



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ALZHEIMER HASTALARINDAKİ HEMİSFERİK
ASİMETRİNİN DİNLENİM DURUMUNDA FNIRS YÖNTEMİ
İLE İNCELENMESİ**

HAZEL GÜL MIZRAK

ANATOMİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. BAYRAM UFUK ŞAKUL

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi MERVE DİKMEN

İSTANBUL – 2022

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : Anatomi

Öğrenci : Hazel Gül Mızrak

Tez Başlığı : Alzheimer Hastalarındaki Hemisferik Asimetrinin Dinlenim Durumunda fNIRS Yöntemi İle İncelenmesi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüs

Sınav Tarihi :

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

İmza

Prof. Dr. Bayram Ufuk ŞAKUL

İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. B. Ufuk ŞAKUL

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/....., sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

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

Hazel Gül Mızrak

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde çalışmak istediğim alanda bana destek olan, her zaman sabırla ve sevgiyle yaklaşan, yoluma ışık tutan, öğrencisi olduğum için şükran duyduğum danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. B. Ufuk ŞAKUL'a,

Seçtiğim tez konusunda katkıları olan, Nöroloji alanındaki başarılarını hayranlıkla takip ettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU'na,

Bu süreçte tanıştığım, tezin her aşamasında yanımda olan, her türlü kafa karışıklığı yaşadığım anda çözümler sunan, bana fNIRS analizlerinin nasıl yapıldığını sabırla öğreten 2. Danışmanım saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Merve DİKMEN'e,

Yüksek lisans eğitimi boyunca yolumu aydınlatan, bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini hep hissettiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Alper ATASEVER'e ve Doç. Dr. Neslihan YÜZBAŞIOĞLU'na,

Her daim destekleri için İstanbul Medipol Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı'nda görevli Dr. Öğr. Üyesi Alpen ORTUĞ, Öğr. Gör. Selva ŞEN, Öğr. Gör. Ali Osman KORKMAZ, Öğr. Gör. Gülsüm Buse ŞENOL, Öğr. Gör. Bediha KOYUNCU, Arş. Gör. Bahar TEKİN KAYA, Arş. Gör. Kerem YILMAZTÜRK, Arş. Gör. Hilal Melis ALTINTAŞ, Arş. Gör. Gamze ANSEN, Arş. Gör. İsmail TÜRK TEN, Arş. Gör. Kadriye Betül PENÇE, Arş. Gör. Beyza Nur URUL, Arş. Gör. Ebru OTU, Arş. Gör. Melike Nur GİRİT ve Arş. Gör. Nureta NALÇACI'ya, değerli çalışma arkadaşlarım Semih Burak SÖZCÜ, Tuğçe AKIN, Zeynep Bilge YILMAZ, Eren KURŞUN, Gözde CİNGÖZ ve Livan Gül DURMUŞ'a,

Seçtiğim her yolda yanımda olan, motivasyon kaynaklarım olan canım arkadaşlarım İkbal Ceyda ÖZTÜRK ve Seval YASLANMAZ'a, stresli ve kaygılı yanlarımı her zaman dinginleyen, desteğini her zaman hissettiğim Furkan TAN'a,

Hayatta böyle bir aileye sahip olduğum için şükrettiğim, her zaman yanımda olan, başarılarımın arkasındaki en büyük destekçilerim canım aileme, babam İlhan MIZRAK'a, annem Nuray MIZRAK'a, kardeşlerim Dilara MIZRAK ve Fulya Bengisu MIZRAK'a, teyzem Tülay ÜNLÜ'ye,

Kalpten teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU.....	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT.....	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1 Serebral Korteks	5
4.2 Lobus Frontalis.....	5
4.3 Lobus Parietalis	6
4.4 Lobus Temporalis.....	7
4.4.1 Hippocampus.....	7
4.4.2 Corpus Amygdaloideum	8
4.5 Lobus Occipitalis.....	9
4.6 Lobus Insularis	9
4.7 Alzheimer Hastalığı.....	11
4.8 Alzheimer Hastalığı'nın Epidemiyolojisi	11
4.9 Alzheimer Hastalığı'nın Etiyolojisi	11
4.10 Alzheimer Hastalığı İle İlişkili Beyindeki Değişiklikler	12
4.10.1 Makroskopik Değişiklikler.....	12
4.10.2 Mikroskopik Değişiklikler	12
4.11 Alzheimer Hastalığı'nın Tanısı	14
4.12 Hemisferik Asimetri	15
4.12.1 Yaşlı Yetişkinlerde Hemisferik Asimetri.....	15
4.13 Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısı	16
4.14 fNIRS.....	17
5. MATERYAL VE METOT.....	21
5.1 Katılımcılar	21
5.2 Veri Toplama	21

5.3 Veri Analizi.....	23
5.5 Görüntüleme Öncesi Uygulanan Testler.....	24
5.5.1 Edinburgh El Tercih Testi	24
5.6 İstatiksel Analiz.....	25
6. BULGULAR.....	26
6.1 Göz Açık Dinlenim Durumu Bulguları	26
6.2 Göz Kapalı Dinlenim Durumu Bulguları.....	36
7. TARTIŞMA.....	42
8. SONUÇ.....	50
9. KAYNAKLAR	52
10. ETİK KURUL ONAYI	60
11. ÖZGEÇMİŞ	63

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- AH:** Alzheimer Hastalığı
ApoE: Apolipoprotein E
APP: Amiloid Öncü Protein
BOLD: Kan Oksijen Seviyesine Bağlı
CW: Sürekli Dalga
DOT: Dağınık optik tomografi
EEG: Elektroensefalografi
fNIRS: Functional Near-Infrared Spectroscopy
fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
HAROLD: Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults
HHb: Deoksihemoglobin
Hz: Hertz
IIR: Infinite Impulse Response
İYKAS: İşlevsel Yakın Kızılötesi Spektroskopisi
MEG: Manyetoensefalografi
MMTE: Mini-Mental Test Muayenesi
NINCDS- ADRDA: National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NIRS: Near-Infrared Spectroscopy
O2Hb: Oksihemoglobin
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFC: Prefrontal Korteks
PİA: Primer İşitsel Alan
PSEN-1: Presenilin-1
PSEN-2: Presenilin-2
RSN: Resting State Network
S1: Primer Somatosensoryel Korteks
S2: Sekonder Somatosensoryel Korteks
SİA: Sekonder İşitsel Alan
SKA: Serebral Kan Akışı
TRS: Zaman Çözümlü Spektroskopi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 6.1.1: Birbirine Paralel Olarak Yerleştirilmiş Kanal Çiftlerinin Gözler Açıkken Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması	26
Tablo 6.1.2: Birbirine Paralel Olarak Yerleştirilmiş Kanal Çiftlerinin Gözler Açıkken Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması	27
Tablo 6.1.3: Alzheimer Grubunda, Gözler Açıkken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması	31
Tablo 6.1.4: Alzheimer Grubunda, Gözler Açıkken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması	32
Tablo 6.1.5: Kontrol Grubunda, Gözler Açıkken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması	33
Tablo 6.1.6: Gözler Açıkken, Intrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Grubunda Karşılaştırması	34
Tablo 6.1.7: Gözler Açıkken, Intrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Grubunda Karşılaştırması	35
Tablo 6.2.1: Birbirine Paralel Olarak Yerleştirilmiş Kanal Çiftlerinin Gözler Kapalıyken Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması	36
Tablo 6.2.2: Birbirine Paralel Olarak Yerleştirilmiş Kanal Çiftlerinin Gözler Kapalıyken Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması	37
Tablo 6.2.3: Alzheimer Grubunda, Gözler Kapalıyken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması	40
Tablo 6.2.4: Alzheimer Grubunda, Gözler Kapalıyken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.14.1: fNIRS Enstrümantasyonunun 1992'den (Düşük Zamansal Çözünürlüğe ve Zayıf Hassasiyete Sahip Tek Kanal) Çok Kanallı Sistemlere Kadar Gelişiminin Taslağı. (Ferrari M. ve Quaresima V., 2012'den uyarlanmıştır.).....	18
Şekil 5.2.1: fNIRS Veri Toplama Kafa Yüzey Dağılımı (Kırmızı: fNIRS Kaynak Optotları, Mavi: fNIRS Alıcı Optotlarını Göstermektedir).....	22
Şekil 5.3.1: NIRS-KIT Araç Kutusu.	23
Şekil 6.1.1: Dinlenim Durumunda Gözler Açıkken 13-35 Numaralı Paralel Kanal Çiftinin Alzheimer Ve Kontrol Grubuna Ait Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Grafiği.....	26
Şekil 6.1.2: Dinlenim Durumunda Gözler Açıkken 21-43 Numaralı Paralel Kanal Çiftinin Alzheimer Ve Kontrol Grubuna Ait Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Grafiği.....	27
Şekil 6.1.4: Gruplar Arası İnterhemisferik Paralel Kanal Çiftleri Arasında Anlamlı Farklılık Bulunan Kanalların İntrahemisferik Komşuluklarının Gösterimi.	31
Şekil 6.1.5: Alzheimer Grubunda, Dinlenim Durumunda Gözler Açıkken 21-22 ve 43-44 Numaralı Komşu Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Grafiği.	31
Şekil 6.1.6: 35-36 ve 13-6 Komşu Kanal Çiftinin Fonksiyonel Bağlantı Analizi Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Alzheimer ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılmasının Grafiği.....	34
Şekil 6.2.1: Dinlenim Durumunda Gözler Kapalıyken 21-43 Numaralı Paralel Kanal Çiftinin Alzheimer ve Kontrol Grubuna Ait Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Grafiği.....	36

1. ÖZET

ALZHEIMER HASTALARINDAKİ HEMİSFERİK ASİMETRİNİN DİNLENİM DURUMUNDA fNIRS YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

İnsan beyni iki hemisferden oluşur: sol ve sağ hemisfer. Yetişkinlerde hemisferler çok sayıda anatomik asimetri gösterir. Makroskopik asimetrilerin yanı sıra, sağ ve sol hemisferler fonksiyonel asimetri de gösterir, yani beyin fonksiyonları lateralizedir. Yaşla birlikte hemisferlerdeki fonksiyonel asimetrinin azalması durumu HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) modeli ile açıklanmıştır. fNIRS kayıtlarında, dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantının hemisferik asimetriyi gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızın amacı, yaşlanmayla ortaya çıkan hemisferik asimetrinin azalmasını, sağlıklı ve Alzheimer tanısı almış yaşlılarda hemodinamik yanıtlarına göre karşılaştırıp farklılıklarını ortaya koymak ve klinikte tedavi yaklaşımlarına yeni bir bakış açısı sağlamaktır. Bu çalışmada 20 Alzheimer tanısı almış, 20 sağlıklı yaşlı yetişkinlerin gözler açıkken ve kapalıyken dinlenme durumundaki fNIRS kayıtları fonksiyonel bağlantı analizi yöntemiyle incelenmiştir. Gözler açıkken, interhemisferik fonksiyonel bağlantı analiz sonuçlarında primer somatosensoriyel korteks, supramarginal gyrus, Wernicke alanını içeren beyin bölgeleri arasındaki paralel kanallarda iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Gözler kapalıyken, primer somatosensoriyel korteks, supramarginal gyrus, Wernicke alanını içeren beyin bölgeleri arasındaki paralel kanallarda iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Gözler açıkken, Alzheimer grubunda, grup içi intrahemisferik komşu kanal çiftlerinin fonksiyonel bağlantısının karşılaştırılmasında primer somatosensoriyel korteks, supramarginal gyrus, Wernicke alanını içeren beyin bölgeleri arasındaki komşu kanallarda anlamlı farklılık bulunmuştur. Gruplar arası intrahemisferik komşu kanal çiftlerinin fonksiyonel bağlantı analizlerinin karşılaştırılmasında ise premotor korteksi içeren komşu kanal çiftinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda hemisferik asimetri azalması daha fazla gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer Hastalığı, dinlenme durumu, fNIRS, hemisferik asimetri, lateralizasyon.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF HEMISPHERIC ASYMMETRY IN ALZHEIMER PATIENTS WITH THE fNIRS METHOD IN THE RESTING STATE

The adult brain hemispheres show some anatomical and functional asymmetries. The decrease in functional asymmetry in the hemispheres with age has been explained by the HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) model. The aim of our study is to compare the decrease in hemispheric asymmetry that occurs with aging, according to the hemodynamic responses of Alzheimer's Disease (AD) patients compared with healthy older subjects. Resting states fNIRS recordings (in two session: eyes-open (EO) and eyes-closed (EC) of 20 AD and 20 controls were analyzed by functional connectivity (FC) analysis. Interhemispheric FC analysis results brain regions containing primary somatosensory cortex, supramarginal gyrus, and Wernicke's area in EO session. And in EC, a significant difference was found between the two groups in parallel channels between the brain regions including the primary somatosensory cortex, supramarginal gyrus, and Wernicke's area. In EO session for AD group, a significant difference was found in the adjacent channels between brain regions including the primary somatosensory cortex, supramarginal gyrus, and Wernicke's area when comparing the functional connectivity of intrahemispheric adjacent channel pairs within the group. In the comparison of the functional connectivity analyzes of the intrahemispheric adjacent channel pairs between the groups, a significant difference was found between the two groups in the adjacent channel pair containing the premotor cortex ($p < 0.05$). The decrease in hemispheric asymmetry was observed more in the control group. This results consistent with HAROLD model.

Key words: Alzheimer's Disease, fNIRS, hemispheric asymmetry, lateralization, resting state.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH), kademeli olarak hafıza, yargı ve işlev yeteneği kaybıyla demansa neden olan beynin dejeneratif bir hastalığıdır. Bu rahatsızlık genellikle 65 yaşından büyük kişilerde görülür, ancak hastalığın daha az yaygın biçimleri yetişkinliğin erken dönemlerinde de ortaya çıkar (1).

İnsan beyni iki yarı küreden oluşur: sol ve sağ yarı küre. Yetişkinlerde, iki yarı küre ayna görüntüsü değildir, çok sayıda makroskopik anatomik asimetri gösterir. Örneğin, sağ lobus frontalis, sol lobus frontalis'ten daha geniştir ve öne doğru çıkıntı yapar. Bu tür morfolojik farklılıkların yanı sıra, sol ve sağ hemisferler belirgin fonksiyonel farklılıklar gösterir, yani beyin fonksiyonları lateralizedir. Örneğin, iki yarı küre arasındaki işlevsel farklılık ilk olarak dil işlevleri alanında rapor edilmiş ve dil işlemede sol yarı kürenin baskın olduğu gösterilmiştir (2). Beyin hemisferlerinin anatomik ve fonksiyonel olarak asimetric olduğu iyi bilinse de bu asimetrinin moleküler ve genetik temelleri tam olarak anlaşılamamıştır (3).

Daha spesifik olarak, bilişsel performanslar sırasındaki prefrontal korteks (PFC) aktivitesinin, yaşlı yetişkinlerde genç yetişkinlere göre daha az lateralize olma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Bu ampirik genelleme, yaşlı erişkinlerde hemisferik asimetri azalması HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) adı verilen bir model açısından kavramsallaştırılmıştır. Lateralizasyondaki yaşa bağlı azalmaların bir işlevi olup olmadığı veya belirli bir amaç olmaksızın yaşlanmanın beyin üzerindeki etkilerinin yalnızca bir yan ürünü olup olmadığı hakkında birkaç görüş öne sürülmüştür. Bunlardan biri, 1997 yılında, Cabeza ve ark. (4) tarafından öne sürülen, asimetri azalmalarının yaşlanan beyinde telafi edici bir rol oynadığıdır (Compensation View/ telafi görüşü) (5).

Dolcos ve arkadaşlarının sağ yarı-yaşlanma hipotezi, yaşa bağlı bilişsel gerilemelerin sağ hemisfere atfedilen işlevleri sol hemisferle ilişkili olanlardan daha fazla etkilediğini belirtir. İki hemisfer tarafından işlenen bilgi türünü içeren bu asimetri, en açık fonksiyonel hemisferik asimetricdir: Sol hemisfer daha çok sözel bilginin işlenmesiyle ilgilenirken, sağ hemisfer resimsel/uzaysal bilgilerin işlenmesiyle daha çok ilgilidir. Bu bulgular birlikte ele alındığında, sağ hemisferin

yaşlanma ile hemisferik asimetrinin, lateralizasyonun azalması durumundan daha fazla etkilendiği düşünülmüştür (3).

İşlevsel Yakın Kızılötesi Spektroskopisi (İYKAS/ Functional Near-Infrared Spectroscopy- fNIRS), yakın kızılötesi spektroskopisi (YKAS/NIRS) kullanan bir optik nörogörüntüleme teknolojisidir (6). fNIRS, Kan Oksijen Seviyesine Bağlı (BOLD) etkisi aracılığıyla nöronal aktiviteyle ilgili oksijenli (O₂Hb) ve oksijeni giderilmiş (HHb) hemoglobinin beyindeki salınımını kaydedebilen, kafa derisi yerleşimli, invaziv olmayan bir optik metodolojidir. Bu teknik taşınabilir, nispeten ucuz, hafiftir ve elektroensefalografiye [EEG] benzeyen mekanik bir yapıya sahip hareket artefaktlarına karşı dirençlidir, bu nedenle klinik testlerin uygulanması sırasında ekolojik ölçümler için uygundur (7). NIRS kullanılarak hemisferik asimetrinin analiz edildiği bir çalışmada, sonuçlar, geleneksel aktivasyonla karşılaştırıldığında, NIRS tabanlı bağlantının daha hassas olduğunu ve beynin işlevsel organizasyonunu daha iyi anlamamıza yardımcı olabilecek daha kapsamlı bilgiler sağladığını göstermiştir (8).

Bazı çalışmalar ayrıca bu görüntüleme yönteminin spontan hemodinamik dalgalanmaları tespit etmek için kullanılabileceğini göstermiştir (9,10).

Beyin işlevsel ağ analizindeki son gelişmelerde, beynin fonksiyonel mimarisinin çeşitli bilişsel görevlerde olduğu gibi dinlenme durumu sırasında da nispeten kararlı olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır (11).

Bu çalışmamızın amacı, yaşlanmayla ortaya çıkan hemisferik asimetrinin azalmasını, sağlıklı ve Alzheimer tanısı almış yaşlılarda hemodinamik yanıtlarına göre karşılaştırıp farklılıklarını ortaya koymak ve klinikte tedavi yaklaşımlarına yeni bir bakış açısı sağlamaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Serebral Korteks

Serebral korteks, beynin gri maddesini oluşturan milyarlarca sıkıca paketlenmiş nöronal hücre gövdesini içeren beynin en dış kısmıdır. Beynin ve omuriliğin beyaz maddesi, bu nöronal hücre gövdelerinin ağır miyelinli aksonal çıkıntıları olarak oluşur. Serebral korteksin lob olarak bilinen beş ana bölümü vardır: lobus frontalis, temporalis, parietalis, occipitalis ve insularis (12,13).

Serebral korteks tümsekli ve oluklu bir görünüme sahiptir. Tümsekli görünen kısımlara 'gyrus', bunları birbirinden ayıran oluklara ise 'sulcus' denir. Yetişkin insan beyнинin ortalama kortikal yüzey alanı 2000 cm²'dir ve bunun üçte ikisi sulcus'larda gizlidir (13). Bu kıvrımlar, oldukça fazla olan kortikal hacmin kranial kubbenin içine sığmasına izin verir. Ayrıca, sulcus'lar, lobları birbirinden ayıran anatomik bölümlerdir (12).

Serebral korteks duyuusal, motor ve önemli asosiasyon alanlarını içerir. Örneğin, thalamus somatosensoryel bilgiyi alır ve bunu lobus parietalis'in postcentral gyrus'undaki birincil somatosensoryel kortekse iletir. Diğer önemli primer kortikal duyu alanları; lobus temporalis işitsel korteksi ve lobus occipitalis görsel korteksidir. Her duyuusal alan, duylara anlam veren belirli uyaranlarla ilişkili duyuumlara sahiptir. Serebral korteksin motor bölgeleri ise ağırlıklı olarak lobus frontalis'te, precentral gyrus'ta bulunur. Bu bölge primer motor korteksi ve istemli hareketi başlatan ve düzenleyen premotor korteksi içerir (14).

4.2 Lobus frontalis

Lobus frontalis, sulcus centralis'in önünde ve fissura lateralis cerebri'nin üstündedir (12). Bu lob superior, medial ve inferior frontal gyrus, primer motor korteks ve orbita alanına bölünür (15). Superior, medial ve inferior frontal gyrus'ların olduğu alana premotor alan denir ve işlevleri hala yoğun bir araştırma konusudur (12,13). Dominant (sol) superior frontal gyrus'un, uzaysal işlemin yanı sıra işleyen belleğin sinir ağında önemli bir bileşen olduğu kanıtlanmıştır (16). Dominant olmayan (sağ) superior frontal gyrus'un ise dürtü kontrolünde yer aldığını ve aktivasyonunun, engelleyici kontrolü ve motor aciliyeti modüle ettiği kanıtlanmıştır (17). Dominant (sol) medial frontal gyrus'un okuryazarlığın gelişmesinde kilit bir rol oynadığı ve

dominant olmayan (sağ) medial frontal gyrus ise matematik ile alakalı işlevlerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (18). Dominant (sol) inferior frontal gyrus'un kaudal kısmı, konuşma üretiminden sorumlu olan Broca motor konuşma alanını (Brodmann alanı 44 ve 45) içerir (12). Bu alan iki hemisferde de bulunmaz ve nüfusun %90-95'inde sol hemisferde bulunduğu için sol hemisfer dominant hemisfer olarak kabul edilir (13,15). Precentral gyrus, primer motor korteksi içerir 4 numaralı Brodmann alanı). Primer motor korteks, belirli vücut bölümlerinin istemli hareketlerini kontrol etmekten sorumludur. Precentral gyrus içinde ve primer motor korteksin önünde prefrontal korteks bulunur. Prefrontal korteks, karar verme, akıl yürütme, kişilik ifade etme, sosyal uygunluğu koruma ve diğer karmaşık bilişsel davranışlardan sorumlu olduğu için beynin üst düzey çağrışım merkezi olarak bilinir (12,15). Frontal göz alanı gyrus frontalis medialis ve sulcus precentralis'in birleşiminin yakınında bulunur. Bu alan, gözün istemli tarama hareketlerinden (Konjuge göz hareketi) sorumludur ve gözleri karşı tarafa hareket ettirir (13).

4.3 Lobus parietalis

Lobus parietalis, sulcus centralis'in arkasında ve sulcus parieto-occipitalis'in önünde, sulcus lateralis'in üstündedir (15). Parietal lob'un dış yüzü sulcus postcentralis ve sulcus intraparietalis ile üç bölüme ayrılır. Bu bölümler; gyrus postcentralis, lobulus parietalis superior ve inferior'dur (19). Parietal korteks iki büyük kısım olarak da ayrılabilir: primer ve sekonder somatosensoryel korteks'le birlikte postcentral gyrus ve operculum parietalis'i kapsayan ön parietal korteks; alt ve üst parietal lobüllerden ve ayrıca multimodal kortikal bölgelere sahip intraparietal sulcus içindeki korteksten oluşan posterior parietal korteks (20).

Primer somatosensoryel korteks (S1) olarak da bilinen primer duyu alanları gyrus postcentralis'te bulunur (Brodmann 3,1,2 alanı). Burası vücudun karşı tarafından gelen duyu bilgilerin toplandığı yerdir (19). Sekonder somatosensoryel korteks (S2) ise sulcus lateralis cerebri'nin posterior ramus'unun üst kısmında yer alan operculum parietale'de yer alır (21). Sekonder somatosensoryel alan stereognazi ile ilişkilidir. Bu bölge tüm duyulardan bilgi almasına rağmen, ağrı bu alanda baskın olarak temsil edilir (13). Sekonder somatosensoryel korteks'in, hippocampus ve corpus amygdaloideum ile bağlantıları vardır. Bu durum, primer somatosensoryel korteks'e gelen duyu bilgileri, önceden depolanmış olan deneyimleri hesaba katarak

bütünleştirir ve beyin diğer alanlarıyla iş birliği yaparak bir tepki oluşmasında karar vermeye yardımcı olur. Yani, S1 bölgesi duyuların tanımlanmasıyla ilişkilendirilirken, S2 bölgesi, duyuusal deneyimlerle ve bellekle ilişkilendirilir (22).

4.4 Lobus temporalis

Lobus temporalis, sulcus lateralis cerebri'nin altında, lobus occipitalis'in önünde ve lobus frontalis'in arkasında yer alır (23). Lobus temporalis'in dış yüzünde önden arkaya doğru uzanan iki oluk bulunur; sulcus temporalis superior ve inferior. Bu oluklar lobus temporalis'in dış yüzünü 3 bölüme ayırır. Bunlar yukarıdan aşağı olmak üzere gyrus temporalis superior, medius ve inferior'dur (19). Ayrıca bu lob, uncus, gyrus parahippocampalis, corpus amygdaloideum ve hippocampus dahil neokorteks ve mezial temporal lob yapılarını içinde bulundurur (24). Lobus temporalis dili anlama, işitme ve hafızayı kontrol etme gibi fonksiyonlarda görev alır (15).

Lobus temporalis'in medialinde bulunan lobus insularis'i örten bölümüne operculum temporale denir. Bu yüzde öne ve dışa doğru gyrus'lar uzanır ve bunlara gyri temporales transversi (gyrii Heschl) adı verilir. Burada kortikal işitme merkezi bulunur: primer ve sekonder işitme alanı (Brodmann 41. ve 42. sahalar) (19). Primer işitsel alan (PİA), ses yüksekliğine, kalitesine ve konuşma sesine dayalı işitsel duyumlar alır. Sekonder işitsel alan (SİA), PİA'dan alınan dürtüleri geçmiş işitsel deneyimlerle ilişkilendirir (13). Wernicke konuşma alanı, dominant hemisferdeki gyrus temporalis superior'un arka segmentinde bulunur (Brodmann 22. saha) (25). Broca alanına benzer şekilde her iki hemisfer'de bulunmaz. Bu nedenle, Wernicke alanının yeri en yaygın olarak sol gyrus temporalis superior'dur (15). Wernicke alanı, görsel ve işitsel duyuusal alandan duyuusal girdi alır ve aldığı bilgileri yorumlar, yazılı ve sözlü dilin anlaşılmasından sorumludur (13,25).

4.4.1 Hippocampus

Hippocampus, medial temporal lob'un derinliklerine gömülü, her iki ventriculus lateralis'in cornu inferior'un tabanında yer alan, uzun, deniz atına benzer şekilli bir gri cevher yapısıdır. Hippocampus, gyrus dentatus ve bunlara ait beyaz cevherler olan alveus ve fimbria hippocampi'den oluşan yapıya ise formatio hippocampi denir (26). Hippocampus, histolojik olarak 4 kısma ayrılmıştır: CA1, CA2, CA3, CA4 (27).

1948 yılına kadar formatio hippocampi'nin koku ile ilgili işlevlerinin olduğu sanılmaktaydı. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu yapının koku ile dolaylı bir ilişkisinin olduğu, esas olarak hafızada görevli olduğu saptanmıştır (28). Günümüzde hemen her duyunun (görme, tat alma, işitme, dokunma, iç organ duyuları, koku vs.) hippocampus'u aktive ettiği bilinmektedir (29).

Sağ hippocampus görsel, sol hippocampus sözel fonksiyonlarda daha çok aktiftir ve herhangi birinin yokluğunda uzun süreli anılar oluşturma mekanizmasında sorunlar ortaya çıkar (30). Her gün yaşanan tecrübelerin kaydedilmesi anlamına gelen epizodik hafızada, hippocampus'un özellikle CA3 alanı rol oynamaktadır (31).

Hippocampus'un çeşitli yapılarla (örn: corpus amygdaloideum, anterior gyrus cinguli) kurduğu bağlantılar neticesinde duygu düzenlemede de rol oynadığı saptanmıştır (32).

Hippocampus, bahsedilen tüm fonksiyonlarda görev alıyor olsa da gerek karmaşık yapısı gerekse beynin birçok bölgesiyle olan bağlantıları nedeniyle uzun yıllar çalışmalara konu olmuş ancak fonksiyonları hala tam olarak ortaya konamamıştır (33).

4.4.2 Corpus amygdaloideum

Bu yapı, limbik sistem yapıları arasında sayılmaktadır. Anatomik olarak limbik korteks; gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis, gyrus dentatus, hippocampus, subauriküler kompleks, septal alan, hypothalamus ve corpus amygdaloideum bölünmüş bir dizi karmaşık yapıdan oluşur (34).

Corpus amygdaloideum, uncus'un hemen altında yer alan lobus temporalis'te yer alan badem şeklinde bir yapıdır. Anatomik olarak bu yapı, formatio hippocampalis'in ön sınırında ve ventriculus lateralis'in alt boynuzunun ön yüzünde yer alır ve burada uncus yüzeyinin bir parçasını oluşturan peri-amigdaloid korteks ile birleşir (34). Stria terminalis, corpus amigdaloideum'u area septalis ve hypothalamus'un ön bölümüne bağlar (28). Corpus amygdaloideum, yapı olarak karmaşıktır ve yaklaşık 13 çekirdek içerir. Bu çekirdekler işlevsel olarak beş ana gruba ayrılır: bazolateral çekirdekler, kortikal benzeri çekirdekler, merkezi çekirdekler, diğer amigdaloid çekirdekler ve genişletilmiş amigdala (35).

Corpus amygdaloiedum genel olarak, hafıza oluşumunun yanı sıra duygu ve davranışların kontrolünden sorumlu olan bir yapıdır (35). Bu yapı ayrıca kaygı, saldırganlık, korku koşullandırma, duygusal hafıza, sosyal bilişin düzenlenmesinde ve yiyecek, cinsellik, uyuşturucu gibi zevk verici yönelimlerde rolü vardır (35–38). Corpus amygdaloideum'un aktivasyonu, duygusal bir tepki uyandıran anıların edinilmesi ve pekiştirilmesi üzerinde modülatör bir etkiye sahiptir (38).

4.5 Lobus occipitalis

Lobus occipitalis, lobus parietalis ve temporalis'in ve aynı zamanda sulcus parieto-occipitalis'in arkasında, tentorium cerebelli'nin üstünde bulunur (15). Böylece beynin kaudal kısmını oluşturur. Diğer loblara kıyasla daha küçüktür (39). Lobus occipitalis'in medial, lateral ve inferior olmak üzere üç yüzü vardır (19). Bu lobun lateral yüzeyi, üç karakteristik occipital sulcus'tan oluşur: sulcus intraoccipitalis, sulcus occipitalis transversus, sulcus occipitalis lateralis. Lobus occipitalis, genellikle sulcus occipitalis lateralis tarafından gyrus occipitalis superior ve inferior'a bölünür. Bazen de sulcus occipitalis transversus'un uzantısı ile üçe bölünür; gyrus occipitalis superior, medius, inferior (39). Medial yüzde bulunan sulcus calcarinus ise bu yüzü iki kısma ayırır: üstte kalan bölüme cuneus, altta kalan bölüme gyrus lingualis denir. Lobus occipitalis'in arka ucuna polus occipitalis denir (19).

Lobus occipitalis, okuma, okuduğunu anlama, renk tanıma, görsel algı, hareket tanıma ve derinlik algısı gibi temel görsel işlevlerden sorumludur. Bu lob içinde, gözün retinasından görsel uyarıların toplanmasından sorumlu olan primer görsel korteks (Brodmann 17) olarak bilinen bir bölge bulunur (40). Bu bölge, lobus occipitalis'in medial yüzünde, sulcus calcarinus'un çevresinde yer alan çizgili korteks'tir. Çizgili (stria) alan olarak bilinen görsel alan korteks'i Gennari'nin beyaz çizgileri olarak da bilinir. Bu bölge optik radyasyonlar aracılığıyla nucleus geniculatus lateralis'ten girdi alır (13). Sekonder görsel korteks, (Brodmann 18-19) ise, primer görsel alanı çevreler ve ondan, thalamus'tan ve diğer kortikal merkezlerden afferent lifler alır (39,41). Ayrıca bu alanlara görme hafıza merkezi de denir (41).

4.6 Lobus insularis

Lobus insularis; lobus frontalis, parietalis ve temporalis gibi komşu kortikal yapılarla tamamen örtülmüş olup, sulcus lateralis'in derininde bulunur (19,42). Bu üç

komşu lobun, insula'yı kapatan bölümlerine operculum frontale, parietale ve temporale denir (19). Eşsiz konumu nedeniyle 'beşinci gizli lob' ve 'Reil adası' olarak adlandırılmıştır (43). Makroskopik olarak insula'nın sulcus centralis'i bu bölgeyi anterior ve posterior olmak üzere iki kısma ayırır (42). Anterior bölümünde üç adet kısa, gyri breves insulae, posterior bölümünde iki tane uzun, gyri longi insulae vardır (44). Gyri insulares varyasyon göstermekle birlikte gyrus accessorius'ların varlığı da gözlemlenmiştir (45).

İnsular korteks, duyuşal, duygusal, motivasyonel ve bilişsel işlevlere hizmet eden geniş bir kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri ağlarıyla yoğun bağlantısı olan gerçek bir anatomik entegrasyon merkezidir olup beynin immün sisteminin esas olarak kontrol edildiği yerdir (43). İnsular lob'un işlevlerine ilişkin bilgiler genellikle insular epilepsili hastaların semiyolojik verilerine, intraserebral elektrotların uyarılmasının sonuçlarına ve nörogörüntüleme çalışmalarına dayanmaktadır (42). Bu lobun duyuş, empati, koku alma, tat alma, iç algılama- interoception, ağrı, somatosensasyon, hareket, dikkat, dil, konuşma, işleyen bellek, hafıza gibi işlevlerde önemli rol aldığı ortaya konmuştur (46).

Talamik ve kortikal afferentler, vücudun dışından (işitsel, somatosensoryel, koku alma, tat alma ve görsel bilgi) ve vücudun içinden (iç algısal bilgi) insula'ya bilgi taşır. Bu girdilerin birçoğu, topografik olarak organize edilmiş insular duyuşal bölgelere projekte olup, "visseral insular korteks", "gustatuar korteks" (primer tat korteksi), insular işitsel ve somatosensoryel alanlara yol açar. Bu duyuşal bölgelerden hiçbirinin yalnızca ana duyuşal girdisini işlemediğine dikkat etmek önemlidir; insula'nın tüm bölgeleri ağır çapraz modlu afferentler alır ve multimodal entegrasyon bölgeleri olarak düşünülür (43). Sağ insula'nın esas olarak simpatik ve sol insula'nın parasimpatik çıkışı kontrol ettiği ve kardiyak regülasyonda rol aldığı da çeşitli çalışmalarla öne sürülmüştür. Fonksiyonel nörogörüntüleme değerlendirmelerine göre; ağrılı, iğrendirici, korkutucu, mutlu, üzgün veya cinsel resimler gibi çeşitli duyuş durum uyarıcı uyarılara yanıt olarak çeşitli aktivasyonlar gösterdiği saptanmıştır (45). Sıralanan tüm bu işlevlerine rağmen bunların dışında birçok görevi olduğu da düşünülmektedir (46).

4.7 Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), kademeli olarak hafıza, yargı ve işlev yeteneği kaybıyla demansa neden olan beynin dejeneratif bir hastalığıdır (1). Hücresele seviyede, yüksek kognitif fonksiyonlardan sorumlu olan kortikal beyin hücrelerinin kaybıyla karakterizedir (47,48). İlk kez Alman psikiyatrist Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (49). Bu rahatsızlık genellikle 65 yaşından büyük kişilerde görülür, ancak hastalığın daha az yaygın biçimleri yetişkinliğin erken dönemlerinde de ortaya çıkar (1). Son yıllarda Alzheimer Hastalığı'nın, dünya çapındaki demans vakalarının %60-80'ini oluşturan demansın en yaygın nedeni olduğu bildirilmiştir (49).

4.8 Alzheimer Hastalığı'nın epidemiyolojisi

Dünya genelinde çoğu 60 yaşın üzerinde olduğu tahmin edilen 40 milyon insan demans hastasıdır ve bu rakamın en az 2050 yılına kadar her 20 yılda bir ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (50). Alzheimer'lı hastaların sayısı, özellikle 65 yaş ve üstü kişilerde, 2050 yılına kadar Amerika'da 5,8 milyondan 13,8 milyona büyük ölçüde artabileceği düşünülmektedir (51). Türkiye'de ise yaklaşık olarak 600.000'den fazla kişi demans hastası ve bunların 400.000'i Alzheimer Hastalığı'na sahiptir (52). Ancak Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2050 yılına kadar Türkiye, dünyada Alzheimer hastalığının en sık görüldüğü dört ülkeden biri olacaktır (53). Ayrıca artan AH prevalansı son 10-15 yılda Japonya ve Çin'de toplum içinde yapılan araştırmalarla da desteklenmektedir (50). Dünya genelinde özellikle bu hastalığa sahip kadınların prevalansının erkeklere göre 1.7 kat daha fazla olduğu ve kadınların yaşa göre standartlaştırılmış ölüm oranı da erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (54).

4.9 Alzheimer Hastalığı'nın etiyolojisi

Alzheimer Hastalığı'nın ortaya çıkmasında hem genetik hem de çevresel risk faktörleri rol oynamaktadır (55). AH vakalarının %70'i genetik faktörle ilgili olduğu belirtilmiştir ve amiloid öncü protein (APP), Presenilin-1 (PSEN-1), Presenilin-2 (PSEN-2), apolipoprotein E (ApoE) AH ile ilişkilendirilmiştir (56). Çevresel risk faktörleri arasında serebrovasküler hastalık, viral enfeksiyonlar, alüminyum ve eser elementler, hipertansiyon, sigara, eğitim seviyesi, beslenme biçimi gibi faktörler yer alır (57,58). Bu faktörlerin, oksidatif stres ve inflamasyonun indüklenmesi yoluyla hareket etmesi muhtemeldir. Bu risk faktörlerinin, diğer nörodejeneratif hastalıklarda da rol oynayabileceği unutulmamalıdır (58). Ayrıca, en büyük risk faktörünün yaş

olduğu düşünölmektedir. Örneğin, 65 yaşında AH olma olasılığı %3 iken 85 yaşında bu oran %30'un üzerine çıkar (59). Tüm bu faktörlere rağmen, AH'nin etiyojijisi hâlâ tam olarak tanımlanmamıştır (56).

4.10 Alzheimer Hastalığı ile ilişkili beyindeki değişiklikler

4.10.1 Makroskopik değişiklikler

AH, beynin normal yapı ve fonksiyonlarını önemli ölçüde etkileyen, kognitif işlevlerden sorumlu olan piramidal hücre tipindeki kortikal beyin hücrelerinin kaybıyla karakterize nörodejenaratif bir hastalıktır (47,60). Makroskopik incelemelerde Alzheimer hastalığında, genellikle en çok multimodal asosiasyon kortekslerinde ve limbik lob yapılarında belirgin olan orta derecede kortikal atrofi gözlemlenir (61). Özellikle hippocampus bölgesindeki atrofi Alzheimer hastalarında en tutarlı bulgulardan biridir (27,35). Frontal ve temporal kortekslerde sıklıkla gyrus atrofisi ile birlikte genişlemiş sulkal boşluklar bulunurken, primer motor ve somatosensoriyel korteksler çoğunlukla etkilenmemiş olarak görünmektedir. Bu atrofik etkilenimlerin bir sonucu olarak, lateral ventriküllerin frontal ve temporal boynuzlarında sıklıkla genişleme olur ve etkilenen bireylerin çoğunda beyin ağırlığında azalma gözlenir (61). Makroskopik özelliklerin çoğu AH'ye özgü değildir. Corpus amygaloideum ve hippocampus'u etkileyen, genellikle temporal boynuz genişlemesinin eşlik ettiği medial temporal atrofi AH için tipik sayılmasına rağmen hippocampal skleroz gibi yaşa bağlı diğer bozukluklarda da gözlenebileceği unutulmamalıdır (62,63). Öyle ki, otopside Alzheimer hastası bir hastanın beyinde tanısıl sayılabilecek herhangi bir belirgin değişiklik görülmediği belirtilmiştir (62).

4.10.2 Mikroskopik değişiklikler

Sağlıklı bir yetişkin beyinde, her biri uzun, dallanma uzantıları olan yaklaşık 86 milyar nöron bulunur. Bu uzantılar, bireysel nöronların diğer nöronlarla bağlantı kurmasını sağlar. Sinaps adı verilen bu bağlantılarda bilgi, bir nöron tarafından salınan ve alıcı bir nöron tarafından algılanan küçük kimyasal patlamalar halinde akar. Beyin yaklaşık 100 katrilyon sinaps içerir. Bu sinapslar, anıların, düşüncelerin, duyumların, duyguların, hareketlerin ve becerilerin hücresele temellerini oluşturarak sinyallerin beynin nöronal devrelerinde hızla dolaşmasına izin verirler (64).

Beta-amiloid proteininin (beta-amiloid plakları olarak da adlandırılır) nöronların dışında birikmesi ve tau proteininin anormal bir formunun (tau yumakları olarak da adlandırılır) nöronların içinde birikmesi, Alzheimer gelişimine katkıda bulunduğu inanan birkaç beyin değişikliğinden ikisidir (64). Alzheimer Hastalığı'nda sinapslardaki bilgi aktarımı başarısız olmaya başlar, sinaps sayısı azalır ve sonunda nöronlar ölür. Beta-amiloid plakları, sinapslarda nöronlar arası iletişime müdahale ederek hücre ölümüne katkıda bulunabilirken, tau düğümleri nöronların içindeki besinlerin ve diğer gerekli moleküllerin taşınmasını bloke eder. Beta-amiloid miktarı arttıkça, anormal tau'nun beyin boyunca yayıldığı bir devrilme noktasına ulaşılır (65). İlerlemiş Alzheimer'lı kişilerin beyinleri, hücre kaybından ve ölü ve ölmekte olan nöronlardan kaynaklanan yaygın döküntülerden dolayı dramatik bir küçülme gösterir (64).

Plaklara ve yumaklara ek olarak, AH'nin diğer nöropatolojik ve nörokimyasal ayırt edici özellikleri arasında sinaps kaybı ve seçici nöronal hücre ölümünün yanı sıra belirli nörotransmitterler için belirteçlerdeki azalmalar yer alır. AH'nda özellikle savunmasız olan nöronlar, entorhinal korteks'in II. tabakasındakileri, hippocampus'un piramidal katmanlarını (örneğin CA1) ve temporal, parietal ve frontal neokorteksin belirli alanlarını içerir. Bu beyin bölgelerindeki nöron kayıplarıyla birlikte hastalığın erken dönemlerinde hafıza ve öğrenme fonksiyonlarında problemler ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ilerleyişi ile birlikte dejenerasyon temporal assosiasyon korteksleri, parietal sahalar, corpus amygdaloideum, thalamus ve gyrus cinguli gibi limbik sistem yapılarında da oluşabilmektedir. Neokortikal sahaları ve limbik sistemi etkileyen bu geniş nörodejenerasyon, AH'da ortaya çıkan kognitif problemleri ve davranış bozukluklarını açıklamaktadır (66).

Diğer beyin değişiklikleri arasında iltihaplanma ve atrofi bulunur. Toksik beta-amiloid ve tau proteinlerinin varlığı, beyinde mikroglia olarak adlandırılan bağışıklık sistemi hücrelerini aktive eder. Mikroglia, ölü ve ölmekte olan hücrelerden toksik proteinlere ek olarak yaygın kalıntıları temizlemeye çalışır. Kronik inflamasyonun, mikroglianın temizlenmesi gereken her şeye yetişemediği durumlarda ortaya çıktığına inanılır (59).

Hücresel seviyede AH, özellikle kognitif fonksiyonlardan sorumlu olan piramidal hücre türündeki kortikal nöronların kaybıyla karakterizedir (60). Beynin atrofisi veya büzülmesi, hücre kaybı sebebiyle oluşur. Normal beyin fonksiyonu, beynin ana yakıtı olan glikozu metabolize etme yeteneğinin azalmasıyla daha da tehlikeye girer (59).

AH'deki bilişsel işlev bozukluğunun çoğunun bir nörotransmitterin kaybindan değil, limbik sistem içindeki birkaç anahtar beyin bölgesi ve neokorteksin belirli alanları arasındaki ağ bağlantılarının bozulmasından kaynaklandığını belirtmek önemlidir. AH'nin başlarında tercihen etkilenen böyle bir ağ, "varsayılan mod ağı" olarak adlandırılmıştır (66). Bu ağdaki belirli beyin bölgelerinin A β birikimine karşı seçici savunmasızlığı, içsel olarak yönlendirilmiş davranışlarla ilgili gibi görüldüğü ve hedefe yönelik görevlerin yerine getirilmesi sırasında nöronal aktiviteyi azalttığı düşünülmektedir (67).

Alzheimer ile ilişkili beyin değişiklikleri, semptomlar ortaya çıkmadan yaklaşık 20 yıl öncesinde de başlayabilir. Alzheimer'ın ilk beyin değişiklikleri ile ileri Alzheimer semptomları arasındaki süre, bilim adamları tarafından Alzheimer'ın 'sürekliliği'ni temsil ettiği düşünülür. Sürekliliğin başlangıcında, bireyler bu beyin değişikliklerine rağmen normal şekilde işlev görebilirler. Devamlılık boyunca, beyin artık meydana gelen nöronal hasarı telafi edemez ve bireyler bilişsel işlevde ince bir düşüş gösterir. Daha sonra, nöronal hasar o kadar artar ki, bireyler hafıza kaybı ve zaman veya yer konusunda kafa karışıklığı gibi semptomlar dahil olmak üzere belirgin bilişsel gerileme gösterirler. Daha sonraları yutma gibi temel vücut fonksiyonları bozulur (64).

4.11 Alzheimer hastalığı'nın tanısı

Alzheimer hastalığının klinik tanısında, NINCDS-ADRDA tanı kriterleri kullanılır. Bu tanı kriterleri, National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) ve Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)'ya bağlı bir çalışma grubunca, AH'nin klinik tanısı için kesin, mümkün, olası tanı gruplarını içeren bir klinik kriteriyum tanımlamıştır (68). Ayrıca pratikte, hastalarda 6 aydan uzun bir süredir ilerleyici hafıza kaybı ve bunun

sonucunda öz bakım ve sosyal veya mesleki işlevsellikte bozulma olduğunda ve bunlara ek olarak Mini-Mental Test Muayenesi (MMTE) ve diğer nöropsikolojik testler ile belgelenecek klinik bir AH tanısı konur (69). Alzheimer hastalığının kesin tanısı, beyin örneğinin histolojik incelemesi üzerine konulabilir. Alzheimer hastalığının nöropatolojik teşhisinin yapıldığı hemen hemen her değişikliğin, bir dereceye kadar, yaşamları boyunca normal bilişsel işlev gösteren yaşlı bireylerin beyinlerinde de görülebileceğini anlamak ve ayırt etmek önemlidir (62).

4.12 Hemisferik asimetri

İnsan beyni iki hemisferden oluşur: sol ve sağ hemisfer. Yetişkinlerde, her iki hemisfer simetrik değildir. Bu durumda göze ilk çarpan görünüm makroskopik anatomik asimetridir. Örneğin, sağ frontal lob, sol frontal lobtan daha geniştir ve öne doğru çıkıntı yapar. Bu tür morfolojik farklılıkların yanı sıra, sol ve sağ hemisferler belirgin fonksiyonel farklılıklar gösterir, yani beyin fonksiyonları lateralizedir (2). Hemisferik lateralizasyon, bireylerin bilgiyi verimli bir şekilde işlemesi ve reaksiyon süresini kısaltması için avantajlıdır (70). Örneğin, çoğu kişide görsel-uzaysal işlemede sağ hemisfer baskınken, dil işlemede sol hemisfer baskınlık gösterir (71). Ayrıca, dil işleminin sol hemisfere lateralize olduğu bireylerin, en çok sağ el kullanımını tercih ettikleri önceki çalışmalarda gösterilmiştir (72–74).

Beyin hemisferlerinin anatomik ve fonksiyonel olarak asimetric olduğu iyi bilinse de bu asimetrinin moleküler ve genetik temelleri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu asimetrielerin, beyin hasarı ve yaşlanma gibi beynin anatomik ve işlevsel bütünlüğünü değiştiren koşullardan etkilendiğine dair görüşler vardır (3). Bu tür asimetrielerin incelenmesinin, lateralize beyin fonksiyonlarının nöroanatomik temeline ilişkin önemli ipuçları sağlayacağı düşünülmektedir (75).

4.12.1 Yaşlı yetişkinlerde hemisferik asimetri

Yaşlı yetişkinlerde hemisferik asimetrinin incelenbilmesi için genç yetişkinlerle karşılaştırılmış çalışmalar önem arz etmektedir. 1997’de Cabeza ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kelimeyi kodlama ve hatırlama sırasında yaşlanmanın beyin aktivitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Genç yetişkinlerde prefrontal korteks (PFC) aktivitesi kodlama sırasında sola lateralize ve hatırlama sırasında sağa lateralize edildiği; tersine, yaşlı yetişkinler kodlama sırasında daha az PFC aktivitesi ve

hatırlama sırasında iki taraflı bir PFC aktivitesi sergilediği saptanmıştır (76). Bu gibi bilişsel performans sırasında PFC aktivitesi, yaşlı yetişkinlerde genç yetişkinlere göre daha az lateralize olma eğiliminde olduğu birçok çalışmada bulunmuştur (5,77–80). Yaşla birlikte çift taraflı aktivasyonun olması, yani hemisferik asimetrinin yaşla birlikte azalması durumu HAROLD modeli olarak tanımlanmıştır. Lateralizasyondaki yaşa bağlı azalmaların bir işlevi olup olmadığı veya belirli bir amaç olmaksızın yaşlanmanın beyin üzerindeki etkilerinin yalnızca bir yan ürünü olup olmadığı hakkında birkaç görüş öne sürülmüştür. Bunlardan biri; asimetri azalmalarının yaşlanan beyinde telafi edici bir rol oynaması görüşü (telafi görüşü) iken, bir diğeri ağ görüşü olarak tanımlanır ve yaşa bağlı değişikliklerin (bihemisferik aktivasyon) göreve özgü olduğuna dair kanıtlarla desteklenmektedir. Bu görüşe göre; beyin aktivitesindeki yaşa bağlı değişiklikler bir ağ dönüşümünü yansıtıyorsa ve farklı görevler farklı ağları içeriyorsa, bu yaşa bağlı değişiklikler görevin niteliğine bağlı olarak değişmelidir. (5).

Yaşlı yetişkinlerde HAROLD modeline ek olarak sağ hemi yaşlanma hipotezi öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre, yaşa bağlı bilişsel gerilemeler, sağ hemisferle ilişkilendirilen işlevleri, sol hemisferle ilişkili olanlardan daha fazla etkilemektedir. İki hemisfer tarafından işlenen bilgi türünü içeren bu asimetri, en açık fonksiyonel hemisferik asimetridir: Sol hemisfer daha çok sözel bilginin işlenmesiyle ilgilenirken, sağ hemisfer resimsel/uzaysal bilgilerin işlenmesiyle daha çok ilgilidir. Bu bulgular birlikte ele alındığında, sağ hemisferin yaşlanma ile hemisferik asimetrinin azalması durumundan daha fazla etkilendiği düşünülmüştür (3).

4.13 Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısı

Dinlenme durumu FC, uzamsal olarak dağılmış beyin bölgeleri arasındaki spontan dalgalanmalardaki zamansal korelasyonları ölçer ve fNIRS için giderek daha fazla kullanılmaktadır (81).

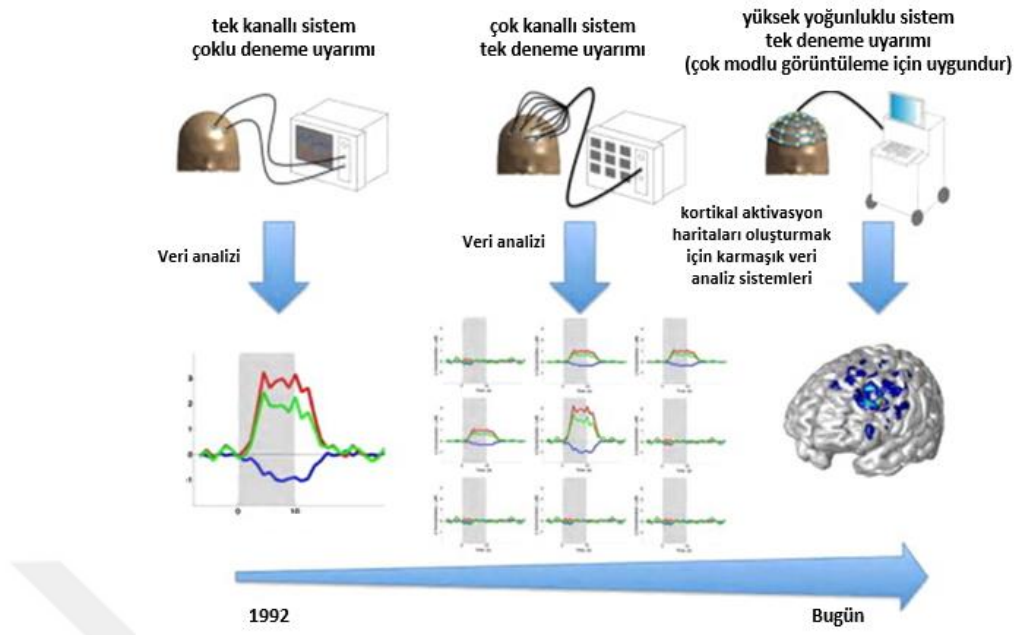
Dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantı, nöronal popülasyonlar arasındaki etkileşimi yansıttığına inanılmaktadır (82). Beyin işlevsel ağ analizindeki son gelişmelerde, beyin fonksiyonel mimarisinin çeşitli bilişsel görevlerde olduğu gibi dinlenme durumu sırasında da nispeten kararlı olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Ayrıca, 2014 yılında Medvedev tarafından yayınlanan çalışmadaki sonuçlarda,

dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantının hemisferik asimetrisi olduğu gösterilmiştir (11). Bununla birlikte, fonksiyonel bağlantı ile ilgili hemisferik asimetri kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır.

4.14 fNIRS

İnsan beyninin çeşitli durumlardaki aktivasyonu nörogörüntüleme yöntemleriyle ölçülebilir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), manyetoensefalografi (MEG), pozitron emisyon tomografisi (PET), elektroensefalografi (EEG) ve fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopisi (fNIRS) sıklıkla kullanılan nörogörüntüleme yöntemleridir (83,84).

İşlevsel insan korteksinin haritasını çıkarmak için bir nörogörüntüleme teknolojisi olan fNIRS, NIRS ilkelerinden yararlanan optik nörogörüntüleme yöntemidir (85). fNIRS'ı tanımlamak için öncelikle NIRS'ın keşfi ve ilkelerinden bahsetmek gerekmektedir. Optik yöntemlerin gelişimi, Glenn Millikan tarafından icat edilen kas oksimetresi ile başlamıştır (86). In vivo NIRS'nin kurucusu Frans Jöbsis, laboratuvar hayvanlarında bozulmamış dokuların izlenmesi için non-invaziv optik yöntemler alanında eğitimler almış ve uygulamıştır. Laboratuvar hayvanlarında NIRS uygulamalarının ardından, Jöbsis ve meslektaşları, hasta yenidoğan bebeklerde serebral oksijenasyonu incelemek için bu yöntemi kullanmıştır (85). 1980 yılında Marco Ferrari, deneysel hayvanlarda ve yetişkin insanlarda beyindeki değişiklikleri ölçmek için prototip NIRS cihazlarını kullanmaya başlamıştır (86). 1984'te David Delphy çeşitli NIRS cihazları geliştirmeye başladı ve üç yıl sonra, yenidoğan hasta bebeklerde oksihemoglobin (O₂Hb), deoksihemoglobin (HHb) ve toplam hemoglobin konsantrasyonlarını, serebral kan hacmini ve akışını ölçen çeşitli parametrelerin ilk kantitatif ölçümünü bildirdi (87). 1985 ila 1995 yılları arasında ise birçok üniversite ve şirket, NIRS prototiplerinin geliştirilmesinde yer aldı (85). 90'ların ortalarından itibaren birden fazla kaynak ve dedektör aracılığıyla oluşan çok kanallı NIRS sistemleri kullanılmaya başlandı (6).



Şekil 4.14.1. fNIRS Enstrümantasyonunun 1992'den (Düşük Zamansal Çözünürlüğe ve Zayıf Hassasiyete Sahip Tek Kanal) Çok Kanallı Sistemlere Kadar Gelişiminin Taslağı. (Ferrari M. ve Quaresima V., 2012'den uyarlanmıştır.)

NIRS'in temelleri bazı nedenlere dayanır. İlk olarak, insan dokuları yakın kızılötesi (NIR) spektral penceresindeki (650-1000 nm) ışığa karşı geçirgendir (88). Bunun başlıca nedeni, bu optik pencere içinde, insan dokusundaki ana bileşenlerin (yani su, oksî-Hb ve deoksi-Hb) absorpsiyonunun küçük olması ve ışığın dokuya nüfuz etmesine izin vermesidir (89). NIR ışığı ya pigmentli bileşikler (kromoforlar) tarafından emilir ya da dokulara dağılır. NIR ışığı insan dokularına penetre olabilir veya dokularda saçılabilir. Saçılımın emilime nazaran 100 kat daha fazla bir oranda olduğu düşünülmektedir (88). Kromoforların farklı absorpsiyon spektrumlarının bir sonucu olarak, oksî ve deoksiHb'deki aktiviteye bağlı konsantrasyon değişiklikleri, değiştirilmiş Beer-Lambert yasası ile ölçülebilir ve bölgesel beyin aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir (83).

Dokudaki NIR ışığının yüksek oranda azalması, kılcak, arteriolar ve venüler yataklar gibi mikro dolaşımın küçük damarlarında (<1 mm çapında) bulunan ana kromofor hemoglobinden (oksijen taşıyan kırmızı kan hücresi proteini) kaynaklanmaktadır. NIRS, ışığı tamamen emdiği için >1 mm kan damarlarına karşı

hassasiyeti daha zayıftır. İnsan beyinde arteriyel kan hacmi fraksiyonunun yaklaşık %30 olduğu gerçeği göz önüne alındığında, NIRS tekniği esas olarak venöz kompartmanda meydana gelen oksijenasyon değişiklikleri hakkında bilgi edinme imkanı sunar (90).

NIRS, lazer diyot ve/veya 650 ile 1000 nm arasındaki optik pencereyi kapsayan ışık yayan diyot ışık kaynaklarını ve NIR ışığını, kaynaktan dokulara ve dokulardan detektöre taşımak için esnek fiber optikleri kullanarak verileri toplar. NIRS için yeterli ışık penetrasyon derinliği 3 cm'lik bir kaynak ile alıcı mesafesi kullanılarak elde edilir (85).

Hemoglobinin absorpsiyon spektrumu oksijenlenme düzeyine bağlıdır (85). Bir beyin bölgesi aktif olduğunda ve belirli bir görevin yürütülmesine dahil olduğunda, beyin oksijen ve glikoz için metabolik talebi artar ve beyin artan metabolik talebini karşılamak için bölgesel serebral kan akışında (SKA) aşırı arza yol açar. Nöronal aktivitedeki artışa yanıt olarak SKA'daki artışa fonksiyonel hiperemi denir ve kapiller çaptaki değişiklikler ve vazoaktif metabolitler gibi çeşitli nörovasküler birleştirme mekanizmaları aracılık eder. Dolayısıyla, bölgesel SKA'daki fazla arz, HbO₂'de bir artış ve HbR konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olur; bunlar, fNIRS ile ölçülebilen ışık zayıflamasındaki değişikliklerle tahmin edilir (88). Aktive beyin bölgesine ulaşan oksijen miktarı, tüketildiği orandan daha yüksektir, bu da HbO₂'de bir artışa ve HbR'de azalmaya yol açar. Buna hemodinamik yanıt denir ve fNIRS ile serebral korteksin birden fazla yerinde ölçülebilir (88).

Üç farklı fNIRS uygulaması türü geliştirilmiştir: zaman alanı, frekans alanı ve sürekli dalga (CW) spektroskopi sistemleri. Zaman çözümlü spektroskopi (TRS) olarak da adlandırılan zaman alanlı sistemlerde, dokuya çok kısa gelen ışık darbeleri uygulanır ve doku saçılımı ve absorpsiyonu hakkında bilgi taşıyan fotonların zamansal dağılımı ölçülür. Frekans alanlı sistemlerde, ışık kaynağı, onlarca ila yüzlerce megahertz mertebesinde frekanslara göre genlik modülasyonuna sahiptir. Dokunun optik özelliklerini karakterize etmek için, gelen ışığa göre tespit edilen sinyalin genlik bozulması ve faz kayması ölçülür. CW sistemlerinde, dokuya sabit genlikte ışık uygulanır ve bu sistemler, gelen ışığın genlik zayıflamasını ölçer. Bununla birlikte,

CW sistemleri, diğer yakın kızılötesi sistemlere göre daha sık kullanılan ve avantajlarının daha fazla olduğu fNIRS çeşididir (91).

Genel olarak fNIRS teknolojisi, kanal sayısı ve konfigürasyonlarına bağlı olarak iki şekilde kullanılabilir. Basit, en yaygın ve ticari olarak mevcut biçiminde, fNIRS kaynak ve dedektör optik fiberleri (veya optodlar), kafanın çeşitli yerlerinde ve sabit kaynak-dedektör ayrımlarında benzersiz bir şekilde dağıtılır. Her kaynak-dedektör ayrımı, kortikal yüzey üzerinde HbO₂ ve HbR konsantrasyonundaki değişikliklerin dağılımının topografik temsilini sağlayan bir ölçüm kanalını temsil eder. Alternatif bir konfigürasyon, kortikal yüzey üzerinde HbO₂ ve HbR konsantrasyonundaki değişikliklerin dağılımının tomografik temsilini elde etmek için kafanın üzerine çoklu kaynak-dedektör mesafeleri uygulayarak örtüşen kanalların kullanılmasını gerektirir. fNIRS'nin bu ikinci konfigürasyonu, örtüşen beyin hacimlerini örnekleyen çok daha yoğun kanal dizilerinin kullanıldığı dağınık optik tomografi (DOT) olarak adlandırılır (88).

fNIRS'ın çeşitli bilişsel, duygusal ve motor görevler sırasında fonksiyonel beyin aktivitesinin ölçümünde yeterli geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Sağlam analitik algoritmalar ve son kullanıcı yazılımı ile birleştirilen taşınabilir ve kablosuz enstrümantasyonlar, fNIRS'ın hem yetişkinlerde hem de çocuklarda kullanılabilmesinin yanı sıra sabit veya hareketli koşullar altında biliş ve duyguyla ilgili hemodinamik değişikliklerin incelenmesi için fNIRS'ı uygun bir seçenek haline getirir (92). Ayrıca fNIRS, iyonize olmayan nörogörüntüleme yöntemidir (93).

5. MATERYAL VE METOT

5.1 Katılımcılar

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı arşivinden temin edilen fNIRS görüntüleri retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu retrospektif çalışmaya dahil edilen 60-80 yaş aralığındaki 40 birey, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerekli muayene ve tetkikler yapıldıktan sonra NINCDS-ADRDA tanı kriterlerine (94) göre klinik AH tanısı almış hastalardan yaş ortalaması 72,1 olan 20 yaşlı yetişkin ve yaş ortalaması 61,25 olan 20 sağlıklı yaşlı yetişkininin oluşturduğu kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. Katılımcıların hepsi sağ el kullanım tercihine sahipti.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

-Onam vermeme.

-Alkol/madde bağımlılığı.

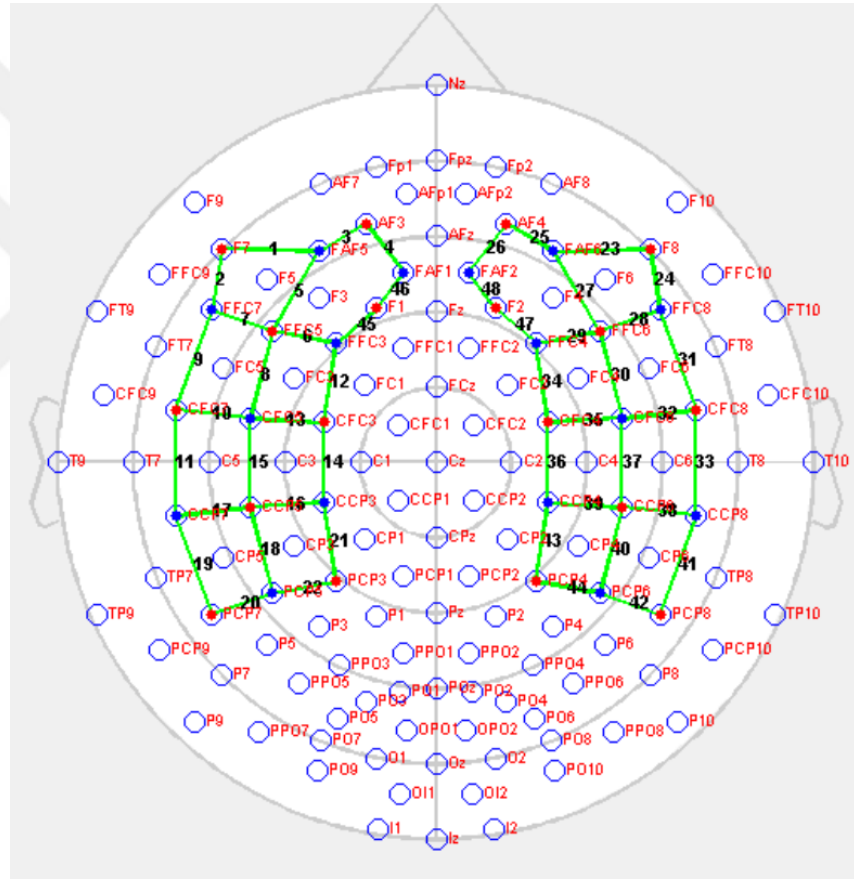
-Ciddi bir inme geçmişi veya başka nörolojik hasar bırakıcı hastalığa sahip olma.

Bu çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.01.2022 tarihindeki toplantısında E-10840098-772.02-283 dosya numarasıyla onay alındı. Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

5.2 Veri Toplama

Çalışma fNIRS görüntü kayıtları üzerinden yürütülmüştür. fNIRS sisteminde (Medical Technologies LLC, Berlin, Germany) bilateral iki ayrı 24 kanal oluşturacak şekilde, 34 optod (18 kaynak 16 dedektör) kombinesi ile toplamda 48 kanaldan data kaydedilmiştir. Kanallar literatürde anlamlı sonuçların rapor edildiği (95) temporoparyetal bölge ve inferior frontal bölgeleri tarayacak şekilde seçilmiştir (bkz. Şekil 5.2.1). Örneklem hızı $F(fNIRS) = 3,47$ Hz'dir ve 760 nm ve 850 nm dalga boyu kullanılmıştır. fNIRS optotları arası maksimum uzaklık iyi sinyal toplandığından emin olunması için maksimum 3,4 cm'dir. NIRS optotları EEG ile kombine olabilen kepler (actiCAP 128, Brain Products GmbH, Germany) ile hastaya bağlanmıştır. NIRS kanallarının yerleşimi EEG'de kullanılan uluslararası 10/20 sistemine göre ayarlanmıştır. Katılımcılardan dinlenme durumunda, herhangi bir şey düşünmemeleri

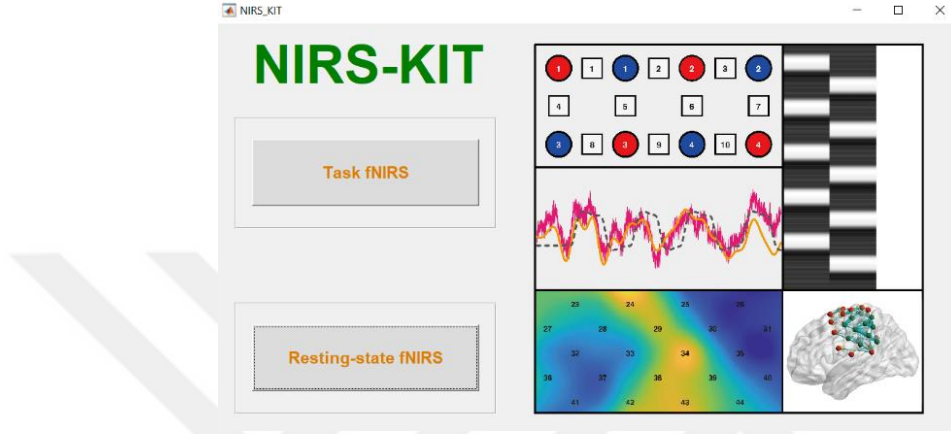
gerektiği belirtilerek, gözleri açık 4 dakika ve gözleri kapalı 4 dakika olmak üzere toplamda 8 dakika kayıt alınmıştır. Kayıtlar sırasında gözlenen artefakt, yetersiz süre sebebi ile gözler açıkken Alzheimer grubundaki 20 katılımcının 14'ünden, kontrol grubundaki 20 katılımcının 16'sından yeterli kayıt alındı. Gözler kapalıyken ise, Alzheimer grubundaki 20 katılımcının 13'ünden, kontrol grubundan 14'ünden yeterli kayıt alındı. Bilateral 24 NIRS kanalının her biri için O₂Hb ve HHb değişimleri hesaplanmıştır. 0.08-0.3 Hz band pass uygulanmıştır. fNIRS datası toplamak ve çekim öncesi sinyal kalitesini kontrol etmek amacıyla NIRStar yazılımı (NIRx Medizintechnik GmbH, Germany) kullanılmıştır.



Şekil 5.2.1: fNIRS Veri Toplama Kafa Yüzey Dağılımı (Kırmızı: fNIRS Kaynak Optotları, Mavi: fNIRS Alıcı Optotlarını Göstermektedir)

5.3 Veri Analizi

fNIRS kaydından elde edilen veriler, 2021 yılında Hou ve ark. (81) tarafından geliştirilen, MATLAB (Mathworks MA, ABD) tabanlı NIRS-KIT araç kutusu ile, 'Resting-state fNIRS' sekmesinde analiz edilmiştir (Şekil 5.3.1).



Şekil 5.3.1: NIRS-KIT Araç Kutusu.

NIRS-KIT, farklı ticari cihazlardan elde edilebilen fNIRS verilerini ortak bir formata dönüştürme imkanı sunarak 'data preparation' alt başlığında, farklı uzantıdaki verilerin, değiştirilmiş Beer-Lambert yasası aracılığıyla HbO ve HbR konsantrasyonlarına dönüştürülmesini sağlayarak NIRS-KIT destekli formatta kaydeder. Analizin bu basamağına ham verileri yükledikten sonra 'type 11, homER2 OD (raw, *.nirs)' (96) veri tipi seçildi. Ayrıca bu alt başlık, verilerin 2 boyutlu (2B) ve 3 boyutlu (3B) prob seti geometrisi ve standart koordinatları hakkında uzamsal bilgileri de içerir. Önceden hazırlanmış olan 2D prob düzeni de bu basamakta tanımlandıktan sonra verilerin uygun formatta hazırlığı tamamlandı.

Esas fNIRS veri analiz basamağına geçmeden önce, karakterleri görmek ve verilerin kalitesini kontrol etmek için ham verilerin önizlenmesi gerekir; örneğin fizyolojik gürültüyü, kafa hareketi artefaktını zaman alanından, frekans alanından veya uzamsal özelliklerden kontrol etmek gibi. (81) Bu basamakta, analize dahil edilecek aralığı belirlemek ve bu aralığın önizlemesini yapmak önemlidir. Gözler açıkken ve kapalıyken, 4 dakikalık (240 saniye) veriler NIRS-KIT'e işlenmiştir. Katılımcılardan; gözler açıkken, hiçbir şey düşünmeden dinlenim halinde ekranda gösterilen artı

işaretine bakmaları istendi. Gözler kapalıyken, katılımcılardan hiçbir şey düşünmeden dinlenim halinde gözlerini kapatmaları istenerek kayıt alındı. Gözler açıkken ve kapalıyken 4'er dakikalık zaman diliminde yeterli süre ve kalitede veri alınamayan kişiler, hangi grupta veri alınmadıysa o gruptan hariç tutuldu. Sonuç olarak gözler açıkken Alzheimer grubunda 14, kontrol grubunda 16 kişiden; gözler kapalıyken Alzheimer grubunda 13, kontrol grubunda 14 kişiden yeterli kriterlerde veri toplandı.

Her katılımcı için önizleme işlemi gerçekleştirildikten sonra analizin ön işlemesi yapıldı. Bu işlem, 3. basamak olan 'preprocessing' alt başlığında gerçekleştirildi. Uygun formatta hazırlanan veriler bu basamağa yüklendi. Her kişinin kendi fNIRS kaydına uygun 4'er dakikalık zaman diliminin sınırları belirtildikten sonra band pass aralığı IIR (Infinite Impulse Response) 0.08-0.3 Hz seçildi (solunum, kardiyak salınımlar gibi fizyolojik artefaktlardan alınan dataların etkilenmemesi için bu band pass aralığı seçildi).

Ön işleme basamağından sonra yer alan analiz basamağı: 'Individual level analysis' sekmesi. Bu analiz basamağının alt başlıkları vardır. Çalışmamızda fonksiyonel bağlantıyı analiz edebilmek adına 'functional connectivity matrix' alt başlığında analiz gerçekleştirildi.

Her katılımcının fonksiyonel bağlantı analiz sonuçları çıktıktan sonra, öncelikle iki hemisferde de konumlanmış birbirine paralel kanalların fonksiyonel bağlantı çıktıklarına istatistiksel analiz uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkan paralel kanalların her birine, bulunduğu hemisferdeki intrahemisferik komşuluğu bulunan diğer kanallar ile olan fonksiyonel bağlantı analiz çıktıklarına istatistiksel analiz uygulandı.

5.5 Görüntüleme Öncesi Uygulanan Testler

5.5.1 Edinburgh El Tercih Testi

İnsanlarda gözlenen en belirgin davranışsal asimetri el kullanım tercihidir. Bununla birlikte, elin motor kontrolü fonksiyonel olarak lateralizedir. (97) Edinburgh El Tercih Testi, nöropsikolojik ve diğer klinik çalışmalarda el tercihinin belirlemek amacıyla oluşturulmuş kantitatif bir ölçektir. (6) En yüksek puan 100 olacak şekilde; el, ayak ve göz dominansını ölçen sorulara verilen her zaman sol, genellikle sol, her

iki el eşit derecede, genellikle sağ ve her zaman sağ yanıtlarının puanlanması ile hesaplanır. (98)

5.6 İstatiksel Analiz

fNIRS verilerini SPSS ile istatistiksel analizinde; Katılımcıların el kullanım tercihleri normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için normal dağılım testi uygulandı. Alzheimer ve kontrol grupları arasındaki farkı ortaya koymak için bağımsız örneklem t-test (independent sample t-test) uygulandı. İki grup arasında her bir kanal çifti için yapılan interhemisferik fonksiyonel bağlantı analiz sonuçlarına bağımsız örneklem t-test (independent sample t-test) yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) çıkan kanal çiftlerinin, sağ ve sol hemisferler için ayrı ayrı intrahemisferik komşuluklarıyla fonksiyonel bağlantı analiz sonuçlarına eşleştirilmiş örneklem t-test (paired sample t-test) uygulandı. Gruplar arası intrahemisferik fonksiyonel bağlantı farkını görmek için bağımsız örneklem t-test (independent sample t-test) yapıldı. Anlamlılık düzeyleri $p<0.05$ olarak belirlendi.

6. BULGULAR

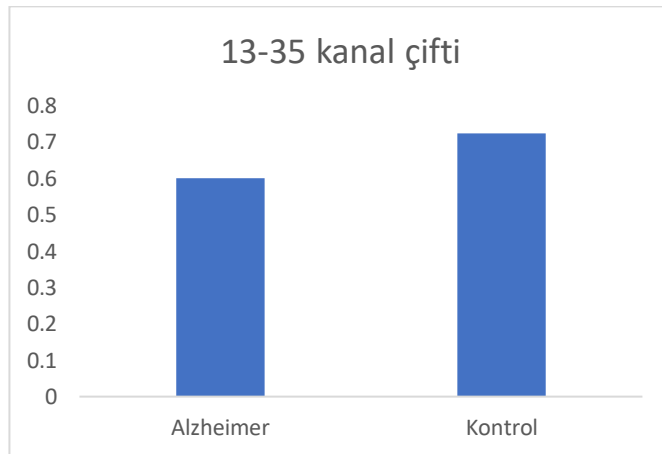
Çalışmaya dahil edilen Alzheimer ve kontrol grupları, MATLAB tabanlı NIRS-KIT araç kutusu ile elde edilen, iki grup arasındaki 24 fNIRS kanal çiftine ait ‘functional connectivity’ yani fonksiyonel bağlantı analiz çıktıları, bağımsız örneklem t-test istatistiksel analizine tabii tutuldu. İstatistiksel analiz sonuçları gözler açık ve kapalı olmak üzere gruplandırıldı.

6.1 Göz Açık Dinlenim Durumu Bulguları

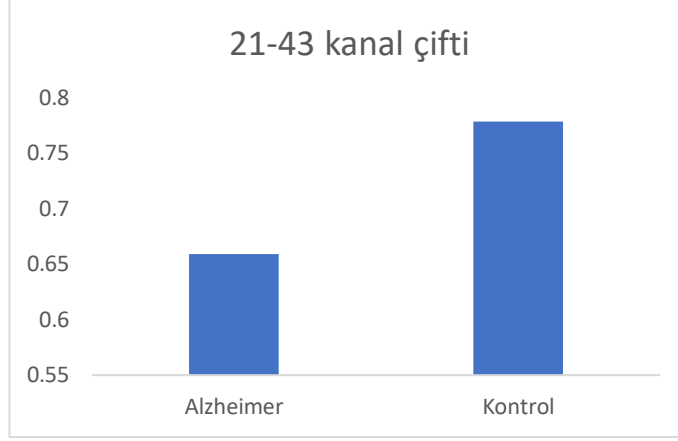
Gözler açıkken dinlenim durumunda kaydedilen fNIRS kayıtlarındaki katılımcılar arasında gözlenen süre farkları ve çekim sırasında gözlenen artefakt sebebi ile Alzheimer grubundaki 20 veriden 6’sı elenmiş ve 14 katılımcının; kontrol grubundaki 20 kişinin verisinden ise 4’ü elenmiş olup 16 katılımcının gözler açık dinlenim kaydının fonksiyonel bağlantı analizi gerçekleştirildi ve istatistiksel sonuçları raporlandı.

Tablo 6.1.1: Birbirine Paralel Olarak Yerleştirilmiş Kanal Çiftlerinin Gözler Açıkken Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması

Gözler açık Kanal çiftleri	Grup	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
21-43	Alzheimer	0,6593	0,027
	Kontrol	0,7787	
13-35	Alzheimer	0,5991	0,06*
	Kontrol	0,7226	



Şekil 6.1.1: Dinlenim Durumunda Gözler Açıkken 13-35 Numaralı Paralel Kanal Çiftinin Alzheimer Ve Kontrol Grubuna Ait Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Grafiği.



Şekil 6.1.2: Dinlenim Durumunda Gözler Açıkken 21-43 Numaralı Paralel Kanal Çiftinin Alzheimer Ve Kontrol Grubuna Ait Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Grafiği.

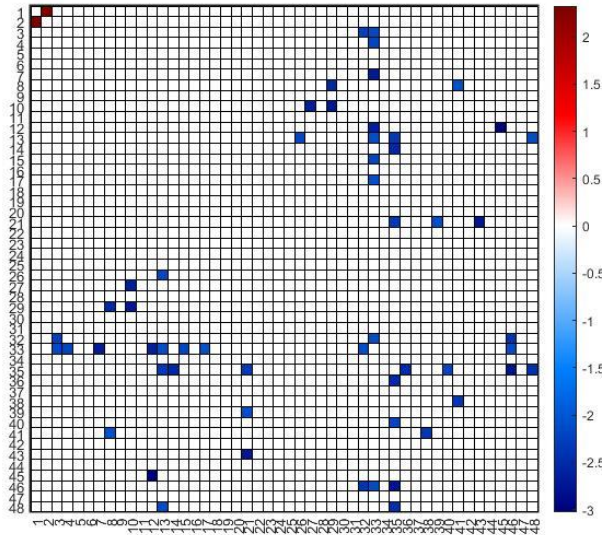
Gözler açık iken 21-43 numaralı kanallarda fonksiyonel bağlantı analiz çıktılarının istatistiksel sonuçlarında iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu $t(28) = -2.340$, $p < 0.05$. 13-35 numaralı kanallarda fonksiyonel bağlantı analiz çıktılarının istatistiksel sonuçlarında iki grup arasında anlamlı fark çıkmamakla birlikte anlamlı sonuç değerine yakın sonuç elde edilmiştir $p < 0,06$ (Tablo 6.1.1).

Tablo 6.1.2: Birbirine Paralel Olarak Yerleştirilmiş Kanal Çiftlerinin Gözler Açıkken Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması

Gözler açık Kanal çiftleri	Grup	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
1-23	Alzheimer	0,4256	0,106
	Kontrol	0,5856	
2-24	Alzheimer	0,4458	0,577
	Kontrol	0,3867	
3-25	Alzheimer	0,5329	0,984
	Kontrol	0,5344	
4-26	Alzheimer	0,6223	0,898
	Kontrol	0,6131	
5-27	Alzheimer	0,5268	0,480
	Kontrol	0,5882	
6-29	Alzheimer	0,5421	0,139
	Kontrol	0,6553	
7-28	Alzheimer	0,4257	0,119

	Kontrol	0,5737	
8-30	Alzheimer	0,5350	0,322
	Kontrol	0,6094	
9-31	Alzheimer	0,5256	0,858
	Kontrol	0,5087	
10-32	Alzheimer	0,5284	0,494
	Kontrol	0,4568	
11-33	Alzheimer	0,5204	0,960
	Kontrol	0,5245	
12-34	Alzheimer	0,6419	0,602
	Kontrol	0,6760	
14-36	Alzheimer	0,6160	0,143
	Kontrol	0,7268	
15-37	Alzheimer	6.555.311	0,920
	Kontrol	6.619.201	
16-39	Alzheimer	0,6333	0,374
	Kontrol	0,6929	
17-38	Alzheimer	0,5493	0,473
	Kontrol	0,6032	
18-40	Alzheimer	0,6252	0,451
	Kontrol	0,6795	
19-41	Alzheimer	0,5650	0,436
	Kontrol	0,6339	
20-42	Alzheimer	0,6266	0,396
	Kontrol	0,6869	
22-44	Alzheimer	0,6423	0,944
	Kontrol	0,6345	
45-47	Alzheimer	0,6559	0,466
	Kontrol	0,7061	
46-48	Alzheimer	0,7390	0,916
	Kontrol	0,7326	

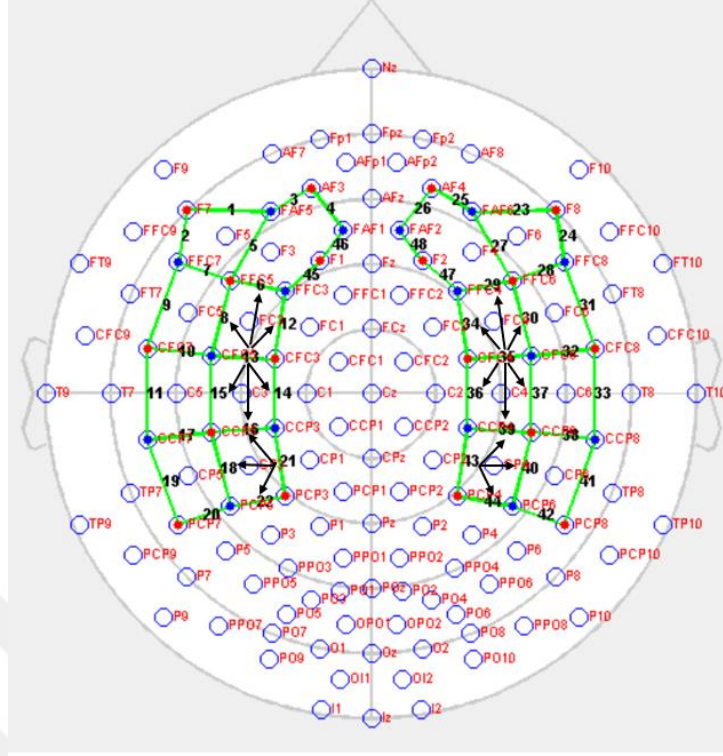
Gözler açık iken anlamlı farklılık gözlenmeyen 22 kanal çiftinin istatistiksel sonuçları şu şekildedir; 1-23 numaralı kanallarda ($t(28) = -1,602$, $p>0.05$), 2-24 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,585$, $p>0.05$), 3-25 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,021$, $p>0.05$), 4-26 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,130$, $p>0.05$), 5-27 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,696$, $p>0.05$), 6-29 numaralı kanallarda ($t(28) = -1,494$, $p>0.05$), 7-28 numaralı kanallarda ($t(28) = -1,565$, $p>0.05$), 8-30 numaralı kanallarda ($t(28) = -1,010$, $p>0.05$), 9-31 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,186$, $p>0.05$), 10-32 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,725$, $p>0.05$), 11-33 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,050$, $p>0.05$), 12-34 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,529$, $p>0.05$), 14-36 numaralı kanallarda ($t(28) = -1,489$, $p>0.05$), 15-37 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,224$, $p>0.05$), 16-39 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,907$, $p>0.05$), 17-38 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,711$, $p>0.05$), 18-40 numaralı kanallarda ($t(28) = -1,765$, $p>0.05$), 19-41 numaralı kanallarda ($t(28) = 0,805$, $p>0.05$), 20-42 numaralı kanallarda ($t(28) = -1,852$, $p>0.05$), 22-44 numaralı kanallarda ($t(28) = 0,073$, $p>0.05$), 45-47 numaralı kanallarda ($t(28) = -0,732$, $p>0.05$), 46-48 numaralı kanallarda ($t(28) = 0,105$, $p>0.05$) iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı $p<0,05$ (Tablo 6.1.2).



Şekil 6.1.3: Gözler Açıkken, Fırırs Kanallarının Bulunduğu Beyin Bölgelerindeki Fonksiyonel Bağlantının İki Grup Arasında Karşılaştırılmasının Matriks Görüntüsü.

Şekil 6.1.3'te yer alan matris görüntüsü, fNIRS kanallarının bulunduğu beyin bölgelerindeki fonksiyonel bağlantının Alzheimer ve kontrol grubu arasındaki farklılıkları göstermektedir. Bu şekilde, çok sayıda kanalın ilişkisi matris görüntüsünde yer almaktadır. Hemisferik asimetriyi incelemek adına bizim çalışmamızda öncelikle interhemisferik paralel kanalların fonksiyonel bağlantısı incelenmiş olup bu şekilde 13-35 ve 21-43 numaralı kanalları ifade eden bloklara odaklanıldı.

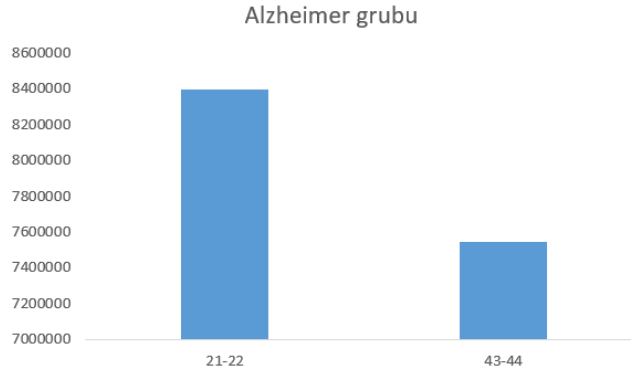
İki grup arasındaki paralel kanalların fonksiyonel bağlantı analiz çıktılarının istatistiksel analizinde, gözler açıkken anlamlı fark bulunan 21-43 numaralı kanalların ve anlamlı farka yakın sonuç elde edilen 13-35 numaralı kanalların her birinin intrahemisferik komşulukları belirlenmiş olup fonksiyonel bağlantı analizleri yapıldı ve istatistiksel sonuçları bulundu. 13-35 ve 21-43 numaralı paralel kanalların, sol hemisferde bulunan kanalları 13 ve 21 numaralı kanallar iken sağ hemisferdeki kanallar 35 ve 43 numaralı kanallardır. 13 numaralı kanalın intrahemisferik komşuları 6, 8, 12, 14, 15, 16 numaralı kanallar; 35 numaralı kanalın intrahemisferik komşuları ise 29, 30, 34, 36, 37, 39 numaralı kanallar olarak belirlendi. Yeni kanal çiftleri sağ ve sol hemisferlerde birbirine paralel olacak şekilde belirlendi. Analiz edilen yeni kanal çiftleri şu şekilde oldu: 13-12 ile 35-34, 13-6 ile 35-29, 13-8 ile 35-30, 13-14 ile 35-36, 13-16 ile 35-37, 13-15 ile 35-37, 21-16 ile 43-39, 21-18 ile 43-40, 21-22 ile 43-44 (Şekil 6.1.4).



Şekil 6.1.4: Gruplar Arası İnterhemisferik Paralel Kanal Çiftleri Arasında Anlamlı Farklılık Bulunan Kanalların İntrahemisferik Komşuluklarının Gösterimi.

Tablo 6.1.3: Alzheimer Grubunda, Gözler Açıkken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması

Göz açık Grup	Kanal çiftleri	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
Alzheimer	21-22	0,8396	0,049
	43-44	0,7545	



Şekil 6.1.5: Alzheimer Grubunda, Dinlenme Durumunda Gözler Açıkken 21-22 ve 43-44 Numaralı Komşu Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Grafiği.

Gözler açıkken, 13,35,21,43 numaralı kanalların belirlenen komşuluklarıyla olan fonksiyonel bağlantı analizi sonuçları, sağ ve sol hemisferler arası farkı ortaya koymak ve yeni paralel kanal çiftlerinin ilişkisini belirlemek için yapılan eşleştirilmiş örneklem t-test (paired samples t-test) sonuçlarına göre; Alzheimer grubunda, 21-22 ile 43-44 numaralı kanal çifti arasında anlamlı fark bulundu $t(13)= 2,174$, $p<0.05$ (Tablo 6.1.3).

Tablo 6.1.4: Alzheimer Grubunda, Gözler Açıkken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması

Göz açık Grup	Kanal çiftleri	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
Alzheimer	13-6	0,5533	0,590
	35-29	0,5901	
Alzheimer	13-12	0,7472	0,698
	35-34	0,7364	
Alzheimer	13-8	0,6548	0,146
	35-30	0,7494	
Alzheimer	13-14	0,7682	0,682
	35-36	0,7563	
Alzheimer	13-16	0,6566	0,349
	35-39	0,7416	
Alzheimer	13-15	0,7322	0,208
	35-37	0,8018	
Alzheimer	21-16	0,8269	0,431
	43-39	0,7941	
Alzheimer	21-18	0,7520	0,777
	43-40	0,7408	

Alzheimer grubunda, 13-6 ile 35-29 numaralı kanallar arasında $t(13)= -0,552$, $p>0,05$; 13-12 ile 35-34 numaralı kanallar arasında $t(13)= 0,400$, $p>0,05$; 13-8 ile 35-30 numaralı kanallar arasında $t(13)= -1,547$, $p>0,05$; 13-14 ile 35-36 numaralı kanallar arasında $t(13)= 0,419$, $p>0,05$; 13-16 ile 35-39 numaralı kanallar arasında $t(13)= -0,929$, $p>0,05$; 13-15 ile 35-37 numaralı kanallar arasında $t(13)= -1,281$, $p>0,05$; 21-

16 ile 43-39 numaralı kanallar arasında $t(13)= 0,813$, $p>0,05$; 21-18 ile 43-40 numaralı kanallar arasında $t(13)= 0,247$, $p>0,05$; 21-22 ile 43-44 numaralı kanallar arasında $t(13)= 2,174$, $p>0,05$ istatistiksel sonuçları bulundu. Bu kanal çiftlerinde, iki hemisfer arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.1.4).

Tablo 6.1.5: Kontrol Grubunda, Gözler Açıkken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması

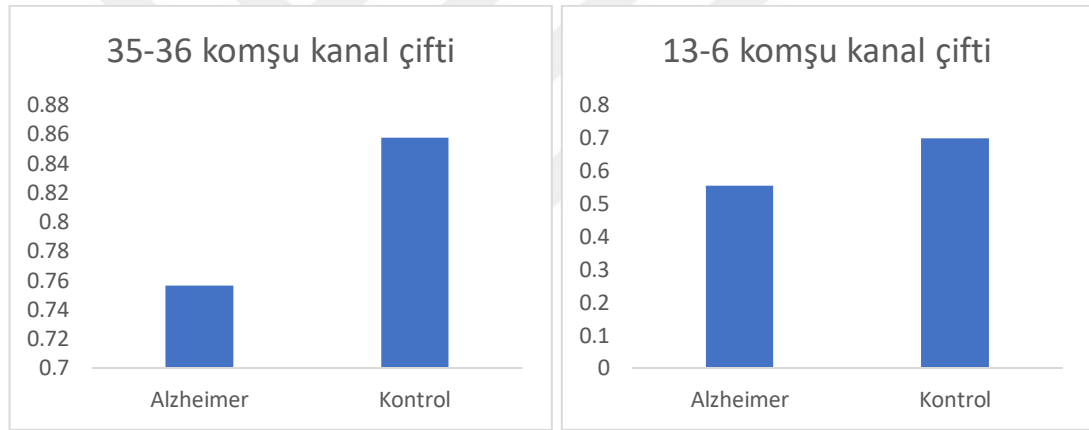
Göz açık Grup	Kanal çiftleri	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
Kontrol	13-6	0,6980	0,065
	35-29	0,6060	
Kontrol	13-8	0,7368	0,611
	35-30	0,7172	
Kontrol	13-12	0,8014	0,346
	35-34	0,7514	
Kontrol	13-14	0,8462	0,659
	35-36	0,8576	
Kontrol	13-15	0,8513	0,796
	35-37	0,8451	
Kontrol	13-16	0,8030	0,947
	35-39	0,8052	
Kontrol	21-16	0,8375	0,537
	43-39	0,8537	
Kontrol	21-18	0,7737	0,165
	43-40	0,7181	
Kontrol	21-22	0,8478	0,081
	43-44	0,7761	

Kontrol grubunda, iki hemisfer arasında anlamlı farklılık bulunmadı: 13-12 ile 35-34 numaralı kanallar arasında $t(16)= 0,972$, $p>0,05$, 13-6 ile 35-29 numaralı kanallar arasında $t(16)= 1,073$, $p>0,05$, 13-8 ile 35-30 numaralı kanallar arasında $t(16)= 0,520$, $p>0,05$, 13-14 ile 35-36 numaralı kanallar arasında $t(16)= -0,450$, $p>0,05$, 13-16 ile 35-39 numaralı kanallar arasında $t(16)= -0,067$, $p>0,05$, 13-15 ile

35-37 numaralı kanallar arasında $t(16)= 0,264$, $p>0,05$, 21-16 ile 43-39 numaralı kanallar arasında $t(16)= -0,632$, $p>0,05$, 21-18 ile 43-40 numaralı kanallar arasında $t(16)= 1,460$, $p>0,05$, 21-22 ile 43-44 numaralı kanallar arasında $t(16)= 1,780$, $p>0,05$ istatistiksel sonuçları bulundu (Tablo 6.1.5).

Tablo 6.1.6: Gözler Açıkken, Intrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Grubunda Karşılaştırması

Gözler açık Kanal çiftleri	Grup	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
35-36	Alzheimer	0,7563	0,026
	Kontrol	0,8576	
13-6	Alzheimer	0,5533	0,037
	Kontrol	0,6980	



Şekil 6.1.6: 35-36 ve 13-6 Komşu Kanal Çiftinin Fonksiyonel Bağlantı Analizi Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Alzheimer ve Kontrol Grubundaki karşılaştırılmasının Grafiği.

Gruplar arası intrahemisferik fonksiyonel bağlantı farkını belirlemek için yapılan bağımsız örneklem t-test (independent sample t-test) sonuçlarına göre; gözler açıkken, 35-36 numaralı kanal çifti ve 13-6 numaralı kanal çifti iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu $t(28)= -2,346$, $p<0,05$, 13-6 numaralı kanal çifti $t(28)= -1,296$, $p>0,05$; (Tablo 6.1.6).

Tablo 6.1.7: Gözler Açıkken, Intrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Grubunda Karşılaştırması

Gözler açık Kanal çiftleri	Grup	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
13-8	Alzheimer	0,6548	0,276
	Kontrol	0,7368	
13-12	Alzheimer	0,7472	0,395
	Kontrol	0,8014	
13-14	Alzheimer	0,7682	0,148
	Kontrol	0,8462	
13-15	Alzheimer	0,7322	0,062
	Kontrol	0,8513	
13-16	Alzheimer	0,6566	0,115
	Kontrol	0,8030	
35-29	Alzheimer	0,5901	0,814
	Kontrol	0,6060	
35-30	Alzheimer	0,7494	0,590
	Kontrol	0,7172	
35-34	Alzheimer	0,7364	0,837
	Kontrol	0,7514	
35-37	Alzheimer	0,8018	0,216
	Kontrol	0,8451	
35-39	Alzheimer	0,7416	0,182
	Kontrol	0,8052	
21-16	Alzheimer	0,8269	0,794
	Kontrol	0,8375	
21-18	Alzheimer	0,7520	0,666
	Kontrol	0,7737	
21-22	Alzheimer	0,8394	0,865
	Kontrol	0,8478	
43-39	Alzheimer	0,7941	0,162
	Kontrol	0,8537	
43-40	Alzheimer	0,7408	0,702
	Kontrol	0,7181	
43-44	Alzheimer	0,7545	0,728
	Kontrol	0,7761	

Gruplar arası intrahemisferik fonksiyonel bağlantı farkını belirlemek için yapılan bağımsız örneklem t-test (independent sample t-test) sonuçlarına göre gözler açıkken; 13-8 numaralı kanal çifti $t(28) = -1,175$, $p > 0,05$; 13-12 numaralı kanal çifti $t(28) = -0,864$, $p > 0,05$; 13-14 numaralı kanal çifti $t(28) = -1,574$, $p > 0,05$; 13-15

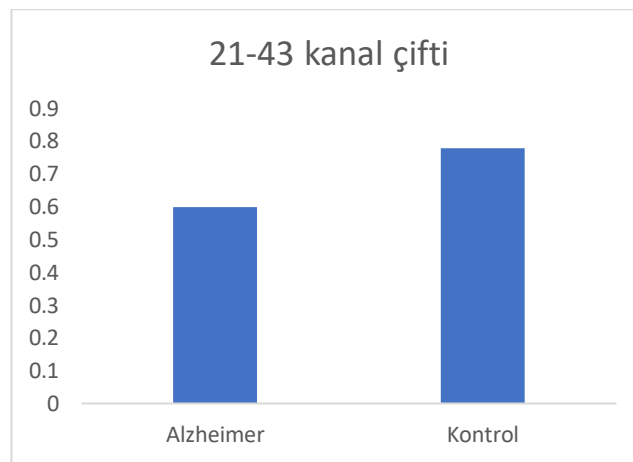
numaralı kanal çifti $t(28) = -1,903$, $p > 0,05$; 13-16 numaralı kanal çifti $t(28) = -1,650$, $p > 0,05$; 35-29 numaralı kanal çifti $t(28) = -0,243$, $p > 0,05$; 35-30 numaralı kanal çifti $t(28) = 0,545$, $p > 0,05$; 35-34 numaralı kanal çifti $t(28) = -0,208$, $p > 0,05$; 35-37 numaralı kanal çifti $t(28) = -1,261$, $p > 0,05$; 35-39 numaralı kanal çifti $t(28) = -1,366$, $p > 0,05$; 21-16 numaralı kanal çifti $t(28) = -0,263$, $p > 0,05$; 21-18 numaralı kanal çifti $t(28) = -0,459$, $p > 0,05$; 21-22 numaralı kanal çifti $t(28) = -0,171$, $p > 0,05$; 43-39 numaralı kanal çifti $t(28) = -1,438$, $p > 0,05$; 43-40 numaralı kanal çifti $t(28) = 0,382$, $p > 0,05$; 43-44 numaralı kanal çifti $t(28) = -0,025$, $p > 0,05$ istatistiksel sonuçlarına sahip olup iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 6.1.7).

6.2 Göz Kapalı Dinlenme Durumu Bulguları

Gözler kapalı iken alınan fNIRS kayıtlarından yetersiz süre, verilerin gürültü, hareket gibi artefaktlarla etkilenimi sonucu 20 kişilik Alzheimer grubundan 13 kişinin, 20 kişilik kontrol grubundan 14 kişinin fonksiyonel bağlantı analizine istatistiksel sonuçları raporlandı.

Tablo 6.2.1: Birbirine Paralel Olarak Yerleştirilmiş Kanal Çiftlerinin Gözler Kapalıyken Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması

Gözler kapalı Kanal çiftleri	Grup	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
21-43	Alzheimer	0,5991	0,015
	Kontrol	0,7777	



Şekil 6.2.1: Dinlenme Durumunda Gözler Kapalıyken 21-43 Numaralı Paralel Kanal Çiftinin Alzheimer ve Kontrol Grubuna Ait Fonksiyonel Bağlantı Korelasyon Değerlerinin Grafiği.

Gözler kapalı iken 21-43 numaralı kanalda fonksiyonel bağlantı analiz çıktılarının istatistiksel sonuçlarında iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu $t(21.8) = -2.595, p < 0.05$ (Tablo 6.2.1)

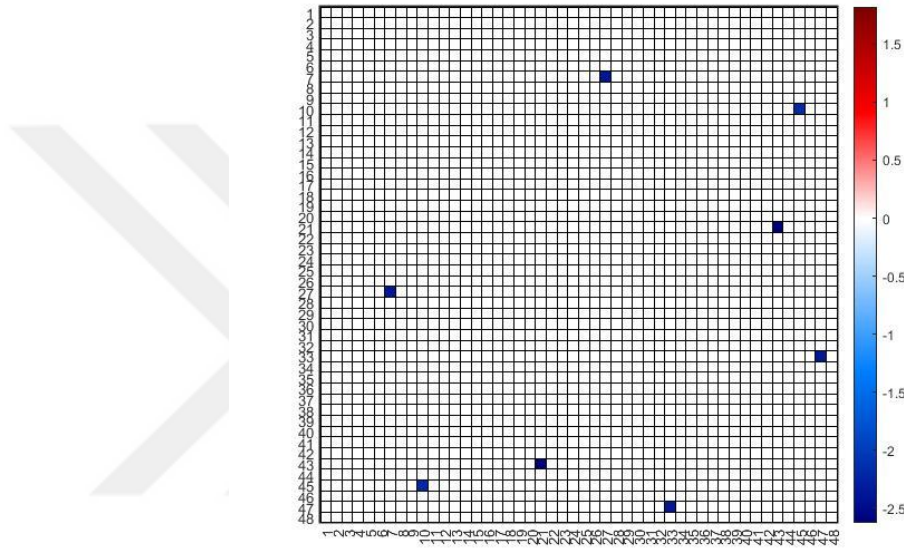
Tablo 6.2.2: Birbirine Paralel Olarak Yerleştirilmiş Kanal Çiftlerinin Gözler Kapalıyken Fonksiyonel Bağlantılarının Alzheimer Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırması

Gözler kapalı Kanal çiftleri	Grup	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
1-23	Alzheimer	0,4382	0,210
	Kontrol	0,5620	
2-24	Alzheimer	0,5338	0,143
	Kontrol	0,4154	
3-25	Alzheimer	0,5915	0,498
	Kontrol	0,6406	
4-26	Alzheimer	0,6372	0,714
	Kontrol	0,6646	
5-27	Alzheimer	0,5367	0,295
	Kontrol	0,6170	
6-29	Alzheimer	0,5969	0,690
	Kontrol	0,6265	
7-28	Alzheimer	0,3999	0,555
	Kontrol	0,4708	
8-30	Alzheimer	0,5322	0,463
	Kontrol	0,5852	
9-31	Alzheimer	0,4632	0,657
	Kontrol	0,4929	
10-32	Alzheimer	0,5215	0,458
	Kontrol	0,4390	
11-33	Alzheimer	0,4782	0,409
	Kontrol	0,5340	
12-34	Alzheimer	0,6001	0,997
	Kontrol	0,6560	
13-35	Alzheimer	0,6073	0,510

	Kontrol	0,6577	
14-36	Alzheimer	0,6436	0,365
	Kontrol	0,7165	
15-37	Alzheimer	0,6191	0,483
	Kontrol	0,6683	
16-39	Alzheimer	0,6275	0,358
	Kontrol	0,6951	
17-38	Alzheimer	0,5316	0,323
	Kontrol	0,6038	
18-40	Alzheimer	0,6357	0,904
	Kontrol	0,6188	
19-41	Alzheimer	0,5835	0,793
	Kontrol	0,5616	
20-42	Alzheimer	0,6484	0,542
	Kontrol	0,5771	
22-44	Alzheimer	0,5980	0,309
	Kontrol	0,6948	
45-47	Alzheimer	0,6270	0,564
	Kontrol	0,6781	
46-48	Alzheimer	0,6885	0,591
	Kontrol	0,7363	

Gözler kapalı iken kalan 23 kanal çiftinin istatistiksel sonuçlarında; 1-23 numaralı kanallarda ($t(25) = -1,302$, $p > 0.05$), 2-24 numaralı kanallarda ($t(25) = 1,508$, $p > 0.05$), 3-25 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.689$, $p > 0.05$), 4-26 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.372$, $p > 0.05$), 5-27 numaralı kanallarda ($t(25) = -1.070$, $p > 0.05$), 6-29 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.403$, $p > 0.05$), 7-28 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.602$, $p > 0.05$), 8-30 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.750$, $p > 0.05$), 9-31 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.449$, $p > 0.05$), 10-32 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.755$, $p > 0.05$), 11-33 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.829$, $p > 0.05$), 12-34 numaralı kanallarda ($t(25) = 0.668$, $p > 0.05$), 13-35 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.613$, $p > 0.05$), 14-36 numaralı

kanallarda ($t(25) = -0.923, p>0.05$), 15-37 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.712, p>0.05$), 16-39 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.944, p>0.05$), 17-38 numaralı kanallarda ($t(25) = -1.009, p>0.05$), 18-40 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.123, p>0.05$), 19-41 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.262, p>0.05$), 20-42 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.612, p>0.05$), 22-44 numaralı kanallarda ($t(25) = -1.031, p>0.05$), 45-47 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.588, p>0.05$), 46-48 numaralı kanallarda ($t(25) = -0.544, p>0.05$) iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.2.2).



Şekil 6.2.2: Gözler Kapalıyken, Fnirs Kanallarının Bulunduğu Beyin Bölgelerindeki Fonksiyonel Bağlantının İki Grup Arasında Karşılaştırılmasının Matriks Görüntüsü.

Şekil 6.2.2’de yer alan matriks görüntüsü, fNIRS kanallarının bulunduğu beyin bölgelerindeki fonksiyonel bağlantının Alzheimer ve kontrol grubu arasındaki farklılıkları göstermektedir. Bu şekilde, birden fazla kanalın ilişkisi matriks görüntüsünde yer almaktadır. Hemisferik asimetriyi incelemek adına bizim çalışmamızda öncelikle interhemisferik paralel kanalların fonksiyonel bağlantısı incelenmiş olup bu şekilde 21-43 numaralı kanalları ifade eden bloklara odaklanıldı.

İki grup arasındaki paralel kanalların fonksiyonel bağlantı analiz çıktılarının istatistiksel analizinde, gözler kapalıyken anlamlı fark bulunan 21-43 numaralı kanalın her birinin intrahemisferik komşulukları belirlenmiş olup fonksiyonel bağlantı

analizleri yapılmıştır ve istatistiksel sonuçları bulundu. Sol hemisferde 21, sağ hemisferde 43 numaralı kanal yer almaktadır. 21 numaralı kanalın intrahemisferik komşuları 16,18,22 numaralı kanallarken; 43 numaralı kanalın intrahemisferik komşuları 39,40,44 numaralı kanallardır. Yeni kanal çiftleri sağ ve sol hemisferlerde birbirine paralel olacak şekilde belirlendi. Analiz edilen yeni kanal çiftleri şu şekilde oldu: 21-16 ile 43-39, 21-18 ile 43-40, 21-22 ile 43-44 (bkz. Şekil 6.1.4).

Tablo 6.2.3: Alzheimer Grubunda, Gözler Kapalıyken Grup İçi İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması

Göz kapalı Grup	Kanal çiftleri	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
Alzheimer	21-16	0,8445	0,434
	43-39	0,7993	
Alzheimer	21-18	0,7341	0,508
	43-40	0,7094	
Alzheimer	21-22	0,8128	0,167
	43-44	0,7412	
Kontrol	21-16	0,8530	0,809
	43-39	0,8473	
Kontrol	21-18	0,7503	0,938
	43-40	0,7465	
Kontrol	21-22	0,8546	0,657
	43-44	0,8399	

Gözler kapalıyken, 21 ve 43 numaralı kanalların belirlenen komşuluklarıyla olan fonksiyonel bağlantı analizi sonuçları, sağ ve sol hemisferler arası farkı ortaya koymak ve yeni paralel kanal çiftlerinin ilişkisini belirlemek için yapılan eşleştirilmiş örneklem t-test (paired samples t-test) sonuçlarına göre Alzheimer grubunda; 21-16 ile 43-39 numaralı kanallar arasında $t(12)= 0,809$, $p>0.05$; 21-18 ile 43-40 numaralı kanallar arasında $t(12)= 1,106$, $p>0,05$; 21-22 ile 43-44 numaralı kanallar arasında $t(12)= 1,470$, $p>0,05$ istatistiksel sonuçları bulundu. Kontrol grubunda; 21-16 ile 43-39 numaralı kanallar arasında $t(13)= 0,247$, $p>0.05$; 21-18 ile 43-40 numaralı kanallar

arasında $t(13) = 0,079$, $p > 0,05$; 21-22 ile 43-44 numaralı kanallar arasında $t(13) = 0,454$, $p > 0,05$ istatistiksel sonuçları bulundu. Alzheimer ve kontrol grubunda hemisferler arası belirlenen kanallar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 6.2.3).

Tablo 6.2.4: Alzheimer Grubunda, Gözler Kapalıyken İki Grup Arasında İntrahemisferik Kanal Çiftlerinin Fonksiyonel Bağlantılarının Karşılaştırması

Gözler kapalı Kanal çiftleri	Grup	Fonksiyonel bağlantı	p değeri
21-16	Alzheimer	0,8445	0,821
	Kontrol	0,8530	
21-18	Alzheimer	0,7341	0,830
	Kontrol	0,7503	
21-22	Alzheimer	0,8128	0,411
	Kontrol	0,8546	
43-39	Alzheimer	0,7993	0,396
	Kontrol	0,8473	
43-40	Alzheimer	0,7094	0,513
	Kontrol	0,7465	
43-44	Alzheimer	0,7412	0,064
	Kontrol	0,8399	

Gruplar arası intrahemisferik fonksiyonel bağlantı farkını belirlemek için yapılan bağımsız örneklem t-test (independent sample t-test) sonuçlarına göre gözler kapalıyken; 21-16 numaralı kanal çifti $t(25) = -0,226$, $p > 0,05$; 21-18 numaralı kanal çifti $t(25) = -0,217$, $p > 0,05$; 21-22 numaralı kanal çifti $t(25) = -0,836$, $p > 0,05$; 43-39 numaralı kanal çifti $t(25) = -0,861$, $p > 0,05$; 43-40 numaralı kanal çifti $t(25) = -0,928$, $p > 0,05$; 43-44 numaralı kanal çifti $t(25) = -1,937$, $p > 0,05$ istatistiksel sonuçlarına sahip olup iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 6.2.4).

7. TARTIŞMA

Hemisferik asimetriler, insan beyninin sağ ve sol hemisferlerinin aynı olmadığına göstergesidir. İnsan beyninde, anatomik olarak hemisferik asimetri olmasının yanı sıra fonksiyonel hemisferik asimetriler olarak adlandırılan, nispi fonksiyonel farklılıklar çeşitli bilişsel işlevler için gözlenmiştir (99). Örneğin, sol hemisferin dil ile ilişkili işlevlerle birlikte analitik ve mantıksal işlevlerle ilgili olduğu, sağ hemisferin ise görsel-uzaysal, sezgisel ve duysal görevler gibi sözel olmayan işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Fonksiyonel hemisferik asimetri terimi yerine fonksiyonel lateralizasyon terimini kullanmak da mümkündür (101).

Gelişmekte olan bir beyin görüntüleme tekniği olarak, fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopisi (fNIRS), insan beyninin fonksiyonel organizasyonunu incelemek için ilgi çekmektedir (102). Bu nörogörüntüleme yöntemi beyin aktivitesi tarafından uyarılan hemodinamik tepkileri invaziv olmayan bir şekilde izlemek ve kan akışında oksijenli hemoglobin (oksi-Hb) ve oksijeni giderilmiş hemoglobinin (deoksi-Hb) iki kromoforunda kantitatif konsantrasyon değişiklikleri elde etmek için yakın kızılötesi spektrumda (670-900 nm) ışık kullanır. fNIRS yöntemi sadece bilişsel etkileşim sırasında fokal beyin aktivasyonunu lokalize etmek için değil, aynı zamanda dinlenme durumu sırasında spontan beyin aktivitesinin fonksiyonel bağlantısını haritalamak için de kullanılmaktadır (103).

Bu çalışmada dinlenme durumundaki 20 Alzheimer tanısı almış ve 20 sağlıklı yaşlı katılımcıların, önceden alınmış fNIRS kayıtları fonksiyonel bağlantı analizine tabii tutuldu. Fonksiyonel bağlantı analizleri temporoparietal bölge ve inferior frontal bölgelerde paralel olarak yerleştirilen fNIRS optodları arasında gerçekleştirildi. İlk olarak iki hemisferde birbirinin homoloğu olan kanal çiftleri arasındaki interhemisferik fonksiyonel bağlantı ilişkisi incelendi. Daha sonra istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan her bir kanal çiftindeki kanalların aynı hemisferde bağlantıda olduğu yakın kanallar ile olan intrahemisferik fonksiyonel bağlantı ilişkisi incelendi.

Cabeza, Grady ve ark. bilişsel işlevler sırasında, örneğin belli kelime çiftlerini (ebeveyn-piyano) kodlama ve sonrasında hatırlama görevlerinde, genç yetişkinlerdeki PFC aktivitesinin kodlama sırasında sol hemisfere lateralize ve hatırlama sırasında sağ hemisfere lateralize olduğunu göstermişlerdir. Tersine, yaşlı yetişkinler kodlama sırasında daha az PFC aktivitesi ve hatırlama sırasında iki taraflı bir PFC aktivitesi modeli sergilemişlerdi. Bu durumda, hatırlama sırasındaki PFC aktivitesi, genç yetişkinlerde sağ lateralize iken, yaşlı yetişkinlerde iki taraflı olduğunu saptamışlardır (76). Yaklaşık aynı dönemlerde, Bäckman ve ark. ve Madden, Turkington ve ark. birbirlerinden bağımsız çalışmalarda yine benzer sonuçlara ulaşmışlardır; tanıma, hatırlama gibi bilişsel işlevlerde genç yetişkinler sağ PFC de anlamlı aktivite gösterirken, yaşlı yetişkinlerde çift taraflı PFC aktivitesi gösterdiğini saptamışlardır (77,104). Cabeza R. hemisferik asimetrideki yaşla birlikte olan bu azalmayı HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) modeli olarak tanımlamış ve kanıtlarla desteklemiştir. Ayrıca, lateralizasyondaki yaşa bağlı azalmalarının bir işlevi olup olmadığı veya belirli bir amaç olmaksızın yaşlanmanın beyin üzerindeki etkilerinin yalnızca bir yan ürünü olup olmadığı hakkında birkaç görüş öne sürülmüştür (5). İlk olarak 1997’de Cabeza, Grady ve ark. lateralizasyondaki yaşa bağlı azalmalarının telafi edici bir rol oynadığı görüşünü öne sürmüşlerdir (76). Bu görüşü destekleyen bir çalışmada, Reuter-Lorenz ve ark. hemisferik asimetride azalma gösteren yaşlı yetişkinlerin verilen görevi daha hızlı yaptığını saptamışlardır (79). Esteves ve ark. tarafından yayımlanan derlemede, telafi görüşü desteklenmiştir ve bilişsel işlev açısından başarılı yaşlanma, asimetric aktivitenin kaybıyla ilişkilendirmişlerdir (105). Bu çalışmada, telafi görüşünü değerlendirebilmek adına sağlıklı yaşlı yetişkinlerle, Alzheimer tanısı almış yaşlı yetişkinlerin hemisferik asimetrieleri incelendi. Eğer telafi görüşü kanıtlarıyla tutarlı sonuç elde edilirse, patolojiyi telafi edebilmek için Alzheimer tanısı almış grupta hemisferik asimetri azalmasının daha fazla olması beklenir.

Li&Lindenberger, hemisferik asimetrinin yaşa bağlı azalmaların, herhangi bir spesifik işlev olmaksızın yaşlanmanın yan ürünü olduğunu ve bilişsel becerilerin yaşa bağlı olarak farklılaşmasının bir sonucu olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir (106). Yani, çocuk gelişimi sırasında şekilsiz bir genel yetenekten bir grup farklı bilişsel yeteneklere doğru kademeli bir evrim olduğu gibi, tam tersi şekilde farklılaşmasıyla

yaşlanmada da kademeli değişiklikler olduğunu ifade eder. Cabeza R. yaşlanmanın beynin anatomik ve fizyolojik bütünlüğü üzerindeki etkilerinin sadece belirli beyin alanlarının işlevini değil, aynı zamanda bu alanlar arasındaki etkileşimleri de etkilemesinin beklendiğini öne sürmüştür. Bu görüş, ağ görüşü (network view) olarak tanımlanmıştır (5). HAROLD modelinin ağ görüşü, yaşlanmanın sadece belirli beyin bölgelerindeki bölgesel beyin aktivitesini değil, aynı zamanda ağ içindeki farklı bölgeler arasındaki etkileşimleri de etkilediğine dair kanıtlarla desteklenmektedir (5,76,107). Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada, genç yetişkinlerde stroop görevi sırasında hemisferik asimetriyi incelemişlerdir. Stroop görevi esnasında alınan NIRS kayıtlarının intrahemisferik fonksiyonel bağlantı analiz sonuçlarında sol hemisferin sağ hemisfere kıyasla daha güçlü aktivasyon sergilediğini bulmuşlardır. NIRS tabanlı fonksiyonel bağlantı analizinin hemisferik asimetriyi tanımladığını saptamışlardır (8). Bu çalışmada sağlıklı yaşlı grup ile Alzheimer grubu arasındaki hemisferik asimetri farklılaşmasını ortaya koymak için ilk basamakta sağ ve sol hemisferler arası interhemisferik fonksiyonel bağlantı incelendi. Fonksiyonel bağlantının incelenmesi yöntemsel olarak ağ görüşü hipotezi ile ve literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak seçilmiştir.

Beynin işlevsel mimarisinde çeşitli bilişsel görevler, dinlenme durumu sırasında da nispeten kararlı olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Çok sayıda fMRI çalışması, dinlenme durumu ağlarının (RSN-Resting State Network) bilişsel olarak ilgili işlevsel ağlardaki etkileşimleri yansıttığını doğrulamıştır. (11,108). Medvedev ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 23 olan 15 katılımcıda dinlenme durumunda hemisferik asimetrinin olup olmadığına fonksiyonel bağlantı yoluyla bakmıştır. Dinlenme durumunda fonksiyonel bağlantının hemisferik asimetriyi gösterdiğini saptamışlardır. Hemisferik asimetri, iyi bilinen bir olgudur ve genellikle belirli davranışsal (duyusal, bilişsel ve motor) görevler bağlamında tartışılmıştır. Hemodinamik karşılığı, genellikle BOLD fMRI ile ölçülen görevler sırasında baskın hemisferin daha fazla aktivasyonudur. Bununla birlikte, fonksiyonel bağlantıyla ilişkili hemisferik asimetri dinlenme durumu ve görev sırasında kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır (11). Ayrıca, literatürdeki dinlenme durumu aktivasyonu üzerine yapılan fNIRS çalışmalarının azlığı dikkat çekmektedir (101). Bu çalışmada;

literatürdeki bu eksiklik göz önüne alınarak, katılımcıların dinlenme durumundaki beyin görüntüleri alınmıştır.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), elektroensefalografi (EEG), manyetoensefalografi (MEG), pozitron emisyon tomografisi (PET), fonksiyonel yakın-kızılötesi (NIR) spektroskopisi (fNIRS) en yaygın olarak kullanılan fonksiyonel nörogörüntüleme modalitelerini temsil eder. Bununla birlikte, fMRI ve fNIRS, nörovasküler eşleşmeye dayanan tek fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleridir (109). fNIRS, diğer nörogörüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında çok sayıda avantaja sahiptir (109). fNIRS, iyonize olmayan, fMRI'ye göre nispeten düşük maliyetli, harekete dayanıklı ve yaşlılar için yatak başı izlemeyi mümkün kılan bir görüntüleme yöntemidir (93). Quaresima ve ark. ile Scholkmann ve ark. insan serebral korteksinin fonksiyonel aktivasyonunun fNIRS, optik topografi, NIR görüntüleme, yaygın optik görüntüleme (DOI) veya dağılık optik tomografi (DOT) aracılığıyla da başarılı bir şekilde araştırılabileceğini kanıtlamışlardır (85,110). fNIRS nörogörüntüleme yönteminin gelecek vadetmesi sebebiyle ve literatürde bahsedilen avantajları göz önünde bulundurularak çalışmamızda bu yöntem tercih edilmiştir.

Benzer çalışmalarda, dinlenme durumundaki beyin görüntü kayıtlarının süresi ortalama 4 ila 8 dakika arasındadır (11,111–114). Bazı çalışmalarda sadece gözler açıkken kayıt alınırken (111,115), bazılarında sadece gözler kapalı kayıt alınmıştır (113,114). Medvedev ve ark. ise hem gözler açık hem kapalı olmak üzere iki durumda alınan kayıtlarda çalışmışlardır. Ayrıca katılımcıların el kullanım tercihleri raporlanmıştır (11). Bizim çalışmamızda da fNIRS kayıtları alınmadan önce Edinburgh El Tercih Envanteri uygulanmıştır. Gözler açık ve kapalı olmak üzere 4'er dakikalık kayıtlar analiz edilmiştir.

Bizim çalışmamızda; gözler açıkken dinlenme durumunda alınan fNIRS kayıtlarının fonksiyonel bağlantı analiz sonuçlarında; 21-43 numaralı kanalların fonksiyonel bağlantısı iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu $p<0,05$. 13-35 numaralı paralel kanalların fonksiyonel bağlantısında anlamlı farka yakın bir sonuç elde edildi $p<0,06$. Elde edilen yakın değer nedeniyle analizlerde 13-35 numaralı kanal çiftine de odaklanılmıştır. Broadmann talairach atlasına göre (100); 13 ve 35 numaralı kanallar premotor korteks, primer motor korteks ve subcentral alanı içeren bölgede;

21 ve 43 numaralı kanallar primer somatosensöriyel korteks, supramarginal gyrus ve Wernicke alanını içeren bölgededir.

Anlamli farklılık bulunan bu kanalların intrahemisferik komşulukları belirlenerek, grup içinde sağ ve sol hemisferin kıyaslanması amaçlandı. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferler arasında, incelenen hiçbir kanal çiftinde anlamlı farklılık çıkmazken, Alzheimer grubunda, 21-22(sol) ve 43-44(sağ) numaralı komşu kanalların bağlantısı, sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı farklılık ortaya çıkardı. fNIRS kanalları tek bir beyin bölgesini ifade etmektense bulunduğu bölge ve yakın çevresini ifade ettiğinden, 21-22 ve 43-44 numaralı kanallar 21 ve 43 numaralı kanallarda olduğu gibi primer somatosensöriyel korteks, supramarginal gyrus ve Wernicke alanını içerir. Ayrıca, grup içi sağ ve sol kıyaslamasının ardından, bu komşuluklarla olan ilişki gruplar arası da değerlendirildi. Sağ tarafta yer alan 35-36 numaralı kanalların iletişimi iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$). Yine fNIRS'ın tek bir noktayı ifade etmemesinden kaynaklı olarak 35-36 numaralı kanallar premotor korteks, primer motor korteks ve subcentral alanı içerir. Gözler kapalıyken, sadece 21-43 numaralı birbirine paralel kanalda anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$).

Agcaoglu ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 600'den fazla katılımcının dinlenme durumundaki lateralizasyonlarını karşılaştırmıştır. Sensorimotor, görsel (gyrus lingualis), dikkatsel (inferior parietal lob, superior parietal lob, medial temporal gyrus) ve frontal (inferior frontal gyrus) ağılarda, yaşlanmayla birlikte bu bölgelerde lateralizasyonda azalma olduğunu bulmuşlardır (100). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar, 21 ve 43 numaralı kanallar somatosensöriyel korteks'i içerdiğinden, Agcaoglu ve ark. tarafından yapılan çalışmayla uyumludur.

Alzheimer ve kontrol grupları arasında, gözler açıkken veya kapalıyken, paralel kanal çiftlerinin fonksiyonel bağlantısında anlamlı farklılık çıkması şu anlama gelmektedir: İki grup arasında anlamlı farklılık bulunan kanal çifti iki gruptan birinde daha fazla ya da daha az birbiriyle iletişindedir. Bu, anlamlı farkı oluşturur. İstatistiksel sonuçlara bakıldığında, fonksiyonel bağlantı korelasyon değerindeki artış kanal çiftleri arasındaki iletişimin artmasını ifade eder. Bu da hemisferik asimetrinin azaldığını gösterir. Bu çalışmada anlamlı fark çıkan kanallarda, Alzheimer grubundaki fonksiyonel bağlantı değeri, kontrol grubundakinden çok daha düşük bulundu. Bu

durumda, Alzheimer grubunda gözler açıkken 13-35 ve 21-43; gözler kapalıyken 21-43 numaralı kanal çiftlerinde daha az interhemisferik fonksiyonel bağlantı mevcuttur. Alzheimer grubuna kıyasla kontrol grubunda, yani sağlıklı yaşlı yetişkinlerde hemisferik asimetri azalması daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da 13 ve 35, 21 ve 43 numaralı kanalların bulunduğu beyin bölgelerinin, kontrol grubunda iki hemisferin birlikte daha fazla iletişim halinde olduğunu gösterir. Sonuçlarımız HAROLD modeliyle tutarlı olup, HAROLD modelinin telafi görüşüyle çelişkilidir (5). Telafi görüşüyle uyumlu sonuçlar elde edileseydi, Alzheimer grubunda hemisferik asimetri azalmasının daha fazla olacağı beklenirdi. Ancak Alzheimer grubunda kontrol grubuna kıyasla hemisferik asimetri artışı saptanmıştır. Sağlıklı yaşlı yetişkinlerde yaşlanmayla birlikte hemisferik asimetri azalması durumunun yaşlanmanın getirdiği bilişsel gerilemeleri telafi edebilmek için olduğu düşünülmektedir. Bulgularımıza göre Alzheimer'lı bireylerde hemisferik asimetri azalması sağlıklı yaşlı yetişkinlere kıyasla daha zayıflamıştır. Bu durum patolojinin telafi edilememesinin ya da bu patolojinin doğrudan bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, HAROLD modeli özellikle PFC bölgesine odaklanmış olsa da bu çalışmamızda PFC dışında hemisferik asimetrinin azaldığı beyin bölgeleri saptanmıştır.

Paralel kanallar arası fonksiyonel bağlantının gruplar arası anlamlı farklılık çıkan kanallarda, grup içi sağ ve sol hemisfer kıyasını yapmak için intrahemisferik komşuluklar belirlenip, her bir grup için ayrı ayrı iki hemisferin ilişkisi incendi. Gözler açıkken Alzheimer grubunda; intrahemisferik komşulukların fonksiyonel bağlantı analizinin istatistiksel sonuçlarında, 21-22(sol) kanal çifti ile 43-44(sağ) kanal çifti arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$). İstatistiksel sonuçlarda, kanallardaki fonksiyonel bağlantı korelasyon değerindeki artış, kanallar arası iletişimdeki artışı göstermektedir. Sol taraftaki 21 numaralı kanalın komşu kanalla olan iletişimi, sağ taraftaki 43 numaralı kanalın komşu kanalla olan iletişiminden fazladır (bkz. Şekil 6.1.4). Bu durumda, sol taraftaki 21 numaralı beyin bölgesinin (primer somatosensoriyel korteks, supramarginal gyrus ve Wernicke alanı), beynin gerek intrahemisferik gerekse interhemisferik paralel bölgesiyle olan iletişimi daha fazla olduğu ve beynin bu bölgede iki hemisferde de aktivitenin fazla olması, yani hemisferik asimetrinin bu bölgede azalmasının temelinde sol hemisferdeki 21

numaralı bölgenin diğer bölgelerle fonksiyonel bağlantı kurabilme yeteneğinin arttığı söylenebilir.

Paralel kanallar arası fonksiyonel bağlantının gruplar arası anlamlı farklılık çıkan kanallarda, grup içi sağ ve sol hemisfer kıyasını yapmak için intrahemisferik komşuluklar belirlenip, bu intrahemisferik komşulukların fonksiyonel bağlantısı iki grup arasında karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmadan çıkan istatistiksel sonuçlar göre 35-36(sağ) numaralı kanal çiftinde gözler açıkken anlamlı farklılık çıkmıştır ($p<0,05$). İstatistiksel sonuçlarda, gruplardaki fonksiyonel bağlantı korelasyon değerindeki artış, kanallar arası iletişimdeki artışı temsil etmektedir (bkz. Şekil 6.1.5). Alzheimer grubunun fonksiyonel bağlantı korelasyon değeri kontrol grubundakinden daha düşüktür. Yani, kontrol grubundaki 35-36 numaralı beyin bölgesi (premotor korteks), Alzheimer grubundaki 35-36(sağ) numaralı beyin bölgesine kıyasla daha fazla fonksiyonel bağlantı kurmuştur. Dolcos ve ark. tarafından öne sürülen sağ hemisferde yaşlanma hipotezine göre, yaşa bağlı bilişsel gerilemeler, sağ hemisferle ilişkilendirilen işlevleri, sol hemisferle ilişkili olanlardan daha fazla etkilemektedir (3). Elde edilen bulgulara göre; sağlıklı yaşlı yetişkinlerde sağ hemisferde fonksiyonel bağlantı artışı daha fazla olduğu saptanmıştır. Sağ hemisferde yaşlanma hipoteziyle uyumludur. Ancak Alzheimer grubu için bu uyumluluk geçerli değildir.

Sağ elini kullanan kişilerde, dil işlevlerinin yüksek oranda sola lateralize olduğu iyi bilinmektedir. Bunun dışında, el tercihi beyin asimetrisi ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuştur (116). Medvedev ve ark.'nın genç yetişkinlerde dinlenme durumunda hemisferik asimetriyi incelediği çalışmada, 15 katılımcının 13'ü sağ elini kullandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, fonksiyonel bağlantının sağ hemisferde daha güçlü olduğunu bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda da tüm katılımcıların el kullanım tercihi sağ el olarak saptanmıştır. Dinlenme durumunda fonksiyonel bağlantı analiz sonuçlarımıza göre, kontrol grubunda sağ hemisferdeki bağlantının daha güçlü olduğu bulunmuştur. Bu bulgu literatürle uyumludur.

Çalışmamızın literatürdeki çalışmalardan farklı olan en önemli özelliği, Alzheimer grubu ile kontrol grubu arasında hemisferik asimetrinin karşılaştırılmasıdır. Ayrıca bu karşılaştırmanın dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantı analiziyle yapılmasıdır. Bu istatistiksel karşılaştırma sayesinde kontrol grubunda primer motor

korteks, premotor korteks, somatosensoriyel korteks, supramarginal gyrus bölgelerinde hemisferik asimetrinin Alzheimer grubuna kıyasla daha fazla azaldığı tespit edilmiştir.



8. SONUÇ

1. Dinlenme durumunda gözler açıkken, 21-43 numaralı paralel kanal çiftlerinin gruplar arası interhemisferik fonksiyonel bağlantılarının analiz sonuçlarında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). 13-35 numaralı paralel kanal çiftinin gruplar arası interhemisferik fonksiyonel bağlantılarının analiz sonuçlarında anlamlı farklılığa yakın sonuç elde edildi ($p<0,06$) ve ilerleyen analiz basamaklarına bu bölgeler de dahil edildi.

Kontrol grubundaki fonksiyonel bağlantı Alzheimer grubuna kıyasla daha fazla bulundu.

İki grup arasındaki bu farklılık kontrol grubundaki hemisferik asimetri azalmasının daha fazla olduğunu gösterir.

21 ve 43 numaralı kanalların bulunduğu beyin bölgeleri Brodmann talairach atlasına göre; primer somatosensoriyel korteks, supramarginal gyrus ve Wernicke alanını içerir.

13 ve 35 numaralı kanalların bulunduğu beyin bölgeleri Brodmann talairach atlasına göre; primer motor korteks, premotor korteks, subcentral alanı içerir.

2. Dinlenme durumunda gözler kapalıyken, 21-43 numaralı paralel kanal çiftinin gruplar arası interhemisferik fonksiyonel bağlantılarının analiz sonuçlarında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki fonksiyonel bağlantı Alzheimer grubuna kıyasla daha fazla bulundu.

İki grup arasındaki bu farklılık kontrol grubundaki hemisferik asimetri azalmasının daha fazla olduğunu gösterir.

3. Alzheimer grubunda, gözler açıkken, grup içinde her bir hemisfer için belirlenen komşu kanalların intrahemisferik fonksiyonel bağlantı analiz sonuçlarından, 21-22(sol) ve 43-44(sağ) numaralı komşu kanal çiftleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

21-22(sol) numaralı komşu kanal çiftlerinin fonksiyonel bağlantısı 43-44(sağ) numaralı komşu kanal çiftlerine kıyasla daha fazla bulundu.

Alzheimer grubunda sol hemisferdeki bu bölgenin fonksiyonel bağlantı yeteneği sağa kıyasla daha fazla olduğu bulundu.

4. Gruplar arası intrahemisferik komşu kanal çiftlerinin fonksiyonel bağlantı analizleri karşılaştırıldığında; 35-36(sağ) ve 13-6(sol) numaralı komşu kanal çiftinin fonksiyonel bağlantı analiz sonuçlarında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki fonksiyonel bağlantı Alzheimer grubuna kıyasla bu bölgelerde daha fazla bulundu.

Sonuç olarak; fonksiyonel bağlantı analizlerine göre, kontrol grubunda, Alzheimer grubuna kıyasla fonksiyonel bağlantı daha fazla bulundu. Bu durumda kontrol grubunda hemisferik asimetri azalması Alzheimer grubuna kıyasla daha fazla olduğu saptandı. Ayrıca kontrol grubunda sağ hemisferdeki gerek interhemisferik gerekse intrahemisferik fonksiyonel bağlantının daha fazla olduğu bulundu. Bu durum hemisferik asimetri azalmasının temelinde sağ hemisferin daha fazla rol aldığını düşündürmektedir. Ancak Alzheimer grubunda hemisferik asimetri azalması kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu saptanmıştır. Bu durum, patolojinin bir nedeni veya sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular literatürdeki bilgilerle tutarlılık göstermektedir.

Çalışmamızı kısıtlayan faktörler:

1. Örneklem sayısının azlığı.

Örneklem sayısının azlığı, fNIRS'ın klinikte diğer nörogörüntüleme yöntemleri kadar sık kullanılmamasından kaynaklanmaktadır. Bu sebeple klinikte fNIRS kaydı alınan hasta sayısı oldukça azdır.

2. Her iki grup arasındaki örneklem sayısının, gözler açıkken ve kapalıyken farklılığı.

Bu farklılık, gözler açıkken ve kapalıyken dinlenme durumunda, bir şey düşünmeden 4 dakika kayıt alınması katılımcılar tarafından odaklanma sorunu yaşanmasından kaynaklanmaktadır.

3. fNIRS kayıtlarının göz açıkken ve kapalıyken 4'er dakika olması.

Katılımcılardan daha uzun süre dinlenme durumunda kayıt alınamamasından kaynaklanmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Parker PM, Parker JN. Alzheimer Disease : A Bibliography and Dictionary for Physicians, Patients, and Genome Researchers . James Parker MD, PPPhD, editor. San Diego: Philip Parker, Ph.D; . 3–6 p. 2007.
2. Homae F. A brain of two halves: Insights into interhemispheric organization provided by near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 15;85:354–62. 2014.
3. Dolcos F, Rice HJ, Cabeza R. Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 26(7):819–25, 2002.
4. Cabeza R, Grady CL, Nyberg L, McIntosh AR, Tulving E, Kapur S, et al. Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*. 17(1):391-400, 1997.
5. Cabeza R. Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model. *Psychology and Aging*, 17(1):85-100, 2002.
6. Dikmen M. Metafor dilinin alzheimer ve davranışsal varyant frontotemporal demans hastalarında olaya ilişkin potansiyeller ve hemodinamik yanıt üzerinden incelenmesi [Doktora tezi]. [İstanbul]: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
7. Perpetuini D, Chiarelli AM, Cardone D, Filippini C, Bucco R, Zito M, et al. Complexity of frontal cortex fNIRS can support Alzheimer disease diagnosis in memory and visuo-spatial tests. *Entropy*. 21(1):26, 2019.
8. Zhang L, Sun J, Sun B, Luo Q, Gong H. Studying hemispheric lateralization during a Stroop task through near-infrared spectroscopy-based connectivity. *Journal of Biomedical Optics*. 19(5):57012, 2014.
9. Hoshi Y, Kosaka S, Xie Y, Kohri S, Tamura M. Relationship between fluctuations in the cerebral hemoglobin oxygenation state and neuronal activity under resting conditions in man. *Neuroscience Letters*. 245(3):147-50, 1998.
10. Obrig H, Neufang M, Wenzel R, Kohl M, Steinbrink J, Einhüpl K, et al. Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage*. 12(6): 623-39, 2000.
11. Medvedev A v. Does the resting state connectivity have hemispheric asymmetry? A near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*. 15;85:400–7, 2014.
12. El-Baba RM, Schury MP. Neuroanatomy, Frontal Cortex. *StatPearls*. 2020.
13. Chauhan P, Rathawa A, Jethwa K, Mehra S. The Anatomy of the Cerebral Cortex. In: *Cerebral Ischemia*. 2021.
14. Javed K, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Cerebral Cortex. *StatPearls*. 2021;
15. Bui T, M Das J. Neuroanatomy, Cerebral Hemisphere. *StatPearls*. 2020.

16. Boisgueheneuc F du, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: A lesion study. *Brain*. 129(12):3315-28, 2006.
17. Hu S, Ide JS, Zhang S, Li CSR. The right superior frontal gyrus and individual variation in proactive control of impulsive response. *Journal of Neuroscience*. 36(50): 12688-12696, 2016.
18. Koyama MS, O'Connor D, Shehzad Z, Milham MP. Differential contributions of the middle frontal gyrus functional connectivity to literacy and numeracy. *Scientific Reports*. 7(1):17548, 2017.
19. Arıncı K, Elhan A. Lobi cerebri. In: Arıncı KEA, editor. *Anatomi 2 cilt*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; p. 300–4, 2020.
20. Caspers S, Zilles K. Microarchitecture and connectivity of the parietal lobe. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 151:53-72, 2018.
21. Farmer AD, Ruffle JK, Aziz Q. Brain Processing of Gastrointestinal Sensory Signaling. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract: Sixth Edition*. 282(1): 5-23, 2018.
22. Raju H, Tadi P. Neuroanatomy, Somatosensory Cortex. *StatPearls*. 2020.
23. Patel A, Bisio GMNR, Fowler JB. Neuroanatomy, Temporal Lobe. *StatPearls*. 2021.
24. Khashper A, Chankowsky J, del Carpio-O'Donovan R. Magnetic resonance imaging of the temporal lobe: Normal anatomy and diseases. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 65(2): 148-57, 2014.
25. Javed K, Wroten M. Neuroanatomy, Wernicke Area. *StatPearls*. 2018.
26. Knierim JJ. The hippocampus. Vol. 25, *Current Biology*. 25(23):1116-21, 2015.
27. Anand K, Dhikav V. Hippocampus in health and disease: An overview. Vol. 15, *Annals of Indian Academy of Neurology*. 15(4):239-246, 2012.
28. Arıncı K, Elhan A. Limbik sistemle ilgili yapılar. In: Arıncı KEA, editor. *Anatomi 2 cilt*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; p. 320–1. 2020.
29. Zhang SJ, Ye J, Couey JJ, Witter M, Moser EI, Moser MB. Functional connectivity of the entorhinal - Hippocampal space circuit. Vol. 369, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 369(1635):20120516, 2014.
30. Woollett K, Maguire EA. Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers. *NeuroReport*. 23(15):885-888, 2012.
31. Wixted JT, Squire LR, Jang Y, Papesh MH, Goldinger SD, Kuhn JR, et al. Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(26): 9621-9626, 2014.
32. Zhu Y, Gao H, Tong L, Li ZL, Wang L, Zhang C, et al. Emotion regulation of hippocampus using real-time fMRI neurofeedback in healthy human. *Frontiers in Human Neuroscience*. 13:242, 2019.

33. Ansen G. Alzheimer ve diğer yetişkin demanslarda corpus amygdaloideum, hippocampus, insula ve temporal lob hacimlerinin değerlendirilmesi. [İstanbul]; 2020.
34. RajMohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian Journal of Psychiatry*. 49(2):132-9, 2007.
35. Abuhasan Q, Reddy V, Siddiqui W. Neuroanatomy , Amygdala. *StatPearls*. 2021.
36. Knapska E, Macias M, Mikosz M, Nowak A, Owczarek D, Wawrzyniak M, et al. Functional anatomy of neural circuits regulating fear and extinction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(42): 17093-17098, 2012.
37. Babaev O, Piletti Chatain C, Krueger-Burg D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. Vol. 50, *Experimental and Molecular Medicine*. 50(4): 1-16, 2018.
38. Sah P, Faber ESL, de Armentia ML, Power J. The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. Vol. 83, *Physiological Reviews*. 83(3):803-34, 2003.
39. Rehman A, al Khalili Y. Neuroanatomy, Occipital Lobe. *StatPearls*. 2019.
40. Nelson D. Occipital Lobe: Function And Definition. *Science Trends*. 2018.
41. Arıncı K, Elhan A. Korteksin fonksiyonel sahaları. In: Arıncı KEA, editor. *Anatomi 2 cilt*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; p. 304–9, 2020.
42. Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, MacLunas R, Koubeissi M, Lüders HO. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Structure and Function*. 216(2):137-49, 2011.
43. Gogolla N. The insular cortex. Vol. 27, *Current Biology*. 27(12):R580-R586, 2017.
44. Tanriover N, Rhoton AL, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *Journal of Neurosurgery*. 100(5):891-922, 2004.
45. Benarroch EE. Insular cortex: Functional complexity and clinical correlations. *Neurology*. 93(21):932-938, 2019.
46. Shura RD, Hurley RA, Taber KH. Insular cortex: Structural and functional neuroanatomy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 26(4):276-82, 2014.
47. Norfray JF, Provenzale JM. Alzheimer's Disease: Neuropathologic Findings and Recent Advances in Imaging. Vol. 182, *American Journal of Roentgenology*. 182(1):3-13, 2004.
48. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial Temporal Atrophy on MRI in Normal Aging and Very Mild Alzheimer's Disease. *Neurology [Internet]*. 49(3):786-94, 1997 [cited 2022 Feb 6].
49. Martone R. L., Piotrowski N. A. Alzheimer's disease. In: Bryan C. Aday PMMABGFM, editor. *Magill's Medical Guide (Online Edition)*. 2021.
50. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. Vol. 8, *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 8(3):313-321, 2021.

51. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. 16(3):391-460, 2020.
52. Bölüktaş RP. Assessment of the burden among family caregivers of patients with alzheimer's disease. *Turk Geriatri Dergisi*. 24(2): 287-295, 2021.
53. DOĞAN N, DOĞAN İ. Alzheimer's Disease Mortality Trends in Turkey, 2009-2018. *Acta Medica Alanya*. 5(2): 138-143, 2021.
54. Nichols E, Szoeki CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 18(1):88-106, 2019
55. Sheppard O, Coleman M. Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. In: *Alzheimer's Disease: Drug Discovery*. Chapter 2, 2020.
56. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Vol. 25, *Molecules* (Basel, Switzerland). 25(24):5789, 2020.
57. Jiang T, Yu JT, Tian Y, Tan L. Epidemiology and Etiology of Alzheimer's disease: From Genetic to Non- Genetic Factors. *Current Alzheimer Research*. 10(8):852-67, 2013.
58. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. Vol. 4, *Journal of Alzheimer's Disease*. 4(3):179-89, 2002.
59. Alzheimer Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures 2019. *Alzheimer's and Dementia*. 15(3): 321-387, 2019.
60. Mann DMA. Pyramidal nerve cell loss in Alzheimer's disease. In: *Neurodegeneration*. 5(4):423-7, 1996.
61. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Vol. 14, *Molecular Neurodegeneration*. 14(1), 2019.
62. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. Vol. 77, *Mount Sinai Journal of Medicine*. 77(1):32-42, 2010.
63. Apostolova LG, Green AE, Babakchian S, Hwang KS, Chou YY, Toga AW, et al. Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 26(1):17-27, 2012.
64. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. 11(3):332-384, 2015.
65. National Institute on Aging. *What Happens to the Brain in Alzheimer's Disease?* National Institute on Aging. 2017.
66. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: The challenge of the second century. Vol. 3, *Science Translational Medicine*. 3(77):77sr1, 2011.

67. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98 (2) 676-682, 2001.
68. Hanoğlu L, Arpacı B. Alzheimer Hastalığının klinik tanısı. *Düşünen Adam*. 5(8):58-60, 1992.
69. Chu LW. Alzheimer's disease: Early diagnosis and treatment. Vol. 18, *Hong Kong Medical Journal*. 18(3):228-37, 2012.
70. Fu X, Ding Y, Chen J, Liu F, Li H, Zhao J, et al. Altered Brain Functional Asymmetry in Patients With Major Depressive Disorder Related to Gastrointestinal Symptoms. *Frontiers in Neuroscience*. 15:1878, 2022.
71. Ocklenburg S, Güntürkün O. Hemispheric asymmetries: The comparative view. Vol. 3, *Frontiers in Psychology*. 3:5, 2012.
72. Gotts SJ, Jo HJ, Wallace GL, Saad ZS, Cox RW, Martin A. Two distinct forms of functional lateralization in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(36): E3435-44, 2013.
73. Annett M. Handedness and the cerebral representation of speech. *Annals of Human Biology*. 3(4):317-28, 1976.
74. Kherdr EM, Hamed E, Said A, Basahi J. Handedness and language cerebral lateralization. *European Journal of Applied Physiology*. 87(4-5):469-73, 2002.
75. Caeyenberghs K, Leemans A. Hemispheric lateralization of topological organization in structural brain networks. *Human Brain Mapping*. 35(9):4944-57, 2014.
76. Cabeza R, McIntosh AR, Tulving E, Nyberg L, Grady CL. Age-related differences in effective neural connectivity during encoding and recall. *NeuroReport*. 8(16):3479-83, 1997.
77. Madden DJ, Turkington TG, Provenzale JM, Denny LL, Hawk TC, Gottlob LR, et al. Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Human Brain Mapping*. 7(2):115-35, 1999.
78. Stebbins GT, Carrillo MC, Dorfman J, Dirksen C, Desmond JE, Turner DA, et al. Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychology and Aging*. 17(1):44-55, 2002.
79. Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz C, et al. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 12(1):174-87, 2000.
80. Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B, Rapoport SI. Age-related changes in the neural correlates of degraded and nondegraded face processing. *Cognitive Neuropsychology*. 17(1-3):165-86, 2000.
81. Hou X, Zhang Z, Zhao C, Duan L, Gong Y, Li Z, et al. NIRS-KIT: a MATLAB toolbox for both resting-state and task fNIRS data analysis. *Neurophotonics*. 8(1):010802, 2021.

82. Lu CM, Zhang YJ, Biswal BB, Zang YF, Peng DL, Zhu CZ. Use of fNIRS to assess resting state functional connectivity. *Journal of Neuroscience Methods*. 186(2):242-9, 2010.
83. Herold F, Wiegel P, Scholkmann F, Thiers A, Hamacher D, Schega L. Functional near-infrared spectroscopy in movement science: a systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. *Neurophotonics*. 4(4):041403, 2017.
84. Cutini S, Moro SB, Bisconti S. Review: Functional near infrared optical imaging in cognitive neuroscience: An introductory review. Vol. 20, *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 20(1):75-92, 2012.
85. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. 63(2):921-35, 2012.
86. Ferrari M, Quaresima V. Review: Near infrared brain and muscle oximetry: From the discovery to current applications. Vol. 20, *Journal of Near Infrared Spectroscopy*. 20(1): 1-14, 2012.
87. Wyatt JS, Delpy DT, Cope M, Wray S, Reynolds EOR. QUANTIFICATION OF CEREBRAL OXYGENATION AND HAEMODYNAMICS IN SICK NEWBORN INFANTS BY NEAR INFRARED SPECTROPHOTOMETRY. *The Lancet*. 2(8515):1063-6, 1986.
88. Pinti P, Tachtsidis I, Hamilton A, Hirsch J, Aichelburg C, Gilbert S, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (Fnirs) for cognitive neuroscience. *Ann N Y Acad Sci*. 1464(1):5-29, 2020.
89. Izzetoglu M, Bunce S, Izzetoglu K, Onaral B, Pourrezaei A. Functional brain imaging using near-infrared technology. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 26(4):38-46, 2007.
90. Ito H, Kanno I, Fukuda H. Human cerebral circulation: Positron emission tomography studies. Vol. 19, *Annals of Nuclear Medicine*. 19(2):65-74, 2005.
91. Vogel M. In Vivo Optical Imaging of Brain Function, 2nd ed., edited by Ron D. Frostig. *Contemporary Physics*. 51(6):557-558, 2010.
92. Bunce SC, Izzetoglu M, Izzetoglu K, Onaral B, Pourrezaei K. Functional near-infrared spectroscopy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 25(4):54-62, 2006.
93. Tang TB, Chan YL. Functional Connectivity Analysis on Mild Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Normal Aging using fNIRS. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. 2018:17-20, 2018.
94. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*. 34(7):939-44, 1984.

95. Rapp AM, Leube DT, Erb M, Grodd W, Kircher TTJ. Neural correlates of metaphor processing. *Cognitive Brain Research*. 20(3):395-402, 2004.
96. Huppert TJ, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. HomER: A review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Applied Optics*. 48(10):D280-98, 2009.
97. Hyeon Jin S, Hyun Lee S, Tae Yang S, An J. Hemispheric asymmetry in hand preference of right-handers for passive vibrotactile perception: an fNIRS study. 10:13423, 2020.
98. Veale JF. Edinburgh Handedness Inventory - Short Form: A revised version based on confirmatory factor analysis. *Laterality*. 19(2):164-77, 2014.
99. Güntürkün O, Ströckens F, Ocklenburg S. Brain lateralization: A comparative perspective. *Physiological Reviews*. 100(3):1019-1063, 2020.
100. Agcaoglu O, Miller R, Mayer AR, Hugdahl K, Calhoun VD. Lateralization of resting state networks and relationship to age and gender. *Neuroimage*. 104:310-25, 2015.
101. Doi H, Shinohara K. fNIRS studies on hemispheric asymmetry in atypical neural function in developmental disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*. 11:137, 2017.
102. Geng S, Liu X, Biswal BB, Niu H. Effect of resting-state fNIRS scanning duration on functional brain connectivity and graph theory metrics of brain network. *Frontiers in Neuroscience*. 11:392, 2017.
103. Niu H, Wang J, Zhao T, Shu N, He Y. Revealing Topological Organization of Human Brain Functional Networks with Resting-State Functional near Infrared Spectroscopy. *PLoS ONE*. 7(9): e45771, 2012.
104. Bäckman L, Almkvist O, Andersson J, Nordberg A, Winblad B, Reineck R, et al. Brain activation in young and older adults during implicit and explicit retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 9(3):378-91, 1997.
105. Esteves M, Ganz E, Sousa N, Leite-Almeida H. Asymmetrical Brain Plasticity: Physiology and Pathology. Vol. 454, *Neuroscience*. 454:3-14, 2021.
106. Li SC, Lindenberger U. Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. In: *Cognitive Neuroscience of Memory*. 103–146, 1999.
107. Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B, Maisog JM, Ungerleider LG, Mentis MJ, et al. Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science* (1979). 269(5221):218-21, 1995.
108. de Luca M, Beckmann CF, de Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*. 29(4):1359–67, 2006.
109. Quaresima V, Ferrari M. Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) for Assessing Cerebral Cortex Function During Human Behavior in Natural/Social Situations: A Concise Review. *Organizational Research Methods*. 22(1), 46–68, 2019.

110. Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Mata Pavia J, Wolf U, et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. Vol. 85, *NeuroImage*. 85(1):6-27, 2014.
111. von Lüthmann A, Li X, Gilmore N, Boas DA, Yücel MA. Open Access Multimodal fNIRS Resting State Dataset With and Without Synthetic Hemodynamic Responses. *Frontiers in Neuroscience*. 14:579353, 2020.
112. Sakakibara E, Satomura Y, Matsuoka J, Koike S, Okada N, Sakurada H, et al. Abnormality of Resting-State Functional Connectivity in Major Depressive Disorder: A Study With Whole-Head Near-Infrared Spectroscopy. *Frontiers in Psychiatry*. 12:664859, 2021.
113. Sun W, Wu X, Zhang T, Lin F, Sun H, Li J. Narrowband Resting-State fNIRS Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*. 15:643410, 2021.
114. Wu S, Gao L, Chen C, Li J, He S. Resting-state functional connectivity in prefrontal cortex investigated by functional near-infrared spectroscopy: A longitudinal and cross-sectional study. *Neuroscience Letters*. 683:94-99, 2018.
115. Smith RX, Strain JF, Tanenbaum A, Fagan AM, Hassenstab J, McDade E, et al. Resting-State Functional Connectivity Disruption as a Pathological Biomarker in Autosomal Dominant Alzheimer Disease. *Brain Connectivity*. 11(3):239-249, 2021.
116. Liu H, Stufflebeam SM, Sepulcre J, Hedden T, Buckner RL. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(48):20499-503, 2009.

10. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-283

14/01/2022

Konu: Etik Kurulu Kararı

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Hastalarındaki Hemisferik Asimetrisinin Dinlenme Durumunda fNIRS Yöntemi ile İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	HAZEL GÜL MIZRAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anatomi Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 0DB9262AX1 kodu ile doğrulayabilirsiniz.



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No:50	Tarih: 06/01/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Nezih HACİHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 0DB9262AX1 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

COVID-19 (Pandemi) nedeniyle etik kurulumuz sanal olarak toplanmış olup kurul üyelerimizden uygunluk kararı sanal ortamda alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (Pandemi) sonrası ıslak imzalı karar formu ayrıca hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 0DB9262AX1 kodu ile doğrulayabilirsiniz.