

# Hafıza klinikleri: yeniden düzenlenme ve yeni işlevlere doğru

## Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu



SD Platform yazarı olan Dr. Hanoğlu, 1962'de Manisa'da doğdu. 1985'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Mecburi hizmetini 1985-88 yılları arasında pratisyen hekim olarak Mardin'in Silopi İlçesi'nde yaptı. 1988-92 arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde Nöroloji İhtisası yaptı. 1993-2000 yılları arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniğinde başasistan olarak çalıştı. 1996'da Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi nöropsikoloji laboratuvarı ve davranış nörolojisi konsültasyon polikliniğini kurdu ve yönetti. 2000 yılından itibaren devlet hizmetinden ayrılarak özel sektörde çalışmaya başladı. Hanoğlu halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

## İrem Onin Yırkoğulları



1993 yılında İstanbul, Kadıköy'de doğdu. 2011 yılında lise eğitimini Amerika'da tamamladı. 2015 yılında Bahçeşehir Üniversitesi Psikoloji bölümünde lisans eğitimini, yüksek lisans eğitimini 2018 yılında yine aynı üniversitede Bilişsel Nöropsikoloji alanında tamamladı. 2016 ile 2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Çapa Hastanesi nöroloji departmanında stajyer nöropsikolog olarak bulundu. İkinci yüksek lisans olarak İstanbul Medipol Üniversitesi Bilişsel Rehabilitasyon programını tamamladı. 2018 ile 2021 tarihleri arası İstanbul Medipol Mega Hastanesinde nöroloji departmanında klinik nöropsikoloji stajyeri olarak bulundu. Hastane bünyesinde araştırma projeleri hâlâ devam etmektedir. Güncel olarak İstanbul Medipol Mega Bağıcılar Hastanesinde ağırlıklı olarak nörolojik hastalıklarla, sağlıklı yaşlanma ve savant yetenekleri konularında araştırmacı olarak çalışmaktadır.

Yaşlanma ve yaşlılık, biyolojik olarak kaçınılmaz bir süreçtir. Her geçen yıl yaşlı nüfus olarak kabul edilen 60 ile 65 yaş üzeri bireylerin yaşam süresinin uzadığı ve yaşlı popülasyonunun dünya genelinde hızla arttığı gözlenmiştir. Bütün dünyada insanlar son 50 ile 60 yıla kıyasla daha uzun yaşamakta, doğum oranları azalmakta ve yaşlı nüfus sayısal olarak giderek artmaktadır (1, 2). Ülkemizde 65 yaş ve üzeri nüfusu 2012 yılında %7,5 iken, 2023 yılında %10,2, 2050 yılında %20,8 ve 2075 yılında ise %27,7'ye yükseleceği tahmin edilmektedir (3). Gerçekten de TÜİK'in 2022 verilerine göre bu oran %9,9 olmuştur (4). Yaşlanan nüfus beraberinde yeni sorunlar getirmektedir. Bu sorunlar içerisinde demanslar, özellikle Alzheimer Hastalığı ve benzeri nörodejeneratif demanslar önemli ve özel bir yer işgal etmektedirler (5).

Nörodejeneratif hastalıklar sinir hü-

relerinin ilerleyici kaybı ile giden ve bu kayba bağlı olarak sinir sistemi işlevlerinin de ilerleyici bozulması ile seyreden hastalıklardır. En sık görülen nörodejeneratif hastalıklar en başta Alzheimer Hastalığı ve ikinci sırada ise Parkinson Hastalığıdır. Günümüzde bu hastalıklar için "kür" anlamında iyileştirici tedaviler bulunmamaktadır. Son zamanda ileri yaş döneminde ortaya çıkan bu hastalıklar için daha çok hastalık sürecini geciktirici/yavaşlatıcı (disease modifying) tedavilerin/yaklaşımların geliştirilmesi hedeflenmektedir (2).

### Hafıza Klinikleri

Dünya, özellikle gelişmiş ülkeler bu sorun ile 20. yüzyılın sonundan itibaren adeta bir pandemi gibi yüzleşmek durumunda kalmıştır. Bunun sonuçlarından biri dünyada kurulan "memory clinic"leri olmuştur (6). Bu hafıza kliniklerinin temel amacı demansı olan hastalarda doğru tanı ve uygun tedavi yaklaşımlarının

uygulanmasının yanı sıra Alzheimer ve benzeri hastalıkların doğal seyirlerinin, klinik özelliklerinin takibi ve bunlarla ilgili klinik araştırmaların devam ettirilmesi olmuştur (7). Bu işlevleri sayesinde süreç içerisinde aynı zamanda hem birer kohord oluşturma hem de yeni gelişen tedavilerin uygulanması için bir merkez oluşturma bakımından ciddi bir işlev görmüşlerdir. Bu polikliniklerin benzerleri ülkemizde de açılmıştır. Tamamen bu isimde olmasa da özellikle üniversite ve büyük eğitim araştırma hastaneleri bünyelerinde bu tür hastaları karşılayan ve benzer işlevleri icra eden, hatta uluslararası klinik araştırmalara katılan poliklinikler, özellikle son 230 yıldır ilk kolines-teraz inhibitörlerinin tedaviye girişleri ile birlikte kurulmuştur ve giderek sayıları artmaktadır. Burada bir parantez açarsak, Türkçe tercümede "Hafıza Kliniği" isminin kullanımı, bizdeki yan anlamı ile sadece bellek bozukluğunu değil, aynı zamanda muhafaza etme/korumayı da içerdiğinden biraz sonra anlatacağımız

gelişmeleri de içerecek şekilde isim olarak isabetli olabilir.

Bugün nerede ise 30 yıl boyunca ufukta yeni bir ıalın/tedavi yaklaşımının görünmediği umut kırıcı bir dönemin sonundayız. Hafıza kliniklerinin de katkıda bulunduğu biriktirilen bilgi sayesinde neredeyse bir paradigma değişikliği gerçekleşmiş durumdadır. Alzheimer Hastalığının ve benzeri dejeneratif demansların aslında 10 yıllara uzanan çok daha uzun ve genetik&çevre etkileşimli bir patolojik sürecin sonucu olarak ortaya çıktıkları, “demans” tablosunun bu sürecin en son görünen yüzü olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle bahsi geçen paradigma değişimi sonrasında tanı, araştırma metodolojisi ve tedavi yaklaşımları büyük bir konsept farklılığı göstermiştir. Yeni yaklaşımlar hastalığın en erken dönemlerinde etki edebilen aşı benzeri “hastalık modifiye edici” ilaçlara yönelmiştir. Bu yaklaşım bir anlamda tedaviden, korunmaya doğru dönüşü temsil etmektedir.

Demansın hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde yıkıcı bir etkisi ve topluma büyük bir maliyeti vardır. Demansın önlenmesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir halk sağlığı önceliği olarak kabul edilmektedir (8). Bu çerçevede ilişkili risk faktörlerini tedavi ederek demansın başlangıcını geciktirmenin, bireysel ve toplumsal olarak büyük fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Nitekim yakın dönemde gelişmiş ülkelerde daha sağlıklı yaşam tarzlarının bir sonucu olarak demans insidansının azaldığını gösteren birtakım ampirik kanıtlar ortaya çıkmıştır (9). Bu gözlem, demansı önlemenin ya da geciktirmenin mümkün olduğu ve belirli bir ölçüde bunun bahsedilen ülkeler için gerçekleşmiş olduğunu göstermektedir. Bu noktada Hafıza Polikliniklerinin hem riskleri belirleme hem de insidans gibi verilerin toplanmasındaki önemine dikkat çekelim. Burada bahsi geçen bilgi birikimine ciddi katkı sağlamış ulusal bir sistem organizasyonuna örnek olarak Amsterdam demans kohortu gösterilebilir (10).

Bu paradigma değişikliğini destekleyici olarak son birkaç yıl içerisinde Alzheimer Hastalığının tedavisinde bir umut olarak ortaya çıkan ve hastalık sürecini yavaşlatıcı etkileri olan monoklonal antikor tedavileri FDA tarafından şartlı ve biraz tartışmalı da olsa onay almışlardır (11). Bu ilaçların etkinliği ancak has-

talığın prodromu gibi düşünülebilecek “hafif bilişsel bozukluk” döneminde ya da hastalığın en erken döneminde söz konusu olmaktadır (12). Bu çerçevede Alzheimer Hastalığı için hastalık sürecini geciktirici tedaviler konusunda ortaya çıkan yoğun araştırmaların hedef olarak bu dönemleri, hatta bazen “subjektif unutkanlık” adı verilen henüz tartışmalı da olsa daha erken dönemleri seçtikleri izlenmektedir (13). Bu çerçevede ortaya çıkan bir diğer yaklaşım değişimi, daha önce sadece klinik olarak, yani hastanın öykü, semptom ve nöropsikometrik değerlendirmesine dayanarak “klinik kriterler” çerçevesinde tanımlanan “Alzheimer hastalığı demansı” tanısının biyolojik tanısı da içerecek şekilde değişikliğe uğraması olmuştur. Şimdilik sadece araştırmalar için zorunlu olsa da beyin omurilik sıvısında “amiloid ve tau” gibi hastalık biyomarkeri bazı proteinlerin miktarlarının gösterilmesi, bazı nörogörüntüleme yöntemleri ile gerçekleştirilen (Amiloid PET, Tau PET, MR volümetri vb.) biyomarkerler üzerinden “Alzheimer hastalığı” tanısına doğru bir geçiş söz konusudur (14,15). Ama bu biyomarkerleri de içeren tanı yaklaşımı, yukarıda bahsedilen beyin dokusundan tabiri caiz ise amiloid birikimini çözen yeni aşı tedavilerinin uygulanabilmesi için zorunlu hale gelmiştir. Çünkü tedavinin etkili olabilmesi için hastada fenotipik/klinik özelliklerin ötesinde ilacın çalışacağı amiloid birikiminin de gösterilmesi, yani biyolojik tanı da gerekli hale gelmiştir. Dolayısı ile söz konusu BOS analizleri, MR ya da PET çalışmalarının yapıp amiloid birikiminin gösterilmiş olması ilaçların uygulanma kriterleri içerisinde bulunmaktadır (11).

#### Yeni Talepler

Mümkün olan en erken durumda ve biyolojik olarak tanıma şeklinde ifade edebileceğimiz bu iki temel yaklaşım farklılığı doğal olarak hafıza kliniklerinin veri toplama, hasta değerlendirme yaklaşımlarını da bu yönde değişikliğe uğratmış/uğramaktadır. Poliklinikler artık sadece demans hastalarının değil, demans ihtimali olan, “bilişsel açıdan riskli yaşlı” olarak tanımlayabileceğimiz insanların da risklerini belirlemek, onları hastalıktan korumak ve bu hastalıkların gelişimini ertelemek, süreci geciktirmek gibi amaçlarla da hareket etmeye çalışmalıdır. Bu yöndeki talepler ortaya çıkmıştır. Normal bilişsel performansa sahip ama mesela ailede demans öykü-

sü olan artan sayıda kişi mevcut hafıza kliniklerinde gelecekteki olası demans risklerinin değerlendirilmesini, önleyici müdahaleler veya bilişsel performanslarını iyileştirmeye yönelik müdahaleler için yardım edilmesini istemektedir. Bu talebin ortaya çıkışında bu hastalıklar hakkında yürütülen farkındalık çalışmalarının toplumda oluşturduğu demanslar hakkındaki bilincin de bir rolü olduğu düşünülebilir. Bu talebin yerinde olup olmadığı sorulabilir. Ancak yapılan çalışmalar bu bireylerin bazılarının gerçekten de bunama riskinin daha yüksek olduğunu gösteren bazı kanıtlar ortaya koymuştur (16). Bu yeni sağlık talebi, bilişsel bozukluğu olan hastalardan bu konuda endişeli fakat (henüz) bilişsel olarak sorunu olmayan bireylere doğru hedef popülasyonun değişmesini gerektirir. Bununla birlikte mevcut hafıza kliniklerinde bu yeni popülasyonla başa çıkmak için programlar ve protokoller mevcut değildir.

#### Yeni Nesil Hafıza Klinikleri ya da Beyin Sağlığı Hizmetleri

Altomare ve ark. Avrupa Birliği için yukarıda tanımlanan çerçevede benzer “yeni durum ve yeni ihtiyaçlar” tespiti yaptıktan sonra bu yeni ortaya çıkan talebe uygun hizmeti sunabilecek “Beyin Sağlığı Hizmetleri” (BSH) adı altında yeni bir yapının organizasyonunu önermektedirler. Son olarak da bu yaklaşımın Avrupa Birliği çalışma grubunun önerileri hâline getirildiğini görüyoruz. Bu önerilere göre BSH'nin dört ana misyonu şunlardır; I) Demans risk profili oluşturma, II) Demans riski iletişimi, III) Demans riskini azaltma (birincil ve ikincil önleme) ve IV) Bilişsel güçlendirme (7,17).

**Demans risk profili oluşturma:** Amaç bu polikliniğe başvuranların bunama risk ihtimallerini ve bu riskin hangi ana faktörleri (APOe4 aleli gibi genetik, Toksik madde maruziyeti gibi çevresel ya da obezite vb. gibi) ihtiva ettiğini belirlemektir. Bunun için geliştirilmiş Kardiyovasküler Risk Faktörleri, Yaşlanma ve Demans İnsidansı (CAIDE) Demans Risk Skoru (18); Kısa Demans Tarama Göstergesi (19) Avustralya Ulusal Üniversitesi Alzheimer Hastalığı Risk İndeksi (20, 21) gibi birtakım ölçekler vardır. Bu tür ölçekler risk belirleme amaçlı kullanılabilir. Bu ölçeklerden bir kısmı kan tetkikleri, ApoE aleli tespiti vb. gibi biyolojik ölçümleri de içermektedir. Bu amaç çerçevesinde riskler koru-

yucu faktörlerle birlikte yorumlanarak kişinin spesifik riskini katmanlara (örn. takip eden 5, 10 veya 15 yıl içinde olası demans riski) göre belirlemek hedeflenebilir. Bu ölçüklerin bir kısmının bu meseleye bir hazırlık olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda da kullanıldığını görmekteyiz (22). Ayrıca bu konuda nörodejeneratif sürecin erken evrede biyolojik olarak ortaya konulmasını sağlayan BOS incelemesi, PET vb. gibi yukarıda sayılanlardan daha kolay uygulanabilir ve ucuz EEG, fNIRS vb. gibi biomarkerlar ortaya koyma çalışmaları da sürmektedir (23, 24). Örneğin yakınlarda İngiltere’de 19.415 kişinin katıldığı ve “human connectom” verilerinin kullandığı bir çalışmada alkol kullanımı, sigara içme, diyet, fiziksel aktivite miktarları, boş zaman aktivitesi ve cep telefonu kullanımının birleşik ve ayrı yaşam tarzı risk ölçümlerinden elde edilen kombine yaşam tarzı risk puanları hesaplandı. Ayrıca bu risklerin yukarıda bahsedilen biyolojik ölçümlerden biri olan fMR da tüm beyinde daha düşük fonksiyonel bağlantılılık ile olan ilişkisi ortaya konuldu (25). Burada bizim ülkemiz için bir fırsat parantezi açalım, e-nabız gibi boylamsal tıbbi veriyi ulusal boyutta biriktiren bu tür veritabanları bu bakımdan çok yararlı olabilirler. Risk belirlemenin diğer tarafını ise belki pozitif yön olarak da tanımlayabileceğimiz “bilişsel rezerv” kavramı oluşturmaktadır (26). Bu kavram kabaca kişinin nörodejeneratif patolojik süreçlere biyolojik olarak maruz kalmış olmasına karşın bir şekilde direnmesi ve klinik olarak demans oluşturmamasını destekleyen faktörler anlamına gelmektedir. En iyi bilinenlerinden biri temel demanstan koruyucu faktörlerden biri olan yüksek eğitimidir. Bu “rezerv” hem biyolojik hem çevresel hem de fonksiyonel pek çok farklı marker ortaya koymak amaçlı incelenmektedir ve alan giderek bizim de dâhil olduğumuz çok yoğun ve güncel araştırma alanı hâline gelmektedir. Bu kanımızca AB’nin bahsedilen tespitlerinde eksik bırakılan kısmı oluşturmaktadır.

**Demans risk iletişimi:** Sonuç olarak demans riskinin hizmeti talep eden kişilere açıklanması bu hizmetin doğal sonucudur. Aslında henüz sağlıklı olan bir insana gelecekte kendisini demans gibi çok ürkütücü bir hastalığın beklediğini açıklamak pek çok açıdan önemlidir ve gerekirse psikolojik danışmanlık, etik vb. uzman danışmanlığı sağlanmasını içermelidir. Bu alanda sorunlu pek çok

nokta söz konusudur. Temel olarak bu açıklamada başvuranın kültürel, toplumsal ve ekonomik geçmişi, inanç sistemi ve beklentileri dikkate alınmalıdır. Ayrıca riskin başvuranların ailelerine ve diğer ilgililere (örneğin sağlık sigortaları, işverenler) iletilmesiyle ilgili etik ve yasal düzenlemeler henüz ortada yoktur. Burada da olayın pozitif yönü riski azaltmak/kaçınmak için gereken günlük yaşamı yeniden düzenlemek ve risk faktörlerini modifiye etmek için gereken motivasyonun bu çerçevede sağlanabileceğidir.

**Demans riskini azaltma:** Risk altındaki bireylerde uzun vadeli bilişsel gerileme veya bunama başlangıcı olasılığını azaltmayı veya geciktirmeyi amaçlar. Bu konuda bilişsel egzersizler, beslenmenin düzenlenmesi, hayat tarzı değişikliği, fiziksel egzersiz, birtakım suplementlerin kullanımı, nöromodülasyon yöntemleri vb. pek çok alanda bu uygulamaların etkinliğini gösteren araştırma mevcuttur. Son 10 yıldır popüler olan ve toplumsal bazda uygulanan çok alanlı müdahalelerle (bilişsel egzersizler, beslenmenin düzenlenmesi, hayat tarzı değişikliği, fiziksel egzersiz vb. birlikte uygulanması) ilgili tüm randomize denemeler arasında, yalnızca FINGER çalışması deney grubunun katılımcılarında kontrollere kıyasla daha fazla bilişsel gelişme saptamıştır. (27). Bu alanda eksiklikler de gözden geçirilerek yeni çalışmalar hızla devam etmektedir. Bunlar bazı ülkelerde yaşlı nüfusta bilişsel sağlığın korunması için politika geliştirme amaçlı kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra vasküler risk, obezite vb. morbiditelerin izlenmesi ve kontrolü önemlidir. Etkili demans risk azaltma müdahalesinin uygulanması için bir ön koşul olarak duyuşsal (işitme kaybı vb.) bozukluğun veya duyuşsal bozuklukların (örneğin kaygı veya depresyon) düzeltilmesi önemlidir. Ancak daha önemlisi ve yine son yılların popüler araştırma konusu bu risklerin özellikle biyolojik, genetik yatkınlık çerçevesinde bireysel olarak belirlenmesi ve modifiye edilmeye çalışılmasıdır.

**Bilişsel geliştirme:** Bu kapsamda bahis konusu olan müdahaleler bireyin performansını ve yeteneklerini geliştirmeyi amaçlar. Bu yolla bilişsel rezervin kuvvetlendirilmesi ve nörodejeneratif sürecin direncin artırılması, sürecin geciktirilmesi amaçlanır. Bilişsel güçlendirme müdahaleleri arasında bilişsel rehabilitasyon, non-invaziv beyin stimülasyonu (NIBS) ve bilişsel güçlendirici ilaçlar

yer alır. Non-invaziv beyin stimülasyonu beyin networklerini beyne doğrudan bir müdahale olmaksızın kafatası üzerinden düzenlemeyi hedefleyen Transkranial Magnetik Stimülasyon (TMS) ve transkranial direk akım uyarımı (tDCS) gibi yöntemlerdir. Bu yöntemler günümüzde depresyon, obsesif bozukluk, migren, vb. gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda uygulama için FDA onayı almışlardır ve pek çok başka alanda tedavide A sınıfı bilimsel kanıt oluşturabilecek düzeye ulaşmışlardır. Örneğin tDCS kafatası üzerinden zayıf bir elektrik akımı geçirerek bozulmuş fonksiyonel beyin networklerinin yeniden düzenlenmesini hedefler. Ciddi yan etkisi olmayan, evde uygulama olanakları araştırılan, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Bilişsel rehabilitasyon ile birlikte uygulanan tDCS gibi non-invaziv nöromodülasyon yöntemleri bu alanda giderek öne çıkmaktadır (28, 29). Bu yöntemler içinde temel sorun bireyselleştirilmiş düzeyde etkinlik sorunudur. Bu tedaviler gelecekte çok önemli hâle gelecek gibi görünmektedir. Bu gibi aslında yüksek teknolojiye dayanmayan cihazların yerli üretimi bu alanda araştırmaların cihazlar ile birlikte gelişerek ilerlemesi bakımından ülke için stratejik önemdedir.

## Sonuç

Makale süresince anlattığımız “Beyin Sağlığı Hizmetleri” ya da yeni tip hafıza polikliniklerine yüklenen görevler; yani risk belirleme, demans riskini azaltma, bilişsel geliştirme, hatta risk iletişimi hakkındaki bilgilerimiz yeterli değildir. Tıpkı önceki nesil hafıza polikliniklerinde olduğu gibi, bu kez “muhafaza” işlevi de olacak yeni hafıza kliniklerinin bir yandan da araştırmaları sürdürme ve bu alandaki bilgilerimizi geliştirme gibi bir işlevi olacağı hatta bu işlevin öncelikli olabileceği muhakkaktır. Bu poliklinikler iyi organize edilebilir ve e-nabız gibi çok özel veri toplama sistemleri ile ilişkilendirilebilirse, yerli firmaların üniversite ve araştırmacılar ile birlikte çalışabilmeleri sağlanabilirse ve hepsinden önemlisi bunların yapılabilmesi için siyasi otorite desteği sağlanabilirse gerçek riskler ve gerçek risk azaltıcı önlemler hakkında sıradan çalışmaların çok ötesinde bilgi verici bir kohort oluşumu sağlanabilir. Böylece yaşlı insanlarımız için yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilir. Bu bilginin ülkemiz açısından da stratejik önemi belki başka bir yazının konusu olabilir. Bu tür bir hizmet sunumuna

yönelik çalışmaların yukarıda kısaca bahsedilen ciddi düzeyde etik ve yasal henüz belirlenmemiş alanlar ile ilgili olacağını vurgulamak kanımızca çok önemlidir. Ancak bu aynı zamanda çözümlerin üretilmesine katkı sağlayacak fırsatları da içermektedir doğal olarak. Üstelik bu tür hizmet, teknoloji, tedavi vb. ithal edildiğinde olduğu gibi her zaman üzerimize uymayan etik kuralları ve yasal düzenlemeleri de beraberinde ithal etmeden kendi kültürümüze uygun olarak bu normları kendimiz geliştirme imkânına da sahip olabiliriz.

Tüm bunlar gösteriyor ki, Sağlık Bakanlığı gibi bir merkezi otoritenin bu konuyu tüm boyutlarıyla ele alması, planlama ve yönetimini yapması, ortaya çıkan nüfus ve sağlık değişimlerine uyum sağlamak ve sorunlara karşı ön almak bakımından son derece önemlidir.

## Kaynaklar

1) World Health Organization. *World report on ageing and health*. World Health Organization 2015.

2) Hanoğlu, L., *Yaşlanan Nüfus ve Nörodejenaratif Hastalıklar. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi* 2018 48;22-23 <http://www.sdplatform.com/Yazilar/Kose-Yazilari/563/Yaslanan-nufus-ve-norodejenaratif-hastalıklar.aspx>

3) TÜİK İstatistiklerle Yaşlı Popülasyonu 18.03.2019 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2018-30699#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=Ya%C5%9F%C4%B1%20n%C3%BCfus%20olarak%20kabul%20edilen,8%2C8'e%20y%C3%BCkeldi>

4) <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dunya-Nufus-Gunu-2023>

5) Santiago, J. A., & Potashkin, J. A. *The impact of disease comorbidities in Alzheimer's disease*. *Frontiers in aging neuroscience*, 2021; 13, 631770.

6) Saunders, S., Gregory, S., Clement, M. H., Birck, C., Geyten, S. V. D., & Ritchie, C. W. *The European Prevention of Alzheimer's Dementia Programme: An Innovative Medicines Initiative-funded partnership to facilitate secondary prevention of Alzheimer's disease dementia*. *Frontiers in Neurology*, 2022; 2603.

7) Altomare, D., Molinuevo, J.L., Ritchie, C., Ribaldi, F., Carrera, E., Dubois, B., Jessen, F., McWhirter, L., Scheltens, P., van der Flier, W.M., Vellas, B., Démonet, J.F., Frisoni, G.B.; European Task Force for Brain Health Services. *Brain Health Services: organization, structure, and challenges for implementation. A user manual for Brain Health Services-part 1 of 6*. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Oct 11;13(1):168. doi: 10.1186/s13195-021-00827-2. PMID: 34635163; PMCID: PMC8507194.

8) WHO *I Dementia: a public health priority*. [https://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/). Accessed 27 Dec 2020.

9) Roehr, S., Pabst, A., Luck, T., Riedel-Heller, S.G. *Is dementia incidence declining in high-income countries? A systematic review and meta-analysis*. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1233-47.

10) van der Flier WM, Scheltens P. *Amsterdam Dementia Cohort: Performing Research to Optimize Care*. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1091-1111. doi: 10.3233/JAD-170850. PMID: 29562540; PMCID: PMC5870023.

11) <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/lecanemab-leqembi>

12) Yuksel, J.M., Noviaskey, J., Britton, S., Aducanumab for Alzheimer's Disease: Summarized Data from Emerge, Engage, and Prime Studies. *Sr Care Pharm*. 2022 Aug 1;37(8):329-334. doi: 10.4140/TCP.n.2022.329. PMID: 35879846.

13) Cummings, J., Zhou, Y., Lee, G., Zhong, K., Fonseca, J., Cheng, F., *Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023*. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 May 25;9(2):e12385. doi: 10.1002/trc2.12385. Erratum in: *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 Jun 28;9(2):e12407. PMID: 37251912; PMCID: PMC10210334.

14) McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44. doi: 10.1212/wnl.34.7.939. PMID: 6610841.

15) Jack, C.R., Jr, Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B., Holtzman, D.M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J.L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K.P., Rowe, C.C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H.M., Sperling, R., Contributors. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018. PMID: 29653606; PMCID: PMC5958625.

16) Slot, R.E.R., Sikkes, S.A.M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavedo, E., et al. *Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia*. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):465-76. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>.

17) Frisoni, G.B., Altomare, D., Ribaldi, F., Villain, N., Brayne, C., Mukadam, N., Abramowicz, M., Barkhof, F., Berthier, M., Bieler-Aeschlimann, M., Blennow, K., Brioschi Guevara, A., Carrera, E., Chételat, G., Csajka, C., Démonet, J.F., Dodich, A., Garibotto, V., Georges, J., Hurst, S., Jessen, F., Kivipelto, M., Llewellyn, D.J., McWhirter, L., Milne, R., Mingüillón, C., Miniussi, C., Molinuevo, J.L., Nilsson, P.M., Noyce, A., Ranson, J.M., Grau-Rivera, O., Schott, J.M., Solomon, A., Stephen, R., van der Flier, W., van Duijn, C., Vellas, B., Visser, L.N.C., Cummings, J.L., Scheltens, P., Ritchie, C., Dubois, B., *Dementia prevention in memory clinics: recommendations from the European task force for brain health services*. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; Jan 31;26:100576. doi: 10.1016/j.lanep.2022.100576. PMID: 36895446; PMCID: PMC9989648.

18) Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., Tuomilehto, J., *Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study*. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):735-741. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70537-3.

19) Barnes, D.E., et al. *Development and validation of a brief dementia screening indicator for primary care*. *Alzheimers Dement*. 2014;10:656-665.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2013.11.006.

20) Anstey, K.J., Cherbuin, N., Herath, P.M., *Development of a new method for assessing global risk of Alzheimer's disease for use in population health approaches to prevention*. *Prev Sci*. 2013;14(4):411-421. doi: 10.1007/s1121-012-0313-2.

21) Anstey, K.J., Cherbuin, N., Herath, P.M., Qiu, C., Kuller, L.H., Lopez, O.L., Wilson, R.S., Fratiglioni, L., *A self-report risk index to predict occurrence of dementia in three independent cohorts of older adults: the ANU-ADRI*. *Plos One*. 2014;9(1):e86141. doi: 10.1371/journal.pone.0086141.

22) Alpaslan, F., *Sağlıklı yaşlı bireylerde bilişsel profilin Caide demans risk puanları ile ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi 2022 İstanbul Medipol üniversitesi Bilişsel Rehabilitasyon ABD*.

23) Keles, H.O., Karakulak, E.Z., Hanoglu, L., Omurtag, A., *Screening for Alzheimer's disease using prefrontal resting-state functional near-infrared spectroscopy*. *Front Hum Neurosci*. 2022 Nov 28;16:1061668. doi: 10.3389/fnhum.2022.1061668. PMID: 36518566; PMCID: PMC9742284.

24) Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Cordone, S., Lopez, S., Soricelli, A., Ferri, R., Pascarelli, M.T., Nobili, F., Amaldi, D., Aarsland, D., Orzi, F., Buttinelli, C., Giubilei, F., Onofri, M., Stocchi, F., Stirpe, P., Fuhr, P., Gschwandtner, U., Ransmayr, G., Caravias, G., Gam, H., Sorpresi, F., Pievani, M., Frisoni, G.B., D'Antonio, F., De Lena, C., Güntekin, B., Hanoğlu, L., Başar, E., Yener, G., Emek-Savaş, D.D., Triggiani, A.I., Franciotti, R., De Pandis, M.F., Bonanni, L., *Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study*. *Neurobiol Aging*. 2017 Jul;55:143-158. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.030. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28454845.

25) Rolls, E.T., Feng, R., Feng, J., *Lifestyle risks associated with brain functional connectivity and structure*. *Hum Brain Mapp*. 2023 Apr 15;44(6):2479-2492. doi: 10.1002/hbm.26225. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36799566; PMCID: PMC10028639.

26) Mızrak, H.G., *Alzheimer hastalarındaki hemisferik asimetrisinin dinlenim durumunda fNIRS yöntemi ile incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi 2022 İstanbul Medipol üniversitesi Anatomi ABD*.

27) Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Lëvälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M., *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial*. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-5.

28) Brioschi, Guevara A., Bieler, M., Altomare, D., Berthier, M., Csajka, C., Dautricourt, S., Démonet, J.F., Dodich, A., Frisoni, G.B., Miniussi, C., Molinuevo, J.L., Ribaldi, F., Scheltens, P., Chételat, G., *Protocols for cognitive enhancement. A user manual for Brain Health Services - Part 5 of 6*. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021.

29) Hanoğlu, L., Veliöğlu, H.A., Hanoğlu, T., Yuluğ, B., *Neuroimaging-Guided Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in MCI: Toward an Individual, Effective and Disease-Modifying Treatment*. *Clin EEG Neurosci*. 2023 Jan;54(1):82-90. doi: 10.1177/15500594211052815. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34751037.