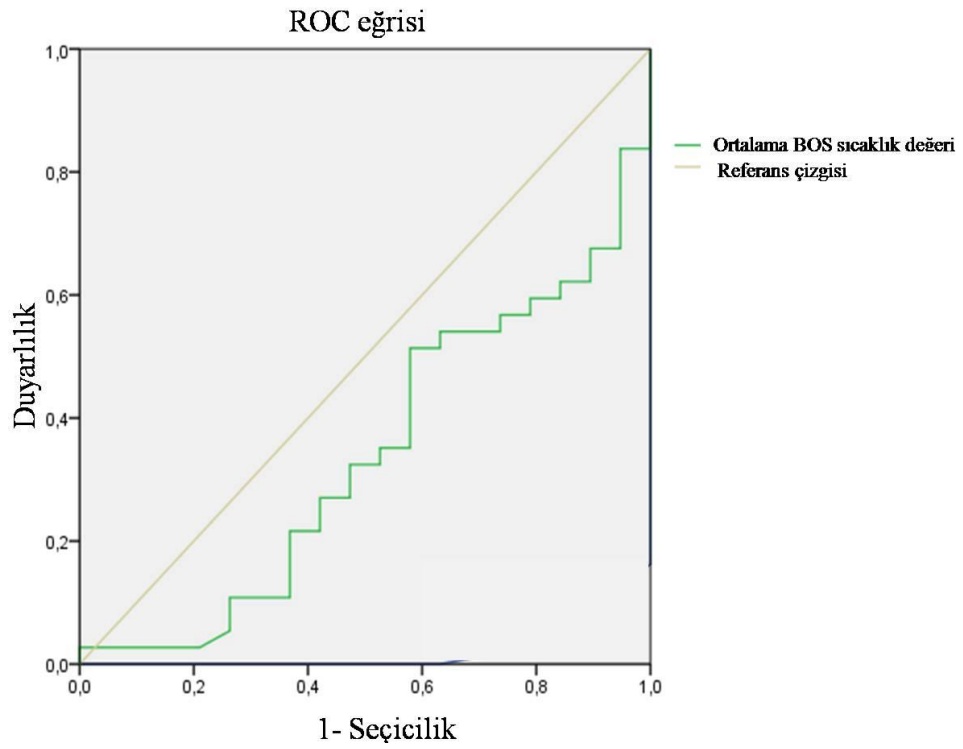
MMSE puanı	n	Ortalama sıcaklık değeri (°C)	SD	p değeri
≤ 23	31	37,75	0,95	0,021*
> 23	41	38,28	0,94	

Tablo 13 Ortalama BOS sıcaklığı ile klinik demans skoru arasındaki ilişki

CDR	n	Ortalama sıcaklık değeri (°C)	SD	p değeri
0	16	38,47	0,77	0,084
0.5	21	38,16	1,11	
1	21	37,93	0,89	
2	14	37,60	0,96	

Ortalama BOS sıcaklık değerleri MMSE sonuçlarına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). MMSE değeri > 23 olan grubun sıcaklık ortalaması

MMSE değeri ≤ 23 olan gruptan daha yüksektir. Ancak CDR ile ortalama BOS sıcaklığı arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Farklı CDR'ye sahip olguların BOS sıcaklık düzeyleri benzerdir. Ortalama BOS sıcaklık değerinin AH'yi saptamada tanı testi olarak kullanıp kullanılamayacağını belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi Grafik 3'te gösterilmiştir.



Değişken	Eğri altında kalan alan	Standart Hata	p değeri	Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Ortalama BOS sıcaklık değeri	0,338	0,076	0,049*	0,189	0,486

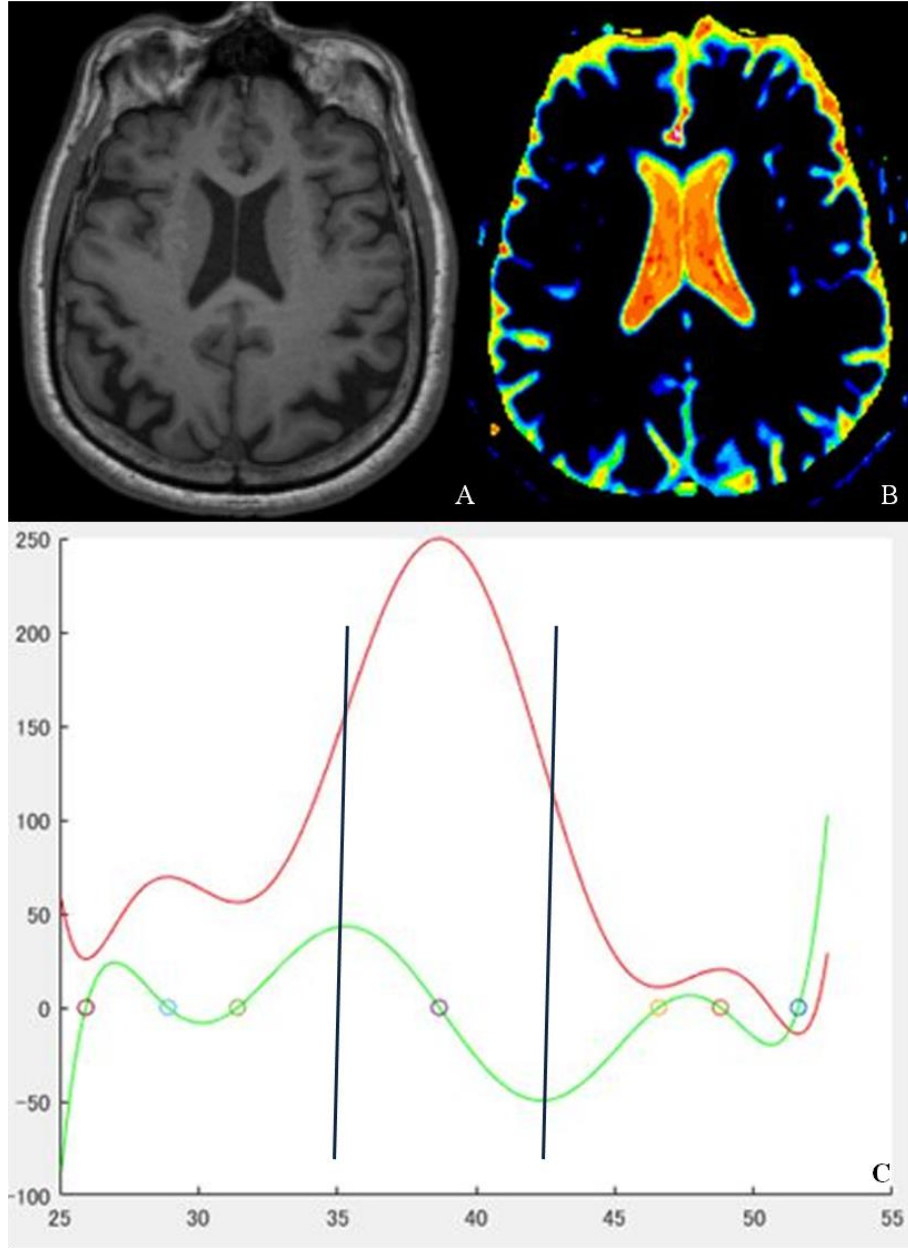
Grafik 3 ROC analizi

ROC analiz sonuçlarına göre ortalama BOS sıcaklığı değişkeni AH'yi belirlemede istatistiksel anlamlıdır ($p<0,05$). Ancak ortalama eğri altında kalan küçük olduğu için AH tanı gücünün düşük olduğu söylenebilir. Çalışmamızda AH

belirlemede ortalama BOS sıcaklığı kesme değeri 37,9 °C olarak kabul edildiğinde duyarlılık ve seçiciliği düşük (duyarlılık %51,4, seçicilik %36,8) ise de daha geniş serilerde daha doğru değere ulaşılabilceğini düşünmekteyiz.

5. OLGU ÖRNEKLERİ

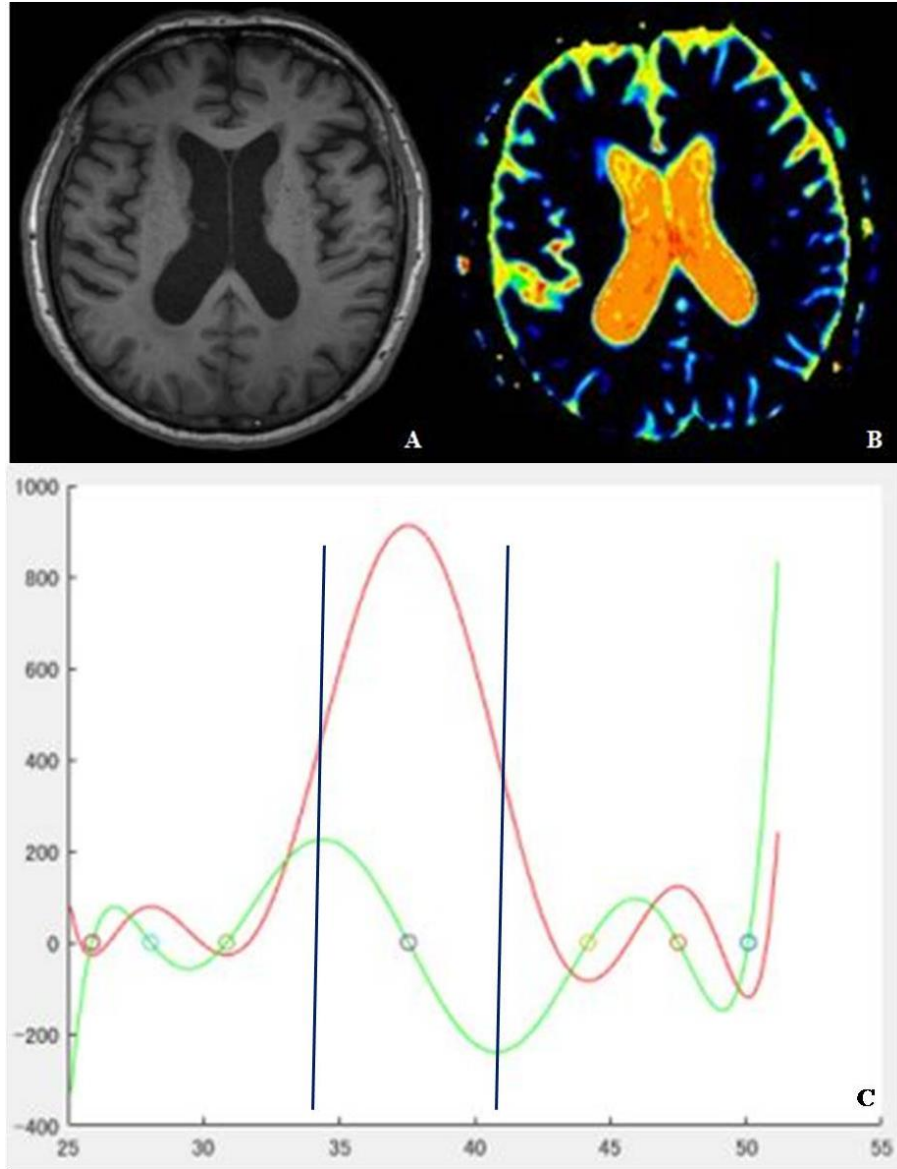
Olgu 1. 70 yaşında erkek hastanın yapılan klinik değerlendirme sonucu MMSE puanı 29, CDR 0 olup bilişsel fonksiyonlarında herhangi bir kayıp izlenmemiştir. Sağlıklı kontrol grubundan olan olgunun sırasıyla (A) aksiyel T1A, (B) difüzyon MR görüntülerinden elde edilen lateral ventrikül sıcaklık haritası ve (C) sıcaklık eğrisi Şekil 7'de izlenmektedir. Sıcaklık eğrisinde x eksenini °C cinsinden sıcaklığı, y eksenini ise aynı sıcaklığa sahip voksel sayısını göstermektedir. Eğri uydurma yöntemi ile elde edilen (kırmızı) ve bu eğrinin birinci türevini (yeşil) temsil eden eğriler gösterilmiştir. Dikey çizgiler (mavi) birinci türev eğrisinin tepe ve tavan noktalarını işaret etmektedir. Ortalama BOS sıcaklığı bu değerler arasında kalan değerlerden hesaplanmaktadır. Olgunun lateral ventrikül ortalama BOS sıcaklığı $38,48 \pm 3,19$ °C ve mod değeri 38,68 °C'dir.



Şekil 7 Sağlıklı kontrol grubu olgunun kranial MR görüntüsü ve BOS sıcaklığı hesaplanması.

Olgu 2. 73 yaşında erkek hastanın unutkanlık şikayetleri mevcut olup yapılan klinik değerlendirme sonucu MMSE puanı 28, CDR 0.5 olup bilişsel işlevlerinin günlük hayatı etkilemediği saptanmıştır. DSM V kriterlerine göre de HKB olarak değerlendirilen olgunun sırasıyla (A) aksiyel T1A, (B) difüzyon MR görüntülerinden elde edilen lateral ventrikül sıcaklık haritası ve (C) sıcaklık eğrisi

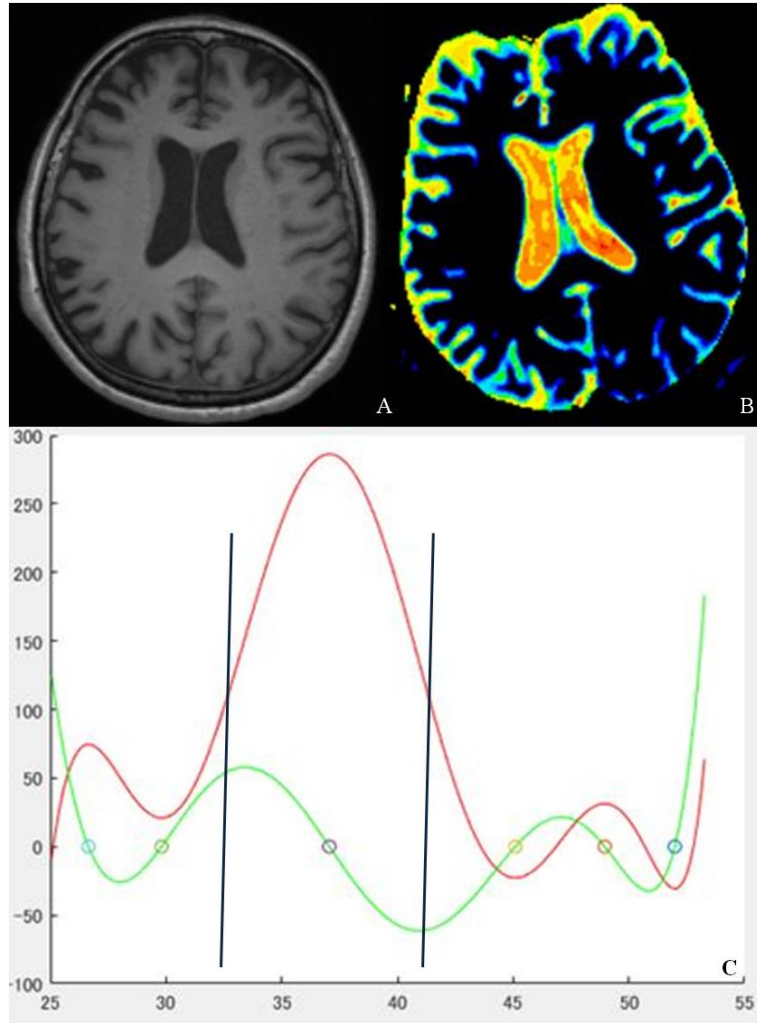
izlenmektedir. Hastanın lateral ventrikül ortalama BOS sıcaklığı $37,43 \pm 2,21$ °C ve mod değeri 37,55 °C'dir (Şekil 8).



Şekil 8 Hafif kognitif bozukluk tanılı olgunun kranial MR görüntüsü ve BOS sıcaklığı hesaplanması.

Olgu 3. 61 yaşında kadın hastanın 3 yıldır unutkanlık şikayetleri mevcut olup yapılan klinik değerlendirme sonucu MMSE puanı 13, CDR 2 olup bilişsel işlevlerinin günlük hayatı etkilediği saptanmıştır. DSM V kriterlerine göre de

muhtemel AH olarak değerlendirilen olgunun sırasıyla (A) aksiyel T1A, (B) difüzyon MR görüntülerinden elde edilen lateral ventrikül sıcaklık haritası ve (C) sıcaklık eğrisi Şekil 9'da izlenmektedir. Hastanın lateral ventrikül ortalama BOS sıcaklığı $36,87 \pm 2,77$ °C ve mod değeri 37,06 °C'dir.



Şekil 9 Alzheimer hastalığı olan olgunun kranial MR görüntüsü ve BOS sıcaklığı hesaplanması.

6. TARTIŞMA

Günümüzde yaşam süresinin artması ile orantılı nörodejeneratif hastalıkların prevalansı artmaktadır. AH, bu grubun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (1). AH; bilişsel işlevlerde ve günlük aktivite becerilerinde azalma ve psikiyatrik belirtiler ile karakterize progresif bir hastalıktır. Genetik yatkınlık dışında bilinen modifiye edilebilir risk faktörleri arasında iskemik kalp hastalığı, tip 2 DM, HT, dislipidemi, KOAH, düşük eğitim düzeyi yer almaktadır. Çalışmamızda belirtilen risk faktörleri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Söz konusu ek hastalıkların kognitif bozukluklar üzerine etkisi karmaşık mekanizmalar üzerinden olup değerlendirme için daha geniş hasta grupları ile hastalık süreleri, tedavi sonrası değerlendirmelerin de yer aldığı çalışmaların bu konuda ek bilgi sağlayacağı düşünülmektedir.

Alzheimer hastalarında erken tanı, hedefe yönelik tedavi, komorbiditenin azaltılması ve AH'nin topluma yüklediği sosyoekonomik etkileri azaltmak açısından oldukça önemlidir. Klinikte nöropsikiyatrik muayene ve bilişsel fonksiyon testlerine ek olarak nörogörüntülemelerden elde edilen bilgiler, BOS ve kan biyobelirteçlerinin bir arada değerlendirilmesi ile AH tanısı konmaktadır. Erken tanıda bu yöntemlerden herhangi birinin tek başına kullanılmasını öneren bir kılavuz bulunmamaktadır. Nörogörüntülemede volümetrik analizler, fonksiyonel incelemeler ve beyin perfüzyon değerlendirmeleri yer almakta olup AH'de MR termometri yeni bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. MR termometri ile enerji metabolizması dolaylı yoldan değerlendirilmektedir.

Beyin, enerji metabolizması yüksek organlardan biridir. Glutamat nörotransmisyonunda ve nöronların istirahat potansiyellerini korumak için enerji gerekmektedir. Normal koşullarda beyinde enerji üretmek amacıyla glukoz kullanılmaktadır. Glukoz moleküllerinin oksidasyonu sonucu su ve karbondioksit açığa çıkar ve ATP üretilir. Hücreler enerji kaynağı olarak ATP'yi kullanır ve ısı açığa çıkar (113). Sağlıklı bireylerde ısı, serebral kan akımı ve BOS ile beyinden uzaklaştırılmakta ve sıcaklık sabit tutulmaktadır. Sonuç olarak beyin sıcaklığı serebral metabolizma ve serebral kan akımına bağlıdır. Yaş ile serebral kan akımının ve volümünün, serebral oksijen metabolizmasının azaldığı gösteren çalışmalar bulunmaktadır (114-116). Glukoz enerji metabolizmasında azalma ile birlikte oksidatif stresin artması, lipofuksin pigmenti birikimi ve dendritik dallanmada azalma ve dolayısıyla sinaptik dansite yani beyin nöronal aktivitesi de yaş ile azalmaktadır (115, 117, 118). Buna bağlı olarak yaş ile beyin sıcaklığının da azalması beklenmektedir. Yaşlanma ile nörodejeneratif hastalıklara yatkınlık da artmaktadır. Post-mitotik hücrelerde proteozom aktivitesinin azalması ile protein agregatları intraselüler ve ekstraselüler ortamda birikmeye başlar. AH'de A β ve tau proteini agrege olmakta ve nöronal disfonksiyona yol açmaktadır (118). Patolojik bulgular hastalığın subklinik döneminden itibaren mevcut olup medial temporal lobta baskındır (119). Subklinik dönemde dahi AH'de beyin glukoz metabolizması azalmaktadır. FDG-PET görüntülemesinde AH'de erken dönemde parietotemporal, ön ve arka singulat kortekslerde glukoz metabolizmasında azalma izlenmekte ve bu azalma aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerden daha fazla olmaktadır (9, 110, 120)

HKB geçtiğimiz yıllarda gündeme gelen yeni bir antite olup HKB'de kognitif kayıp AH'deki kadar belirgin değildir. Bu hasta grubunda da PET çalışmalarında glukoz metabolizmasının sağlıklı popölasyona göre azaldığı gözlenmiştir (105). Sonuç olarak AH ve HKB (+) olgularda aynı yař grubuna göre beyin sıcaklığının daha dūřuk olması beklenmektedir.

1994 yılında Mellergard ve ark. tarafından ısıya duyarlı metaller aracılığı ile invaziv olarak ventriköl sıcaklığı ölçölmüştür (121). Ancak, yukarıda da belirtildiği üzere MRG ile beyin sıcaklığını non-invaziv değerlendirmek mümkündür. MRG'de protonların T1 ve T2 relaksasyon zamanlarına, Brownian hareketine, kimyasal çift farklılıklarına bağlı ve manyetizasyon transferi ile proton dansite temelli metodlar kullanılarak sıcaklık değerlendirilebilmektedir. T1 ve T2 relaksasyon zamanlarına bağlı metodlar, manyetizasyon transferi ile proton dansite temelli metodların klinik kullanımı kısıtlıdır (11). Klinikte nükleer manyetik rezonans spektroskopide kimyasal çift farklılıklarına dayanarak BOS sıcaklığı değerlendirilmektedir (122). Ancak MR spektroskopinin rutin kranial incelemenin bir parçası olmaması, ek komplike parametre ayarları gerektirmesi ve manyetik alan değişkenliğinden kolay etkilenmesi pratikte kullanımını kısıtlayan faktörlerdendir. MRG'de sıcaklık değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı görüntölemenin kullanılması oldukça pratik ve geçerli bir yöntem olarak karşımıza çıkmakta olup özellikle son dekatta literatürde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (7, 8, 91, 123). Fantom çalışmalarında ölölen sıcaklık değerleri ile difüzyon temelli MR termometride elde edilen değerler uyumlu bulunmuştur (10, 86). Bu yöntemde su moleküllerinin serbest hareket ettiği BOS'ta difüzyon katsayısı hesaplanır ve Denklem 4'teki

formül ile sıcaklığı dönüştürülür (85, 86, 88). Beyin parankimi ile doğrudan temas halinde bulunan lateral ventrikülde BOS sıcaklığının ölçülmesi ile beyin sıcaklığı yüksek doğrulukla değerlendirilebilmektedir (10, 87). BOS akımı (özellikle interventriküler foramen ve koroid pleksus düzeyinde) su moleküllerinin hareketini etkilemekte ve formül sonucu elde edilen değerler fizyolojik sınırlarda yer almamaktadır. Buna ek olarak BOS'nın aslında saf su değil glukoz, aminoasit ve çeşitli iyonların yer aldığı bir çözelti olması, su moleküllerinin serbest hareketini engelleyebildiğinden sıcaklık değerleri beklenenden düşük hesaplanabilmektedir. Bu nedenlerle; ortalama sıcaklık değerinin hesaplanmasında çeşitli standardizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin ortak amacı sıcaklık hesaplamasına uygun vokselleri seçmektir. Çalışmamızda da histogram analizi sonrası eğri uydurma yöntemi üzerinden kestirim değerleri belirlenmiş ve hata payı azaltılmıştır. Sakai ve ark. yaptığı çalışmada da eğri uydurma yönteminin daha objektif ve diğer yöntemlere kıyasla beyin sıcaklığını daha doğru ortaya koyduğu belirtilmiştir.

Beyin sıcaklığı vücut sıcaklığından genellikle yaklaşık 1 °C yüksektir (10). Çalışmamızda ölçülen en yüksek sıcaklık değeri 39,94 °C olup beklenenden yüksektir. Çalışmamızda kullanılan ultra hızlı MRG tekniği (EPI) manyetik alan inhomojenitesine hassastır. İnhojeniteden kaynaklanan artefaktlar da ölçülen sıcaklığı değiştirebilir. Uygulanan sıcaklık standardizasyon yöntemlerine göre de ölçülen BOS sıcaklığı değişebilmektedir (10). Beyin sıcaklığı, beyin metabolizması, serebral kan akımı ve vücut sıcaklığından oluşan üç ana etmene bağlıdır. Olguların vücut sıcaklıklarının kaydedilmemesi çalışmamızın

dezavantajlarındadır. Vücut sıcaklığındaki yükseklik de ölçüm değerlerinde yüksekliğe yol açmış olabilir. Sparacia ve ark. ile Tazoe ve ark. 1.5 T gücünde MR cihazında yaptığı çalışmalarda izlenen en yüksek BOS sıcaklık değerleri sırası ile 42,7 °C ve 40,8 °C'dir (8, 123).

Çalışmamızda Alzheimer hastalarında ortalama BOS sıcaklığı benzer yaş dağılımındaki sağlıklı kontrol grubu ve hafif kognitif bozukluk tanılı olgulardan istatistiksel anlamlı daha düşük bulunmuştur. Bu durum AH'de serebral metabolizmanın azaldığını göstermektedir. Vandal ve ark. yaptığı çalışmada da yaşı ileri Alzheimer hastalarında enerji metabolizmasında ve vücut sıcaklığında azalmaya eğilim olduğu belirtilmiştir. Sparacia ve ark. 14 Alzheimer hastası ve 14 kontrol grubu hasta ile yaptığı çalışmada ortalama BOS sıcaklıkları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış olup hasta sayısının azlığı ve retrospektif olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında belirtilmiştir (8). Çalışmamızın prospektif dizaynı ve hasta sayısının daha yüksek olması avantajları arasındadır.

HKB'de de AH'den az olmakla birlikte serebral metabolizma azalmaktadır. Ancak çalışmamızda HKB tanılı olgular ile sağlıklı grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemektedir. Serebral metabolizmanın yanında serebral kan akımının da azalması ısının uzaklaştırılamamasına ve sıcaklık değerlerinde beklenen düşmenin olmamasına neden olabilir. HKB, AH öncüsü olarak kabul edilmekte olup olguların %10-15'i AH'ye ilerlemektedir (23). Çalışmamızda yer alan HKB olgularının yarısından fazlasının (%52,6) şikayetleri kısa sürelidir (0-2

yıl). Bu nedenle serebral enerji metabolizmasındaki değişiklikler radyolojik olarak saptanamayacak düzeyde olabilir.

Literatürde Moyamoya hastalığı, multiple skleroz, travmatik beyin hasarı, Parkinson gibi hastalıklarda MR termometri ile beyin sıcaklığını değerlendirilen çalışmalar yer almakta olup AH'de beyin sıcaklığı da daha önce Sparacia ve ark. tarafından değerlendirilmiştir (7, 8, 85, 91, 123). Çalışmamız tek merkezli olup kısıtlı hasta sayısına sahiptir. Daha geniş hasta sayısı ile farklı merkezlerce yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde yer alan çalışmalardan elde edindiğimiz bilgiye göre bu çalışma; Alzheimer hastaları ve hafif kognitif bozukluk hastalarını birlikte değerlendiren ilk çalışma olup AH'de erken tanı için umut vericidir.

7. SONUÇ

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme temelli MR termometri, beyin sıcaklığının non-invaziv değerlendirilmesine olanak sağlayan pratik bir yöntemdir. AH'de erken dönemden itibaren var olan nöronal disfonksiyon ve metabolizma değişikliklerine bağlı beyin sıcaklığında düşüş MR termometri ile gösterilebilmektedir. Bu yöntem ile AH'de erken tanının mümkün olabileceği düşünülmekte ve kognitif şikayetleri olan olgularda rutin görüntülemenin bir parçası olan difüzyon ağırlıklı serilerden lateral ventrikül sıcaklığı hesaplanmasının ek katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda AH ve HKB (+) olan olgular ile benzer yaşta sağlıklı kontrol grubunda lateral ventrikül ortalama BOS sıcaklıkları değerlendirilmiştir. Alzheimer olgularında ortalama BOS sıcaklığı, kontrol grubu ve HKB tanılı olgulardan istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Yakın gelecekte ortalama BOS sıcaklık değerinin standart MRG raporlarının bir parçası haline gelip Alzheimer hastalığında erken radyolojik belirteç olarak kullanımının yaygınlaşacağı öngörülmektedir. Bu çalışma ile günümüzde yaşam süresinin artmasına paralel sıklığı artan Alzheimer hastalığında erken tanı konusunda literatüre katkı sağlanmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Wilson RS, Segawa E, Boyle PA, Anagnos SE, Hizek LP, Bennett DA. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychology and aging*. 2012;27(4):1008.
2. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2002;16(4):203-12.
3. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;119(4):252-65.
4. Frisoni GB, Fox NC, Jack Jr CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(2):67.
5. Ledig C, Schuh A, Guerrero R, Heckemann RA, Rueckert D. Structural brain imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: biomarker analysis and shared morphometry database. *Scientific reports*. 2018;8(1):11258.
6. Chua TC, Wen W, Slavin MJ, Sachdev PS. Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Current opinion in neurology*. 2008;21(1):83-92.
7. Sumida K, Sato N, Ota M, Sakai K, Nippashi Y, Sone D, et al. Intraventricular cerebrospinal fluid temperature analysis using MR diffusion-weighted imaging thermometry in Parkinson's disease patients, multiple system atrophy patients, and healthy subjects. *Brain and behavior*. 2015;5(6):e00340.
8. Sparacia G, Sakai K, Yamada K, Giordano G, Coppola R, Midiri M, et al. Assessment of brain core temperature using MR DWI-thermometry in Alzheimer disease patients compared to healthy subjects. *Japanese journal of radiology*. 2017;35(4):168-71.

9. Cunnane S, Nugent S, Roy M, Courchesne-Loyer A, Croteau E, Tremblay S, et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition*. 2011;27(1):3-20.
10. Sakai K, Yamada K, Sugimoto N. Calculation methods for ventricular diffusion- weighted imaging thermometry: phantom and volunteer studies. *NMR in Biomedicine*. 2012;25(2):340-6.
11. Sakai K, Yamada K, Sugimoto N, editors. Automated temperature calculation method for DWI-thermometry: the usefulness of LV probability map on healthy subjects. 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2013: IEEE.
12. Nagy Z, Kozak L, Bango M, Szabo M, Gabor R, Vidnyanszki Z, editors. Measuring the cerebrospinal fluid temperature using diffusion MRI. *Proc Int Soc Mag Reson Med*; 2009.
13. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
14. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 2000;54(11):2072-7.
15. Masters CL, Bateman R, blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;15059.
16. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;65(3):664-70.
17. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):788-94.
18. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8(2):101.

19. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009;63(3):287-303.
20. Meraz- Ríos MA, Lira- De León KI, Campos- Peña V, De Anda- Hernández MA, Mena- López R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*. 2010;112(6):1353-67.
21. Sjöberg MK, Shestakova E, Mansuroglu Z, Maccioni RB, Bonnefoy E. Tau protein binds to pericentromeric DNA: a putative role for nuclear tau in nucleolar organization. *Journal of cell science*. 2006;119(10):2025-34.
22. Gürvit İ. Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. *Nöroloji Ders Kitabı Güneş Kitabevi*. 2010.
23. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002;59(2):198-205.
24. Petersen RC. *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease*: Oxford University Press; 2003.
25. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2009;66(2):200-8.
26. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
27. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini- mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(9):922-35.
28. Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *International Psychogeriatrics*. 1997;9(S1):87-94.
29. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan› s› nda geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-81.

30. Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z. Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE- T) in community- dwelling educated and uneducated elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 2009;24(11):1242-50.
31. Babacan-Yıldız G, Emel U, Kolukısa M, Işık AT, Gürsoy E, Kocaman G, et al. Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Testin (MMSE-E) Türk Toplumunda Alzheimer Hastalığı Tanısında Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. 2015.
32. Wind AW, Schellevis FG, Van Staveren G, Scholten RJ, Jonker C, Van Eijk JTM. Limitations of the Mini- Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *International journal of geriatric psychiatry*. 1997;12(1):101-8.
33. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.
34. Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kedziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol*. 2016;50(5):1039-52.
35. Pinto TC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa ML, Ximenes RC, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *International psychogeriatrics*. 2019;31(4):491-504.
36. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010;13:166-71.
37. Magierska J, Magierski R, Fendler W, Kłoszewska I, Sobów TM. Clinical application of the Polish adaptation of the Montreal Cognitive Assessment

- (MoCA) test in screening for cognitive impairment. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2012;46(2):130-9.
38. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993.
 39. Jack Jr CR, 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. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):257-62.
 40. Nagy Z, Hindley N, Braak H, Braak E, Yilmazer-Hanke D, Schultz C, et al. Relationship between clinical and radiological diagnostic criteria for Alzheimer's disease and the extent of neuropathology as reflected by 'stages': a prospective study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 1999;10(2):109-14.
 41. Wattjes MP, Henneman WJ, van der Flier WM, de Vries O, Träber F, Geurts JJ, et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology*. 2009;253(1):174-83.
 42. Bobinski M, De Leon M, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis L, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 1999;95(3):721-5.
 43. Gosche K, Mortimer J, Smith C, Markesbery W, Snowden D. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*. 2002;58(10):1476-82.
 44. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan M, Forchetti C, Wilson R, Bennett D, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2001;22(5):747-54.
 45. Killiany R, Hyman B, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Jolesz F, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002;58(8):1188-96.

46. Chan D, Fox NC, Scallan RI, Crum WR, Whitwell JL, Leschziner G, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. 2001;49(4):433-42.
47. Du A, Schuff N, Amend D, Laakso M, Hsu Y, Jagust W, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;71(4):441-7.
48. Wahlund L-O, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights into imaging*. 2017;8(1):79-90.
49. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter-and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *European neurology*. 1996;36(5):268-72.
50. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1225-33.
51. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *European radiology*. 2011;21(12):2618-25.
52. Karas G, Scheltens P, Rombouts S, Van Schijndel R, Klein M, Jones B, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. 2007;49(12):967-76.
53. Jones BF, Barnes J, Uylings HB, Fox NC, Frost C, Witter MP, et al. Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: a volumetric MRI study. *Cerebral Cortex*. 2006;16(12):1701-8.
54. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein H, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(10):967-72.

55. Cavallin L, Bronge L, Zhang Y, Øksengård A-R, Wahlund L-O, Fratiglioni L, et al. Comparison between visual assessment of MTA and hippocampal volumes in an elderly, non-demented population. *Acta radiologica*. 2012;53(5):573-9.
56. Ferreira D, Cavallin L, Larsson EM, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, et al. Practical cut- offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of internal medicine*. 2015;278(3):277-90.
57. Pereira J, Cavallin L, Spulber G, Aguilar C, Mecocci P, Vellas B, et al. Influence of age, disease onset and ApoE4 on visual medial temporal lobe atrophy cut- offs. *Journal of internal medicine*. 2014;275(3):317-30.
58. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American journal of roentgenology*. 1987;149(2):351-6.
59. Wahlund L-O, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-22.
60. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(34):7709-17.
61. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):689-701.
62. Thal DR, Griffin WST, de Vos RA, Ghebremedhin E. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*. 2008;115(6):599-609.
63. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng Y-C. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(1):19-30.

64. Deistung A, Rauscher A, Sedlacik J, Stadler J, Witoszynskyj S, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging at ultra high magnetic field strengths: theoretical considerations and experimental results. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;60(5):1155-68.
65. Haacke EM, Xu Y, Cheng YCN, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;52(3):612-8.
66. Moseley M, Wendland MF, Kucharczyk J. Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion. *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI*. 1991;3(3):50-67.
67. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman R. Fast magnetic resonance diffusion- weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992;42(9):1717-.
68. Hossmann K-A, Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M. NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1994;14(5):723-31.
69. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-45.
70. Gezer NS. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve Santral Sinir Sistemi Hastalıklarındaki Yeri. *Türkiye Klinikleri Radiology-Special Topics*. 2014;7(2):66-74.
71. Kantarci K, Jack Jr CR, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology*. 2001;219(1):101-7.
72. Bassar PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*. 1994;66(1):259-67.

73. Bassar PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B.* 1994;103(3):247-54.
74. Mori S, Van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies—a technical review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo.* 2002;15(7-8):468-80.
75. Mukherjee P, Berman J, Chung S, Hess C, Henry R. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *American journal of neuroradiology.* 2008;29(4):632-41.
76. Zhang Y, Schuff N, Jahng G-H, Bayne W, Mori S, Schad L, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;68(1):13-9.
77. Fellgiebel A, Müller MJ, Wille P, Dellani PR, Scheurich A, Schmidt LG, et al. Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging.* 2005;26(8):1193-8.
78. Cherubini A, Péran P, Spoletini I, Di Paola M, Di Iulio F, Hagberg GE, et al. Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2010;19(4):1273-82.
79. Rose SE, Janke Phd AL, Chalk JB. Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine.* 2008;27(1):20-6.
80. Bleier AR, Jolesz FA, Cohen MS, Weisskoff RM, Dalcanton JJ, Higuchi N, et al. Real- time magnetic resonance imaging of laser heat deposition in tissue. *Magnetic resonance in medicine.* 1991;21(1):132-7.
81. Morvan D, Leroy- Willig A, Malgouyres A, Cuenod CA, Jehenson P, Syrota A. Simultaneous temperature and regional blood volume measurements in human muscle using an MRI fast diffusion technique. *Magnetic resonance in medicine.* 1993;29(3):371-7.

82. Le Bihan D, Delannoy J, Levin RL. Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: application to hyperthermia. *Radiology*. 1989;171(3):853-7.
83. Samulski T, MacFall J, Zhang Y, Grant W, Charles C. Non-invasive thermometry using magnetic resonance diffusion imaging: potential for application in hyperthermic oncology. *International Journal of hyperthermia*. 1992;8(6):819-29.
84. Samulski T, Clegg S, Das S, MacFall J, Prescott D. Application of new technology in clinical hyperthermia. *International journal of hyperthermia*. 1994;10(3):389-94.
85. Yamada K. Brain temperature of moyamoya patients is higher than normal controls; a study by noninvasive assessment of ventricular temperature using DWI. *NeuroReport*. 2010;21:851-5.
86. Sakai K, Yamada K, Mori S, Sugimoto N, Nishimura T. Age- dependent brain temperature decline assessed by diffusion- weighted imaging thermometry. *NMR in Biomedicine*. 2011;24(9):1063-7.
87. Kozak L, Bango M, Szabo M, Rudas G, Vidnyanszky Z, Nagy Z. Using diffusion MRI for measuring the temperature of cerebrospinal fluid within the lateral ventricles. *Acta Paediatrica*. 2010;99(2):237-43.
88. Mills R. Self-diffusion in normal and heavy water in the range 1-45. deg. *The Journal of Physical Chemistry*. 1973;77(5):685-8.
89. Chang LC, Jones DK, Pierpaoli C. RESTORE: robust estimation of tensors by outlier rejection. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;53(5):1088-95.
90. Kuriyama N, Yamada K, Sakai K, Tokuda T, Akazawa K, Tomii Y, et al. Ventricular temperatures in idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) measured with DWI-based MR thermometry. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2015:2014-0076.

91. Sai A, Shimonoto T, Sakai K, Takeda A, Shimada H, Tsukamoto T, et al. Diffusion- weighted imaging thermometry in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;40(3):649-54.
92. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Robertson CS. Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients. *Critical care medicine*. 1998;26(3):562-7.
93. Kurth CD, Steven JM. Infant Cardiac Surgery Keeping a Cool Head. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(3):598-600.
94. Baker M, Stocking R, Meehan J. Thermal relationship between tympanic membrane and hypothalamus in conscious cat and monkey. *Journal of Applied Physiology*. 1972;32(6):739-42.
95. Mcilvoy L. Comparison of brain temperature to core temperature: a review of the literature. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2004;36(1):23.
96. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;71(4):448-54.
97. Colbourne F, Nurse SM, Corbett D. Spontaneous postischemic hyperthermia is not required for severe CA1 ischemic damage in gerbils. *Brain research*. 1993;623(1):1-5.
98. Schwab S, Schwarz S, Steiner T, Asehoff A, Hacke W, editors. Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Critical Care*; 1997: BioMed Central.
99. Arrica M, Bissonnette B, editors. Therapeutic hypothermia. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*; 2007: Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA.
100. Whitten TA, Martz LJ, Guico A, Gervais N, Dickson CT. Heat synch: inter- and independence of body-temperature fluctuations and brain-state alternations in urethane-anesthetized rats. *Journal of neurophysiology*. 2009;102(3):1647-56.

101. Hoyer S. Oxidative energy metabolism in Alzheimer brain. *Molecular and chemical neuropathology*. 1992;16(3):207-24.
102. Bertolizio G, Mason L, Bissonnette B. Brain temperature: heat production, elimination and clinical relevance. *Pediatric Anesthesia*. 2011;21(4):347-58.
103. Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2013;263(7):539-52.
104. Valotassiou V, Papatriantafyllou J, Sifakis N, Tzavara C, Tsougos I, Psimadas D, et al. Clinical evaluation of brain perfusion SPECT with Brodmann areas mapping in early diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;47(3):773-85.
105. 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. *Journal of nuclear medicine*. 2008;49(3):390-8.
106. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, 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. *Alzheimer's & dementia*. 2011;7(3):263-9.
107. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;26(4):627-45.
108. Herholz K. Perfusion SPECT and FDG-PET. *International psychogeriatrics*. 2011;23(S2):S25-S31.
109. Budak ES, Aydın F. *Demansta Nükleer Tıp Yöntemleri*. 2016.
110. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005;32(4):486-510.

111. Pagani M, Nobili F, Morbelli S, Arnaldi D, Giuliani A, Öberg J, et al. Early identification of MCI converting to AD: a FDG PET study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(12):2042-52.
112. Akdemir ÜÖ, Karabacak Nİ, Atay LÖ. Nörolojik Görüntülemelerde Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntüleme Uygulamaları.
113. Zhu M, Ackerman JJ, Yablonskiy DA. Body and brain temperature coupling: the critical role of cerebral blood flow. *Journal of Comparative Physiology B*. 2009;179(6):701-10.
114. Yamaguchi T, Kanno I, Uemura K, Shishido F, Inugami A, Ogawa T, et al. Reduction in regional cerebral metabolic rate of oxygen during human aging. *Stroke*. 1986;17(6):1220-8.
115. Leenders K, Perani D, Lammertsma A, Heather J, Buckingham P, Jones T, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization: normal values and effect of age. *Brain*. 1990;113(1):27-47.
116. Meltzer CC, Cantwell MN, Greer PJ, Ben-Eliezer D, Smith G, Frank G, et al. Does cerebral blood flow decline in healthy aging? A PET study with partial-volume correction. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(11):1842-8.
117. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging: implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of aging*. 2002;23(5):795-807.
118. Grune T, Jung T, Merker K, Davies KJ. Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and 'aggresomes' during oxidative stress, aging, and disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(12):2519-30.
119. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239-59.
120. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1997;42(1):85-94.

121. Møllergård P. Monitoring of rectal, epidural, and intraventricular temperature in neurosurgical patients. *Brain Edema IX*: Springer; 1994. p. 485-7.
122. Corbett RJ, Purdy PD, Laptook AR, Chaney C, Garcia D. Noninvasive Measurement of Brain Temperature after Stroke. *American journal of neuroradiology*. 1999;20(10):1851-7.
123. Tazoe J, Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Mineura K. Brain core temperature of patients with mild traumatic brain injury as assessed by DWI-thermometry. *Neuroradiology*. 2014;56(10):809-15.

9. ÖZET

DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE ALZHEİMER HASTALARINDA VENTRİKÜLER BOS SICAKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Alzheimer hastalığı demansın en sık nedeni olup yaşam süresinin artması ile sıklığı giderek artmaktadır. Alzheimer tanısında görüntüleme yöntemleri tamamlayıcı tetkik olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Difüzyon temelli MR termometri ile BOS sıcaklığı non-invaziv değerlendirilebilmektedir. Bu tez çalışmasında Alzheimer hastaları, hafif kognitif bozukluk tanılı ve sağlıklı kontrol grubu olguların lateral ventrikül ortalama BOS sıcaklık değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 72 olgu (37 Alzheimer, 19 hafif kognitif bozukluk, 16 kontrol grubu) dahil edilmiştir. Hastaların sigara kullanımı, eğitim süreleri, hastalık süreleri ve ek hastalıkları kaydedilmiştir. Hastalara mini mental durum testi ve klinik demans değerlendirme ölçeği uygulanmıştır. Olguların kranial MR incelemelerinde, difüzyon tensör görüntüleme voksel bilgisinden yararlanılarak difüzyon katsayısı hesaplanmasının ardından $T = 2256.74/\ln(4.39221/D) - 273.15$ formülü ile °C cinsinden sıcaklık değeri hesaplanmıştır. İstatistiksel yöntem olarak gruplar arası ortalama BOS sıcaklığının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Ortalama sıcaklık değerlerinin MMSE puanlarına göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği bağımsız gruplarda t testi, CDR gruplarına göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği ise tek yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. Sonuç olarak Alzheimer hastalarında ortalama BOS sıcaklığı hafif kognitif bozukluk tanılı

olgular ve sağlıklı gruptan daha dūřüktür. Ortalama BOS sıcaklıkları sırası ile $37,72\pm1,05$, $38,35\pm0,77$, $38,47\pm0,77$ °C'dir. Sağlıklı grup ile hafif kognitif bozukluk tanılı olgular arasında ortalama BOS sıcaklığı açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Difüzyon temelli MR termometrinin Alzheimer hastalığında erken tanıya katkı sağlayabileceği düşünölmektedir.

Anahtar kelimeler: MR termometri, Alzheimer hastalığı, BOS sıcaklığı

10. SUMMARY

EVALUATION OF VENTRICULAR CSF TEMPERATURE USING DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN ALZHEIMER PATIENTS

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia. Imaging methods are frequently used as complementary techniques in the diagnosis of Alzheimer's disease. CSF temperature has been estimated non-invasively using diffusion-based MR thermometry. The aim of this thesis is to compare the mean CSF temperature of the patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy control group. 72 patients (37 Alzheimer's disease, 19 mild cognitive impairment, 16 control group) were included in this study. Smoking habits, education level, disease duration and comorbidities of patients were recorded. Mini mental state examination and the clinical dementia rating scores were applied to all patients. The diffusion coefficient was calculated by using diffusion tensor imaging voxel data and converted to brain temperature (°C) using the following equation: $T = 2256.74/\ln(4.39221/D) - 273.15$. Statistical analysis was performed using one way ANOVA test to compare the groups regarding the mean CSF temperature. The correlation between MMSE scores and CSF temperature and CDR scores and CSF temperature of different groups were tested with independent sample t test one way ANOVA test, respectively. In conclusion, mean the CSF temperature in Alzheimer's patients showed to be lower than the patients with MCI and healthy group (mean CSF temperatures are 37.72 ± 1.05 , 38.35 ± 0.77 , 38.47 ± 0.77 °C, respectively). There was no significant difference in

mean CSF temperature between healthy group and patients with mild cognitive impairment. Diffusion-based MR thermometry may contribute to early diagnosis of Alzheimer's disease.

Keywords: MR thermometry, Alzheimer's disease, CSF temperature

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Berrak

Soyadı: BARUTCU

Doğum Yeri ve Tarihi: Erzurum / 01.01.1990

Eğitimi:

2014-2019 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı / Ankara

2007-2013 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ankara

2003-2007 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Radyoloji Derneği, European Society of Radiology, Türk Manyetik Rezonans Derneği

Bilimsel Etkinlikleri:

- Intrathecal Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging-Related Brain Signal Changes: Residual Gadolinium Deposition? Preliminary Report Investigative Radiology 2017; Apr;52(4):195-197 Oner AY, Barutcu B, Aykol S, Talı ET
- Barutcu Berrak, A. Yusuf Öner, Omuzda Görüntüleme " Radyolog Gözüyle" Omuz Hastalıkları ve Artroskopisi, Editör: Ulunay Kanatlı, US Akademi, 2017 pp. 117-139
- Barutcu Berrak, A. Yusuf Öner, Ayak Bileği Görüntüleme Yöntemleri Ayak Bileği Artroskopisi, Editör: Ulunay Kanatlı, US Akademi, 2017
- Barutcu Berrak, A. Yusuf Öner, Omuz Osteoartritinde Manyetik Rezonans ile Görüntüleme, Omuz Artroplastisi, Editör: Ulunay Kanatlı, US Akademi, pp. 29-35
- T/EVAR Olgularında Destekleyici Tedavi Olarak Embolizasyonun Yeri

Berrak Barutcu, M. Koray Akkan, Umut Asfuroğlu, Erhan T. Ilgıt, Abdullah Özer, A. Baran Önal

Sözlü Bildiri, 12. TGRD Yıllık Toplantısı, 2017, Antalya

- İyatrojenik Psödoanevrizmaların Balon Kateter Yardımlı NBCA Uygulaması ile Endovasküler Tedavisi

Ali Can Yalçın, M. Koray Akkan, Tolga Zeydanlı, Abdullah Özer, Erhan T. Ilgıt, Baran Önal, Umut Asfuroğlu, Berrak Barutcu

Sözlü Bildiri, 12. TGRD Yıllık Toplantısı, 2017, Antalya

- Süperfisial Siderosiste Manyetik Duyarlilik Ağırlıklı MRG'nin Tanısal Etkinliği

Berrak Barutcu, Aynur Semedova, Umut Asfuroğlu, Nil Tokgöz, Murat Uçar

Sözlü Bildiri, TMRD 22. Yıllık Bilimsel Toplantısı, 2017, Ankara

- MR Görüntülemeye Ayak-Ayak Bileği Anatomik Varyasyonları ve Peroneal Tendon Patolojileri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

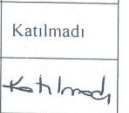
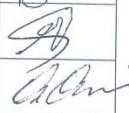
Elif Ersöz, Nil Tokgöz, Murat Uçar, Aynur Semedova, Berrak Barutcu

Sözlü Bildiri, TMRD 22. Yıllık Bilimsel Toplantısı, 2017, Ankara

12. EKLER

12.1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Alzheimer hastalarında ventriküler BOS sıcaklığının değerlendirilmesi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. E. Turgut TALİ							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Radyoloji AD. / G.Ü.T.F.							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.07.2018	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	18.07.2018	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐							
	DİĞER	☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 591	Toplantı tarihi: 10.09.2018							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza	
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D.	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğt. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğr. Üyesi Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	A.H.B.V.Ü Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma