



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

SİNİRBİLİMLERİ ANA BİLİM DALI

**İNSOMNİA, APATİ ve DEPRESYONUN ALZHEİMER HASTALARI ve
SELİM YAŞLILARDA KOĞNİTİF İŞLEVLERE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

Aynur AKTÜRK

Danışman

Prof. Dr. Burak YULUĞ

**ALANYA
2022**

T.C.
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**İNSOMNİA, APATİ ve DEPRESYONUN ALZHEİMER HASTALARI ve
SELİM YAŞLILARDA KOGNİTİF İŞLEVLERE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

Aynur Aktürk
Sinirbilimleri Anabilim Dalı
Sinirbilimleri Yüksek Lisans
Programı

Danışman
Prof. Dr. Burak Yuluğ

ALANYA
2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Aynur AKTÜRK’ün, “İNSOMNİA, APATİ ve DEPRESYONUN ALZHEİMER HASTALARI ve SELİM YAŞLILARDA KOGNİTİF İŞLEVLERE ETKİSİ” başlıklı tezi 30/12/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Sinirbilimleri Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak **oy birliği** ile kabul edilmiştir.

Ünvanı-Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Burak Yuluğ
Üye : Doç. Dr. Şeyda Çankaya
Üye : Prof. Dr. Serkan Özben

.....
.....
.....

Enstitü Müdür

.....

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilemeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Alanya Alaaddin

Keykubat Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Aynur Aktürk
İmza

TEŞEKKÜR

Bilimsel çalışma sürecinde değerli bilimsel katkıları, mentörlüğü ve gösterdiği ilgi ve anlayıştan dolayı hocam Prof. Dr. Burak Yuluğ'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çalışmam sırasında ve tezimle ilgili tüm süreçlerde bana olan tüm destekleri ve gösterdiği sabrından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Özşimşek hocama teşekkür ve minnettarlığımı sunarım.

Çalışmalarımı sürdürürken desteğe ihtiyaç duyduğum noktalarda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Serkan Özben ve Dr. Öğretim Üyesi Özgür Gündüz hocalarıma teşekkürleri bir borç bilirim.

Çalışmam sürecinde destek olan Doç. Dr. Şeyda Çankaya hocama da teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamı yürütürken bana gerekli olan esnekliği sağlayan iş yerime de teşekkürlerimi sunarım

Çalışmamı tamamlama yolculuğumda bana ihtiyaç duyduğum zamanı ve alanı tanıyan, anlayış gösteren ve manevi desteğini kesintisiz sürdüren sevgili ailem ve özellikle benimle istediği sıklıkta görüşemeyen bir tanecik yeğenim Arman'a özlemlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Çalışmamı il dışında yürüttüğüm için benden sık sık ayrı kalmak zorunda kalan ve beni özleyen kedilerim Mia ve Mars'a da sevgilerimi sunarım.

ÖZET

İNSOMNİA, APATİ ve DEPRESYONUN ALZHEİMER HASTALARI ve SELİM YAŞLILARDA KOGNİTİF İŞLEVLERE ETKİSİ

Aynur AKTÜRK

Sinirbilimleri Anabilim Dalı

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,

Kasım, 2022 (120 Sayfa)

Bu araştırmanın amacı insomnia, apati ve depresyonun Alzheimer hastalığı ile ilişkisini incelemektir. Böylece, kognitif yeti kaybını yavaşlatacak önlemlerin alınması mümkün kılınabilir. Bu amaçla Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde, Alzheimer hastaları ve selim yaşlılardan oluşan bir katılımcı grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma 2 ayrı deney grubu (toplam 32 katılımcı) ve kontrol grubundan (20 katılımcı) oluşmaktadır. Katılımcılar objektif olarak Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R); Promis DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği-Yetişkin Formu (D-UBÖ); Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) ve Montgomery Asberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ) ile değerlendirilmiştir. ACE-R skorlarından ayrıca mini-mental (SMMT) skorları da elde edilip değerlendirmeye alınmıştır. Veriler değerlendirilirken bağımsız örneklem t-test; Pearson Korelasyonu; basit doğrusal regresyon analizi ve grup puan farklılıklarının incelenmesi için ise MANOVA analizi uygulanmıştır. **Sonuçlar:** Bulgulara göre kognitif skorlar ($p<0,001$) kontrol grubundaki katılımcılarda her iki ATD grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ADÖ puanları her iki ATD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). D-UBÖ puanları ATD-İn grubunda ($p<0,05$) ve Non-İn grubunda ($p<0,01$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. MADDÖ puanları ($p<0,05$) ATD-İn grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. **Tartışma:** Sonuçlara göre nörokognitif işlevler apati ve depresyonun varlığına ve şiddetine göre farklılaşmaktadır. Apati ve depresyonun şiddetinin azalması kognitif performans artışını güçlü şekilde yordamaktadır. Sonuçlar apati ve depresyonun kognitif işlevlerle ilişkili olduğuna işaret etmiştir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer, insomnia, apati, depresyon, kognitif işlevler

ABSTRACT

THE EFFECTS of INSOMNIA, APATHY and DEPRESSION on COGNITIVE FUNCTIONS of ALZHEIMER'S PATIENTS and HEALTHY ELDERLY

Aynur AKTÜRK

Department of Neurosciences

Graduate School of Alanya Alaaddin Keykubat University,

November, 2022 (120 Sayfa)

The aim of this study is to investigate the relationship and the nature of the relationship between Alzheimer's disease (AD) and insomnia, apathy and depression to able to asses whether insomnia, apathy and/or depression is a risk factor for AD. Determining the risk factors may allow for interventions to slow down the cognitive loss. This research has been conducted in Alanya Alaaddin Keykubat Üiversity Training and Research Hospital with AD patients and a healthy cohort. Research groups consist of 2 separate experimental groups (total of 32 participants) and 1 control group (20 participants). Participants have been evaulated by using Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) and also minimal (MMSE) score has been calculated from ACE-R; Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS); Apathy Evaluation Scale (AES); LEVEL 2—Sleep Disturbance—Adult (PROMIS—Sleep Disturbance—Short Form). The statistical analyzes that conducted is independent t-test, Pearson correlation; simple linear regression and MANOVA analyze. **Results:** The cognitive scores are statistically significantly higher ($p<0,001$) in control group comparing to ATD groups. AES scores are statistically significantly higher ($p<0,05$) in ATD groups comparing to control group. PROMIS scores are statistically significantly higher in ATD-In group ($p<0,05$) and Non-In group ($p<0,01$) comparing to control group. MADRS scores are statistically significantly higher in ATD-In group ($p<0,05$) comparing to control group. **Conclusion:** According to results cognitive performances show differences based on the severity of apathy and depression syptoms. The decreas in severity of apathy and depression succesfully predits the increase in cognitive performance. These results suggest apathy and depression is related to cognitive functioning.

Key Words: Alzheimer's, insomnia, apathy, depression, cognitive function

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç ve Önem	4
1.2. Alzheimer Tipi Demans, Apati ve İnsomnia Bozukluğunda Tanı Kriterleri	4
2. LİTERATÜR	9
2.1. Yaşlılık Döneminde Nörodejenerasyon ve Nörokognisyon.....	9
2.1.1. Selim yaşlanma ve nörodejenerasyon.....	9
2.1.2. Selim yaşlanma ve nörokognitif değişiklikler	11
2.2. Yaşlılık Döneminde Uyku ve Kognitif Fonksiyonlar	11
2.2.1. Yaşlılık döneminde uyku problemleri.....	11
2.2.2. Yaşlılık döneminde uyku ve nörokognisyon ilişkisi	13
2.3. İnsomnia, Nörodejenerasyon ve Alzheimer Tipi Demans İlişkisi.....	16
2.3.1. Uyku ile sinaptik aktivite, A β ve p-Tau ilişkisi	16
2.3.2. Uyku ve Alzheimer tipi demans ilişkisi.....	19
2.3.3. Alzheimer tipi demans sürecinde uyku.....	22
2.4. Alzheimer Tipi Demans ve İnsomnianın Beyin Fonksiyonel Bağlantısallığı	23
2.4.1. Alzheimer tipi demansa ilişkin fMRG bulguları.....	23
2.4.2. İnsomniaya ilişkin fMRG bulguları.....	24
2.4.3. İnsomnia ve Alzheimer tipi demansta varsayılan mod ağının rolü.....	25
2.5. Apatinin Alzheimer tipi demans ve İnsomnia ile İlişki Rolü	26
2.5.1. Apati ve Nörobiyolojisi.....	26
2.5.2. Apati ile Alzheimer tipi demans ve İnsomnia ilişkisi	27

3. YÖNTEM	29
3.1. Örneklem Seçimi	29
3.2. Araştırma Deseni	29
3.3. Uygulanan nörokognitif ölçekler.....	29
3.3.1. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R).....	29
3.3.2. Promis DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği-Yetişkin (D-UBÖ).....	30
3.3.3. Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ).....	30
3.3.4. Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ).....	31
3.4. Araştırmaya dahil edilme kriterleri	31
3.5. Araştırmadan dışlanma kriterleri	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Tüm gruplara yönelik tanımlayıcı istatistikler	33
4.2. Tüm gruplara ilişkin sosyo-demografik bulgular	35
4.3. Tüm katılımcıların yaş değişkenine göre ölçek skorları.....	36
4.4. Tüm katılımcıların eğitim düzeyi değişkenine göre ölçek skorları	37
4.5. Tüm katılımcıların meslek sahibi olma değişkenine göre ölçek skorları	38
4.6. Tüm katılımcıların spor yapma değişkenine göre ölçek skorları	39
4.7. Tüm katılımcıların araç kullanma değişkenine göre ölçek skorları	40
4.8. Tüm katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre ölçek skorları	41
4.9. Tüm katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyninden ayrılma değişkenine göre ölçek skorları	41
4.10. Eğitim düzeyi değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılması	42
4.11. Meslek sahibi olma değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları	43
4.12. Spor yapma değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları	43
4.13. Araç kullanma değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları	44
4.14. Karma ATD grubunun 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre ölçek skorları	45
4.15. Karma ATD grubunun 18 yaş öncesi ebeveyninden ayrılma değişkenine göre ölçek skorları	45
4.16. Eğitim düzeyi değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılması.....	46

4.17. Meslek sahibi olma değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	46
4.18. Spor yapma değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	47
4.19. Araç kullanma değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	48
4.20. 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	48
4.21. 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılma değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları.....	49
4.22. Eğitim düzeyi değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılması.....	50
4.23. Meslek sahibi olma değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	50
4.24. Spor yapma değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	51
4.25. Araç kullanma değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	51
4.26. 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	52
4.27. 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılma değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	53
4.28. Eğitim düzeyi değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılması.....	53
4.29. Meslek sahibi olma değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	54
4.30. Spor yapma değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	55
4.31. Araç kullanma değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	55
4.32. 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	56
4.33. 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılma değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT lek skorları	57
4.34. Araştırma Gruplarının D-UB, MADD, AD, SMMT ve ACE-R toplam skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin betimsel istatistikler	57
4.35 ATD-İn ve Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının ve AD, MADD, D-UB karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız rneklemler t-testi bulguları	57

4.36. Non-İn ve Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının ve ADÖ, MADDÖ, D-UBÖ skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları	58
4.37. ATD-İn ve Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının ve ADÖ, MADDÖ, D-UBÖ karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları	59
4.38. Kontrol grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki ilişki	60
4.39. Kontrol grubu D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları ilişkisi	61
4.40. ATD-İn deney grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları ilişkisi	62
4.41. ATD-İn deney grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki ilişki	62
4.42. Non-İn deney grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorların ilişkisi	63
4.43. Non-İn deney grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki ilişki	63
4.44. Karma ATD grubunun ACE-R toplam skoru ile SMMT skoru arasındaki ilişki	64
4.45. Karma ATD grubunun D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorlarının ilişkisi	64
4.46. Karma ATD grubu ACE-R toplam skorlarının ADÖ skorlarına göre farklılaşması	65
4.47. Karma ATD grubu ACE-R toplam skorlarının MADDÖ skorlarına göre farklılaşması	66
4.48. ATD deney gruplarının ACE-R, SMMT, ADÖ ve MADDÖ skor ortalamalarının D-UBÖ ve gruplara göre farklılaşması	66
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	68
6. KAYNAKLAR	73
7. EKLER	97
EK 7.1. Etik Kurul Raporu	98
EK-7.2. İntihal Raporu	99
ÖZGEÇMİŞ	100

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Uyku bozuklukları, lokal inflamasyon, amiloid patolojisi ve ATD riskini birbirine bağlayan hipotetik model.....	21
Şekil 2.2. Amiloid ve p-Tau birikimi ve bozulmuş fonksiyonel bağlantısallık parametlerinin hastalığın ciddiyetine etkisi	23

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Normallik Testi Bulguları.....	34
Tablo 4.2. Katılımcıların Gruplara Göre Yaş ve Ölçek Puanlarının Tanımlayıcı İstatistikler.....	35
Tablo 4.3. Tüm Gruplara İlişkin Sosyodemografik Değişkenlerin Çapraz Tablo Gösterimi	36
Tablo 4.4. Yaş ve Ölçek Toplam Skorları ve Alt Ölçek Skorlarına İlişkin Pearson Korelasyonu Sonuçları.....	38
Tablo 4.5. Eğitim Düzeyine Göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ Skorlarına ilişkin Kruskal Wallis Homojenlik Testi Bulguları.....	38
Tablo 4.6. Çalışma Durumuna Göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları.....	39
Tablo 4.7. Spor Yapma Durumuna Göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları.....	40
Tablo 4.8. Araç Kullanma Durumuna Göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları.....	41
Tablo 4.9. Ebeveyn Vefatı Değişkenine Göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları.....	42
Tablo 4.10. Ebeveynden Ayrılma Değişkenine Göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları.....	42
Tablo 4.11. Eğitim Düzeyine Göre Karma ATD Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Kruskal Wallis Homojenlik Testi Bulguları.....	43
Tablo 4.12. Meslek Değişkenine Göre Karma ATD Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları.....	44
Tablo 4.13. Spor Yapma Durumuna Göre Karma ATD Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	45
Tablo 4.14. Araç Kullanma Durumuna Göre Karma ATD Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	45
Tablo 4.15. Ebeveyn Vefatı Durumuna Göre Karma ATD Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	46
Tablo 4.16. Ebeveynden Ayrılma Durumuna Göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	46
Tablo 4.17. Eğitim Düzeyi Değişkenine Göre ATD-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Kruskal Wallis Homojenlik Testi Bulguları	47

Tablo 4.18. Meslek Değişkenine Göre ATD-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	48
Tablo 4.19. Spor Yapma Durumuna Göre ATD-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	48
Tablo 4.20. Araç Kullanma Durumuna Göre ATD-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	49
Tablo 4.21. Ebeveyn Vefatı Durumuna Göre ATD-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	49
Tablo 4.22. Ebeveynden Ayrılma Durumuna Göre ATD-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney-U Testi Bulguları	50
Tablo 4.23. Eğitim Düzeyi Değişkenine Göre Non-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	51
Tablo 4.24. Meslek Değişkenine Göre Non-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	51
Tablo 4.25. Spor Yapma Durumuna Göre Non-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	52
Tablo 4.26. Araç Kullanma Durumuna Göre Non-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	53
Tablo 4.27. Ebeveyn Vefatı Durumuna Göre Non-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	53
Tablo 4.28. Ebeveynden Ayrılma Durumuna Göre Non-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	54
Tablo 4.29. Eğitim Düzeyi Değişkenine Göre Kontrol Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Kruskal Wallis Homojenlik Testi Bulguları	55
Tablo 4.30. Meslek Değişkenine Göre Kontrol Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	55
Tablo 4.31. Spor Yapma Durumuna Göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	56
Tablo 4.32. Araç Kullanma Durumuna Göre Kontrol Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	56
Tablo 4.33. Ebeveyn Vefatı Durumuna Göre Kontrol Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	57
Tablo 4.34. Ebeveynden Ayrılma Durumuna Göre Kontrol Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarına İlişkin Mann Whitney U Testi Bulguları	58

Tablo 4.35. ATD-İn ve Kontrol Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	59
Tablo 4.36. ATD-İn ve Kontrol Grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ Skorlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	59
Tablo 4.37. Non-İn ve Kontrol Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	60
Tablo 4.38. Non-İn ve Kontrol Grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ Skorlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	60
Tablo 4.39. ATD-in ve Non-İn Grubunun ACE-R ve SMMT Skorlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	61
Tablo 4.40. ATD-İn ve Non-İn Grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ Skorlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Bağımsız Örneklem T-testi Bulguları	61
Tablo 4.41. Kontrol Grubu ACE-R Toplam Skorları ile SMMT Skorları Arasındaki Pearson Korelasyonu	62
Tablo 4.42. Kontrol Grubu D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ Skorları ile SMMT ve ACE-R Toplam Skorları Arasındaki Pearson Korelasyonu	62
Tablo 4.43. ATD-İn Deney Grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ Skorları ile SMMT ve ACE-R Toplam Skorları Arasındaki Pearson Korelasyonu	63
Tablo 4.44. ATD-İn Deney Grubu ACE-R Toplam Skoru ile SMMT Skorları Arasındaki Pearson Korelasyonu	63
Tablo 4.45. Non-İn Deney Grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ Skorları ile SMMT ve ACE-R Toplam Skorları Arasındaki Pearson Korelasyonu	64
Tablo 4.46. Non-İn Deney Grubu ACE-R Toplam Skorları ile SMMT Skorları Arasındaki Pearson Korelasyonu	65
Tablo 4.47. Karma ATD Grubunun ACE-R Toplam Skorları ile SMMT Skorları Arasındaki Pearson Korelasyonu	65
Tablo 4.48. Karma ATD Grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ Skorları ile SMMT ve ACE-R Toplam Skorları Arasındaki Pearson Korelasyonu	66
Tablo 4.49. Karma ATD Grubu ACE-R Toplam Skorlarının ADÖ Skorları Tarafından Yordanmasına İlişkin Basit Regresyon Analizi Bulguları	66
Tablo 4.50. Karma ATD Grubu ACE-R Toplam Skorlarının MADDÖ Skorları Tarafından Yordanmasına İlişkin Basit Regresyon Analizi Bulguları	67
Tablo 4.51. ATD Deney Gruplarının ACE-R, SMMT, ADÖ ve MADDÖ Skor Ortalamalarının Tanımlayıcı İstatistikleri	67

Tablo 4.52. Araştırma Gruplarının ACE-R, SMMT, ADÖ ve MADDÖ Skor Ortalamalarının D-UBÖ Skoru ve Gruplara Göre Farklılaşmasına İlişkin MANOVA Bulguları	68
---	----

KISALTMALAR

Aβ	Amiloid beta
ACC	Anteriyor singulat korteks
ACE-R	Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası
ADÖ	Apati Değerlendirme Ölçeği
APP	Amiloid prekürsör protein
ATD	Alzheimer tipi demans
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
CDR	Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği
DAN	Dorsal dikkat ağı
DMN	Varsayılan mod ağı
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı 5. Baskı
D-UBÖ	Promis DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği-Yetişkin Formu
EEG	Elektroensefalogram
FC	Fonksiyonel bağlantısallık
fMRG	Fonksiyonel manyetik rezonans
HKB	Hafif kognitif bozukluk
ICD 10	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Revizyon
ISF	İnterstitial sıvı
İB	İnsomnia bozukluğu
KBB	Kan-beyin bariyeri
MADDÖ	Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği

MTG	Orta temporal girus
MTL	Medyal temporal lob
NREM	Hızlı göz hareketlerinin yokluğu
N1	Evre 1
N2	Evre 2
N3	Evre 3
PUKİ	Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
REM	Hızlı göz hareketleri
SC	Yapısal bağlantısallık
SCRD	Sirkadyen ritm bozuklukları
SDC	Uyku-bağımlı bellek konsolidasyonu
SMMT	Standardize Mini Mental Durum Değerlendirme Testi
SN	Dikkat çekerlik ağı
SWS	Yavaş dalga uykusu
TST	Toplam uyku süresi
WASO	Uykuya geçtikten sonra uyanık geçen süre

İNSOMNİA, APATİ ve DEPRESYONUN ALZHEİMER HASTALARI ve SELİM YAŞLILARDA KOGNİTİF İŞLEVLERE ETKİSİ

1. GİRİŞ

Alzheimer tip demans (ATD), geç yaşlarda ortaya çıkan ve hafıza, kognitif beceriler, dil işlevleri ve günlük yaşam becerilerine dair beyin fonksiyonlarını etkileyen ‘kronik’ ve ‘progresif özellikli’ bir nörodejeneratif bozukluktur (Kabeshita vd., 2017). Dünyada yaşlı nüfusun artışına paralel olarak artan tüm demansiyel hastalıklar arasında, ATD başı çekmektedir (Landry & Liu-Ambrose, 2014). Yapılan projeksiyonlara göre, total demans hastası sayısının, 2030 yılına kadar güncel rakamın üç katına çıkarak, ortalama 65 milyona ulaşacağı; 2050 yılına kadar ise ortalama 115 milyona ulaşacağı ve bu popülasyonun % 60-75’inin ATD hastalarından oluşacağı tahmin edilmektedir (Norton vd., 2014; Landry & Liu-Ambrose, 2014).

Demansiyel hastalıkların ülke ekonomileri üzerinde oldukça olumsuz etkileri bulunmaktadır: Hastalığın tedavisi için harcanan kaynaklar; hasta yakının, demans hastasına bakabilmek için bir işte çalışmaması; hastalığın ileriki safhalarındaki bakımevi yatışları ve diğer psikososyal bakım giderleri, ekonomik giderlerdeki dört ana alana tekabül etmekte ve hastalığın ciddiyeti ilerledikçe, ekonomik yük de iki ila dört kat arası artmaktadır (Landry & Liu-Ambrose, 2014; Fleming vd., 2020). ATD vakalarının ortalama yarısında, modifiye edilebilir risk faktörleri rol oynayabilmekte ve hastalığın başlangıcını bir yıl bile geciktirebilmek, gelecekte hastalığın görülme oranında %11’lik bir azalmayla sonuçlanabilir görülmektedir (Norton vd., 2014). ATD için henüz kesin bir tedavinin olmadığını da göz önünde bulundurduğumuzda, ATD için risk faktörlerini belirlemek; hastalığın ortaya çıkmasını geciktirmek ve ilerleyişini hafifletmenin önemi artmaktadır (Landry & Liu-Ambrose, 2014) ve tam da bu noktada, uyku; apati ve depresif semptomlar, modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır.

Uyku problemleri, primer bir bozukluk ya da komorbid semptom olarak milyonlarca insanı etkilemektedir. Uyku bozuklukları uykuya dalmakta güçlük; uykuyu sürdürmekte güçlük; erken uyanma; total uyku süresinde azalma; uyku kalitesinden hoşnutsuzluk; artmış gündüz uyuklamaları ve uyku verimliliğinde azalma şekillerinden biri ya da bir kaçı şeklinde görülebilir (Kabeshita vd., 2017; Landry & Liu-Ambrose, 2014). Uyku problemlerinin semptom olarak, dünya çapındaki prevalansı %30 iken (%9-12'si gündüz uyuklaması; %15'i uyku kalitesinden hoşnutsuzluk), insomnianın bir bozukluk olarak prevalansı ise %5-10 arasında değişmektedir (Yu vd., 2018; Chawla, 2020). Ek olarak, insomnia şikayeti olan kişilerin ortalama %35'inde uyku bozukluklarının ailesellik özelliği gösterdiği görülmüştür (Palagini vd., 2014).

Uyku problemleri sadece sebep oldukları psiko-sosyal işlev kaybı ve yarattıkları iş gücü kaybı açısından değil; diğer nöropsikiyatrik ve kardiyovasküler rahatsızlıklar ile olan ilişkileri bakımından da önemli olmakla birlikte, uyku problemlerinin insülin seviyesindeki alterasyonlarla da ilişkili olarak tip 2 diyabet için risk faktörü olabileceğine de işaret edilmiştir (Holingue vd., 2018). Son yıllarda yapılan araştırmalar, insomnia ile depresyon, panik bozukluk, anksiyete, alkol kullanımı arasında güçlü ilişkiye ve insomnianın bu rahatsızlıkların yordayıcısı olabileceğine işaret etmişlerdir (Riemann vd., 2007; Johnson vd., 2006; Weissman vd., 1997; Gong vd., 2020; Hertenstein vd., 2019; Zhu vd., 2021). ATD ve diğer demansiyel bozukluklarda da uyku problemleri sıkça bildirilmekte ve ATD hastalarının yaklaşık %40'ı bir uyku probleminden şikayetçi görünmektedir (Montplaisir vd., 1995; Moran vd., 2005). İB'nun beyinde yarattığı yapısal bağlantısallık (SC = Structural connectivity) ve fonksiyonel bağlantısallık (FC = Functional connectivity) alterasyonları açısından yapılan araştırmalarda, İB'da duysal ve medyal motor alanlar, varsayılan mod ağı (DMN = Default mode network) ve dikkat çekereklik ağı (SN = Salient network) alanlarında artmış kortikal kalınlık ve prefrontal kortekste ise azalmış kortikal kalınlık gözlenmiştir (Zhao vd., 2015). Yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans (fMRG) çalışmasında ise insomnianın varlığında, sol inferiyor frontal girus ve orta temporal girus (MTG) bölgelerinde, düşük derece merkezliliği değeri bulunurken; sağ prekuneusda ise artmış DC değeri bulunmuş ve bu bölgelerdeki alterasyonların, insomnianın klinik göstergeleriyle linear bir korelasyonu olduğu ve DC değerleriyle Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) skorları arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (Yan vd., 2018). Böylece, tüm bu

araştırmalar beyinde İB'na özgü kortikal hubların mevcut olduğunu göstermiştir (Koo vd., 2017; Santarnecchi vd., 2018). Spiegelhalder ve arkadaşları (Spiegelhalder vd., 2013) tarafından yapılan görüntüleme çalışmasında ise İB ile ilişkili beyinde yapısal değişiklik gözlenmemiştir.

Uyku problemleri, demansın davranışsal ve psikolojik semptomları alt alanında yarattığı olumsuz etki bakımından da önemli olarak, ATD'ın derecesiyle de yakından ilişkilidir (Kabeshita vd., 2017; Bliwise vd., 1995). Ek olarak, hafif kognitif bozukluk (HKB) ve ATD'ın klinik bir tablo olarak ortaya çıkmasından önceki süreçte de insomnia, nöropsikiyatrik belirtiler ve subjektif şikayetlerin kendisini gösterdiği gözlenmiştir (Belleville vd., 2014). Son yıllarda yapılan araştırmalar, insomnia ile ATD gelişimi arasında çift yönlü bir ilişki olabileceğine ve insomnianın ATD için prodromun bir parçası olmasının yanında, ileride ATD gelişimi için bir risk faktörü olabileceğine de işaret etmiştir (Shi vd., 2018). Ek olarak, Pubmed'de son on yılda insanlar üzerinde yapılan araştırmaları ele alan bir gözden geçirme çalışmasında (Shamim vd., 2019), insomnianın ileride nörodejeneratif bir hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna işaret etmiştir. Uykunun fiziksel sağlık, zihinsel performans ve kognitif rezervler üzerindeki önemli rolü göz önünde bulundurulduğunda, uyku bozuklukları ile ATD interaksyonu daha da önem kazanmakta (Zimmerman vd., 2012; Shi vd., 2018, Joo vd., 2013). Bu bakımdan, preklinik ATD evresindeki belirtiler ve risk faktörlerine yönelik çalışmalar, erken müdahale stratejileri geliştirip, uygulamamıza olanak sağlayabilir.

ATD gelişimi için diğer risk faktörlerini belirlemeye yönelik çalışmalar depresyon, depresif belirtiler, apati ve stres/olumsuz erken çocukluk yaşantılarının (Lesuis vd., 2018) rolüne de işaret etmiştir. Bu çalışmalardan bazıları özellikle depresyonun, ileride ATD gelişiminin bir yordayıcısı olabileceği sonucuna ulaşmışken (Green vd., 2003; Rapp vd., 2006); diğer bazı araştırmalar ise apatinin ATD gelişimi için risk faktörü olduğuna işaret etmişlerdir (Levy vd., 1998; Vloeberghs vd., 2018; Tagariello vd., 2009).

Araştırmalar, uyku ve depresyonun immün sistem üzerindeki etkisine de dikkat çekmiştir (İngiosi vd., 2013; Besedovsky vd., 2019; Miller, 2010). Buna göre, uyku problemleri beyindeki ve periferdeki inflamasyonu artırma yoluyla, nörodejeneratif bozukluklar için bir risk faktörü oluşturuyor olabilir (Hurtado-Alvarado vd., 2013; Hurtado-

Alvarado vd., 2016; Irwin 2019). Benzer şekilde, depresyonun da nöroinflamasyonu artırarak, kronik bir nöro-inflamatör duruma sebep olabileceği de önerilmiştir (Wager-Smith & Markou, 2011; Miller, 2010; Madeeh Hashmi vd., 2013). Bu bakımdan, ATD için risk faktörü olarak değerlendirilen tip 2 diyabet , depresyon, apati ve İB'nun ortak noktaları nöroinflamasyona yol açmaları olabilir.

1.1. Amaç ve Önem

ATD hastalığına bir ağ örgüsü sistemi bozukluğu (Kurakin & Bredesen, 2020; Brier vd., 2014) açısından yaklaştığımızda ve uyku, apati, depresif semptomlar gibi faktörlerin bellek konsolidasyonu ve genel fizyolojik sağlık üzerinde oynadığı rolü düşündüğümüzde, uyku problemleri ATD için temel bir risk faktörü oluşturuyor olabilir ya da ATD sürecinde, henüz belirgin kognitif yeti kaybı başlamadan önceki en erken belirti olabilir. Bu bakımdan uyku problemleri, apati ve depresyonun bellek fonksiyonları üzerindeki etkisini ortaya koymak, ATD hastalığı riskine ilişkin erken belirtileri belirlemek açısından önemli olacaktır. Bu araştırmanın amacı insomnia bozukluğu, apati ve depresyon durumunun kognitif işlevlerle ilişkisini incelemektir. Bu araştırmanın hipotezi İB, apati ve depresyonun kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu şeklindedir.

1.2. Alzheimer Tipi Demans, Apati ve İnsomnia Bozukluğunda Tanı Kriterleri

Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği 2011 yılında ATD için tanı kriterlerinde değişikliğe gitmiştir. Yeni belirlenen tanı kriterleri ATD'nin bir spektrum üzerinde değiştiğini ve erken, semptom görülmeyen prelinik aşama; hafif kognitif bozulmanın görüldüğü orta aşama ve demans semptomlarının görüldüğü son aşamadan oluştuğunu dikkate almıştır. ATD'ta görülen kognitif yeti kaybını belirlerken hafıza bozukluğunu ilk ve tek en büyük semptom olarak görme anlayışı bırakılmış ve kognisyonun diğer öğeleri de dikkate alınmıştır. Ek olarak, ATD tanısı konulmasında biyomarkerların önemine de vurgu yapılmıştır. Yenilenen bu anlayış doğrultusunda belirlenen tanı kriterlere göre, temel olarak:

- Prelinik Evre: Beyinde amiloid birikimi ve sinir hücrelerine ilişkin değişiklikler oluşmaya başlamış olabilir ancak henüz belirgin klinik semptomlar görülmez.

■Hafif Kognitif Bozulma: Bu aşamada, hafıza ve/veya diğer düşünme problemleri kişinin yaşına ya da eğitimine göre daha yüksek düzeyde olmakla birlikte, kişinin bağımsız hareket edebilme kabiliyetini etkilemez.

■Alzheimer Hastalığı: Hastalığın son aşamasını oluşturur ve bu aşamada hastalığa dair belirgin semptomlar ortaya çıkar; hafıza problemleri, kelime bulmada güçlük ve vizyospasyal problemler kişinin günlük işlevlerini bağımsız yerine getirebilme becerisini bozacak düzeydedir (National Institute of Aging, Alzheimer's Disease Diagnostic Guidelines, 2011).

Bu bakımdan ATD sınıflaması için 1) Muhtemel ATD, 2) Olası/Mümkün ATD, 3) ATD patofizyolojik süreçlerine ilişkin kanıtın olduğu muhtemel ya da olası/mümkün ATD önerilmiştir. Bu sınıflamalardan ilk ikisi klinik amaçlı olup, üçüncü sınıflama ise bilimsel araştırma amaçlı kullanım için önerilmiştir (McKhann vd., 2011; Sperling vd., 2011; Jack vd., 2011).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Revizyon (ICD 10), hastalıkların ve sağlık sorunlarının uluslararası kodlama ve sınıflama standardıdır ve Türkiye’de resmi tanı ve sınıflama için ICD-10 kriterleri baz alınmaktadır. ICD-10’a göre demans, yüksek kortikal işlevlerden bir kaçını (bellek, düşünme, oryantasyon, kavrama yeteneği, hesaplama, öğrenme kapasitesi, dil ve yargılama kabiliyeti) bozan, kronik ya da progresif özellikli bir beyin hastalığıdır. Kognitif yeti kaybına emosyonel kontrolde, sosyal davranışlarda ve motivasyonda bozulma da eşlik eder ve bu belirtiler demanstan önce ortaya çıkabilir. Bilinçlilik kapalı değildir. ATD ise karakteristik nöropatolojik ve nörokimyasal özellikli, primer dejeneratif serebral bir hastalıktır. Hastalık başlangıcı genellikle sinsidir ve yıllar içerisinde yavaş fakat düzenli bir şekilde ilerler. Geç başlangıçlı ATD 65 yaş sonrasında ortaya çıkar ve bellek problemleri temel özelliği olarak yavaş ilerler. ICD temelinde, demansın ve ATD’nin bellek dışındaki diğer kognisyonlar üzerindeki etkisi de dikkate alınmaktadır (World Health Organization, ICD 10th Revision, 2016).

ATD tanısı için Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı 5. Baskı (DSM-5) (Amerikan Psikiyatri Asosiyasyonu, 2013), Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD) belirlediği ölçütler esas alınmakta ve demansın derecelendirilmesi için ise Klinik Demans

Evrelendirme Ölçeği (CDR = Clinical Dementia Rating Scale)'ne başvurulmaktadır. Temel olarak demans tanısı, edinilmiş yeti kaybı ile ilişkilidir ve kişinin fonksiyonun, daha önceki fonksiyon düzeyine göre düşme göstermiş olması ve yeti kaybı sebebinin gelişimsel hastalıklardan ileri gelmiş olmaması gerekmektedir. DSM-5'te demans Major Nörokognitif Bozukluk ve Hafif Nörokognitif Bozukluk olarak yeniden tanımlanmıştır. Major nörokognitif bozukluk demansa karşılık gelirken; hafif nörokognitif bozukluk, hafif kognitif bozukluğa karşılık gelmektedir. DSM-5'e göre tanı kriterleri şunları içermektedir:

A. Kişinin bir ya da birden fazla kognitif alanda (kompleks dikkat, yürütücü işlevler, dil, öğrenme ve hafıza, algısal-motor ya da sosyal kognisyon) daha önceki performans düzeyine göre belirgin düşme olduğuna dair kanıt olması, aşağıdakilere dayanarak:

1. Kişinin kendisi, bilgi sahibi yakını ya da klinisyenin kognitif işlevlerde belirgin düşme olduğuna dair endişesi

2. Kognitif performanstaki belirgin bozulmanın, tercihen standardizasyonu yapılmış bir nöropsikolojik testle ya da yokluğunda, başka bir nicel klinik değerlendirme ile belgelendirilmesi.

B. Kognitif yeti kaybı günlük aktivitelerdeki bağımsızlığı etkiler (şöyle ki, en azından, faturaları ödeme ya da alınan ilaçları idare etme gibi günlük hayata dair kompleks aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyma).

C. Kognitif yeti kaybı sadece deliryumun varlığında ortaya çıkmaz.

D. Kognitif yeti kaybı başka bir ruhsal ve zihinsel hastalık tarafından daha iyi açıklanamaz.

Belirtiniz:

■ Davranışsal bozukluk bulunmuyor: Kognitif yeti kaybına klinik açıdan belirgin bir davranışsal bozukluk eşlik etmez

■ Davranışsal bozukluk bulunuyor (türünü belirtiniz): Kognitif yeti kaybına klinik açıdan belirgin bir davranışsal bozukluk eşlik eder (örneğin; psikotik belirtiler, duygudurum bozuklukları, ajitasyon, apati ya da diğer davranışsal semptomlar) örneğin, major depresif bozukluk ya da şizofreni.

Muhtemel major kognitif bozukluk (demans), nöropsikolojik testler aracılığıyla hafıza/öğrenme ve diğer beş kognitif alandan en az birinde de ilerleyici bir yeti kaybının olduğu ortaya konduğu takdirde de konulabilmektedir (Amerikan Psikiyatri Asosiyasyonu, 2013; Cece & Shifu, 2015).

CDR hasta yakını ve hastanın kendisiyle yapılan yarı yapılandırılmış bir görüşme ile demansı derecelendirmek için kullanılan bir araç olarak demansı altı farklı kognitif ve davranışsal alan (bellek, oryantasyon, yargılama, problem çözme becerisi, çevreyle ilişkiler, hobilere ilişkin performans ve özbakım) üzerinden değerlendirir. CDR'e göre ATD evreleri 0-3 arasında değişim gösterir: demans bulunmuyor (CDR = 0), demans şüphesi (CDR = 0.5), HKB (CDR = 1), orta seviye bozulma (CDR = 2), ağır seviye bozulma (CDR = 3) şeklinde sınıflandırılır (Samtani vd., 2014).

Özet olarak, etiyolojik açıdan tanının kesinliği, klinik verilere, nöropsikolojik testlere ve biyomarkerlar dayanarak muhtemel ya da mümkün şeklinde tanımlanabilir (Sachdev vd., 2014). Nöropsikolojik test performansı açısından, HKB/muhtemel ATD durumunda testteki performansın, normatif ortalamadan 1-2 standart sapma daha düşük olması ya da 3.-16. yüzdelikler arasında yer alması beklenirken; ATD'ta ise en az 2 SS düşmüş olması ve 3. yüzdeliğin altında yer alması beklenmektedir (Sachdev vd., 2014).

Uyku bozukluklarının tanınması ve sınıflandırılmasında ICD-10 ve DSM-5 kullanılmaktadır. DSM-5 (Amerikan Psikiyatri Asosiyasyonu, 2013) insomniayı klinik bir tablo olarak İnsomnia Bozukluğu (İB) şeklinde tanımlamaktadır. Buna göre, kişi uyuyabilmek için uygun şartlara ve yeterli süreye sahip olduğu halde uyuyamaz; uykudaki bozulma kişide yüksek stres yaratır ve sosyal, mesleki, akademik, davranışsal vb. alanlarda işlevsizliğe sebep olur. İB'nda, uykudaki bozulma a) uykuya dalmakta güçlük; b) uykuyu sürdürmekte güçlük, gece sık uyanma ya da uykuya dönmekte güçlük; c) sabah çok erken uyanmaya rağmen, uykuya dönmekte güçlük şekillerinde ortaya çıkabilir ve bu belirtilerin en az 3 ay sürmesi gerekir (Amerikan Psikiyatri Asosiyasyonu, 2013). ICD-10 tarafından ise İB, uykuyu başlatma ve uykuyu devam ettirmede rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır.

Klinik olarak apati için tanı kriteri temelde üç alan üzerinden ilerler: Hedef odaklı davranışta (çaba harcama, aktivite planlama, bağımsız girişimler) azalma; hedef odaklı

düşünmede (yeni deneyimler öğrenme, kişisel problemler hakkında endişe etme) azalma; hislerde azalma (değişmeyen affekt, duygusal tepki kaybı) ve bu etkilerin herhangi bir madde kullanımı ya da bilinçli bir seçim sebebiyle ortaya çıkmıyor olması (Ishizaki & Mimura, 2011).

2. LİTERATÜR

2.1. Yaşlılık Döneminde Nörodejenerasyon ve Nörokognisyon

2.1.1. Selim yaşlanma ve nörodejenerasyon

Yaşlanma, ATD için en büyük risk faktörünü oluşturuyor. Buna göre, 65+ yaş kişilerin ATD'a yakalanma oranı %5-10 iken; 85+ kişiler için ise %40'lara kadar çıkabilmektedir (Kalem vd., 2003; Kawas vd., 2000). ATD'nin yaşla olan ilişkisi dolayısıyla, normal yaşlanma sırasında beyinde meydana gelen yapısal, fonksiyonel ve nörokognitif değişiklikleri anlamak, ATD'a yakalanmış beyni anlamamıza önemli bir katkı sağlayabilir (Suzuki vd., 2019). Böylece, normal yaşlanmanın bitip nörodejenerasyonun başladığı sınırı ve ikisi arasındaki kesişim noktalarını tespit edebiliriz.

Yaşlanmayla birlikte, sağlıklı beyinde bile belirli yapısal ve fonksiyonel alterasyonlar oluşmaya başlamakta. Bu alterasyonlardan öne çıkanlar volüm kaybı/atrofi, amiloid beta (A β) seviyesindeki değişiklikler, glukoz metabolizmasındaki değişiklikler, nöron bazındaki değişiklikler ve nörokognitif becerilerde değişikliklerdir. Yapılan görüntüleme çalışmalarında lateral ve medyal temporal lob (MTL) [hipokampus, entorhinal korteks]; frontal korteks; medyal parietal korteks olmak üzere gri maddede bölgesel bazlı volüm azalması tespit edilmiştir (Fjell vd., 2014; Dickerson vd., 2011; Dickerson & Wolk, 2012; Leech & Sharp, 2014; Good vd., 2001; Grau-Rivera vd., 2020; Huang vd., 2012; Inui vd., 2017; Lo vd., 2014; Mander vd., 2013; Suzuki vd., 2019). Bölgesel serebral volüm ve doku konsantrasyonuna yönelik yapılan bir vokal tabanlı morfometrik çalışmada, bilateral bir şekilde parietal lob ve prefrontal gri madde volümünde yaşın artmış volüm kaybına etkisi tespit edilmiştir (Good vd., 2001). Yaşla ilişkisi bakımından, total kortikal volüm azalması yirmili yaşlardan itibaren linear gerçekleşirken; entorhinal korteks, lingual korteks ve hipokampus bölgelerinde 50 ve 60 yaş itibarıyla daha radikal bir düşüş göstermektedir, (Fjell vd., 2009; Fjell vd., 2012; Fjell vd., 2014b; Schuff vd., 2012; Harada vd., 2013; Fotenos vd., 2005). Bu bölgelerde 50+ yaşla meydana gelen ani düşüş, bu bölgeleri ATD gelişimi için kırılgan hale getiriyor olabilir. Yapılan başka bir MRG çalışmasında, erken yetişkinlikten yaşlılığa uzanan süreçte, önce tüm beyin atrofisi ve orta yaşla birlikte beyaz cevher atrofisi görülmüş ve ATD başlangıcının hızlanan atrofiyle ilişkili olduğu görülmüştür (Lu vd., 2017b).

Artan yaşla birlikte, beyaz cevher entegrasyonunda da volüm kaybı meydana gelmektedir. Genel olarak, beyaz cevher atrofisinin, gri madde atrofisine göre daha yoğun olduğu ve özellikle bölgesel şekilde gerçekleştiği tespit edilmiştir (Meier-Ruge, 1992; Madden vd., 2009; Harada vd., 2013). Bununla birlikte kortikal volüm, grifikasyon ve kortikal yüzey alanı faktörlerinin her birinin beyaz cevher açısından, yaşla negatif korelasyonu olduğu da görülmüştür (Hogstorm vd., 2013).

Boylamsal çalışmalara ek olarak, bir çok kesitsel araştırmada da serebral kortekste total ve bölgesel olarak gerçekleşen volüm kayıplarının, yaşlanmayla negatif korelasyonu olduğu ve özellikle kortikal kalınlık ile yaş arasındaki negatif korelasyonun tüm beyin bölgeleri için geçerli olduğuna işaret edilmiştir (Fjell vd., 2014a; Fjell vd., 2014b). Kortikal volüm azalması yaşlılıkta tüm beyin bölgelerinde görülmekle birlikte, özellikle fronto-temporal alanların yaşlanmanın etkilerine daha açık olduğu anlaşılmaktadır. Artan yaşla birlikte, nöron sayısı, nöron büyüklüğü, dendrit uzunluğu, dendrit arborizasyonu, dendrit kompleksitesi ve sinaptik yoğunlukta değişiklikler meydana gelmekte (Lim vd., 2014; Terry & Katzman, 2001; Benavides-Piccione vd., 2013). Nöron ve sinaptik aktivitede meydana gelen değişimler, bölgesel A β birikimini de etkileyerek yaşlılıktaki belirli beyin bölgelerini ATD için yatkın hale getiriyor olabilir (Lim vd., 2014; Bero vd., 2011; Cirrito vd., 2005).

Artan yaşla birlikte, beyinde A β birikimi ve A β temizliğinde değişiklikler meydana gelmektedir (Ingiosi vd., 2013). Artmış A β yükü, HKB ve ATD hastalıklarında da görülen bir nöro-patolojidir. Sağlıklı yaşlıların korteksinde, daha genç kişilere göre %20-30 oranında daha fazla A β birikimi olduğu ve buna, daha yoğun hipokampal ve gri madde volüm kaybının eşlik ettiği görülmüştür (Rodrigue vd., 2009; Pike vd., 2007). Yapılan çalışmalarda, selim yaşlılarda atrofisinin MTL dışındaki bölgelerde gerçekleştiği gözlenmiştir (Fjell vd., 2010; Schott vd., 2010; Fjell vd., 2014a; Fjell vd., 2014b; Dickerson & Sperling 2008).

Histopatolojik çalışmalarda tau patolojisinin, beyinde A β patolojisinden daha önce oluştuğu gözlenmiştir. Yaşla olan ilişkisi bakımından da tau patolojisi, yaşla güçlü şekilde ilişkili iken; A β patolojisi orta derecede ilişkili bulunmuştur (Fjell vd., 2014a; Braak & Braak, 1991). Genel olarak, anatomik açıdan MTL bölgesiyle kısıtlı p-Tau patolojisinin, ATD ile ilişkili atrofi ve erken nörokognitif semptomlarla daha iyi örtüşmekte olduğu önerilmiştir, (Fjell vd., 2014a; Fjell vd., 2014b; Desikan vd., 2011; Desikan vd., 2012; Nelson vd., 2009).

Özetlemek gerekirse, sağlıklı şekilde yaşlanan beyinde gerçekleşen serebral korteks atrofi ve ATD gelişiminin erken belirteci türündeki atrofi arasındaki farklar, sağlıklı yaşlanan beyinde Aβ yükü-serebral volüm azalması korelasyonu, yaşla birlikte stabil devam ederken ve MTL’u (özellikle de entorhinal korteks) kapsamazken; demansın erken işareti olduğunda ise HKB/ATD-serebral atrofi korelasyonu MTL ve lateral temporal lobu kapsamaktadır.

2.1.2. Selim yaşlanma ve nörokognitif değişiklikler

Yaşlanmayla birlikte belirli nörokognitif becerilerde aşağı yönde bir değişim gerçekleşir: Nörokognitif yeti kaybının gerçekleştiği beceriler arasında işleme hızı; dikkat alanında, seçici dikkat ve bölünmüş dikkat; hafıza alanında işler bellek, epizodik bellek (yaşam boyu linear düşüş gösterir), semantik bellek (daha geç yaşlarda düşmeye başlar), yeni bilgi öğrenme ve hafızaya kaydetme, bilgiyi geri çağırma; vizyospasyal alanda, görsel yeniden inşa; dil alanında karşılaştırma yoluyla görsel adlandırma, obje adlandırma (70+) ve sözel akıcılık; yürütücü işlevler alanında ise soyut düşünme, mental esneklik, problem çözme, otomatik yanıt inhibisyonu, organize olma/planlama ve akıl yürütme/muhakeme (40+) becerileri yer almaktadır (Harada vd., 2013; Salthouse, 2003; Wecker vd., 2000; Kłojćnik vd., 2017).

Yaşlanmaya rağmen nörokognitif yeti kaybının gerçekleşmediği işlevler de bulunmaktadır. Yaşlanma karşısında stabil kalan beceriler arasında basit işitsel dikkat; kısa süreli hafıza; örtük bellek; prosedürel bellek; kelime dağarcığı; halihazırda öğrenilmiş bilginin korunumu; vizyospasyal alanda obje tanıma, spasyal algılama ve nesnelerin lokasyonunu anlama; yürütücü işlevler alanında ise benzerlikleri algılama ve deyim/atasözü tanımlama becerileri yer almaktadır (Harada vd., 2013; Salthouse, 2003; Wecker vd., 2000).

2.2. Yaşlılık Döneminde Uyku ve Kognitif Fonksiyonlar

2.2.1. Yaşlılık döneminde uyku problemleri

Uyku örüntüsü ve uykunun yapısı, doğumdan yetişkinliğe uzanan her gelişim aşamasında, artan kronolojik yaşın ve maturasyonun etkisiyle değişime uğramaktadır. Uyku temel olarak, hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği (NREM = Non-rapid eye movement) ve hızlı göz hareketlerinin (REM/paradoksal uyku = Rapid eye movement) görüldüğü

evrelerden oluşur. NREM uykusu da kendi içinde evre 1 (N1), evre 2 (N2) ve evre 3 (N3) olmak üzere üç evreden oluşur. Evre 1 uyanıklıktan uykuya geçiş sürecidir ve uyku yüzeyseldir, kişi kolayca uykudan uyanabilir. Bu evre tüm gece uykusunun %2-5'ini oluşturur; 1-7 dakika arası sürer ve yavaş göz hareketleri eşlik eder. Evre 2, orta derinlikte uykunun görüldüğü evredir ve tüm gece uykusunun %45-55'ini oluşturur; yaklaşık yirmi dakika sürer. Bu evrenin uyku fizyoloji açısından önemi, K kompleksi ve uyku içciklerinin görülmesi ve göz hareketlerinin görülmemesidir. Bunlara düşmüş metabolik aktivite (düşük kan basıncı, düşmüş kardiyak aktivite, azalmış mide salgısı vb.) eşlik eder. Evre 3 ise derin uykunun görüldüğü evredir. Bu aşamada kişinin uykusundan uyanması oldukça güçtür ve kas aktivitesi iyice düşmüştür. Bu evrenin tipik özelliği, yavaş dalga uykusunun (SWS = Slow wave sleep) gözlenmesi ve tipik olarak göz hareketlerinin gözlenmemesidir. N3, tüm gece uykusunun %10-25'ini oluşturur ve gecenin başında REM'e göre oranı daha fazladır. Bunlara karşılık, REM uykusu ise rüya görülen evreyi oluşturur. Bu evrede tipik olarak, kas aktivitesi ve tonusu düşmüş olmakla birlikte, fizyolojik ve metabolik aktivite artmıştır. REM, tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur ve gecenin ilerleyen saatlerinde N3'e oranı daha fazladır. Bu dört aşama tam bir uyku döngüsünü oluşturur ve bir döngünün tamamlanması yaklaşık 60-120 dakika arası sürer ve bir gecede birden çok döngü gerçekleşir. (Türk Toraks Derneği, 2012; Bah vd., 2019; Mander vd., 2017; Desseilles vd., 2008).

Artan yaşla birlikte hem uykunun evreleri ile ilgili hem de yapısıyla ilgili değişiklikler meydana gelmektedir (O'Byrne vd., 2014). Bu anlamda toplam uyku süresi (TST = Total sleep time); uyku verimliliği; uykuya geçtikten sonra uyanık geçen süre (WASO = Wakefulness after sleep onset); REM yüzdesi; REM latansı; N1 ve N2 yüzdesi ve SWS yüzdesi ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. 1973-2003 yılları arasında uyku-yaş ilişkisine dair yapılan araştırmaların Ohayon (2004) tarafından meta-analizinin yapıldığı çalışma, bu ilişkiye dair oldukça ayrıntılı sonuçlar ortaya koymuştur (Ohayon vd., 2004). Meta-analiz sonuçları, TST ile yaş arasında negatif bir korelasyona işaret etmiştir, ancak bu korelasyon genç yetişkinler ile orta/ileri yaşlılar arasında geçerli olurken; 60+ yaş grupta artan yaş ile TST arasında korelasyon görülmemiştir. Bu da TST'nin 60+ yaşta belirgin ve şiddetli bir düşme yaşanmadığını göstermekle birlikte, araştırmada lineer bir şekilde her on senede 10 dakika azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (Ohayon vd., 2004). Meta-analiz sonuçlarına göre, uyku verimliliği; SWS yüzdesi; REM yüzdesi ve REM latansı ile yaş arasında negatif bir

korelasyon bulunmuştur. Buna göre, yaş arttıkça uyku kalitesi tüm yaşlılık boyunca düşmeye devam ederek ve uyku verimliliğindeki düşüşün 40+ yaşta daha belirgin hale gelerek; her on senede %3 düşme gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. SWS yüzdesi ise artan yaşla birlikte linear bir düşme göstermiş ve her on senede %2'lik düşme gerçekleştiği görülmüştür. REM yüzdesi ve REM latansının ise mütevazı bir düşüş gösterdiği ve %4'lük düşüşle, özellikle genç yetişkinler ile 60+ yaş üstü grup karşılaştırıldığında geçerli olduğu tespit edilmiştir. Bunlara karşılık uyku latansı; WASO; N1 yüzdesi ve N2 yüzdesi ile yaş arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş ve artan yaşla birlikte WASO, N1 ve N2 yüzdesinin de arttığı görülmüştür. Buna göre, artan yaşla birlikte, uyku latansında progresif bir artış olduğu ve özellikle 65+ yaşta bu artışın daha belirgin hale geldiği görülmüştür. WASO'daki artışın ise 30+ yaş itibariyle her on senede 10 dakika azaldığı tespit edilmiştir. N1 yüzdesinin 60-65+ yaş itibariyle daha belirgin artarak, 20-70 yaşları arasında %5'lik bir artma olduğu; N2 yüzdesindeki artışın ise 60-65+ yaş itibariyle daha belirgin hale gelerek, 20-70 yaşları arasında %5'lik bir artış gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. (Ohayon vd., 2004).

Yaşlılıkta değişen uyku örüntülerine ek olarak, yaşlı nüfusun %50'si İB semptomları bildirirken; %5-20'si obstrüktif uyku apnesi tanı kriterlerini karşılamaktadır (Sexton vd., 2020; Tsapanou vd., 2020). Yaşlılıkta gözlemlenen İB semptomları arasında uykuyu korumada güçlük; gece uykusu sırasında sık uyanma; uyku süresinde kısalma ve artmış gündüz uyuklaması yer almaktadır (Fetveit, 2009). Yaşlı nüfusta yapılan bir araştırmada, kısalmış TST ile yaşa bağlı yükselmiş volüm kaybı ve düşmüş kognitif beceri arasında bir ilişki bulunmuştur (Lo vd., 2014). Sirkadyen aktivite örüntüsüne ilişkin yapılan bir çalışmada ise yaş ile sirkadyen işlev bozukluğu arasında bir ilişki bulunmuş ve sirkadyen sistem ritm dayanıklılığının azalmasının, gelecekte demansa yakalanma için bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Musiek vd., 2018; Tranah vd., 2011). Ek olarak, yaşlılarda görülen parçalanmış uykunun kognitif becerilerdeki düşüş ve ATD gelişimi için bir risk faktörü olduğuna işaret edilmiştir (Lim vd., 2013a).

Yukarıdaki araştırmalar birlikte ele alındığında, yaşlılıkta görülen uyku sorunları sebep oldukları işlev kaybı ve ATD gelişimi için bir risk faktörü olabilir.

2.2.2. Yaşlılık döneminde uyku ve nörokognisyon ilişkisi

Uykunun fizyolojik rolü, bilimsel olarak hala tüm boyutlarıyla ortaya konulmamış olsa da fizyolojik sağlık (bağışıklık sistemi; inflamasyon; kalp sağlığı; metabolik fonksiyonlar; ağrı; kronik rahatsızlıklar) ve nörokognitif süreçler üzerinde etkili olduğu birçok araştırmada işaret edildi (Bah vd., 2019; Cross vd., 2019). Literatürün işaret ettiği üzere, yaşlanmayla birlikte uyku yapılanmasında ve bellekte değişiklikler meydana gelmektedir (Guarnieri vd., 2012; Fetveit, 2009).

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda uyku deprivasyonu, uyku kısıtlaması ve uyku düzensizliklerinin geniş bir yelpazeyi kapsayacak şekilde nörokognitif işlevlerde bozulmaya sebep olduğu ortaya konmuştur. Bozulmuş gece uykusuna ek olarak, gündüz uyuklamasının da kognitif yeti kaybı; oryantasyonda bozulma; azalmış işleme hızı; dikkatte bozulma ile yakından ilişkili olduğu ve kognitif yeti kaybının başladığının erken bir işareti olabileceği önerilmiştir (Tsapanou vd., 2020; Bah vd., 2019; Cross vd., 2019).

Uykuyla ilişkisi bakımından en çok çalışılan konuların başında bellek konsolidasyonu yer almaktadır. Bellek konsolidasyonu, bilgi kazanımı ve sonrasında bilgiyi hatırlama arasında gerçekleşen, yeni bilginin kazanımı, korunumu ve bütünleştirme sürecidir. Bellek konsolidasyonu en etkin şekilde, uyku sırasında gerçekleşir ve bu işleme uyku-bağımlı bellek konsolidasyonu (SDC = Sleep dependent memory consolidation) adı verilir. SDC, eski öğrenilen bilgilerin yeni öğrenilen bilgiler tarafından bozulmasını da engelleyen bir bilişsel işleme sürecidir (Pace-Schott & Spencer, 2015). Uyku, SDC ve öğrenme arasındaki ilişki bakımından uykunun bozulması, SDC'nin bozulmasına ve sonucunda da öğrenme ve hafızanın bozulmasına sebep oluyor görünmektedir (Bah vd., 2019; Pace-Schott & Spencer, 2015). Bazı araştırmalar uyku evreleri ile SDC arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Buna göre SWS; REM uykusu; N2 ve uyku içcikleri öğrenme ve hafıza üzerinde etkili olmaktadır. SWS ile deklaratif bellek konsolidasyonu arasında; prosedürel bellek ile N2 ve REM uykusu arasında; uyku içciklerinin yoğunluğu ile sözel hafıza arasında ve TST; NREM uykusu süresi ile bellek konsolidasyonu bir ilişki olduğuna işaret edilmiştir (Bah vd., 2019; Lu & Göder, 2012; Backhaus vd., 2007; Walker vd., 2002; Lafortune vd., 2014; İsmail vd., 2009; La vd., 2019; Mander vd., 2013; Mander vd., 2015). Yapılan çalışmalarda uyku deprivasyonu, kısıtlanmış uyku ve İB ile kognitif problemler arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Buna göre, uyku deprivasyonu durumlarında genel dikkat, psikomotor dikkat, işler bellek bozulurken ve

tepki süresi uzarken; kısıtlanmış uykuda da benzer etkiler görülerek, altı saatlik uykunun psikomotor dikkatte bozulmaya sebep olduğu; beş saatlik uykunun ilgili alandaki işlev bozulmasını daha da artırdığı ve beş gece üst üste gerçekleşen dört saatlik uykunun ise ilgili alandaki yeti kaybının, bir gecelik uyku telafisi ile yerine konulamayacak kadar bozduğu sonucuna ulaşılmıştır (Van Dongen vd., 2003; Yoo vd., 2007; Bah vd., 2019). Özellikle İB'na odaklanan çalışmalarda ise İB ile dikkat süresi; yürütücü işlevler; sözel akıcılık, sözel bilgi işleme; sözel hafıza, işler bellek, epizodik bellek ve yeni epizodik bilgilerin formasyonunda bozulma arasında ilişki bulunmuştur. Bu da İB'nun özellikle bellek ve frontal lob üzerindeki etkisine işaret etmektedir (Di Meco vd., 2014; Tsapanou vd., 2020; Cross vd., 2019; Sexton vd., 2020; Yoo vd., 2007). Uykunun hafıza kodlaması (öğrenilen bilgiyi şekillendirerek kaydetme süreci) ve yeni öğrenilen bilgiler üzerindeki etkisine dair yapılan bir çalışmada, uyku deprivasyonun nöronal ve davranışsal aktiviteyi bozarak, ertesi gün içinde maruz kalınan yeni deneyimlerin hafızaya kaydedilmesini engellediğine işaret edilmiştir. Tek bir gecelik uyku deprivasyonun bile epizodik bellek formasyonu sırasında oluşan hipokampal aktiviteyi bozma yoluyla yeni bilgi kazanımını olumsuz etkilediği önerilmiştir. Özellikle, frontal lob yapılarının, uyku deprivasyonu olan kişilerin hafıza kodlaması başarısını yordadığı önerilmiştir (Yoo vd., 2007; Qui vd., 2016; Kent vd., 2017). Özellikle on iki yıldan az eğitim düzeyine sahip kişilerde, uykuya dalma ve uykuyu devam ettirmedeki sorunların nörokognitif becerilerde daha yüksek bir düşmeye sebep olduğu sonucuna ulaşılmış ve bu bakımdan, uyku sorunları ve düşük eğitim düzeyi interaksiyonunun, HKB/ATD için artmış risk oluşturabileceğine dikkat çekilmiştir (Zimmerman vd., 2012; Bubu vd., 2017; Dzierzewski vd., 2018; Iso-Markku vd., 2022).

Uyku ve kognitif yeti kaybının ATD ile ilişkisine yönelik çalışmalarda, parçalanmış/bölünmüş uykuyunun nörokognitif becerilerde %22'lik bir düşüşe sebep olarak, parçalanmış uykunun ATD gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği ve ATD vakalarının yaklaşık %15'inin uykuyla ilgili sorunlara atfedilebileceği önerilmiştir (Bubu vd., 2017; Lim vd., 2013a).

Sonuç olarak, uyku ve kognisyon arasındaki ilişkinin altında yatan birden çok mekanizma olabilir (Bombois vd., 2010): Uyku rahatsızlıkları nöral yolları ve sinaptik plastisite süreçlerinin düzgün çalışmasını sekteye uğrattırıyor olabilir. Uyku deprivasyonu

beyindeki A β konsantrasyonunu artırıyor olabilir (Spira vd., 2013). Azalmış uyku verimliliği nöroinflamasyonu artırma ve hipokampal bölgede nörojenesis bozma yoluyla, nörodejenerasyona sebep oluyor olabilir (Kent & Mistlberger, 2017). Uyku ve sirkadyen ritm bozuklukları (SCRD = Sleep and circadian rhythm disruption) ve melatonin salgılanması ve hipokampal fonksiyonu bozarak; azalmış asetilkolin düzeyi de uyku ve hafıza süreçlerini bozarak öğrenme ve hafıza becerilerine zarar veriyor olabilir (Yaffe vd., 2014). Tüm bu süreçlerden biri ya da bir kaç da ileride HKB/ATD gelişimi için bir yatkınlık yaratıyor olabilir.

2.3. İnsomnia, Nörodejenerasyon ve Alzheimer Tipi Demans İlişkisi

2.3.1. Uyku ile sinaptik aktivite, A β ve p-Tau ilişkisi

Beyin için uyku esansiyel ve bilindiği kadarıyla yeryüzünde uyumayan bir canlı türü bulunmuyor. Meyve sineği (*Drosophila melanogaster*), zebra balığı (*Donis rerio*), fare, sıçan ve kedilerin de dahil olduğu bir çok farklı hayvan modeli üzerinden de ortaya konulduğu şekliyle uyku, hafıza konsolidasyonu ve öğrenme; beyin ve sinir sistemi gelişimi; sinaptik yeniden şekillendirme (sinaptik plastisite) açısından kritik rol oynamaktadır (Wang vd., 2011).

Sinaptik plastisite ile olan ilişkisi bakımından uyku, nöral devrelerin yeniden şekillendirilmesi, nöral ağ örgüsünün optimizasyonu ve sinapsların organizasyonunu sağlayan kritik bir plastik süreçtir. Uyanıklık sürecindeki sinaptik ortam sebebiyle gerçekleşmeyen sinaptik plastisite uyku sırasında, önem arz eden sinapsları selektif bir şekilde güçlendirip; esansiyel olmayan sinaptik bağlantıları ise yıkma şeklinde gerçekleşmektedir. Sinaptik plastisite, optimal ağ örgüsü bağlantılarını korumak adına, gün içinde maruz kalınan yeni bilgiyi bir önem sırasına koyar ve bilgiyi beyindeki kısıtlı alana sığabilecek şekilde komprese eder/sıkıştırır. Bu bakımdan, memelilerde uyku süresi, nörolojik gelişimin en yoğun ve hızlı olduğu yaşlarda en yüksek düzeydedir ve sinir sisteminin matürasyonu için kritiktir (Wang vd., 2011; Gorgoni vd., 2020).

Sıçanlarla yapılan çalışmalarda, uyku deprivasyonunun beyin plastisitesinin bozulmasına sebep olduğu ve sonucunda öğrenme, kognitif yetiler ve davranışsal bakımdan uzun süreli olumsuz sonuçlar doğurduğu görülmüştür (Maquet 2001; Cirelli, 2012).

Transgenik fare ile yapılan bir başka çalışmada ise 4 saat/8 hafta uyku kısıtlaması, öğrenme ve hafızada anlamlı oranda bozulmayla ve tau fosforilasyonundaki düşmeyle ilişkili bulunmuştur (Qiu vd., 2016). Başka bir çalışmada ise uykunun yerine konulmasının, amiloid prekürsör protein (APP) bağlı sinaptik anomalileri ve A β yükünü azalttığı görülmüştür. A β yükünü etkileyen faktörlerden biri olarak uykunun rolüne de dikkat çekilmiştir. Uyku-uyanıklık süreçlerindeki farklı sinaptik aktivite farklılığının, interstitial sıvı (ISF = Interstitial fluid) A β düzeyini etkileyebileceğine işaret edilmiştir. Uykunun rolünün, uyanıklığın sinaptik güçte net artışla, uykunun ise sinaptik güçte net düşüşle ilgili olması yoluyla olabileceği ifade edilmiştir (Kang vd., 2009). Sinaptik aktivite ile beyin-omurilik sıvısı (BOS) A β seviyeleri arasındaki ilişkiye dair yapılan bir başka çalışmada ise ISF A β seviyesinin, dakikalardan-saatlere uzanan bir zaman çizelgesindeki sinaptik aktivite tarafından direkt ve dinamik şekilde etkilendiği gösterilmiştir. Bu bakımdan, sinaptik aktivitenin A β metabolizasyonu ve bölge özelinde A β birikimini etkileyerek, nörodejeneratif süreci modüle edebileceği önerilmiştir (Cirrito vd., 2005; Iliff vd., 2012). Bu noktada uykunun sinaptik aktivite üzerindeki rolü, evrimsel açıdan türler arasında korunmuş görünmektedir.

Sinaptik aktiviteye ek olarak, kronik uyku deprivasyonun mikrogliayı da aktive ettiği ve bu şekilde kronik uykusuzluğun sürekli bir mikroglia aktivitesine sebep olarak, beyni nörodejenerasyona yatkın hale getirebileceği de önerilmiştir (Bellesi vd., 2017). A β peptidler, APP tarafından yaratılan hidrofobik özellikli 39-43 uzun amino asitlerdir. En yaygın A β peptid türleri A β 40 ve A β 42 başta olmak üzere solübl oligomerik türleri, en patolojik olanlarıdır. A β birikimi, bozulmuş sinaptik fonksiyonun ve nörotransmisyonun ana sebeplerinden biridir ve ayrıca intranöral A β birikimi, ATD'nin erken safhalarında klinik belirtilerin görünür olmasından on-yirmi sene önce oluşmaya başlamaktadır. (Martins vd., 2018; Sadeghmousavi vd., 2020; Guo vd., 2020).

Uyku deprivasyonu ve kronik İB ile A β agregasyonu, BOS A β seviyesindeki yükselme; tau proteinlerinin artması; hafıza/öğrenme sorunları; nörodejenerasyon; sinaptik plastisite bozulma; inflamasyon ve kan-beyin bariyer (KBB) fonksiyonunun regülasyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Sadeghmousavi vd., 2020; Rothman vd., 2013; Bellesi vd., 2017; Lucey & Holtzman, 2015; Sweeney vd., 2018; Kam vd., 2019). Uyku regülasyonunda rol oynayan beyin bölgeleri ve ilgili nörotransmitter sistemi bakımından ise;

beyin sapı, hipotalamus, bazal ön beyin ve talamustaki nüklei uykunun düzenlenmesinden sorumlu olarak; kortekse projeksiyonlar uzatarak ve uyku-uyanıklığı regüle etmeye yardımcı olan eksitator ve inhibitör nörotransmitterler yollarlar. Beyin sapı asetilkolin (+), serotonin (+) ve noradrenalin (+); hipotalamus oreksin (+), histamin (+), modüle edici peptidler (-) ve GABA (-); bazal ön beyin asetilkolin (+), glutamat (-), adenosin (-), nitrik oksit (-) ve GABA (-); talamus ise GABA (-) ile ilişkilidir (Yaffe vd., 2014; Mackiewicz vd., 2007; Miller vd., 2013).

Orta yaşlı kişilerle yapılan çalışmalarda, uyku deprivasyonu olan kişilerin BOS A β 42 seviyelerinin, uyku deprivasyonu olmayan kişilere göre daha yüksek olduğu ve kronik İB olan kişilerde de İB'nun süresi ile BOS A β 42 seviyeleri arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (Ooms vd., 2014; Chen vd., 2017). Kısılmış uyku süresinin ise prekuneus, angular girus ve frontal medyal orbital kortekste A β yükü ile ilişkili olduğu (Sprecher vd., 2015) görülmüştür. Ek olarak, artmış nöral aktivitenin beyinde salınan p-Tau düzeyi ile de ilişkili olabileceği önerilmiştir (Pooler vd., 2013). Tau nöranlardaki en önemli mikrotübül bağlantılı fosfoproteindir. Tau fosforilizasyonu, taunun mikrotübüllere bağlanmasını ve uyarmasını düzenler; optimal fonksiyon için fosforilizasyonun normal seviyelerde olması gerekir. Tau, hiperfosforilize olduğunda ise tau agregasyonuna, aksonal aktarımın bozulmasına, nöronların açlıktan ölmesine ve tau patolojisinin yayılmasına sebep olur (Sadeghmousavi vd., 2020). Nörofibril yumaklar ise hiperfosforilize olmuş tau proteinlerinden oluşan yapılardır (Martins vd., 2018; Lim vd., 2013b).

Rothman ve arkadaşları (2013) tarafından ATD tipi farelerle yapılan bir çalışmada, 6 hafta boyunca 6 saat/gün uyku kısıtlamasına maruz kalan farelerin kortekslerinde artmış A β ve p-Tau seviyesi görülmüş, ancak bu değişikliklerin hipokampusu kapsamadığı görülmüştür (Rothman vd., 2013). Holth ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada ise kronik uyku deprivasyonunun, p-Tau seviyesini saatler içinde artırdığını ve p-Tau patolojisinin beyinde hipokampustan beyin sapına yayılmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Holth vd., 2019). SWS, A β ve p-Tau ilişkisi çift yönlü olabilir ve bu ilişkisi inflamasyonu ve MTL'taki nörodejenerasyonu artırarak, hafıza problemlerine sebep olabilir (Kang vd., 2009; Musiek vd., 2015; Lucey vd., 2019; La vd., 2019). P-Tau ve kognitif yeti ilişkisi bakımından ise kognitif yeti kaybı ile MTL bölgesi (birbirine benzer ancak farklı olan

hatıraları ayırt etme ve örüntü separasyonundan sorumlu, yaşlanma ve uykusuzluğa karşı aşırı hassas olan, ATD sürecinde ilk ve en yoğun etkilenen ağ örgüsü) p-Tau yükünün, mikrogial fonksiyon bozulmasının ve sonucunda oluşan sinaptik yıkımın, Aβ yüküne kıyasla daha yüksek bir ilişkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz (Mander, 2020; Jackson vd., 2016).

Bu sonuçlar, ATD patolojisi ile ilişkili lokal ve global uyku sorunlarının hastalığının preklinik evresinden, ileri seviye evresine kadar olan her aşama için statik kalmadığını ve patofizyolojik değişime ve yayılmaya paralel, dinamik bir şekilde değiştiğine işaret ediyor olabilir (Mander, 2020).

2.3.2. Uyku ve Alzheimer tipi demans ilişkisi

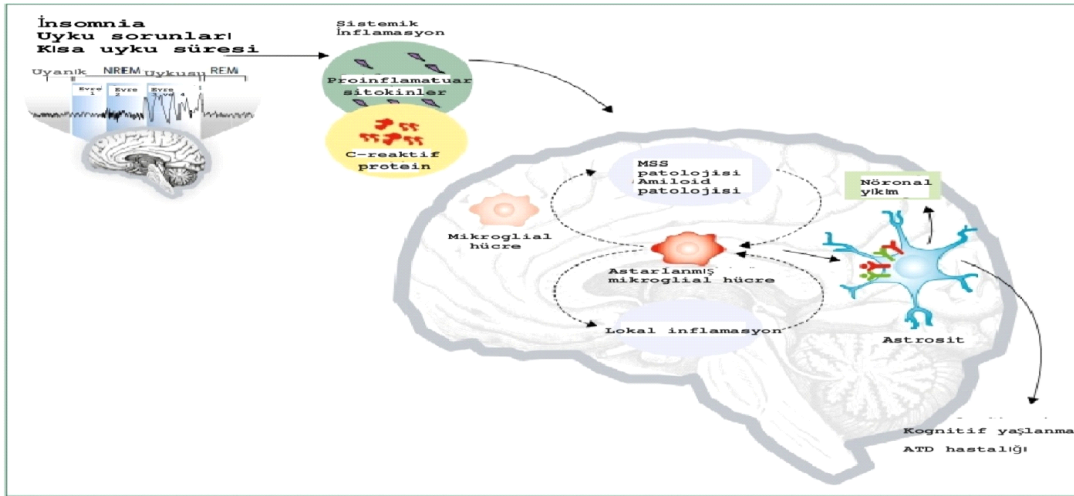
İB ve uyku bozukluklarının kognitif beceriler ve demans ile olan ilişkisinin türü ve yönü son yıllarda çok dikkat çeken bir konu başlığını oluşturuyor. Araştırmalar İB, obstrüktif uyku apnesi ve çeşitli uyku sorunlarının ATD için risk faktörü olabileceğine işaret etmekte (Shi vd., 2018; Hahn vd., 2014).

Bubu ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında, uyku ile ATD arasındaki ilişkiye dair kanıtları ilk defa konsolide edebilmişler ve uyku sorunlarının (kısa/uzun uyku süresi, düşük uyku kalitesi, sirkadyen ritm anomalisi, uyku apnesi ve İB, ATD riskini belirgin derecede artırdığı ortaya konulmuştur. Sonuçların işaret ettiğine göre, uykunun sadece kognitif yeti kaybı ve semptomatik ATD ile ilişkili olmadığı; aynı zamanda ATD biyomarkerlarındaki değişikliklerle de ilişkili olarak, sonucunda kimin ATD'a yakalanacağını yordadığı önerilmiştir. Çalışılan uyku sorunlarından uyku niceliğinin ve ardından uyku niteliğinin, ATD ve kognitif yeti kaybı ile ilişkisinin en muhtemel olduğu bulunmuştur. Bu da İB tanısı alsın ya da almasın, toplam uyku süresinin ve uyku kalitesinin bozulmasının başlı başına risk faktörüne olduğuna işaret etmekte. İlginç bir şekilde, >8 saat/gün süre uyumanın, ATD ve kognitif yeti kaybı açısından, <7 saat/gün uyumaktan daha yüksek olduğu görülmüştür. Total olarak, yetersiz uyku verimliliğinin ATD ve kognitif yeti kaybı için en büyük risk faktörü olduğu; ardından ise uyku latansı ve WASO gelmek üzere, uyku sorunlarının ATD/ kognitif yeti kaybı için en kuvvetli ölçü olduğuna işaret edilmiştir (Bubu vd., 2017). Yapılan bir boylamsal çalışmada ise azalmış uyku süresinin (en az iki saat azalmış uyku) tüm demanslar için %75 artmış risk ve ATD için ise iki kat artmış risk oluşturduğu bulunmuş ve depresif semptomların bu ilişkiye aracılık edebileceği önerilmiştir

(Hahn vd., 2013). Parçalanmış uyku ile kognitif yeti kaybı ve ATD düzeyi ile de ilişki bulunmuş ve bu ilişkinin demografik farklılıklardan etkilenmediği görülmüştür. Sonuçlara göre düşük uyku parçalanması düzeyine göre (20. persantil), yüksek uyku parçalanması düzeyinin (90. persantil), ATD için bir buçuk kat artmış risk doğurduğu görülmüştür. Ek olarak, doğrusal karışık efekt analizine göre, uyku parçalanması düzeyindeki 0.01 ünitelik artışın, yıllık kognitif yeti kaybında %22'lik bir artışla sonuçlandığı görülmüştür (Lim vd., 2013a). Uyku, sirkadyen ritm ve stres interaksiyonunun ATD patolojisiyle olan ilişkisine dair yapılan bir gözden geçirme çalışmasında, SCRD ve stres birlikteliğinin A β üretimini artırma ve A β temizlenmesini de düşürme yoluyla A β patolojisini şiddetlendirdiği önerilmiştir (Phan & Malkani, 2018). Stresin kurucu ortak faktör olması ihtimaline karşı yeni bir aletle yapılan fare deneyinde, kronik uyku parçalanmasının ATD modeli fare beyinde A β birikimini artırdığı ve A β birikiminin düzeyi ile uyku parçalanmasının düzeyi arasında da pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (Minakawa vd., 2019). Ek olarak, A β agregasyonun stresten ziyade, uyku sorunlarıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda, kronik uyku kısıtlamasının KBB geçirgenliğini bozduğu fareler üstünde gösterilmiş ve bunun nörodejenerasyonunu artırdığı önerilmiştir (Macedo vd., 2017; Borges vd., 2019).

Uyku ile ATD ilişkisine dair yapılan çalışmalarda, çeşitli uyku problemleri arasından özellikle İB'nun ATD'a daha özel olduğu ve ATD'ta daha çok görüldüğüne işaret edilmiştir (Pistacchi vd., 2014). Bu sonuçla uyumlu şekilde bir meta-analiz çalışmasına göre İB ATD riskini artırmışken; obstrüktif uyku apnesi ise tüm demans türleri için risk faktörü olarak bulunmuştur. İB ise sadece ATD riskiyle ilişkili bulunmuş, diğer demans türleri ile ilişkili bulunmamıştır (Shi vd., 2018). Osario (2011) tarafından yapılan bir çalışmada ise İB'nun varlığı ve yokluğu ile ATD anlamlı derecede ilişkili bulunmuş ve zaman içinde ATD geliştirenler grubunda yer alan İB olan kişilerin demans gelişiminin hızlı şekilde gerçekleştiği görülmüştür. Depresyonun bu ilişkide kurucu ortak olmadığı, hatta dışlanması İB-ATD ilişkisini güçlendirdiği tespit edilmiştir. Bu bakımdan İB olan yaşlılar, ileride ATD gelişimi için artmış risk altında bulunmaktadır (Osorio, 2011). Burke ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan çalışmada uyku bozukluklarının (İB, uykunun yarıda kesilmesi, kısalmış uyku süresi, aşırı gündüz uyuklaması), ATD riskini (hazard oranını) artırdığı güçlü bir şekilde ortaya konulmuştur. Uyku ilacı kullanımının bu ilişkide oynadığı rolü açıklamak için ise ilaç kullanımıyla beraber normal şekilde uyumaya başlanması

sayesinde, glimfatik sistemin sağlıklı çalışmasının etkisiyle beyindeki A β temizliğinin verimli şekilde gerçekleşmesi şeklinde olabileceği önerilmiştir (Burke vd., 2019; Xie vd., 2013). Uyku problemlerinin ayrıca beyinde kronik inflamasyon yaratarak, lokalize inflamasyon yaratarak da nöronal hasara ve ATD gelişimine sebep olabileceği de önerilmiştir, *Şekil 2.1* (Irwin & Vitiello, 2019). Resciniti ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan çalışmada ise İB-ATD ilişkisine dair o güne kadar yapılan araştırmalardaki çelişkili sonuçlara istinaden, zaman içinde süregelen kronik İB ile hayatın bir kesitinde var olan İB semptomlarını ayırt etme bakış açısından yaklaşmış ve İB semptomlarının zaman içinde çeşitlendiği ve arttığı da göz önünde bulundurularak, İB semptomlarındaki değişikliklerin kognitif yeti kaybı ve demans üstündeki dinamik etkisini tespit edebilmek için 51+ yaş grubundan oluşan örneklem 2002-2004 yılları arasında takip edilmiş ve her iki yılda bir görüşme yapılmıştır (Resciniti vd., 2021). Araştırma sonuçlarına göre, zamanla değişen İB semptomları ile demans riski arasında anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Buna göre, zamanla değişen İB'nun ciddiyeti arttıkça HKB/demans geliştirme ihtimali de artmış ve her bir eklenen yeni İB semptomlarında HKB/demans gelişimi için artmış risk bulunmuştur (Resciniti vd., 2021).



Şekil 2.1. Uyku bozuklukları, lokal inflamasyon, amiloid patolojisi ve ATD riskini birbirine bağlayan hipotetik model (Irwin & Vitiello, 2019)

Sonuç olarak, daha çok İB semptomuna sahip kişiler HKB/demans için artmış risk altında bulunuyor görünmekte. Tüm bu uyku değişikliklerinin toplam etkisi ele alındığında (Lucey & Bateman, 2014; Lloret vd., 2020), uyku sorunlarının etkisi genel uyanıklık süresini artırarak DMN deaktivasyonuna; SWS süresinin kısılmasına ve uyku yeterliliğinin

azalmasına, sonucunda da sinaptik/metabolik nöral aktivite artışına; BOS A β seviyesi ve A β agregasyonu artışına; A β diurnal örüntünün bozulmasına yol açma şeklinde olabilir. Yaş faktörü de yaşlanmayla bozulan uyku sinaptik/metabolik aktivite artışını ve dolayısıyla BOS ve ISF A β konsantrasyonunu daha da artırma şeklinde bu denkleme katılıyor olabilir (Borges vd, 2019; Ju vd, 2013; Ju vd, 2017; Horovitz vd., 2009; Lucey vd., 2017; Lucey vd., 2018; Roh vd., 2012).

2.3.3. Alzheimer tipi demans sürecinde uyku

ATD olan popülasyonun %25-45 kadarında İB'dan REM uyku davranış bozukluğu, gündüz uyuklaması, SCRD ve gün batımı sendromuna kadar değişen bir skalada çeşitli uyku bozuklukları görülebilmektedir. Uyku bozuklukları ATD'nin en erken safhalarında ortaya çıkmaya birlikte, hastalık ağırlaştıkça uyku bozukluklarının şiddeti de arttığı görülmektedir (Kim vd., 2019; Kang vd., 2017).

ATD'ta azalmış uyku verimi ve toplam uyku süresi; artmış uyku bölünmesi ve epizodik uyku görülmekte ve ATD olan kişilerde kognitif fonksiyonu etkilemektedir. Artmış uyku süresi ve gündüz uyuklamasının psikomotor becerilerde ve global kognitif becerilerde azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir. ATD'ta sirkadyen ritmi düzenleyen suprakiazmatik nukleus daha hızlı bozulmaktadır. Aynı bölge, yaşlanmaya bağlı olarak da bozuluyor olması sirkadyen ritmle ilgili uyku bozukluklarına sebebiyet veriyor olabilir (Dauvilliers, 2007; Prinz vd., 1982). ATD'nin ileri safhalarında sirkadyen ritm amplitündeki düşmeye, sirkadyen ritm gecikmesi de eşlik etmektedir (Kang vd., 2017). Uyku bozukluğunun eşlik ettiği ATD'ta prekuneus bölgesinin volümünün, uyku bozukluğu olmayanlara göre anlamlı derecede küçük olduğu görülmüştür. Bu bakımdan, suprakiazmatik nukleusun yanında, prekuneus da ATD sürecinde görülen uyku bozuklukları açısından önemli görünmektedir (Matsuoka vd., 2018).

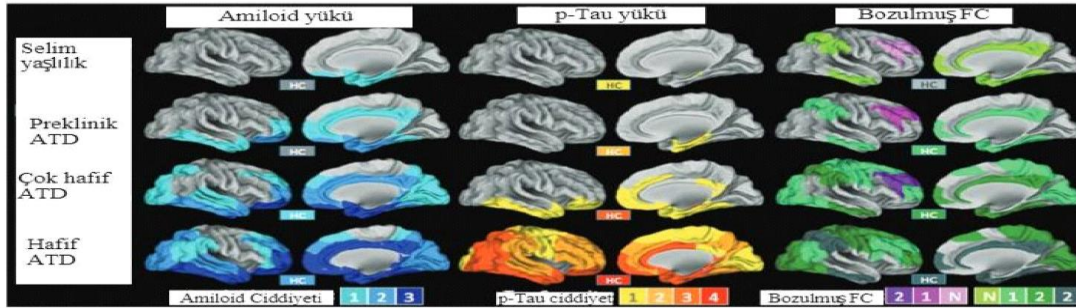
ATD'ta değişmiş uyku yapılanması ve elektroensefalogram (EEG) değerleri de görülmektedir. Buna göre artmış N1 uykusuna karşılık, azalmış SWS ve uyku içcikleri görülmektedir. Bu durum da hipokampus ile neokortikal alanlar arasındaki bellek konsolidasyonuna ilişkin yolları etkileyerek, kognitif becerilerdeki bozulmayla ilişkili olabilmektedir. Özellikle hızlı içciklerdeki düşme, öğrenme becerilerinde bozulma ve anında hatırlama performansında düşmeyle ilişkili görünmektedir (Rauchs vd., 2008; Prinz vd., 1982; Kim vd., 2020; Kang vd., 2017).

REM uykusu kognitif beceriler açısından önemli olmakta ve ATD’ta REM uykusuna ilişkin değişiklikler meydana gelmektedir. Buna göre, yavaşlamış EEG özellikle REM uykusu sırasında daha belirgin hale gelerek; bu etki özellikle frontal, parietal ve temporal bölgelerde gözlenmektedir. Aynı zamanda, REM sırasındaki göz hareketlerinin yoğunluğunun da düştüğü ve REM latansının ilk REM epizodu için arttığı da bildirilmiştir (Bliwise, 2004; Kang vd., 2017).

2.4. Alzheimer Tipi Demans ve İnsomnianın Beyin Fonksiyonel Bağlantısallığı

2.4.1. Alzheimer tipi demansa ilişkin fMRG bulguları

ATD ile ilgili yapılan fMRG çalışmalarında özellikle prelinik evrede, A β birikimi ile DMN bölgelerinde azalmış FC gözlenmiş ve amiloid yükünün artması ile FC’deki bozulma derecesi arasında linear bir korelasyon tespit edilmiştir. Benzer şekilde, hastalığın ciddiyetinin artması ile DMN bölgelerinde azalmış fonksiyonel bağlantılar gözlenmiştir. Bu sonuçlar, ATD’nin çok hafif ve hafif-orta seviye aşamalarında DMN’te değişiklikler meydana geldiğine işaret etmektedir, Şekil 2.2. (Brier vd., 2014; Hedden vd., 2009; Devous, 2002; Wang vd., 2006).



Şekil 2.2. Amiloid ve p-Tau birikimi ve bozulmuş fonksiyonel bağlantısallık parametrelerinin hastalığın ciddiyetine etkisi. Note: Hipokampus (HC), buradaki yüzey projeksiyonlarında görünür olmadığı için “HC” adlı kutuda gösterilmiştir (Brier vd, 2014). Kısaltmalar: FC, fonksiyonel bağlantısallık; HC, hipokampus; ATD, Alzheimer tipi demans

Çok hafif ve hafif-orta evrede dorsal dikkat ağı’nda (DAN = Dorsal attention network) bir değişiklik gözlenmez iken; DMN, yürütücü kontrol ağı ve sensorimotor ağda azalmış FC gözlenmiş, SN’de ise artmış FC gözlenmiştir. Hastalık, hafif-orta seviyeye ulaştığında ise tüm ağlarda azalmış FC ile karşılaşmaktadır (Brier vd., 2014). ATD hastalığının ağ organizasyonunu tüm beyin düzeyinde etkilediğine ve spesifik sistemlerle sınırlı kalmadığına işaret edilmiştir (Brier vd., 2014; Brier vd., 2012; Mander 2020). Tüm bu veriler birlikte

değerlendirildiğinde DMN'teki FC alterasyonlarının tek seferde gerçekleşmediği görülmekte. Semptomların ağırlaşması ile örtüşen şekilde ilk olarak DMN posteriyor alanlardan başlayıp, oradan hipokampusu ve son olarak da DMN anterior kısımları etkilediği görünmektedir (Brier vd., 2012).

ATD'nin erken aşamalarında ilk ve en çok etkilenen bölgelerin başında entorhinal korteks gelmekte (Buckner vd., 2008) ve nöropsikolojik testlerde de işaret edilen hafif kognitif yeti kaybının olduğu durumlar da entorhinal kortekste lokalize görünmektedir. Aggleton ve arkadaşları (2016) tarafından ise kognitif yeti kaybıyla ilişkili olarak anterior talamik-retrosplenial değişikliklere ve Papez halkasındaki A β ve p-Tau interaksiyonuna dikkat çekilmiştir (Aggleton vd., 2016). Bu bakımdan Yassa (2014) tarafından, entorhinal korteksin lateral kısımlarını ve perirhinal alanı kapsayan sınır bölgesinin ATD patolojisinin ilk başladığı alan olduğunu önerilmiş (Yassa, 2014) ve Small & Swanson (2018) tarafından da entorhinal-perirhinal sınır bölgenin serebral hemisferin dört bir yanına özelleşmiş bağlantılar yollayan bir kortikal hub olduğu önerilmiştir. Bu model tarafından ATD patolojisinin bölgesel kırılma gösteren alanları tercih ederek başlayıp, ardından ağ örgülleri yoluyla tüm beyine yayıldığı hipotez edilmiştir (Small & Swanson, 2018).

2.4.2. İnsomniaya ilişkin fMRG bulguları

İB, uyku bozuklukları ile kognitif yeti kaybı ve ATD riski ilişkisine dair altta yatan nörobiyolojik mekanizmalar ve sinir ağları ilişkileri bakımından önemli bir kesişim noktasını oluşturmaktadır. İB'na dair fMRG çalışmaları da hem İB'na ilişkin hem de İB-ATD ilişkisine dair fonksiyonel bağlantısalığa dair önemli bilgiler sağlamaktadır. fMRG beyindeki nöral aktiviteyi, hemodinamik fluktuasyonları vekil kabul ederek ölçen bir non-invazif görüntüleme tekniğidir (Barkhof vd., 2014; Pavese, 2014) ve dinlenme hali-fMRG ise beynin farklı alanları arasındaki nöral networkleri tanımlamak ve anormal beyin aktivitesini integratif bir bakış açısıyla görmek için çok yararlı bir yöntem olmaktadır (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010; Farahani vd., 2019; Wang vd., 2017).

Normal yaşlılıktaki uyku değişiklikleri ile beyindeki SC ilişkilerine dair Amorim ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan çalışma önemli bilgiler sunmaktadır: Zayıf uyku kalitesinin azalmış FC ve SC ile ilişkili olduğu ve etkilenen ağ örgüllerinin dil, çevreyi algılama/değerlendirme ve kendilik farkındalığı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

PUKİ toplam skoru ve farklı beyin bölgelerini birbirine bağlayan sinir liflerinin miktarı arasındaki ilişki, en çok alterasyona uğrayan bağlantıların sol lingual, sol kaudat, sağ orbital medyal frontal ve sol rektus nodları olduğuna işaret etmiş; sol orta temporal korteks ise bulunan tüm ağ örgülerinde örtüşen ve anlamlı derecede etkilenen bölge olmuştur.

Bu ağ örgüsü sistemleri ile İB'nun ciddiyeti ve negatif emosyonlar arasında da ilişki bulunmuştur. Bu bölgelerdeki fonksiyonel alterasyonlar İB için nöronal risk faktörü oluşturuyor görünmekte. Hipokampus ile MTG arasındaki bağlantının kuvvetinin artması, daha ciddi İB ve daha düşük uyku verimliliği (kısalımış TST, uzamış WASO) ile ilişkili bulunmuştur. Bozulmuş FC temel olarak DMN'ün kendi içinde ve DMN anahtar nodları medyal prefrontal korteks, posteriyor singulat korteks, temporal lob, serebellum, limbik sistem, primer motor alan, suplementer motor alan bölgelerinde lokalize olmuş görünmektedir (Pang vd., 2017; Nie vd., 2015). Sonuç olarak yürütücü kontrol ağı, DMN ve SN kendi içindeki FC alterasyonları ve işitsel-dil idrak merkezi ile yürütücü kontrol ağı arasındaki FC alterasyonları İB ilişkili olup; görsel, işitsel, emosyonel ve kognitif birçok beceriyi etkilemekle birlikte, İB'nun hiperarousal modelini de destekler görünmekte (Dai vd., 2014; Lu vd., 2017a; Wang vd., 2017; Liu vd., 2018; Riemann vd., 2010). Bununla birlikte, uykunun diurnal bir özellik gösterdiği ve sabahdan akşama farklılaşan FC değişikliklerini geri aldığı; uyku deprivasyonunda ise bu işlevin çalışmadığı görülmüştür (Farahani vd., 2019; Roh vd., 2012). Uykunun diurnal varyasyonlarının beyin FC'sinin yeniden düzenlenmesinde etkili olduğu anlaşılmaktadır. Bu bakımdan, uyku yoksunluğunun beyin fonksiyonel bağlantısallığını belirgin şekilde alterasyona uğrattığı anlaşılmaktadır (Kaufmann vd., 2016). Ek olarak, çok hafif HKB evresinde MTL hiperaktivasyonu ve prekuneus hiperdeaktivasyonu görülmüşken; ATD ve ileri safha HKB evresinde ise hipoaktivasyon (MTL) ve hipodeaktivasyon (prekuneus) görülmüştür. Bu da İB'nun MTL-neokortikal hafıza ağ örgüsündeki birden çok nodun fonksiyonunu ve bu nodlar arasındaki koordine aktiviteyi linear olmayan bir şekilde bozduğuna işaret etmektedir. (Wang vd., 2017).

2.4.3. İnsomnia ve Alzheimer tipi demansta varsayılan mod ağının rolü

İB bozukluğunda DMN'te meydana gelen yapısal değişikliklere bakıldığında, anterior singulat korteks (ACC), presentral korteks ve lateral prefrontal kortekste kortikal inceleme tespit edilmişken; DMN anterior ile posterior alanları arasında ise azalmış SC tespit

edilmiştir (Winkelman vd., 2013). DMN’ü oluşturan alanların kendi aralarındaki azalmış yapısal kovaryasyonun da daha yüksek PUKİ skoruyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, İB hastalarının nöropsikolojik testlerin yürütücü işlevlerdeki düşmüş performanslarının lateral frontal lobdaki incelmeyeyle ilişkili olduğuna işaret edilmiştir (Suh vd., 2016). Hafif uyku aşamasında varolan DMN frontal-posterior koheransı, uykunun derinleşmeye başlamasıyla düşme gösterdiği ve en derin uyku evresinde ise belirgin derecede düşme gösterdiği bulunmuştur. Bu durumun uyku sırasındaki farkındalığın süspansiyonu; uyku sırasındaki restoratif süreçler; homeostaze ilişkin değişiklikler ve nöral budama için bir önkoşul olabileceği önerilmiştir. Ek olarak bu bölgelerdeki artmış nöral aktivitenin (Leerssen vd., 2019) bölgesel olarak artmış A β birikimine sebep olarak, bu alanları ATD gelişimi için kırılgan hale getiriyor olabileceği önerilmiştir. Bu sonuçlar A β fibrillerinin DMN’ün spesifik bölgelerinde prelinik aşamada başladığına ve sonrasında beyin bağlantısallığını etkileyerek diğer bölgelere yayıldığına işaret etmektedir (Palmqvist vd., 2017).

DMN sisteminin yapısal ve fonksiyonel özellikleri hem normal yaşlanma hem de İB ve ATD sürecinde etkileniyor görünmekte. Bu interaksiyon DMN’ü A β birikimi ve ATD gelişimi için kırılgan hale getiriyor olabilir. Bu bakımdan, bu bölgedeki yapısal ve bağlantısal alterasyonlar ATD için bir risk faktörü oluşturma olasılığı açısından önemli görünmekte.

2.5. Apatinin Alzheimer tipi demans ve İnsomnia ile İlişki Rolü

2.5.1. Apati ve Nörobiyolojisi

Apati terimi eski Yunancadan gelmekte ve ‘tutkunun yokluğu’ anlamına gelmektedir. Psikiyatrik açıdan bir semptom olarak ise ‘abulia’ kavramıyla ilişkili olarak, kişinin ‘aklındakini gerçekleştirme gücünde ve isteğinde bozulma’ anlamında kullanılmaktadır (Ishizaki & Mimura, 2011; Starkstein vd., 2005).

Apati ATD sırasında en çok rastlanan semptomlardan biri olarak görülme sıklığı %19-76 arasında değişmektedir. Apati semptom olarak ATD’nin erken safhalarında görülmekte ve varlığında global hastalık ciddiyetinin, kognitif yeti kaybının, fonksiyonel işlev kaybının (günlük işleri yerine getirmede yetersizlik ve düşük hayat kalitesi) ve bakım evine yatışların arttığı gözlemlenmiştir (Landes vd., 2005; Tagariello vd., 2009; Scherer vd., 2018).

Apati nörobiyolojik açıdan emosyonel ve affektif işlemeyle ilgili alterasyonlar sonucunda ortaya çıkıyor görünmektedir. Apatinin nörobiyolojik mekanizmasıyla ilgili olarak araştırma sonuçları prefrontal korteks ve bazal ganglia aksına işaret etmiştir. Apatinin ciddiyetinin ise daha yüksek nöron kaybı ve daha yüksek yumak oluşumu ve ACC’te azalmış gri madde volümü ile ilişkili olduğuna da işaret edilmiştir (Tagariello vd., 2009; Levy vd., 1998; Lavretsky vd., 2007).

2.5.2. Apati ile Alzheimer tipi demans ve İnsomnia İlişkisi

Apati ile ATD ilişkisi bakımından ise yüksek bazal seviye apati ve giderek artan apati düzeyi ile artan demans riski arasında ilişki bulunmuş ve apatinin kovaryant olarak, yaş- eğitim-işleme hızı faktörlerine eklenmesinin demansı yordama gücünü arttırdığı görülmüştür (Tay vd., 2020). Apatinin eşlik ettiği erken evre ATD hastalarıyla yapılan çalışmalarda ise sol orbitofrontal bölgelerde belirgin volüm kaybı; dikkat-yürütücü işlevler ağında ve bilateral şekilde talamik kortekste düşük bazal metabolik aktivite tespit edilmiştir. Hastalığın ciddiyeti arttıkça apati skorunun da arttığı görülmüştür (Holthoff vd., 2005; Rosen vd., 2005; Mega vd., 2005; Benoit & Robert, 2003;). Buna karşılık, apati skorları ile orbitofrontal korteks arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu bakımdan nörobiyolojik açıdan ACC apati ile; orbitofrontal ve dorsolateral prefrontal korteks ise depresyonla ilişkili görünmektedir (Lavretsky vd., 2007; Maletic vd., 2007). Ayrıca orbitofrontal korteksin ATD sürecindeki rolüne de değinilmiştir (Van Hoesen vd., 2000). ADMET apati ilaç çalışmasında, apatinin ilaçla düzelmesi kognitif becerilerde de düzelmeye sonuçlanmıştır (Scherer vd., 2018). Tüm bu sonuçlar birlikte ele alındığında, korteks fonksiyonel olarak paralimbik sistemden bağlantısal olarak koptuğunda apatinin ortaya çıktığı önerilebilir (Tagariello vd., 2009).

Apati ile ATD ve uyku ilişkisi açısından yapılan çalışmalarda, apati ile gündüz motor aktivitesinde düşme; gece yatakta geçirilen sürede artış ve artmış WASO arasında ilişki tespit edilmiş ve apatisi olmayan ATD hastalarında bu ilişki görülmemiştir. Bu sonuçlar hafif düzey ve orta düzey ATD ile uyku problemleri arasında ilişkiye işaret etmenin yanında; ATD ve apati birlikteliğinde daha düşük konsolide olmuş gece uykusu görüldüğüne de işaret etmiştir (Mülin vd., 2011). Bu da apatinin varlığının, var olan bellek sorunlarını artırabileceği ya da bellek sorunlarının ortaya çıkışını hızlandırabileceği şeklinde yorumlanabilir. Alternatif

olarak ise apati ile İB arasında çift-yönlü bir ilişki olabilir ve apati, İB semptomlarını tetikliyor olabilir.

Apati ve depresyonun ayrı ayrı ATD’ta oynadıkları rol açısından yapılan çalışmalarda, depresyonun değil ama apatinin kognitif yeti kaybıyla ilişkisi bulunmuş; apatinin varlığında kognitif yeti kaybının arttığı ancak depresyonun kognitif yeti kaybıyla ilişkili olmadığı -minimal skoruna göre- tespit edilmiştir. Apati ve depresyon ilişkisi bakımından ise apatinin varlığında eşlik eden depresyon görülmüşken; depresyon hastalarının ise sadece 1/3’ünde apati görülmüştür. Bu sonucu doğrular şekilde başka bir çalışmada ise yüksek bazal seviye apatinin, sonradan ortaya çıkan depresyonu anlamlı şekilde yordadığı ortaya konulmuştur (Levy vd., 1998; Starkstein vd., 2005; Tagariello vd., 2009). Nörokognitif açıdan ise demans hastalarında kodlama, dikkat, global kognitif fonksiyondaki yeti kayıpları ve özellikle yürütücü işlevlerde ve işleme hızında bozulma ile apati arasında ilişki bulunmuşken; depresyon ile bu ilişki tespit edilememiştir. Apati ve depresyonun birbirinden farklı kognitif alanlarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Vloeberghs vd., 2018; Lohner vd., 2017). Bununla birlikte apatinin kolinerjik sistemler, depresyonun ise serotonerjik sistemlerle ilgili olduğu ve bu iki sistemin birbiriyle karşılıklı bir denge içinde çalıştığı ve/ya da her iki hastalıkta da frontal-subkortikal bölgedeki fonksiyon alterasyonlarının ortak olabileceği önerilmiştir (Wongpakaran, 2007). Tüm bu bilgiler apatinin İB ve depresyonla olan ilişkisine dikkat çekmekte ve apatinin bu hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü olabileceğine de işaret etmektedir.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde depresyon-ATD arasında bazı araştırmalarda ortaya konulan pozitif korelasyonun sebebi, apatinin ayrı bir klinik bozukluk olarak değerlendirilmemesi ve depresyonun bir semptomu olarak görülmesi olabilir. Bununla uyumlu şekilde, depresyon ölçeklerinin çoğunluğunda apati, diğer depresyon semptomlarından biri olarak yer almaktadır (Bagby vd., 2004; Wang & Gorenstein, 2013; Soron, 2017). Bu bakımdan, ölçek sonuçlarından elde edilen depresyon skoru ile ATD arasındaki pozitif korelasyonun sebebi de bu olabilir. Apati ve depresyonun ATD ile ilişkisi, bu iki klinik tablonun iki ayrı rahatsızlık olduğu kabul edilerek çalışıldığında daha sağlıklı sonuçlar alınabilir ve önleyici/tedavici edici çözümler üretilebilir. Uykunun bu iki bozuklukla olan ilişkisine ise ayrıca odaklanılması anlamlı görünmektedir.

3. YÖNTEM

3.1. Örneklem Seçimi

Araştırma örneklemini 55 yaş üstü ATD hastası deney grubu ve selim yaşlılardan oluşan kontrol grubundan meydana gelmektedir. Deney grubu insomniak olan ATD grubu (ATD-İn) ve insomniak olmayan ATD grubu (Non-İn) olmak üzere, kendi içinde iki farklı alt gruptan oluşmaktadır. 20 kişiden oluşan selim yaşlı grubu ve 16 kişiden oluşan ATD-İn ve 16 kişiden oluşan Non-İn ATD deney gruplarından meydana gelmektedir. Deney grubunu oluşturan örneklem, Alaaddin Keykubat Üniversitesi (ALKÜ) Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde seçilmiştir.

Deney grubu ATD tanısı almış hastalardan rutin sırasında ya da geriye dönük olarak seçilmiştir. Deney grubu ayrıca ATD tanısına komorbid İB, apati ve depresyon açısından da değerlendirilmiştir.

3.2. Araştırma Deseni

Araştırma örneklemini katılımcı seçimi bakımından üç gruptan oluşmaktadır. Birinci grubu, selim yaşlılardan oluşan; ikinci grubu ATD-İn grubu; üçüncü grubu NON-İn grubu oluşturmaktadır. Araştırma dahilinde tüm katılımcılara/gruplara nörokognitif testler ve psikiyatrik ölçekler uygulanmıştır. Bu bakımdan araştırma modeli randomize olmayan, retrospektif kesitsel bir klinik çalışmadır.

Bu araştırmadaki veriler istatistiksel olarak değerlendirilirken kullanılması amaçlanan analizler iki bağımsız grup arasındaki ortalamaları incelemek için bağımsız örneklem t-test; nörokognitif ve psikiyatrik testlerin birbirleriyle olan korelasyonlarını incelemek için Pearson korelasyon ve regresyon analizi ve grup farklılıklarının incelenmesi için Manova analizinden oluşmaktadır. Yapılan istatistiksel analizlerin SPSS 26.0 paket programı ile incelenmesi planmaktadır.

3.3. Uygulanan nörokognitif ölçekler

3.3.1. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R)

Araştırmada kognitif yeti kaybını değerlendirmek için Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R) Türkçe formu kullanılmıştır. ACE-R özellikle HKB ve hafif düzey ATD'ye diğer testlere kıyasla daha duyarlı olduğu ve farklı demans türleri arasında ayırım yapabildiği için tercih edilmiştir. ACE-R'dan elde edilebilecek toplam skor 100'dür. Türkçe formunda ise kesme değeri olarak 69 önerilmiş ancak değerlerin eğitim düzeyinden etkilendiği ve İngilizce versiyona göre oldukça düşük olduğu fark edilmiştir. Bu araştırmada ACE-R kesme değeri olarak 69 alınmıştır. Uygulama süresi 20-30 dakika arasında değişmektedir. ACE-R'dan aynı zamanda Standardize Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (SMMT) skoru (24 puan kesme noktası %87 hassasiyet ve %82 özgüllük değerine sahiptir) da elde edilebilmektedir. Bu çalışmada da ACE-R'dan elde edilen SMMT skorları istatistiksel analizlerde değerlendirmeye alınmıştır. SMMT'te 24-30 arası normal; 20-23 arası hafif; 10-19 arası orta; 0-9 arası ileri düzey nörokognitif bozukluğa işaret eder (Larner & Mitchell, 2014; Sheehan, 2012; Mioshi vd., 2006; Yıldız, 2011). Bu araştırmada SMMT kesme skoru olarak ise 24 alınmıştır. Gruplar atanırken ACE-R kesme değeri esas alınarak atanmıştır.

3.3.2. Promis DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği-Yetişkin (D-UBÖ)

Uykuyu değerlendirmek için Promis DSM-5 Düzey 2 Uyku Bozukluğu Ölçeği-Yetişkin (D-UBÖ) Türkçe formu kullanılmış ve kesme değeri olarak 55 t puanı alınmıştır. D-UBÖ uyku kalitesini, uyku derinliğini, uykuya dalma ve uykuda kalmaya dair algılanan güçlükleri ölçmek için geliştirilmiş bir testtir. Geçerlik ve güvenirlik açısından diğer uyku ölçekleri ile yüksek korelasyonu bulunmakla beraber, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'ne göre daha net şekilde uykuyu ölçtüğü ve geriyatrik popülasyonda kullanmaya uygun olduğu için tercih edilmiştir. D-UBÖ'nde 55-59 puan hafif düzey; 60-69 orta-şiddetli düzey; 70 ve üzeri şiddetli düzey uyku bozukluğuna işaret eder (Full vd., 2019; Jensen vd., 2016; Buysse vd., 2010; Yüzeren vd., 2017).

3.3.3. Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ)

Depresyonu değerlendirmek için Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ) Türkçe formu kullanılmıştır ve kesme değeri olarak 9 alınmıştır. MADDÖ depresyonun çekirdek özelliklerine odaklandığı ve Beck Depresyon Envanteri ve Hamilton Depresyon Ölçeği'ne kıyasla diğer psikiyatrik bozukluklardan ve kişilik bozukluklarından daha az

etkilendiği; geriyatrik popülasyonda iyi bir ayırt ediciliğe sahip olduğu ve özellikle demansı olan kişilerde kullanmaya uygun olduğu için tercih edilmiştir. MADDÖ’nde 9-29 puan arası hafif depresyon; 30-36 arası orta depresyon ve 36 üstü ileri düzey depresyona işaret eder (Svanborg & Asberg, 2001; Wikberg vd., 2015; Heo vd., 2007; Huijbrechts vd., 1999; Leontjevas vd., 2009; Kara-Özer vd., 2001).

3.3.4. Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ)

Apatinin depresyondan ayrı bir klinik tablo olarak tespit edilebilmesi için Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) Türkçe formu kullanılmış ve demansa uygun şekilde kesme skoru olarak 25 alınmıştır. ADÖ hedef odaklı davranışı emosyonel, bilişsel ve davranışsal açıdan değerlendirmek için geliştirilmiştir. Klinisyen, bakım veren ve kişinin kendisinin cevaplaması için geliştirilmiş olan üç ayrı versiyonu bulunur. Her üç versiyonun da apatinin düzeyine dayanarak farklı demans gruplarını birbirinden ayırt edebildiği görülmüştür. ADÖ özellikle demans hastalığına eşlik eden apatiyi iyi ölçen bir test olduğu için ve 55 yaş üstünde kullanmak için geçerli olması bakımından tercih edilmiştir. Apatinin ciddiyet seviyesini baz alarak ATD hastalarını, normal yaşlılardan ayırt edebildiği ve aynı zamanda, HKB hastası olanlardan ve çok ileri yaştaki kişilerden ATD geliştirme riski taşıyanları ayırt etmek için kullanılabileceği gösterilmiştir. ADÖ toplam 18 maddeden oluşur ve skor aralığı 18-72 arasında değişmekte. ADÖ’nde daha yüksek puanlar daha yüksek apati varlığına işaret etmektedir (Gülseren vd., 2001; Umucu vd., 2019; Clarke vd., 2007; Guercio vd., 2015; Sözeri-Varma vd., 2019; Büyükgök vd., 2020). Türkçe formu için ise bu araştırmada kesme değeri olarak 25 alınmıştır.

3.4. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 55 yaş ve üstü olmak
- Okur-yazar olmak
- ATD tanısı almış olmak
- ACE-R skoru 69 altı olması
- Sağlak olmak

3.5. Araştırmadan dışlanma kriterleri

- 55 yaş altı olmak
- Psikotik bir hastalığın olması
- Frontotemporal Demans, Epilepsi, MS hastalığı olması
- Belleği ve uykuyu etkileyen herhangi bir ilaç kullanıyor olmak
- Alkol ve herhangi bir uyuşturucu madde kullanımının olması
- Solak olmak

4. BULGULAR

Bu bölümde giriş bölümünde değinilen araştırma sorularına yönelik istatistiksel analiz sonuçları yer almaktadır.

Bu araştırmada, ATD bulunan gruplar ve selim yaşlı grubu belirlenerek; ATD bulunan gruplar da kendi içinde komorbid İB ATD (ATD-İn) grubu ve komorbid İB olmayan ATD (Non-İn) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Belirlenen tüm gruplar sosyo-demografik değişkenleri bakımından Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ); Dsm-5 Uyku Bozukluğu Ölçeği Kısa Form (D-UBÖ) ölçeklerinden aldıkları skorlar ile Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R) ve Mini-Mental skorları bakımından ve ayrıca nörokognitif ve psikiyatrik test skorları açısından da karşılaştırılmıştır.

Bu araştırmadaki veriler istatistiksel olarak değerlendirilirken kullanılan analizler şunlar olmuştur: İki bağımsız grup arasında ortalamaların incelenmesi için bağımsız örneklem t-test ve Kruskal Wallis-H testi; nörokognitif ve psikiyatrik testlerin birbirleriyle ve alt ölçeklerle olan korelasyonlarının incelenmesi için Pearson korelasyon analizi ve regresyon analizi ve grup farklılıklarının incelenmesi için Manova analizi. Ek olarak, tüm katılımcıların demografik değişkenlerine ilişkin analizlere yer verilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler SPSS 26.0 paket programı ile incelenmiştir.

Aşağıda araştırma verilerine ilişkin tablolar ve analiz bulguları yer almaktadır:

4.1. Tüm gruplara yönelik tanımlayıcı istatistikler

Normallik testi sonuçları ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1. Normallik testi bulguları

	Normallik Testi Bulguları					
	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
Ölçekler	Grup	İstatistik	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık Düzeyi	İstatistik	Serbestlik Derecesi
SMMT	ATD-İn	0,218	16	0,041	0,909	16
	Non-İn	0,146	16	,200*	0,938	16
	Kontrol	0,2	20	0,035	0,866	20

	Normallik Testi Bulguları					
ACE-R	ATD-İn	0,169	16	,200*	0,926	16
	Non-İn	0,14	16	,200*	0,95	16
	Kontrol	0,204	20	0,029	0,826	20
DUBÖ	ATD-İn	0,257	16	0,006	0,74	16
	Non-İn	0,141	16	,200*	0,929	16
	Kontrol	0,159	20	,200*	0,905	20
ADÖ	ATD-İn	0,144	16	,200*	0,95	16
	Non-İn	0,132	16	,200*	0,978	16
	Kontrol	0,234	20	0,005	0,899	20
MADDÖ	ATD-İn	0,134	16	,200*	0,967	16
	Non-İn	0,116	16	,200*	0,953	16
	Kontrol	0,222	20	0,011	0,859	20

Tablo 1’de, araştırma gruplarının ACE-R, SMMT, ADÖ, D-UBÖ ve MADDÖ skorlarının normallik testi sonuçları verilmiştir. Grupların normallik testi sonuçları incelendiğinde, normal dağılımın karşılandığı $p>0,05$ aralığında anlamlılık değerlerinin elde edildiği görülmektedir. Bu doğrultuda, araştırmada kullanılan testlerin parametrik testler olmasının uygun olduğu görülmektedir.

Tablo 2. Katılımcıların gruplara göre yaş ve ölçek skorlarının tanımlayıcı istatistikleri

	Gruplar										
	ATD-İn			Non-İn			Kontrol			Toplam	
	$\bar{X}$	N	Ss	$\bar{X}$	N	Ss	$\bar{X}$	N	Ss	$\bar{X}$	N
Yaş	70,81	16	9,628	72,19	16	8,232	64,5	20	10,865	68,81	52
SMMT	21,69	16	4,012	17,94	16	5,471	26,85	20	1,785	22,52	52
ACE-R	53,81	16	11,657	47,56	16	13,064	76,8	20	7,068	60,73	52
DUBÖ	59,03	16	5,134	44,48	16	6,151	52,47	20	8,591	52,03	52
ADÖ	23,25	16	6,094	21,94	16	5,756	18,6	20	7,563	21,06	52
MADD Ö	14,25	16	9,081	10,63	16	5,608	6,8	20	7,324	10,27	52
CDR	1.93	16	0,771	2,56	16	0,698	0	20	0	2,25	32

Tablo 2’de katılımcıların gruplarına göre ölçek skorlarının ortalamaları ve standart sapma değerleri verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler incelendiğinde, katılımcıların yaş ortalamalarının $68,81 \pm 10,16$ olduğu ve Non-İn grubunun ATD-İn ve Kontrol grubuna göre yaş ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmektedir. SMMT skorlarının kontrol grubunda

ATD-İn ve Non-İn gruplarına kıyasla daha yüksek ($26,85 \pm 1,78$) ve ATD-İn grubunda Non-İn grubuna kıyasla daha yüksek ($21,69 \pm 4,01$) olduğu görülmektedir. ACE-R toplam skorları incelendiğinde, kontrol grubu skorlarının ATD-İn ve Non-İn gruplarına kıyasla daha yüksek ($76,80 \pm 7,06$) ve ATD-İn grubunda Non-İn grubuna kıyasla daha yüksek ($53,81 \pm 11,65$) olduğu görülmektedir. CDR evrelerine göre de Non-İn grubunun ATD evrelerinin ATD-İn grubuna kıyasla daha ileri seviye ($2,56 \pm 0,69$) olduğu görülmektedir. D-UBÖ skorları incelendiğinde, ATD-İn grubunun skorlarının kontrol ve Non-İn grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($59,03 \pm 5,13$). ADÖ toplam skorları incelendiğinde, ATD-İn grubunun skorlarının kontrol ve Non-İn grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($23,25 \pm 6,09$). MADDÖ skorları incelendiğinde, ATD-İn grubunun skorlarının kontrol ve Non-İn gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($14,25 \pm 9,08$).

4.2. Tüm gruplara ilişkin sosyo-demografik bulgular

Araştırmada sosyo-demografik veri olarak yaş; cinsiyet, eğitim düzeyi; meslek sahibi olma; spor yapma; araç kullanma; 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı ve 18 yaş öncesi ebeveyninden ayrılma durumları sorulmuştur. Deney grupları ve kontrol grubunun sosyo-demografik değişkenlerinin dağılımına yönelik çapraz tablo, Tablo 3'te yer almaktadır:

Tablo 3. Tüm gruplara ilişkin sosyo-demografik değişkenlerin çapraz tablo gösterimi

		Gruplar							
		ATD-İn			Non-İn			Kontrol	
		N	Grup %	Toplam %	N	Grup %	Toplam %	N	Grup %
Cinsiyet	Kadın	7	43,8	13,5	9	56,3	17,3	10	50
	Erkek	9	56,3	17,3	7	43,8	13,5	10	50
Eğitim	İlkokul	11	68,8	21,2	14	87,5	26,9	12	60
	Lise	2	12,5	3,8	0	0	0	1	5
	Orta okul	2	12,5	3,8	0	0	0	3	15
	Üniversite	0	0	0	0	0	0	4	20
	Okumamış	1	6,3	1,9	2	12,5	3,8	0	0
Meslek	Evet	12	75	23,1	10	62,5	19,2	14	70
	Hayır	4	25	7,7	6	37,5	11,5	6	30
Spor	Evet	5	31,3	9,6	6	37,5	11,5	8	40
	Hayır	11	68,8	21,2	10	62,5	19,2	12	60
Araç kullanma	Evet	6	37,5	11,5	4	25	7,7	12	60

	Hayır	10	62,5	19,2	12	75	23,1	8	40
	Evet	2	12,5	3,8	3	18,8	5,8	4	20
Ebeveyn Vefatı	Hayır	14	87,5	26,9	13	81,3	25	16	80
Ebeveyn Ayrılığı	Evet	4	25	7,7	5	31,3	9,6	8	40
	Hayır	12	75	23,1	11	68,8	21,2	12	60
Toplam		16	100	30,8	16	100	30,8	20	100

Tablo 3'te katılımcıların sosyo-demografik değişkenlerinin gruplardaki dağılımının yer aldığı çapraz tablo verilmiştir. ATD-İn grubundaki kadınların oranı %43,8 ve erkeklerin oranı %56,3'tür. Non-İn grubundaki kadınların oranı %56,3 ve erkeklerin oranı %43,8'dir. Kontrol grubundaki kadınların oranı %50 ve erkeklerin oranı %50'dir. İlkokul mezunu olan ATD-İn grubundaki katılımcıların oranı %68,8; lise mezunu katılımcıların oranı %12,3; ortaokul mezunları %12,5, hiç okula gitmemiş %6,3 oranındadır. Non-İn grubundaki ilkököl mezunlarının oranı %87,5 ve yanıt vermeyenlerin oranı %12,5'tir. Kontrol grubundaki ilkököl mezunlarının oranı %60,0; ortaokul mezunlarının oranı %15,0; lise mezunlarının oranı %5,0, üniversite mezunlarının oranı %20'dir. Şu an çalıştığını belirten ATD-İn grubundaki katılımcıların oranı %75,0; Non-İn grubundaki katılımcıların oranı %62,5 ve kontrol grubundaki katılımcıların oranı %70'dir. Spor yaptığını belirten ATD-İn grubundaki katılımcıların oranı %31,3; Non-İn grubundaki katılımcıların oranı %37,5 ve kontrol grubundaki katılımcıların oranı %70'dir. Araç kullandığını belirten ATD-İn grubundaki katılımcıların oranı %37,5; Non-İn grubundaki katılımcıların oranı %25,0 ve kontrol grubundaki katılımcıların oranı %60'dir. 18 yaş öncesinde ebeveyn kaybı olan ATD-İn grubundaki katılımcıların oranı %12,5; Non-İn grubundaki katılımcıların oranı %18,8 ve kontrol grubundaki katılımcıların oranı %20'dir. 18 yaş öncesinde ebeveynlerinden ayrıldığını belirten ATD-İn grubundaki katılımcıların oranı %25; Non-İn grubundaki katılımcıların oranı %31,3 ve kontrol grubundaki katılımcıların oranı %40'tır.

4.3. Tüm katılımcıların yaş değişkenine göre ölçek skorları

Katılımcıların yaşı ile ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi için Pearson Korelasyonu yapılmıştır. Analize ilişkin bulgular Tablo 4'te verilmiştir:

Tablo 4. Yaş ve ölçek toplam skorları ve alt ölçek skorlarına ilişkin Pearson Korelasyonu Sonuçları

Değişkenler	Yaş
SMMT	-,446**
ACE-R	-,464**
DUBÖ	0,021
ADÖ	0,261
MADDÖ	0,173

Tablo 4'teki korelasyon bulgularına göre, tüm katılımcıların yaşı ile SMMT ($r=-0,45$; $p<0,01$); ACE-R ($r=-0,46$; $p<0,01$) toplam skorları arasında negatif yönlü ve anlamlı ilişkili bulunmuştur. Katılımcıların kognitif işlev skorlarının yaşı ile azalma gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının yaşı ile anlamlı ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

4.4. Tüm katılımcıların eğitim düzeyi değişkenine göre ölçek skorları

Tablo 5'te tüm katılımcıların eğitim düzeyine göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin Kruskal Wallis-H Testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 5'te verilmiştir:

Tablo 5. Eğitim düzeyine göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarına ilişkin Kruskal Wallis Homojenlik Testi bulguları

Değişkenler	Eğitim düzeyi	N	Sıra X	χ^2	Sd	p	Anlamlı farklılık
SMMT	İlkokul	37	24,99				
	Lise	3	39,17				
	Ortaokul	5	29,5	16,08	4	,003**	Ü>X
	Üniversite	4	45				
	Okumamış	3	2,83				
	Toplam	52					
ACE-R	İlkokul	37	24,7				
	Lise	3	31,67				
	Ortaokul	5	34,7	17,004	4	,002**	Ü>X
	Üniversite	4	46,88				
	Okumamış	3	2,67				
	Toplam	52					

DUBÖ	İlkokul	37	26,69				
	Lise	3	40,67	5,839	4	0,211	
	Ortaokul	5	29,2				
	Üniversite	4	21,25				
	Okumamış	3	12,5				
	Toplam	52					
ADÖ	İlkokul	37	27,22				
	Lise	3	30,83				
	Ortaokul	5	28,3	8,318	4	0,081	
	Üniversite	4	7				
	Okumamış	3	36,33				
	Toplam	52					
MADDÖ	İlkokul	37	26,46				
	Lise	3	39,33				
	Ortaokul	5	24,5	10,632	4	,031*	L>Ü
	Üniversite	4	8,75				X>Ü
	Okumamış	3	41,17				
	Toplam	52					

Tablo 5’te eğitim düzeyine göre katılımcıların ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin bulgular incelendiğinde, SMMT skorları ($\chi^2=16,08$; $p<0,01$) üniversite mezunu olduğunu belirten katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ACE-R toplam skorları ($\chi^2=17,00$ $p<0,01$) üniversite mezunu olduğunu belirten katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. MADDÖ skorları ($\chi^2=10,63$; $p<0,05$) lise mezunu olduğunu belirten ve yanıt vermeyen katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bulgulara göre, eğitim düzeyinin yüksek oluşunu kognitif işlevler ile ilişkili bulunmuştur. Depresyon skoru ise düşük eğitim düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

4.5. Tüm katılımcıların meslek sahibi olma değişkenine göre ölçek skorları

Tablo 6’da tüm katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 6’da verilmiştir:

Tablo 6. Çalışma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenle r	Çalışma durumu	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Evet	36	22,89	5,019	0,741	0,462
	Hayır	16	21,69	6,194		
ACE-R	Evet	36	62,08	16,872	0,873	0,387
	Hayır	16	57,69	16,483		
DUBÖ	Evet	36	52,3	9,232	0,329	0,744
	Hayır	16	51,41	8,464		
ADÖ	Evet	36	21,94	6,812	1,427	0,16
	Hayır	16	19,06	6,506		
MADDÖ	Evet	36	10,69	8,615	0,575	0,568
	Hayır	16	9,31	6,353		

Tablo 6’da katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, çalışan ve çalışmayan katılımcıların kognitif performans, İB, apati ve depresyon skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.6. Tüm katılımcıların spor yapma değişkenine göre ölçek skorları

Tablo 7’de tüm katılımcıların spor yapma durumlarına göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 7’de verilmiştir:

Tablo 7. Spor yapma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenle r	Spor Yapma Durumu	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Evet	19	24,26	3,842	1,815	0,076
	Hayır	33	21,52	5,906		
ACE-R	Evet	19	66,16	15,417	1,816	0,075
	Hayır	33	57,61	16,856		
DUBÖ	Evet	19	50,47	7,813	-0,952	0,346
	Hayır	33	52,92	9,512		
ADÖ	Evet	19	17,79	5,138	-2,806	,007**
	Hayır	33	22,94	6,973		
MADDÖ	Evet	19	7	4,243	-2,347	,023*
	Hayır	33	12,15	8,98		

Tablo 7’de tüm katılımcıların spor yapma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, ACE-R ve SMMT skorları anlamlı şekilde farklılaşmamaktadır ($p>0.05$). ADÖ skorları spor yapmadığını belirten katılımcılarda spor yapanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($t=-2,80$; $p<0,01$). MADDÖ skorları spor yapmadığını belirten katılımcılarda spor yapanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($t=-2,34$; $p<0,05$). Sonuçlara göre, spor yapmanın kognitif işlevler ile ilişkili olduğu; spor yapmamanın ise apati ve depresyon ile ilişkili olduğu görülmektedir.

4.7. Tüm katılımcıların araç kullanma değişkenine göre ölçek skorları

Tablo 8’de tüm katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorları farklılaşmasına ilişkin bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 8’de verilmiştir:

Tablo 8. Araç kullanma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenler	Araç Kullanma Durumu	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Evet	22	24,05	3,934	1,791	0,079
	Hayır	30	21,4	6,044		
ACE-R	Evet	22	66,41	16,422	2,173	,035*
	Hayır	30	56,57	15,93		
DUBÖ	Evet	22	52,51	8,818	0,332	0,741
	Hayır	30	51,67	9,143		
ADÖ	Evet	22	20,27	6,95	-0,71	0,481
	Hayır	30	21,63	6,729		
MADDÖ	Evet	22	9,27	9,377	-0,771	0,444
	Hayır	30	11	6,798		

Tablo 8’de tüm katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, ACE-R toplam skorlarının araç kullananlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($t=2,17$; $p<0,05$). Sonuçlara göre, araç kullanmanın kognitif işlevlerle ilişkili olduğu görülmektedir.

4.8. Tüm katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre ölçek skorları

Tablo 9’da tüm katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn kaybı yaşamış olma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Puan farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 9’da verilmiştir:

Tablo 9. Ebeveyn vefatı değişkenine göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenler	Ebeveyn Vefatı	N	Sıra $\bar{X}$	Sıra Toplamı	U	Z	p
SMMT	Evet	9	25,94	233,5	188,5	-0,121	0,903
	Hayır	43	26,62	1144,5			
ACE-R	Evet	9	25,67	231	186	-0,182	0,856
	Hayır	43	26,67	1147			
DUBÖ	Evet	9	27,78	250	182	-0,278	0,781
	Hayır	43	26,23	1128			
ADÖ	Evet	9	24,83	223,5	178,5	-0,364	0,716
	Hayır	43	26,85	1154,5			
MADDÖ	Evet	9	31,61	284,5	147,5	-1,118	0,264
	Hayır	43	25,43	1093,5			

Tablo 9’da katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn kaybına göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, 18 yaş altında ebeveyn kaybı yaşayan ve yaşamayan katılımcıların kognitif performans, İB, apati ve depresyon skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.9. Tüm katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılma değişkenine göre ölçek skorları

Tablo 10’da tüm katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden uzun süreli ayrı yaşamış olma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 10’da verilmiştir:

Tablo 10. Ebeveynden ayrılma değişkenine göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenler	Ebeveynden Ayrılma	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Evet	17	22,53	5,702	0,009	0,993

	Hayır	35	22,51	5,294		
ACE-R	Evet	17	61,71	17,818	0,291	0,773
	Hayır	35	60,26	16,404		
DUBÖ	Evet	17	52,84	9,262	0,454	0,652
	Hayır	35	51,63	8,874		
ADÖ	Evet	17	20,35	6,103	-0,518	0,607
	Hayır	35	21,4	7,159		
MADDÖ	Evet	17	9,94	5,166	-0,205	0,838
	Hayır	35	10,43	9,066		

Tablo 10’da katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden uzun süreli ayrı yaşamış olma durumuna göre ACE-R, SMMT, D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, 18 yaş altında ebeveynden uzun süreli ayrılık yaşayan ve yaşamayan katılımcıların kognitif performans, İB, apati ve depresyon skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.10. Eğitim düzeyi değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılması

Karma ATD grubundaki katılımcıların eğitim düzeyine göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Kruskal Wallis-H Testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 11’de verilmiştir:

Tablo 11. Eğitim düzeyine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Kruskal Wallis Homojenlik Testi bulguları

Değişkenler	Eğitim düzeyi	N	Sıra Ort.	χ^2	sd	p	Anlamlı Farklılık
SMMT	İlkokul	25	17.50				
	Lise	2	28.75				
	Ortaokul	2	12.25	10.698	3	.013*	2<4
	Okumamış	3	2.83				
	Toplam	32					
ACE-R	İlkokul	25	17.52				
	Lise	2	27.50				
	Ortaokul	2	13.50	9.795	3	.020*	2<4
	Okumamış	3	2.67				
	Toplam	32					

Tablo 11’de eğitim düzeyine göre Karma ATD grubundaki katılımcıların ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin bulgular incelendiğinde, SMMT skorları ($\chi^2=10,69$; $p<0,01$) Karma ATD grubundaki üniversite mezunu olduğunu belirten katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ACE-R toplam skorları ($\chi^2=9,79$ $p<0,01$) Karma ATD grubundaki üniversite mezunu olduğunu belirten katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

4.11. Meslek sahibi olma değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Karma ATD grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 12’de verilmiştir:

Tablo 12. Meslek değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenler	Çalışma durumu	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Evet	22	20.27	4.631	753	457
	Hayır	10	18.80	6.125		
ACE-R	Evet	22	51.64	11.931	626	536
	Hayır	10	48.60	14.370		

Tablo 12’de Karma ATD grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, Karma ATD grubundaki çalışan ve çalışmayan katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.12. Spor yapma değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Karma ATD grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 13’te verilmiştir:

Tablo 13. Spor yapma durumuna göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları

Değişkenler	Spor Yapma Durumu	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Evet	11	22.27	3.608	2.083	.046*
	Hayır	21	18.52	5.344		
ACE-R	Evet	11	55.73	8.945	1.688	102
	Hayır	21	48.05	13.574		

Tablo 13'te Karma ATD grubunun spor yapma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, SMMT skorları, Karma ATD grubundaki spor yaptığını belirten katılımcılarda spor yapmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($t=2,08$; $p<0,05$). Sonuçlara göre, Karma ATD grubunda spor yapmanın kognitif işlevler ile ilişkili olduğu görülmektedir.

4.13. Araç kullanma değişkenine göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Karma ATD grubundaki katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 14'te verilmiştir:

Tablo 14. Araç kullanma durumuna göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenler	Araç Kullanma Durumu	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Evet	10	20.60	2.836	584	564
	Hayır	22	19.45	5.861		
ACE-R	Evet	10	51.90	10.734	362	720
	Hayır	22	50.14	13.545		

Tablo 14'te Karma ATD grubundaki katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R, ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, ACE-R toplam skorları ve SMMT skorunun araç kullanma durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p>0,05$). Karma ATD grubunda araç kullanabilen ve kullanmayan katılımcılarda kognitif performans bakımından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

4.14. Karma ATD grubunun 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre ölçek skorları

Karma ATD grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn kaybına göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 15'te verilmiştir:

Tablo 15. Ebeveyn vefatı durumuna göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenler	Ebeveyn Vefatı	N	$\bar{X}$	ss	t	p
SMMT	Evet	5	19.00	6.782	-383	704
	Hayır	27	19.96	4.863		
ACE-R	Evet	5	48.20	15.385	-475	638
	Hayır	27	51.15	12.290		

Tablo 15'te Karma ATD grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı olma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, 18 yaş altında ebeveynini kaybeden ve kaybetmeyen katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.15. Karma ATD grubunun 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılma değişkenine göre ölçek skorları

Karma ATD grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılmaya göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 16'da verilmiştir:

Tablo 16. Ebeveynden ayrılma durumuna göre Karma ATD grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenler	Ebeveynden Ayrılma	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Evet	9	19.22	5.974	-405	688
	Hayır	23	20.04	4.829		
ACE-R	Evet	9	48.22	12.696	-687	497
	Hayır	23	51.65	12.694		

Tablo 16’da Karma ATD grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden uzun süreli ayrı yaşamış olma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik bağımsız örneklem t-testi bulgularına göre, 18 yaş altında ebeveynden uzun süreli ayrılık yaşayan ve yaşamayan katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.16. Eğitim düzeyi değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılması

ATD-İn grubundaki katılımcıların eğitim düzeyine göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Kruskal Wallis-H Testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 17’de verilmiştir:

Tablo 17. Eğitim düzeyi değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Kruskal Wallis Homojenlik Testi bulguları

Değişkenler	Eğitim düzeyi	N	Sıra Ort.	χ^2	sd	p
SMMT	İlkokul	11	8.95			
	Lise	2	13.75			
	Ortaokul	2	4.25	6.650	3	84
	Okumamış	1	1.50			
	Toplam	16				
ACE-R	İlkokul	11	8.82			
	Lise	2	13.25			
	Ortaokul	2	5.25	4.857	3	183
	Okumamış	1	2.00			
	Toplam	16				

Tablo 17’de eğitim düzeyine göre ATD-İn grubundaki katılımcıların ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin bulgular incelendiğinde, SMMT ve ACE-R alt boyut ile toplam puanlarının ATD-İn grubunun eğitim düzeyine göre anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$).

4.17. Meslek sahibi olma değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

ATD-İn grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 18’de verilmiştir:

Tablo 18. Meslek değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Çalışma durumu	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	12	8.79	105.50	20.500	662
	Hayır	4	7.63	30.50		
ACE-R	Evet	12	8.79	105.50	20.500	671
	Hayır	4	7.63	30.50		
	Toplam	16				

Tablo 18’de ATD-İn grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, ATD-İn grubundaki çalışan ve çalışmayan katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.18. Spor yapma değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

ATD-İn grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 19’da verilmiştir:

Tablo 19. Spor yapma durumuna göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Spor yapma	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	5	11.20	56.00	14.000	116
	Hayır	11	7.27	80.00		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	5	9.70	48.50	21.500	496
	Hayır	11	7.95	87.50		
	Toplam	16				

Tablo 19’da ATD-İn grubunun spor yapma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının

farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, SMMT ve ACE-R alt boyut ile toplam puanlarının ATD-İn grubunun spor yapma durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$).

4.19. Araç kullanma değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

ATD-İn grubundaki katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 20’de verilmiştir:

Tablo 20. Araç kullanma durumuna göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Araç kullanımı	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	6	7.25	43.50	22.500	403
	Hayır	10	9.25	92.50		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	6	8.17	49.00	28.000	828
	Hayır	10	8.70	87.00		
	Toplam	16				

Tablo 20’de ATD-İn grubundaki katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R, ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann whitney U testi bulgularına göre, ACE-R toplam ve alt boyut skorları ile SMMT skorunun araç kullanma durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p>0,05$). ATD-İn grubunda Araç kullanabilen ve kullanmayan katılımcılarda kognitif performans bakımından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

4.20. 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

ATD-İn grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn kaybına göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 21’de verilmiştir:

Tablo 21. Ebeveyn vefatı durumuna göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT

skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Ebeveyn Vefatı	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	2	11.50	23.00	8.000	327
	Hayır	14	08.07	113.00		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	2	9.25	18.50	12.500	811
	Hayır	14	8.39	117.50		
	Toplam	16				

Tablo 21’de ATD-İn grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı olma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, ATD-İn grubunda 18 yaş altında ebeveynini kaybeden ve kaybetmeyen katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.21. 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılma değişkenine göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

ATD-İn grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılmaya göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 22’de verilmiştir:

Tablo 22. Ebeveynden ayrılma durumuna göre ATD-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Ebeveynden Ayrılma	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	4	10.13	40.50	17.500	418
	Hayır	12	7.96	95.50		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	4	7.75	31.00	21.000	715
	Hayır	12	8.75	105.00		
	Toplam	16				

Tablo 22’de ATD-İn grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden uzun süreli ayrı yaşamış olma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, ATD-in grubunda 18 yaş altında ebeveynden uzun süreli ayrılık yaşayan ve yaşamayan katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık

saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.22. Eğitim düzeyi değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılması

Non-İn grubundaki katılımcıların eğitim düzeyine göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U Testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 23'te verilmiştir:

Tablo 23. Eğitim düzeyi değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Eğitim Düzeyi	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	İlköğretim	14	9.50	133.00	0	.025*
	Okumamış	2	1.50	3.00		
	Toplam	16			0	.026*
ACE-R	İlköğretim	14	9.50	133.00		
	Okumamış	2	1.50	3.00		
	Toplam	16			0	.025*
	Toplam	16				

Tablo 23'te eğitim düzeyine göre Non-İn grubundaki katılımcıların ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin bulgular incelendiğinde, SMMT skorları ($U=,000$; $p<0,05$) Non-İn grubundaki ilköğretim mezunu olduğunu belirten katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ACE-R toplam skorları ($U=,000$ $p<0,05$) Non-İn grubundaki ilköğretim mezunu olduğunu belirten katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

4.23. Meslek sahibi olma değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Non-İn grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 24'te verilmiştir:

Tablo 24. Meslek değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulgular

Değişkenler	Çalışma durumu	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	10	8.70	87.00	28.000	827
	Hayır	6	8.17	49.00		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	10	8.35	83.50	28.500	870
	Hayır	6	8.75	52.50		
	Toplam	16				

Tablo 24’te Non-İn grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, Non-in grubundaki çalışan ve çalışmayan katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.24. Spor yapma değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Non-İn grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 25’te verilmiştir:

Tablo 25. Spor yapma durumuna göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Spor yapma	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	6	11.17	67.00	14.000	81
	Hayır	10	6.90	69.00		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	6	10.67	64.00	17.000	158
	Hayır	10	7.20	72.00		
	Toplam	16				

Tablo 25’te Non-İn grubunun spor yapma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann whitney U testi bulgularına göre, spor yaptığını belirten katılımcılarla spor yapmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.25. Araç kullanma değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Non-İn grubundaki katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 26’da verilmiştir:

Tablo 26. Araç kullanma durumuna göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Araç kullanımı	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	4	10.63	42.50	15.500	299
	Hayır	12	7.79	93.50		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	4	9.75	39.00	19.000	543
	Hayır	12	08.08	97.00		
	Toplam	16				

Tablo 26’da Non-İn grubundaki katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R, ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann whitney U testi bulgularına göre, ACE-R toplam ve SMMT skorlarının araç kullanma durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p>0,05$). Non-in grubunda Araç kullanabilen ve kullanmayan katılımcılarda kognitif performans bakımından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

4.26. 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Non-İn grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn kaybına göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 27’de verilmiştir:

Tablo 27. Ebeveyn vefatı durumuna göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Ebeveyn Vefatı	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	3	6.50	19.50	13.500	416
	Hayır	13	8.96	116.50		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	3	6.50	19.50	13.500	419
	Hayır	13	8.96	116.50		
	Toplam	16				

Tablo 27’de Non-İn grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı olma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, Non-İn grubunda 18 yaş altında ebeveynini kaybeden ve kaybetmeyen katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.27. 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılma değişkenine göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Non-in grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılmaya göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 28’de verilmiştir:

Tablo 28. Ebeveynden ayrılma durumuna göre Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Ebeveynden Ayrılma	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	5	7.00	35.00	20.000	392
	Hayır	11	9.18	101.00		
	Toplam	16				
ACE-R	Evet	5	7.50	37.50	22.500	570
	Hayır	11	8.95	98.50		
	Toplam	16				

Tablo 28’de Non-İn grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden uzun süreli ayrı yaşamış olma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, Non-İn grubunda 18 yaş altında ebeveynden uzun süreli ayrılık yaşayan ve yaşamayan katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.28. Eğitim düzeyi değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılması

Kontrol grubundaki katılımcıların eğitim düzeyine göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Kruskal Wallis-H Testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 29’da verilmiştir:

Tablo 29. Eğitim düzeyi değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Kruskal Wallis Homojenlik Testi bulguları

Değişkenler	Eğitim düzeyi	N	Sıra Ort.	χ^2	sd	p	Anlamlı Farklılık
SMMT	İlkokul	12	8.96				
	Lise	1	14.50				
	Ortaokul	3	10.83	2.733	3	.435	
	Okumamış	4	13.88				
	Toplam	20					
ACE-R	İlkokul	12	7.67				
	Lise	1	8.00	8.667	3	.034*	3>2
	Ortaokul	3	16.83				
	Okumamış	4	14.88				
	Toplam	20					

Tablo 29’da eğitim düzeyine göre Kontrol grubundaki katılımcıların ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin bulgular incelendiğinde, Kontrol grubundaki üniversite ve ortaokul mezunu olduğunu belirten katılımcılarda ACE-R toplam skorları ($\chi^2=8,66$; $p<0,05$) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

4.29. Meslek sahibi olma değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Kontrol grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 30’da verilmiştir:

Tablo 30. Meslek değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Çalışma durumu	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	14	11.04	154.50	34.500	.525
	Hayır	6	9.25	55.50		
	Toplam	20				
ACE-R	Evet	14	11.71	164.00	25.000	.158
	Hayır	6	7.67	46.00		
	Toplam	20				

Tablo 30’da Kontrol grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, Kontrol grubundaki çalışan ve çalışmayan katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.30. Spor yapma değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Kontrol grubundaki katılımcıların çalışma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 31’de verilmiştir:

Tablo 31. Spor yapma durumuna göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Spor yapma	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	8	10.75	86.00	46.000	874
	Hayır	12	10.33	124.00		
	Toplam	20			32.500	229
ACE-R	Evet	8	12.44	99.50		
	Hayır	12	9.21	110.50		
	Toplam	20			45.000	792

Tablo 31’de Kontrol grubunun spor yapma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, ACE-R ve SMMT skorlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

4.31. Araç kullanma değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Kontrol grubundaki katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 32’de verilmiştir:

Tablo 32. Araç kullanma durumuna göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Araç kullanımı	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
-------------	----------------	---	-------------	-----------------	---	---

SMMT	Evet	12	10.83	130.00	44.000	751
	Hayır	8	10.00	80.00		
	Toplam	20				
ACE-R	Evet	12	11.50	138.00	36.000	351
	Hayır	8	9.00	72.00		
	Toplam	20				

Tablo 32’de Kontrol grubundaki katılımcıların araç kullanma durumuna göre ACE-R, ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, ACE-R ve SMMT skorlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunda araç kullanabilen ve kullanmayan katılımcılarda kognitif performans bakımından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

4.32. 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Kontrol grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn kaybına göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 33’te verilmiştir:

Tablo 33. Ebeveyn vefatı durumuna göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Ebeveyn Vefatı	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	4	8.50	34.00	24.000	437
	Hayır	16	11.00	176.00		
	Toplam	20				
ACE-R	Evet	4	7.88	31.50	21.500	318
	Hayır	16	11.16	178.50		
	Toplam	20				

Tablo 33’te Kontrol grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveyn vefatı olma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testibulgularına göre, 18 yaş altında ebeveynini kaybeden ve kaybetmeyen katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.33. 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılma değişkenine göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT ölçek skorları

Kontrol grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden ayrılmaya göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına ilişkin Mann Whitney U testi yapılmıştır. Skor farklılıklarına ilişkin bulgular Tablo 34’de verilmiştir:

Tablo 34. Ebeveynden ayrılma durumuna göre Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarına ilişkin Mann Whitney U Testi bulguları

Değişkenler	Ebeveynden Ayrılma	N	Ort. Sırası	Sıralar Toplamı	U	p
SMMT	Evet	8	8.19	65.50	29.500	142
	Hayır	12	12.04	144.50		
	Toplam	20				
ACE-R	Evet	8	10.69	85.50	46.500	907
	Hayır	12	10.38	124.50		
	Toplam	20				

Tablo 34’de Kontrol grubundaki katılımcıların 18 yaş öncesi ebeveynden uzun süreli ayrı yaşamış olma durumuna göre ACE-R ve SMMT skorlarının farklılaşmasına yönelik Mann Whitney U testi bulgularına göre, 18 yaş altında ebeveynden uzun süreli ayrılık yaşayan ve yaşamayan katılımcıların kognitif performans skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.34. Araştırma Gruplarının D-UBÖ, MADDÖ, ADÖ, SMMT ve ACE-R toplam skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin betimsel istatistikler

Araştırmada kontrol grubunun Non-İn grubu ile D-UBÖ, MADDÖ, ADÖ, SMMT ve ACE-R toplam skorlarının karşılaştırılması için ikili gruplar için Bağımsız Örneklem t-testi yapılmıştır. Analizlere ilişkin bulgular Tablolarda verilmiştir:

4.35 ATD-İn ve Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının ve ADÖ, MADDÖ, D-UBÖ karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları

Tablo 35’de kontrol ve ATD-İn grubu katılımcıların kognitif performans skorlarının karşılaştırılması amacıyla bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır.

Tablo 35. ATD-İn ve Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Değişkenler	Gruplar	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	ATD-İn	16	21.69	4.012	-5.165	.000**
	Kontrol	20	26.85	1.785		
ACE-R	ATD-İn	16	53.81	11.657	-7.311	.000**
	Kontrol	20	76.80	7.068		

Bulgulara göre SMMT ($t=-5,165$; $p<0,001$), ACE-R ($t=-7,311$; $p<0,001$) skorları kontrol grubundaki katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 36. ATD-İn ve Kontrol grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları

Değişkenler	Gruplar	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
ADÖ	ATD-İn	16	23.25	6.094	-2.296	.027*
	Kontrol	20	18.60	7.563		
MADDÖ	ATD-İn	16	14.25	9.081	2.727	.010*
	Kontrol	20	6.80	7.324		
DUBÖ	ATD-İn	16	59.03	5.134	2.690	.011*
	Kontrol	20	52.47	8.591		
CDR	ATD-İn	16	1.82	3.231	9.753	.00001*
	Kontrol	20	0	0		
Yaş	ATD-İn	16	70.81	1390	1.820	.05*
	Kontrol	20	64.5	2243		
Eğitim	ATD-İn	16	5.81	104.4	-1.671	.05
	Kontrol	20	7.85	344.5		

Tablo 36’da ATD-İn ve kontrol grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin bağımsız örneklem t-test yapılmıştır. Sonuçlara göre tüm ölçek puanları ve CDR evresi ($t=9,753$; $p<0,01$); yaş ($t=1.820$; $p<0.05$); eğitim ($t=-1.671$; $p<0.05$); gruplara göre anlamlı düzeyde farklılaşmaktadır. D-UBÖ puanları ($t=2,690$; $p<0,05$), Cdr evresi ve yaş ATD-İn grubunda Kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksektir. Ayrıca ADÖ puanları ($t=-2,964$; $p<0.05$) ve MADDÖ puanları ($t=2,727$; $p<0,05$) ATD-İn grubunda Kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Eğitim açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

4.36. Non-İn ve Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının ve ADÖ, MADDÖ, D-UBÖ skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları

Tablo 37’de kontrol ile Non-İn grubu katılımcıların kognitif performans skorlarının karşılaştırılması amacıyla bağımsız örneklem t-test yapmıştır.

Tablo 37. Non-İn ve Kontrol grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları

Değişkenler	Gruplar	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	Non-in	16	17.94	5.471	-6.864	.000**
	Kontrol	20	26.85	1.785		
ACE-R	Non-in	16	47.56	13.064	-8.580	.000**
	Kontrol	20	76.80	7.068		

Bulgulara göre SMMT ($t=-6,864$; $p<0,001$), ACE-R ($t=-8,580$; $p<0,001$) skorları kontrol grubundaki katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 38. Non-İn ve Kontrol grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları

Değişkenler	Gruplar	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
ADÖ	Non-İn	16	21.94	5.756	1.458	154
	Kontrol	20	18.60	7.563		
MADDÖ	Non-İn	16	10.63	5.608	1.722	94
	Kontrol	20	6.80	7.324		
DUBÖ	Non-İn	16	44.48	6.151	-3.132	.004**
	Kontrol	20	52.47	8.591		
CDR	Non-İn	16	2.62	2.397		
	Kontrol	20	0	0	19.03	.00001*
Yaş	Non-İn	16	72.19	1016		
	Kontrol	20	64.5	2243	2.340	.05*
Eğitim	Non-İn	16	4.38	43.75		
	Kontrol	20	7.85	344.5	-3.065	.05*

Tablo 38’de Non-İn ve kontrol grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin bağımsız örneklem t-test yapılmıştır. Sonuçlara göre ADÖ ve MADDÖ puanları kontrol ve Non-İn gruplarına anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Ayrıca, D-UBÖ skorları ($t=-3,132$; $p<0,01$), CDR evresi ($t=19,030$; $p<0,01$) ve yaş ($t=2.340$; $p<0.05$) Non-İn grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Eğitim ise Kontrol grubunda anlamlı şekilde daha yüksektir ($t=-3.065$; $p<0.05$).

4.37. ATD-İn ve Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının ve ADÖ, MADDÖ, D-UBÖ karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem T-testi bulguları

Tablo 39’da Non-İn ve ATD-İn grubu katılımcıların kognitif performans skorlarının karşılaştırılması amacıyla bağımsız örneklem t-test yapmıştır.

Tablo 39. ATD-in ve Non-İn grubunun ACE-R ve SMMT skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları

Değişkenler	Gruplar	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
SMMT	ATD-İn	16	21.69	4.012	2.211	.035*
	Non-İn	16	17.94	5.471		
ACE-R	ATD-İn	16	53.81	11.657	1.428	164
	Non-İn	16	47.56	13.064		

Bulgulara göre SMMT ($t=2,211$; $p<0,05$), ATD-İn grubundaki katılımcılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 40. ATD-İn ve Non-İn grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi bulguları

Değişkenler	Gruplar	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
ADÖ	ATD-İn	16	23.25	6.094	626	536
	Non-İn	16	21.94	5.756		
MADDÖ	ATD-İn	16	14.25	9.081	1.359	184
	Non-İn	16	10.63	5.608		
DUBÖ	ATD-İn	16	59.03	5.134	7.267	.000**
	Non-İn	16	44.48	6.151		
CDR	ATD-İn	16	1.82	3.231		
	Non-İn	16	2.62	2.397	5.581	.001*
Yaş	ATD-İn	16	70.81	1390		
	Non-İn	16	72.19	1016	434	.05
Eğitim	ATD-İn	16	5.81	104.4		
	Non-İn	16	4.38	43.75	1.829	.05*

Tablo 40’da ATD-İn ve Non-İn grubunun ADÖ, MADDÖ ve D-UBÖ skorlarının farklılaşmasına ilişkin bağımsız örneklem t-test yapılmıştır. Sonuçlara göre ADÖ ve MADDÖ puanları ATD-İn ve Non-İn gruplarına anlamlı farklılık göstermemektedir. Bununla birlikte, ATD-İn ve Non-İn grupları CDR evreleri ($t=5.581$; $p<0.001$) ve eğitim düzeyleri ($t=1.829$; $p<0.05$) bakımından da anlamlı şekilde birbirinden farklılaşmaktadır. Buna göre, Non-İn grubu CDR evreleri bakımından ATD-İn grubuna kıyasla daha ileri evredir. Eğitim düzeyi ise ATD-İn grubunda daha yüksektir. Ayrıca, D-UBÖ puanları ATD-İn grubunda Non-İn grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($t=7,267$; $p<0,001$).

4.38. Kontrol grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki ilişki

Kontrol grubunun ACE-R toplam skorlarının SMMT skorları ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyonu yapılmıştır. Analizlere ilişkin bulgular Tablo 41’de verilmiştir.

Tablo 41. Kontrol grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki Pearson Korelasyonu

	Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası
	,515*
SMMT	0,01
	20

Tablo 41’deki Pearson Korelasyonu bulgularına göre, ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir ($r=0,51$; $p<0,05$).

4.39. Kontrol grubu D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları ilişkisi

Kontrol grubundaki katılımcıların D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ ile SMMT skorları ve ACE-R toplam skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson Korelasyonu yapılmıştır. Analizlere ilişkin bulgular Tablo 42’de verilmiştir:

Tablo 42. Kontrol grubu D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları arasındaki Pearson Korelasyonu

	ACE-R	SMMT	D-UBÖ	ADÖ
ACE-R	1			
SMMT	,515*	1		
DUBÖ	-0,416	-0,368	1	
ADÖ	-0,43	-0,223	,551*	1
MADDÖ	-0,294	0,022	,701**	,553*

Tablo 42’deki Pearson Korelasyonu bulgularına göre, SMMT ve ACE-R toplam skorları ile D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunun D-UBÖ skorları ile ADÖ ($r=0,55$; $p<0,01$) ve MADDÖ ($r=0,70$; $p<0,05$) skorları arasında pozitif yönlü ve anlamlı ilişki saptanmıştır. Kontrol grubunun ADÖ skorları

ile MADDÖ skorları ($r=0,55$; $p<0,05$) arasında pozitif yönlü ve anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

4.40. ATD-İn deney grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları ilişkisi

ATD-İn grubundaki katılımcıların D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorları ile SMMT, ACE-R toplam skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson Korelasyonu yapılmıştır. Analizlere ilişkin bulgular Tablo 43'te verilmiştir:

Tablo 43. ATD-İn deney grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları arasındaki Pearson Korelasyonu

	ACE-R	SMMT	D-UBÖ	ADÖ
ACE-R	1			
SMMT	-,768**	1		
DUBÖ	-0,328	-0,072	1	
ADÖ	-0,261	-0,272	,753**	1
MADDÖ	-0,434	-0,307	,621*	,692**

Tablo 43'teki Pearson Korelasyonu bulgularına göre, ATD-İn grubunun D-UBÖ, ADÖ ve MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). ATD-İn grubunun D-UBÖ skorları ile ADÖ ($r=0,75$; $p<0,01$) ve MADDÖ skorları ($r=0,62$; $p<0,05$) arasında pozitif yönlü ve anlamlı ilişki bulunmuştur. ATD-İn grubunun ADÖ skorları ile MADDÖ skorları ($r=0,69$; $p<0,01$) arasında pozitif yönlü ve anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur.

4.41. ATD-İn deney grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki ilişki

ATD-İn grubunun ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyonu yapılmıştır. Analizlere ilişkin bulgular Tablo 44'te verilmiştir:

Tablo 44. ATD-İn deney grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki Pearson Korelasyonu

	ACE-R
	,768**

SMMT	0,001
	16

Tablo 44'teki Pearson korelasyonu bulgularına göre, ATD-İn grubunun ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasında pozitif yönlü ve yüksek düzeyde anlamlı ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir ($r=0,76$; $p<0,01$).

4.42. Non-İn deney grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorların ilişkisi

Non-İn grubundaki katılımcıların D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson Korelasyonu analizi yapılmıştır. Pearson Korelasyonu analizine ilişkin bulgular Tablo 45'te verilmiştir:

Tablo 45. Non-İn deney grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları arasındaki Pearson Korelasyonu

	ACE-R	SMMT	DUBÖ	ADÖ
ACE-R	1			
SMMT	,959**	1		
DUBÖ	0,112	0,19	1	
ADÖ	-,711**	-,739**	0,192	1
MADDÖ	-,739**	-,792**	0,079	,885**

Tablo 45'teki Pearson Korelasyonu bulgularına göre, Non-İn grubunun ACE-R skorları ile ADÖ ($r=-0,71$; $p<0,01$) ve MADDÖ ($r=-0,73$; $p<0,01$) skorları arasında; SMMT skorları ile ADÖ ($r=-0,73$; $p<0,01$) ve MADDÖ ($r=-0,79$; $p<0,01$) skorları arasında negatif yönlü güçlü ve anlamlı ilişkili bulunmuştur. Non-İn grubunun ADÖ skorları ile MADDÖ skorları ($r=0,88$; $p<0,01$) arasında pozitif yönlü ve anlamlı ilişki bulunmuştur.

4.43. Non-İn deney grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki ilişki

Non-İn grubunun ACE-R toplam skorları SMMT skorlarıyla ilişkisinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyonu yapılmıştır. Pearson korelasyonu analizlere ilişkin bulgular Tablo 46'da verilmiştir:

Tablo 46. Non-İn deney grubu ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki Pearson Korelasyonu

	Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası
	,959**
SMMT	0
	16

Tablo 46'daki Pearson korelasyonu bulgularına göre, Non-İn grubunun ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasında pozitif yönlü ve yüksek düzeyde anlamlı ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir ($r=0,95$; $p<0,01$).

4.44. Karma ATD grubunun ACE-R toplam skoru ile SMMT skoru arasındaki ilişki

Karma ATD grubunun ACE-R toplam skorlarının SMMT skorlarıyla ilişkisinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyonu yapılmıştır. Analizlere ilişkin bulgular Tablo 47'de verilmiştir:

Tablo 47. Karma ATD grubunun ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasındaki Pearson Korelasyonu

	Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası
	,884**
SMMT	0
	16

Tablo 47'deki Pearson korelasyonu bulgularına göre, ACE-R toplam skorları ile SMMT skorları arasında pozitif yönlü ve yüksek düzeyde anlamlı ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir ($r=0,88$; $p<0,01$).

4.45. Karma ATD grubunun D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorlarının ilişkisi

Karma ATD grubundaki katılımcıların D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson Korelasyonu yapılmıştır. Analizlere ilişkin bulgular Tablo 48'de verilmiştir:

Tablo 48. Karma ATD grubu D-UBÖ, ADÖ, MADDÖ skorları ile SMMT ve ACE-R toplam skorları arasındaki Pearson Korelasyonu

	ACE-R	SMMT	DUBÖ	ADÖ	MADDÖ
ACE-R	1				
SMMT	,884**	1			
DUBÖ	0,157	,349*	1		
ADÖ	-,443*	-,442*	,361**	1	
MADDÖ	-,442*	-,351*	,409*	,748**	1

Tablo 48’deki bulgular incelendiğinde, Karma ATD grubunun ACE-R toplam skorları ile D-UBÖ skorları arasında ($r=0,15$; $p>0,05$) anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ACE-R toplam skorları ile ADÖ skorları ($r=-0,44$; $p<0,05$) ve MADDÖ skorları ($r=-0,44$; $p<0,05$) arasında negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir. SMMT skorları ile D-UBÖ skorları arasında ($r=0,34$; $p<0,05$); ADÖ skorları ($r=-0,44$; $p<0,05$) ile ve MADDÖ skorları ($r=-0,35$; $p<0,05$) ile negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir. D-UBÖ skorları ile ADÖ skorları ($r=0,36$; $p<0,01$) ve MADDÖ skorları ($r=0,41$; $p<0,05$) pozitif yönlü ve anlamlı ilişkilidir. ADÖ skorları ile MADDÖ skorları ($r=0,74$; $p<0,01$) pozitif yönlü ve anlamlı ilişkilidir.

4.46. Karma ATD grubu ACE-R toplam skorlarının ADÖ skorlarına göre farklılaşması

Karma ATD grubunun ACE-R toplam skorlarının ADÖ skorları tarafından yordanmasına ilişkin basit doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analize ilişkin sonuçlar Tablo 49’da verilmiştir:

Tablo 49. Karma ATD grubu ACE-R toplam skorlarının ADÖ skorları tarafından yordanmasına ilişkin Basit Regresyon Analizi bulguları:

Model	β	t	p	F	R ²
(Sabit)		8,817	0	7,337	0,197
ADÖ	-0,443	-2,709	,011*		

Tablo 49’daki bulgulara göre, Karma ATD grubu ACE-R toplam skorları ADÖ skorları tarafından anlamlı düzeyde yordanmaktadır [$F(1,15)=7,33$; $p<0,01$]. ADÖ skorlarının düşüşü ($\beta=-0,44$; $p<0,01$), toplam deney grubunun ACE-R toplam skorlarının artışı anlamlı düzeyde yordamaktadır.

4.47. Karma ATD grubu ACE-R toplam skorlarının MADDÖ skorlarına göre farklılaşması

Karma ATD grubu ACE-R toplam skorlarının MADDÖ skorları tarafından yordanmasına ilişkin basit doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analize ilişkin sonuçlar Tablo 50’de verilmiştir:

Tablo 50. Karma ATD grubu ACE-R toplam skorlarının MADDÖ skorları tarafından yordanmasına ilişkin Basit Regresyon Analizi bulguları

Model	β	t	p	F	R ²
(Sabit)		15,249	0	7,29	0,195
MADDÖ	-0,442	-2,7	,011*		

Tablo 50’deki bulgulara göre, Karma ATD grubunun ACE-R toplam skorları MADDÖ skorları tarafından anlamlı düzeyde yordanmaktadır [$F(1,15)=7,33$; $p<0,01$]. MADDÖ skorlarının düşüşü ($\beta=-0,44$; $p<0,01$), toplam deney grubu ACE-R toplam skorlarının artışını anlamlı düzeyde yordamaktadır.

4.48. ATD deney gruplarının ACE-R, SMMT, ADÖ ve MADDÖ skor ortalamalarının D-UBÖ ve gruplara göre farklılaşması

Tüm deney gruplarının SMMT, ACE-R, ADÖ ve MADDÖ skorlarının D-UBÖ ve gruplar bakımından farklılaşmasına ilişkin MANOVA yapılmıştır. Analizlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve çok değişkenli analiz bulguları aşağıdaki gibidir:

Tablo 51. ATD deney gruplarının ACE-R, SMMT, ADÖ ve MADDÖ skor ortalamalarının tanımlayıcı istatistikleri

Ölçekler	Gruplar	$\bar{X}$	Ss	N
SMMT	ATD-İn	21.69	4.012	16
	Non-İn	17.94	5.471	16
	Toplam	19.81	5.089	32
ACE-R	ATD-İn	53.81	11.657	16
	Non-İn	47.56	13.064	16
	Toplam	50.69	12.586	32
ADÖ	ATD-İn	23.25	6.094	16
	Non-İn	21.94	5.756	16
	Toplam	22.59	5.869	32

MADDÖ	ATD-İn	14.25	9.081	16
	Non-İn	10.63	5.608	16
	Toplam	12.44	7.649	32

Çok değişkenli test bulguları incelendiğinde, katılımcıların gruplara ve D-UBÖ skoruna göre diğer ölçek skorlarında anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır. Wilks' Lambda değerleri incelendiğinde, gruplar ve D-UBÖ skoruna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p>0,05$).

Tablo 52. Araştırma gruplarının ACE-R, SMMT, ADÖ ve MADDÖ skor ortalamalarının D-UBÖ skoru ve gruplara göre farklılaşmasına ilişkin MANOVA bulguları

	Bağımlı değişken	Tip III Kareler Toplamı	Sd	Ortalama Karesi	F	P	Kısmi Eta Kare	Gözlenen güç
Gruplar	SMMT	17.190	1	17.190	715	.405	.25	.129
	ACE-R	296.997	1	296.997	1.913	.178	.64	.267
	ADÖ	152.036	1	152.036	5.912	.022 *	.174	.651
	MADDÖ	270.785	1	270.785	6.169	.019 *	.181	.669
DUBÖ	SMMT	2.962	1	2.962	123	.728	.4	.63
	ACE-R	59.529	1	59.529	383	.541	.14	.92
	ADÖ	268.238	1	268.238	10.431	.003 **	.271	.876
	MADDÖ	319.093	1	319.093	7.270	.012 *	.206	.740

Tablo 51 ve Tablo 52'deki MANOVA bulguları ve, D-UBÖ skorlarına göre gruplardaki ACE-R, SMMT, ADÖ ve MADDÖ skorları incelendiğinde, katılımcıların D-UBÖ skorları ve gruplarına göre ADÖ [$F(1,31)=5,912$; $p<0,05$] ve MADDÖ skorları [$F(1,31)=6,169$; $p<0,05$] anlamlı farklılık göstermektedir. Buna göre, D-UBÖ skorları yüksek ATD-İn grubunun ADÖ skorları Non-İn grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, D-UBÖ skorları yüksek ATD-İn grubunun MADDÖ skorları Non-İn grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. D-UBÖ skorlarına göre en yüksek düzeyde yordanan ölçek skorlarının ADÖ skorları olduğu görülmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Giriş bölümünde belirtildiği üzere bu araştırmanın amacı İB, apati ve depresyonun Alzheimer hastalığı ile olan ilişkisini incelemek ve bir ilişki varsa bu ilişkinin yönünü ve böylece İB, apati ya da depresyonun Alzheimer için bir risk faktörü olup olmadığını belirlemektir. Bu bölümde de araştırmanın amaç ve önemine uygun şekilde, elde edilen bulgular var olan ilgili literatüre de değinilerek değerlendirilmiştir.

Şimdiye dek Alzheimer ve risk faktörlerine ilişkin yapılan araştırmalardan (Belleville vd., 2014; Shi vd., 2018; Shamim vd., 2019) bir kısmı Alzheimer ile İB ve uyku bozuklukları ilişkisine odaklanmışken ve burada çift-yönlü ve nedensel bir ilişkiye işaret etmişken; diğer araştırmaların bir kısmı Alzheimer depresyon ilişkisine (Green vd., 2003; Rapp vd., 2006) ve başka bir kısmı ise Alzheimer ile apati ilişkisine odaklanmış ve her ikisi için de çift-yönlü ve nedensel bir ilişkiye (Levy vd., 1998; Vloeberghs vd., 2018; Tagariello vd., 2009) işaret edilmiştir. Ancak bilindiği kadarıyla, şu ana kadar hiç bir araştırma bu üç risk faktörünü özel olarak birlikte ele alarak Alzheimer ile ilişkisine bakmamıştır. Beynin bir örgü ağı sistemi olduğu göz önünde bulundurulduğunda İB, apati ve depresyon gibi birbiriyle bir çok kesişen semptomu olan ve kognitif becerilerin belirli boyutlarını etkileyen bu üç hastalığı birlikte ve karşılaştırmalı değerlendirmenin önemi anlaşılmaktadır.

Özet olarak bu çalışmada katılımcıların kognitif performanslarının apati ve depresyon ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Katılımcı grupları apati ve insomniyanın düzeyi bakımından farklılaşmakta ve depresyon bakımından ise insomniak ATD katılımcılar selim yaşlılardan farklılaşmaktadır. Buna göre, selim yaşlılardan oluşan katılımcıların kognisyonları ATD katılımcılarına göre daha yüksek ve insomnia, apati düzeyleri ise anlamlı şekilde daha düşük olmakla birlikte; depresyon düzeyleri ise özellikle insomniak ATD katılımcılarına kıyasla anlamlı şekilde düşüktür. Apati ve depresyon sıfırlandığı takdirde meydana gelmiş olan anlamlı farklılığın kısmen kalkmış olması, özellikle insomniak ATD katılımcıların kognitif performanslarından apati ve depresyonun sorumlu olduğuna işaret etmektedir. Karma ATD katılımcıları için apati ve depresyon düzeyi düştükçe kognitif performansta yükselme ortaya çıkmaktadır. Ek olarak insomnia şiddeti, apati ve depresyon

şiddeti ile ilişkili bulunmuş ve apati ile depresyonun da birbiriyle kuvvetli şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. İnsomnia ise kognitif işlevlerle ilişkili bulunmamıştır.

Katılımcılara ilişkin gruplar arası farklar incelendiğinde kognitif performans bakımından komorbid İB olan ATD hastaları, komorbid İB olmayan ATD hastaları ve selim yaşlı grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülebilir. Buna göre selim yaşlılarda kognitif performans ($p<0,001$) komorbid İB olan ATD hastalarına kıyasla daha yüksek; İB ($p<0,05$); apati ($p<0,05$) ve depresyon ($p<0,05$) şiddeti ve yaş ($p<0,05$) ise anlamlı şekilde daha düşüktür. Selim yaşlılarda kognitif performans ($p<0,001$) ve eğitim düzeyi ($p<0,05$) insomniak olmayan ATD hastalarına kıyasla daha yüksek; İB ($p<0,01$) ve apatinin ($p<0,05$) şiddeti ve yaş ($p<0,05$) ise anlamlı şekilde daha düşüktür. Komorbid İB olan ATD hastaları ile insomniak olmayan ATD hastalarının karşılaştırılması bakımından ise komorbid İB olan ATD hastalarında kognitif performans ($p<0,05$) ile İB ($p<0,001$); apati ($p<0,05$) ve depresyonun şiddeti ($p<0,05$) daha yüksek olmakla birlikte, bu iki katılımcı grubunun aynı zamanda Cdr evreleri ($p<0,01$) ve eğitim düzeyleri ($p<0,05$) bakımından da farklılaştığı ve komorbid İB olan ATD hastalarının aynı zamanda daha hafif demans hastası oldukları ve eğitim düzeylerinin de daha yüksek olduğu görülmektedir. Artan insomnia şiddeti daha yüksek apati ($p<0,05$) ve depresyon ($p<0,05$) düzeyi ile de ilişkili bulunmakla beraber kognitif performansın insomniaya göre anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

İnsomniak ATD hastaları için kognitif performans ile insomnia, apati ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). İnsomniak olmayan ATD hastaları için kognitif performans ile apati ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,01$). Karma grup ATD hastalarının kognitif performanslarındaki düşme ile ($p<0,05$) apati ve depresyon arasında anlamlı ilişki elde edilmiştir. ($p<0,01$). Dikkat çekici bir şekilde her grupta da ortak olan ve sabit kalan değişkenler arası ilişkinin ise İB, apati ve depresyon arasındaki ilişki olduğu tespit edilmiştir. Buna göre selim yaşlılar için İB ile apati ($p<0,01$) ve depresyon ($p<0,05$); apati ile depresyon arasında ($p<0,05$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Komorbid İB olan ATD hastaları için İB ile apati ($p<0,01$) ve depresyon ($p<0,05$); apati ile depresyon ($p<0,01$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Komorbid İB olmayan ATD hastaları için apati ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$). Karma ATD için İB ile apati ($p<0,01$); İB ile depresyon ($p<0,05$) ve apati ile depresyon ($p<0,01$)

arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Regresyon analizi bulgularına göre ise karma ATD katılımcıların kognitif performanslarının apati ve depresyon tarafından anlamlı şekilde yordandığı ($p<0,01$) ve apati ve depresyonun şiddetin azalmasının kognitif performans artışı yordadığı görülmüştür.

Nörokognitif beceriler ile sosyo-demografik değişkenlerin ilişkisi incelendiğinde ise beklenene göre, yaş ile nörokognitif performans arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$). Bilindiği üzere, ileri yaş kognitif işlevleri etkileyen faktörlerden biri ve demans gelişimi için bir risk faktörü. Bu çalışma da var olan literatüre (Harada vd., 2013; Van Bulck vd., 2019) paralel şekilde nörokognitif performansın yaşın artışı ile azalma gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte insomnia; apati ve depresyon ile yaş arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Katılımcı grupları ayrı ayrı ele alındığında ise insomniak olmayan ATD ve karma ATD hastaları ve selim yaşlılar için eğitim ile kognitif performans arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,5$). Ek olarak, depresyon ise düşük eğitim düzeyi ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Var olan literatürde (Beekman vd., 2001; Al-Shammari & Al-Subaie, 1999; Blay vd., 2007; Cole & Dendukuri, 2003; Murphy & O'Leary, 2010; Chang-Quan vd., 2010; Bauldry, 2015) depresyon ve eğitim düzeyi ilişkisine dair sonuçlar çelişkili olmakla birlikte; bu çalışmada elde edilen sonuçlar düşük eğitim düzeyi ve depresyon ilişkisine işaret eden literatürle uyumlu sonuçlar vermiştir. Sosyo-demografik değişkenlerden spor yapma ile kognitif performans arasında karma ATD grubu için anlamlı bir ilişki bulunmuş ($p<0,05$) ve apati ve depresyon düzeyinin spor yapmadığını belirten katılımcılarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu sonuçlar daha önce yapılan araştırma sonuçlarıyla örtüşmektedir (aan het Rot vd., 2009). Sosyo-demografik değişkenlerden araç kullanma ile kognitif performans arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ebeveyn kaybı durumu ile nörokognitif performans arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonuçlara göre, yaş ve eğitim kognitif performans ile ilişkili ve spor yapmamak ise apati ve depresyon ile ilişkili görünmektedir.

Tüm bulguları birlikte yorumlandığında, kognitif işlevsellik ve performans ile apati ve depresyonun anlamlı şekilde ilişkili olduğu söylenebilir. Apati ve depresyonun varlığında kognitif performans düşüyor görünmekte. Bu bakımdan, ATD'nin prognozunda apati ve depresyon kısmen rol oynuyor olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda da apatisi olan ATD

hastalarının, apatisi olmayan ATD hastalarına göre daha büyük oranda kognitif yıkıma maruz kaldıkları tespit edilmekle kalmamış; aynı zamanda apati, nöron kaybı ve artmış nörofibril yumak sayısı ile ilişki bulunmuştur (Vloeberghs vd., Lohner vd., 2017; Landes vd., 2005; Tay vd., 2020). İnsomnia açısından ise insomnia ile kognitif işlevler arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmadığı ve kognitif performansın insomniaya göre farklılaşmadığı belirtilebilir. Bu araştırmanın sonuçlarıyla örtüşen şekilde, Guarnieri ve arkadaşları (Guarnieri vd., 2012) tarafından yapılan çalışmada da insomnia kognitif yıkımla ilişkili bulunmazken, depresif semptomlar kognitif yıkımla ilişkili bulunmuştur. Bununla beraber, insomnia şiddeti apati ve depresyon şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur. Mulin (Mulin vd., 2011) tarafından yapılan çalışmada da bu araştırma ile örtüşen sonuçlar elde edilmiş ve apati insomnia gelişimi ile ilişkili bulunmuş ve apati geliştikten sonra özellikle uyku bağımlı konsolidasyonun bozulduğu belirlenmiştir. Ayrıca apatinin, NREM SWA işleyişine (Lucey & Holtzman, 2015) sekte vurup, öğrenme ve bellek süreçlerini bozarak kognitif yıkımı başlattığı (Tagariello vd.; 2009) ve uyku yoksunluğu sırasında sinir sisteminde meydana gelen alterasyonların uykunun yerine konmasıyla büyük oranda yeniden regüle olduğu da (Farahani vd., 2019) önerilmiştir. İnsomnia-apati ve insomnia-depresyon ilişkisine ek olarak; bu çalışmada apati ile depresyon arasında da güçlü bir ilişki görülmüştür. Apati ve ATD ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada da bu araştırmanın sonuçlarıyla paralel şekilde, ATD hastalarında apati ile depresyon arasında bir ilişki saptanmış ve apatinin depresyonun güçlü bir yordayıcısı olduğu sonucuna ulaşılmış (Tagariello vd.; 2009). Bu bakımdan, geriatric popülasyon kognitif açıdan değerlendirilirken insomnia, apati ve depresyon durumlarının da dikkate alınması önemli görünmekte. Özellikle yaşın yanında, eğitim ve fiziksel aktivite/hobi durumlarının da değerlendirmeye eklenmesi, hangi tür yaşlıların kognitif işlev kaybı yaşama eğiliminde olduğuna dair ek bir bilgi sunabilir.

Araştırmanın kısıtlılıkları, çalışmanın Kovid pandemisi dönemine denk gelmesi sebebiyle, katılımcı sayısı olarak daha yüksek bir sayıyla çalışılamamış olmasıdır. Bu bakımdan, çalışma sonuçlarının daha büyük bir örneklem grubu ile doğrulanması yararlı olacaktır. İB değerlendirilirken, uyku sorunlarının farklı boyutları (uykuya dalma süresi; uyku bölündükten sonra uykuya dalma süresi; gündüz uyuklaması; parçalanmış uyku; kısıtlanmış uyku vb.) ayrı ayrı ele alınmamıştır. İlerdeki araştırmaların uyku sorunların farklı alt boyutlarına da odaklanması faydalı olacaktır. Diğer bir kısıtlılık, travmanın ATD ile

ilişkinine dair olarak, sadece 18 yaşından önce ebeveynden uzun süreli olarak ayrılma ve/ya da ebeveyn vefatının ele alınmış olması ve katılımcıların diğer travmatik yaşantılar tarafından sorgulanmamış olmamasıdır. Son yıllarda, ATD ile erken gelişimsel dönem psiko-sosyal faktörlerin ilişkisine yoğunlaşan çalışmaları (Burnes & Burnette, 2013) dikkate aldığımızda, ATD'a ilişkin risk faktörlerini belirlemeye yönelik gelecek çalışmaların, ayrıntılı bir travma geçmişi taramasını da dahil etmesi önemli olacaktır.

Bu araştırmanın güçlü yönleri ise bilindiği kadarıyla İB, apati ve depresyonun ATD ile ilişkisine özellikle odaklanarak, her üç hastalık/semptomu birlikte ve karşılaştırmalı olarak ele alan ilk çalışma olmasıdır. Diğer bir güçlü yanı ise apati ve depresyonun iki ayrı bozukluk olarak ele alınması ve iki ayrı test tarafından değerlendirilmiş olması ve depresyonun ise sadece çekirdek belirtilerini değerlendiren bir test tarafından ölçülmüş olmasıdır. Bu araştırmanın sonuçları, özellikle geriatrik popülasyon için geliştirilmiş apati, depresyon ve uyku bozukluğu envanterlerin gereksinimini ortaya koymaktadır. Bunun yanında, geriatrik popülasyon için kullanılmak üzere demans için güçlü risk faktörlerini ele alan -eğitim düzeyi, fiziksel aktivite, mental aktivite/hobiler, travmatik deneyimler, uyku bozuklukları, apati, depresyon, frontal lob becerileri- kapsayıcı bir tarama testi geliştirilmesinin gereksinimine de işaret etmektedir. İlerisi için ATD alanındaki araştırmaların, depresyon, apati ya da uyku bozukluklarının interaksiyonuna odaklanarak devam etmesi önerilmektedir.

6. KAYNAKLAR

Aan Het Rot, M., Collins, K. A., & Fitterling, H. L. (2009). Physical exercise and depression. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 76(2), 204–214.
<https://doi.org/10.1002/msj.20094>

Aggleton, J. P., Pralus, A., Nelson, A. J., & Hornberger, M. (2016). Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain : a journal of neurology*, 139(Pt 7), 1877–1890.
<https://doi.org/10.1093/brain/aww083>

Al-Shammari, S. A., & Al-Subaie, A. (1999). Prevalence and correlates of depression among Saudi elderly. *International journal of geriatric psychiatry*, 14(9), 739–747.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199909\)14:9<739::aid-gps998>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199909)14:9<739::aid-gps998>3.0.co;2-1)

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition). *Washington, DC: APA*.

Amorim, L., Magalhães, R., Coelho, A., Moreira, P. S., Portugal-Nunes, C., Castanho, T. C., Marques, P., Sousa, N., & Santos, N. C. (2018). Poor Sleep Quality Associates With Decreased Functional and Structural Brain Connectivity in Normative Aging: A MRI Multimodal Approach. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 375.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00375>

Anstey, K. J., Wood, J., Lord, S., & Walker, J. G. (2005). Cognitive, sensory and physical factors enabling driving safety in older adults. *Clinical psychology review*, 25(1), 45–65.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.07.008>

Backhaus, J., Born, J., Hoeckesfeld, R., Fokuhl, S., Hohagen, F., & Junghanns, K. (2007). Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 14(5), 336–341.
<https://doi.org/10.1101/lm.470507>

Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight?. *The American journal of psychiatry*, 161(12), 2163–2177. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>

Bah, T. M., Goodman, J., & Iliff, J. J. (2019). Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 16(3), 554–568. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00769-6>

Barkhof, F., Haller, S., & Rombouts, S. A. (2014). Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology*, 272(1), 29–49.
<https://doi.org/10.1148/radiol.14132388>

- Bauldry S. (2015). Variation in the Protective Effect of Higher Education Against Depression. *Society and mental health*, 5(2), 145–161. <https://doi.org/10.1177/2156869314564399>
- Beekman, A. T., Deeg, D. J., Geerlings, S. W., Schoevers, R. A., Smit, J. H., & van Tilburg, W. (2001). Emergence and persistence of late life depression: a 3-year follow-up of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Journal of affective disorders*, 65(2), 131–138. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00243-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00243-3)
- Bellesi, M., de Vivo, L., Chini, M., Gilli, F., Tononi, G., & Cirelli, C. (2017). Sleep Loss Promotes Astrocytic Phagocytosis and Microglial Activation in Mouse Cerebral Cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(21), 5263–5273. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3981-16.2017>
- Belleville, S., Fouquet, C., Duchesne, S., Collins, D. L., & Hudon, C. (2014). Detecting early preclinical Alzheimer's disease via cognition, neuropsychiatry, and neuroimaging: qualitative review and recommendations for testing. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 42 Suppl 4, S375–S382. <https://doi.org/10.3233/JAD-141470>
- Benavides-Piccione, R., Fernaud-Espinosa, I., Robles, V., Yuste, R., & DeFelipe, J. (2013). Age-based comparison of human dendritic spine structure using complete three-dimensional reconstructions. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 23(8), 1798–1810. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs154>
- Benoit, M., & Robert, P. (2003). Dépression et apathie dans la maladie d'Alzheimer [Depression and apathy in Alzheimer's disease]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 32(24 Suppl), S14–S18.
- Bero, A. W., Yan, P., Roh, J. H., Cirrito, J. R., Stewart, F. R., Raichle, M. E., Lee, J. M., & Holtzman, D. M. (2011). Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nature neuroscience*, 14(6), 750–756. <https://doi.org/10.1038/nn.2801>
- Besedovsky, L., Lange, T., & Haack, M. (2019). The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological reviews*, 99(3), 1325–1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
- Blay, S. L., Andreoli, S. B., Fillenbaum, G. G., & Gastal, F. L. (2007). Depression morbidity in later life: prevalence and correlates in a developing country. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15(9), 790–799. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180654179>
- Bliwise, D. L., Hughes, M., McMahon, P. M., & Kutner, N. (1995). Observed sleep/wakefulness and severity of dementia in an Alzheimer's disease special care unit. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 50(6), M303–M306. <https://doi.org/10.1093/gerona/50a.6.m303>
- Bliwise D. L. (2004). Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical cornerstone*, 6 Suppl 1A, S16–S28. [https://doi.org/10.1016/s1098-3597\(04\)90014-2](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(04)90014-2)

- Bombois, S., Derambure, P., Pasquier, F., & Monaca, C. (2010). Sleep disorders in aging and dementia. *The journal of nutrition, health & aging*, 14(3), 212–217. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0052-7>
- Borges, C. R., Poyares, D., Piovezan, R., Nitrini, R., & Brucki, S. (2019). Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 77(11), 815–824. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190149>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Brier, M. R., Thomas, J. B., & Ances, B. M. (2014). Network dysfunction in Alzheimer's disease: refining the disconnection hypothesis. *Brain connectivity*, 4(5), 299–311. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0236>
- Brier, M. R., Thomas, J. B., Snyder, A. Z., Benzinger, T. L., Zhang, D., Raichle, M. E., Holtzman, D. M., Morris, J. C., & Ances, B. M. (2012). Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(26), 8890–8899. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5698-11.2012>
- Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., Schwartz, S., Borenstein, A. R., Wu, Y., Morgan, D., & Anderson, W. M. (2017). Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40(1), 10.1093/sleep/zsw032. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw032>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Burke, S. L., Hu, T., Spadola, C. E., Burgess, A., Li, T., & Cadet, T. (2019). Treatment of Sleep Disturbance May Reduce the Risk of Future Probable Alzheimer's Disease. *Journal of aging and health*, 31(2), 322–342. <https://doi.org/10.1177/0898264318795567>
- Burnes, D. P., & Burnette, D. (2013). Broadening the etiological discourse on Alzheimer's disease to include trauma and posttraumatic stress disorder as psychosocial risk factors. *Journal of aging studies*, 27(3), 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.jaging.2013.03.002>
- Buyse, D. J., Yu, L., Moul, D. E., Germain, A., Stover, A., Dodds, N. E., Johnston, K. L., Shablesky-Cade, M. A., & Pilkonis, P. A. (2010). Development and validation of patient-reported outcomes measures for sleep disturbance and sleep-related impairments. *Sleep*, 33(6), 781–792. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.6.781>
- Büyükgök, D., Bayraktaroğlu, Z., Buker, H. S., Kulaksızoğlu, M., & Gürvit, İ. H. (2020). Resting-state fMRI analysis in apathetic Alzheimer's disease. *Diagnostic And Interventional Radiology (Ankara, Turkey)*, 26(4), 363–369. <https://doi.org/10.5152/dir.2019.19445>
- Cece, Y., & Shifu, X. (2015). Are the revised diagnostic criteria for Alzheimer's disease useful in low- and middle-income countries?. *Shanghai archives of psychiatry*, 27(2), 119–123. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215001>

Chang-Quan, H., Zheng-Rong, W., Yong-Hong, L., Yi-Zhou, X., & Qing-Xiu, L. (2010). Education and risk for late life depression: a meta-analysis of published literature. *International journal of psychiatry in medicine*, 40(1), 109–124. <https://doi.org/10.2190/PM.40.1.i>

Chawla, J., Park, Y., Passaro, E. A.; Chief Editor, Benbadis, S. R. (2020). *Insomnia. Insomnia: Practice Essentials, Background, Anatomy*.

Chen, L., Huang, J., Yang, L., Zeng, X. A., Zhang, Y., Wang, X., Chen, M., Li, X., Zhang, Y., & Zhang, M. (2017). Sleep deprivation accelerates the progression of alzheimer's disease by influencing A β -related metabolism. *Neuroscience letters*, 650, 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.047>

Cirelli C. (2012). Brain plasticity, sleep and aging. *Gerontology*, 58(5), 441–445. <https://doi.org/10.1159/000336149>

Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., Sloviter, R. S., Bales, K. R., May, P. C., Schoepp, D. D., Paul, S. M., Mennerick, S., & Holtzman, D. M. (2005). Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron*, 48(6), 913–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.028>

Clarke, D. E., Reekum, R. v., Simard, M., Streiner, D. L., Freedman, M., & Conn, D. (2007). Apathy in dementia: an examination of the psychometric properties of the apathy evaluation scale. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 19(1), 57–64. <https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.1.57>

Cole, M. G., & Dendukuri, N. (2003). Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 160(6), 1147–1156. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1147>

Cross, N. E., Carrier, J., Postuma, R. B., Gosselin, N., Kakinami, L., Thompson, C., Chouchou, F., & Dang-Vu, T. T. (2019). Association between insomnia disorder and cognitive function in middle-aged and older adults: a cross-sectional analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep*, 42(8), zsz114. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz114>

Dai, X. J., Peng, D. C., Gong, H. H., Wan, A. L., Nie, X., Li, H. J., & Wang, Y. X. (2014). Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: a resting-state fMRI study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 2163–2175. <https://doi.org/10.2147/NDT.S69681>

Dauvilliers Y. (2007). Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep medicine*, 8 Suppl 4, S27–S34. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(08\)70006-6](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(08)70006-6)

Desikan, R. S., McEvoy, L. K., Thompson, W. K., Holland, D., Roddey, J. C., Blennow, K., Aisen, P. S., Brewer, J. B., Hyman, B. T., Dale, A. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011). Amyloid- β associated volume loss occurs only in the presence of phospho-tau. *Annals of neurology*, 70(4), 657–661. <https://doi.org/10.1002/ana.22509>

- Desikan, R. S., McEvoy, L. K., Thompson, W. K., Holland, D., Brewer, J. B., Aisen, P. S., Sperling, R. A., Dale, A. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). Amyloid- β -associated clinical decline occurs only in the presence of elevated P-tau. *Archives of neurology*, 69(6), 709–713. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.3354>
- Desseilles, M., Dang-Vu, T., Schabus, M., Sterpenich, V., Maquet, P., & Schwartz, S. (2008). Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep*, 31(6), 777–794. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.6.777>
- Devous M. D., Sr (2002). Functional brain imaging in the dementias: role in early detection, differential diagnosis, and longitudinal studies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 29(12), 1685–1696. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0967-2>
- Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*, 46(6), 1624–1635. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.030>
- Dickerson, B. C., Stoub, T. R., Shah, R. C., Sperling, R. A., Killiany, R. J., Albert, M. S., Hyman, B. T., Blacker, D., & Detolledo-Morrell, L. (2011). Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*, 76(16), 1395–1402. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182166e96>
- Dickerson, B. C., Wolk, D. A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*, 78(2), 84–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823efc6c>
- Dzierzewski, J. M., Dautovich, N., & Ravyts, S. (2018). Sleep and Cognition in Older Adults. *Sleep medicine clinics*, 13(1), 93–106. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.009>
- Farahani, F. V., Fafrowicz, M., Karwowski, W., Douglas, P. K., Domagalik, A., Beldzik, E., Oginska, H., & Marek, T. (2019). Effects of Chronic Sleep Restriction on the Brain Functional Network, as Revealed by Graph Theory. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1087. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01087>
- Fetveit, A. (2009). Late-life insomnia: a review. *Geriatrics & gerontology international*, 9(3), 220–234. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2009.00537.x>
- Fleming, R., Zeisel, J. & Bennet, K. (2020). World Alzheimer Report 2020: Design Dignity Dementia: dementia-related design and the built environment, *Volume 1, London, England: Alzheimer's Disease International*.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Brewer, J. B., & Dale, A. M. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(48), 15223–15231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009>
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Blennow, K., Brewer, J. B., Dale, A. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging

- Initiative (2010). Brain atrophy in healthy aging is related to CSF levels of A β 1-42. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991), 20(9), 2069–2079. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp279>
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., Walhovd, K. B., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2014a). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in neurobiology*, 117, 20–40. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.02.004>
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Dale, A. M., Walhovd, K. B., & Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (2014b). Accelerating cortical thinning: unique to dementia or universal in aging?. *Cerebral Cortex*, Volume 24, Issue 4, April 2014a, Pages 919–934. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs379>
- Fotenos, A. F., Snyder, A. Z., Gorton, L. E., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2005). Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology*, 64(6), 1032–1039. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154530.72969.11>
- Full, K. M., Malhotra, A., Crist, K., Moran, K., & Kerr, J. (2019). Assessing Psychometric Properties of the PROMIS SleepDisturbanceScale in older adults in independent-living and continuing care retirement communities. *Sleep health*, 5(1), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.09.003>
- Gong, L., Xu, R., Liu, D., Zhang, C., Huang, Q., Zhang, B., & Xi, C. (2020). Abnormal functional connectivity density in patients with major depressive disorder with comorbid insomnia. *Journal of affective disorders*, 266, 417–423. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.088>
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14(1 Pt 1), 21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Gorgoni, M., D'Atri, A., Scarpelli, S., Reda, F., & De Gennaro, L. (2020). Sleep electroencephalography and brain maturation: developmental trajectories and the relation with cognitive functioning. *Sleep medicine*, 66, 33–50. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.06.025>
- Grau-Rivera, O., Operto, G., Falcón, C., Sánchez-Benavides, G., Cacciaglia, R., Brugulat-Serrat, A., Gramunt, N., Salvadó, G., Suárez-Calvet, M., Minguillon, C., Iranzo, Á., Gispert, J. D., Molinuevo, J. L., & ALFA Study (2020). Association between insomnia and cognitive performance, gray matter volume, and white matter microstructure in cognitively unimpaired adults. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0547-3>
- Green, R. C., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W. A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P. A., Friedland, R. P., Bachman, D., & Farrer, L. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of neurology*, 60(5), 753–759. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.753>

- Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I., Bonanni, E., Caffarra, P., Caltagirone, C., Cerroni, G., Concari, L., Cosentino, F. I., Ferrara, S., Fermi, S., Ferri, R., Gelosa, G., Lombardi, G., Mazzei, D., Mearelli, S., Morrone, E., Murri, L., Nobili, F. M., ... Sorbi, S. (2012). Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 33(1), 50–58. <https://doi.org/10.1159/000335363>
- Guercio, B. J., Donovan, N. J., Munro, C. E., Aghjayan, S. L., Wigman, S. E., Locascio, J. J., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). The Apathy Evaluation Scale: A Comparison of Subject, Informant, and Clinician Report in Cognitively Normal Elderly and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 47(2), 421–432. <https://doi.org/10.3233/JAD-150146>
- Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y., Huang, T. Y., Xu, H., & Zhao, Y. (2020). Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 15(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7>
- Gülseren, Ş., Atun, Ç., Erol, A., Aydemir, Ö., Çelebisoy, M., Kültür, S. (2001) Apatî Değerlendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*; 38:142–150.
- Hahn, E. A., Wang, H. X., Andel, R., & Fratiglioni, L. (2014). A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1262–1271. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.015>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Hedden, T., Van Dijk, K. R., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Buckner, R. L. (2009). Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29 (40), 12686–12694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3189-09.2009>
- Heo, M., Murphy, C. F., & Meyers, B. S. (2007). Relationship Between The Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in depressed elderly: a meta-analysis. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15(10), 899–905. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318098614e>
- Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., Jansson-Fröjmark, M., Palagini, L., Rücker, G., Riemann, D., & Baglioni, C. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 43, 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.10.006>

Hogstrom, L. J., Westlye, L. T., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2013). The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 23(11), 2521–2530. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs231>

Holingue, C., Wennberg, A., Berger, S., Polotsky, V. Y., & Spira, A. P. (2018). Disturbed sleep and diabetes: A potential nexus of dementia risk. *Metabolism: clinical and experimental*, 84, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.021>

Holth, J. K., Fritschi, S. K., Wang, C., Pedersen, N. P., Cirrito, J. R., Mahan, T. E., Finn, M. B., Manis, M., Geerling, J. C., Fuller, P. M., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2019). The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science (New York, N.Y.)*, 363(6429), 880–884. <https://doi.org/10.1126/science.aav2546>

Holthoff, V. A., Beuthien-Baumann, B., Kalbe, E., Lüdecke, S., Lenz, O., Zündorf, G., Spirling, S., Schierz, K., Winiecki, P., Sorbi, S., & Herholz, K. (2005). Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biological psychiatry*, 57(4), 412–421. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.035>

Horovitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., & Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(27), 11376–11381. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901435106>

Huang, Y., Potter, R., Sigurdson, W., Santacruz, A., Shih, S., Ju, Y. E., Kasten, T., Morris, J. C., Mintun, M., Duntley, S., & Bateman, R. J. (2012). Effects of age and amyloid deposition on A β dynamics in the human central nervous system. *Archives of neurology*, 69(1), 51–58. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.235>

Huijbrechts, I. P., Haffmans, P. M., Jonker, K., vanDijke, A., & Hoencamp, E. (1999). A comparison of the 'Hamilton Rating Scale for Depression' and the 'Montgomery-Asberg Depression Rating Scale'. *Acta Neuropsychiatrica*, 11(1), 34–37. <https://doi.org/10.1017/S0924270800036358>

Hurtado-Alvarado, G., Pavón, L., Castillo-García, S. A., Hernández, M. E., Domínguez-Salazar, E., Velázquez-Moctezuma, J., & Gómez-González, B. (2013). Sleep loss as a factor to induce cellular and molecular inflammatory variations. *Clinical & developmental immunology*, 2013, 801341. <https://doi.org/10.1155/2013/801341>

Hurtado-Alvarado, G., Domínguez-Salazar, E., Pavon, L., Velázquez-Moctezuma, J., & Gómez-González, B. (2016). Blood-Brain Barrier Disruption Induced by Chronic Sleep Loss: Low-Grade Inflammation May Be the Link. *Journal of immunology research*, 2016, 4576012. <https://doi.org/10.1155/2016/4576012>

Iloff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., Benveniste, H., Vates, G. E., Deane, R., Goldman, S. A., Nagelhus, E. A., & Nedergaard, M. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance

of interstitial solutes, including amyloid β . *Science translational medicine*, 4(147), 147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>

Ingiosi, A. M., Opp, M. R., & Krueger, J. M. (2013). Sleep and immune function: glial contributions and consequences of aging. *Current opinion in neurobiology*, 23(5), 806–811. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.02.003>

Inui, Y., Ito, K., Kato, T., & SEAD-J Study Group (2017). Longer-Term Investigation of the Value of 18F-FDG-PET and Magnetic Resonance Imaging for Predicting the Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 60(3), 877–887. <https://doi.org/10.3233/JAD-170395>

Irwin, M. R., & Vitiello, M. V. (2019). Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *The Lancet. Neurology*, 18(3), 296–306. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30450-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30450-2)

Ishizaki, J., & Mimura, M. (2011). Dysthymia and apathy: diagnosis and treatment. *Depression research and treatment*, 2011, 893905. <https://doi.org/10.1155/2011/893905>

Ismail, Z., Herrmann, N., Francis, P. L., Rothenburg, L. S., Lobaugh, N. J., Leibovitch, F. S., Black, S. E., & Lanctôt, K. L. (2009). A SPECT study of sleep disturbance and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 27(3), 254–259. <https://doi.org/10.1159/000203889>

Iso-Markku, P., Kaprio, J., Lindgrén, N., Rinne, J. O., & Vuoksimaa, E. (2022). Education as a moderator of middle-age cardiovascular risk factor-old-age cognition relationships: testing cognitive reserve hypothesis in epidemiological study. *Age and ageing*, 51(2), afab228. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab228>

Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>

Jackson, R. J., Rudinskiy, N., Herrmann, A. G., Croft, S., Kim, J. M., Petrova, V., Ramos-Rodriguez, J. J., Pitstick, R., Wegmann, S., Garcia-Alloza, M., Carlson, G. A., Hyman, B. T., & Spires-Jones, T. L. (2016). Human tau increases amyloid β plaque size but not amyloid β -mediated synapse loss in a novel mouse model of Alzheimer's disease. *The European journal of neuroscience*, 44(12), 3056–3066. <https://doi.org/10.1111/ejn.13442>

Jensen, R. E., King-Kallimanis, B. L., Sexton, E., Reeve, B. B., Moinpour, C. M., Potosky, A. L., Lobo, T., & Teresi, J. A. (2016). Measurement Properties of PROMIS Sleep Disturbance Short Forms in a large, ethnically diverse cancer cohort. *Psychological Test and Assessment Modeling*, 58(2), 353–370.

- Johnson, E. O., Roth, T., & Breslau, N. (2006). The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *Journal of psychiatric research*, 40(8), 700–708. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.008>
- Joo, E. Y., Noh, H. J., Kim, J. S., Koo, D. L., Kim, D., Hwang, K. J., Kim, J. Y., Kim, S. T., Kim, M. R., & Hong, S. B. (2013). Brain Gray Matter Deficits in Patients with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*, 36(7), 999–1007. <https://doi.org/10.5665/sleep.2796>
- Joo, E. Y., Kim, H., Suh, S., & Hong, S. B. (2014). Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry. *Sleep*, 37(7), 1189–1198. <https://doi.org/10.5665/sleep.3836>
- Ju, Y. E., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., Fagan, A. M., Duntley, S. P., Morris, J. C., & Holtzman, D. M. (2013). Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 70(5), 587–593. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334>
- Ju, Y. S., Ooms, S. J., Sutphen, C., Macauley, S. L., Zangrilli, M. A., Jerome, G., Fagan, A. M., Mignot, E., Zempel, J. M., Claassen, J., & Holtzman, D. M. (2017). Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain : a journal of neurology*, 140(8), 2104–2111. <https://doi.org/10.1093/brain/awx148>
- Kabeshita, Y., Adachi, H., Matsushita, M., Kanemoto, H., Sato, S., Suzuki, Y., Yoshiyama, K., Shimomura, T., Yoshida, T., Shimizu, H., Matsumoto, T., Mori, T., Kashibayashi, T., Tanaka, H., Hatada, Y., Hashimoto, M., Nishio, Y., Komori, K., Tanaka, T., Yokoyama, K., Kazui, H. (2017). Sleep disturbances are key symptoms of very early stage Alzheimer disease with behavioral and psychological symptoms: a Japan multi-center cross-sectional study (J-BIRD). *International journal of geriatric psychiatry*, 32(2), 222–230. <https://doi.org/10.1002/gps.4470>
- Kalem, Ş. A., Öktem, Ö., Hanağası, H. A., Emre, M. (2003). Alzheimer hastalığını değerlendirme skalası-kognitif alt skorunun (ADAS-cog) betimsel istatistik değerlerinin bir normal erişkin Türk örnekleminde saptanması, *Nöropsikiyatri arşivi*, 40(1-2), 13-25. <https://www.noropsikiyatriarsivi.com/sayilar/377/buyuk/13-25.pdf>
- Kam, K., Parekh, A., Sharma, R. A., Andrade, A., Lewin, M., Castillo, B., Bubu, O. M., Chua, N. J., Miller, M. D., Mullins, A. E., Glodzik, L., Mosconi, L., Gosselin, N., Prathamesh, K., Chen, Z., Blennow, K., Zetterberg, H., Bagchi, N., Cavedoni, B., Rapoport, D. M., ... Osorio, R. S. (2019). Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers: novel roles for sleep spindles and tau. *Molecular neurodegeneration*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0309-5>
- Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., & Holtzman, D. M. (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science (New York, N.Y.)*, 326(5955), 1005–1007. <https://doi.org/10.1126/science.1180962>
- Kang, D. W., Lee, C. U., & Lim, H. K. (2017). Role of Sleep Disturbance in the Trajectory of Alzheimer's Disease. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official*

scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology, 15(2), 89–99.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.2.89>

Kara-Özer, S., Demir, B., Tuğal, Ö., ve Kabakçı, E. (2001). Montgomery–Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 12(3), 185-194.

Kaufmann, T., Elvsåshagen, T., Alnæs, D., Zak, N., Pedersen, P. Ø., Norbom, L. B., Quraishi, S. H., Tagliazucchi, E., Laufs, H., Bjørnerud, A., Malt, U. F., Andreassen, O. A., Roussos, E., Duff, E. P., Smith, S. M., Groote, I. R., & Westlye, L. T. (2016). The brain functional connectome is robustly altered by lack of sleep. *NeuroImage*, 127, 324–332.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.028>

Kawas, C., Gray, S., Brookmeyer, R., Fozard, J., & Zonderman, A. (2000). Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 54(11), 2072–2077. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.11.2072>

Kent, B. A., & Mistlberger, R. E. (2017). Sleep and hippocampal neurogenesis: Implications for Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, 45, 35–52.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.004>

Kim, Y., Jiang, X., Chen, L., Li, X., & Cui, L. (2020). Discriminative Sleep Patterns of Alzheimer's Disease via Tensor Factorization. *AMIA Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium*, 2019, 542–551.

Klojčnik, M., Kavcic, V., & Bakracevic Vukman, K. (2017). Relationship of Depression With Executive Functions and Visuospatial Memory in Elderly. *International journal of aging & human development*, 85(4), 490–503. <https://doi.org/10.1177/0091415017712186>

Koo, D. L., Shin, J. H., Lim, J. S., Seong, J. K., & Joo, E. Y. (2017). Changes in subcortical shape and cognitive function in patients with chronic insomnia. *Sleep medicine*, 35, 23–26.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.04.002>

Kurakin, A., & Bredesen, D. E. (2020). Alzheimer's disease as a systems network disorder: chronic stress/dyshomeostasis, innate immunity, and genetics. *Aging*, 12(18), 17815–17844. Advance online publication. <https://doi.org/10.18632/aging.103883>

La, A. L., Walsh, C. M., Neylan, T. C., Vossell, K. A., Yaffe, K., Krystal, A. D., Miller, B. L., & Karageorgiou, E. (2019). Long-Term Trazodone Use and Cognition: A Potential Therapeutic Role for Slow-Wave Sleep Enhancers. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 67(3), 911–921. <https://doi.org/10.3233/JAD-181145>

Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., Bastien, C., & Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of sleep research*, 23(2), 159–167. <https://doi.org/10.1111/jsr.12108>

Landes, A. M., Sperry, S. D., & Strauss, M. E. (2005). Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *The Journal of*

neuropsychiatry and clinical neurosciences, 17(3), 342–349.
<https://doi.org/10.1176/jnp.17.3.342>

Landry, G. J., & Liu-Ambrose, T. (2014). Buying time: a rationale for examining the use of circadian rhythm and sleep interventions to delay progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 325.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00325>

Larner, A. J., N Mitchell, A. J. (2014). A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *International psychogeriatrics*, 26(4), 555–563.
<https://doi.org/10.1017/S1041610213002329>

Lavretsky, H., Ballmaier, M., Pham, D., Toga, A., & Kumar, A. (2007). Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15(5), 386–394. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180325a16>

Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 1), 12–32.
<https://doi.org/10.1093/brain/awt162>

Leerssen, J., Wassing, R., Ramautar, J. R., Stoffers, D., Lakbila-Kamal, O., Perrier, J., Bruijtel, J., Foster-Dingley, J. C., Aghajani, M., & van Someren, E. (2019). Increased hippocampal-prefrontal functional connectivity in insomnia. *Neurobiology of learning and memory*, 160, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.02.006>

Leontjevas, R., van Hooren, S., & Mulders, A. (2009). The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia: a validation study with patients exhibiting early-onset dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(1), 56–64.
<https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31818b4111>

Lesuis, S. L., Hoeijmakers, L., Korosi, A., de Rooij, S. R., Swaab, D. F., Kessels, H. W., Lucassen, P. J., & Krugers, H. J. (2018). Vulnerability and resilience to Alzheimer's disease: early life conditions modulate neuropathology and determine cognitive reserve. *Alzheimer's research & therapy*, 10(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0422-7>

Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., Paulsen, J. S., & Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(3), 314–319.
<https://doi.org/10.1176/jnp.10.3.314>

Lim, A. S., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013a). Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*, 36(7), 1027–1032. <https://doi.org/10.5665/sleep.2802>

Lim, A. S., Yu, L., Kowgier, M., Schneider, J. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013b). Modification of the relationship of the apolipoprotein E ϵ 4 allele to the risk of

- Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. *JAMA neurology*, 70(12), 1544–1551. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4215>
- Lim, A. S., Ellison, B. A., Wang, J. L., Yu, L., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Bennett, D. A., & Saper, C. B. (2014). Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 10), 2847–2861. <https://doi.org/10.1093/brain/awu222>
- Liu, X., Zheng, J., Liu, B. X., & Dai, X. J. (2018). Altered connection properties of important network hubs may be neural risk factors for individuals with primary insomnia. *Scientific reports*, 8(1), 5891. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23699-3>
- Lloret, M. A., Cervera-Ferri, A., Nepomuceno, M., Monllor, P., Esteve, D., & Lloret, A. (2020). Is Sleep Disruption a Cause or Consequence of Alzheimer's Disease? Reviewing Its Possible Role as a Biomarker. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 1168. <https://doi.org/10.3390/ijms21031168>
- Lo, J. C., Loh, K. K., Zheng, H., Sim, S. K., & Chee, M. W. (2014). Sleep duration and age-related changes in brain structure and cognitive performance. *Sleep*, 37(7), 1171–1178. <https://doi.org/10.5665/sleep.3832>
- Lohner, V., Brookes, R. L., Hollocks, M. J., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2017). Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PloS one*, 12(5), e0176943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176943>
- Lu, W., & Göder, R. (2012). Does abnormal non-rapid eye movement sleep impair declarative memory consolidation?: Disturbed thalamic functions in sleep and memory processing. *Sleep medicine reviews*, 16(4), 389–394. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.08.001>
- Lu, F. M., Liu, C. H., Lu, S. L., Tang, L. R., Tie, C. L., Zhang, J., & Yuan, Z. (2017a). Disrupted Topology of Frontostriatal Circuits Is Linked to the Severity of Insomnia. *Frontiers in neuroscience*, 11, 214. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00214>
- Lu, F. M., Dai, J., Couto, T. A., Liu, C. H., Chen, H., Lu, S. L., Tang, L. R., Tie, C. L., Chen, H. F., He, M. X., Xiang, Y. T., & Yuan, Z. (2017b). Diffusion Tensor Imaging Tractography Reveals Disrupted White Matter Structural Connectivity Network in Healthy Adults with Insomnia Symptoms. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 583. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00583>
- Lucey, B. P., & Bateman, R. J. (2014). Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of aging*, 35 Suppl 2, S29–S34. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035>
- Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2015). How amyloid, sleep and memory connect. *Nature neuroscience*, 18(7), 933–934. <https://doi.org/10.1038/nn.4048>
- Lucey, B. P., Mawuenyega, K. G., Patterson, B. W., Elbert, D. L., Ovod, V., Kasten, T., Morris, J. C., & Bateman, R. J. (2017). Associations Between β -Amyloid Kinetics and the

β -Amyloid Diurnal Pattern in the Central Nervous System. *JAMA neurology*, 74(2), 207–215. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4202>

Lucey, B. P., Hicks, T. J., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Boyd, J., Elbert, D. L., Patterson, B. W., Baty, J., Morris, J. C., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., & Bateman, R. J. (2018). Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. *Annals of neurology*, 83(1), 197–204. <https://doi.org/10.1002/ana.25117>

Lucey, B. P., McCullough, A., Landsness, E. C., Toedebusch, C. D., McLeland, J. S., Zaza, A. M., Fagan, A. M., McCue, L., Xiong, C., Morris, J. C., Benzinger, T., & Holtzman, D. M. (2019). Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Science translational medicine*, 11(474), eaau6550. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6550>

Macedo, A. C., Balouch, S., & Tabet, N. (2017). Is Sleep Disruption a Risk Factor for Alzheimer's Disease?. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 58(4), 993–1002. <https://doi.org/10.3233/JAD-161287>

Mackiewicz, M., Shockley, K. R., Romer, M. A., Galante, R. J., Zimmerman, J. E., Naidoo, N., Baldwin, D. A., Jensen, S. T., Churchill, G. A., & Pack, A. I. (2007). Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. *Physiological genomics*, 31(3), 441–457. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00275.2006>

Madeeh Hashmi, A., Awais Aftab, M., Mazhar, N., Umair, M., & Butt, Z. (2013). The fiery landscape of depression: A review of the inflammatory hypothesis. *Pakistan journal of medical sciences*, 29(3), 877–884. <https://doi.org/10.12669/pjms.293.3357>

Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009). Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychology review*, 19(4), 415–435. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9113-2>

Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International journal of clinical practice*, 61(12), 2030–2040. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x>

Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., & Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature neuroscience*, 16(3), 357–364. <https://doi.org/10.1038/nn.3324>

Mander, B. A., Marks, S. M., Vogel, J. W., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2015). β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature neuroscience*, 18(7), 1051–1057. <https://doi.org/10.1038/nn.4035>

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, 94(1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>

Mander B. A. (2020). Local Sleep and Alzheimer's Disease Pathophysiology. *Frontiers in neuroscience*, 14, 525970. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.525970>

- Maquet P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5544), 1048–1052. <https://doi.org/10.1126/science.1062856>
- Martins, R. N., Villemagne, V., Sohrabi, H. R., Chatterjee, P., Shah, T. M., Verdile, G., Fraser, P., Taddei, K., Gupta, V. B., Rainey-Smith, S. R., Hone, E., Pedrini, S., Lim, W. L., Martins, I., Frost, S., Gupta, S., O'Bryant, S., Rembach, A., Ames, D., Ellis, K., ... Masters, C. L. (2018). Alzheimer's Disease: A Journey from Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker Technologies and Disease Prevention Strategies-Gains from AIBL and DIAN Cohort Studies. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 62(3), 965–992. <https://doi.org/10.3233/JAD-171145>
- Matsuoka, T., Imai, A., Fujimoto, H., Kato, Y., Shibata, K., Nakamura, K., Yokota, H., Yamada, K., & Narumoto, J. (2018). Neural Correlates of Sleep Disturbance in Alzheimer's Disease: Role of the Precuneus in Sleep Disturbance. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 63(3), 957–964. <https://doi.org/10.3233/JAD-171169>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mega, M. S., Dinov, I. D., Porter, V., Chow, G., Reback, E., Davoodi, P., O'Connor, S. M., Carter, M. F., Amezcua, H., & Cummings, J. L. (2005). Metabolic patterns associated with the clinical response to galantamine therapy: a fludeoxyglucose f 18 positron emission tomographic study. *Archives of neurology*, 62(5), 721–728. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.5.721>
- Meier-Ruge, W., Ulrich, J., Brühlmann, M., & Meier, E. (1992). Age-related white matter atrophy in the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 673, 260–269. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb27462.x>
- Miller A. H. (2010). Depression and immunity: a role for T cells?. *Brain, behavior, and immunity*, 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.09.009>
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2013). Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and anxiety*, 30(4), 297–306. <https://doi.org/10.1002/da.22084>
- Minakawa, E. N., Wada, K., & Nagai, Y. (2019). Sleep Disturbance as a Potential Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(4), 803. <https://doi.org/10.3390/ijms20040803>
- Montplaisir, J., Petit, D., Lorrain, D., Gauthier, S., & Nielsen, T. (1995). Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. *Sleep*, 18(3), 145–148. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.3.145>

- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International journal of geriatric psychiatry*, 21(11), 1078–1085. <https://doi.org/10.1002/gps.1610>
- Moran, M., Lynch, C. A., Walsh, C., Coen, R., Coakley, D., & Lawlor, B. A. (2005). Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep medicine*, 6(4), 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.12.005>
- Mulin, E., Zeitzer, J. M., Friedman, L., Le Duff, F., Yesavage, J., Robert, P. H., & David, R. (2011). Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer's disease: an actigraphic study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 25(1), 85–91. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101701>
- Murphy, M., & O'Leary, E. (2010). Depression, cognitive reserve and memory performance in older adults. *International journal of geriatric psychiatry*, 25(7), 665–671. <https://doi.org/10.1002/gps.2404>
- Musiek, E. S., Xiong, D. D., & Holtzman, D. M. (2015). Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Experimental & molecular medicine*, 47(3), e148. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.121>
- Musiek, E. S., Bhimasani, M., Zangrilli, M. A., Morris, J. C., Holtzman, D. M., & Ju, Y. S. (2018). Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA neurology*, 75(5), 582–590. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4719>
- National Institute of Aging. (2011) Alzheimer's Disease Diagnostic Guidelines. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-diagnostic-guidelines>
- Nelson, P. T., Abner, E. L., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Jicha, G. A., Santacruz, K., Smith, C. D., Patel, E., & Markesbery, W. R. (2009). Brains with medial temporal lobe neurofibrillary tangles but no neuritic amyloid plaques are a diagnostic dilemma but may have pathogenetic aspects distinct from Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 68(7), 774–784. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181aacbe9>
- Nie, X., Shao, Y., Liu, S. Y., Li, H. J., Wan, A. L., Nie, S., Peng, D. C., & Dai, X. J. (2015). Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 3085–3093. <https://doi.org/10.2147/NDT.S95224>
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet. Neurology*, 13(8), 788–794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)
- O'Byrne, J. N., Berman Rosa, M., Gouin, J. P., & Dang-Vu, T. T. (2014). Neuroimaging findings in primary insomnia. *Pathologie-biologie*, 62(5), 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.013>

- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255–1273.
- Ooms, S., Overeem, S., Besse, K., Rikkert, M. O., Verbeek, M., & Claassen, J. A. (2014). Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*, 71(8), 971–977. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1173>
- Osorio, R. S., Pirraglia, E., Agüera-Ortiz, L. F., During, E. H., Sacks, H., Ayappa, I., Walsleben, J., Mooney, A., Hussain, A., Glodzik, L., Frangione, B., Martínez-Martín, P., & de Leon, M. J. (2011). Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(3), 559–562. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03288.x>
- Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. (2015). Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. *Current topics in behavioral neurosciences*, 25, 307–330. https://doi.org/10.1007/7854_2014_300
- Palagini, L., Biber, K., & Riemann, D. (2014). The genetics of insomnia--evidence for epigenetic mechanisms?. *Sleep medicine reviews*, 18(3), 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.05.002>
- Palazidou E. (2012). The neurobiology of depression. *British medical bulletin*, 101, 127–145. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds004>
- Palmqvist, S., Schöll, M., Strandberg, O., Mattsson, N., Stomrud, E., Zetterberg, H., Blennow, K., Landau, S., Jagust, W., & Hansson, O. (2017). Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nature communications*, 8(1), 1214. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01150-x>
- Pang, R., Zhan, Y., Zhang, Y., Guo, R., Wang, J., Guo, X., Liu, Y., Wang, Z., & Li, K. (2017). Aberrant Functional Connectivity Architecture in Participants with Chronic Insomnia Disorder Accompanying Cognitive Dysfunction: A Whole-Brain, Data-Driven Analysis. *Frontiers in neuroscience*, 11, 259. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00259>
- Pavese N. (2014). Imaging the aetiology of sleep disorders in dementia and Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 14(12), 501. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0501-5>
- Phan, T. X., & Malkani, R. G. (2018). Sleep and circadian rhythm disruption and stress intersect in Alzheimer's disease. *Neurobiology of stress*, 10, 100133. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.10.001>
- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2007). Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 130 (Pt 11), 2837–2844. <https://doi.org/10.1093/brain/awm238>

- Pistacchi, M., Gioulis, M., Contin, F., Sanson, F., & Marsala, S. Z. (2014). Sleep disturbance and cognitive disorder: epidemiological analysis in a cohort of 263 patients. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 35(12), 1955–1962. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1870-x>
- Pooler, A. M., Phillips, E. C., Lau, D. H., Noble, W., & Hanger, D. P. (2013). Physiological release of endogenous tau is stimulated by neuronal activity. *EMBO reports*, 14(4), 389–394. <https://doi.org/10.1038/embor.2013.15>
- Prinz, P. N., Peskind, E. R., Vitaliano, P. P., Raskind, M. A., Eisdorfer, C., Zemcuznikov, N., & Gerber, C. J. (1982). Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *Journal of the American Geriatrics Society*, 30(2), 86–93. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1982.tb01279.x>
- Qiu, H., Zhong, R., Liu, H., Zhang, F., Li, S., & Le, W. (2016). Chronic Sleep Deprivation Exacerbates Learning-Memory Disability and Alzheimer's Disease-Like Pathologies in A β PP(swe)/PS1(Δ E9) Mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 50(3), 669–685. <https://doi.org/10.3233/JAD-150774>
- Rapp, M. A., Schnaider-Beeri, M., Grossman, H. T., Sano, M., Perl, D. P., Purohit, D. P., Gorman, J. M., & Haroutunian, V. (2006). Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(2), 161–167. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.161>
- Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., Gruber, G., & Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease?. *Neuroreport*, 19(11), 1159–1162. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32830867c4>
- Resciniti, N. V., Yelverton, V., Kase, B. E., Zhang, J., & Lohman, M. C. (2021). Time-Varying Insomnia Symptoms and Incidence of Cognitive Impairment and Dementia among Older US Adults. *International journal of environmental research and public health*, 18(1), 351. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010351>
- Riemann, D., Voderholzer, U., Spiegelhalder, K., Hornyak, M., Buysse, D. J., Nissen, C., Hennig, J., Perlis, M. L., van Elst, L. T., & Feige, B. (2007). Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study. *Sleep*, 30(8), 955–958. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.8.955>
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep medicine reviews*, 14(1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.04.002>
- Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Park, D. C. (2009). Beta-amyloid deposition and the aging brain. *Neuropsychology review*, 19(4), 436–450. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9118-x>

- Roh, J. H., Huang, Y., Bero, A. W., Kasten, T., Stewart, F. R., Bateman, R. J., & Holtzman, D. M. (2012). Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Science translational medicine*, 4(150), 150ra122. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004291>
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 11), 2612–2625. <https://doi.org/10.1093/brain/awh628>
- Rothman, S. M., Herdener, N., Frankola, K. A., Mughal, M. R., & Mattson, M. P. (2013). Chronic mild sleep restriction accentuates contextual memory impairments, and accumulations of cortical A β and pTau in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain research*, 1529, 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.07.010>
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature reviews. Neurology*, 10(11), 634–642. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
- Sadeghmousavi, S., Eskian, M., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2020). The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 289. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01960-9>
- Salthouse T. A. (2003). Memory aging from 18 to 80. *Alzheimer disease and associated disorders*, 17(3), 162–167. <https://doi.org/10.1097/00002093-200307000-00008>
- Samtani, M. N., Raghavan, N., Novak, G., Nandy, P., & Narayan, V. A. (2014). Disease progression model for Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes in mild cognitive impairment and Alzheimer's subjects from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 929–952. <https://doi.org/10.2147/NDT.S62323>
- Santarnecchi, E., Del Bianco, C., Sicilia, I., Momi, D., Di Lorenzo, G., Ferrone, S., Sprugnoli, G., Rossi, S., & Rossi, A. (2018). Age of Insomnia Onset Correlates with a Reversal of Default Mode Network and Supplementary Motor Cortex Connectivity. *Neural plasticity*, 2018, 3678534. <https://doi.org/10.1155/2018/3678534>
- Scherer, R. W., Drye, L., Mintzer, J., Lanctôt, K., Rosenberg, P., Herrmann, N., Padala, P., Brawman-Mintzer, O., Burke, W., Craft, S., Lerner, A. J., Levey, A., Porsteinsson, A., van Dyck, C. H., & ADMET 2 Research Group (2018). The Apathy in Dementia Methylphenidate Trial 2 (ADMET 2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2406-5>
- Schott, J. M., Bartlett, J. W., Fox, N. C., Barnes, J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators (2010). Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A β 1-42. *Annals of neurology*, 68(6), 825–834. <https://doi.org/10.1002/ana.22315>

- Schuff, N., Tosun, D., Insel, P. S., Chiang, G. C., Truran, D., Aisen, P. S., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). Nonlinear time course of brain volume loss in cognitively normal and impaired elders. *Neurobiology of aging*, 33(5), 845–855. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.012>
- Sexton, C. E., Sykara, K., Karageorgiou, E., Zitser, J., Rosa, T., Yaffe, K., & Leng, Y. (2020). Connections Between Insomnia and Cognitive Aging. *Neuroscience bulletin*, 36(1), 77–84. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00401-9>
- Shamim, S. A., Warriach, Z. I., Tariq, M. A., Rana, K. F., & Malik, B. H. (2019). Insomnia: Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. *Cureus*, 11(10), e6004. <https://doi.org/10.7759/cureus.6004>
- Sheehan, B. (2012). Assessment Scales in dementia. *Therapeutic Advances in neurological disorders*, 5(6), 349–358. <https://doi.org/10.1177/1756285612455733>
- Shi, L., Chen, S. J., Ma, M. Y., Bao, Y. P., Han, Y., Wang, Y. M., Shi, J., Vitiello, M. V., & Lu, L. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 40, 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.010>
- Small, S. A., & Swanson, L. W. (2018). A Network Explanation of Alzheimer's Regional Vulnerability. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 83, 193–200. <https://doi.org/10.1101/sqb.2018.83.036889>
- Son, Y. D., Kang, J. M., Cho, S. J., Lee, J. S., Hwang, H. Y., & Kang, S. G. (2018). fMRI brain activation in patients with insomnia disorder during a working memory task. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 22(2), 487–493. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1575-5>
- Soron T. R. (2017). Validation of Bangla Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRSB). *Asian journal of psychiatry*, 28, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.03.019>
- Sözeri-Varma, G., Bingöl, C., Topak, O. Z., Enli, Y., Özdel, O. (2019). Yaşlılık Dönemi Depresyonunda Apatinin Depresif Belirti Şiddeti ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi. *Arch Neuropsychiatry* 2019; 56:133–138. <https://doi.org/10.29399/npa.22931>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Spiegelhalder, K., Regen, W., Baglioni, C., Klöppel, S., Abdulkadir, A., Hennig, J., Nissen, C., Riemann, D., & Feige, B. (2013). Insomnia does not appear to be associated with

substantial structural brain changes. *Sleep*, 36(5), 731–737.
<https://doi.org/10.5665/sleep.2638>

Spira, A. P., Gamaldo, A. A., An, Y., Wu, M. N., Simonsick, E. M., Bilgel, M., Zhou, Y., Wong, D. F., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2013). Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA neurology*, 70(12), 1537–1543.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4258>

Sprecher, K. E., Bendlin, B. B., Racine, A. M., Okonkwo, O. C., Christian, B. T., Kosciak, R. L., Sager, M. A., Asthana, S., Johnson, S. C., & Benca, R. M. (2015). Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults. *Neurobiology of aging*, 36(9), 2568–2576. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004>

Starkstein, S. E., Ingram, L., Garau, M. L., & Mizrahi, R. (2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(8), 1070–1074. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.052795>

Suh, S., Kim, H., Dang-Vu, T. T., Joo, E., & Shin, C. (2016). Cortical Thinning and Altered Cortico-Cortical Structural Covariance of the Default Mode Network in Patients with Persistent Insomnia Symptoms. *Sleep*, 39(1), 161–171. <https://doi.org/10.5665/sleep.5340>

Suzuki, H., Venkataraman, A. V., Bai, W., Guitton, F., Guo, Y., Dehghan, A., Matthews, P. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Associations of Regional Brain Structural Differences With Aging, Modifiable Risk Factors for Dementia, and Cognitive Performance. *JAMA network open*, 2(12), e1917257.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17257>

Svanborg, P., & Asberg, M. (2001). A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rated version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *Journal of affective disorders*, 64(2-3), 203–216. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00242-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00242-1)

Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2018). Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nature reviews. Neurology*, 14(3), 133–150. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>

Tagariello, P., Girardi, P., & Amore, M. (2009). Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review. *Archives of gerontology and geriatrics*, 49(2), 246–249. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.09.002>

Tay, J., Morris, R. G., Tuladhar, A. M., Husain, M., de Leeuw, F. E., & Markus, H. S. (2020). Apathy, but not depression, predicts all-cause dementia in cerebral small vessel disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(9), 953–959.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323092>

Terry, R. D., & Katzman, R. (2001). Life span and synapses: will there be a primary senile dementia?. *Neurobiology of aging*, 22(3), 347–354. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00250-5](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00250-5)

Tsapanou, A., Scarmeas, N., & Stern, Y. (2020). Sleep and the aging brain. A multifaceted approach. *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)*, 13(2), 152–156. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190128>

Türk Toraks Derneği. (2012). Obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Rapor editörü, Çiftçi, T. U. *Türk Toraks Dergisi*.
<https://toraks.org.tr/site/community/library/1378>

Umucu, E., Wyman, M., Lee, B., Zuelsdorff, M., Benton, S. F., Nystrom, N., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., & Gleason, C. E. (2019). Apathy in Preclinical Alzheimer's Disease: Psychometric Validation of the Apathy Evaluation Scale. *American Journal of Alzheimer's Disease And Other Dementias*, 34(1), 16–22.
<https://doi.org/10.1177/1533317518794020>

Van Bulck, M., Sierra-Magro, A., Alarcon-Gil, J., Perez-Castillo, A., & Morales-Garcia, J. A. (2019). Novel Approaches for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 719.
<https://doi.org/10.3390/ijms20030719>

Van Den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>

Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26(2), 117–126. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>

Van Hoesen, G. W., Parvizi, J., & Chu, C. C. (2000). Orbitofrontal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 10(3), 243–251.
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.243>

Vloeberghs, R., Opmeer, E. M., De Deyn, P. P., Engelborghs, S., & De Roeck, E. E. (2018). De relatie tussen apathie, depressie en cognitief functioneren bij patiënten met MCI en dementie [Apathy, depression and cognitive functioning in patients with MCI and dementia]. *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie*, 49(3), 95–102.
<https://doi.org/10.1007/s12439-018-0248-6>

Wager-Smith, K., & Markou, A. (2011). Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition?. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 742–764.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.09.010>

Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205–211.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00746-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00746-8)

- Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., Wu, T., Jiang, T., & Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *NeuroImage*, 31(2), 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.033>
- Wang, G., Grone, B., Colas, D., Appelbaum, L., & Mourrain, P. (2011). Synaptic plasticity in sleep: learning, homeostasis and disease. *Trends in neurosciences*, 34(9), 452–463. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.07.005>
- Wang, Y. P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 35(4), 416–431. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
- Wang, T., Yan, J., Li, S., Zhan, W., Ma, X., Xia, L., Li, M., Lin, C., Tian, J., Li, C., & Jiang, G. (2017). Increased insular connectivity with emotional regions in primary insomnia patients: a resting-state fMRI study. *European radiology*, 27(9), 3703–3709. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4680-0>
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Wisniewski, A., Delis, D. C., & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, 14(3), 409–414. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.14.3.409>
- Weissman, M. M., Greenwald, S., Niño-Murcia, G., & Dement, W. C. (1997). The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *General hospital psychiatry*, 19(4), 245–250. [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(97\)00056-x](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(97)00056-x)
- Wikberg, C., Nejati, S., Larsson, M. E., Petersson, E. L., Westman, J., Ariai, N., Kivi, M., Eriksson, M., Eggertsen, R., Hange, D., Baigi, A., & Björkelund, C. (2015). Comparison Between the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-Self and the Beck Depression Inventory II in Primary Care. *The Primary Care Companion For CNS disorders*, 17(3), 10.4088/PCC.14m01758. <https://doi.org/10.4088/PCC.14m01758>
- Winkelman, J. W., Plante, D. T., Schoerning, L., Benson, K., Buxton, O. M., O'Connor, S. P., Jensen, J. E., Renshaw, P. F., & Gonenc, A. (2013). Increased Rostral Anterior Cingulate Cortex Volume in Chronic Primary Insomnia. *Sleep*, 36(7), 991–998. <https://doi.org/10.5665/sleep.2794>
- Wongpakaran, N., van Reekum, R., Wongpakaran, T., & Clarke, D. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Annals of general psychiatry*, 6, 7. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-6-7>
- World Health Organization (2016) International statistical classification of diseases and related health problems, 10th Revision (5th Edition). <file:///C:/Users/pc/Downloads/9789241549165-V1-eng.pdf>
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., & Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6156), 373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>

Yaffe, K., Falvey, C. M., & Hoang, T. (2014). Connections between sleep and cognition in older adults. *The Lancet. Neurology*, 13(10), 1017–1028. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70172-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70172-3)

Yan, C. Q., Wang, X., Huo, J. W., Zhou, P., Li, J. L., Wang, Z. Y., Zhang, J., Fu, Q. N., Wang, X. R., Liu, C. Z., & Liu, Q. Q. (2018). Abnormal Global Brain Functional Connectivity in Primary Insomnia Patients: A Resting-State Functional MRI Study. *Frontiers in neurology*, 9, 856. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00856>

Yassa M. A. (2014). Ground zero in Alzheimer's disease. *Nature neuroscience*, 17(2), 146–147. <https://doi.org/10.1038/nn.3631>

Yıldız, S. (2011). Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın Türk popülasyonu için adaptasyonu (Yüksek lisans tezi). *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.

Yoo, S. S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature neuroscience*, 10(3), 385–392. <https://doi.org/10.1038/nn1851>

Yu, S., Shen, Z., Lai, R., Feng, F., Guo, B., Wang, Z., Yang, J., Hu, Y., & Gong, L. (2018). The Orbitofrontal Cortex Gray Matter Is Associated With the Interaction Between Insomnia and Depression. *Frontiers in psychiatry*, 9, 651. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00651>

Yüzeren, S., Herdem, A., Aydemir, Ö., Çökmüş, F. P., Aydın, O., Balıkcı, K., Köroğlu, E. (2017). DSM-5 Uyku Bozukluğu Ölçeği Türkçe Formunun geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 18(Ek S.2), 79-84. <https://doi.org/10.5455/apd.241499>

Zhao, L., Wang, E., Zhang, X., Karama, S., Khundrakpam, B., Zhang, H., Guan, M., Wang, M., Cheng, J., Shi, D., Evans, A. C., & Li, Y. (2015). Cortical Structural Connectivity Alterations in Primary Insomnia: Insights from MRI-Based Morphometric Correlation Analysis. *BioMed research international*, 2015, 817595. <https://doi.org/10.1155/2015/817595>

Zhu, Y., Zhao, X., Yin, H., & Zhang, M. (2021). Functional connectivity density abnormalities and anxiety in primary insomnia patients. *Brain imaging and behavior*, 15(1), 114–121. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00238-w>

Zimmerman, M. E., Bigal, M. E., Katz, M. J., Brickman, A. M., & Lipton, R. B. (2012). Sleep onset/maintenance difficulties and cognitive function in nondemented older adults: the role of cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 18(3), 461–470. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001901>

7. EKLER

EK 7.1. Etik Kurul Raporu



**ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (ALKÜ-KAEK)
KARARI**

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Kestel Mahallesi Konya Çimento Caddesi no:80 Alanya / AHTALYA
	TELEFON	02425106 135
	FAKS	02425106139
	E-POSTA	tip@alanya.edu.tr

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UN- VANI/ADI/SOYADI	Aynur AKTÜRK / Yüksek Lisans Öğrencisi
ARAŞTIRMANIN AÇIKADI	İnsomnia, Depresyon ve Alzheimer İnteraksiyonuna Aracılık Eden Beyin Yapıları: Bir fMRG Çalışması
DESTEKLEYİCİ	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02 12	Tarih: 27/01/21
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. - Çalışmanın sonucunu Etik Kurulumuza bildirmeniz önemle rica olunur,	

Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK
Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Aşlınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Zehra EREN
Üye

Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ
Üye

Doç. Dr. Mehmet AKIN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Erkan MAYTALMAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Birol ÖZKAL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Basri SAVAŞ
Üye

Dt. Zeynep AYDIN KILINÇ
Üye

Avukat İsmail ŞEVİK
Üye

Özgül OYMAN KALAYCI
Üye

EK-7.2. İntihal Raporu

İNSOMNİA, APATİ ve DEPRESYONUN ALZHEİMER HASTALARI ve SELİM YAŞLILARDA KOGNİTİF İŞLEVLERE ETKİSİ

Yazar : Aymur AKSÖRK Sayfa Sayısı : 60 Kelime Sayısı : 16705 Karakter Sayısı : 138846

ORJİNALLIK RAPORU

BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
%13	-	-	-

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	İstanbul Üniversitesi - Fibromiyalji hastalarında balneolojik tedavinin uyku ve klinik semptomlar üzerine etkisinin kan leptin ve ghrelin düzeylerindeki değişim ile ilişkisinin incelenmesi	<%1
2	0 - PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM, SAĞLIK VE ARAŞTIRMA MERKEZİ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA EL EKZEMASI GÖRÜLME SIKLIĞI	<%1
3	0 - Kornea Doku Mühendisliği	<%1
4	Tıp Fakültesi - Beslenme Anketi Yöntemi ile Hemodiyaliz Hastalarının Günlük Tuz Alımı Hesaplanabilir Mi?	<%1
5	Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerin primer bakım vericilerinin gereksinimleri, bakım verme yükü ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi	<%1
6	Ankara Üniversitesi - Hafif evre alzheimer tipi demans hastalarında kendi yüzünü tanımanın morf yüz yöntemi ile değerlendirilmesi	<%1
7	Karadeniz Teknik Üniversitesi - Akciğer kanseri olgularında C-reaktif protein yüksekliği kemoterapi kürünü ertelemek için dikkate alınmalı mı?	<%1
8	Hacettepe Üniversitesi - Sıçanda ventral ve dorsal striatumun hafif ve ağır dopaminerjik denervasyonu modellerinde apomorfine tetiklenecek dopamin disregülasyon sendromu ve dürtü kontrol bozukluğunun incelenmesi	<%1
9	Başkent Üniversitesi - Tip 1 diyabetli adolesan bireylerde uyku kalitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişkinin belirlenmesi	<%1
10	Uskudar Üniversitesi - Otlizm'de görülen duyuşsal bozuklukların gelişim basamaklarına olan etkisi	<%1
11	Halıç Üniversitesi - Tip 2 diyabetik hastalarda beslenme paterni ve besin tüketim içeriklerinin tedavi süresi ve uygulanan tedavi ile ilişkilerinin incelenmesi	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Eğitim Bilgileri

2022 Yüksek lisans derecesini Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sinirbilimleri Bölümü'nden aldı.

2007 Lisans eğitimini İstanbul Haliç Üniversitesi, Psikoloji Bölümü'nde tamamladı.

2005-2006 yılı eğitim-öğretim döneminde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Psikiyatri Bölümü derslerine katıldı.

2008 Akdeniz Üniversitesi, Eğitim Fakültesi'nde Pedagojik Formasyon eğitimini tamamladı.

Kariyer Bilgileri

2022 Psikiyatri Kliniği'nde Yetişkin, Bireysel ve Çift Terapisi alanlarında Psikoterapist olarak çalıştı.

2019 Psikoloji Enstitüsü'nde Yetişkin, Bireysel ve Çift Terapisi alanlarında Psikoterapist olarak çalıştı.

2016 Özel Lara Anadolu Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi (AMATEM)'de, psikolog olarak çalıştı.

2008-2011 İstanbul'da Nişantaşı ve Ankara'da Tunalı Hilmi'de çeşitli klinik ve psikolojik danışmanlık merkezlerinde (ofis paylaşımlı) psikoterapist olarak çalıştı.

Aldığı Terapi Eğitimleri

EMDR - Emre Konuk (Davranış Bilimleri Enstitüsü)

Şema Terapi - Dr. Alp Karaosmanoğlu (ISST)

Gottman Çift Terapisi - Filiz Kaya & Özge Altan Aytun (Psikoloji İstanbul)

ACT Kabul ve Kararlılık Terapisi - Dr. Hasan Turan Karatepe & Dr. Sevinç Ulusoy

