

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anatomi Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**ALZHEİMER HASTALARININ MR GÖRÜNTÜLERİNDE  
LİMBİK SİSTEM SUBKORTİKAL YAPILARIN  
MORFOMETRİK ANALİZİ**

**Meryem Esmâ DÜZ**

Danışman  
Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER

İkinci Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi. Nurullah YÜCEL

**Konya-2022**

## Tez Onay Sayfası

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora Öğrencisi **Meryem Esma DÜZ**'nin "**Alzheimer Hastalarının MR Görüntülerinde Limbik Sistem Subkortikal Yapıların Morfometrik Analizi**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA/ 14.01.2022

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER

İmzası

N.E.Ü Meram Tıp Fak./Anatomi A.D.

Üye

Prof. Dr. Mustafa KOPLAY

İmzası

Selçuk Üniversitesi Tıp Fak./Radyoloji A.D.

Üye

Prof. Dr. Figen GÜNEY

İmzası

N.E.Ü Meram Tıp Fak./Nöroloji A.D.

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Nurullah YÜCEL

İmzası

Sağlık Bilimleri Ü. Hamidiye Tıp Fak./Anatomi A.D.

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 28/02/2022 tarih ve 05/12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

## Tez Beyan Sayfası

### BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

14.01.2022

Meryem Esmâ DÜZ



## Benzerlik Raporu

**Tezin Tam Adı:** Alzheimer Hastalarının MR Görüntülerinde Limbik Sistem Subkortikal Yapıların Morfometrik Analizi”

**Öğrencinin Adı Soyadı:** Meryem Esmâ Düz

**Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı:**158

# Alzheimer Hastalarının MR Görüntülerinde Limbik Sistem Subkortikal Yapıların Morfometrik Analizi

## ORJİNALLİK RAPORU

% **14**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR ( SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

[acikerisim.erbakan.edu.tr](http://acikerisim.erbakan.edu.tr)

İnternet Kaynağı

Alıntılarını çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 10 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

**Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı:** Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Anatomist olma yolunda ara kademelerden bir olan yüksek lisans eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğin ayrıntılarını öğrenmek ve bilim adına faydalı olmak ve katkı sağlamak için almam gereken çok yol olduğunun farkında olarak;

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, danışmanım sayın Prof. Dr. Muzaffer Şeker'e,

Yine çalışmamda kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren ve gelecekteki mesleki hayatımda bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ikinci tez danışmanım sayın Dr. Öğretim Üyesi Nurullah Yücel'e,

İstanbul Medipol Üniversitesinden tez verilerini elde etmemde yardımcı olan Prof. Dr. Cengiz Erol, Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu, Doç. Dr. Gülhan Ertan, Dr. Eren Toplutaş' a

Yüksek lisans eğitimim sırasında teorik ve pratik derslerde başarılarıma katkı sağlayan Necmettin Erbakan üniversitesi Anatomi Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Aynur Emine Çiçekçi, Prof. Dr. İsmihan İlknur Uysal, Prof. Dr. Mehmet Tuğrul Yılmaz, Doç. Dr. Işık Tuncer, Dr. Öğr. Üyesi Gülay Açar, Öğr. Gör. Dr. Anıl Didem Aydın Kabakçı, Öğr. Gör. Dr. Duygu Akın Saygın hocalarıma,

Yüksek lisans eğitimim boyunca destek olan aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Meryem Esmâ DÜZ

## **KISALTMALAR VE SİMGELER**

**ASL:** Arterial Spin Labeling

**A $\beta$ :** B-amiloid

**ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon

**AH:** Alzheimer hastalığı

**APP:** Amiloid öncü protein

**BOS:** Beyin Omurlilik Sıvısı (Serebrospinal sıvı)

**BP:** Plexus Brakialis

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**PC:** Plexus cervicalis

**NC:** Kraniyal sinirler

**PxC:** Plexus koksigealis

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition

**DTI:** Difüzyon Tensör Görüntüleme

**E4:** Epsilon 4

**FDG:** Fluorodeoksiglikoz

**fMRI:** Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

**GBÖ:** Global Bozulma Ölçeği

**GSA:** Genel Somatik Afferent

**GSE:** Genel Somatik Efferent

**GM:** Substantia Grisea

**GVA:** Genel Visseral Afferent

**GVA:** Genel Visseral Efferent

**HKB:** Hafif Kognitif Bozukluk

**KDDÖ:** Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

**PL:** Plexus Lumbalis

**L2:** İkinci Lumbal Seviye

**MMSE:** Mental Durum Muayene Testi

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**MR:** Manyetik Rezonans

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NFT:** Nörofibriler düğümler

**NINCDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

**OSS:** Otonom Sinir Sistemi

**ÖVA:** Özel viseral afferent

**ÖVE:** Özel viseral efferent

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografisi

**PSS:** Periferik Sinir Sistemi

**PSEN1:** Presenilin 1

**PSEN2:** Presenilin 2

**RF:** Radyo frekansı

**SPECT:** Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

**SDC4:** Syndecan 4 proteini

**SP:** Plexus sakralis

**TÜİK:** Türkiye İstatistik Kurumu

**VBM:** Voxel tabanlı morfometri

**VANGL2:** Van Gogh 2 proteini

**WM:** Substantia Alba

**1H:** Hidrojen Atomu



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Nörülasyon Evresi ve Nöral Tüp Kapanması .....	4
Şekil 2. 2. A) Nöral tüpü oluşturan nöral kıvrımların füzyonunu gösterir. B) Ön beyin çıkıntısını ve rostral nöroporun kapanmasını gösterir. C) Nöral kanalın amniyotik boşluk ile ilişkisini gösterir. D) Nöroporların kapandığını gösterir.....	5
Şekil 2. 3. Nöral krest hücrelerinden oluşan yapılar (Nöral krest hücrelerinin farklılaşması).....	6
Şekil 2. 4. Primer beyin bölgeleri ve nöromerlerin nörülasyon sırasında genişlemeleri. ....	7
Şekil 2. 5. Sinir sisteminin embriyolojik oluşumu ve gelişimi .....	8
Şekil 2. 6. Sinir sisteminin anatomik bölümleri. (PC=Plexus cervicalis, PB=Plexus brakialis, PL=Plexus lumbalis, PS=Plexus sakralis, PxC=Plexus coccygeus, NC=Nervi cranialis).....	10
Şekil 2. 7. Subkortikal grisea Segmentasyonu 1.5T(sol) ve 3T( sağ) MR görüntüsü	11
Şekil 2. 8. Sagittal kesitte cerebrum.....	12
Şekil 2. 9. Frontal ve temporal lobları ayıran fissura lateralis (sylvius).....	13
Şekil 2. 10. Kranial MR görüntünde diencephalon'un komşu yapılarla ilişkisi .....	14
Şekil 2. 11. A) Ventriküler sistem B) ventriculus lateralis .....	15
Şekil 2. 12. Truncus cerebri (Sagittal kesit).....	15
Şekil 2. 13. Aksiyal düzlemde Cerebellum (kırmızı) (sol). Koronal düzlemde cerebellum'un (kırmızı) komşulukları (sağ) (T2 MR görüntüsü).....	18
Şekil 2. 14. Truncus Cerebri'nin Cerebellumla Bağlantıları.....	19
Şekil 2. 15. Kranial Sinirler .....	20
Şekil 2. 16. Otonom Sinir Sistemi Pregangliyonik ve Postgangliyonik Liflerin İnervasyonu .....	22
Şekil 2. 17. T1 MR Görüntüsünde Limbik Sistem Subkortikal Yapıları (Sagittal Kesit).....	24
Şekil 2. 18. Anterior(A), Lateral(B), Superior (C)'dan Limbik Sistem Yolları (Diffuzion Tensor Görüntüsü).....	25
Şekil 2. 19. Formatio Hippocampi'de Bulunan Yapılar.....	25
Şekil 2. 20. Cerebral Korteks Katmanları .....	27

<b>Şekil 2. 21.</b> Cerebral Hemisferlerin Ventral ve Medial Yüzeyinde Bulunan Yapılar ve Paralimbik Korteks Bölgeleri.....	28
<b>Şekil 2. 22.</b> Limbik Loba Ait Yapılar .....	29
<b>Şekil 2. 23.</b> Papez Evresi.....	29
<b>Şekil 2. 24.</b> Limbik Lob Kortikal Yapılarından Area Subcallosa.....	30
<b>Şekil 2. 25.</b> Brodman Alanları .....	31
<b>Şekil 2. 26.</b> Limbik Sistem Komponentleri .....	32
<b>Şekil 2. 27.</b> Sağ Hemisferin Medial Yüzünden Görünen Giacomini Bandı .....	32
<b>Şekil 2. 28.</b> Limbik Korteks (Limbik Asosiasyon Korteksi).....	33
<b>Şekil 2. 29.</b> Ventriculus Lateralis (Cornu Inferior), hippocampus ve ilgili yapılar (H: Fissura Hippocampalis C: Fissura Choroidea).....	34
<b>Şekil 2. 30.</b> Diseke Edilmiş Beyinde Hippocampus .....	35
<b>Şekil 2. 31.</b> Hippocampus'un Anteriordan Görünümü.....	36
<b>Şekil 2. 32.</b> A) Hippocampus'un Superior (Sağ) ve Anteriordan (Sol) Görünümü (Horizontal Kesit).....	36
<b>Şekil 2. 33.</b> Hippocampus'ün Bölümleri .....	37
<b>Şekil 2. 34.</b> Formatio Hippocampi'ye Ait Yapılar .....	38
<b>Şekil 2. 35.</b> Formatio Hippocampi .....	38
<b>Şekil 2. 36.</b> Corpus Amygdaloideum'un Yapısı (A) ve Bölümleri (B).....	39
<b>Şekil 2. 37.</b> Limbik Sistem Bağlantıları (Traktografi Görüntüsü).....	40
<b>Şekil 2. 38.</b> Hypothalamus ve Çevresindeki Yapılar .....	41
<b>Şekil 2. 39.</b> A) Hippocampus ve Fornix (Dorsal Kesit) B) Commissura Anterior ve Posterior (Sagittal Kesit) .....	41
<b>Şekil 2. 40.</b> Limbik Sistem'in Thalamik ve Hypothalamik Yapılarla Bağlantıları ....	42
<b>Şekil 2. 41.</b> Limbik Lob'a Ait Yapılar (Sagittal Kesit) B) Formatio Hippocampi'ye ait Yapılar (Sagittal Kesit) C) Corpus Amygdaloideum'un İlişkili Olduğu Bölümler (Koronal Kesit).....	43
<b>Şekil 2. 42.</b> Thalamus, Hypothalamus ve Epithalamus (Medial Sagittal Kesit).....	44
<b>Şekil 2. 43.</b> Corpus Pinealis (Epifiz Bezi) .....	45
<b>Şekil 2. 44.</b> Nuclei Habenularis'in Bağlantıları.....	46
<b>Şekil 2. 45.</b> Formatio Hippocampi ve İlişkili Olduğu Yapılar.....	47
<b>Şekil 2. 46.</b> Stria Medullaris Thalami (Sagittal Kesit).....	47
<b>Şekil 2. 47.</b> Nuclei Habenularis (Sagittal Kesit) .....	48

<b>Şekil 2. 48.</b> AH Evreleri Boyunca Klinik ve Laboratuar Göstergelerinin Değişimi BOS:Beyin Omurlilik Sıvısı , PET:Pozitron Emisyon Tomografisi, FDG:Flurodeoksiglikoz, MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme, HKB:Hafif Kognitif Bozukluk.....	57
<b>Şekil 2. 49.</b> AH'da Kognisyon ve Günlük Yaşam Aktiviteleri Azaldıkça Davranışta Bozular.....	60
<b>Şekil 2. 50.</b> Spinlerin Sahip Oldukları Açısal Momentum (a) ve Manyetik Moment (b).....	62
<b>Şekil 2. 51.</b> Manyetik Alan Varlığında Spinler 'Presesyon Hareketi' (Sol) ve Boyuna ve Enine mıknatıslanma Süreci (Sağ) .....	63
<b>Şekil 2. 52.</b> Presesyon Hareketi (a), Boyuna ve Enine Mıknatıslanma Süreci (b), Boyuna Relaksasyon (c), Enine Relaksasyon (d) .....	63
<b>Şekil 2. 53.</b> Freesurfer Image Analysis Suite ve Voksel Tabanlı Morfometri Görüntüsü.....	65
<b>Şekil 2. 54.</b> Hareket Bozukluklarını İncelemek İçin Yaygın Olarak Kullanılan Farklı fMRI Yaklaşımları .....	66
<b>Şekil 2. 55.</b> Diffusion Tensor Görüntüleme Yaklaşımları.....	67
<b>Şekil 2. 56.</b> Arteriel Spin Etiketleme ile Elde Edilen Görüntüler .....	67
<b>Şekil 2. 57.</b> PET Çalışmasında Erken Evre AH'a Ait Görüntüler.....	69
<b>Şekil 2. 58.</b> Fossa Cranialis Posterior yapılarının MRICloud Metodu İle Parselasyonu.....	70
<b>Şekil 2. 59.</b> A) DCOM Dosyalarının Analyz'e Dönüşümü B)'T1-MultiAtlas Batch' Web Sayfası C) 'My Job Status' Web sayfası D) Segmentasyon Sonuçları Web Sayfası	

## RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 3. 1.</b> MRICloud Brain Mapping web adresi.....	78
<b>Resim 3. 2.</b> MRICloud web sayfasından 'BrainGPS' seçimi.....	79
<b>Resim 3. 3.</b> MRICloud Sistemine kayıt.....	79
<b>Resim 3. 4.</b> MRILCloud sistemine 'Log in' adımı sonrası.....	80
<b>Resim 3. 5.</b> MRICloud sisteminin 'Segmentasyon' ve T1-Multi Atlas' adımı .....	80
<b>Resim 3. 6.</b> MRICloud sisteminde 'Heeder' ve 'Image' adımı .....	81
<b>Resim 3. 7.</b> MRICloudsisteminde 'My job status' adımı .....	81
<b>Resim 3. 8.</b> Erken Evre Alzheimer Hastasına ait 'MRICloud View Result Report'ta Corpus Amygdaloideum Sinister .....	82
<b>Resim 3. 9.</b> Erken Evre Alzheimer hastasına ait 'MRICloud View Result Report' ta Corpus Mamillare Dexter.....	83
<b>Resim 3. 10.</b> Erken Evre Alzheimer Hastasına ait 'MRICloud View Result Report'ta Thalamus .....	84
<b>Resim 3. 11.</b> Orta Evre Alzheimer hastasına ait 'MRICloud View Result Report'ta Diencephalon Sinister .....	85
<b>Resim 3. 12.</b> Orta Evre Alzheimer hastasına ait 'MRICloudView Result Report'ta BOS SIVISI .....	86
<b>Resim 3. 13.</b> Kontrol grubundan bir kişiye ait 'MRICloud View Result Report'ta Telencephalon Dexter .....	87
<b>Resim 3. 14.</b> Kontrol grubundan bir kişiye ait 'MRICloud View Result Report'ta Mesencephalon.....	88
<b>Resim 3. 15.</b> Kontrol grubundan bir kişiye ait 'MRICloud view Result'ta Metencephalon .....	89
<b>Resim 3. 16.</b> Kontrol grubundan bir kişiye ait 'MRICloud View Result'ta Myelencephalon .....	90

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 3. 1.</b> DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition)'e göre alzheimer tanı kriterleri .....	74
<b>Tablo 3. 3.</b> Sağ ve Sol Subkortikal Yapıların Total Volümlerinin Hesaplanması ( mm3) .....	92
<b>Tablo 3. 4.</b> Sağ ve Sol Telencephalon Volümlerinin, Ölçüm Yapılan Subkortikal Anatomik Oluşum Volümlerine Oranı .....	92
<b>Tablo 3. 5.</b> Sağ ve Sol Diencephalon Volümlerinin, Ölçüm Yapılan Subkortikal Anatomik Oluşum Volümlerine Oranı .....	93
<b>Tablo 3. 6.</b> Mesencephalon volümünün, ölçüm yapılan subkortikal anatomik oluşumların total volümlerine oranı .....	93
<b>Tablo 3. 7.</b> Metencephalon volümünün, ölçüm yapılan subkortikal anatomik oluşumların total volümlerine oranı .....	94
<b>Tablo 3. 8.</b> Myelencephalon volümünün, ölçüm yapılan subkortikal anatomik oluşumların total volümlerine oranı .....	94
<b>Tablo 3. 9.</b> Beyin omurlilik sıvısı volümünün, ölçüm yapılan subkortikal anatomik oluşumların total volümlerine oranı .....	94
<b>Tablo 3. 10.</b> Mini Mental Test (MMT) puanına göre AH evrelendirilmesi .....	95
<b>Tablo 3. 11.</b> Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş ve cinsiyet yönünden analizi .....	96
<b>Tablo 3. 12.</b> AH'larının Evre ve MMSE skoru yönünden analizi .....	96
<b>Tablo 3. 13.</b> Çalışmaya dahil edilen kişilerin MR görüntülerinden elde edilen anatomik yapıların volümleri .....	97
<b>Tablo 3. 14.</b> Çalışmaya dahil edilen kişilerin MR görüntülerinden elde edilen Tablo 3.13' deki verilere ait hesaplar .....	98
<b>Tablo 3. 15.</b> AH ve Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları .....	99
<b>Tablo 3. 16.</b> AH ve Kontrol grubu arasında MR görüntülerinden elde edilen anatomik yapıların volümlerinin karşılaştırılması .....	99
<b>Tablo 3. 17.</b> AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen volümlerin total hesaplamaları .....	100
<b>Tablo 3. 18.</b> AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Telencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13' deki verilere oranına ait hesaplamalar ....	101
<b>Tablo 3. 19.</b> AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Diencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13'deki verilere oranına ait hesaplamalar .....	102

<b>Tablo 3. 20.</b> AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Mesencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13 'deki verilere oranına ait hesaplamalar ..	102
<b>Tablo 3. 21.</b> AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Metencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13'deki verilere oranına ait hesaplamalar..	103
<b>Tablo 3. 22.</b> AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Myelencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13' deki verilere oranına ait hesaplamalar.	103
<b>Tablo 3. 23.</b> AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen CSF'a ait verilerin Tablo 3.13'deki verilere oranına ait hesaplamalar .....	104



## ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### **Alzheimer Hastalarının MR Görüntülerinde Limbik Sistem Subkortikal Yapıların Morfometrik Analizi**

Meryem Esmâ DÜZ

Anatomi Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi Konya -2022

Alzheimer hastası (AH) dünyada 35 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve insidansının 2050'ye kadar üç katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2050 yılında Türkiye, dünyada en fazla AH olacağı dört ülkeden birisidir. Çalışmamızda Alzheimer hastalığında limbik sistem subkortikal yapıların volumlerinin herhangi bir morfometrik değişikliğe uğrayıp uğramadığını araştırmayı amaçladık.

24 AH (10 erken evre 14 orta evre), 16 Kontrol grubu (KG) toplam 40 kişinin T1 3D MR görüntülerinden Telencephalon (Telen), Diencephalon (Dienc), Mesencephalon (Mesenc), Metencephalon (Metenc), Myelencephalon (Myelen), Beyin Omirilik Sıvısı (CSF), Thalamus (Thal), Hypothalamus (HypoTh), Corpus amygdaloideum (Amyg), Corpus mamillare (Mama) verisi web tabanlı MRICloud programının içindeki Type2 L5 statistics tablosundan elde edildi. Verilerin analizlerinde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

AD grubunda DiencL, DiencR, AmygL, AmgR, ThalL, ThalR, HypoThL, MamL, MamR, TotAmyg, TotThalm, TotHypoth, TotMam, TotDien değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. AD grubunda BOS değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. TelenL/AmygL TelenL/MamaL, TelenR/AmygR, TelenR/MamaR, DiencL/AmygL DiencL/MamaL, DiencR/AmygR, DiencR/MamaR, Mesenc/TotAmyg, Mesenc/TotMat, Metenc/TotMat, Metenc/TotMat, Metenc/Met/Met AD grubunda /TotAmyg, Myelen/TotThalm, CSF/TotAmyg, CSF/TotThalm, CSF /TotHypo, CSF/TotMama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Limbik sistemin subkortikal yapılarından olan thalamus, hypothalamus, corpus amygdalaodieum ve corpus mamillare volümlerinin AH hastalarında belirgin morfolojik değişiklikler gösterdiği, ölçüm yapılan bir değer hariç tüm Telencephalon oranların AH'da KG göre daha yüksek çıktığı görüldü. Beyin Omirilik Sıvısı volüm oranlarının telencephalon, diencephalon, mesencephalon, metencephalon, myelencephalon volüm oranlarına göre evrelerin tespitinde daha önemli olabileceği kanıtına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, Major Kognitif Bozukluk Limbik sistem, Manyetik Rezonans Görünteleme, Subkortikal yapılar

## ABSTRACT

REPUBLIC OF TURKEY  
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### **Morpometric Analysis Of Limbic System Subcortical Structures On MR Images Of Alzheimer Patients**

Meryem Esmâ DÜZ

Department of Anatomy

Master Thesis / Konya-2022

Alzheimer's disease (AD) affects more than 35 million people around the worldwide and its incidence is predicted to triple by 2050. In our study, we aimed to investigate whether the volumes of the limbic system subcortical structures undergo any morphometric changes in Alzheimer's disease.

The study included 10 early stage, 14 early stage, a total of 24 Alzheimer's patients and 16 control group. Telencephalon (Telen), Brain Spinal Fluid (CSF), Thalamus (Thal), Hypothalamus (HypoTh), Corpus amygdaloideum (Amyg), Corpus mamillare (Mama) data was obtained from the Type2 L5 statistics table in the web based MRICloud program. The SPSS 27.0 program was used in the analysis of the data.

Diencl, DiencR, AmygL, AmgR, ThalL, ThalR, HypoThL, MamL, MamR, TotAmyg, TotThalm, TotHypoth, TotMam, TotDien values in AD group were significantly lower than control group. CSF value in AD group was significantly higher than the control group. TelenL/AmygL, TelenL/MamaL, TelenR/AmygR, TelenR/MamaR, DiencL/AmygL, DiencL/MamaL, DiencR/AmygR, DiencR/MamaR, Mesenc/TotAmyg, Mesenc/TotMat, Metenc/TotMat, Metenc/Metenc/Metenc, TotMama, Myelen/TotAmyg, Myelen/TotThalm, CSF/TotAmyg, CSF/TotThalm, CSF /TotHypo, CSF/TotMama values in AD group were significantly higher than the control group.

Although the total volumes of the anatomical structures of the thalamus, hypothalamus, corpus amygdaloideum, and corpus mamillare were found to be lower in AD than control group and there was statistically significant difference. It was concluded that the cerebrospinal fluid volume ratios may be more important in determining the stages than the volume ratios of the telencephalon, diencephalon, mesencephalon, metencephalon, myelencephalon.

**KeyWords:** Alzheimer's Disease, Major Cognitive Disorder Limbic system, Magnetic Resonance

## İÇİNDEKİLER

Tez Kapağı ve İç Kapak.....	i
Tez Onay Sayfası .....	ii
Tez Beyan Sayfası.....	iii
Benzerlik Raporu .....	iv
Önsöz ve Teşekkür.....	v
İçindekiler.....	xvii
Kısaltmalar ve Simgeler.....	vi
Şekiller Listesi.....	ix
Resimler Listesi.....	xii
Tablolar Listesi.....	xiii
<b>ÖZET.....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xvi</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Sinir Sistemi Embriyolojisi.....	3
2.2. Sinir Sisteminin Anatomik Sınıflandırılması.....	9
2.2.1. Merkezi Sinir Sistemi.....	9
2.2.1.1. Encephalon (Tüm Beyin).....	11
2.2.1.1.1. Telencephalon (Cerebrum).....	11
2.2.1.1.2. Diencephalon (Ara Beyin).....	14
2.2.1.1.3. Truncus Cerebri (Beyin Sapı).....	15
2.2.1.1.3.1. Mesencephalon (Orta Beyin).....	16
2.2.1.1.3.2. Pons (Köprü).....	16
2.2.1.1.3.3. Bulbus (Medulla Oblongata/Medulla).....	17
2.2.1.1.4. Cerebellum (Beyincik).....	18
2.2.1.2. Medulla Spinalis (Omurilik).....	19

2.2.2. Periferik Sinir Sistemi .....	19
2.2.2.1. Kranial Sinirler (Kafa Çiftleri).....	20
2.2.2.2. Nervi Spinales (Spinal Sinirler) .....	20
2.2.2.3. Ganglionlar.....	20
2.3. Sinir Sisteminin Fonksiyonel Sınıflandırılması .....	21
2.3.1. Somatik Sinir Sistemi.....	21
2.3.2. Otonom Sinir Sistemi .....	22
2.3.2.1. Sempatik Sinir Sistemi.....	23
2.3.2.2. Parasempatik Sinir Sistemi .....	23
2.4. Limbik Sistem .....	23
2.4.1. Limbik Sistemin Kortikal Yapıları .....	26
2.4.1.1. Limbik Lob .....	28
2.4.1.1.1. Area Subcallosa.....	30
2.4.1.1.2. Gyrus Cinguli .....	30
2.4.1.1.3. Gyrus Parahippocampalis.....	31
2.4.1.1.3. Uncus .....	32
2.4.1.1.4. Sulcus Collateralis ve Sulcus Rhinalis.....	33
2.4.1.2. Formatio Hippocampi .....	33
2.4.1.2.1. Hippocampus .....	33
2.4.1.2.2. Gyrus Dentatus.....	36
2.4.1.2.3. Subicular Kompleks .....	36
2.4.1.2.4. Gyrus Fasciolarais.....	37
2.4.1.2.5. İndiseum Griseum .....	38
2.4.2. Limbik Sistem Subkortikal Yapıları .....	38
2.4.2.1. Corpus Amygdaloideum .....	39
2.4.2.2. Corpus Mamillare (Hypothalamus).....	40
2.4.2.3. Thalamus (Nucleus Thalamicus Anterior) .....	42
2.4.2.4. Habenula (Epithalamus).....	43
2.4.2.5. Area Septalis .....	46
2.4.2.6. Area olfactoria.....	48
2.5. Alzheimer Hastalığı .....	49
2.5.1. Tarihçe.....	51
2.5.2. Epidemiyoloji.....	52
2.5.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri .....	54
2.5.4. Tanı Kriterleri.....	56

2.5.5. Klinik Belirtiler ve Hastalığın Evreleri .....	57
2.6. MR Görüntüleme Teknikleri.....	60
2.6.1. MR Görüntüsünün Elde edilme mekanizması .....	61
2.6.2. AH'da Morfolojik Görüntüleme ve Analiz Yöntemleri.....	63
2.6.2.1 Anatomik MR Görüntüleme .....	64
2.6.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) .....	65
2.6.2.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme .....	66
2.6.2.4. Arterial Spin Labeling (ASL) ve Beyin Perfüzyon Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) .....	67
2.6.2.5. Bilgisayarlı Tomografi ve MR.....	68
2.6.2.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) .....	68
2.6.2.7. Web Tabanlı MRICloud.....	69
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>73</b>
3.1. Grupların Seçimi .....	73
3.1.1. Hasta Grubunun Seçimi .....	73
3.1.2. Kontrol Grubunun Seçimi .....	75
3.1.3. Hasta Grubunun Seçimindeki Kısıtlılıklar .....	75
3.2. MR Görüntülerinin Elde Edilmesi .....	76
3.2.1. MRI Tarama Protokolü .....	76
3.2.2. MR Görüntülerinin Hacimsel Analizi .....	76
3.2.2.1. MRICloud .....	77
3.3. Ölçüm Yapılan Parametreler ve Oranlamaları .....	91
3.4. Mini Mental Test.....	95
3.5. İstatistiksel Analiz.....	95
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>96</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>105</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>121</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>122</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>137</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>138</b>

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan sinir sisteminin temelini oluşturan kompleks yapı; milyarlarca nöronunun ve glia'nın aktivitesi sonucu bilincin, tecrübenin, düşüncenin ve davranışın fiziksel temelini oluşturur. Normal sinir gelişimi ve işlevi ile ilgili sistemleri ve aradaki nöronal bağlantıları aydınlatmak için yapılan araştırmalar tıbbın en aktif alanlarından biridir. Sinir sistemi esas olarak fonksiyonu, duysal uyarıyı almak ve bunları kas veya glandüler efektör organlara iletmek olan özel hücrelerden oluşur. Vücudun içinde veya dışında ortaya çıkan duysal impulslar sinir sistemi içinde ilişkilendirilir ve efferent impulslar, bireyin sağlığı için efektör organların uyumlu bir şekilde birlikte çalışması için koordine edilir. Ayrıca gelişmiş türlerin sinir sistemi, geçmiş deneyimler sırasında alınan duysal bilgileri saklama yeteneğine sahiptir. Bu bilgi diğer sinir impulsları ile bütünleştirilir ve ortak efferent yola yönlendirilir (Snell 2010; Standarding 2016).

İnsan vücudu, yapı ve işlev bakımından çeşitli çok sayıda doku ve organdan oluşur. Bu organlar birlikte ve bir bütün olarak homeostaz için önemlidir. Vücudun farklı bölümlerinin çalışmasının kontrolünde yardımcı olan başka mekanizmalar (örneğin hormonlar) olmasına rağmen, vücudun faaliyetlerini yönetmedeki baskın rol sinir sistemine aittir (Bhuiyan 2014).

Sinir sistemi anatomik olarak, merkezi ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki bölüme ayrılır. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) vücudun diğer bölgelerinden gelen uyarıları değerlendirir ve bu uyarılara uygun yanıtlar geliştirir. Ayrıca sinir sistemi, fonksiyonel olarak somatik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi olmak üzere iki bölüme ayrılır (Taner 2018; Dogan 2019)

Sinir sistemi, sinir lifleri ve hücrelerinden meydana gelen karmaşık bir sistemdir. İnsan vücudunun bütün sistemleri ile ilgilidir ve sistemleri işlevsel yönden denetlemekte olup çalışmalarını normal düzeyde tutar. Sinir sistemi anlaşılma kolaylığı açısından anatomik ve fonksiyonel olarak sınıflandırılır.

Sinir sisteminde afferent sinir lifleri (duysal lifler) ve efferent sinir lifleri (motor lifler) olmak üzere iki tür sinir lifi vardır. Sinir liflerinin 7 fonksiyonel tipi vardır (Tablo 2.1) (Yıldırım 2014).

Afferent sinir lifleri: Periferik organlardan beyine veya medulla spinalis'e impulslar taşır. Afferent sinir lifleri, duysal ganglionlarda bulunan nöronlardır.

Duysal ganglionlar, spinal sinirlerde dorsal sinir köklerinde, kranial sinirlerde ilgili sinir üzerinde bulunan gangliyonlarda bulunurlar. Bu gangliyonlardaki nöronlar genellikle tek kutuplu tiptedir. Periferik sinirlerde afferent sinir lifleri fonksiyonel olarak dendrit olmakla beraber histolojik yapıları aksonlarla tamamen aynıdır. Somatik afferent lifler: Deriden, kemiklerden, kaslardan ve eklemlerden gelen impulsları MSS'ne iletirler. Viseral afferent lifler: Viseral organlardan ve kan damarlarından gelen impulsları MSS'ne iletirler.

Efferent sinir lifleri: Medulla spinalis ve beyinden kas veya bez gibi periferik yapılara impuls taşır. Efferent lifler, hücre gövdeleri omuriliğin veya beyin sapının gri maddesinde bulunan nöronların aksonlarıdır. Somatik efferent lifler: MSS'den iskelet kaslarına impuls taşırlar. Viseral efferent lifler: MSS'den kalp kasına, bezlere ve iç organların içindeki düz kaslara impuls taşırlar.

**Tablo 2. 1.Sinir Lifi Tipleri**

Genel somatik afferent (GSA) lifler	Deri, iskelet kasları, eklemler ve bağ dokusundan genel duyu alırlar.
Genel visseral afferent (GVA) lifler	İç organlardan genel duyu alırlar.
Özel somatik afferent (ÖSA) lifler	Görme, işitme ve denge duyusunu taşırlar.
Özel viseral afferent (ÖVA) lifler	Koku ve tad duyusu ile ilgilidirler.
Genel somatik efferent (GSE) lifler	MSS'den aldıkları emirleri istemli çalışan miyotomlardan orjin almış iskelet kaslarına ileten lifleridir.
Genel visseral efferent (GVA) lifler	MSS'nin ilgili bölümlerinden aldıkları GVE emirleri kalp kası, düz kaslar ve dış salgı bezlere ileten lifleridir.
Özel viseral efferent (ÖVE)lifler	Yutak arkuslarından orjin alan yutak ve gırtlak kasları ile mimik kaslarını innerve ederler.

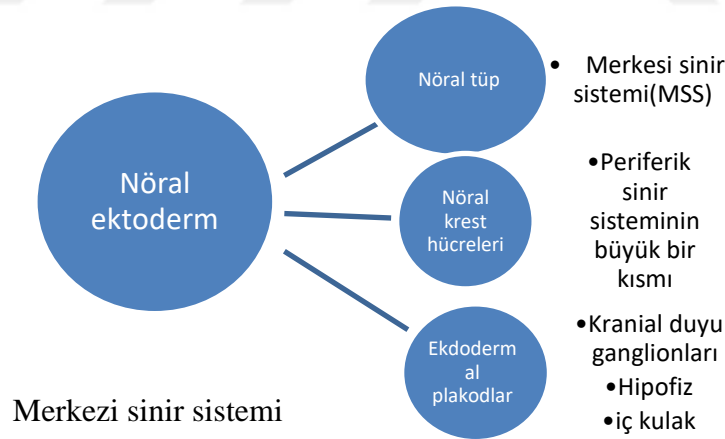
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sinir Sistemi Embriyolojisi

Sinir sistemi gelişiminin başlarında, fetusun farklılaşması ile 3 katman oluşur. Ektoderm; dış veya dorsal tabaka epidermisi, nöral dokuları, başın iskelet ve bağ dokularını oluşturur. Mezoderm; bu iki katman arasında, kasların, iskelet dokularının, ürogenital sistemin, kalp ve kan damarlarının çoğunu oluşturur. Endoderm; en içteki tabaka, sindirim sistemini ile ilişkili organları, solunum sistemini ve sindirim sistemi kanallarını oluşturur (De Lahunta ve ark 2016).

Sinir sisteminin tamamı kan damarları ve bazı nöroglial hücreler dışında ektodermden gelişir. Tüm sinir sistemini ve özel duyu organlarını oluşturan ektodermın spesifik hücre popülasyonu nöral ektoderm olarak adlandırılır. Nöral ektoderm daha sonra üç yapıya ayrılır: nöral tüp, nöral krest hücreleri ve ektodermal plakodlar. Sinir sistemi duyu organlarının oluşum basamakları Tablo 2.2 de gösterilmiştir (Sighn 2010).

**Tablo 2. 1.** Sinir Sistemi ve Özel Duyu Organlarının Oluşumu

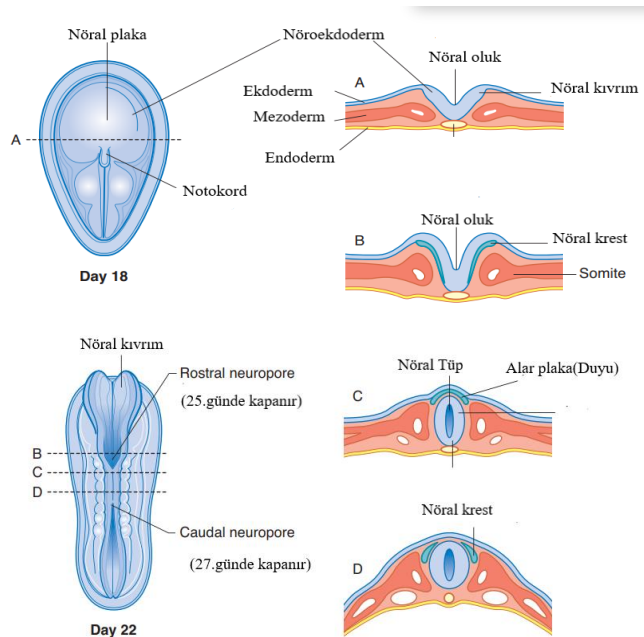


MSS, nöral tüpten gelişen beyin ve omurilikten oluşur. Periferik sinir sistemi (PSS), nöral tüpten büyüyen aksonların oluşturduğu nöronlardan ve nöral krest hücrelerinden türetilen nöronlardan oluşan kranial ve spinal sinirleri içerir. Motor nöronlar ve preganglionik otonomik nöronların aksonları nöral tüpten gelişir. Nöral krest hücreleri, duysal nöronları ve postganglionik otonomik nöronları oluşturur. Bu nöronların hücre gövdeleri gangliyonlarda bulunur. Bu nedenle PSS'de bulunan tüm gangliyonlar

duysal veya postganglionik otonomik nöronları içerir ve nöral krest hücrelerinden gelişir. Chromaffin hücreleri, postganglionik sempatik nöronları oluşturmak için adrenal medullaya göç eden nöral krest hücreleridir (White ve Seiden 2018)

Merkezi sinir sistemi gelişimi, embriyonik yaşamın 3. ve 4. haftalarında nöral tüpün gelişimi olan nörolasyon süreciyle başlar. Nöral tüp kendiliğinden rostral ve kaudal olarak kapanır. 5.ve 6. haftada beynin prosensefalik gelişimi meydana gelir. İlkel beyin, prosencephalon, mesencephalon ve rhombencephalon'dan oluşur. Prosensefalon, bir dizi gelişim aşaması boyunca telencephalon ve diencephalona ayrılır (Rewane ve Munakomi 2021).

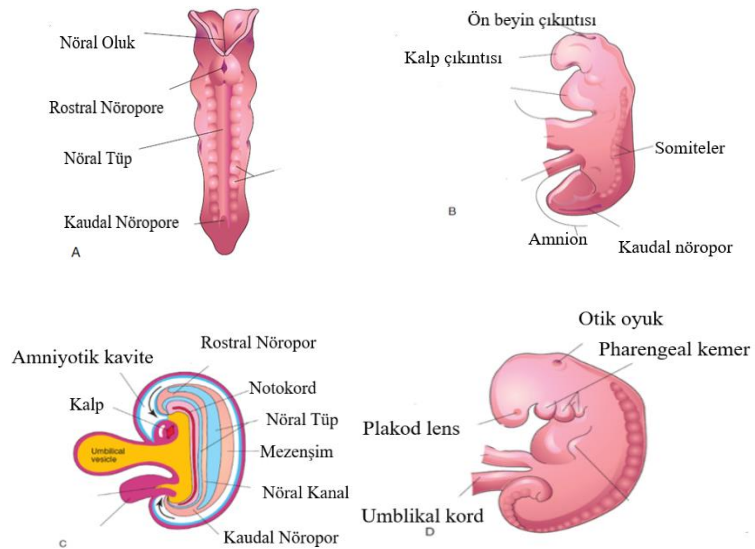
Erken dönemde embriyonik yaşamın yaklaşık 18. gününde, embriyonik diskte yeni oluşan notokordun üstündeki ektoderm nöral plakayı oluşturan orta çizgide kalınlaşır. Notokordun her iki tarafında somatik mezoderm geliştikçe nöral plakanın kenarları nöral kıvrımlar olarak yükselir, nöral plakanın merkezi çöker ve nöral oluk oluşur. Nöral kıvrımlar yavaş yavaş orta çizgiye doğru birlikte hareket eder ve yüzey ektodermiyle bağlantısını kaybeden silindirik bir nöral tüp oluşur. Nöral tüp oluşum sürecine nörolasyon denir Nörolasyon (nöral plak ve nöral tüp oluşumu), dördüncü ve altıncı somit çifti bölgesinde dördüncü haftada (22-23 gün) başlar (Şekil 2.1) (Singh 2010).



Şekil 2. 1.Nörolasyon Evresi ve Nöral Tüp Kapanması (White, 2018; 236)

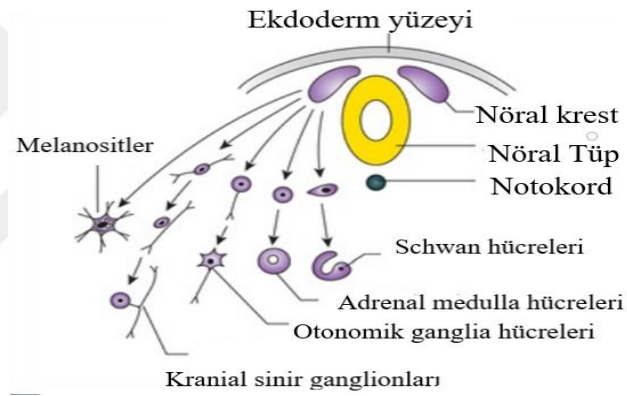
Gelişen sinir sisteminin ilk oluşumları, nöral plaka ve nöral oluk 3. haftada trilaminar embriyonun dorsal tarafı geliştikçe ortaya çıkmaktadır. Notokord ve paraksiyal mezoderm (mezenşim), sinir plakasına farklılaşmak için ektoderme sinyal göndermektedir. Sinyal molekülleri, dönüştürücü büyüme faktörünü, Sonic proteinlerini ve kemik morfojenik proteinlerini içermektedir. Nöral tüp merkezi sinir sistemi (MSS)'ni oluşturur. Nöral krest, periferik sinir sistemi (PSS) ve otonom sinir sistemi (OSS)'ni oluşturan hücreleri oluşturur (Moore ve ark. 2016).

Nöral kıvrımların füzyonu ve nöral tüpün oluşumu beşinci somitte başlar ve tüpün her iki ucu sadece küçük alanlar açık kalana kadar kranial ve kaudal yönlerde ilerler. Nöral tüpün lümeni, amniyotik boşlukla serbestçe iletişim kuran nöral kanal haline gelir. Rostral nöropore (kranial açıklık) yaklaşık olarak 4. haftanın ortasında 18-20 somit düzeyinde (25. günde) kapanır. Kaudal nöropore 4. haftanın sonunda 25 somit düzeyinde (yaklaşık olarak 27.günde) kapanır. Nöroporların kapanması, nöral tüp içinde vasküler bir dolaşımın başlamasıyla aynı ana denk gelir. Syndecan 4 (SDC4) ve Van Gogh 2 (VANGL2) proteinleri nöral tüpün kapatılmasıyla ilişkilidir. Nöral tüp duvarının nöroprogenitor hücreleri, beyin ve omuriliği oluşturmak için kalınlaşır. Nöral kanal beyin ventriküler sistemini ve omuriliğin merkezi kanalını oluşturur (Şekil 2.2) (Singh 2010, Moore ve ark. 2016).



**Şekil 2. 2.** A) Nöral tüpü oluşturan nöral kıvrımların füzyonunu gösterir. B) Ön beyin çıkıntısını ve rostral nöroporun kapanmasını gösterir. C) Nöral kanalın amniyotik boşluk ile ilişkisini gösterir. D) Nöroporların kapandığını gösterir.

Nöral kıvrımlar bir araya gelerek kaynaşır. Nöral kıvrımların uçlarındaki hücreler nöral krest hücrelerini oluşturmak için nöroektoderminden ayrılır. Bir tarafın yüzey ektodermi nöral tüp üzerinde karşı tarafın yüzey ektodermiyle sürekli hale gelir. Bu nedenle, nöral kıvrımların uçlarındaki hücreler (nöral krest hücreleri) nöral tüp oluşumuna katılmazlar. Nöral krest hücreleri ilk önce nöral tüpün dorsal yüzeyi ile yüzey ektoderm arasındaki orta çizgide kalır, daha sonra nöral tüpün her iki tarafında bir tane olmak üzere dorsolateral olarak iki hücreli kümeler oluşturur. Nöral krest hücreleri, dorsal kök gangliyonlarının hücrelerini, kranial sinirlerin duyu gangliyonlarını, otonomik gangliyonları, adrenal medulla, kromaffin dokusunu (böbreklerin içine lokalize olmuş endokrin doku), melanositleri ve Schwann hücrelerini oluşturmak için farklılaşır (Şekil 2.3) (Singh 2010).

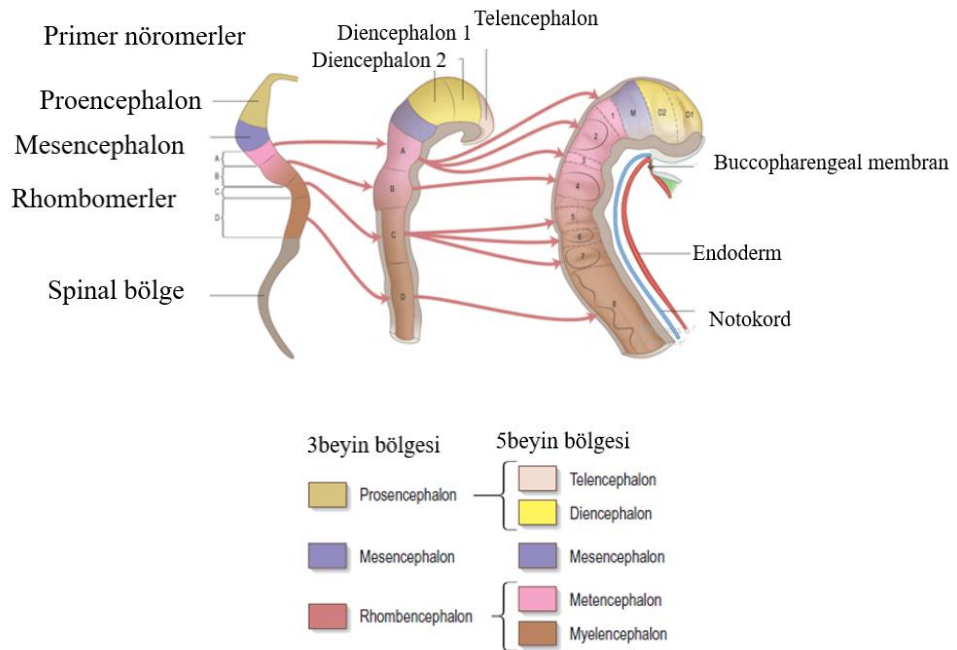


Şekil 2. 3. Nöral krest hücrelerinden oluşan yapılar (Singh ,2010; 17)

Nöral tüp kapanmasından önce, nöral kıvrım iki tür hücre popülasyonu içerir; nöral krest hücreleri ve nöroepitelyal hücreler. Nörolasyon sırasında nöral krest hücreleri ayrılır ve nöroepitelyal hücreler yüzey ektodermine dahil edilir. Yüzey ektodermdeki bu nöroepitelyum alanları ektodermal placodlar olarak adlandırılır (Singh 2010).

Nöral tüpün kapanmasından önce, nöral kıvrımlar baş bölgesinde önemli ölçüde genişler. Bir beyin ve ana bölümlerinin ilk belirtisi 10. aşamada görülebilir Bölgesel genişlemeler -prosensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rhombencephalon (arka beyin) – "vezikül" terimi beyin duvarındaki lokalize büyüme hızlanmalarını tarif etmek için uygun olmamasına rağmen bu üç genişleme primer serebral veziküller olarak adlandırılmıştır. Nöral tüp kapandığında nöral duvarda dik

bir sırt ve çöküntü oluşur. Bu geçici tekrarlayan segmentler primer nöromerler olarak adlandırılır ve başlangıçta altı tanesi tanımlanabilir: prosensefalon, mesensefalon ve rhombencefalon'un dört alt bölümü. Primer nöromerler 10, 11 ve 12. evrelerde alt bölümlere ayrılır ve toplam 16 sekonder nöromer tanımlanır. Prosensefalon, telensefalon, diensefalon 1 (D1) ve diensefalon 2 (D2) olmak üzere üç alt bölüme sahiptir: Mesensefalon, Mesensefalon1 (M1) ve Mesensefalon 2 (M2) olmak üzere iki bölüme ayrılır. Rhombencefalon, isthmus rhombencephali ve 1-8 rhombomerden meydana gelip alt bölümlere ayrılmıştır; Rhombomere A, 1, 2 ve 3. sekonder rhomberi; rhombomere B, 4. sekonder rhomberi; rhombomere C, 5, 6 ve 7. sekonder rhomberi; rhombomere D 8. sekonder rhomberi meydana getirir. Rhombencefalon büyüdükçe, Rhombencephalic sınırlar belirginliğini kaybeder. Beyinciğin isthmus rhombencephali ve rhombomere 1'den erken ortaya çıkmasıyla, rhombencefalon rhombomere 3'e kadar uzanan metensefalona ve spinomedüller kavşağına kadar uzanan miyelensefalona ayrılır (Şekil 2.4) (Standring 2016).

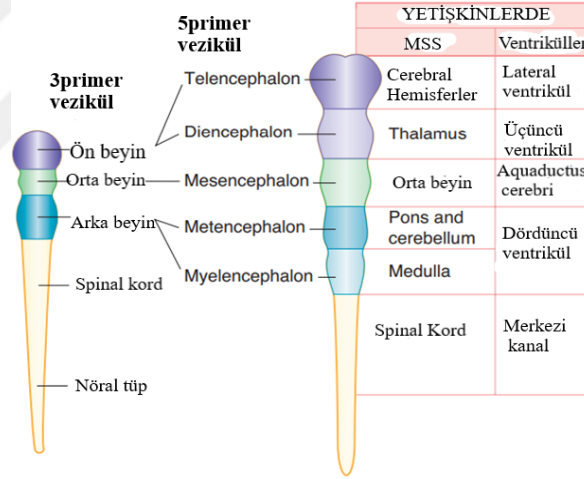


Şekil 2. 4. Primer beyin bölgeleri ve nöromerlerin nörolasyon sırasında genişlemeleri

(Standring, 2016; 238)

Beyin oluşumu sırasında, nöral tüp'ten üç vezikül oluşur; prosensefalon, mesensefalon ve rhombencefalon.

**Prosencephalon (Ön beyin):** Beynin bu bölümü bilinç, duyu-motor gelişim ve duysal entegrasyondan sorumludur. Proencephalon, homeostaz ve adaptasyon kontrolünü sağlayan hypothalamus, insula, anterior cingulate korteks ve amigdala gibi anterior limbik devreleri içerir. Bu sistemler, hem duysal hem de hedefe yönelik otonomik çıktılar ile vücudun duyarlılığını birleştirir. Hypothalamus, homeostaz, vücut ısısı, ozmolarite, hipoglisemi, günlük ritimler, uyku, uyarılma ve diğer çevresel değişikliklerdeki adaptasyondan sorumludur. İnsula, visseromotor kontrol için hem sempatik hem de parasempatik çıktıları, hypothalamus aracılığıyla kontrol eder. Anterior cingulate korteks, insula aracılığıyla prefrontal korteks, amigdala, hypothalamus ve beyin sapına bağlanır. Anterior cingulate korteks bu bağlantılar aracılığıyla hem sempatik hem de parasempatik fonksiyon üzerinde kontrol sağlar. Amigdala "duysal" otonomik cevap için kilit yapıdır ve hem nöroendokrin hem de otonomik çıktılarla stres ve korkunun azalmasını sağlar (Şekil 2.5) (Gibbons 2019; Elshazzly ve ark 2020).



Şekil 2. 5. Sinir sisteminin embriyoloik oluşumu ve gelişimi

**Mesencephalon (Orta beyin):** Merkezi sinir sisteminin (MSS) tamamı nöroektodermden elde edilir. Ektoderm, mezoderm ve endoderm ile birlikte MSS'nin ilk üç germinal katmanından biridir. Nöroektoderm, merkezi sinir sisteminde beyin ve sinirleri oluşturan nöral tüp ve nöral krest haline gelir. Bu aşamadan sonra mesencephalon ve aquaductus mesencephali haline gelir. Mesencephalon rostralde diencephalon (thalamus, hypothalamus, subthalamus ve epithalamus) ile kaudalde rhombencephalon (pons ve cerebellum) ile bitişiktir. Görme, işitme, motor kontrol,

uyku / uyanıklık, uyarılma ve sıcaklık regülasyonu düzenleme gibi fonksiyonlarda rol alır (Şekil 2.3) (Zhang 2019; Caminero ve Cascella 2022).

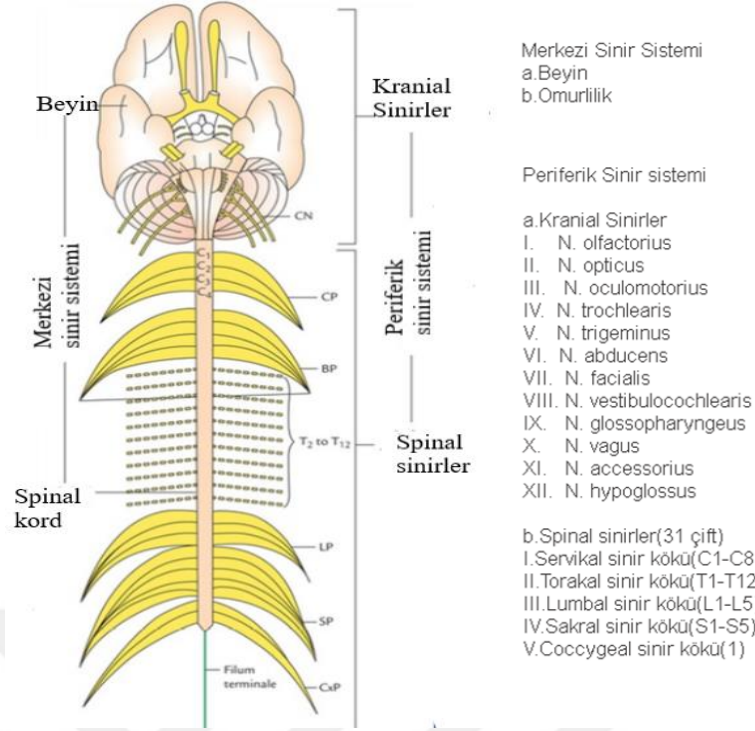
**Rhombencephalon (Arka beyin):** Rhombencephalon, metencephalon (pons ve cerebellum olarak gelişir) ve myelencephalon (medulla oblongata olarak gelişir) olarak iki kısma ayrılmıştır. Metencephalon, pons ve cerebellum olarak gelişmekte olup duyu bilgisiyi entegre eder. Myelencephalon ise medulla oblongata olarak gelişmekte olup kaudal ve rostral olarak iki kısma ayrılır. Kaudal myelencephalon, omuriliğin yapısına benzer. Rostral myelencephalon plexus korakoideus yoluyla serebrospinal sıvı (BOS) üretiminden sorumludur (Şekil 2.3) (Elshazzly ve ark 2020).

## **2.2. Sinir Sisteminin Anatomik Sınıflandırılması**

Sinir sistemi anatomik olarak, merkezi ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki bölüme ayrılır.

### **2.2.1. Merkezi Sinir Sistemi**

MSS; Encephalon (tüm beyin) ve medulla spinalis'ten oluşur. Medulla spinalis, periferik sinir sistemi ve duyu organlarından gelen bilgileri beyne taşır, beyinden iskelet kaslarına ve vücudun iç organlarını düzenleyen otonom sinir sistemine sinyaller gönderir. Beyin, konuşma yeteneği, biliş, bedensel hareketler gibi tüm bedensel fonksiyonları kontrol eder (Şekil 2. 6) (Barha ve ark. 2016; Taylor ve ark. 2019).



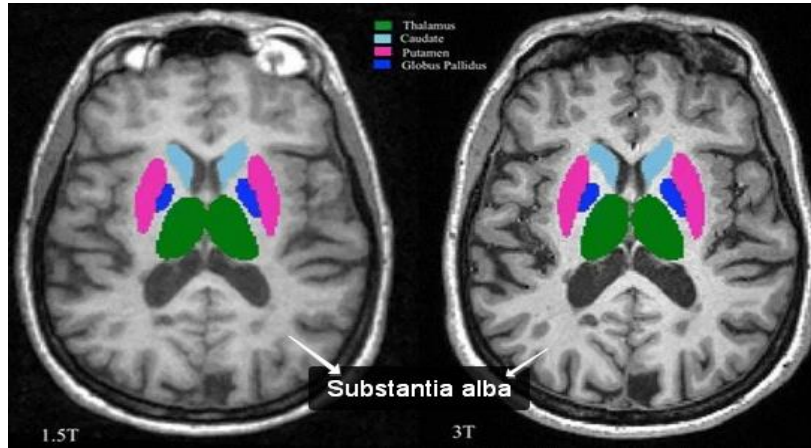
**Şekil 2. 6.** Sinir sisteminin anatomik bölümleri. (PC=Plexus cervicalis, PB=Plexus brakialis, PL=Plexus lumbalis, PS=Plexus sakralis, PxC=Plexus cocygeus, NC= Nervi cranialis)

(Singh ,2010; 29)

Medulla spinalis ve beyinde bazı bölgeler beyaz bazı bölgeler koyu grimsi bir renge sahiptir. Beyaz olan bölgeler substantia alba, gri olan bölgeler substantia grisea olarak adlandırılır. MSS’i substantia grisea ve substantia alba olarak isimlendirilen bu iki tür dokudan oluşmaktadır (Snell 2010).

**Substantia Alba:** Miyelinli bölgeleri ifade eder ve fonksiyonel ağlar oluşturmak için farklı beyin bölgelerini birbirine bağlar. Miyelin beyazdır, onu beyaz yapan proteinler ve fosfolipidlerdir. Medulla spinalis’te, substantia alba substantia grisea’yı çevreler ve medulla spinalis’ten beyne, duyuşal yollarla ve beyinden medulla spinalis’e, motor yollarla bilgi taşınır (Blumenfeld 2010).

MSS'deki nöronlar arasındaki lokal sinaptik iletişimin çoğu substantia grisea’da gerçekleşirken substantia alba’daki aksonlar daha büyük mesafelerdeki sinyalleri iletir. Substantia alba kortekse gelen sinyalleri taşır. MSS’de substantia alba’yla ilgili bazı yapılar ise tractus, fasciculus, lemniscus ve demet olarak isimlendirilir. Cerebrum’un sağ ve sol taraflarındaki yapıları birbirine bağlayan substantia alba yoluna comissüra denir (Şekil 2.7) (Barha ve ark. 2016).



Şekil 2. 7. Subkortikal grisea Segmentasyonu 1.5T(sol) ve 3T (sağ) MR görüntüsü

(Chu ve ark.,2017; 3)

**Substantia Grisea:** Nöroglia içine gömülü sinir hücrelerinden oluşur ve medulla spinalis'te birçok nöronun sinaps yaptığı yerdir; gri bir renge sahiptir ve içindeki liflerin çoğu miyelinsizdir. Nönöroglia ve kan damarları bulundurur. Substantia grisea ve substantia alba beyin ve omurilikte farklı bölgelerde bulunur.

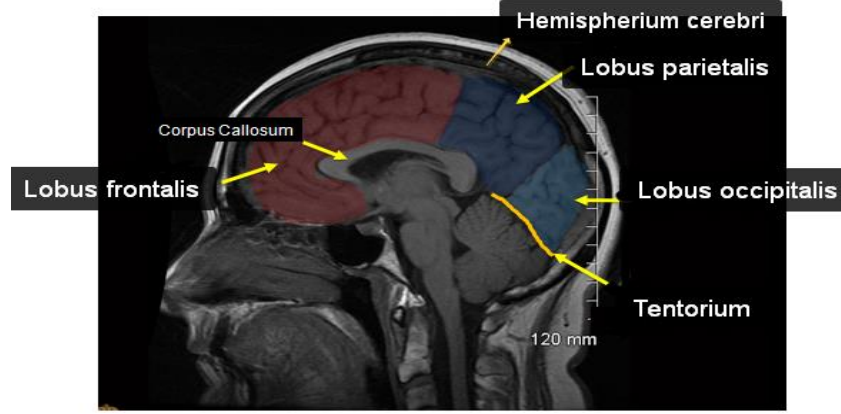
Medulla spinalis ve truncus cerebri'de substantia alba dışıdır, substantia grisea iç tarafta olup daha fazla hacime sahiptir. Cerebrum ve cerebellum'da yüzeyde geniş ama ince bir substantia grisea tabakası vardır. Bu katmana korteks denir. Korteksin derinliklerinde substantia alba ve substantia grisea mevcuttur (Barha ve ark. 2016; Taylor ve ark. 2019).

#### 2.2.1.1. Encephalon (Tüm Beyin)

Encephalon; telencephalon (cerebrum), diencephalon (ara beyin), truncus cerebri (beyin sapı), cerebellum (beyincik) olmak üzere dört alt bölümü vardır.

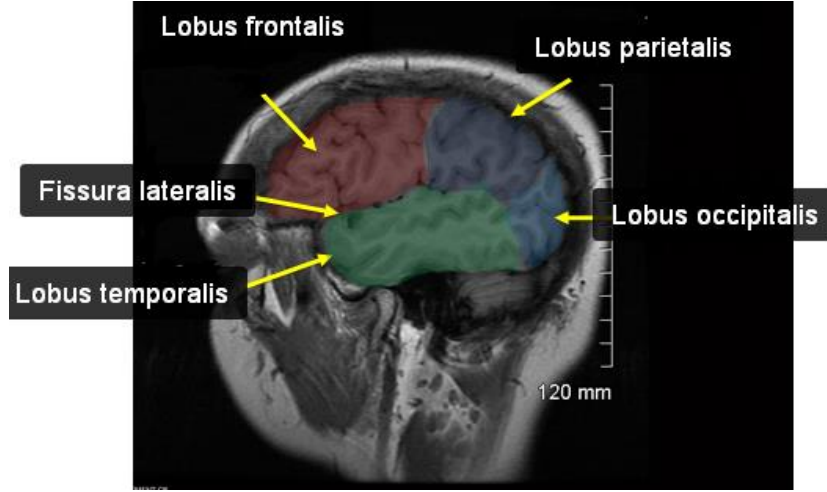
##### 2.2.1.1.1. Telencephalon (Cerebrum)

Telencephalon, encephalon'un üst-ön kısmını oluşturmaktadır. Beyinde sulcus adı verilen oluklar yer alır. Bu bölgelerin en önemlileri temporal lob (lobus temporalis), frontal lob (lobus frontalis), pariyetal lob (lobus pariyetalis) ve oksipital lob (lobus occipitalis) dir. Cerebrum'u oluşturan iki cerebral hemisfer telencephalonda bulunmakta olup tentorium cerebelli'nin üzerinde yer alır ve corpus collosum ile birbirine bağlanır (Şekil 2.8) (De Lahunta ve ark. 2016).



Şekil 2. 8. Sagittal kesitte cerebrum

Somatik duysal ve motor bilginin yanı sıra bilinçlilik ve zihinsel fonksiyonlarda rol oynayan cerebrum, insan beyninin en büyük bölgesidir. İki hemisfer (hemispherium cerebri) birlikte toplam beyin hacminin ~%85'ini oluşturur. Gyrus adı verilen şişkinlikler ve sulcus adı verilen oluklar cerebral hemisferlerin neredeyse tüm yüzeyini kaplar. Lateral yüzeydeki iki belirgin sulcus, hemisferlerin bölümlerini ayırmak için önemli bir anahtardır. Fissüra lateralis (Sylvius) frontal ve temporal lobları ayırır; parietal ve temporal lobları kısmen ayırır. Sulcus centralis (Rolando) fissüra lateralise dik olarak yerleşmiştir; frontal ve parietal lobları ayırır. Oksipital lob, temporal ve parietal loblara posterior olarak uzanır, ancak hemisferin lateralindeki sınırları belirsizdir. Hemisferin medialinde bulunan sulcus cinguli, frontal ve parietal lobları ayırır. Posteriorunda bulunan sulcus parieto-oksipitalis parietal ve oksipital lobları ayırır. Sulcus calcarinus, oksipital lobu cuneus ve gyrus lingualis'e ayırır. Cerebrumun üçüncü bir temel bölgesi, bazal çekirdeklerdir. Bu çekirdekler, nucleus caudatus, putamen ve globus pallidustur ve iskelet kaslarının hareketini düzenlerler (Şekil 2.9) (Marieb ve Hoehn, 2012; White ve Seiden, 2018).



Şekil 2. 9. Frontal ve temporal lobları ayıran fissura lateralis (sylvius)

**Sulci interlobares:** Cerebrumda bulunan lobları birbirinden ayıran oluklar.

- Fissura longitudinalis cerebri: Cerebrumun iki yarıküresini (hemisferler) ayıran derin yarık
- Sulcus centralis (Rolando yarığı/oluğu): Frontal ve parietal lobları birbirinden ayıran oluk
- Sulcus lateralis (Sylvius yarığı/oluğu): Temporal lobu, frontal ve parietal loblardan ayıran derin oluk
- Sulcus parieto-occipitalis: Oksipital lobu, parietal lobdan ayıran hemisferin medial yüzeyindeki oluk

**Cerebral Loblar:** Cerebrum 4 ana loba ayrılır.

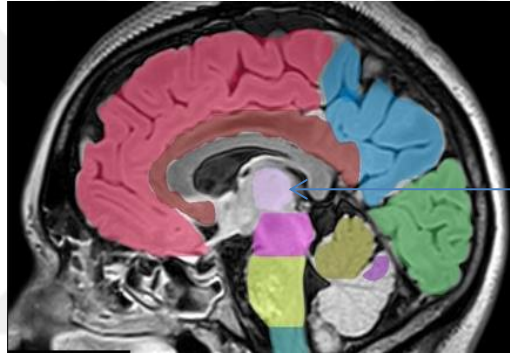
- Lobus frontalis: Frontal kemiğin altında bulunan cerebrum bölgesi; primer motor korteksi (precentral gyrus) kapsar ve kompleks öğrenmede rol oynar
- Lobus parietalis: Parietal kemiğin altında bulunan cerebrum bölgesi; primer duyu korteksi (postcentral gyrus) kapsar ve dil öğrenmede rol oynar
- Lobus occipitalis: Occipital kemiğin altında bulunan cerebrumun oksipital bölgesi; görsel bilgiler ve yazılmış olan bir kelimenin anlaşılmasıyla ilgili bilgiler işlenir
- Lobus temporalis: Temporal kemiğin altında bulunan cerebrum bölgesi primer işitme merkezidir.
- Lobus insula: Temporal kemik altında bulunan cerebrum bölgesi; işitme ve denge ile ilgili bilgileri işler.

### Cerebrumda bulunan diğer yapılar:

- Corpus callosum: Cerebrumun iki hemisferini birbirine bağlayan yapıdır.
- Fornix: Corpus callosumun inferiorunda bulunan sinir lif grubudur; limbik sistem bölgelerini ('duygusal' beyin) birbirine bağlar.
- Commissura anterior: Corpus callosumun anteriorunda bulunan sinir lif grubudur; cerebrumun iki hemisferini birbirine bağlar.

#### 2.2.1.1.2. Diencephalon (Ara Beyin)

Diensefalon, primer olarak cerebral vezikülden gelişmekte olup truncus cerebri ve cerebral hemisferler arasında yer alan prosensefalonun (ön beyin) bir parçasıdır (Şekil 2.10).



Kranial MR sagittal kesitinde Diencephalon'un komşu yapılarla görüntüsü

Şekil 2. 10. Kranial MR görüntünde diencephalon'un komşu yapılarla ilişkisi (sagittal kesit)

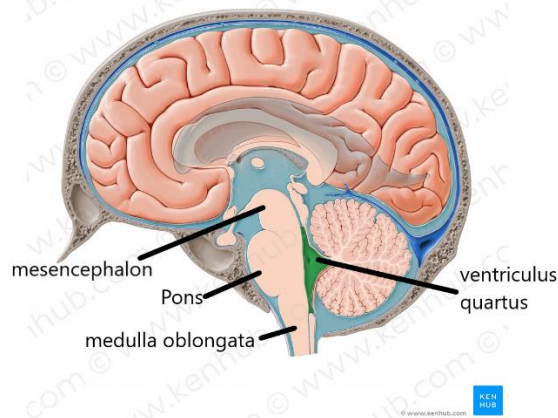
Toplam 25-27 gr ağırlığında olan diensefalon, ventriculus tertius'a (üçüncü ventrikül) lateral olarak gelişen yapılara karşılık gelir. Ventriculus tertius; foramen interventriculare aracılığı ile ventriculus lateralislere, aqueductus mesencephali aracılığı ile ventriculus quartus'a bağlanır. Diensefalon'un thalamus, hypothalamus, subthalamus, metathalamus, epithalamus olmak üzere 5 alt bölümü vardır. Diensefalonun lateral duvarları en üstte epithalamusu, ortada thalamusu ve altta subthalamus ve hypothalamusu oluşturur (Şekil 2.11) (Gray's Anatomy 2016 ve Yıldırım M. 2014).



Şekil 2. 11. A) Ventriküler sistem B) ventriculus lateralis (Sagittal kesit)

### 2.2.1.1.3. Truncus Cerebri (Beyin Sapı)

Cerebrum ve cerebellum'la birlikte kafatası içinde yer almaktadır. Truncus cerebri (beyin sapı), mesencephalon, pons ve medulla oblongatadan oluşur. Kranial sinirlerin büyük kısmının çekirdekleri ve uyku-uyanıklık hallerinin düzenlenmesinde görev alan formatio reticularis beyin sapında bulunmaktadır. Truncus cerebri, üst kısımda proencephalon'u (thalamus, hypothalamus ve serebral hemisferler) oluşturan yapılarla, alt kısımda omurlilik ile devam eder. Arka kısımda, pons ve medulla oblongata dördüncü ventrikül ile beyincikten ayrılır. Kranialde, ventriculus quartus (dördüncü ventrikül) beyin sapının içinden geçen aquaductus cerebri ile devam eder (Şekil 2.12) (Bhuiyan ve ark.2014).



Şekil 2. 12. Sagittal Kesitte Truncus cerebri (Okpe, 2021)

### **2.2.1.1.3.1. Mesencephalon (Orta Beyin)**

Mesencephalon, pedunculus cerebellaris superior yoluyla serebelluma bağlanır. Ön yüzeyinde, motor kortikal spinal lifler ve pons içinde bulunan çekirdekleri taşıyan crus cerebri vardır. Beyin omurilik sıvısının üçüncü ventrikülden dördüncü ventriküle geçmesini sağlayan aqueductus cerebri, tegmentum'un ventral kısmı ve tectum'un dorsal kısmı, kraniyal sinir çekirdekleri (göz hareketlerini kontrol eden), griseum periventriculare mesencephali, nucleus ruber, substantia nigra ve area tegmentalis ventralis gibi farklı yapıları içerir. Mesencephalon'un tectumu, corpora quadrigemina'dan (mesencephalon'de her iki colliculus superior ile her iki colliculus inferior'a birarada verilen isim) oluşur ve işitsel ve görsel reflekslerden sorumludur (Caminero ve Cascella 2022).

Mesencephalon'un içerdiği çekirdekler: N. oculomotorius'a ait nuc. nervi oculomotorii (motor) ve nuclei accessorii nervi oculomotorii/edinger-vestphal çekirdeği/nuclei viscerales/nuclei autonomici (parasempatik) olmak üzere iki çekirdek; N. trochlearis'e ait nuc. nervi trochlearis (motor); N. trigeminus'a ait nuc. mesencephalicus nervi trigemini (duyu); Area pretectalis'te bulunan nuclei pretectales (pupilla ışık refleksi); colliculus superior şişkinliğinde yer alan strata/nuc. colli superioris (görme refleks merkezi); colliculus inferior şişkinliğinde yer alan nuclei colliculi inferioris (işitme merkezi); Tegmentum'da aqueductus cerebri ile substantia nigra arasında yer alan nuc. ruber (fleksör motor nöronları uyarır, ekstansör motor nöronları inhibe eder); Crus cerebri'yi tegmentum'dan ayıran substantia nigra (bazal çekirdek); Aqueductus cerebri'nin etrafında yer alan substantia grisea centralis (ağrı supresyonunda etkili endorfin üreten hücreler ve inen otonom lifler içerir) (Yıldırım M. 2014).

### **2.2.1.1.3.2. Pons (Köprü)**

Pons, truncus cerebri'nin mesencephalon ile medulla oblongata arasındaki kısımdır. Pons'un ventral kısmı, nuclei pontis (pontin çekirdekleri), çapraz geçiş yapan tractus corticopontinus ve tractus corticospinalis ve pedunculus cerebellaris medius yoluyla hemispherium cerebelli'ye girer. Pons'un ventral segmenti, nuclei pontis ve kortikopontoserebellar bağlantıları nedeniyle büyüktür. Tegmentum olarak da bilinen pons'un dorsal kısmı esas olarak retiküler formatio'dan oluşur. Tegmentum, lateralde pedunculus cerebellaris superior ile superiorıda ise pedunculus cerebellaris inferior ile

sınırlanmıştır. Pons'un üstünde yer alan yapılar: pedunculus cerebellaris superior, medial longitudinal fasciculus, locus coeruleus, pedunculo-pontine tegmental nükleus ve parabrakiyal nükleustur. Transvers kesitte pedunculus cerebellaris mediusta, lemniscus medialis, lemniscus lateralis ve nucleus trigeminalis (hem duyu hem de ana motor) görünür. Nucleus fascialis seviyesinde bulunan pontin yapıları: nucleus nervi abducens, nucleus nervi fascialis ve nuclei vestibulares (Rahman ve Tadi 2020).

Pons'un içerdiği çekirdekler: pars basilaris pontis'te bulunan nuclei pontis (kortiko-ponto-cerebellar lif sisteminin sinaptik isyasyonudur); N.trigeminus'a ait nuc.motorius nervi trigemini (motor çekirdek) ve nuc.principalis nervi trigemini (duyu çekirdeği); N.abducens'e ait nuc.nervi abducentis (motor çekirdek); N.fascialis'e ait nuc.nervi fascialis (motor çekirdek), nuc.salivatorius superior (motor çekirdek), nuc.lacimalis (duyu çekirdeği); N.vestibulocohlearis'e ait çekirdekler nuclei vestibulares (duyu çekirdeği) ve nuclei cochleares (duyu çekirdeği) (Yıldırım M. 2014).

### **2.2.1.1.3.3. Bulbus (Medulla Oblongata/Medulla)**

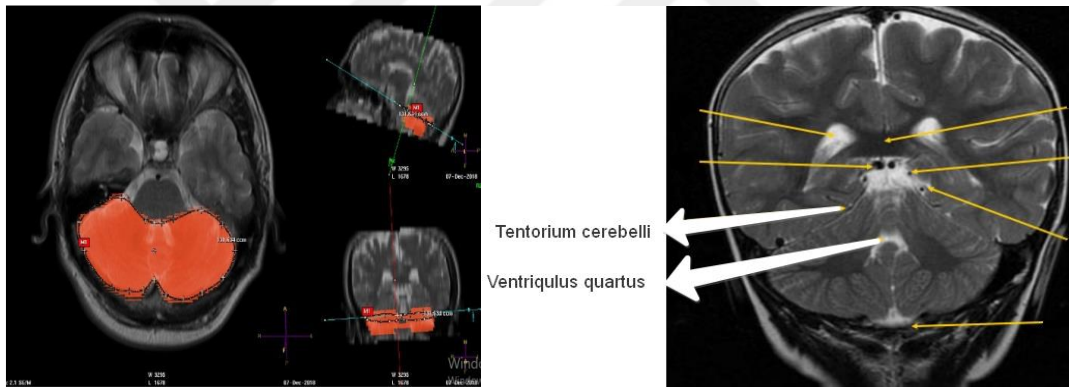
Medulla oblongata, truncus cerebri ile medulla spinalis arasındaki bağlantıdır ve çok sayıda önemli işlevsel merkez taşır. Kardiyovasküler-solunum regülasyon sistemi, inen motor yollar, çıkan duyu yolları içerir ve IX, X, XI ve XII kranial bulbus'tan çıkar. Motor nöronlar, medullada sol motor korteksten medulla spinalis'in sağ tarafına geçer. Medulla, yaklaşık olarak foramen magnum seviyesinde truncus cerebri'nin en kaudal kısmıdır (Lordanova ve Reddivari 2020).

Medulla oblongata'nın içerdiği çekirdekler: Tuberculum gracile ve tuberculum cuneatum'un derinliğinde bulunan nucleus gracilis ve nucleus cuneatus (şurlu propriosepsiyon ile ilgili); C8 seviyesinin üstünden gelen nucleus cuneatus accessorius (şuursuz propriosepsiyon ile ilgili); pyramis'in ön yüzünde yer alan nuc. arcuatus (nuclei pontis'in özdeşi); oliva'nın derinliğinde yer alan nuclei olivares inferiores (istemli kas hareketleriyle ilgilidir); nucleus spinalis nervi trigemini (baş boyun bölgesinden gelen ağrı ısı duyu ile ilgilidir); n.fascialis, n.glossofaryngeus ve n. vagus'un SVA ve GVA duyu taşıyan nuclei tractus solitarii (duyu çekirdeği); n.glossopharyngeus, n.vagus ve n.accessorius'un ortak çekirdeği olan ve yumuşak damak kaslarını pharynx ve larynx kaslarını innerve eden nucleus ambiguus (motor çekirdek); n.vagus'a ait nuclei dorsalis nervi vagi (motor çekirdek); n.glossopharyngeus'a ait nucleus salivatorius inferior (parasempatik çekirdek); n.hypoglossus'a ait nucleus nervi

hypoglossi (motor çekirdek); pons ve medulla oblongata'nın geçiş bölümlerinde bulunan nuclei vestibulares (denge ile illidir) (Yıldırım M. 2014).

#### 2.2.1.1.4. Cerebellum (Beyincik)

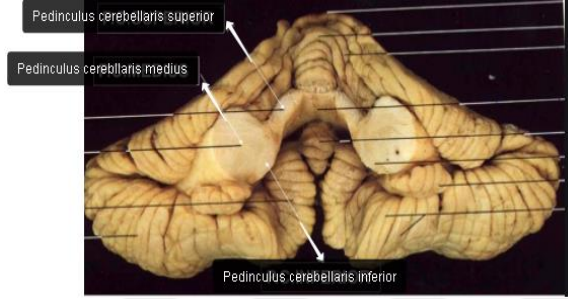
Cerebellum (Beyincik), denge, kas tonusu ve postürün ayarlanması ile kasların uyum içinde hareket etmesini sağlamakla görevlidir. Cerebellum fossa cranii posterior'da yerleşmiş olup yaklaşık 150 gr kadardır. Merkezi sinir sisteminin 1/10'unu oluşturmasına rağmen merkezi sinir sistemindeki nöron sayısının yarıdan fazlasını içerir. Ventriculus quartus (IV. ventrikül) bulbus ve pons ile komşu iken tentorium cerebelli, occipital ve temporal lob ile komşudur. Başlıca görevleri kas tonusunun ayarlanması, motor fonksiyonların koordinasyonu, motor öğrenmede zamanlama ve hassaiyetin sağlanmasına katkıda bulunur (Şekil 2.13) (Baykan AH ve ark. 2019 ve Arifoğlu Y. 2017).



Şekil 2. 13. T2 MR görüntüsünde cerebellum (kırmızı) (sol) ve cerebellum'un komşulukları (sağ) (Baykan ve ark. 2019;2)

Beyincik; Lobulus cerebelli anterior, lobulus cerebelli posterior ve lobulus floccunodularis'e ayrılır. Lobulus cerebelli anterior ve lobulus cerebelli posterior arasında fissura prima bulunur. Lobulus cerebelli posterior ve lobulus floccunodularis arasında ise fissura posterolateralis bulunur. Lobulus cerebelli anterior: Fissura prima'nın önünde bulunan cerebellum bölümüdür. Cerebellum çekirdeklerinden nucleus interpositus (nucleus globbus+nucleus emboliformis) ile fonksiyonel bütünlük kurar ve kas tonusunun düzenlenmesinde rol oynar. Lobulus cerebelli posterior, lobulus cerebelli medius olarak da adlandırılır. Fissura prima ile fissura latralis arasında kalan corpus cerebelli bölümüdür. Cerebellum çekirdeklerinden nucleus dentatus ile fonksiyonel bütünlük kurar ve istemli motor aktivitenin koordinasyonunda

rol oynar. Lobulus floccunodularis, vermis'in nodulus bölümü ile buna pedunculus floccularis ile bağlanmış hemisfer bölümü olan floccus topluca lobulus floccunodularis olarak adlandırılır. Cerebellum çekirdeklerinden Nucleus fastigi ile fonksiyonel bütünlük kurar ve postür ve dengenin korunmasında rol oynar; hasarı denge bozuklukları yaratır (Yıldırım M. 2014).



Şekil 2. 14.Truncus Cerebri'nin Cerebellumla Bağlantıları

#### 2.2.1.2. Medulla Spinalis (Omurilik)

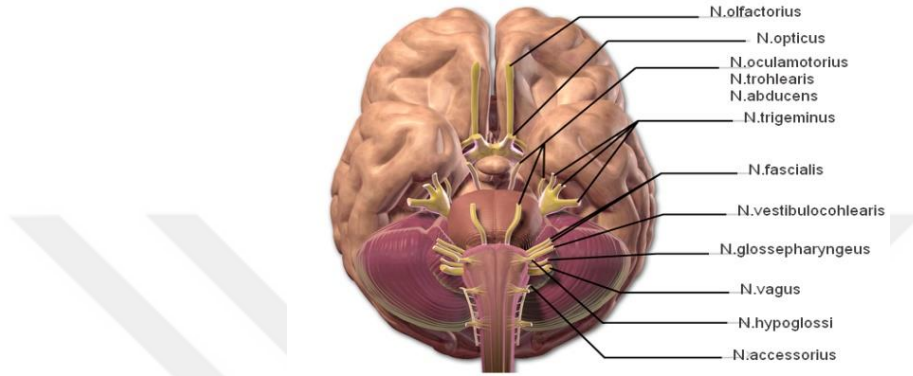
Medulla spinalis dışta substantia alba, içte substantia grisea olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Medulla oblongata'nın devamı olup canalis vertebralis içinde ikinci lumbal vertebra (L2 vertebra) seviyesinde sonlanır.

#### 2.2.2. Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemini vücut çevresinde en uzak noktalar ile birleştiren kompleks sinir lifi ağıdır. Periferik sinir sistemi kranial sinirler (12 çift), spinal sinirler (31 çift) ve bunların ganglionlarından oluşur. Periferik sinir sistemi, otonom sinir sisteminin periferik kısmı, sempatik gövdeleri ve gangliyonları, enterik sinir sistemi (gastrointestinal sistemin duvarındaki sinir liflerinin ve hücre gövdelerinin pleksuslarından oluşur)'ni içermekte olup deride bulunan duyu reseptörleri, duyu organları, kas, tendon, eklemler ve salgı bezleri bu sistem içerisinde bulunur. Periferik sinirler çıkış yaptığı yere göre isimlendirilir; Beyinden kaynaklanan sinirlere kranial sinirler (nervi cranialis), omurilikten kaynaklanan sinirlere spinal sinirler (nervi spinalis) adı verilir (Singh 2010; Doğan 2018).

### 2.2.2.1. Kranial Sinirler (Kafa Çiftleri)

Kranial sinirler (kafa çiftleri) 12 çifttir. N. olfactorius (I), N. opticus (II), N. oculomotorius (III), N. trohlearis (IV), N. trigeminus (V), N. abducens (VI), N. facialis (VII), N. vestibulokohlearis (VIII), N. glossepharyngeus (IX), N. vagus (X), N. accessorius (XI), N. Hypoglossus (XII) (Şekil 2.15).



Şekil 2. 15. Kranial Sinirler

### 2.2.2.2. Nervi Spinales (Spinal Sinirler)

Spinal sinirler 31 çifttir; 8 servikal spinal sinir, 12 torakal spinal sinir, 5 lumbal spinal sinir, 5 sakral spinal sinir ve 1 koksigeal spinal sinir.

### 2.2.2.3. Ganglionlar

Ganglionlar, spinal sinirlerin dorsal köklerinde, n. trigeminalis, n. facialis, n. vestibulocochlearis, n. glossopharyngeus ve n. vagus gibi kranial sinirlerin duysal köklerinde ve OSS'de görülürler. Ganglionlar sinir düğümü agregasyonlarıdır ve farklı şekil ve boyuttadır. Enterik gangliyonlar hariç her ganglion fibröz bağ dokusu kapsülü içine alınır. Ganglionlar genel olarak iki ana grupta sınıflandırılır (Standring 2016).

## **I. Duyu Ganglionları (Kraniospinal ganglionlar)**

### **I.A. Spinal ganglion (Arka kök ganglionu)**

### **I.B. Kranial sinir ganglionları**

- Ganglion trigeminale (Ganglion gasseri, Ganglion semilunare)
- Ganglion geniculate
- Ganglion vestibulare
- Ganglion spirale
- Ganglion süperior ve ganglion inferior

## **II. Otonomik Ganglionlar**

### **II.A. Sempatik Ganglionlar**

- Ganglion paravertebrale
- Ganglion prevertebrale

### **II.B. Parasempatik Ganglionlar**

- Ganglion ciliare
- Ganglion sfenopalatin (Ganglion pterygopalatin)
- Ganglion Submandibular
- Ganglion oticum
- Boyun, toraks ve karın boşluğundaki ufak ganglionlar
- Plexus myentericus (Auerbach pleksusu)

## **2.3. Sinir Sisteminin Fonksiyonel Sınıflandırılması**

Sinir sistemi fonksiyonel olarak somatik ve otonom sinir sistemi olmak üzere iki bölümden oluşur.

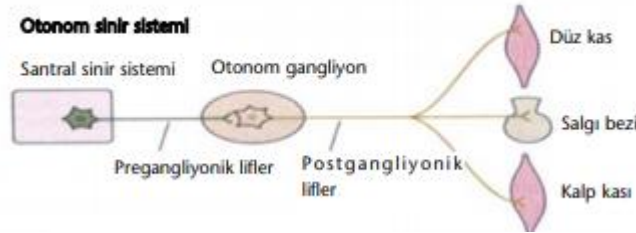
### **2.3.1. Somatik Sinir Sistemi**

Çizgili kasların inervasyonunu sağlar. Dış ortamla irtibatlı deri, ağız ve burun boşluğu mukozaları gibi vücut yapılarından bilgilerin alınmasını kontrol eden sistemdir. Afferent ve efferent sinirler olmak üzere iki kısma ayrılır. Afferent sinirler duyuyu deri, çizgili kas, eklem, tendon, dil, göz, kulaklar ve burundan alarak omurilik ve beyne taşır. Efferent sinirler, cerebrumdan başlamakta olup beyin sapına ve omuriliğe iner

### 2.3.2. Otonom Sinir Sistemi

Düz kasların, bezlerin ve bu yapılarla ilgili kan damarlarının çalışmasını ve duyuusal kontrolü sağlayan bir sistemdir. Afferent ve Efferent olarak iki kısma ayrılır. Afferent kısmı; Kalp- damar, sindirim, solunum, üriner ve üreme sistemlerinden aldığı duyuyu beyne taşır. Efferent kısmı; Otonom sinir sistemi olarak bilinmekte olup düz kasların çalışmasında görev alan motor kısımdır. Sempatik sistem ve parasempatik sistem olarak ikiye ayrılır.

Otonom sinir sistemi (OSS) isteğimiz dışında çalışan düz kaslar, kardiyak kaslar, çeşitli endokrin ve egzokrin salgı bezlerinin kontrolünü sağlayan motor nöronlardan oluşur. Pregangliyonik ve postgangliyonik olmak üzere iki nöronla bağlantı sağlayan OSS'i, iç ve dış çevredeki değişiklikler ve emosyonel faktörler büyük oranda hypothalamustan inen lifler aracılığıyla otonomik aktiviteyi etkiler. Visseral, istemsiz ve vegetatif sinir sistemi olarak da adlandırılan OSS, asetilkolin ve nöradrenalin gibi nöromediatörler yoluyla etkisini gösterir (Şekil 2.16) (Akyüz ve ark 2012; Saraçoğlu ve ark 2015).



Şekil 2. 16. Otonom Sinir Sistemi Pregangliyonik ve Postgangliyonik Liflerin İnervasyonu  
(Akyüz ,2012)

Otonom sinir sistemi hem merkezi hem de periferik sinir sisteminin anatomik yapılarını içeren karmaşık bir sistemdir. Otonom sistemi, nöral krest hücrelerinden türemekte olup spesifik nörotransmitterlere sahip otonomik fenotiplere dönüşür. Otonom sinir sistemi, yaygın afferent girdiye cevap veren merkezi nöronlar tarafından kontrol edilir. Afferent bilgi girdisinden sonra, tüm organizmanın ihtiyaçlarına uygun olarak organ sistemlerinden uygun yanıtı sağlamak için otonomik efferent aktivite başlar. Ön beyin ve beyin sapı otonom merkezleri arasındaki bağlantılar, otonom efferent bilgiyi daha yüksek zihinsel işlevlerle koordine eder (Gibbons 2019).

### **2.3.2.1. Sempatik Sinir Sistemi**

Korku, kaçma, kavga gibi acil durumlarda dehşet ve gerilim anlarında harekete geçer. Bu durumlarda kalp hızı ve atım gücünde, kan şekeri konsantrasyonu ve kan basıncında artma olur.

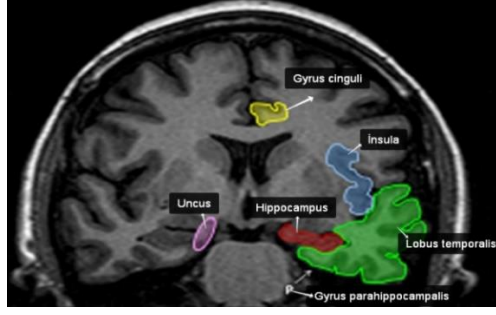
### **2.3.2.2. Parasempatik Sinir Sistemi**

Vücut enerji kaynaklarını korunmaya yönelik kalp atım hızında azalma, gastrointestinal sistemde hareketlilik gibi konservatif hareketleri kontrol eder. İstirahat ve sakinlik halinde çok aktiftir.

Enterik sinir sistemi hem parasempatik hem de sempatik girdi alır, ancak otonomik aktiviteyi düzenlemek için gastrointestinal sistem içinde kendine özgü gangliyonik pleksusa sahiptir. Gastrointestinal sistemin parasempatik kontrolünü kraniospinal sinirler (N. vagus ve S2–S4 sinirleri) sağlarken, sempatik kontrol torakolomber bölgeden sağlanır. Enterik sinir sistemi, birkaç yüz milyon hücreyi kapsayan pleksustan oluşan otonomik ganglion ağından oluşur. Enterik sinir sistemi içindeki hücrelerin sayısı, tüm omuriliğin içindeki hücre sayısına rakip olur. Enterik sinir sistemindeki başlıca pleksuslar arasında Meissner (submukozal) pleksusu, Auerbach (myenterik) pleksusu, Cajal (derin kaslı) pleksusu, mukozal pleksus ve submukozal pleksus bulunur. Enterik sinir sisteminde hem birincil hem de kotransmitter nörotransmitterleri içeren birçok nöron ile çok sayıda nörotransmitter bulunmaktadır (Gibbons 2019).

## **2.4. Limbik Sistem**

Latince sınırlanma anlamına gelen ‘limbus’ teriminden köken alan limbik lob kavramı ilk kez 1878 de Paul Broca tarafından rostral beyin sapı ve corpus callosum’un etrafını çevreleyen, koku duyusuyla ilgili bir bölge olarak tanımlanmıştır. Beyin hemisferlerinin bu bölgedeki bölümleri olan area subcallosa, gyrus cinguli ve gyrus parahippocampalis birbirleriyle bir halka oluşturacak şekilde devamlılık gösterirler. Ancak fonksiyonel bağlantıları incelendiğinde subkortikal yapılarda limbik sisteme dahil edilir. Limbik sistemin kortikal ve subkortikal yapıları Tablo 2. 2’ de gösterilmiştir. Limbik sistem anatomik lokalizasyonu bakımından neocortex ile hypothalamus arasında yerleşim gösterir (Şekil 2.17) (Erzurumlu R ve ark. 2019).

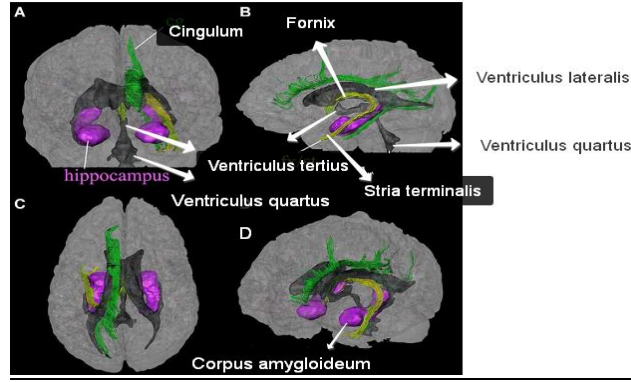


Şekil 2. 17. T1 MR Görüntüsünde Limbik Sistem Subkortikal Yapıları (Lizcano ve ark. 2011)

Limbik sistem, duygusal aktivite, hafıza ve öğrenme gibi temel psikolojik işlevlerle ilgilenen bir sinir ağıdır. Kompleks bağlantıları, anatomik ve fonksiyonel olarak diseksiyonunu her zaman zorlaştırmıştır (Strandring 2016).

Limbik sistemi oluşturan yapıların bazıları benzer fonksiyonlara sahip olmakla birlikte bazıları farklı farmakolojik ve davranışsal özelliklere sahiptir. Bu nedenle 'limbik sistem' terimi 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmasına rağmen, bu sisteme dahil edilen yapılar kaynaklara göre farklılık göstermektedir. Ortak özellikleri nedeniyle bu sistem altında incelenen başlıca yapılar formatio hippocampi, area septalis, amygdala, prefrontal korteks ve gyrus cinguli olarak sıralanabilir. Limbik sistem ile önemli bağlantılara sahip olan diğer yapılar ise hypothalamus, substantia grisea centralis (Periaquaduktal gri cevher), nucleus thalamicus anterior ve nucleus thalamicus dorsomedialis, striatum ventrale ve area striatum ventraledir. Bu yapılara ek olarak olfaktor sistem de limbik sistem yapılarıyla yakın bağlantılara sahiptir. Son zamanlarda area tegmentalis ventralis, nucleus accumbens, tuberculum olfactorium gibi dopaminerjik devrelerden oluşan ödül merkezleri mezolimbik sistem olarak sınıflandırılmaktadır (Erzurumlu ve ark. 2019).

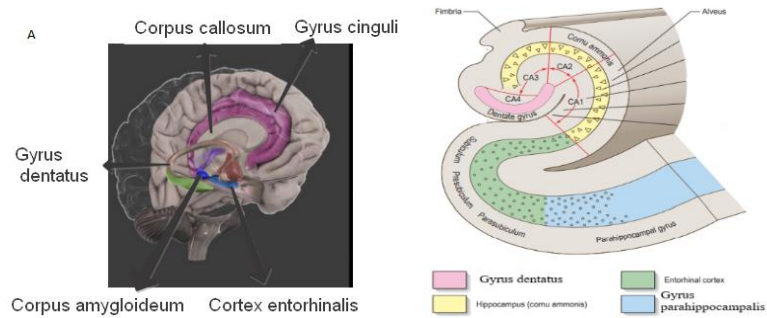
Su moleküllerinin yer değiştirmesinin yönünü takip eden, difüzyon traktografi görüntüleme tekniği beyaz cevher yollarının yeniden yapılandırılan 3 boyutlu bir tekniktir. Traktografi, sağlıklı popülasyonda beyaz cevher yollarının bireyler arası değişkenliğini inceler ve limbik sistemi içeren nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda beyaz cevher anormalliklerini semptomun şiddeti ile ilişkilendirir (Şekil.2.18) (Catani ve ark. 2013).



Şekil 2. 18. Diffuzion Tensor Görüntüsünde Anterior(A), Lateral(B), Superior (C)'dan Limbik Sistem Yolları (Mori ve Aggarwal, 2014)

Limbik sistemin fonksiyonları: Beyne ulaşan kokuyu alma, visseral ve somatik dürtülerin entegrasyonu sağlama, hayatta kalmak için yiyecek temini, yeme davranışı ve cinsel davranış da dahil olmak üzere türlerin hayatta kalması için gerekli faaliyetlerin kontrolünü sağlama, duygusal davranış, uzun süreli hafızanın korunması (Bhuiyan ve ark. 2014).

Duygu, hafıza, dikkat, beslenme ve üreme davranışlarında rol oynayan limbik sistem, hemisferin medialinde bulunan kortikal ve diensefalik yapıların çekirdeğinden oluşur. Temporal lobun medial yönündeki hippocampal oluşum limbik sistemde belirgin bir yapıdır. Hippocampal formation, temporal lobda lateral ventrikülün cornu inferioru boyunca uzanır ve hippocampus, gyrus dentatus, subiculum ve entorhinal korteks içerir. Hippocampus, 3 katmanlı bir cerebral cortex ile karakterizedir. Diğer limbik sistem ile ilgili yapılar arasında, corpus amygdaloideum ve nuclei septalis bulunur. Gyrus cinguli temel limbik kortikal alandır ve corpus callosum üzerindeki her yarım kürenin medial yüzeyinde bulunur. Limbik sistemle ilişkili yapılar prefrontal korteksin geniş alanlarına uzanır (Şekil 2.19) (White ve Seiden 2018).



Şekil 2. 19. Formatio Hippocampi'de Bulunan Yapılar (Yates, 2010)

Limbik sistemi Kortikal ve Subkortikal yapılar olmak üzere iki kısımda inceleyeceğiz.

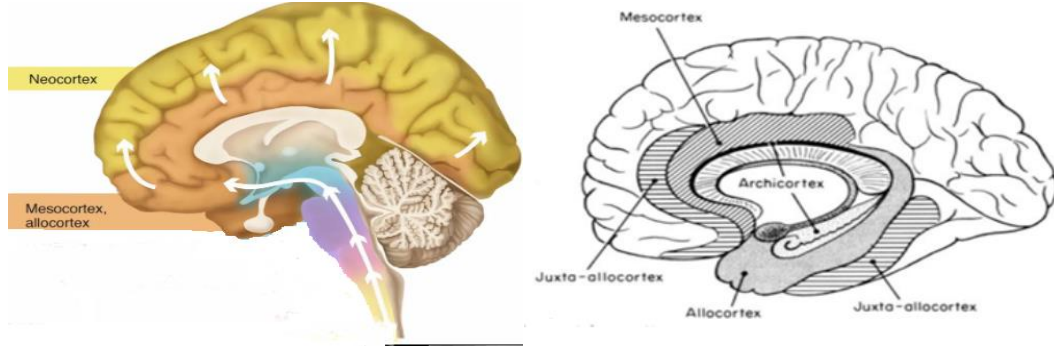
**Tablo 2. 2.** Limbik Sistem Kortikal ve Subkortikal Yapıları (Singh 2010)

<b>Kortikal yapılar</b>	<b>Subkortikal yapılar</b>
A-Limbik Lob	A- Corpus Amygdaloideum
1-Area subcallosa (Gyrus paraolfactorii, Gyrus paraterminalis)	B- Hypothalamus (Corpus mamillare)
2- Gyrus Cinguli	C- Thalamus (Nucleus Thalamicus Anterior)
3-Gyrus Parahippocampalis	D-Epithalamus (Habenula)
3- Uncus	E- Area Septalis (Septum pellucidum)
4-Sulcus Collateralis ve Sulcus Rhinalis	F- Area Olfactoria
B-Formatio Hippocampi	
1-Hippocampus (Cornu Ammonis)	
2-Gyrus Dentatus	
3-Subicular Kompleks (Subikulum, Presubiculum, Parasubiculum)	
4-Gyrus Fasciolarais	
5-İndiseum Griseum	

#### **2.4.1. Limbik Sistemin Kortikal Yapıları**

Limbik sistem eskiden koku alma ile ilişkisi nedeniyle rhinencephalon olarak adlandırılrsa da bunun sadece küçük bir kısmı aslında koku ile ilgilidir. Limbik korteks, cerebral korteksin filogenetik olarak en eski parçasıdır ve sadece üç katmandan oluşan, cerebral hemisferin hilumunu çevreleyen allocortex adı verilen ilkel bir kortikal dokudan oluşmaktadır. Allocortex ve neokorteks arasında juxta allokorteks adı verilen ikinci bir korteks halkası vardır. Üç ile altı katmandan oluşur. Hemisferin limbik

sisteme ait olmayan kısmının kortikal dokusu altı tabakadan oluşur ve insanda en gelişmiş olan neokorteks tabakasıdır (Şekil.2.20) (Singh 2010).



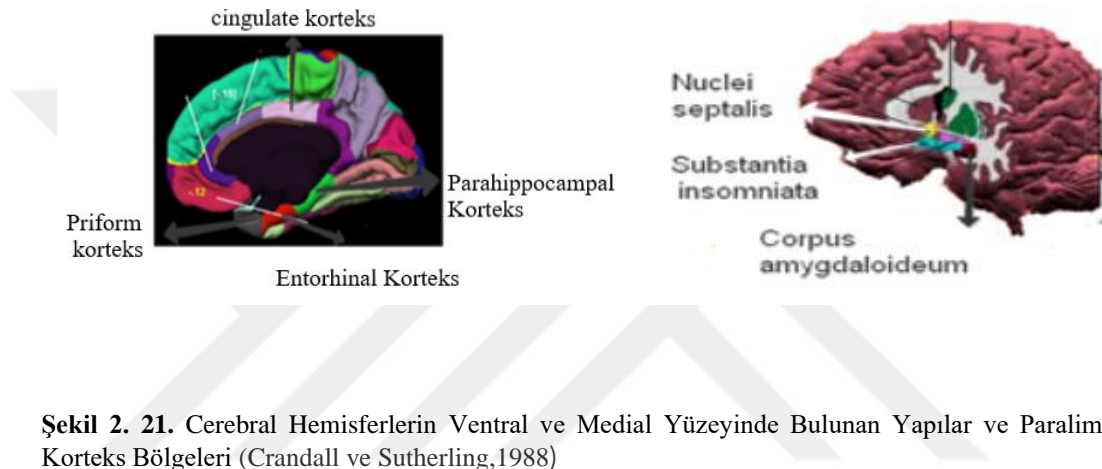
**Şekil 2. 20.** Cerebral Korteks Katmanları (Crandall ve Sutherland,1988)

Limbik lob, area subcallosa, gyrus cinguli ve gyrus parahipokampalis'in sulcus collateralis ve sulcus rhinalis'in yanı sıra formatio hippocampiden oluşur ve bunların tümü toplu olarak corpus callosum çevresinde kortikal bir çevre oluşturur. Gyrus paraterminalis ve gyrus parahipokampalis neokorteksten oluşur; Gyrus cinguli mezokorteks'ten ve formatio hippocampi ise archikorteksten oluşur. Neocortex filogenetik olarak yenidir, archicortex daha eskidir. Mezokorteks, archikorteks ve neokorteks arasında konumlandırılmış bir geçiş korteksidir (Catani ve ark. 2013).

**Tablo 2. 3.** Limbik Lob Kortikal Komponentleri (Patestas 2006)

Korteksin bölümleri	Kortikal Komponentler
Allocorteks	Archikorteks
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formatio Hippocampi</li> <li>• Gyrus Dentatus</li> <li>• Subiculum</li> </ul>
Juxtallokortes	Paleokorteks
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gyrus parahippocampalis'in priform korteksi</li> </ul>
Isokorteks	Mezokorteks
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gyrus Cinguli</li> </ul>
Isokorteks	Neokorteks
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gyrus paraterminalis</li> <li>• Gyrus parahippocampalis</li> </ul>

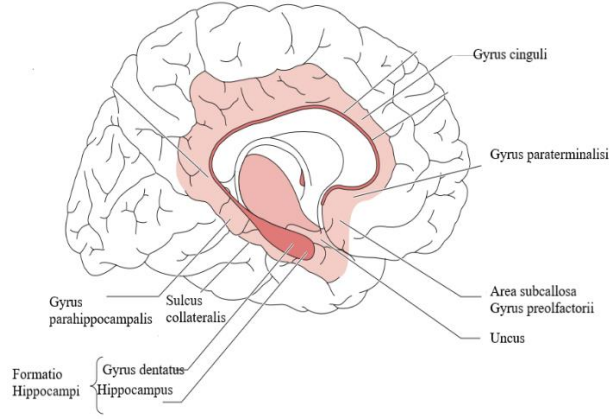
Limbik sistemin kortikal bileşenleri, limbik ve paralimbik alanlara ayrılmaktadır. Paralimbik korteks; piriform korteks (temporal lobun ucunda), entorhinal korteks, parahippokampal korteks (temporal lobun medial yüzeyinde) ve cingulate korteks (corpus callosum'un hemen üzerinde) yapılarından oluşur. Alt seviyede corpus amygdaloideum'un kortikoid alanları, substantia innominata, nuclei septalis ve nuclei olfaktorius yapıları kısmen subkortikaldir. Bu yapılar cerebral hemisferlerin ventral ve medial yüzeylerinde bulunur (Şekil 2.21) (Catani ve ark. 2013).



Şekil 2. 21. Cerebral Hemisferlerin Ventral ve Medial Yüzeyinde Bulunan Yapılar ve Paralimbik Korteks Bölgeleri (Crandall ve Sutherling,1988)

#### 2.4.1.1. Limbik Lob

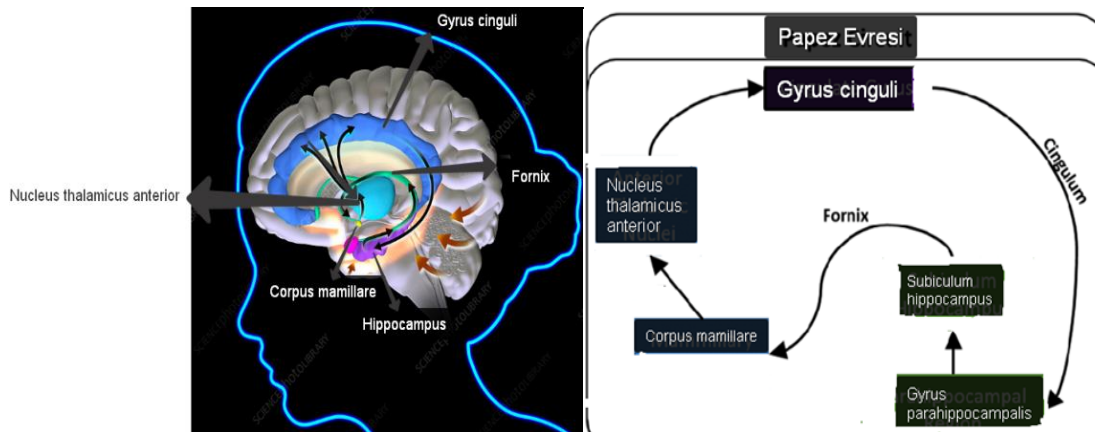
Limbik sistemin kortikal yapıları limbik lob ve formatio hippocampi olmak üzere iki temel kısımdan oluşur. Limbik lob, gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis, area subcallosa, sulcus collateralis, sulcus rhinalis ve uncus'tan (gyrus parahippocampalis'in ön kısmı) oluşur. Formatio hippocampi, hippocampus (cornu ammonis), subiculum, gyrus dentatus, gyrus fasciolaris ve indusium griseum'dan oluşur (Şekil 2.23) (Singh 2010).



Şekil 2. 22. Limbik Loba Ait Yapılar (Patestas ve Gartner, 2006; 345)

Limbik lob yapıları, beyin sapının etrafında bir halka oluşturan kortikal alanlardır. Bilincimiz dahil duygularımızın büyük ölçüde limbik lob yapılarıyla bağlantılı olduğu keşfedilmiştir (Lövlad 2014).

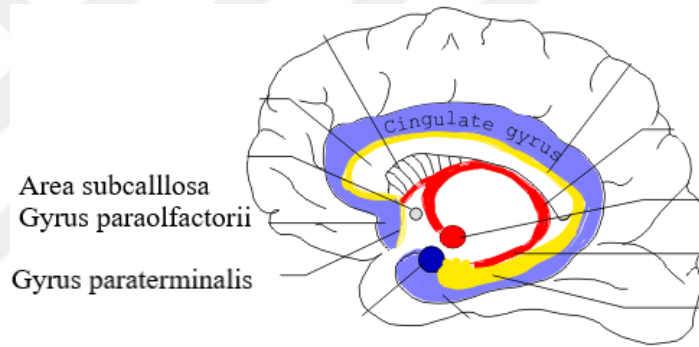
Hippocampus'un, forniks aracılığıyla corpus mamillare'ye, corpus mamillare'den tractus mamillathalamicus aracılığıyla nucleus thalamicus anterior'a, nucleus thalamicus anterior'dan gyrus cinguli'ye, gyrus cinguli'den cingulum aracılığıyla hippocampus'a geri dönen yollar şeklinde tamamlanan devreye papez evresi denir. Bu yapılar büyük ölçüde birbirine bağlıdır ve hafıza, duygular, duysal öğrenme ve davranışımızın yanı sıra motivasyon ve ödüllendirmeden de sorumludur (Şekil 2.24) (Campbell 2013).



Şekil 2. 23. Papez Evresi

#### 2.4.1.1.1. Area Subcallosa

Sulcus paraolfactoris anterior ve sulcus paraolfactoris posterior arasındaki bölge area subkallosa'dır (veya gyrus parolfaktorii). Gyrus paraterminalis area septalis'in bir kısmını oluşturmakta olup bir kısmını da area subkallosa da yer alan yapıları da içermektedir. Area subcallosa'da gyrus paraolfactoris anterior ve gyrus paraolfactoris posterior sulcus paraolfactoris anterior ile ayrılmış olup gyrus paraterminalis'in önünde yer alır. Area subcallosa anteriorıda, gyrus cinguli'yi gyrus rektusu ile birleştirir. Gyrus paraterminalis serebral hemisferin medial duvarında, gyrus parolfaktorii'in arkasında yer almakta olup lamina terminalise bakar ve sulcus olfactorius ile sınırlandırılmıştır. Gyrus paraterminalis inferiorıda, stria diagonalis (Broca'nın diyagonal bandı) ve stria olfactorius lateralis boyunca uzanır (Şekil 2.25) (Standarding 2016).



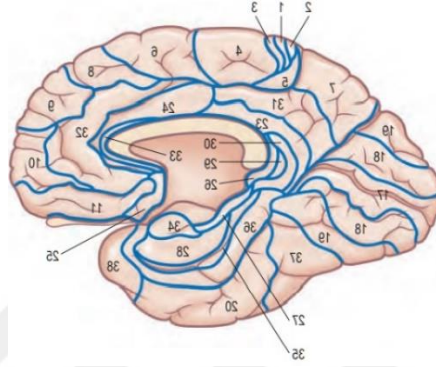
Şekil 2. 24. Limbik Lob Kortikal Yapılarından Area Subcallosa

#### 2.4.1.1.2. Gyrus Cinguli

Gyrus cinguli, beynin bir “memnuniyet merkezi” dir ve yemekten sonra veya cinsel ilişkiden sonra memnuniyet duygusu ile ilişkilidir (Singh 2010).

Gyrus cinguli, prelimbik (area 32) korteks, infralimbik (area 25) korteks, anterior cingulat korteks (area 23, 24, 32 ve 33) ve posterior cingulat korteks (retrosplenial korteks, area 29) olmak üzere birkaç bölgeye ayrılabilir. Ayrıca spesifik motor alanları içermekte olup frontal lobun neokortikal alanları ile parietal, oksipital ve temporal lobların somatosensör ve visuel assosiyasyon alanları ile geniş bağlantılara sahiptir. Gyrus cinguli'ye afferent impulslar ağırlıklı olarak hemisferin lateral yüzeyindeki neokortikal bölgelerden gelir. Gyrus cinguli içindeki projeksiyonlar gyrus

parahippokampalis'e geçer. Bu sistem sayesinde korteksin assosiasyon bölgelerinden gelen afferentler medial temporal lob ve formatio hippocampi üzerinde birleşir. Gyrus cinguli anterior, ağrı algısına ve işlenmesine aracılık eder. Gyrus cinguli anterior'un motor korteks bölgesi, ağrı sürecinde aktive olan ilk kortikal beyin bölgelerinden biridir. İnsula, gyrus cinguli anterior'un anterior ve dorsal bölgeleri ile güçlü fonksiyonel bağlantılara sahiptir (area 24 ve 32) (Şekil 2.26) (Standring 2016).

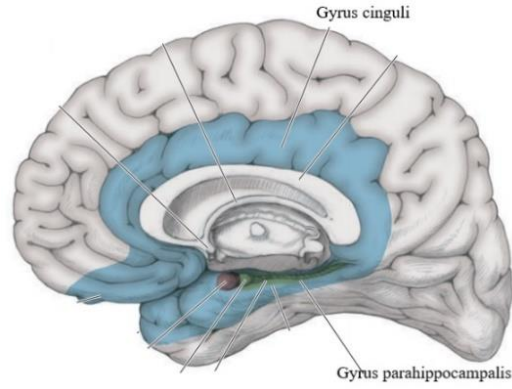


Şekil 2. 25. Brodman Alanları

#### 2.4.1.1.3. Gyrus Parahippocampalis

Gyrus parahippocampalis limbik lobun bir bölümü olup temporal lobun inferomedial yüzünün üst bölümünde yer alır (Singh 2010).

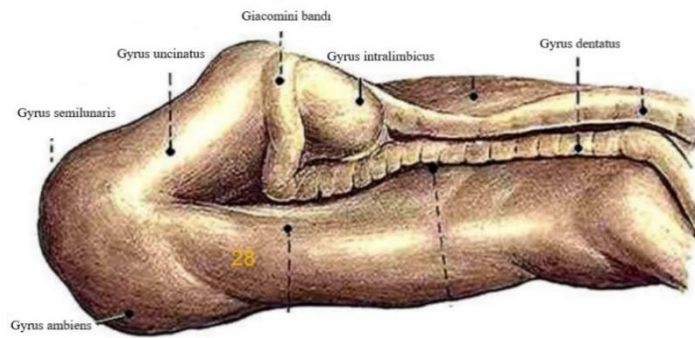
Gyrus parahippocampalis, area 27, 28 (entorinal korteks), 35, 36, 48 ve 49 'u ve temporal kortikal alanları içermekte olup entorhinal korteks ile karşılıklı bağlantılara sahiptir. Prelimbik (area 32) alan ile limbik korteks (ön, retrosplenial ve entorinal korteks) arasındaki uzantılar daha azdır. Area 24 ve 29 gyrus cinguli (area 23) ile bağlantılıdır (Şekil 2.27) (Standring 2016).



Şekil 2. 26. Limbik Sistem Komponentleri

### 2.4.1.1.3. Uncus

Uncus'un en rostral ve anterior parçası entorinal kortekse karşı gelmekte olup posteriorda, hippocampusun başını içerir ve inferiorda, gyrus parahippocampalis'ten ayrılır. Medial yüzeyde ise cisterna cruralis'e bakar. Uncus'un inferior yüzeyi, gyrus uncinatus ve gyrus intralimbicus'u barındıran Giacomini bandı ile ayrılmış sulcus uncalis içinde gizlidir. Toplu olarak bu yapılar hippocampusun başının ekstreventriküler kısmına karşılık gelmektedir. Giacomini bandı, uncusun medial tarafında kaybolan gyrus dentatus'un uç kısmına karşılık gelir. Gyrus parahippocampalis, lateralde sulcus collateralis tarafından sınırlandırılıp onu gyrus fusiformis'ten ayırır. Gyrus fusiformis daha anteriorda bazen sulcus collateralis ile beraber seyreden sulcus rhinalis tarafından ayrılır (Şekil 2.28) (Standring 2016).



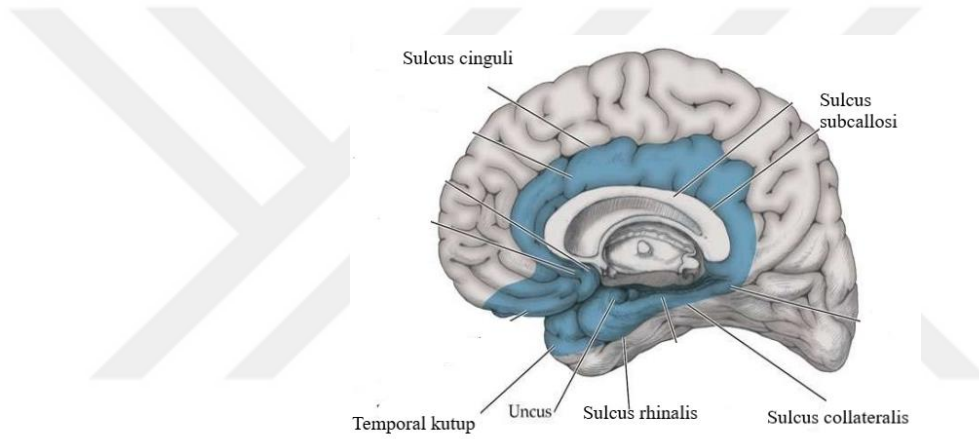
Şekil 2. 27. Sağ Hemisferin Medial Yüzünden Görünen Giacomini Bandı

Uncus, gyrus parahippocampalis'in kıvrılarak kendi üzerine oturmuş ön kısmıdır Uncus üçgendir. Tepe noktası medialde olup mezensefalik pedinkülü

çevreler. Stria olfactorius lateralis'in uzantısı olan gyrus semilunaris ve gyrus ambiens, uncus'un medial ve anterior yüzeyinde iki küçük çıkıntı oluşturur (Singh 2010).

#### 2.4.1.1.4. Sulcus Collateralis ve Sulcus Rhinalis

Sulcus collateralis, çok sayıda yan dalı olan, temporal ve oksipital yüzey boyunca uzanan derin bir sulkustur. Temporal segmenti hipokampusun lateralinde bulunup eminentia collateralis ventriculi lateralis olarak adlandırılan bir kabarıntı oluşturur. Oksipital segmenti trigonum collaterale'ye karşılık gelir. Sulcus rhinalis ise uncusu temporal kutbun geri kalanından ayırır. Sulcus subcallosi, sulcus cinguli, sulcus subparietalis, sulcus calcarinus anterior, sulcus collateralis ve sulcus rhinalis'in limbik fissürü oluşturduğu düşünülmektedir (Şekil 2.29) (Standring 2016).



Şekil 2. 28. Limbik Korteks (Limbik Asosiasyon Korteksi)

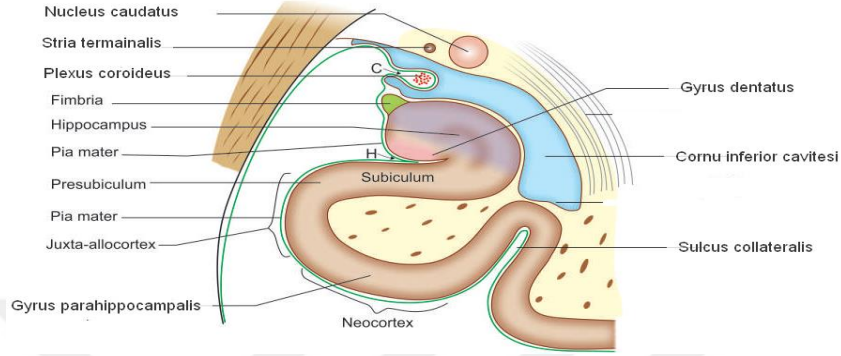
#### 2.4.1.2. Formatio Hippocampi

Formatio hippocampi, ventriculus laterlis'in cornu inferius'unda yer alır. Cortex kısmına hippocampus (cornu ammonis) denmekte olup subiculum ve gyrus parahippocampalis ile devam eder. Gyrus parahippocampalis'in öne doğru uzanan kısmına uncus denir (Bhuiyan ve ark 2014).

##### 2.4.1.2.1. Hippocampus

Hippocampus, fetal yaşam sırasında lateral ventrikülün cornu inferioru'nun tabanında bulunan cerebral korteks bölgesidir. Yetişkin beyinde lateral ventrikülün cornu inferioru'nun tabanında uzunlamasına bir yükseklik oluşturur. Hippocampus, medialde subiculum ve gyrus parahippocampalis (entorhinal cortex) ile devam

eder.'Denizati' anlamına gelen 'hippocampus'adı, coronal bölümdeki görünümünden türetilmiştir. Anteriordan bakıldığında hipokampus "C-şeklinde" ve koçboynuzuna benzemektedir. Koç kafasına sahip bir mısır tanrısına benzetilmesi nedeniyle Cornu ammonis de denmiştir (Şekil 2.30) (Singh 2010).



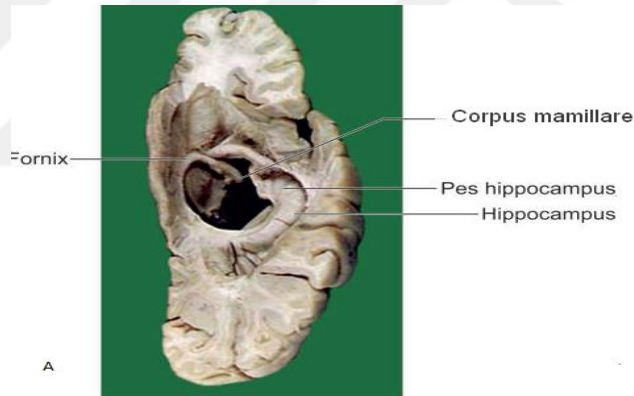
**Şekil 2. 29.** Ventriculus Lateralis (Cornu Inferior), hippocampus ve ilgili yapılar (H: Fissura Hippocampalis C: Fissura Choroidea) (Bhuiyan, 2014; 218)

Hippocampus'a gelen ve giden iki ana yol fornix ve entorhinal kortekstir (cingulate korteks yoluyla). Fornix, hippocampusu distal beyin bölgelerine bağlayan en büyük tek yoldur. Fornix'in precommissural dalları ile nuclei septalis, area preoptica, striatum ventrale, gyrus cinguli anterior ve orbital kortekse bağlanır. Fornix'in postcommissural dalları ile thalamus'un anterior çekirdekleri ve hypothalamus'un corpus mamillaresine bağlanır. Gyrus cinguli planları, papez devresi olarak adlandırılan harika bir döğüyü tamamlayarak gyrus parahippocampalisin entorhinal korteksinden geri döner. Hippocampus entorhinal korteks (subiculum yolu ile) corpus amygdaloideum ile direkt bağlantısı vardır. Bu yapılar beynin birçok alanına bağlanır. Entorhinal korteks gyrus cinguliyi planlar. Böylece hippocampus gyrus cinguliyi etkileyebilir. Gyrus cinguli sırasıyla lobus temporalis, gyri orbitales ve bulbus olfactoriusu planlar. Bu nedenle bu alanların tümü hippocampustan etkilenebilir (Yücel 2019).

Hippocampus koku alma sisteminin bir parçası olarak görülüyordu, ancak insanda koku alma duyusu ile doğrudan bağlantısı yoktur. Hippocampus, hypothalamus, nuclei septales ve gyrus cinguli ile bağlantıları yoluyla endokrin ve viseral fonksiyonları ve duygusal durumları etkileyen bütünleştirici bir merkezdir. Bir

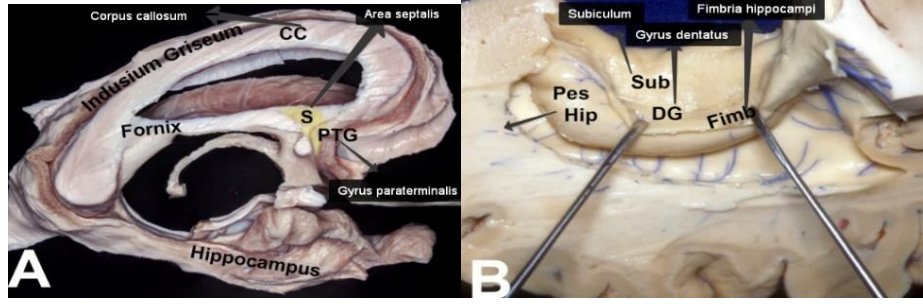
zamanlar ruhun merkezi olarak kabul edilmiştir. Uzun süreli bellek olarak her geçen gün önemi artmaktadır (Singh 2010).

Hippocampus'un anterior kısmı geniştir ve bir hayvanın pençesine benzemesi nedeniyle pes hippocampi (pes = ayak) olarak adlandırılır. Hippocampus, posterioda yavaş yavaş daralır ve corpus callosum'un splenium'un altında biter. Hippocampusün ventriküler yüzeyi alveus adı verilen ince bir beyaz lif tabakası ile kaplıdır. Alveus lifleri hippocampal korteksten meydana gelir, hippocampusun medial sınırına doğru ilerler ve burada bulunan dar bir beyaz madde şeridi ile hippocampus'un fimbrialarını oluştururlar. Filogenetik olarak, hippocampus archicortex'i temsil eder ve üç katmandan oluşur. Bunlar yüzeysel moleküler tabaka, orta piramidal hücre tabakası, derin polimorfik hücre tabakadır. Parahippokampal korteks (neokorteks) altı katmandan oluşur. Subiculum olarak bilinen bölgede, altı katmanlı neokorteksten üç katmanlı archicortex'e aşamalı geçiş vardır (Şekil 2.31) (Singh 2010).



Şekil 2. 30. Diseke Edilmiş Beyinde Hippocampus (Bhuiyan, 2014; 219)

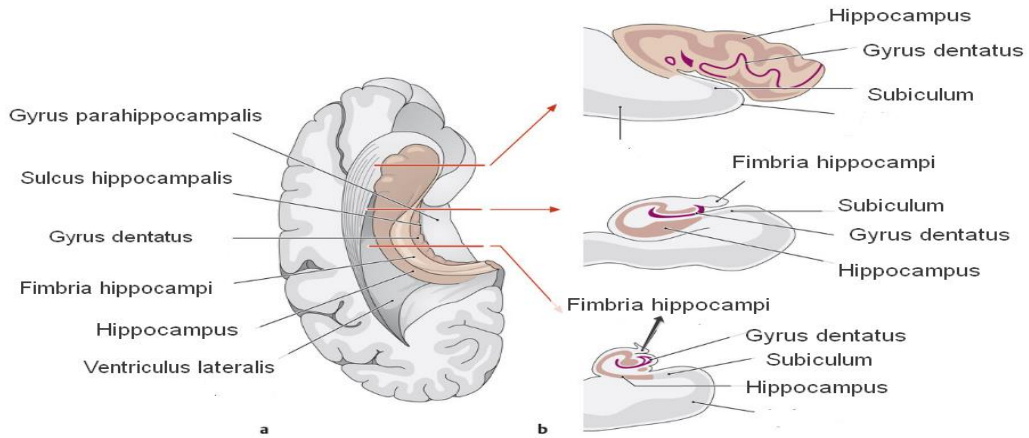
Hippocampus'un anterior ucu geniş, çentikli ve bir ayağı andırdığı için pes hippocampi olarak adlandırılır. Hippocampusün ventriküler yüzeyi, alveusu oluşturan alveus hippocampi adı verilen sinir lifi tabakası ile kaplıdır. Alveusun lifleri medial olarak geçer ve hipokampusün medial kısmının üzerinde uzanan bir lif demeti, fimbria hippocampi'yi oluşturur. Fimbria hippocampi, fornix ile devam eder (Şekil 2.32) (Bhuiyan ve ark 2014).



Şekil 2. 31. Hippocampus'un Anteriordan Görünümü (Basma ve ark. 2020)

#### 2.4.1.2.2. Gyrus Dentatus

Gyrus dentatus fimbria hippocampi ile subiculum arasında yer alır. Gyrus dentatus'a anteriordan bakıldığında, uncusun inferiorunda medial olarak uzanır, arka ucu gyrus fasciolaris (splenial gyrus) ile devam eder (Şekil 2.33) (Bhuiyan ve ark 2014).

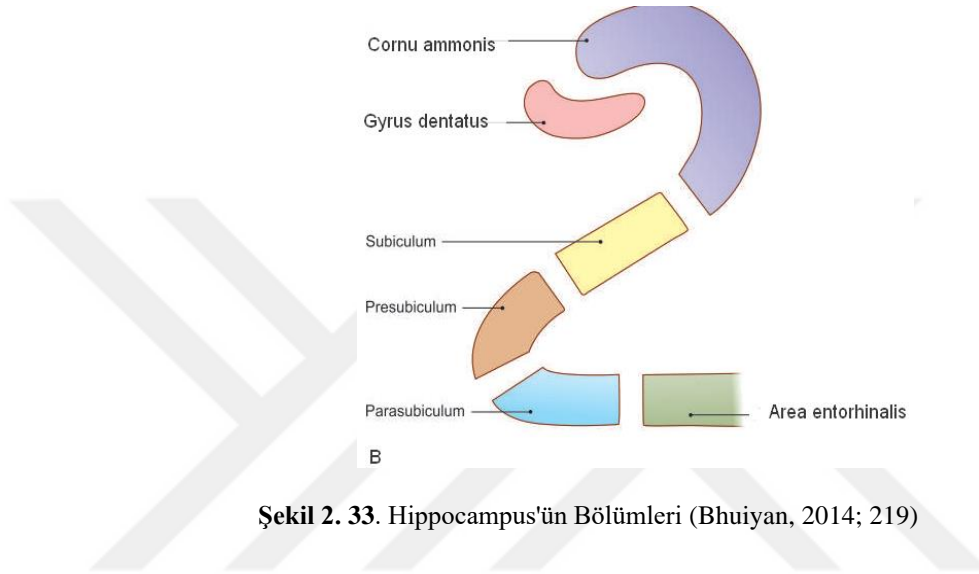


Şekil 2. 32. Hippocampus'un Superior (Sağ) ve Anteriordan (Sol) Görünümü (Horizontal Kesit)

#### 2.4.1.2.3. Subicular Kompleks

Subicular kompleks subiculum, presubiculum ve parasubiculum olmak üzere alt bölümlere ayrılmıştır. Subiculum, derin polimorfik tabaka, piramidal hücre tabakası ve subicular piramidal hücrelerin apikal dendritlerini içeren yüzeyel bir moleküler tabakadan oluşur. Subiculuma medial olarak uzanan presubiculum, yoğun olarak yüzeyel piramidal hücre tabakası içerir ve subicular kompleks ile entorhinal korteks arasındaki sınırı oluşturur (Standring 2016).

Subiculum, hippoampusun yanında üç katmanlı archicorteks bölgesidir, ancak Gyrus parahippokampalis'e yaklaştıkça aşamalı olarak daha ayrıntılı altı katmanlı neokorteks haline gelir. Subiculum, hippocampal piramidal hücreler tarafından aktarılan bilgileri alır. Hypothalamusun mamiller çekirdeklerinde ve Nucleus thalamicus anterior'da sonlanıp fornix'e katılan liflerin oluşmasını sağlar (Şekil 2.34) (Patestas 2006).

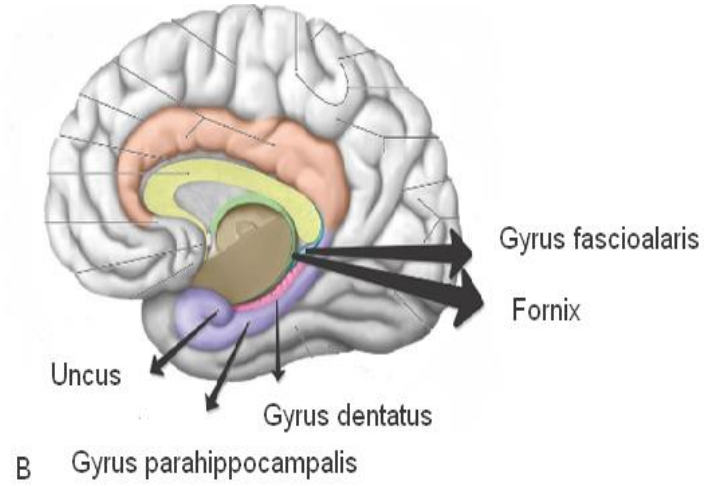


Şekil 2. 33. Hippocampus'un Bölümleri (Bhuiyan, 2014; 219)

Parasubikulunun derinliklerinde bulunan hücre katmanları, entorhinal korteksin derin katmanlarından ayırt edilemez. Formatio hippocampi'nin Nucleus septalis'e, Nucleus mamillaris medialis ve Nucleus mamillaris lateralis, nükleus acumbens, thalamus ve entorhinal kortekse gelen subkortikal uzantıların tümü, subiculum'un piramidal nöronlarından kaynaklanır. Özellikle presubikulum Nucleus thalamicus anterior complex'ine (Nucleus anteromedialis, nucleus anteroventralis ve nucleus dorsolateralis) uzanır. Subiculum, gyrus parahippokampalis ve gyrus temporalis superior'dan çok sayıda doğrudan kortikal girdi alır. (Standring 2016).

#### 2.4.1.2.4. Gyrus Fasciolaris

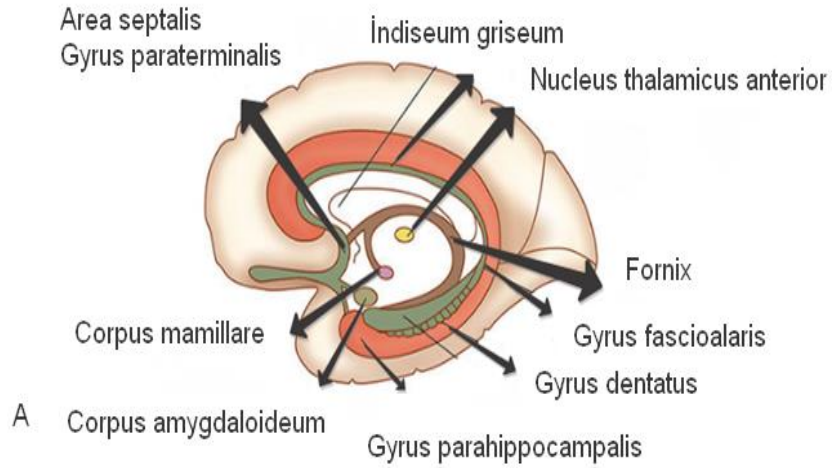
Gyrus fasciolaris corpus callosum'un üzerinde ince bir gri cevher tabakası olan indiseum griseum ile devam eder (Şekil 2.35) (Bhuiyan ve ark 2014).



Şekil 2. 34. Formatio Hippocampi'ye Ait Yapılar

#### 2.4.1.2.5. İnduseum Griseum

İndusium griseum içinde, stria longitudinalis medialis ve stria longitudinalis lateralis adı verilen iki lif demeti area septalis'e uzanır. Area septalis'te bulunan çekirdekler: Nucleus septalis dorsalis, nucleus septalis lateralis, nucleus septalis medialis, nucleus septalis fimbriialis, nucleus triangularis septi (Şekil 2.36) (Taner 2018).



Şekil 2. 35. Formatio Hippocampi

#### 2.4.2. Limbik Sistem Subkortikal Yapıları

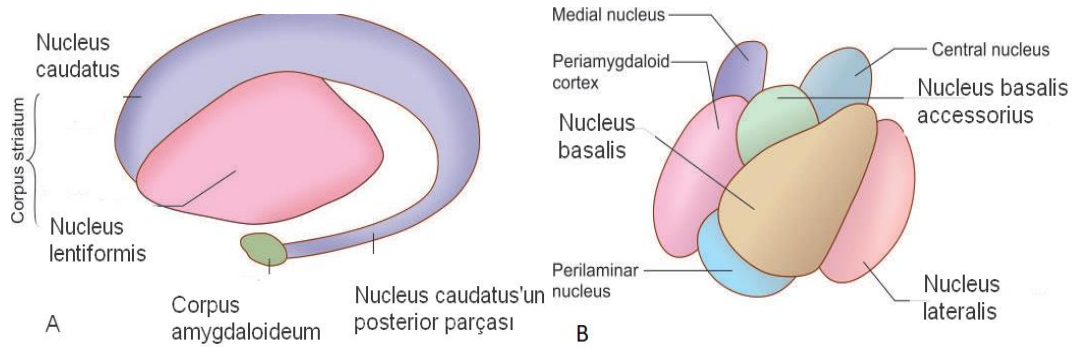
Limbik sistemin bileşenlerinin karmaşık bağlantıları onu anatomik ve fonksiyonel olarak bölümlere ayırmayı zorlaştırmıştır. Limbik sistem, duyguların işlenmesinde yer alan bir grup kortikal ve subkortikal yapıdan oluşur. Corpus

Amygdaloideum, Hypothalamus, Nucleus Thalamicus Anterior (Thalamus), Habenula (Epithalamus), Area Septalis (Septum pellucidum), Area Olfactoria subkortikal yapılarıdır.

#### 2.4.2.1. Corpus Amygdaloideum

Corpus amygdaloideum'a amigdaloide cisim veya amigdala da denir. Cerebral hemisferin temporal lobunda, polus temporalis'e yakın bir yerde uzanmaktadır. Uncusun derinliklerinde bulunur ve ventrikülüs lateralis'in cornu inferior'unun ön ucu ile komşudur. Corpus amygdaloideum, superiorde nucleus lentiformis'in ön kısmı ile komşudur. İnferiorde, gyrus semilunaris, gyrus ambiens ve gyrus uncinatus, gyrus parahipokampalis'in ön kısmı ile komşudur. Corpus amygdaloideum ile nucleus lentiformis arasındaki bölgede, içinde kolinerjik nöronların bulunduğu substriatal gri madde bölgesi vardır. Bu nöronlar Meynert'in nucleus basalis'ini oluşturur (Bhuiyan ve ark.2014).

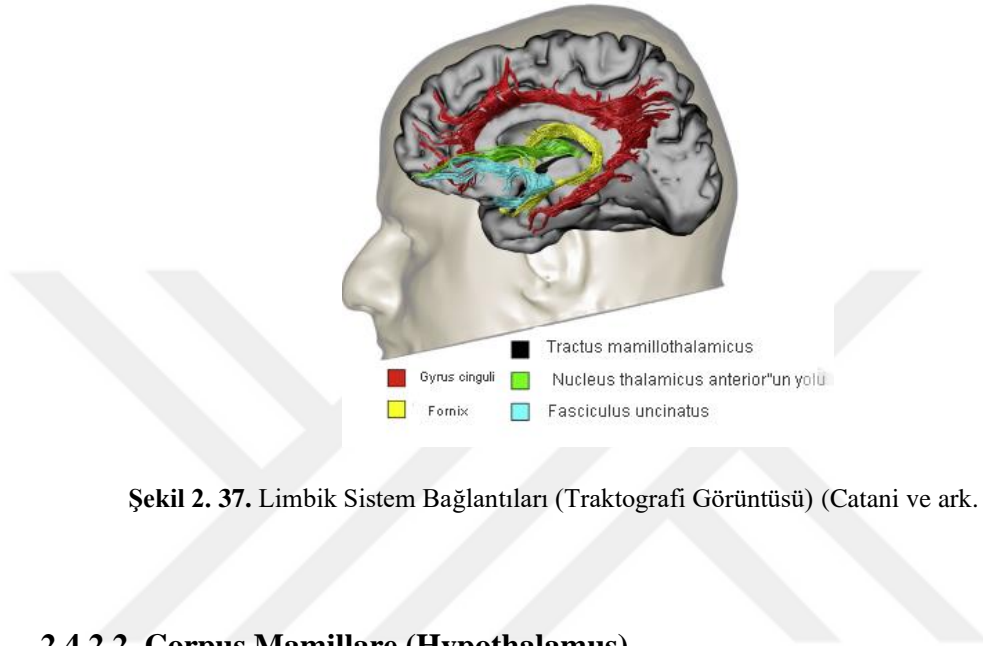
Corpus amygdaloideum'un çekirdekleri lateral, medial, basal, central, perilaminar olmak üzere beş gruptur. Bazal ve lateral çekirdeklere toplu olarak bazolateral çekirdek denir. Merkezi ve medial çekirdeklerin hücreleri stria terminalis boyunca arkaya doğru uzanır ve bu uzantı ile birlikte amigdala olarak adlandırılır. Truncus cerebri, diencephalon, corpus striatum ve kortikal bağlantıları vardır. Bu bağlantılara ve deneysel çalışmalara dayanarak, amigdalanın duysal davranışların kontrolünde ve koku girdisi aldığı için koku aracılı cinsel davranışta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 2.37) (Bhuiyan ve ark.2014).



Şekil 2. 36. Corpus Amygdaloideum'un Yapısı (A) ve Bölümleri (B) (Bhuiyan, 2014; 215)

Tractus mammillotalamicus lifleri, corpus mamillare'den meydana gelir ve çok kısa bir yoldan sonra nucleus thalamicus anterior ve nucleus thalamicus dorsalis'de

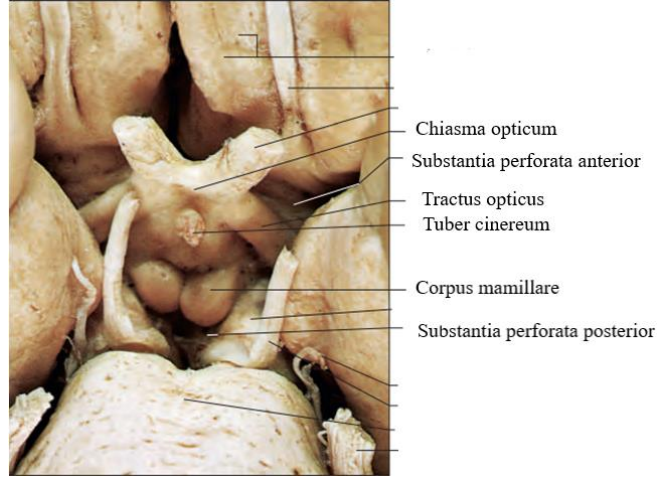
sonlanır. Ventral bir dalı, corpus mamillare'den nucleus tegmentalis'e uzanır. Nauta'nın 1958'de yapmış olduğu çalışmaya göre, mammillo-tegmental sistem, ön beyin demetinin diğer lifleri ve orta beynin medial limbik yapıları ile hypothalamus arasında visseral algıyı duygu ve davranışla ilişkilendirmek için önemli bir devre oluşturduğunu göstermiştir (Şekil 2.38) (Catani ve ark.2013).



Şekil 2. 37. Limbik Sistem Bağlantıları (Traktografi Görüntüsü) (Catani ve ark. 2013)

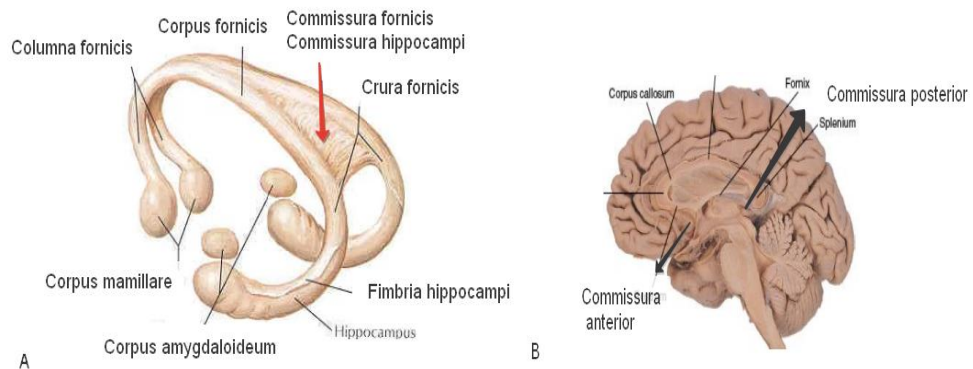
#### 2.4.2.2. Corpus Mamillare (Hypothalamus)

Hypothalamus, lamina terminalisten corpus mamillare arkasındaki dikey düzleme ve hipotalamik sulkustan üçüncü ventrikülün altındaki beyin tabanına kadar uzanır. Thalamusun altında ve subthalamusun tegmental kısmının ve tegmentum mesencephalicum'un önünde yer alır. Lateralde, subthalamusun ön kısmı, capsula interna ve tractus opticus ile sınırlanmıştır. Üçüncü ventrikül tabanındaki yapılar fossa interpedicularis ile pial yüzeye ulaşır. Önden arkaya kiazma opticum, tuber cinereum, eminentia mediana hypothalami ve corpus mamillare ve substantia perforata posterior şeklinde uzanır (Şekil 2.39) (Standring 2016).



Şekil 2. 38. Hypotalamus ve Çevresindeki Yapılar (Standring, 2016)

Fornix, hippocampus'u corpus mamillare, nucleus thalamicus anterior ve hypothalamusa bağlayan projeksiyon yoludur. Bu yola ait lifler, hippocampus'ta (subiculum ve entorhinal korteks) ortaya çıkar, fimbriadan geçer ve corpus fornixis'i oluşturmak için corpus callosum'un spleniumun'un altından geçer. Diğer fimbrial lifler medial olarak devam eder ve kontralateral hippocampus'a (commissura hippocampi) gelir. Forniks gövdesi içindeki liflerin çoğu corpus callosum gövdesinin altında commissura anterior'a doğru ilerler. Ayrıca fornix, commissura hippocampi olarak bilinen küçük bir commissural bileşene sahiptir (Şekil 2.40) (Catani ve ark.2013).



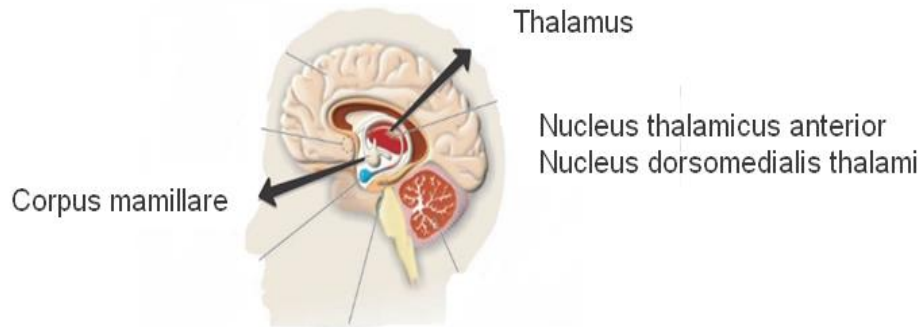
Şekil 2. 39. A) Hippocampus ve Fornix (Dorsal Kesit) B) Commissura Anterior ve Posterior (Sagittal Kesit)

### 2.4.2.3. Thalamus (Nucleus Thalamicus Anterior)

Limbik lob, amigdala, septum, stria terminalis, nucleus accumbens, bazal ön beyin ile bağlantılı bölgeler, hypothalamus, limbik korteks ve limbik thalamus gibi yapıları içerir. Bu yapılar limbik sistemin genel olarak kabul edilen yapılarıdır. Limbik yapıların birçoğu büyük lif demetleri (örneğin, fornix, stria medullaris, stria terminalis, tractus mamillothalamicus) ile birbirine bağlıdır. Beyin hakkında daha fazla bilgi edindikçe, limbik sistem şüphesiz genişlemeye devam edecektir. Bu özellikle limbik thalamus için geçerli olabilir (Robert ve ark. 2015).

Thalamus çekirdeklerinin mevcut sınıflandırılmasında, çekirdekler sensorimotor ve limbik alanda karakterize edilir, böylece sensorimotor ve limbik alan birbirine bağlanır. Sensorimotor veya limbik fonksiyonlara katılım derecesine göre Sensorimotor çekirdekler thalamusun limbik bölgelerinden ayrılır (Robert ve ark. 2015).

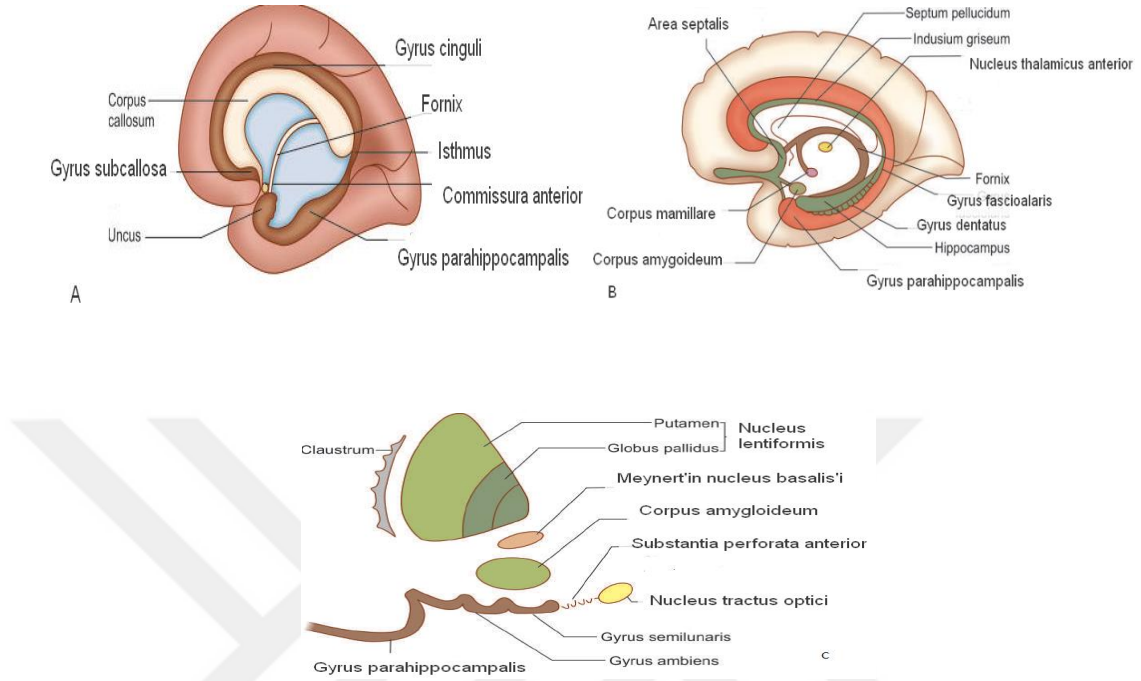
Nucleus thalamicus anterior ve nucleus dorsomedialis thalami çekirdekleri limbik sistemin bir parçasıdır ve bu çekirdekler subkortikal çekirdeklerden korteksin limbik kısımlarına (gyrus cinguli ve prefrontal kortekse) bilgi aktarır. Limbik lob, nucleus thalamicus anterior ve nucleus dorsomedialis thalami ile thalamik yapılara bağlanırken hypothalamus, corpus mamillare ile hipotalamik yapılara bağlanır (Şekil 2.41) (Hendelman ve ark. 2015; White ve Seiden 2018).



Şekil 2. 40. Limbik Sistem'in Thalamik ve Hypotalamik Yapılarla Bağlantıları

Anatomik ve fonksiyonel olarak karmaşık yapısı olan hypothalamus, davranışı düzenlemek için etkileşime giren çok sayıda çekirdek ve bölge ile karakterizedir. Özellikle son on yılda yapılan fonksiyonel çalışmalar, hypothalamusun, her biri belirli bir temel yaşamın kontrolündeki önemi nedeniyle, yüzlerce hatta binlerce işlevsel

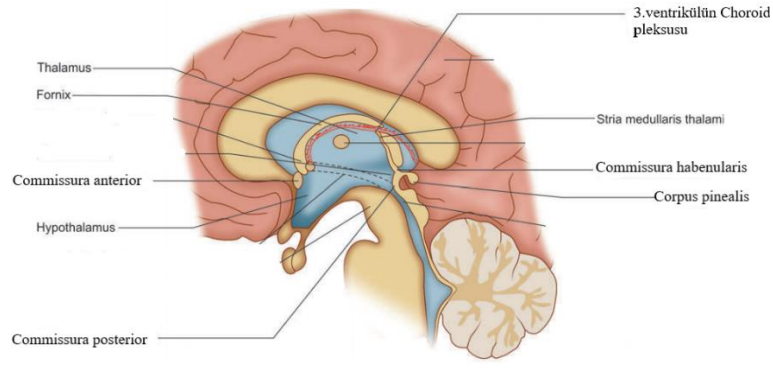
olarak farklı nöron ve devreyi barındırabileceğini düşündürmüştür (Şekil 2.42) (Hendelman ve ark. 2015; White ve Seiden 2018).



**Şekil 2. 41.** A) Limbik Lob'a Ait Yapılar (Sagittal Kesit) B) Formatio Hippocampi'ye ait Yapılar (Sagittal Kesit) C) Corpus Amygdaloideum'un İlişkili Olduğu Bölümler (Koronal Kesit) (Bhuiyan, 2014; 21)

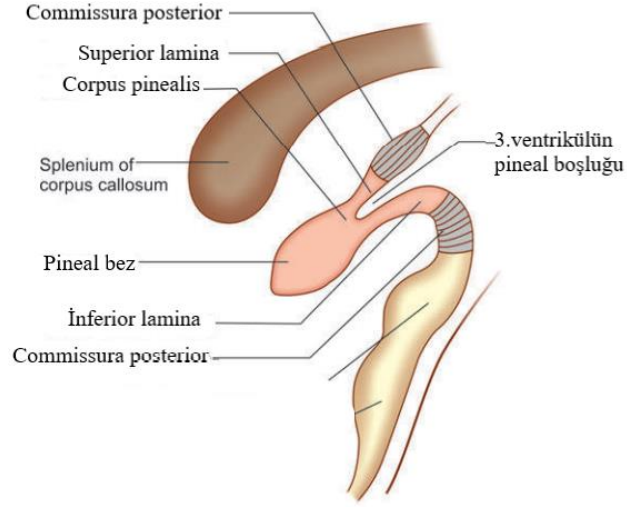
#### 2.4.2.4. Habenula (Epithalamus)

Epithalamus, habenula, pretektum ve corpus pinealis de dahil olmak üzere birkaç küçük çekirdekten oluşur. Diensefalonun lateral duvarlarının bitişik bölgeleri ve diaencephalon'un kaudal kısmı ile birlikte gelişir. Erken bir dönemde, lateral duvardaki epithalamus düz bir elipsoid kitle olarak üçüncü ventriküle uzanmakta olup (dorsal) thalamustan daha büyüktür ve ondan bir epithalamik sulkus ile ayrılır. Sonraki aylarda thalamusun büyümesi epithalamusun büyümesini hızla aşar ve araya giren sulkus yok olur. Bu nedenle epithalamik kökenli yapılar topografik olarak nispeten küçüktür (Şekil 2.43) (Patestas 2006).



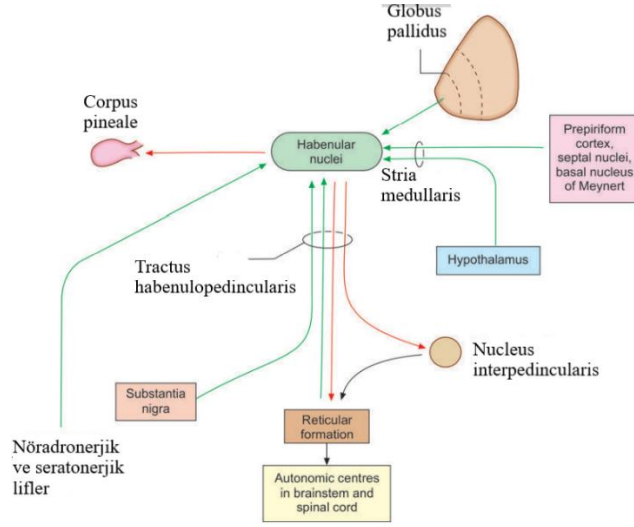
**Şekil 2. 42.** Thalamus, Hypothalamus ve Epithalamus (Medial Sagittal Kesit)

Corpus pinealis, nuclei habenularis (Nucleus habenularis medialis ve lateralis), stria medullaris thalami (stria habenularis), commissura posterior epithalamusta bulunan yapılardır. Corpus pinealis (veya epifiz bezi), beynin üçüncü ventrikülünün arka duvarı ile bitişik küçük bir piriform yapıdır. Uzun zamandır işlevsel önemi olmayan, artık bir yapı olarak görülüyordu. Artık önemli ölçüde önemli bir endokrin bez olduğu bilinmektedir. Corpus pinealis, pinealosit adı verilen hücrelerden oluşur. Pinealositler, yapı olarak astrositlere benzeyen nöroglial hücreler tarafından birbirinden ayrılır. Corpus pinealis'in üçüncü ventrikülün arka duvarına bağlanması iki laminası olan bir gövde vasıtasıyla sağlanır. Süperior laminada commissura habenularis'in lifleri ve inferior laminada commissura posterior'un lifleri transvers olarak uzanır. Corpus pinealis kimyasal olarak indolaminler veya polipeptitler gibi hormonlar üretir. Bu hormonlar, hipofiz, tiroid, paratroidler, adrenaller ve gonadlar dahil olmak üzere birçok endokrin organ üzerinde önemli bir düzenleyici etkiye sahiptir. Corpus pinealis hormonları hipofize hem kan hem de beyin omurilik sıvısı yoluyla ulaşır. Corpus pinealis'in bazı aktiviteleri (örneğin, melatonin hormonu salgılanması), hayvanın ışığa maruz kalmasından güçlü bir şekilde etkilenmiş gibi görünen belirgin bir sirkadiyen ritim gösterir. Corpus pinealis'in aktivitesi karanlıkta daha fazladır (Şekil 2.44) (Bhuiyan 2014).



**Şekil 2. 43.** Corpus Pinealis (Epifiz Bezi)

Nuclei Habenularis (medial ve lateral), üçüncü ventrikül duvarındaki trigonum habenulare adı verilen üçgen ile ilişkili olarak konumlanmıştır. Trigon thalamusun dorsomedial kısmıyla ilişkilidir. Thalamus, pulvinar thalaminin medialinde olup sulkus habenulare ile ayrılır. Colliculus superior trigonunun hemen arkasında ve altında bulunur. İki tarafın Nuclei habenularisleri commissura habenularis'i oluşturan liflerle birbirine bağlanır. Bu çekirdekler koku alma ve iç organ yollarındaki hücre istasyonları olarak kabul edilmiş ancak işlevleri anlaşılamamıştır. Nuclei habenularis limbik sisteme dahil olan çeşitli alanlardan afferentler alır. Bu liflerin çoğu stria medullaris thalamiden geçer. Orta beyin tegmentumundan yükselen lifler habenülopedunküler yol boyunca ilerleyen yükselen noradrenerjik ve serotonerjik demetler yoluyla habenüler çekirdeklere ulaşır. Habenüler çekirdeklerden gelen efferentler habenülopineal sistem yoluyla corpus pineale'ye ulaşır. Bu çekirdeklerden gelen efferentler fasciculus retroflexus olarak da adlandırılan habenülopeduncular yol boyunca ilerler ve Nucleus interpeduncularis'e ulaşır. Nuclei habenularis çeşitli viseral ve endokrin fonksiyonlarla ilgili nöronları etkiler. Uykunun kontrolüne ve sıcaklık düzenlemesine yardımcı olabildikleri düşünülmektedir (Şekil 2.45) (Bhuiyan 2014).

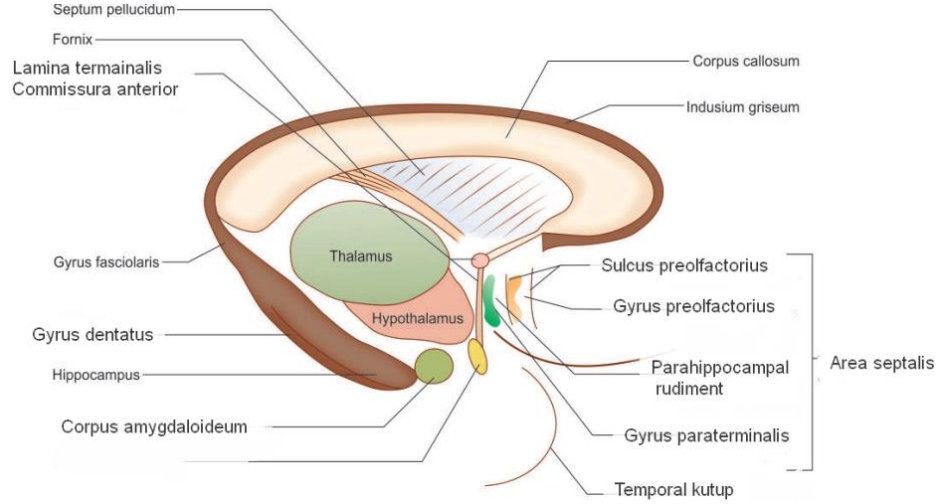


Şekil 2. 44. Nuclei Habenularis'in Bağlantıları

Stria medullaris thalami, taenia talamini (thalamusun medial ve superior yüzeylerinin birleşme yeri) derinliklerinde uzanan bir lif demetidir. Nuclei Habenularis'e gelen birçok afferent stria medullaris thalamiden geçer. Stria medullaris thalami'nin bazı lifleri karşı tarafın habenüler çekirdeklerine ulaşmak için corpus pineale'nin superior laminasında çapraz yapar. Bu lifler commissura habenularis'i oluşturur. Stria medullaris'in liflerinde asetilkolin, noradrenalin, serotonin ve gama-aminobütirik asit gibi birkaç nöromediatör bulunmaktadır (Bhuiyan 2014).

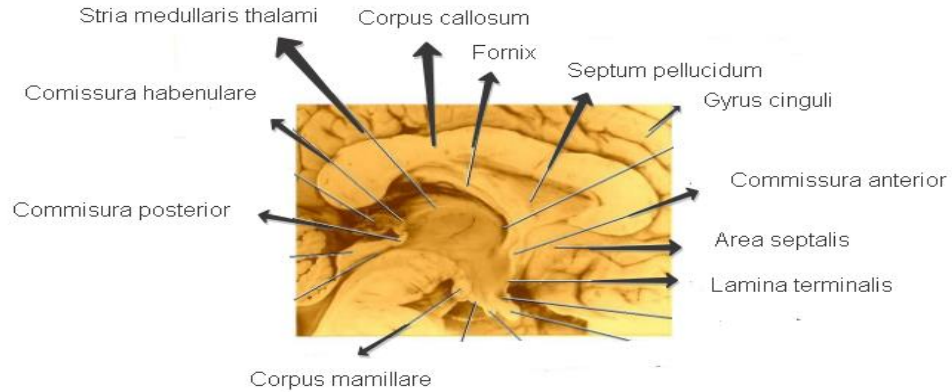
#### 2.4.2.5. Area Septalis

Area septalis, lamina terminalis ve commissura anterior'un önünde bulunan substantia grisea'dan oluşan alandır. Bu bölgede cerebral cortex, sulcus paraolfactorius anterior ve posterior adı verilen iki küçük vertikal sulcus içerir. Lamina terminalis ile sulcus paraolfactorius posterior arasındaki bölge gyrus paraterminalistir. Bu bölgenin sulcus paraolfactorius posterior ile bitişik ön kısmına prehippocampal rudiment adı verilir. Sulcus preolfactorius anterior ve sulcus preolfactorius posterior arasındaki bölgeye area subcallosa (gyrus paraolfactorius) adı verilir. Gyrus paraterminalis (prehippokampal rudiment boyunca) septal bölgenin bir parçasını oluşturan bölgenin korteksine, area septalis denir (Şekil 2.46) (Bhuiyan ve ark.2014).



**Şekil 2. 45.** Formatio Hippocampi ve İlişkili Olduğu Yapılar (Bhuiyan, 2014; 218)

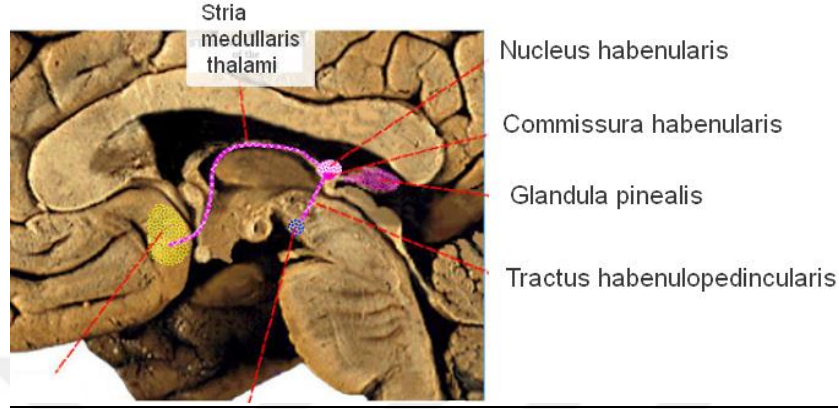
Filogenetik olarak area septalis, septum precommissuralis ve septum supracommissuralis'e ayrılır. Area septalis septum precommissuralistir. Septum supracommissuralis septum pellucidum ile temsil edilir (Şekil 2.47) (Bhuiyan ve ark.2014).



**Şekil 2. 46.** Stria Medullaris Thalami (Sagittal Kesit)

Area septalis, septal çekirdeklerden ağırlıklı olarak afferent bağlantılar alır. Area septalis, stria olfactoria medialis aracılığıyla tractus olfactorius'a, stria terminalis aracılığıyla amygdala'ya, fornix aracılığıyla hippocampus'a bağlanır. Septal çekirdekler; nucleus septalis dorsalis, nucleus septalis ventralis, nucleus septalis medialis ve nucleus septalis caudalis'e ayrılır. Area septalis, inferiorda stria olfactoria medialis, superiorda indusium griseum ile devam eder. Septal çekirdekler, substantia

perforata anterior ile bağlantılıdır ve stria medullaris thalami (stria habenularis) aracılığıyla nuclei habenularis'e efferent lifler gönderir (Şekil 2.48) (Bhuiyan ve ark.2014).



Şekil 2. 47. Nuclei Habenularis (Sagittal Kesit)

Nuclei septales ön beynin kolinerjik nöronlar içeren alanlarından biridir ve kolinerjik projeksiyonlarını hypothalamus, amygdala, hippocampus ve frontal kortikal alanlara gönderir. Nuclei septales'in insanlardaki klinik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu bölgede sonlanan dopaminerjik projeksiyonlar ve nucleus accumbens'in bilinen işlevlerinden ötürü ödüllendirme ve memnun hissetme duygu durumunda rol aldığı düşünülmektedir. Area septalis'in elektriksel uyarılması seksüel duygulara ve orgazma neden olur. Öte yandan deney hayvanlarında area septalis'de hasar oluşması aşırı derecede uyarılma ve agresif davranışlarla karakterize septal öfke sendromuna yol açar. Sıçanlarda area septalis'in uyarılması ACTH salınımı ve adrenal bez aktivitesini baskılar, tam tersine lezyonları da ACTH salınımını artırır (Erzurumlu R ve ark. 2019).

#### 2.4.2.6. Area olfactoria

Area olfactoria, piriform korteks, periamigdaloid korteks, tuberculum olfactorium ve corpus amygloideum'u içerir. Primer olfaktor korteks duyuusal sistemler arasında benzersizdir, çünkü talamik bir aktarım olmadan sekonder duyuusal nöronlardan doğrudan girdi alır. Bulbus olfactorius'un mitral ve kümelenmiş hücreleri, tractus olfactorius'un stria olfactorius lateralis'i aracılığıyla primer koku alma korteksine ulaşır. Primer olfaktor korteks, temporal lobun medial anterior ucunda

bulunan piriform korteks ve periamigdaloid korteksten oluşur. Piriform korteks, bazı insan dışı türlerde armut şeklinden dolayı adlandırılmıştır (pirus Latince "armut" anlamına gelir). Periamigdaloid korteks, corpus amydoideumda rostral ve dorsal küçük bir bölgedir. Primer olfactor korteks tractus olfactorius'un lifleri corpus amydaloideum'un kortikomedial çekirdeğine ve az sayıda lif gönderiri ve substantia perforata anteriorda bulunan bulunan tuberculum olfactorium'a uzanır. Primer olfactor korteks, birkaç sekonder olfactor area 'ya uzanır. Anterior entorhinal korteks, piriform korteksten uzantılar alır. Entorhinal korteksin hafızadaki rolü göz önüne alındığında bu uzantı kokuların ara sıra canlı anıları uyandırma yeteneği ile açıklayabilir. Piriform korteks, entorinal korteks veya thalamusun mediodorsal çekirdeği aracılığıyla hem doğrudan hem de dolaylı olarak orbitofrontal olfactor alana uzanır. Maymunlarda, orbitofrontal olfactor alanların lezyonları, kokuları ayırmada eksikliklere neden olur. İlginçtir ki, piriform korteksten formatio hippocampi'ye doğrudan bir uzantı yoktur ve formatio hippocampi'nin koku alma işleminde önemli bir rolü olduğu görülmemektedir (Standring 2016).

## 2.5. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), dil yetenekleri, praxis, yüzleri tanıma ve isimleri hatırlama yeteneği kaybı, hafıza kaybı, muhakeme ve duygusal istikrar kaybı, kişilik değişiklikleri, ilerleyici ve artan nöron kaybı, yaygın nöronal ağ yıkımı, belirgin hipokampal atrofi varlığı ile birlikte nörodejenerasyon ve biliş kaybı ile ortaya çıkmaktadır. Yanısıra görsel-mekansal anormallikler, yer-yön bulma güçlükleri, yürüme sorunları gibi diğer bilişsel işlev bozukluklar da eşlik etmektedir. Bu bilişsel bozukluklar günlük yaşam aktivitelerini daha fazla etkilemektedir. Bunama ve davranışsal psikolojik semptomlarının çoğu genellikle hastalık seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. AH en yaygın demans türüdür ve demans vakalarının %60-70'ini oluşturmaktadır (Trevisan ve ark. 2019, Huang ve ark. 2020).

Alzheimer hastalığı (AH), amiloid peptitlerin (A $\beta$ ) hücre dışı birikimi ve hiperfosforile Tau proteinlerinin (hp-Tau) hücre içi agregasyonu ile karakterizedir. A $\beta$  peptidleri, farklı hücre dışı birikime sahipken, hp-Tau nörofibriller dolanmaya yol açmaktadır. Tau ve A $\beta$  patolojilerinin ilerlemesini, zamanlamalarını ve ilişkilerini analiz etmek için insan beynindeki subikülo-forniko-mamiller sistem incelenmiş olup

corpus mamillare de A $\beta$  birikintileri karmaşık düğümler, nörofibriler yumaklar ve hayalet düğümler gözlenmiştir (Thierry ve ark. 2019).

Demans, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneklerinin kaybına neden olan bellek, dil, yürütücü ve görsel-işitsel fonksiyon, kişilik ve davranış dahil olmak üzere iki veya daha fazla bilişsel alanda aşamalı düşüş ile karakterize klinik bir sendromdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde inme ve kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan genel ölüm oranı azalmasına rağmen, AH ile ilişkili ölümlerin oranı artmakta ve 2000 ile 2014 yılları arasında %89 artmıştır. AH ile ilgili sağlık hizmetleri için doğrudan ve dolaylı maliyetler yıllık yaklaşık 500 milyar dolar olarak tahmin ediliyor. AH'nin kesin tanısı beyin dokusunun ölüm sonrası değerlendirilmesini gerektiriyordu, ancak BOS ve pozitron emisyon tomografisi (PET) biyobelirteçleri birkaç yeni klinik kriterle birlikte yaşayan hastalarda tanıya yardımcı olabilir. Herhangi bir AH demansı evresi olan hastalar için kolinesteraz inhibitörleri ve orta şiddetli AH demansı olan kişiler için memantin mevcut tedaviler arasında bulunur. Bu ilaçların, hastalığın seyri sırasında uygun zamanda reçete edildiğinde hem hasta hem de bakıcı için yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir; ancak, hastalığın seyrini veya düşüş oranını değiştirmezler. Klinik araştırmalar, bu tedavilerin bu hastalık ile ilişkili ilerleyici bilişsel gerilemeyi azaltacağı beklentisiyle AH'deki ayırt edici patolojinin daha kesin tedavisine doğru ilerlemektedir (Weller ve Budson 2019).

AH patogenezini anlama ve etkili terapiler tasarlama alanında araştırma alanı çok geniştir. AH oldukça karmaşık ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Küresel demans vakalarının önde gelen nedenlerinden biridir. Yalnızca ABD'de yaklaşık 5,3 milyon Amerikalı AH'na sahiptir ve bunların 5,1 milyonu 65 yaş ve üstü ve 200,000 genç başlangıçlı AH'dir. ADH'nı bildirilen histopatolojik özellikleri, hiperfosforillenmiş mikrotübül ile ilişkili A $\beta$  plaklarının hücre dışı agregatları ve nörofibriler düğümlerin (NFT) hücre içi kümelenmeleridir. A $\beta$  plakları başlangıçta beynin bazal, temporal ve orbitofrontal neokorteks bölgelerinde gelişir ve daha sonraki aşamalarda neokorteks, hippocampus, amigdala, diencephalon ve bazal gangliyonlar boyunca ilerler. Kritik durumlarda, a $\beta$  mezensefalon, alt beyin sapı ve serebellar korteks boyunca da bulunur. Kritik aşamada hippocampus ve neokortekse yayılır. A $\beta$  ve NFT'ler hastalığın ilerlemesinde ana etkenler olarak kabul edilir ve bu inceleme AH'nin ilerlemesi ile ilişkili neden, patogenez ve faktörlere odaklanır (Tiwari ve ark 2019).

Hayvan çalışmaları, merkezi sinir sisteminin (MSS) hypothalamustan nöral ve nörohumoral kollar aracılığıyla kemiğin yeniden şekillenmesini doğrudan düzenlediğine dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Nöral kol, leptinin aracılık ettiği artan sempatik sinir sistemi çıkışı yoluyla kemiğin yeniden şekillenmesinin hypothalamik kontrolünü içermektedir. Nörohümorale kol, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi ön hipofiz hormonlarının hypothalamik kontrolünü içermektedir. Erken evre AH'de düşük kemik yoğunluğunun düşük hypothalamus hacimleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. AH ile ilişkili hypothalamik yapısal değişikliğin, kemiğin yeniden şekillenmesinin nöral ve nörohumoral düzenleyici sistemleri değiştirdiği ve kemik kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Hypothalamik atrofi ile kemik kaybı arasında orta derecede ilişki gözlemlenmiştir. Hypothalamustaki atrofi AH grubunda leptin artışı ile ilişkilendirilmiştir (Luskotova ve ark.2019).

AH patolojisi, nöropatolojik olarak doğrulanmış Lewy vücut demansı olan hastaların %80'ine kadar alfa-sinüklein birikintileri ile birlikte ortaya çıkmaktadır. AH'li hastaların %60'ında bazı Lewy cisimcikli sinükleinopati görülmektedir. Amygdalada Lewy cisimcikli AH farklı bir AH türü olarak bulunmuştur. Son çalışmalar saf, komorbid ve sinükleinopatili AH hastaların klinik özelliklerinde fark tespit etmiştir. Bu hastalar daha şiddetli motor bozukluğa ve görsel mekansal fonksiyon testlerinde daha düşük puanlara sahiptir ve ayrıca depresyona karşı daha yüksek bir eğilime sahiptir (Matej ve ark 2019).

Anksiyolitiklerin benzodiazepin sınıfının kronik kullanımdan sonra AH 'na yatkın olunabileceği hatta AH'na neden olabileceği endişesi artmaktadır. Diğer sedatif-hipnotik ilaçlar gibi tüm benzodiazepinlerin hafıza fonksiyonlarına müdahale edebileceği bilinmektedir. Klinik deneyimin yanı sıra retrospektif bir meta-analiz çalışması, herhangi bir hafıza bozukluğunun benzodiazepinler kesildiğinde genellikle hafif ve büyük ölçüde geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir (Salzman 2020).

### **2.5.1. Tarihçe**

Yirminci yüzyılın çoğunda, biliş ve unutkanlığa odaklanma, "senil demans" ın ağırlıklı olarak kan damarlarındaki arteriyosklerotik değişikliklerin sonucu olduğu fikriyle eşleştirilirken, AH nadir görülen erken başlangıçlı hastalık formu olarak kabul edilmekteydi. AH'nın keşfi, spesifik histopatolojik değişikliklerin (senil plaklar ve

nörofibriler düğümler) ortaya çıkarılması ve bunların bu patolojiyle bağlanması açısından önemlidir (Leibing 2020; Vatanabe ve ark. 2020).

Psikiyatrist ve nöropatolog olan Alois Alzheimer, Frankfurt'ta çalıştığı hastaneye bellek bozukluğu ve paranoya şikayetleri dolayısıyla başvuran Auguste Deter isimli hasta ile özellikle ilgilenmiştir. Alzheimer, Auguste Deter'in otopsisinde beyinde histolojik değişiklikler olduğunu tespit etmiştir. Alzheimer bu histolojik değişiklikleri amiloid plak ve nörofibril yumaklar olarak tanımlamış ve olgu raporu yazmıştır (Büyükmert 2018).

Alman psikiyatrist ve nöropatolog Alois Alzheimer, 1901 yılında Frankfurt Psikiyatri Hastanesine başvuran 50 yaşındaki bir kadın olan Auguste D.'nin hafıza bozuklukları, paranoya ve ilerleyici hafıza karışıklığından muzdarip olan semptomlarından etkilenmiştir. Ölümünden ve otopsisinden sonra Alzheimer, beyinde amiloid plaklar ve nörofibriller düğümler olarak bilinen histolojik değişiklikleri tanımlamıştır. Vaka raporu birkaç yıl sonra bir psikiyatri ders kitabında yayınlanmış ve bu hastalık daha sonra AH olarak adlandırılmıştır (Grontvedt ve ark 2018).

## **2.5.2. Epidemiyoloji**

AH, hafıza kaybına, bilişsel eksikliklere ve davranış değişikliklerine neden olan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AD'nin ayırt edici fizyopatolojik özellikleri arasında  $\beta$ -amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar ve ilerleyici bir biliş bozukluğuna yol açan metabolik süreçlerin bozulmasına neden olan nöronal lezyonlar yer almaktadır. AH tüm demans vakalarının %60-80'ini temsil eder ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde tahmini genel prevalansı %4,4'tür. İlerleyen yaşla birlikte prevalans artar (65-74 yıl için %0,97, 75-84 yıl için %7,7 ve  $\geq 85$  yıl için %22,5) ve ileri yaştaki kadınlarda AH görülme prevalansı anlamlı olarak daha yüksektir (kadınlarda %7.1 ve erkeklerde %3.3). AH ve diğer demanslar, dünya çapında 2,4 milyon insanı öldüren beşinci önde gelen ölüm nedenidir. İspanya'da AH, 2018'de toplam 14.929 ölüme neden oldu ve bunların 10.475'i kadın olup ve toplam kadın ölümlerinin %5'ini oluşturmuştur. Hafif kognitif bozukluk (HBB), normal yaşlanma ile demans arasında geçişli bir klinik patolojidir ve tüm vakaların yaklaşık %10-15'i her yıl klinik olarak olası Alzheimer demansına ilerlemektedir. 50 yaş ve üzerindeki

hastalarda HBB prevalansı %16 ila %20 arasında değişmektedir. AH insidansı yaşla güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, nüfusun yaşlanmasının yanı sıra mevcut etkin, hastalığı modifiye edici stratejilerin eksikliğinin, dünya çapında kamu sağlık sistemleri için büyük zorluklar yaratacak olan prevalansta artan bir eğri oluşturmaktadır (Rosende-Roca ve ark. 2021).

Yaşlı popülasyonun arttığı arttığı toplumlarda demans önemli bir sağlık sorunu olmakla beraber günlük yaşam faaliyetlerini etkileyen edinilmiş ilerleyici kognitif bozukluk-bağımlılık, sakatlık ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Şu anda dünya çapında 44 milyon kişinin bunama ile yaşadığı tahmin edilmektedir. Nüfus yaşlandıkça, sadece ABD'deki yıllık demans maliyetinin 600 milyar doları aşabileceği, bunun 2050 yılına kadar üç katından fazla olacağı tahmin edilmektedir. İngiltere ve Galler'de demans, ölümün önde gelen nedenidir ve 2015 yılında kaydedilen tüm ölümlerin %11,6'sını oluşturmaktadır. Son çalışmalar, demans insidansının, özellikle erkeklerde, batı ülkelerinde azalmakta olduğunu gözlemlemiştir ancak bunamanın hangi nedenden azaldığı belirsizdir. Önümüzdeki yıllarda, demans prevalansındaki en büyük artışın, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabetin fazla olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde olması beklenmektedir. AH %50-%75 oranla demansın tek büyük nedenidir ve öncelikle 65 yaşından sonra her 5 yılda bir yayılımı iki katına çıkmaktadır (Selekler 2010; Lane ve ark. 2017).

2015 yılındaki ABD verileri incelendiğinde 5.3 milyon AH'na sahip insan olduğu gözlenmiştir. Bunlardan 200 bin kişi 65 yaşın altında ve Erken başlangıçlı AH'na sahipken;5,1 milyon kişi 65 yaş üstüdür.2010 yılındaki Demans verileri incelendiğinde bütün dünyada 35,6 milyon insanın etkilendiği görülmekte olup bunların çoğunun AH'na bağlı olduğu düşünülmektedir. Ekonomik gelişmişlik düzeyi düşük ülkelerde AH genel olarak düşük olmakla beraber Latin Amerika ülkeleri, Hindistan ve Çin'de artan bir prevalans gözlenmektedir (Yücel 2019).

Türkiye'de Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 verilerine göre yaşlı nüfusunda son beş yılda %17.1 artış gözlemlemiştir. Yaşlı nüfus 2012 yılında 5 milyon 682 bin 3 kişi iken, 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişi olup artış gözlenmiştir. Ölüm nedeni istatistiklerine bakıldığında AH'dan hayatını kaybeden yaşlıların sayısı ise 6 bin 155'ten 11 bin 997'ye yükselerek AH'dan ölen yaşlıların sayısı 2 kat artmıştır (Keleş ve Özalevli 2018).

### 2.5.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde demansla yaşayan insan sayısının 2050 yılına kadar 13,8 milyonu aşması bekleniyor. Gözlemsel çalışmalar, demans riskini azaltmak veya başlangıcını geciktirmek için potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerini tanımlamış, AH ve ilgili demansların popülasyon prevalansını önemli ölçüde azaltmıştır. Bu çalışmalardan, Alzheimer vakalarının %40'ının düşük eğitim düzeyi, işitme kaybı, travmatik beyin hasarı, hipertansiyon, alkol tüketimi, obezite, sigara, depresyon, fiziksel hareketsizlik, sosyal izolasyon gibi önlenebilir nedenlere bağlanabileceği tahmin edilmektedir (Andrews ve ark. 2021)

AH'nın etiyojisi tam olarak açıklanmamış olsa da hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin etkili olduğu düşünülmektedir. AH'nin etyopatogenezi hipometabolizma, mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. AH nöropatogenezi bazı hücrel olaylar, kalsiyum homeostazının bozulması ve bozulmuş otofaji ile ilişkilendirilmiştir. Beyin dokusunda nöron kaybı, beyin atrofisi ve serebral amiloid anjiyopati gözlemlenmekte olup kan-beyin bariyer anormallikleri, beyin arterleri ateroskleroza ve beyin hipoperfüzyonu ile de ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, genom çapındaki ilişkisi incelendiğinde, 20'den fazla genetik lokusta AH gelişme riski olabileceği gözlemlenmiştir. Primer gen apolipoprotein E (ApoE) ve Apoe epsilon 4'in (E4) varyantının AH oluşturma riskini arttırdığı bulunmuştur. İnsülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus AH'nin temel risk faktörleridir (Rusek ve ark. 2019).

Genetik özelliğe sahip AH, mendelien geçişli monogenetik AH ve ailevi yatkınlık olmak üzere iki türdür. Birinci dereceden akrabalarında AH olan bireylerde hastalık riski 2-3 kat artmakta iken bu durum normal şartlar altında yaşam boyu AH yaşama riski olan %10'luk oranı %20'lere çıkarmaktadır (Yücel 2019).

AH 'nin büyük çoğunluğu görünüşte düzensiz bir şekilde üç gendeki mutasyonlar şeklinde meydana gelir– amiloid öncü protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2)-nadir (<%0.5) ailesel bir AH'na neden olur. Semptomlar tipik olarak 30 ila 50 yaş arasında gelişir."Tipik" geç başlangıçlı AH, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklanıyor olabilir. Artık AH riskinin yaklaşık %70'inin genetik faktörlere atfedilebileceği

düşünülmektedir. Üç varyantı olan  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  olan Apolipoprotein E (APOE) geni, geç başlangıçlı AH'ı için en büyük risktir (Lanea ve ark. 2019).

Yaşlı bireylerde demans nedeni olan AH'in patolojik özellikleri arasında hücre dışı amiloid-y kümelerinin amiloid plaklar ( $A\beta$ ) olarak birikmesi, hücre içi hiperfosforile tau kümeleri ve nörofibriler yumakların yanı sıra nöron kaybı ve glial aktivasyon yer almaktadır. Geç başlangıçlı AH'li bireylerin toplam AH nüfusunun %95'inden fazlasını oluşturduğu göz önüne alındığında, APOE geninin rolü, özellikle de hastalığın patolojik işaretleriyle olan bağlantılarını aydınlatmaya yönelik çabalar, yeni tedaviler arayan AH'li hastaların büyük çoğunluğunu ilgilendirmektedir. APOE geninin APOE \*  $\epsilon 2$ , APOE \*  $\epsilon 3$ , APOE \*  $\epsilon 4$  olmak üzere üç varyantı vardır. APOE \*  $\epsilon 2$  geni, yaygın APOE \*  $\epsilon 3$  genine göre azalmış AH riski ile ilişkilidir. Bir APOE \*  $\epsilon 4$  geni taşımak geç başlangıçlı AH 3-4 kat riskini artırır ve iki gen taşımak riski 9–15 kat artırır. AH'li bireyler arasında APOE \*  $\epsilon 4$ , daha düşük hastalık başlangıcı yaşı ile ilişkilidir. Çalışmalar APOE \*  $\epsilon 4$  izoformunun amiloid patolojiyi yönlendirdiğini ve normal beyin fonksiyonunun birden fazla yönünü bozduğunu ve böylece AH riskini arttırdığını göstermektedir (Yamazaki ve ark. 2019).

Çeşitli sosyo-demografik ve genetik özellikler, AH riskinin artmasıyla ilişkili olmakla birlikte diğer çevresel faktörleri de AH'nin gelişiminde rol oynayabilmektedir. Toksikolojik çalışmalarda alüminyumun nörotoksik olduğu gösterilmiştir. Alüminyum, doğal sulara bulunduğu ve belediye su arıtımında kullanıldığından epidemiyolojik çalışmalarda içme suyundan alüminyum alımının AH için bir risk faktörü olabildiği düşünülmekle beraber içme suyundaki alüminyum ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar ve AH riski, çeşitli çalışmaların içme suyundaki alüminyum ile AH için artan risk arasında pozitif ilişkiler bildirdiği için çelişkilidir. İçme suyundaki alüminyum ile AH arasındaki ilişkileri araştıran 2013 yılında yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca silikon bakımından zengin su içirilen 15 AH hastasının 3'ünde alüminyum gövde yükünü azalttığını ve bu hastaların bilişsel olarak iyileşmelere sahip olduğunu bulunmuştur. Rondeau ve arkadaşları 2009 yılında sadece 13 kişinin günde 100  $\mu\text{g}$ 'den fazla alüminyum alımına maruz kaldığı yapmış oldukları bir çalışmada, günlük su alımının artmış AH riski ile ilişkili olduğunu ve alüminyum tüketimi ile AH arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Dyke ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış oldukları 2618 kişinin aynı miktarda alüminyum alımına maruz kaldığı bir çalışmada içme suyundaki alüminyum ile AH arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Çalışmalar AH için alüminyumun bu hastalığın başlangıcında veya ilerlemesinde rol oynadığı sonucuna varmak için yeterli kanıt sunamamakta olup alüminyum birikiminin tek başına AH'ye neden olmadığı sonucunu destekleyen çalışmalarda bulunmaktadır (Van Dyke ve ark. 2020).

#### **2.5.4. Tanı Kriterleri**

AH'nın klinik tanısı için yayınlanan ve yaygın biçimde kullanılan Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ve NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) olmak üzere iki tanı ölçütü bulunmaktadır. Bu ölçütlerden yararlanılarak ruh hali ve kişilik değişiklikleri, zihinsel fonksiyon ve hafıza kaybı, günlük aktiviteleri gerçekleştirmede zorluk, rutin görevleri yapamama, okuma, yazma, konuşma ve anlamada bozukluk görülüp görülmediği ve MSS ile ilgili değerlendirmeler yapılmakta ve AH tanısı konulabilmektedir. Başka olası nedenleri dışlayabilmek ve Alzheimer tipi demansı diğer beyin patolojilerinden ayırabilmek amacıyla Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme, Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi farklı görüntüleme teknikleriyle elde edilen görüntülerden yararlanılabilir. Bu görüntülerden elde edilen şekil veya örüntüye dayalı özellikler, hastalığı teşhis etmek için biyobelirteç olarak kullanılmıştır (Keleş ve Özalevli 2018; Goceri 2019).

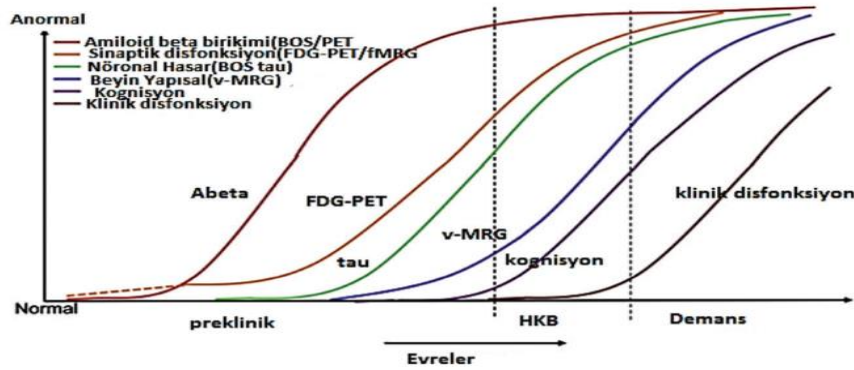
Bilişsel değişikliklerin kaynağını araştırmada yardımcı nöropsikolojik testler, olası mutasyonlar için genetik testler ve biyo-işaretleyicilerle yapılan çalışmalar teşhise yönelik diğer yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Nöropsikolojik testlerden Minimental test ile mental değerlendirme, oryantasyon, dil fonksiyonları, hesaplama, isimlendirme, yazma, okuma, konuşma, anlama, planlama, hafıza değerlendirilir ve diğer olası hastalıklar yönünden psikiyatrik değerlendirme yapılır (Özkay ve ark. 2011).

AH, karmaşık bir patobiyolojiye sahip heterojen bir hastalıktır. Nörofibriller yumaklar olan hücre dışı b-amiloid (A $\beta$ ) peptid birikimi ve hiperfosforile tau proteininin hücre içi birikimi AH tanısında birincil nöropatolojik kriter olmaya devam etmektedir. Amiloid oligomerleri ve plak birikimi pozitronemisyon tomografisi (PET) ile de görüntülenebilir ancak BOS ve PET taramalarındaki A $\beta$  içeriği arasındaki

doğrusal olmayan ilişki tanı için endişe kaynağıdır. Bos örnekleme nispeten invazivdir ve bazı yaşlı hastalar her zaman iyi tolere edemez. Beyin metabolizmasına dair bilgiler veren fludeoxyglucose PET gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri klinik tanı için önemlidir. Cerebral metabolizmadaki değişiklikler (hipermetabolizma ve hipometabolizma) AH'in farklı aşamaları ile ilişkilendirilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) alan kuvvetini ve çözünürlüğünü arttırdığından dolayı fonksiyonel anormalliklerin belirlenmesi için diğer bir noninvaziv yaklaşımdır. MRG amiloid plakların tespiti ve tanımlanması için kullanılır (Long 2019; Tiwari 2019).

### 2.5.5. Klinik Belirtiler ve Hastalığın Evreleri

AH'nın belirtileri, hastalığın evresine bağlıdır. AH, kognitif bozulunun derecesine bağlı olarak prelinik veya presemptomatik, hafif ve demans evresi olarak sınıflandırılır. Bu aşamalar AH'nın DSM-5 sınıflandırmasından farklıdır (Şekil 2.49) (Kumar ve ark. 2020).



Şekil 2. 48. AH Evreleri Boyunca Klinik ve Laboratuvar Göstergelerinin Değişimi BOS: Beyin Omurlilik Sıvısı, PET: Pozitron Emisyon Tomografisi, FDG: Flurodeoksiglikoz, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

**1.Prelinik (presemptomatik) Evre:** İlk ve en yaygın görülen semptom, uzun süreli belleğin göreceli olarak korunmasıyla birlikte, epizodik(anısal) kısa süreli hafıza kaybıdır. Kısa süreli hafıza bozukluğunu, problem çözme, muhakeme, yürütme işlevi, motivasyon eksikliği ve düzensizlik, çoklu görev ve soyut düşünme ile ilgili sorunlara yol açan bozulma izler. Erken aşamalarda, yürütme işlevindeki bozulma hafiften belirginine doğru değişmektedir. Bunu dil bozukluğu ve görsel-uzamsal becerilerin bozulması izler (Kumar ve ark. 2020).

**2.AH'a Bağlı Hafif Kognitif Bozukluk Evresi:** Hafif derecede unutkanlık, yeni şeyler öğrenmede ve yeni bellek oluşturmada zorluk yaşanır. Bu nedenle bu dönemde hastalar aynı soruyu tekrar tekrar sorarlar. İş yaşamını devam ettirmekle birlikte performans düşüşü görülmekte olup karar verme yeteneğinde bozulma, yoğunlaşma zorluğu vardır. Belirgin anksiyete vardır (Mutluer ve ark. 2013).

**3.AH Evresi:** Öğrenilen motor görevleri yerine getirmede zorluk (dispraksi), koku alma disfonksiyonu, uyku bozuklukları, distoni, akatizi (yerinde duramama, oturamama durumu) ve parkinson semptomları gibi ekstrapiramidal motor belirtiler hastalığın sonunda ortaya çıkar. Bunu ilkel refleksler, idrar kaçırma ve bakıcılara tam bağımlılık izler (Kumar ve ark. 2020).

Kognitif bozukluklar büyük ölçüde öznel ve sosyokültürel göreceliğe sahiptir. Bu göreceliklerin kafa karıştırıcı etkilerini en aza indirmek için pratikte kullanılan en önemli iki evreleme ölçeği vardır; Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (KDDÖ) ve Global Bozulma Ölçeği (GBÖ). Morris ve arkadaşları tarafından tasarlanan Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği, AH'lı bireylerdeki fonksiyonel yıkımın derecesinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Hastaların 5 evreye ayrıldığı bu ölçekte; 0 (normal yaşlılık), 0,5 (hafif kognitif bozukluk), 1 (hafif demans) 2 (orta düzeyde demans),3 (ileri düzeyde demans) anlamına gelmektedir (Babacan-Yıldız ve ark. 2016).

GBÖ, 1982 yılında Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. AH 'lığı bu ölçekte 7 evreye ayrılmaktadır. Bu evreler Tablo 2.5 'de gösterilmiştir (Keskin ve ark. 2019).

**Tablo 2. 4.** GBÖ Evrelendirmesi

GBÖ 1	Bellek yakınması olmayan normal yaşlı
GBÖ 2	Subjektif bellek yakınmaları olan kaygılı yaşlı
GBÖ 3	Objektif bellek yakınması
GBÖ 4	Bellek dışına taşan semptomlar
GBÖ 5	Orta evre demansa karşılık gelen işlevsel bozukluklar
GBÖ 6	Ağır davranışsal sorunlarla giden ağır demans, yatağa
GBÖ 7	bağımlı

AH evrelelendirmesinde kullanılan ölçeklerden pratik ve en yaygın kullanılanı Kısa Mental Durum Muayene Testidir (MMSE). MMSE Puanları ve evrelelendirilmesi Tablo 2.6 de gösterilmiştir (Keskin ve ark. 2019).

**Tablo 2. 5.** MMSE Puanları ve Evrelelendirilmesi

MMSE Puanları	MMSE Evreleri
24-30	Normal
20-23	Erken Evre (Evre 1)
10-19	Orta Evre (Evre 2)
0-9	İleri Evre (Evre 3)

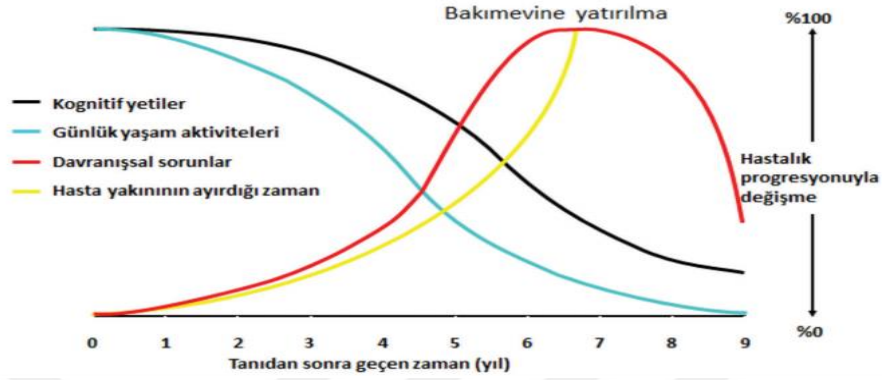
AH, klinik ilerlemeye bağılı olarak erken, orta ve ileri evre olmak üzere evrelere ayırabilmektedir.

**1.Erken Evre Belirtileri (2-4 yıl):** Birçok AH'de bu evre gözden kaçırıldığı için erken tanı açısından en önemli evredir. Erken evrede en temel sorunun bellek bozukluğudur. Bu evrede zaman kavramında sorunlar yaşanmaya başlar. Hasta aynı soruları tekrar sorup aynı olayları hiç anlatmamış gibi anlatabilir. Alışveriş listesini ya da anahtarını evde unutabilir, yemek yaparken ocağı açık unutup ev kazalarına davetiye çıkarabilir. Yeni bilgileri öğrenmede sorun yaşar ancak bu evrede davranışsal problemler ve sosyal yaşantıda belirgin bir etkilenme yoktur. Dolayısıyla hasta bağımsız olarak yaşantısını sürdürebilir (Koca ve ark. 2017).

**2.Orta Evre Belirtileri (2-10 yıl):** Orta evrede kognitif defisitlerin (afazi, apraksi vb.) arttığı görülmektedir. Bu evrede belirtiler hastanın daha bağımlı hale geldiğini gösterir. Hastalar ev dışı aktiviteleri yapamamakta ve günlük işlerinde (yemek yeme, tuvalet, banyo yapımı, giyinip-soyunma gibi) zorluk yaşamaktadır. Sosyal ilişkilerinde de kısıtlılıklar başlar, kişide agresyon ve paranoyid delüzyonlar görülebilir (Keleş ve Özalaevli 2018).

**3.İleri Evre Belirtileri (1-3 yıl):** İleri evre hastalarda tam bağımlılık gelişmekte; inkontinans, motor işlevlerde sorunlar, postür ve yürümede bozulmalar da klinik tabloya eklenmektedir. Artık hasta tamamen bağımlı haldedir, öz bakımını yapamaz.

Kişi en yakınlarını ve hatta kendini tanıyamaz, sfinkter fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Bu hastalarda görülen en sık ölüm nedenleri, yatak yarası enfeksiyonları, akciğer embolisi/enfeksiyonu, beslenme bozukluklarıdır (Şekil 2.50) (Keskin ve ark. 2019).



Şekil 2. 49. AH'da Kognisyon ve Günlük Yaşam Aktiviteleri Azaldıkça Davranışta Bozulur

## 2.6. MR Görüntüleme Teknikleri

Yapısal MR görüntüleme AH tanısında en sık kullanılan nörogörüntüleme tekniklerinden biridir. T1 ağırlıklı taramalar, substantia grisea ve substantia alba arasında iyi kontrast sağlama ve substantia grisea'daki küçük değişiklikleri tespit etme yetenekleri nedeniyle en yaygın kullanılan taramalardır. MR görüntüleme herhangi bir klinik nörogörüntüleme tekniğinde en iyi çözünürlüğü veren görüntüleme tekniğidir, bu nedenle MRG substantia grisea hacmi, kortikal kalınlık ve hipokampusün hacim ölçümlerini verir. Substantia grisea ölçümleri genellikle görsel olarak yapılmaktadır. Son zamanlarda hacim ve kortikal kalınlıkları ve hippocampusün subkortikal segmentasyonunu hesaplamak için otomatik yöntemlerin kullanımı artmıştır. Görsel okuma hala bir MRG okumak için klinik olarak en sık kullanılan yöntemdir. Bu, AH tanısı için standart bir protokol veya yöntemin eksikliğini gösterir, ancak araştırmacılar tarafından büyük ilgi görür. Klinisyenler ayrıca bilişsel bozukluğun AH dışındaki tümör veya subdural hematoma gibi nedenlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için yapısal MRG kullanırlar (Femminella ve ark 2018).

BOS ve kan gibi biyolojik sıvılar, su moleküllerinin sınırsız hareketi göz önüne alındığında uzun T1 ve T2 sürelerine sahip olma eğilimindedir. Öte yandan gri ve

beyaz madde gibi katı dokular, su molekülleri sıklıkla makromoleküllerle etkileşime girdiğinden daha kısa gevşeme sürelerine sahiptir. Gevşeme oranlarındaki farklılıklar yeterli sinyal kontrastı ürettiğinde mükemmel morfolojik bir görüntü elde edilebilir. Beyinde BOS, beyaz cevherden daha uzun bir T2'ye sahip olan gri cevherden daha uzun bir T2'ye sahiptir. Bu nedenle, T2 ağırlıklı bir görüntüde ventriküller beyaz maddeden daha parlak görünür ve çeşitli yapılar açıkça ayırt edilebilir. T2 ağırlıklı görüntüler, genellikle hiperintens görünen beyin tümörlerini tespit etmek için değerlidir. T1 ağırlıklı bir görüntüde, dokular arasındaki sinyal kontrastı, beyin parankiminden daha koyu görünen ventriküllerle ters çevrilir (Yousaf 2018).

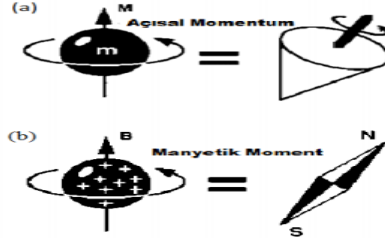
Son yirmi yılda yapısal MRG verilerinin analizi için çeşitli otomatik tekniklerin geliştirilmesi göz önüne alındığında, açık atrofi görsel olarak belirginleşmeden önce, beyin anatomisindeki odak farklılıklarını araştırmak için geleneksel MRG'ı kullanmak artık mümkün olmaktadır. Bu teknikler, görsel yapı ile algılanamayan beyin yapısındaki ince morfometrik farklılıkların tanımlanmasını sağladıkları ve araştırmacıların tüm beyni nesnel ve otomatik bir şekilde değerlendirmelerini sağladıkları için popülerlik kazanmıştır (Femminella ve ark 2018).

Geleneksel anatomik MRG'nin klinik ortamda yararlı bir tanı aracı olduğu kanıtlanmıştır. Hareket bozuklukları bağlamında, konvansiyonel MRG'ın temel rolü, neoplazmalar, vasküler parkinsonizm ve multipl skleroz dahil olmak üzere yapısal lezyonların bir sonucu olarak ortaya çıkan sekonder parkinsonizmi tanımlamaktır. MRG ayrıca Parkinson hastalığı için derin beyin nörostimülatör implantasyonu cerrahi müdahalelerin hazırlanması sırasında rutin olarak kullanılır (Yousaf 2018).

### **2.6.1. MR Görüntüsünün Elde edilme mekanizması**

Manyetik rezonans görüntüleme protonlardan elde edilen sinyallerden temel alır. Proton kavramı, tek protona sahip olan hidrojen (1H) atomunu temsil eder ve protonların sinyal kaynağı olarak işlev görmesi onun sahip oldukları içsel bir özellik olan “spin” kavramından kaynaklanmaktadır. Bu atomlar MRG de sinyal kaynağı olarak kullanılabilirler. Farklı çekirdeklerden sinyal elde edilmesine rağmen, protonlar

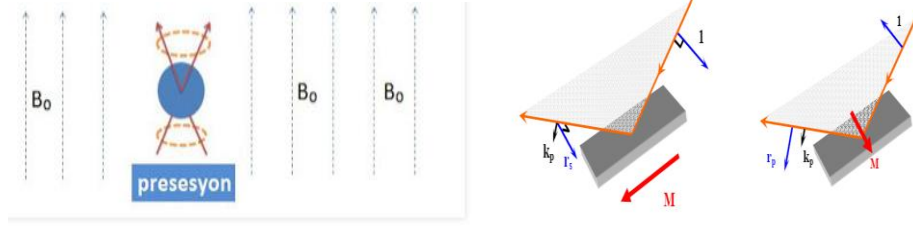
bollukları (canlı dokunun çoğunluğunun su olmasından dolayı) nedeniyle MRG için öncelikli olarak tercih edilirler. Spin özelliğine sahip bir proton dönen bir kütle olarak, açısal momentuma sahip olurken elektrik yüklü dönen bir kütle olarak manyetik momente sahip olur ve küçük bir mıknatıs gibi davranır (Şekil 2.51) (Yüksel 2019).



Şekil 2. 50. Spinlerin Sahip Oldukları Açısal Momentum (a) ve Manyetik Moment (b)

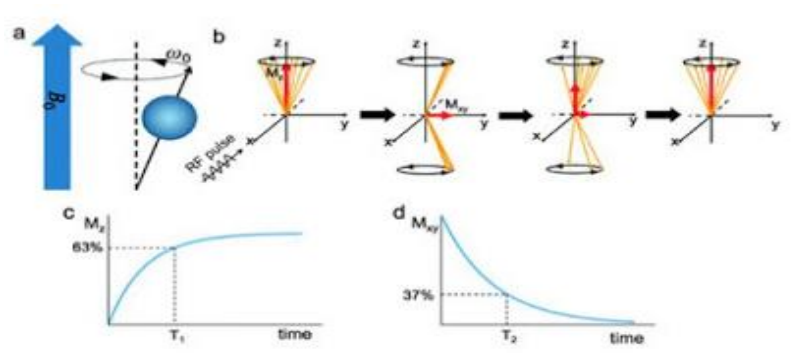
Manyetik momentler dış manyetik alan yokluğunda rastgele yönlendirilir ve bir dış manyetik alana konulduklarında, alana paralel veya antiparalel olarak hizalanırlar. Aynı yönde hizalan spinlerin sayısı ne kadar çok ise manyetizasyon vektörü o kadar büyük olurken manyetik momentin büyüklüğü manyetik alan şiddeti ile doğru orantılıdır. Dış manyetik alanı artırarak daha fazla spinin alan yönünde yönlendirilmesi, daha yüksek MR sinyali elde edilmesini sağlar (Mlynarik 2017).

Manyetik alana konulan protonların hem manyetik alan eksenini etrafında hem de kendi etrafındaki dönüşüne “presesyon hareketi” denir. Manyetik alana konulan protonların manyetik alan yönünde hizalanması “boyuna (longitudinal) mıknatıslanma” olarak ifade edilir. Manyetik alan yönünde hizalanmış protonlara uygun bir frekansta radyo dalgası gönderildiğinde protonlar uyarılarak daha yüksek enerjili duruma geçiş yaparlar, bu olay “rezonans” olarak ifade edilir. Manyetik alan yönüne dik olarak uygulanan bir radyo frekansı (RF), protonun dönme ekseninin yönünü xy (transvers) düzlemine doğru yönlendirilmekte olup yeterince uzun süre uygulanacak RF dalgası neticesinde protonların xy düzlemine tamamen dönmesi “enine mıknatıslanma” olarak ifade edilir. Enine mıknatıslanma sonrasında, RF dalgasının kesilmesiyle spinlerin tekrar eski haline dönmesi “relaksasyon” olarak ifade edilir (Şekil 2.52) (Yüksel 2019).



Şekil 2. 51. Manyetik Alan Varlığında Spinler 'Presesyon Hareketi' (Sol) ve Boyuna ve Enine mıknatıslanma Süreci (Sağ)

Enine mıknatıslanma sonucu oluşan sinyallerin alıcı bobinler tarafından kaydedilmesiyle MR sinyali oluşur. MR sinyali, spin- örgü etkileşimi ve spin- spin etkileşimi olarak ifade edilen birbirinden bağımsız iki süreçten dolayı azalır. Bu iki süreç, sırasıyla T1 ve T2 relaksasyonu olarak ifade edilir. T1 relaksasyon süresi, boyuna manyetizasyonun %63'ünün yeniden kazanılması için geçen süredir. T2 relaksasyon süresi enine manyetizasyonun başlangıçtaki değerinin %37'sine inmesi için geçen süredir. T1 her zaman T2' den daha uzun olup T2 relaksasyonu ilk 100-300 milisaniye içinde gerçekleşirken T1 relaksasyonu 0.5-5 sn de ortaya çıkar. Relaksasyon süreleri her bir doku için farklılık gösterken fark alıcı bobinler tarafından algılanarak görüntüde kontrast değişimine sebep olur ve bir dizi görüntü işleme ve dönüştürme süreçleri ile MR görüntüsü elde edilir (Şekil 2.53) (Yüksel 2019).



Şekil 2. 52. Presesyon Hareketi (a), Boyuna ve Enine Mıknatıslanma Süreci (b), Boyuna Relaksasyon (c), Enine Relaksasyon (d)

## 2.6.2. AH'da Morfolojik Görüntüleme ve Analiz Yöntemleri

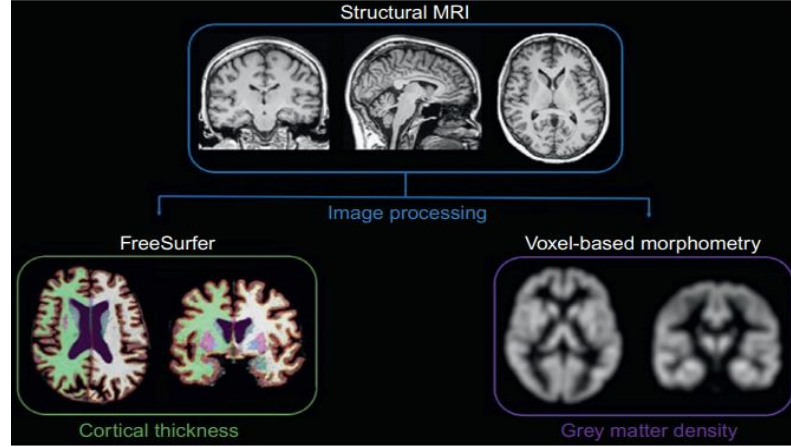
Son yıllarda radyomik çalışmalarında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi, doku yoğunluğunu ölçen bilgisayarlı tomografidir (BT). Bununla birlikte, BT ile

karşılaştırıldığında, manyetik rezonans (MR) görüntüleri çok sayıda sekans sağlayabilir. Dinlenme durumu fonksiyonel MRI (fMRI), voksel tabanlı morfometri (VBM), difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ve yanı sıra arteriyel spin etiketleme (ASL), otomatik morfometri analiz yöntemleri de dahil olmak üzere AH'yi incelemek için çeşitli MR yöntemleri kullanılmıştır (Rezende ve ark. 2019).

### 2.6.2.1 Anatomik MR Görüntüleme

Beyin omurilik sıvıları (BOS) ve kan gibi biyolojik sıvılar, su moleküllerinin sınırsız hareketi göz önüne alındığında, uzun T1 ve T2 sürelerine sahiptir. Gri ve beyaz madde gibi katı dokular, su molekülleri sıklıkla makromoleküllerle etkileşime girdiğinden daha kısa gevşeme sürelerine sahiptir. Gevşeme oranlarındaki farklılıklar yeterli sinyal kontrastı ürettiğinde morfolojik tasvir yapılabilir. Beyinde BOS, beyaz maddeden daha uzun bir T2'ye, gri maddeden daha uzun bir T2'ye sahiptir. Bu nedenle, T2 ağırlıklı bir görüntüde ventriküller beyaz maddeden daha parlak görünür ve çeşitli yapılar açıkça ayırt edilebilir. T2 ağırlıklı görüntüler, genellikle hiperintens görünen beyin tümörlerini tespit etmek için değerlidir. T1 ağırlıklı bir görüntüde, ventriküller beyin parankiminden daha koyu görünür. Anatomik MRG'nin klinik ortamda yararlı bir tanı aracıdır (Yousaf ve ark. 2018).

Voksel tabanlı morfometri (VBM) ve FreeSurfer gibi analiz araçları AD'deki beyin yapılarındaki değişiklikleri tespit etmede çok önemlidir. VBM nöroanatomik görüntülerin analizi için yaygın olarak kullanılan, çalışma grupları arasındaki bölgesel konsantrasyonun veya gri ve beyaz madde hacminin voksel olarak karşılaştırılmasını sağlayan otomatik bir tekniktir. Bayes görüntü segmentasyon algoritması kullanılarak görüntüleri gri ve beyaz madde haritalarına dönüştürmektedir. FreeSurfer, temel beyin yapılarının kapsamlı ve otomatik analizini sağlayan güçlü bir yazılımdır. Makroskopik beyin özelliklerinin hacimsel segmentasyonu, hipokampal alan segmentasyonu, serebral korteksin yüzey modellemesi ve kortikal gri madde kalınlığının haritalanmasını sağlamakta olup AH, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi nöropsikolojik hastalıkların nörogörüntüleme analizlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. FreeSurfer ile karşılaştırıldığında, VBM değişikliklerin konumuna daha duyarlıdır ve erken evre AH'nin teşhisine yardımcı olacak en iyi biyolojik belirteçlerin belirlenmesine ve demans gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilir (Şekil 2.54) (Ji ve ark. 2020).

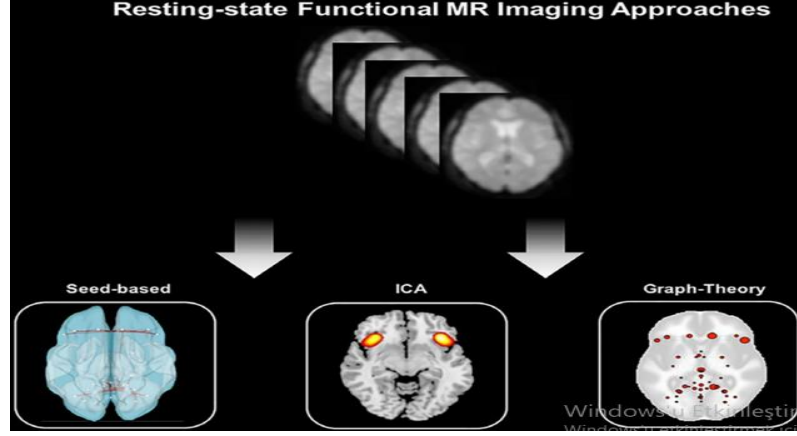


Şekil 2. 53. Freesurfer Image Analysis Suite ve Voksel Tabanlı Morfometri Görüntüsü

### 2.6.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI)

Fonksiyonel görüntüleme (fMRI), akış değişiklikleri veya kan oksijenasyonu hakkında fonksiyonel bilgi edinmek için kullanılan görüntüleme yöntemidir. fMRI’de T2 süresinin kan oksijenizasyon seviyelerine olan duyarlılığından yararlanır. Beyin fonksiyonlarını araştırmak için kan oksijenizasyon seviyesine bağımlı görüntülemenin kullanımı giderek artmaktadır. fMRI ayrıca distal ve proksimal risk faktörleri arasında bir bağlantı sağlamakta olup yaşlılarda prelinik AH'nin erken saptanmasına yardımcı olabilir (McDonough ve ark.2020).

Seed-Based Analysis, araştırmacıların ilgili bir bölge seçebildikleri ve bu bölgenin beyindeki diğer tüm voksellerle doğrusal korelasyonunu araştırabildikleri bir yöntemdir. Independent Component Analysis sinyali tam beyin voksellerinden uzamsal ve zamansal olarak bağımsız bileşenlere ayıran matematiksel algoritmalar yoluyla ayırt edici fMRI ağlarının etkili bir şekilde çıkarılmasını kolaylaştırır. Graph Theory tabanlı yaklaşımlar, beyin bölgelerindeki anatomik elemanları ve beyin bölgelerindeki bağlantıların gösterildiği, grafikte temsil edilen karmaşık bir ağ modelidir (Şekil 2.55) (Yousaf ve ark. 2018).

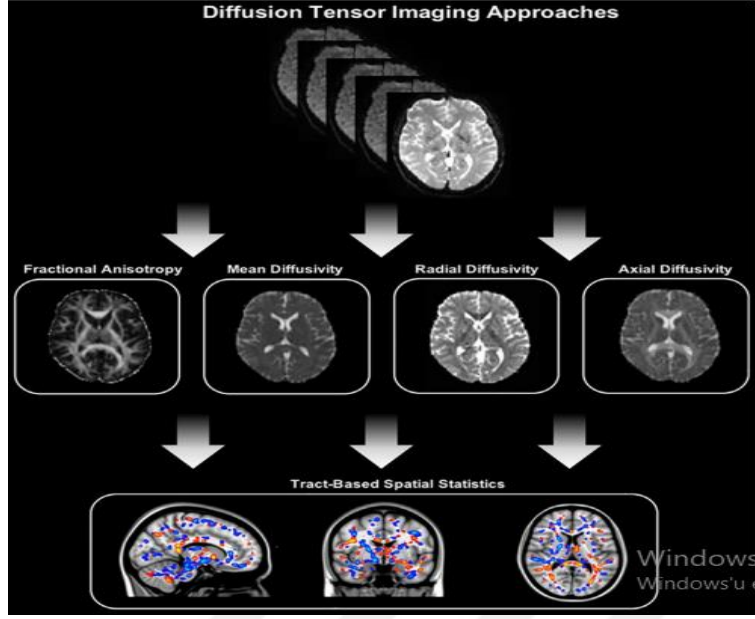


Şekil 2. 54. Hareket Bozukluklarını İncelemek İçin Yaygın Olarak Kullanılan Farklı fMRI Yaklaşımları

### 2.6.2.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme

AH'deki beyaz cevher değişiklikleri son yıllarda giderek daha fazla dikkat çekmektedir ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI), atrofinin hala tespit edilemediği en erken aşamalarında bile mikroyapısal hasarı tespit etme yeteneği nedeniyle klinik araştırma ortamlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Beyinde sıkıca paketlenmiş aksonlar ve miyelin kılıfları, su moleküllerinin serbest hareketini kısıtlar ve aksonal demetlerin yönüne göre anizotropik difüzyona neden olur. AH'de, bu düzgün mikroyapısal ortam bozulur ve küçük damar değişiklikleri, aksonal yapıların demiyelinizasyonu, mikrotübüllerin bozulması, aksonal yapı kaybı ve gliyozis (artan sayıda nöron ölümü) anizotropik difüzyon kaybına yol açar. Bu, difüzyon ağırlıklı sinyalin voksel seviyesinde matematiksel olarak bir elipsoidi temsil eden basit bir tensör modeline uygunluğunu ifade eder. Elipsoidin ana eksenini boyunca difüzyon aksiyal difüzyon olarak adlandırılırken, ikinci ve üçüncü küçük eksenlerin ortalaması radyal difüzyon olarak adlandırılır ve tensörün ana eksenine dik olan difüzyonun yansımasıdır. Ortalama difüzyon ise yönlülükten bağımsız olarak, her vokseldeki toplam su difüzyonunun büyüklüğünü gösteren üç değer ortalamasından hesaplanır (Toniolo ve ark. 2020).

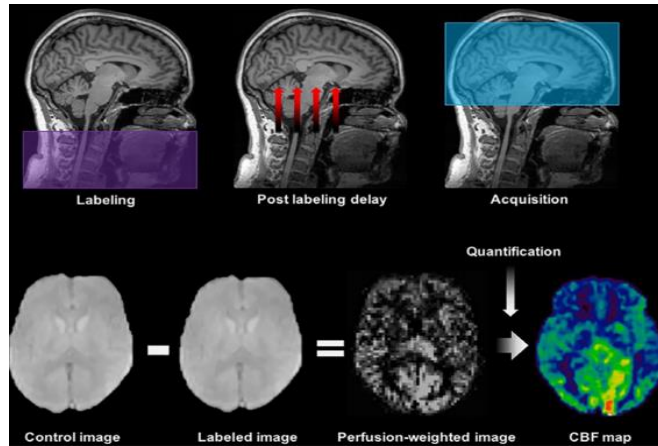
Tract-Based Spatial Smoothing tüm beyindeki değişiklikleri voksel olarak tespit etmek için kullanılan otomatik bir görüntüleme modelidir (Şekil 2.56) (Yousaf ve ark. 2018).



Şekil 2. 55. Diffusion Tensor Görüntüleme Yaklaşımları

#### 2.6.2.4. Arterial Spin Labeling (ASL) ve Beyin Perfüzyon Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)

Arteriyel spin Labeling (ASL), doku düzeyinde invazif olmayan beyin perfüzyonunun ölçülmesini sağlayan bir tekniktir. Bilişsel bozukluğu olan hastaları değerlendirmek için şu anda kullanılan yöntemlerden biri olan beyin perfüzyon tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve Arteriyel Spin Labeling MRI (ASL) beyin metabolizmasının görüntülenmesini sağlar (Şekil 2.57) (Firbank ve ark. 2020; Sohara ve ark 2020).



Şekil 2. 56. Arteriel Spin Etiketleme ile Elde Edilen Görüntüler

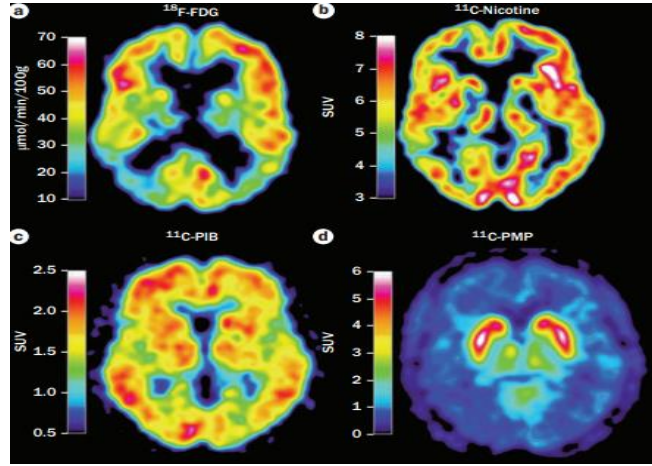
### 2.6.2.5. Bilgisayarlı Tomografi ve MR

Yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda beyin atrofisini değerlendirmek için önemli bir ölçü olan toplam beyin hacmi Manuel veya otomatik yöntemler kullanılarak beyin parankimini segmentlere ayırarak MR veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) beyin görüntülerinden tahmin edilir. Klinik ortamda BT, daha hızlı çekim hızı, daha az sayıda kontrendikasyon, daha düşük maliyet ve çeşitli klinik soruları yanıtlama yeteneği nedeniyle MR görüntülemeye daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Adduru ve ark. 2020).

### 2.6.2.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET çalışmaları, AH'de altta yatan patolojik hastalık süreçlerini ve hastalarda görülen bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamızı sağlar. Metabolik (glikoz metabolizması) aktivite ve nörotransmitter aktivitesi ölçülebilir ve üç boyutta görüntülenebilir. Erken kognitif bozukluklarda PET ile serebral glikoz metabolizmasının veya amiloid birikiminin izlenmesi tanısal doğruluk sağlayabilir. PET amiloid görüntüleme, amnestik hafif kognitif bozukluğu olan hastaların (AH geliştirme riski yüksek olan kişilerin) erken tespitine izin verir (Nordberg ve ark 2010).

Voksel tabanlı morfometri (VBM) ve FreeSurfer gibi analiz araçları AD'deki beyin yapılarındaki değişiklikleri tespit etmede çok önemlidir. VBM nöroanatomik görüntülerin analizi için yaygın olarak kullanılan, çalışma grupları arasındaki bölgesel konsantrasyonun veya gri ve beyaz madde hacminin voksel olarak karşılaştırılmasını sağlayan otomatik bir tekniktir. Bayes görüntü segmentasyon algoritması kullanılarak görüntüleri gri ve beyaz madde haritalarına dönüştürmektedir. FreeSurfer, temel beyin yapılarının kapsamlı ve otomatik analizini sağlayan güçlü bir yazılımdır. Makroskopik beyin özelliklerinin hacimsel segmentasyonu, hipokampal alan segmentasyonu, serebral korteksin yüzey modellemesi ve kortikal gri madde kalınlığının haritalanmasını sağlamakta olup AH, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi nöropsikolojik hastalıkların nörogörüntüleme analizlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. FreeSurfer ile karşılaştırıldığında, VBM değişikliklerin konumuna daha duyarlıdır ve erken evre AH'nin teşhisine yardımcı olacak en iyi biyolojik belirteçlerin belirlenmesine ve demans gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilir (Şekil 2.58) (Ji ve ark. 2020).



Şekil 2. 57. PET Çalışmasında Erken Evre AH'a Ait Görüntüler

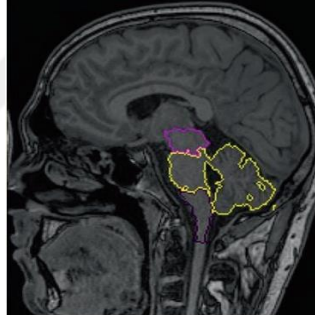
### 2.6.2.7. Web Tabanlı MRICloud

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) nörodejeneratif hastalıklarda beyin anatomisini ve fonksiyonlarını inceleme yeteneğini önemli ölçüde arttırmakta olup klinik olarak posterior cranial fossa'nin çeşitli lezyonları, konjenital hastalıklar, vasküler lezyonlar, beyaz cevher değişikliğine bağlı hastalıklar ve inflamatuvar lezyonlar 1980'den beri MRG ile gözlemlenmektedir. T1 ağırlıklı yapısal MRI, beyin anatomisini değerlendirmek için rutin klinik uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan görüntüleme araçlarından biridir. Yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntülerin niceliksel analizi, beyin dejenerasyonu sırasında anatomik değişiklikleri ölçmek için yararlı belirteçler sağlamaktadır. Özellikle, segmentasyona dayalı niceliksel yaklaşımlar, yüksek hacimli nöroinformatik görüntü boyutsallığını voksel seviyeden anatomik yapısal seviyeye etkili bir şekilde azaltmaktadır. Otomatik beyin segmentasyonu, önceden tanımlanmış anatomik bölgeleri bir atlasın hasta görüntülerine haritalayan atlas tabanlı yöntemler kullanılarak elde edilebilir. Atlas temelli yöntemler arasında, multi- atlas algoritmaları üstün segmentasyon yeteneği sağlamaktadır (Wu ve ark 2018; Acer N ve ark. 2020).

Mori ve arkadaşları beyin MR görüntü analizi için 2001'de DtiStudio'yu geliştirmekte olup otomatik beyin segmentasyonu için en az 286 beyin bölgesi içeren tekli bir atlas elde etmişlerdir. Mori ve arkadaşları tarafından 2016 yılında otomatik segmentasyon ve çoklu MRG yöntemlerinin nicelleştirilmesi için nöroanaliz

görüntüleme yöntemi olan web tabanlı MRICloud geliştirilmiştir. MRICloud, hacimsel analiz için T1 ağırlıklı MR görüntüleri, beyaz madde analizi için difüzyon tensör görüntüleri (DTI) kullanarak anatomik nöroanaliz yapan bir platform sağlamaktadır. MRICloud, tüm modaliteleri aynı anatomik çerçevede analiz edebilir, böylece biyolojik açıdan anlamlı bir yapı kümesinde birden fazla alandan gelen bilgilerin entegrasyonunu kolaylaştırır. MRICloud, ücretsiz, çevrimiçi, tamamen otomatik olmakta olup büyük ölçekli çok modlu işleme için yaygın olarak uygulanan bir nörogörüntüleme yöntemidir. Tüm beyin segmentasyonunda güvenilirliği ve doğruluğu kapsamlı bir şekilde test edilmiş ve doğrulanmıştır (Rezende ve ark.2019).

MRICloud, beyin verilerinin otomatik analizi yoluyla web tabanlı hacim hesaplaması sunmaktadır. Teknik olarak, Beyin Görüntüleme Bilişim Teknolojisi Girişimi ve hdr formatında anonim bir MRI birimi kullanılmakta olup BOS, substantia grisea, substantia alba ve beyin hemisferleri, cerebellum ve truncus cerebri gibi beyin alt yapılarını, intrakraniyal boşlukları ve dokuların hacimlerini içeren metin raporu oluşturmaktadır (Şekil 2.59) (Acer N ve ark. 2020).



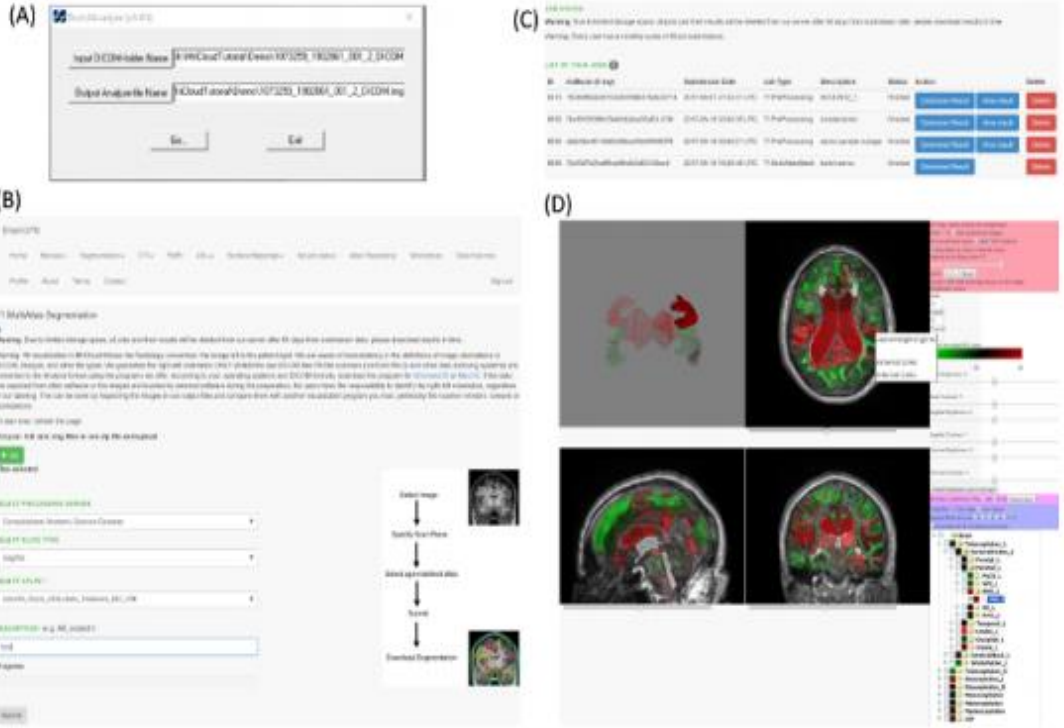
**Şekil 2. 58.** Fossa Cranialis Posterior yapılarının MRICloud Metodu İle Parselasyonu

Son yıllarda radyomik çalışmalarda en sık kullanılan görüntüleme yöntemi, doku yoğunluğunu ölçen bilgisayarlı tomografidir (BT). Bununla birlikte, BT ile karşılaştırıldığında, manyetik rezonans (MR) görüntüleri çok sayıda sekans sağlayabilir. Sadece organizasyonun yapısını değil, aynı zamanda fonksiyonel metabolizmayı ve dinamik değişiklikleri de yansıtır. MR görüntüleme gelişmiş bir doku kontrastı sağlar, çok boyutlu bir hacme sahiptir. Dinlenme durumu fonksiyonel MR, voksel tabanlı morfometri, difüzyon tensör görüntüleme, arteriyel spin etiketleme gibi AH'yi incelemek için çeşitli MR yöntemleri kullanılmıştır. MR görüntüleme, iyonize olmayan elektromanyetik radyasyon kullanarak iç yapıların enine kesit görüntülerini oluşturan non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Son zamanlarda

hacim, kortikal kalınlıklar ve hippocampusun subkortikal segmentasyonu gibi yapıları hesaplamak için otomatik yöntemlerin kullanımı artmıştır. Bu yöntemlerde biri de morfometri analizi yöntemidir ve bu hizmeti ücretsiz, çevrimiçi, otomatik ölçüm için yaygın olarak kullanılan MRICloud sitesi vermektedir (Rezende 2019).

MRICloud, beyin verilerinin otomatik analizi yoluyla web tabanlı hacim hesaplaması sunmaktadır. Teknik olarak, Beyin Görüntüleme Bilişim Teknolojisi Girişimi ve hdr formatında anonim bir MRI birimi kullanılmakta olup beyin omurilik sıvısı (BOS), substantia grisea, substantia alba ve beyin hemisferleri, cerebellum ve beyin sapı gibi beynin alt yapılarını, intrakraniyal boşlukları ve dokuların hacimlerini içeren metin raporu oluşturmaktadır. Tüm beyin segmentasyonunda güvenilirliği ve doğruluğu kapsamlı bir şekilde test edilmiş ve doğrulanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda ücretsiz, çevrimiçi, tamamen otomatik, büyük ölçekli çok modlu işleme için yaygın olarak uygulanan bir nörogörüntüleme yöntemi olan MRICloud'u kullandık (McGiney 2017, Feng 2018).

MRICloud kullanılarak, T1 ağırlıklı görüntüler çevrimiçi bir web sitesi ([www.Mricloud.org](http://www.Mricloud.org)) kullanılarak bölümlere ayrılabilir. Çoklu atlas füzyonu ile segmentasyon doğruluğu, tek atlas yaklaşımlarına kıyasla doğrulanmıştır. Tüm beyin cerebellum, truncus cerebri, ventriculus quartus vb. dahil olmak üzere 289 yapıya bölünmüştür. T1 segmentasyonu temelinde posterior kranial yapıların hacimlerinde elde edilmektedir (Şekil 2.60) (Acer N ve ark. 2020).



Şekil 2. 59. A) DCOM Dosyalarının Analyz'e Dönüşümü B)'T1-MultiAtlas Batch' Web Sayfası C) 'My Job Status' Web sayfası D) Segmentasyon Sonuçları Web Sayfası

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 19 Şubat 2020 tarih ve 170 karar sayısı no ile onay alındı (Ek.1).

#### **3.1. Grupların Seçimi**

Çalışmaya dahil edilen kişileri İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Radyoloji bölümünde gruplara ayırdık.

##### **3.1.1. Hasta Grubunun Seçimi**

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine 1 Ocak 2017-31 Aralık 2019 tarihleri arasında unutkanlık yakınması ile başvuran 50 yaş üstü, en az ilkokul mezunu olan ve Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU tarafından DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition) tanı kriterlerine göre AH tanısı konmuş olan hastaların demografik özellikleri ve kraniyal MR çekimlerine ait verileri retrospektif yöntemler kullanılarak tarandı. Hasta dosyalarından; Doğum tarihi, Cinsiyet, Hastalıklar, Kullandığı ilaçlar, Mini mental test puanı ve MR görüntüleri elde edildi.

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi hasta verilerinin bulunduğu hastane otomasyon programından AH'ları taranarak çalışma kapsamına alındı. Dr. Eren TOPLUTAŞ tarafından çalışma kapsamındaki hastalardan; 3D T1 MR görüntüleri olmayan 65 hasta, Mini Mental Test tarihi ile kraniyal MRG çekim tarihi uyumsuz olan 33 hasta, Mini Mental Test puanı ile klinik bulguları uyumsuz olan 20 hasta, dışlanma kriterleri bulunan 19 hasta çalışma dışında kaldı. 24 AH çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen 24 hasta (kadın 14, erkek 10) Mini Mental Test puanına göre erken evre (10 hasta), orta evre (14 hasta) ve olarak sınıflandırıldı.

MRI raporları Radyoloji bölümünden Prof.Dr Cengiz EROL ve Doç.Dr. Gülhan ERTAN AKAN tarafından değerlendirildi. Dışlanma kriterleri haricinde bulunan ve bulunduğu yaşa göre mikroyenfark haricinde herhangi bir patoloji rastlanmayan veya normal olarak rapor edilen hastaların görüntüleri çalışmaya dahil edildi.

**Tablo 3. 1.** DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition)'e göre alzheimer tanı kriterleri Tablo 3. 1. DSM- V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition)'e Göre Tanı Kriterleri

---

### **A- Alzheimer Hastalığına Bağlı Major Nörobişsel Bozukluk Tanı Ölçütleri**

1- Aile öyküsünde ya da genetik test ile elde edilen bulgulara göre Alzheimer hastalığını açıklayacak genetik mutasyon vardır

2- Aşağıdakilerin üçü de vardır

a) Öğrenme ve bellekte bozulmanın yanı sıra en az bir bilişsel alanda daha gerileme

b) Bilişsel alanda uzamış duraksama dönemleri olmaksızın sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme

c) Karma (Mix) etolojiye ilişkin bir bulgu yoktur (Başka bir nörodejeneratif hastalık veya serebrovasküler hastalık yoktur; bilişsel bozulmaya katkısı olan başka bir nörolojik ya da sistemik bir hastalık yoktur.

### **B- Alzheimer Hastalığına Bağlı Hafif Nörobişsel Bozukluk Tanı Ölçütleri**

**1-Olası Alzheimer hastalığı tanısı;** Genetik test ya da Aile öyküsünde neden olucu bir Alzheimer hastalığı kanıtı varsa

**2-Olabilir Alzheimer hastalığı tanısı;** Genetik test ya da Aile öyküsünde neden olucu bir Alzheimer hastalığı kanıtı yoksa aşağıdakilerin her üçü de varsa

a) Öğrenme ve Bellekte gerileme olduğunun açık kanıtı vardır.

b) Bilişsel alanda uzamış duraksama dönemleri olmaksızın sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme

c) Karma (Mix) etolojiye ilişkin bir bulgu yoktur (Başka bir nörodejeneratif hastalık veya serebrovasküler hastalık yoktur; bilişsel bozulmaya katkısı olan başka bir nörolojik ya da sistemik bir hastalık yoktur.)

---

Hasta grubunun seçiminde kullanılan dışlanma kriterleri aşağıda listelenmiştir:

1-50 yaşın altında olma

2- Okur yazar olmama

3- Beyinde yer kaplayıcı lezyon

4- Serebrovasküler hastalık

5- Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz, Esansiyel tremor gibi dejeneratif hastalıklar

6- Primer veya metastatik beyin kanseri

### 3.1.2. Kontrol Grubunun Seçimi

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi nöroloji polikliniğine non-spesifik başağrısı şikayetiyle başvuran, unutkanlık yakınması olmayan ve DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition) tanı kriterlerine göre AH tanısı almayan, hasta grubuna yaş ve cinsiyet açısından benzer, dışlama kriterlerine uygun 16 olgu (9 kadın, 7 erkek) tarafından oluşturuldu.

Kontrol grubu seçiminde kullanılan dışlanma kriterleri aşağıda listelenmiştir:

- 1- 50 yaşın altında olma
- 2- Okur yazar olmama
- 3- Beyinde yer kaplayıcı lezyon
- 4- Serebrovasküler hastalık
- 5- AH, Alzheimer harici demans, Parkinson hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz, Esansiyel tremor gibi dejeneratif hastalıklar
- 6- Primer veya metastatik beyin kanseri

### 3.1.3. Hasta Grubunun Seçimindeki Kısıtlılıklar

Tez çalışması esnasında hasta grubu seçimindeki kısıtlılıklarımız şunlardır:

- 1- AH' tanılı her hastanın MR çekimlerine uygun olmaması. "Pacemaker" ve manyetik materyallerden yapılmış kalp kapağı, protez ve klip taşıyanların incelenememesi, solunum, kalp ve ana damarların pulsasyon hareketine karşı duyarlı olması nedeniyle T1 görüntü teminindeki zorluklar
- 2- AH'dan klostrofobisi olanlara MR çekiminin yapılamaması
- 2- MR çekiminin uzun zaman alması ve hastanın uzun süre hareketsiz kalma zorunluluğu nedeniyle AH' da özellikle erken ve orta evrede çekilebilen MR görüntülerinin daha çok olması ve İleri evredeki hastaların kopere olamamasından dolayı hekimlerin MR görüntülemeyi tercih etmemeleri
- 3- Çalışma yapılan hastane sisteminin MR görüntülerinden bazılarını masaüstüne indirilmesine izin vermemesi bundan dolayı görüntülerin Hard diske ve CD'ye aktarılamaması

4- Kuruluş ve işletme giderlerinin, dolayısıyla incelemenin fiyatının yüksek olması nedeni ile her AH'na MR çekiminin yapılamaması

5- Verilerin elde edilme aşamasında Tüm Dünyayı etkileyen COVID-19 salgının ortaya çıkması ve etkisinin uzun süre ülkemizde hissedilmesinden dolayı MR görüntülerinin temin edilmesinde zorluklar yaşandı

6- COVID-19 salgını sırasında hastaların tanı ve takibinde özellikle radyolojik çekimlerin ön plana çıkması nedeni radyoloji servisi hocalarının ve çalışanlarının tüm mesailerini buna ayırmaları

### **3.2. MR Görüntülerinin Elde Edilmesi**

Çalışmaya dahil edilen hastaların MRI verileri retrospektif olarak tarandığından hastalara ait 3D T1 ağırlıklı kranial MR görüntülerine erişildi. Bu görüntüler üzerinden elde edilen volümler oranlanarak çalışmaya devam edildi. AH'ı tanısı almış hastaların İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Kliniğinde çekilen ve DICOM dosyası olarak alınan 3D T1 ağırlıklı kranial MR görüntüleri kullanılmıştır.

#### **3.2.1. MRI Tarama Protokolü**

Çalışmanın MR çekimi İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesinde yapıldı. 1,5 tesla GR Philips Healthcare Ingenia MR cihazı kullanıldı. T1 ağırlıklı MRBravo sekansı: aksiyel, Repetition time (TR) = 25.0000msec, Echo Time (TE)=4.5950msec, FOV = 200 mm<sup>2</sup>, Matrix:224x224, Slice Thickness= 1mm.

#### **3.2.2. MR Görüntülerinin Hacimsel Analizi**

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Radyoloji bölümünde kullanılan Extremepacs Client programı çalıştırıldı. Tarayıcı bölümünden daha önceden belirlenen hastalara ait MR görüntüleri tarandı. Hastanın 3D T1 görüntüleri seçildi. DICOM formatında export edilerek masa üstünde ayrı bir klasöre kaydedildi.

### 3.2.2.1. MRICloud

MRICloud, çevrimiçi bir MRI beyin volumetri sistemidir. Dünyanın her bir yerindeki araştırmacıların, MRI verilerinden hacimsel beyin bilgilerini, kendi yerel sitelerinde herhangi bir altyapıya ihtiyaç duymadan otomatik olarak verinin oluşması ve analizinin gerçekleştirilmesini sağlayan programdır. MRICloud yöntemiyle bireysel araştırmacı hataları en aza indirilerek MR verileri üzerinden standart, güvenilir, kolay veri temini amaçlanmıştır.

MRICloud tam otomatik çalışır ve insan etkileşimi olmaksızın beyin yapılarının hacimlerini ölçmeyi sağlar. Kullanıcı dostu olan program, kolay, hızlı, standardize ve güvenilir volumetrik sonuçlar üzerinden sağlıklı bilimsel analiz ve klinik değerlendirme yapmaya imkan sağlar. Herhangi ticari amaç güdülmemiş olup sistem internet üzerinden herkesin kullanımına ücretsiz olarak sunulmaktadır.

#### Uygulama Aşamaları Bilgilendirilmesi

MRICloud, hacimsel analiz için T1 ağırlıklı MR görüntüleri, substantia alba analizi için difüzyon tensör görüntüleri [DTI] kullanarak anatomik nöroanaliz yapan bir platformdur.

Bütün dünyadaki araştırmacıların, MR görüntülerinden hacimsel beyin bilgilerinin, kendi yerel sitelerinde herhangi bir altyapı programına ihtiyaç duymadan otomatik olarak algılanmasını sağlamaktadır.

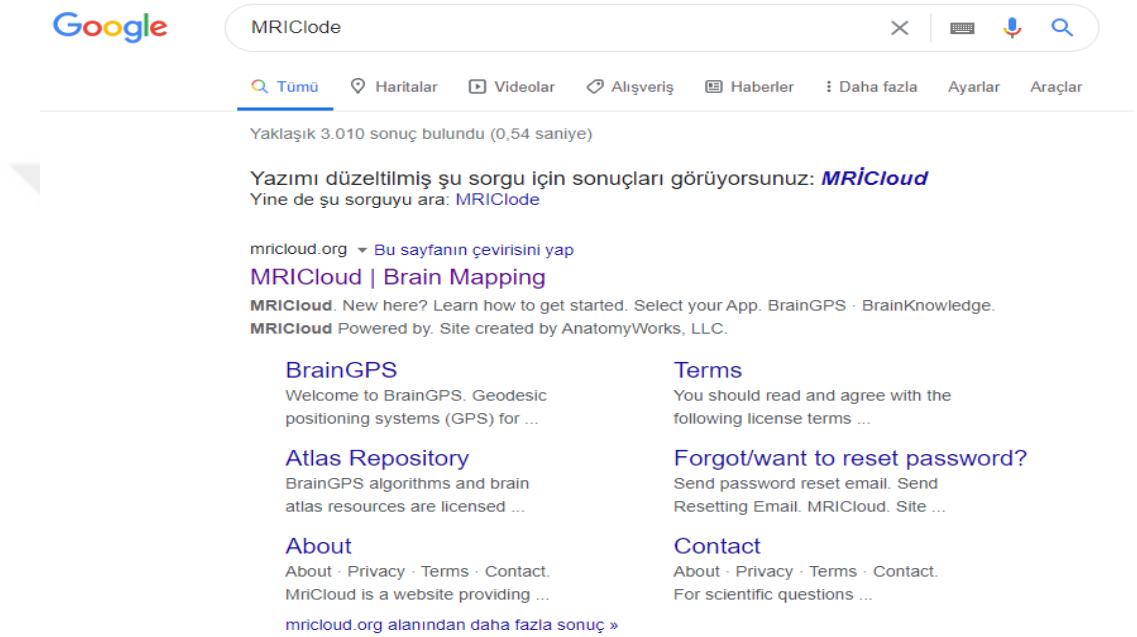
MRICloud tam otomatik çalışır ve insan etkileşimi olmadan beyin yapılarının hacimlerini hesaplamayı sağlar. Kullanışlı, kolay ve hızlı bir şekilde volumetrik sonuçlar vermekte olup tüm beyin segmentasyonunda güvenilirliği ve doğruluğu kapsamlı bir şekilde test edilmiş ve doğrulanmıştır. Herhangi bir ticari amaç sağlamamakta olup ücretsizdir.

MRICloud programının kullanımına MPRAGE dizisi ile elde edilen üç boyutlu (3D) T1 ağırlıklı görüntülerin DICOM formatından analyzed formatına dönüştürülmesi ile başlanır. <https://mricloud.org> adresinden "Brain GPS" oturumu açılır (ilk kez kullananlar kaydolar). "Segmentasyon" altında iki uygulama programlama arabirim seçeneği vardır: Tek T1 görüntüsü için "T1- MultiAtlas", bölümlenme ve toplu işlem için "T1-MultiAtlas segmentation Batch". Birden çok Analyzed görüntü dosyası bir zip dosyasına sıkıştırılır ve yüklenir. "My job status"

sekmesi aracılığıyla yüklenen dosyalar durumu kontrol edilir. (Dosya yüklenmesi tamamlandıktan sonra, "Download Results" sekmesine basılarak kullanıcı segmentasyon sonuçlarını bir zip dosyası olarak indirmesini sağlamaktadır (Wu ve ark 2018).

MRIClode kullanımında izlenen prosedür aşağıda özetlenmiştir:

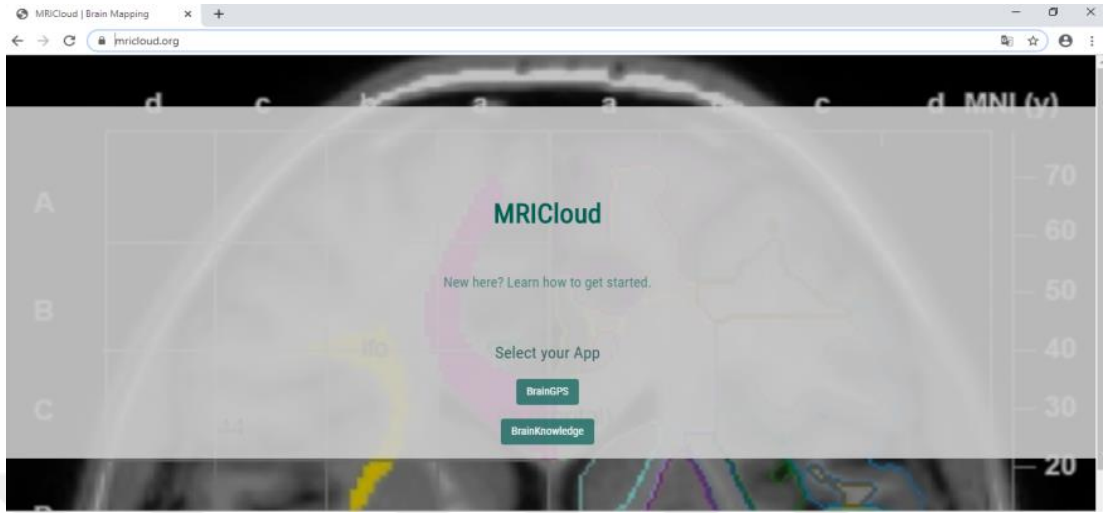
Google aramam motoruna "MRIClode" yazılır ve MRICloud Brain Mapping web sayfasının adresi tıklanır (Şekil 3.1)



**Resim 3. 1.** MRICloud Brain Mapping web adresi

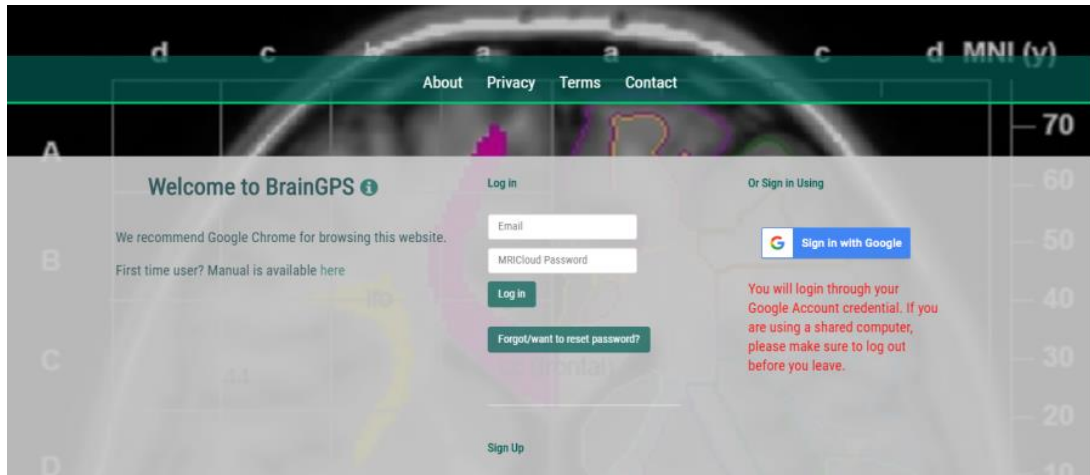
MRICloud Brain Mapping sisteminin kullanılabilmesi için <https://mricloud.org/> adresine gidilip, siteye girilir (ErişimTarihi:15.08.2020).

Açılan sayfada “BrainGPS” butonu tıklanır (Şekil 3.2).



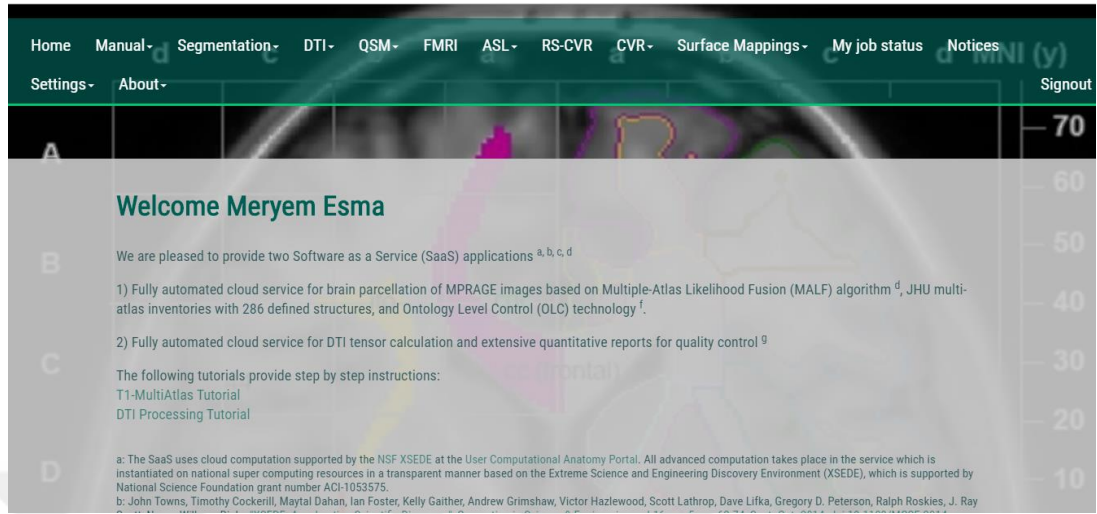
Resim 3. 2. MRICloud web sayfasından 'BrainGPS' seçimi

“Sign Up.” işaretlendikten sonra sisteme üye kaydı e-mail ve şifre kaydı ile hesap aktivasyonu yapılır (Şekil 3.3).



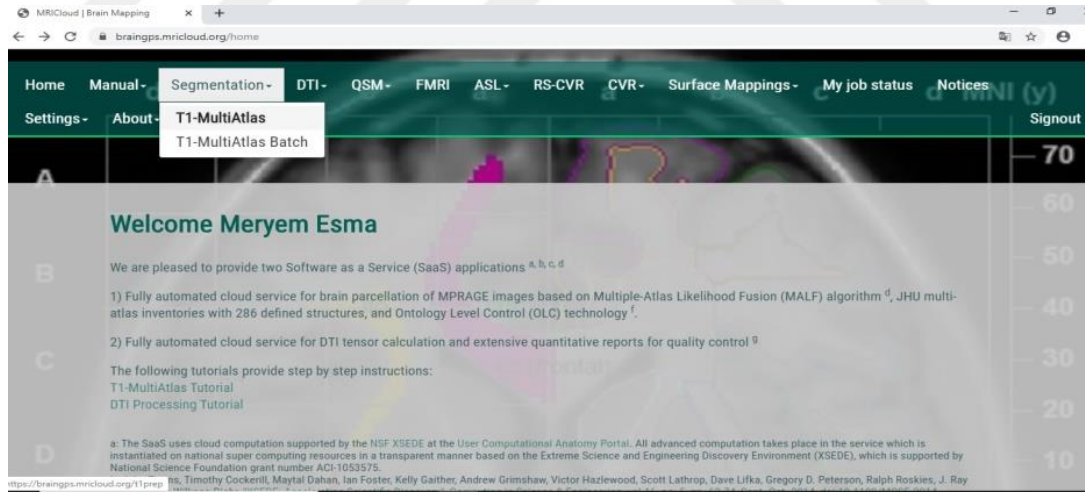
Resim 3. 3. MRICloud Sistemine kayıt

Sisteme kayıt olduktan sonra “Log in” ile giriş yapılır (Şekil 3.4).



Resim 3. 4. MRILCloud sistemine 'Log in' adımı sonrası

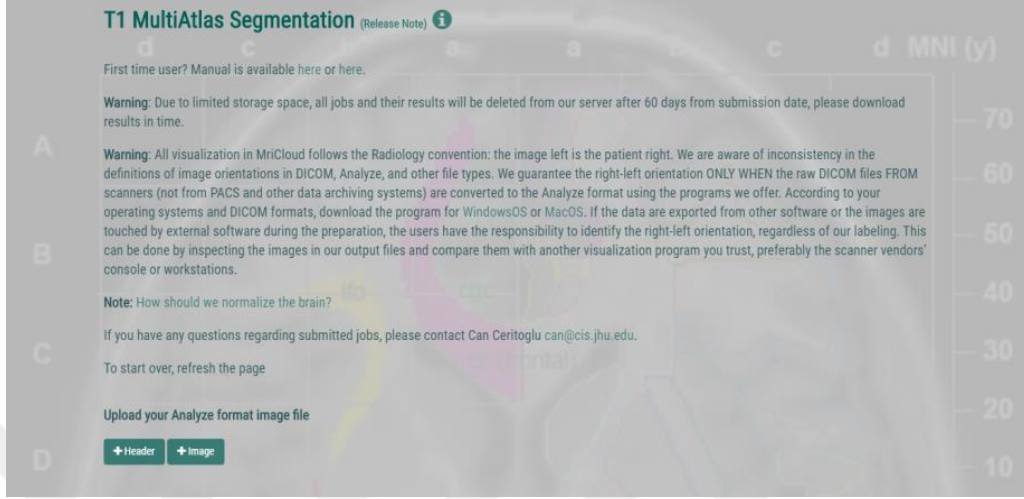
“Segmentasyon” seçeneklerinden “T1-Multi Atlas” sekmesi tıklanır (Şekil 3.5).



Resim 3. 5. MRICloud sisteminin 'Segmentasyon' ve T1-Multi Atlas' adımı

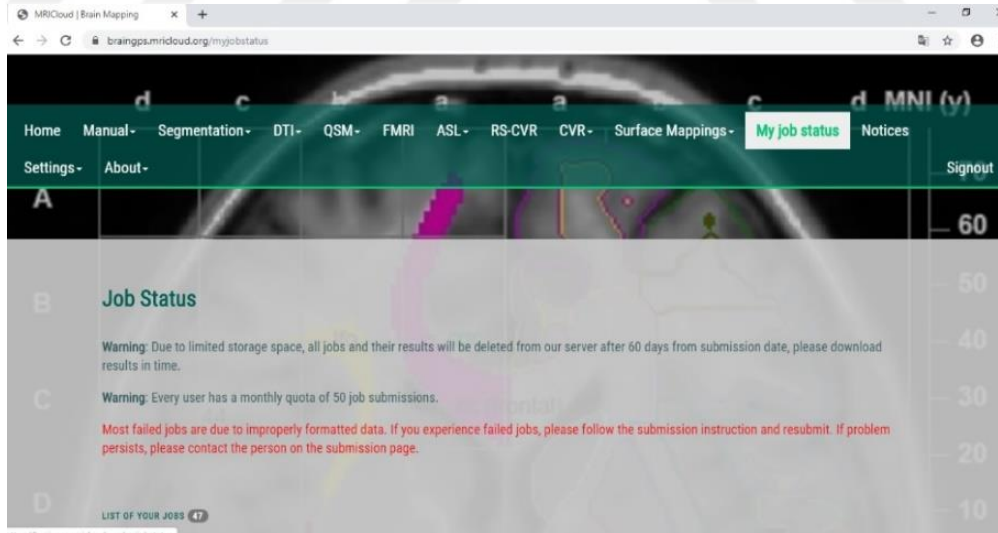
T1-Multi Atlas Segmentasyon sayfasına daha önceden hazırladığımız verileri “Header” ve “Image” bölümlerine girilir. Bu sayfada “Demografik Bilgiler”, “Klinik Bilgi” ve “Radyolojik Bilgi” bölümleri isteğe bağlı olarak doldurulur. Diğer işlemler

sırası ile yapılır. “Submit” tuşuna basılarak dosya yüklenmesi tamamlanması beklenir (Şekil 3.6).

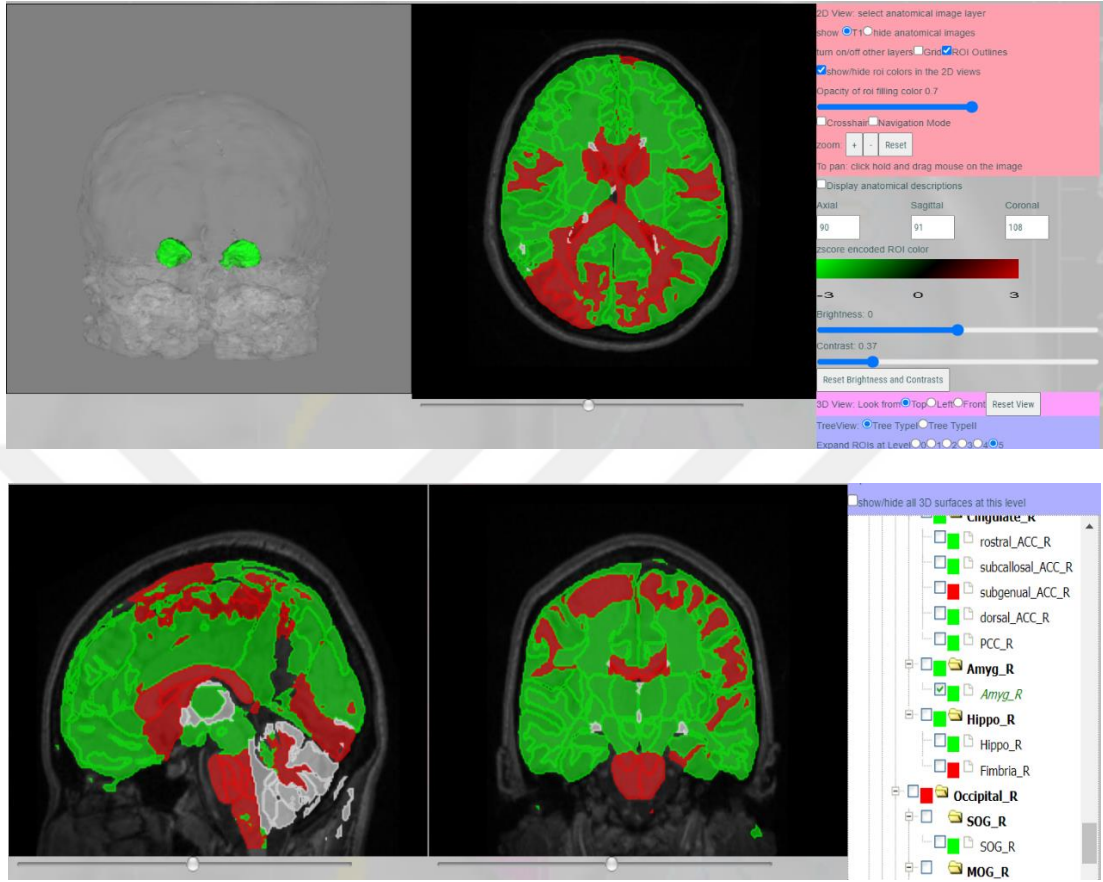


Resim 3. 6. MRICloud sisteminde 'Heeder' ve 'Image' adımı

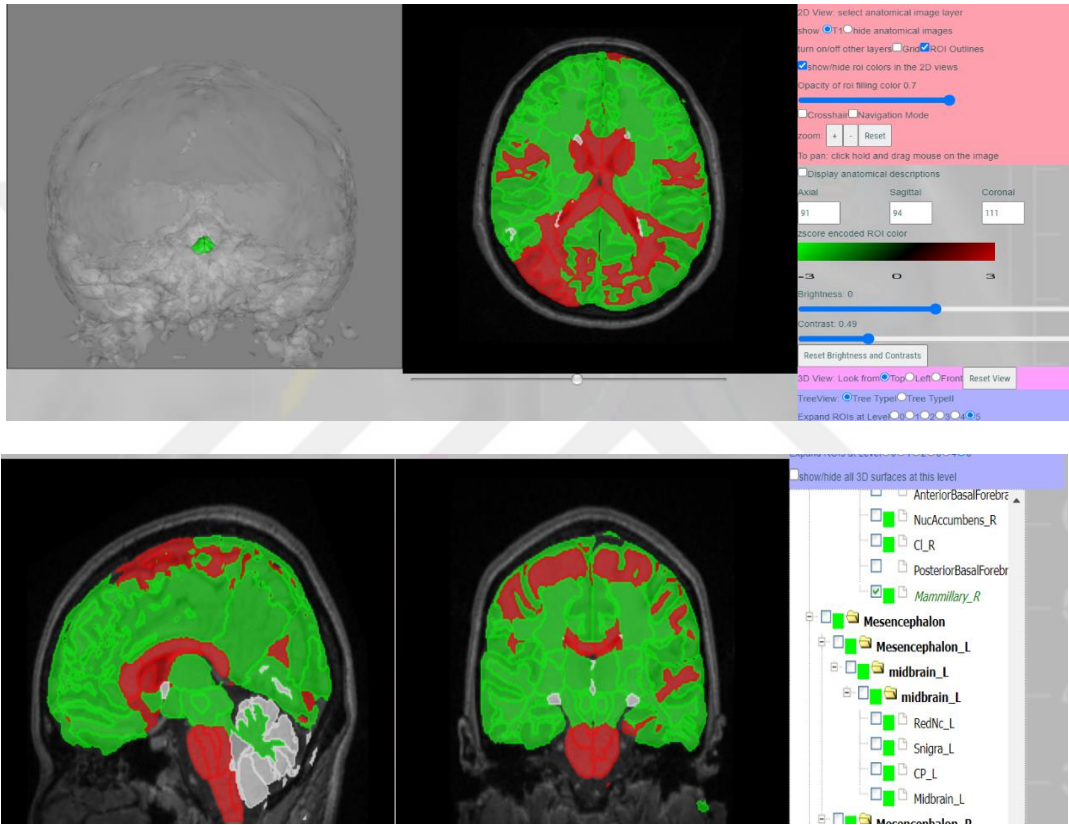
“My job status” bölümünden yüklediğimiz verilerin raporlarını “Dowlond result” ve “Viev result” bölümlerinden alabiliriz (Şekil 3.7).



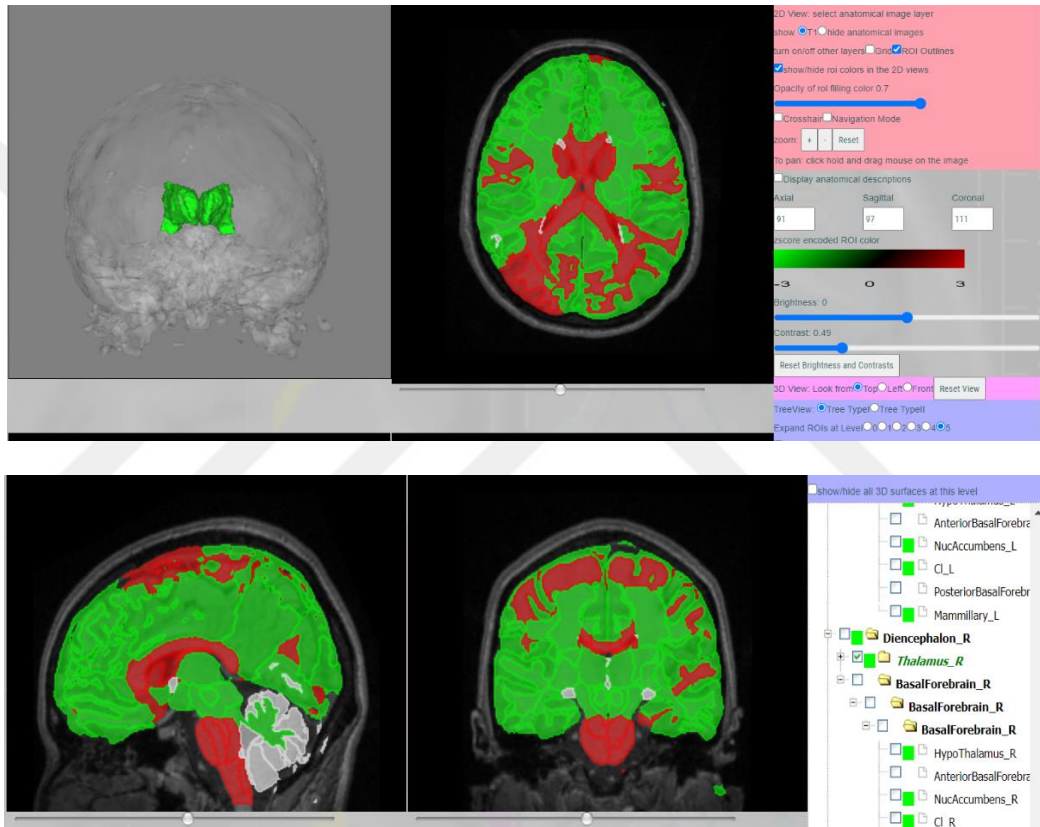
Resim 3. 7. MRICloudsisteminde 'My job status' adımı



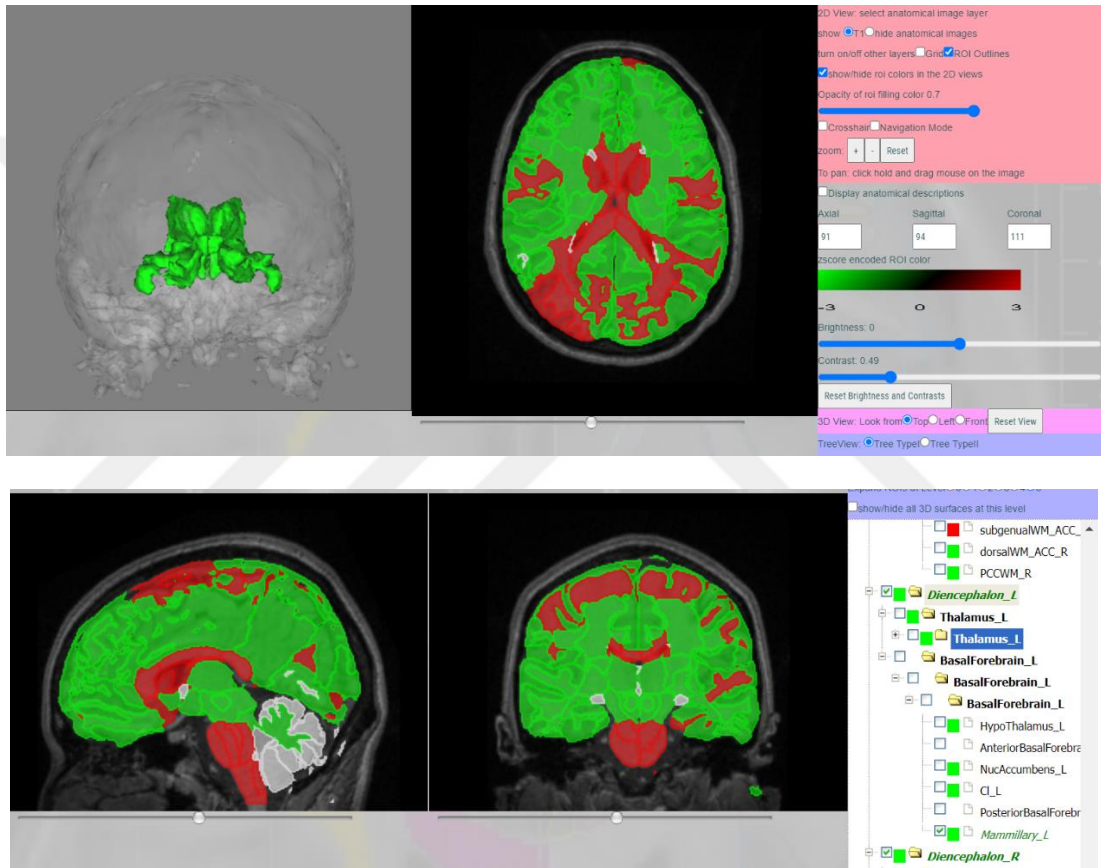
**Resim 3. 8.** Erken Evre Alzheimer Hastasına ait 'MRICloud View Result Report'ta Corpus Amygdaloideum Sinister ve Corpus Amygdaloideum Dexter



**Resim 3. 9.** Erken Evre Alzheimer hastasına ait 'MRICloud View Result Report' ta Corpus Mamillare Dexter ve Corpus Mamillare Sinister

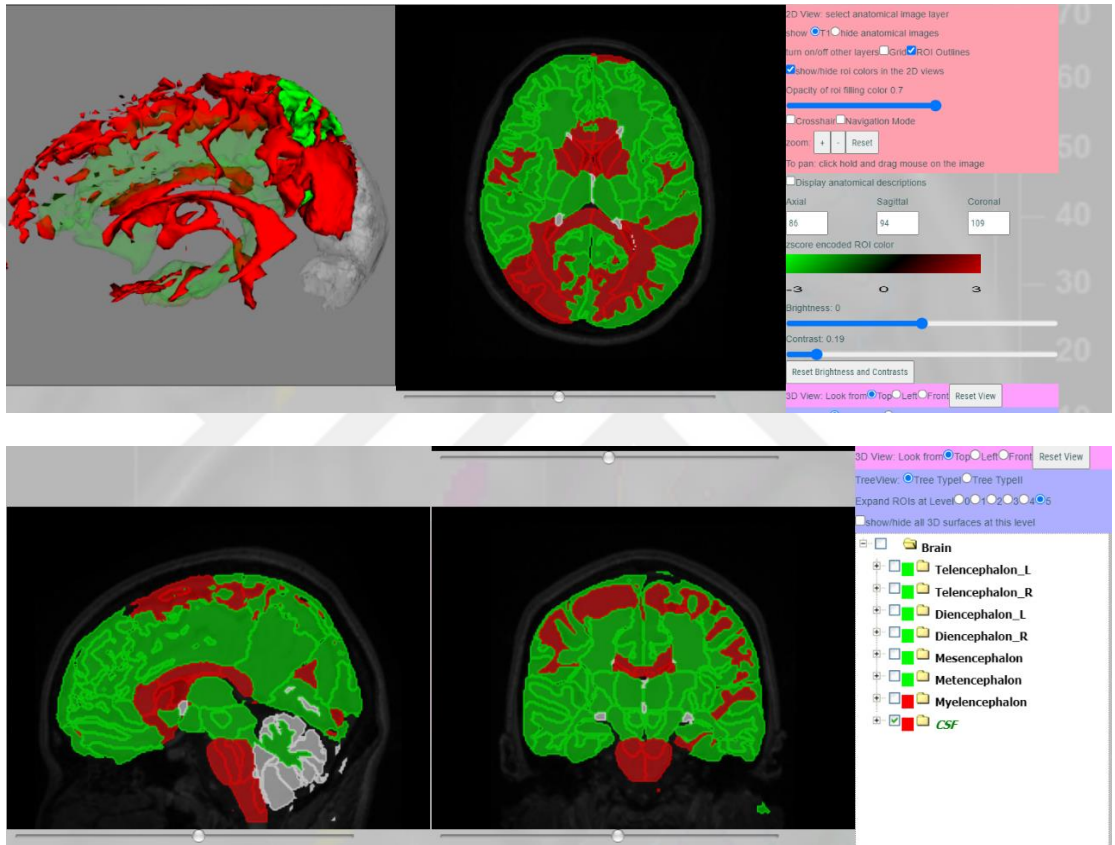


**Resim 3. 10.** Erken Evre Alzheimer Hastasına ait 'MRICloud View Result Report'ta Thalamus Dexter ve Thalamus Sinister

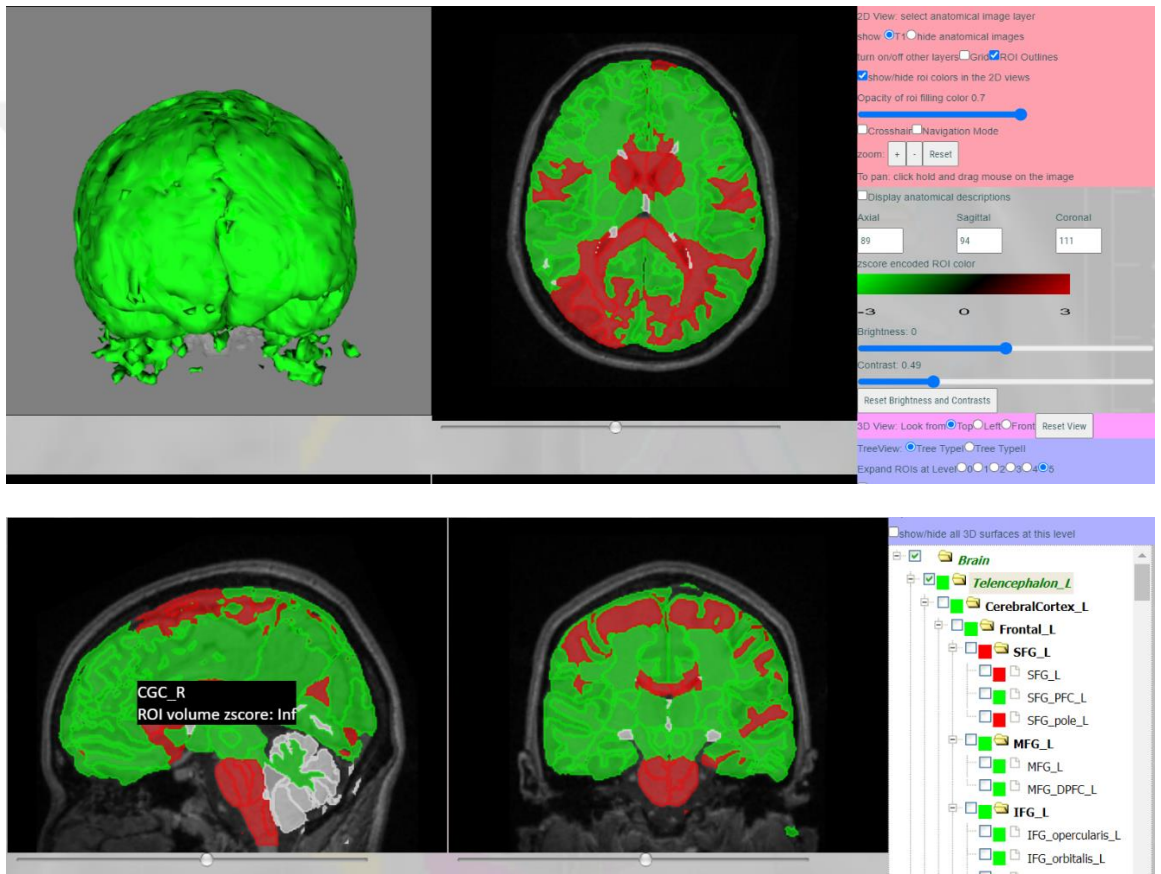


**Resim 3. 11.** Orta Evre Alzheimer hastasına ait 'MRICloud View Result Report'ta Diencephalon

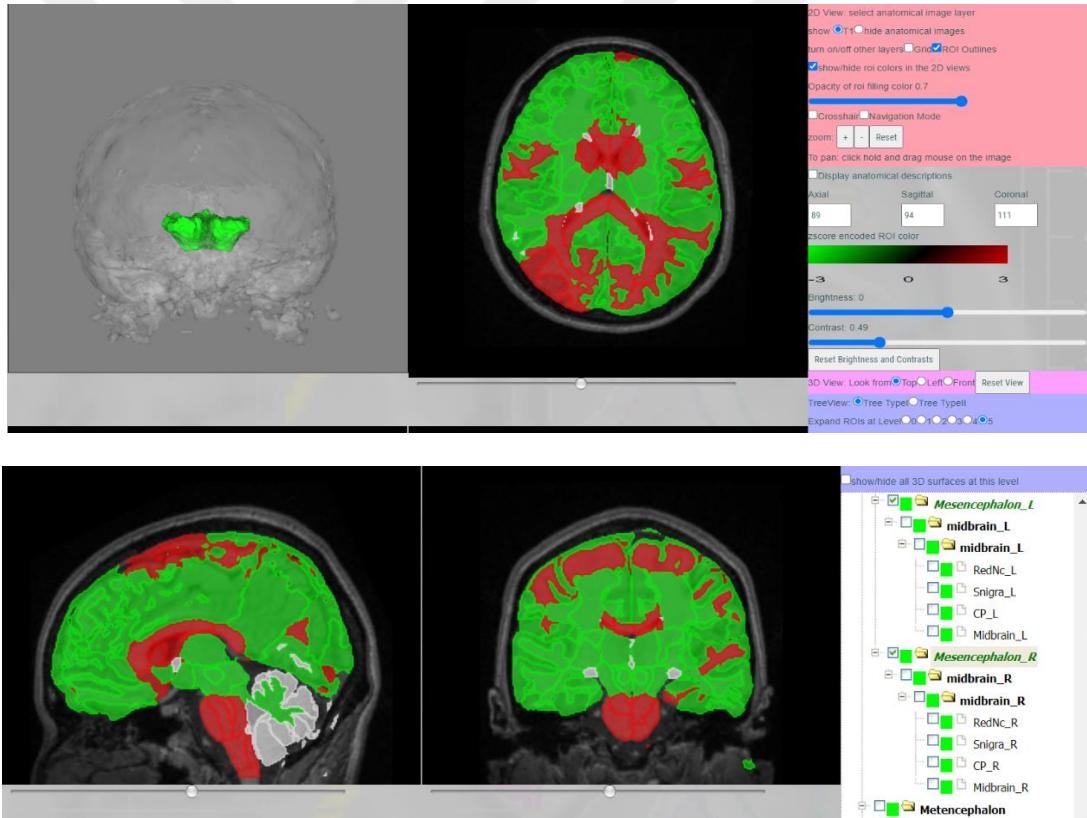
Dexter ve Diencephlon Sinister



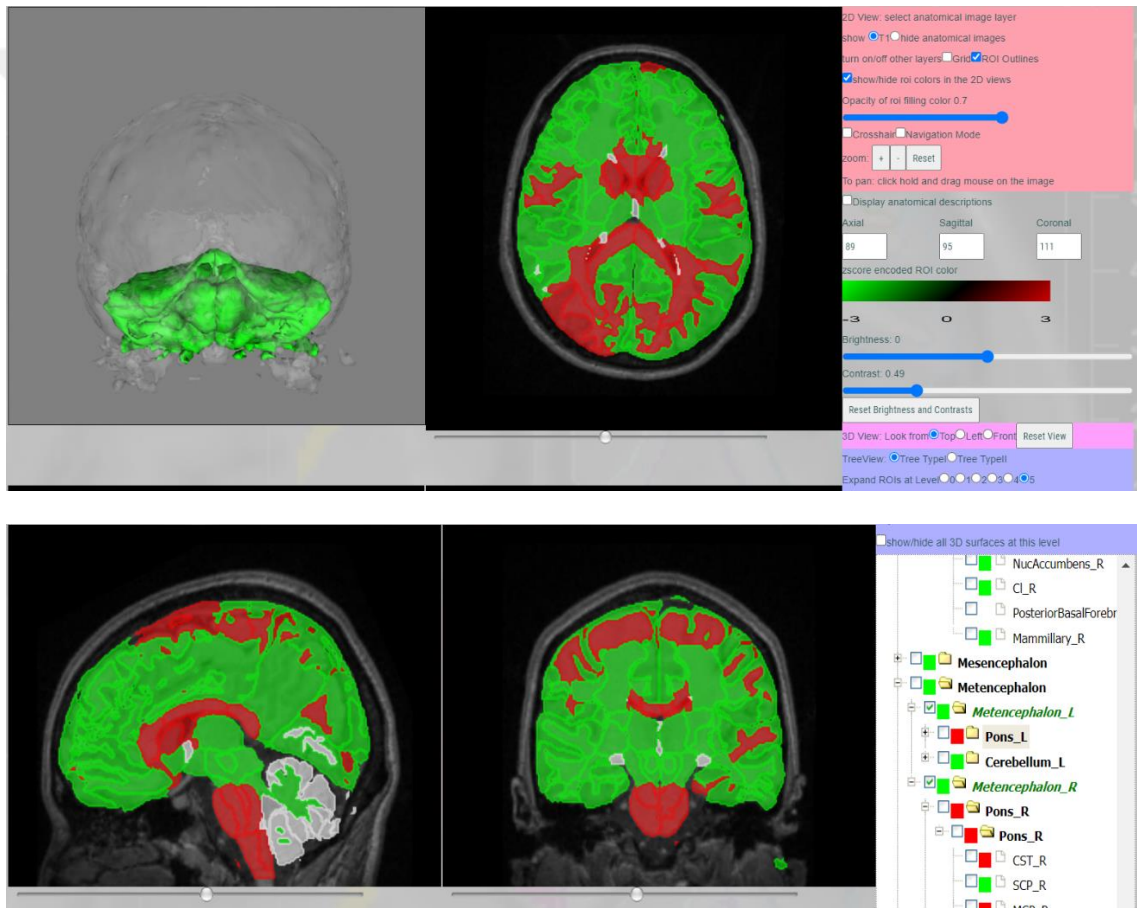
Resim 3. 12. Orta Evre Alzheimer hastasına ait 'MRICloudView Result Report'ta BOS sıvısı



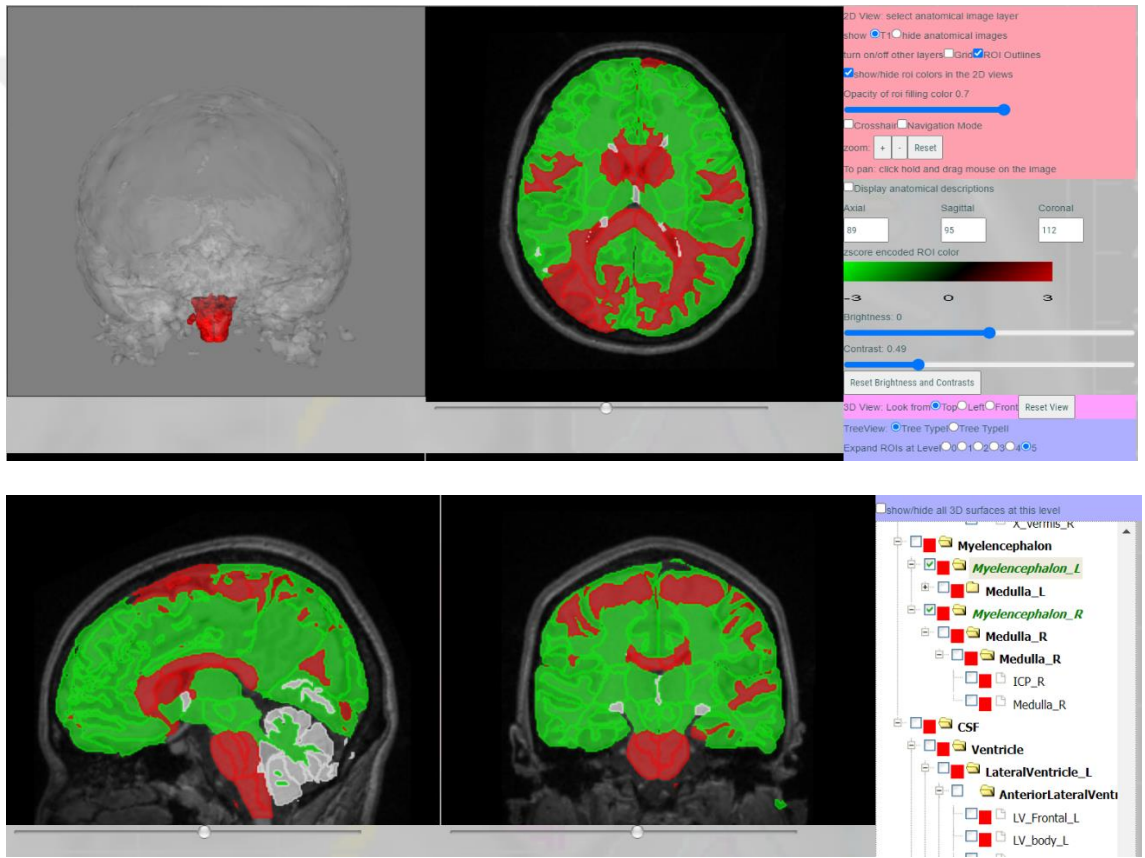
**Resim 3. 13.** Kontrol grubundan bir kişiye ait 'MRICloud View Result Report'ta Telencephalon Dexter ve Telencephalon Sinister



**Resim 3. 14.** Kontrol grubundan bir kişiye ait 'MRICloud View Result Report'ta Mesencephalon Dexter ve Mesencephalon Sinister



**Resim 3. 15.** Kontrol grubundan bir kişiye ait 'MRICloud view Result'ta Metencephalon Dexter ve Metencephalon Sinister



**Resim 3. 16.** Kontrol grubundan bir kişiye ait 'MRICloud View Result'ta Myelencephalon Dexter ve Myelencephalon Sinister

### 3.3. Ölçüm Yapılan Parametreler ve Oranlamaları

MRICloud sistemi kullanılarak 22 parametrenin volumetrik ölçümü yapılmıştır. 32 anatomik yapının oranlaması vardır.

**Tablo 3. 2.** Alzheimer Hastaları ve Kontrol Grubunda MRICloud Sisteminde Ölçüm Yapılan Anatomik Veriler (mm3)

TelenL	Telencephalon sinister volümü
TelenR	Telencephalon dexter volümü
DiencL	Diencephalon sinister volümü
DiencR	Diencephalon dexter volümü
Mesenc	Mesencephalon volümü
Metenc	Metencephalon volümü
Myelen	Myelencephalon volümü
CSF	Serebrospinal sıvı volümü
AmygL	Corpus amygdaloideum sinister volümü
AmygR	Corpus amygdaloideum dexter volümü
ThalL	Thalamus sinister volümü
ThalR	Thalamus dexter volümü
HypoThL	Hypothalamus sinister volümü
HypoThR	Hypothalamus dexter volümü
MamL	Corpus mamillare sinister volümü
MamR	Corpus mamillare dexter volümü

**Tablo 3. 2.** Sağ ve Sol Subkortikal Yapıların Total Volümlerinin Hesaplanması (mm<sup>3</sup>)

TotAmyg	Corpus amygdaloideum sinister volümü + Corpus amygdaloideum dexter volümü
TotThalam	Thalamus sinister volümü + Thalamus dexter volümü
TotHypoth	Hypothalamus sinister volümü + Hypothalamus dexter volümü
TotMam	Corpus mamillare sinister volümü + Corpus mamillare dexter volümü
TotTelen	Telencephalon sinister volümü + Telencephalon dexter volümü
TotDien	Diencephalon sinister volümü + Diencephalon dexter volümü

**Tablo 3. 3.** Sağ ve Sol Telencephalon Volümlerinin, Ölçüm Yapılan Subkortikal Anatomik Oluşum Volümlerine Oranı

TelenL/AmygL	Telencephalon sinister volümü / Corpus amygdaloideum sinister volümü
TelenL/ThalL	Telencephalon sinister volümü / Thalamus sinister volümü
TelenL/HypoL	Telencephalon sinister volümü / Hypothalamus sinister volümü
TelenL/MamaL	Telencephalon sinister volümü / Corpus mamillare sinister volümü
TelenR/AmygR	Telencephalon dexter volümü / Corpus amygdaloideum dexter volümü
TelenR/ThalR	Telencephalon dexter volümü / Thalamus dexter volümü
TelenR/HypoR	Telencephalon dexter volümü / Hypothalamus dexter volümü
TelenR/MamaR	Telencephalon dexter volümü / Corpus mamillare dexter volümü

**Tablo 3. 4.** Sağ ve Sol Diencephalon Volümlerinin, Ölçüm Yapılan Subkortikal Anatomik Oluşum Volümlerine Oranı

DiencL/AmygL	Diencephalon sinister volümü / Corpus amygdaloideum sinister volümü
DiencL/ThalL	Diencephalon sinister volümü / Thalamus sinister volümü
DiencL/ HypoThL	Diencephalon sinister volümü / Hypothalamus sinister volümü
DiencL/MamaL	Diencephalon sinister volümü / Corpus mamillare sinister volümü
DiencR/ AmygR	Diencephalon dexter volümü / Corpus amygdaloideum dexter volümü
DiencR/ThalR	Diencephalon dexter volümü / Thalamus dexter volümü
DiencR/ HypoThR	Diencephalon dexter volümü / Hypothalamus dexter volümü
DiencR/MamaR	Diencephalon dexter volümü / Corpus mamillare dexter volümü

**Tablo 3. 5.** Mesencephalon volümünün, ölçüm yapılan subkortikal anatomik oluşumların total volümlerine oranı

Mesenc/TotAmyg	Mesencephalon volümü / Corpus amygdaloideum total volümü
Mesenc/TotThala	Mesencephalon volümü / Thalamus total volümü
Mesenc/TotHypo	Mesencephalon volümü / Hypothalamus total volümü
Mesenc/TotMama	Mesencephalon volümü / Corpus mamillare total volümü

**Tablo 3. 6.** Metencephalon volümünün, ölçüm yapılan subkortikal anatomik oluşumların total volümlerine oranı

Metenc/TotAmyg	Myelencephalon volümü / Corpus amygdaloideum total volümü
Metenc/TotThala	Myelencephalon volümü / Thalamus total volümü
Metenc/TotHypo	Myelencephalon volümü / Hypothalamus total volümü
Metenc/TotMama	Myelencephalon volümü / Corpus mamillare total volümü

**Tablo 3. 7.** Myelencephalon volümünün, ölçüm yapılan subkortikal anatomik oluşumların total volümlerine oranı

Myelen/TotAmyg	Myelencephalon volümü / Corpus amygdaloideum total volümü
Myelenc/TotThala	Myelencephalon volümü / Thalamus total volümü
Myelen/TotHypo	Myelencephalon volümü / Hypothalamus total volümü
Myelen/TotMama	Myelencephalon volümü / Corpus mamillare total volümü

**Tablo 3. 8.** Beyin omirilik sıvısı volümünün, ölçüm yapılan subkortikal anatomik oluşumların total volümlerine oranı

CSF/TotAmyg	Beyin Omirilik Sıvısı volümü / Corpus amygdaloideum total volümü
CSF/TotThalam	Beyin Omirilik Sıvısı volümü / Thalamus total volümü
CSFTot/Hypo	Beyin Omirilik Sıvısı volümü / Hypothalamus total volümü
CSF/TotMama	Beyin Omirilik Sıvısı volümü / Corpus mamillare total volümü

### 3.4. Mini Mental Test

Mini Mental Durum Değerlendirme (Mini Mental State Examination-MMSE) Testi 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından demans taraması için geliştirilmiş ve günümüzde halen en sık kullanılan testtir. En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur (Tablo 3.10, Güngen ve ark. 2002). MMSE; 25- 30 puan normal, <25 kognitif bozukluk olarak değerlendirilir.

**Tablo 3. 9.** Mini Mental Test (MMT) puanına göre AH evrelendirilmesi

<b>20-24 puan</b>	<b>10-19 puan</b>	<b>0-9 puan</b>
Erken ya da hafif evre Alzheimer Hastalığı	Orta evre Alzheimer Hastalığı	İleri evre Alzheimer Hastalığı

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

## 4.BULGULAR

**Tablo 3. 10.** Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş ve cinsiyet yönünden analizi

		Min-Mak	Medyan	Ort±ss/n-%
Yaş		55,0 - 84,0	70,5	70,9 ± 7,7
Cinsiyet	Kadın			23 58%
	Erkek			17 43%

Tablo 3.11'e göre çalışmaya dahil edilen kişilerin yaşları 55 ile 84 arasında olup yaş ortalaması 70,9 idi ve %58'i kadın, %43'ü erkekti.

**Tablo 3. 11.** AH'larının Evre ve MMSE skoru yönünden analizi

		Min-Mak	Medyan	Ort±ss/n-%
Evre	Erken			10 42%
	Orta			14 58%
MMSE		10,0 - 27,0	18,5	18,8 ± 4,1

Tablo 3.12'e göre AH'larının %42'si erken evreydi ve MMSE skorları 10 ile 27 arasında olup ortalaması 18, 8 idi.

**Tablo 3. 12.** Çalışmaya dahil edilen kişilerin MR görüntülerinden elde edilen anatomik yapıların volümleri

	Min-Mak	Medyan	Ort±ss
TelenL (x10 <sup>3</sup> )	347.4 - 516.7	448.6	444.5 ± 45.9
TelenR (x10 <sup>3</sup> )	360.4 - 530.5	440.9	446.6 ± 43.6
DiencL	5409.0 - 8877.0	7087.0	7118.3 ± 649.6
DiencR	6159.0 - 8517.0	6965.0	7151.1 ± 614.8
Mesenc (x10 <sup>3</sup> )	7.3 - 102.3	8.8	11.3 ± 14.8
Metenc (x10 <sup>3</sup> )	108.9 - 196.2	133.3	139.4 ± 21.2
Myelen	2845.0 - 6180.0	5176.0	5136.1 ± 672.6
CSF (x10 <sup>3</sup> )	71.0 - 198.8	130.4	141.4 ± 36.5
AmygL	817.0 - 1767.0	1199.0	1204.3 ± 264.5
AmygR	821.0 - 2081.0	1300.0	1373.5 ± 293.5
ThalL	2849.0 - 5965.0	4645.0	4673.7 ± 576.0
ThalR	3618.0 - 5663.0	4690.5	4719.7 ± 505.9
HypoThL	385.0 - 584.0	510.0	508.1 ± 45.9
HypoThR	519.0 - 692.0	579.0	595.0 ± 48.7
MamL	42.0 - 105.0	75.5	74.8 ± 15.8
MamR	40.0 - 115.0	80.5	80.1 ± 18.9
TotAmyg	1665.0 - 3848.0	2481.5	2577.7 ± 541.7
TotThalam	6467.0 - 11619.0	9315.5	9393.4 ± 1046.8
TotHypoth	909.0 - 1276.0	1088.0	1103.2 ± 82.3
TotMam	91.0 - 220.0	154.0	154.9 ± 31.6

Tablo 3.13'e göre çalışmaya dahil edilen kişilerin MR görüntülerinden MRICloud yöntemi ile elde edilen 20 anatomik yapıya ait volümlerin (mm<sup>3</sup>) Minimum, Maksimum, Medyan ve Ortalama değerleri.

**Tablo 3. 13.** Çalışmaya dahil edilen kişilerin MR görüntülerinden elde edilen Tablo 3.13' deki verilere ait hesaplar

	Min-Mak	Medyan	Ort±ss
TotTelen (x10 <sup>3</sup> )	707.8 - 1047.2	887.0	891.1 ± 88.7
TotDien (x10 <sup>3</sup> )	12.1 - 17.2	14.1	14.3 ± 1.2
TelenL/AmygL	264.7 - 537.7	359.1	383.3 ± 78.6
TelenL/ThalL	70.4 - 180.1	93.5	96.7 ± 18.0
TelenL/HypoThL	687.4 - 1145.2	890.5	878.8 ± 96.3
TelenL/MamaL	4536.3 - 11654.9	5819.5	6230.3 ± 1677.9
TelenR/AmygR	228.4 - 523.4	328.3	337.7 ± 70.4
TelenR/ThalR	68.0 - 143.2	92.6	95.5 ± 13.2
TelenR/HypoThR	600.4 - 1022.1	748.8	753.3 ± 79.4
TelenR/MamaR	3533.4 - 10626.0	5485.9	5900.3 ± 1628.6
DienL/AmygL	3.90 - 8.23	6.13	6.14 ± 1.21
DienL/ThalL	1.38 - 1.90	1.53	1.53 ± 0.10
DienL/HypoThL	9.61 - 17.74	13.94	14.09 ± 1.52
DienL/MamaL	74.9 - 177.0	96.3	98.9 ± 21.1
DienR/AmygR	3.60 - 8.43	5.33	5.40 ± 1.04
DienR/ThalR	1.40 - 1.86	1.50	1.52 ± 0.09
DienR/HypoThR	10.3 - 14.5	11.8	12.1 ± 1.1
DienR/MamaR	58.5 - 173.0	88.1	94.4 ± 24.9
Mesenc/TotAmyg	2.35 - 37.41	3.53	4.44 ± 5.39
Mesenc/TotThalam	0.74 - 15.82	0.94	1.32 ± 2.35
Mesenc/TotHypoth	6.67 - 87.07	8.17	10.08 ± 12.50
Mesenc/TotMam	40.8 - 757.8	58.2	76.8 ± 111.1
Metenc/TotAmyg	34.9 - 93.8	54.5	56.3 ± 13.9
Metenc/TotThalam	10.6 - 27.9	14.3	15.0 ± 2.8
Metenc/TotHypoth	95.4 - 179.2	121.5	126.8 ± 19.6
Metenc/TotMam	568.3 - 2022.2	880.6	941.7 ± 275.2
Myelen/TotAmyg	1.04 - 3.49	2.08	2.09 ± 0.56
Myelenc/TotThalam	0.41 - 0.79	0.54	0.55 ± 0.08
Myelen/TotHypoth	2.42 - 6.03	4.67	4.68 ± 0.69
Myelen/TotMam	91.0 - 220.0	154.0	154.9 ± 31.6
CSF/TotAmyg	22.1 - 105.8	55.6	58.1 ± 21.8
CSF/ThalamT	6.40 - 30.31	14.31	15.46 ± 5.11
CSF/TotHypoth	62.9 - 197.8	120.7	128.6 ± 33.6
CSF/TotMam	358.8 - 2139.2	907.6	971.1 ± 398.9

Tablo 3.14'e göre çalışmaya dahil edilen kişilerin Tablo 3.13'teki verilerinin hesaplanmasıyla elde edilen değerler

**Tablo 3. 14.** AH ve Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları

		Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		P
		Ort±ss/n-%	Medyan	Ort±ss/n-%	Medyan	
Yaş		72.3 ± 7.7	72.5	68.9 ± 7.5	67.0	0.173 <sup>t</sup>
Cinsiyet	Kadın	14	58%	9	56%	0.896 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Erkek	10	42%	7	44%	

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

Tablo 3.15'e göre AH yaş ortalaması 72.3, KG yaş ortalaması 68.9 du. AH grubunda %58'i, KG grubunda %56 'sı kadındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3. 15.** AH ve Kontrol grubu arasında MR görüntülerinden elde edilen anatomik yapıların volümlerinin karşılaştırılması

	Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		P
	Ort±ss	Medyan	Ort±ss	Medyan	
TelenL (x10 <sup>3</sup> )	438.1 ± 47.6	444.8	454.1 ± 43.0	466.0	0.298 <sup>t</sup>
TelenR (x10 <sup>3</sup> )	440.9 ± 43.3	436.8	455.1 ± 44.1	460.8	0.298 <sup>t</sup>
DiencL	6863.9 ± 515.9	6887.5	7499.8 ± 655.9	7428.0	<b>0.001</b> <sup>t</sup>
DiencR	6965.9 ± 578.1	6862.0	7428.9 ± 577.3	7504.0	<b>0.012</b> <sup>m</sup>
Mesenc (x10 <sup>3</sup> )	12.7 ± 19.1	8.6	9.1 ± 1.0	9.5	0.534 <sup>t</sup>
Metenc (x10 <sup>3</sup> )	141.4 ± 21.1	136.4	136.5 ± 21.8	131.7	0.384 <sup>t</sup>
Myelen	5208.0 ± 723.5	5364.0	5028.2 ± 594.0	4955.0	0.414 <sup>t</sup>
CSF (x10 <sup>3</sup> )	157.1 ± 32.3	156.8	117.8 ± 29.7	120.6	<b>0.001</b> <sup>t</sup>
AmygL	1076.0 ± 200.9	1018.0	1396.8 ± 232.6	1400.5	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
AmygR	1259.1 ± 249.1	1194.5	1544.9 ± 276.7	1528.5	<b>0.002</b> <sup>t</sup>
ThalL	4518.4 ± 598.5	4535.5	4906.7 ± 465.7	4920.0	<b>0.035</b> <sup>t</sup>
ThalR	4560.3 ± 502.2	4482.0	4958.7 ± 420.7	4932.0	<b>0.013</b> <sup>t</sup>
HypoThL	494.6 ± 47.3	487.0	528.4 ± 36.4	529.0	<b>0.020</b> <sup>t</sup>
HypoThR	587.6 ± 37.6	579.0	606.2 ± 61.5	587.5	0.456 <sup>m</sup>
MamL	67.9 ± 13.9	65.0	85.2 ± 12.5	86.0	<b>0.000</b> <sup>t</sup>
MamR	72.8 ± 18.0	72.0	91.0 ± 15.0	87.0	<b>0.002</b> <sup>t</sup>

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

Tablo 3.16'ya göre AH grubunda DiencL, DiencR, AmygL, AmgR, ThalL, ThalR, HypoThL, MamL, MamR değerleri, KG'dan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0.05$ ). AH grubunda CSF değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti

( $p < 0.05$ ). AH ve KG arasında TelenL, TelenR, HypoThR değerleri anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması daha düşüktü ( $p > 0.05$ ). Alzheimer ve kontrol grubu arasında Mesenc, Metenc, Myelen değerleri anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması daha yüksekti ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3. 16.** AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen volümlerin total hesaplamaları

	Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort±ss	Medyan	Ort±ss	Medyan	
TotAmyg	2335.1 ± 433.4	2211.5	2941.7 ± 489.4	2866.5	<b>0.000</b> <sup>t</sup>
TotThalam	9078.7 ± 1054.5	9152.0	9865.4 ± 864.7	9717.0	<b>0.018</b> <sup>t</sup>
TotHypoth	1082.2 ± 75.4	1067.0	1134.6 ± 84.4	1131.0	<b>0.047</b> <sup>m</sup>
TotMam	140.7 ± 28.2	135.0	176.2 ± 24.0	176.5	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
TotTelen (x10 <sup>3</sup> )	879.1 ± 89.6	883.8	909.2 ± 86.9	926.8	0.298 <sup>t</sup>
TotDien (x10 <sup>3</sup> )	13.8 ± 1.0	13.8	14.9 ± 1.2	14.9	<b>0.003</b> <sup>t</sup>

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

Tablo 3.17'ye göre AH grubunda TotAmyg, TotThalm, TotHypoth, TotMam, TotDien değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0.05$ ). AH ve KG arasında TotTelen değeri anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması daha düşüktü ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3. 17.** AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Telencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13' deki verilere oranına ait hesaplamalar

	Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		P
	Ort±ss	Medyan	Ort±ss	Medyan	
TelenL/AmygL	417.3 ± 71.9	414.5	332.4 ± 59.2	316.3	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
TelenL/ThalL	99.3 ± 22.4	96.0	92.8 ± 7.0	91.5	0.481 <sup>m</sup>
TelenL/HypoThL	890.3 ± 102.6	898.7	861.5 ± 86.2	845.8	0.360 <sup>t</sup>
TelenL/MamaL	6773.5 ± 1897.0	6320.4	5415.4 ± 788.4	5341.6	<b>0.009</b> <sup>m</sup>
TelenR/AmygR	361.0 ± 68.0	359.4	302.7 ± 60.1	281.5	<b>0.008</b> <sup>t</sup>
TelenR/ThalR	98.0 ± 15.9	95.4	91.9 ± 6.4	90.0	0.219 <sup>m</sup>
TelenR/HypoThR	751.4 ± 70.1	750.8	756.2 ± 94.0	744.2	0.659 <sup>m</sup>
TelenR/MamaR	6425.8 ± 1813.1	5824.1	5112.0 ± 866.4	5046.7	<b>0.004</b> <sup>m</sup>

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

Tablo 3.18'e göre AH grubunda TelenL/AmygL TelenL/MamaL, TelenR/AmygR, TelenR/MamaR değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Alzheimer ve kontrol grubu arasında TelenL/ThalL, TelenL/HypoThL, TelenR/ThalR, değeri anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması KG verilerinden daha yüksekti ( $p > 0.05$ ). Alzheimer ve kontrol grubu arasında TelenR/HypoThR değeri anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması KG verilerinden daha düşüktü ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3. 18.** AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Diencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13' deki verilere oranına ait hesaplamalar

	Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort±ss	Medyan	Ort±ss	Medyan	
DiencL/AmygL	6.59 ± 1.25	6.61	5.47 ± 0.77	5.29	<b>0.003</b> <sup>t</sup>
DiencL/ThalL	1.53 ± 0.13	1.53	1.53 ± 0.04	1.53	0.464 <sup>m</sup>
DiencL/HypoThL	14.0 ± 1.7	13.9	14.2 ± 1.2	14.0	0.662 <sup>t</sup>
DiencL/MamaL	105.2 ± 23.8	103.0	89.3 ± 11.1	84.3	<b>0.017</b> <sup>t</sup>
DiencR/AmygR	5.71 ± 1.04	5.61	4.94 ± 0.88	4.84	<b>0.020</b> <sup>t</sup>
DiencR/ThalR	1.53 ± 0.10	1.52	1.50 ± 0.05	1.50	0.384 <sup>m</sup>
DiencR/HypoThR	11.9 ± 1.0	11.9	12.3 ± 1.2	11.8	0.197 <sup>t</sup>
DiencR/MamaR	101.7 ± 28.1	93.2	83.5 ± 13.7	83.3	<b>0.026</b> <sup>m</sup>

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

Tablo 3.19'e göre AH grubunda DiencL/AmygL DiencL/MamaL, DiencR/AmygR, DiencR/MamaR değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Alzheimer ve kontrol grubu arasında DiencL/ThalL değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Alzheimer ve kontrol grubu arasında DiencL/HypoThL, DiencR/HypoThR değeri anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması KG verilerinden daha düşüktü ( $p > 0.05$ ). Alzheimer ve kontrol grubu arasında DiencR/ThalR değeri anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması KG verilerinden daha yüksekti ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3. 19.** AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Mesencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13 'deki verilere oranına ait hesaplamalar

	Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort±ss	Medyan	Ort±ss	Medyan	
Mesenc/TotAmyg	5.3 ± 6.9	3.8	3.2 ± 0.6	3.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Mesenc/TotThalam	1.6 ± 3.0	0.9	0.9 ± 0.1	0.9	0.100 <sup>m</sup>
Mesenc/TotHypoth	11.5 ± 16.1	8.2	8.0 ± 0.7	7.9	0.269 <sup>m</sup>
Mesenc/TotMam	93.5 ± 142.1	62.7	51.9 ± 4.3	51.6	<b>0.000</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

Tablo 3.20'e göre AH grubunda Mesenc/TotAmyg, Mesenc/TotMama değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Alzheimer ve kontrol grubu arasında Mesenc/TotThalm, Mesenc/TotHypo anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması KG verilerinden daha yüksekti ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3. 20.** AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Metencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13' deki verilere oranına ait hesaplamalar

	Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort±ss	Medyan	Ort±ss	Medyan	
Metenc/TotAmyg	62.2 ± 13.0	61.6	47.4 ± 10.2	45.0	<b>0.000</b> <sup>t</sup>
Metenc/TotThalam	15.8 ± 3.3	15.9	13.8 ± 1.4	13.7	<b>0.011</b> <sup>m</sup>
Metenc/TotHypoth	130.9 ± 18.9	129.4	120.7 ± 19.5	117.5	0.106 <sup>t</sup>
Metenc/TotMam	1047.2 ± 296.8	954.0	783.4 ± 131.7	769.5	<b>0.000</b> <sup>m</sup>

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

Tablo 3.21'e göre AH grubunda Metenc/TotAmyg, Metenc/TotThalm, Metenc/TotMama değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Alzheimer ve kontrol grubu arasında Metenc/TotHypo anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması KG verilerinden daha yüksekti ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3. 21.** AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen Myelencephalon'a ait verilerin Tablo 3.13' deki verilere oranına ait hesaplamalar

	Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort±ss	Medyan	Ort±ss	Medyan	
Myelen/TotAmyg	2.31 ± 0.55	2.25	1.76 ± 0.40	1.62	<b>0.002</b> <sup>t</sup>
Myelenc/TotThalam	0.58 ± 0.08	0.57	0.51 ± 0.05	0.51	<b>0.009</b> <sup>t</sup>
Myelen/TotHypoth	4.83 ± 0.72	4.90	4.45 ± 0.60	4.19	0.086 <sup>t</sup>
Myelen/TotMam	140.7 ± 28.2	135.0	176.2 ± 24.0	176.5	<b>0.000</b> <sup>t</sup>

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test

Tablo 3.22'e göre AH grubunda Myelen/TotAmyg, Myelen/TotThalm değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Alzheimer grubunda Myelen/TotMama değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0.05$ ).

Alzheimer ve kontrol grubu arasında Myelen /TotHypo anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması KG verilerinden daha yüksekti ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3. 22.** AH ve Kontrol grubunun MR görüntülerinden elde edilen CSF'a ait verilerin Tablo 3.13' deki verilere oranına ait hesaplamalar

	Alzheimer Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort±ss	Medyan	Ort±ss	Medyan	
CSF/TotAmyg	69.2 ± 18.2	69.0	41.5 ± 15.1	38.2	<b>0.000</b> <sup>t</sup>
CSF/ThalamT	17.7 ± 4.8	18.3	12.1 ± 3.4	12.0	<b>0.000</b> <sup>t</sup>
CSF/TotHypoth	145.3 ± 29.2	146.7	103.4 ± 22.3	102.3	<b>0.000</b> <sup>t</sup>
CSF/TotMam	1168.2 ± 388.4	1064.6	675.4 ± 164.4	686.4	<b>0.000</b> <sup>m</sup>

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

Tablo 3.23'e göre AH grubunda CSF/TotAmyg, CSF/TotThalm, CSF /TotHypo, CSF/TotMama değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

AH'deki en önemli risk faktörü yaşlanmadır. Daha genç bireylerde bu hastalık nadiren görülürken çoğu Alzheimer vakasında 65 yaşından sonra başlayan geç bir başlangıç vardır. Yaşlanma, beyin hacminde ve ağırlığında azalma, sinaps kaybı ve belirli alanlarda ventriküllerin genişlemesi, senil plak birikimi ve nörofibriller yumaklar ile birlikte birden fazla organ ve hücre sistemi yoluyla meydana gelen karmaşık ve geri dönüşü olmayan bir süreçtir. Yaşlanma sırasında glukoz hipometabolizması, kolesterol dishomeostazı, mitokondri disfonksiyonu, depresyon ve bilişsel gerileme gibi çeşitli durumlar ortaya çıkabilir. Bu değişiklikler aynı zamanda normal yaşlanmada da ortaya çıkmakta, bu da erken başlangıçlı AH'deki olguları ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır. AH başlangıç yaşına göre evrelere ayrılır. Erken başlangıçlı AH vakaların yaklaşık %1-6'sı 30-60 veya 65 yaş arasında değişen nadir formdur. İkinci tip 65 yaş üzerinde daha sık görülen geç başlangıçlı AH dır. Her iki tip de ailesinde Alzheimer öyküsü olan kişilerde ve geç başlangıçlı hastalığı olan ailelerde ortaya çıkabilir. Bizim araştırma grubumuzda da AH grubu yaş ortalaması 65 yaşın üzerindeydi. Alzheimer hastalarının yaş ortalaması kontrol grubundakilere kıyasla yüksekti. Bu sonuçlar bulgularımızın literatüre paralel olduğunu göstermektedir (Breijyeh ve Karaman 2020).

Günümüzde geç başlangıçlı AH olan kişilerin %65'inden fazlası kadındır. Yaştan sonra cinsiyet, AH gelişimi için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek AH görülme oranının, kadınların bilinen bazı AH risk faktörlerinden daha olumsuz etkilenmelerinden kaynaklanabileceği varsayılmaktadır. Örneğin, bir apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 aleline (+APOE- $\epsilon$ 4) sahip olmak, kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek oranda AH geliştirme riski oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada, bir veya iki apoe- $\epsilon$ 4 alleli taşıyan altmış yaşlarındaki kadınların, erkek meslektaşlarına kıyasla AH geliştirme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz AH grubunda da (14 kadın, 10 erkek) kadın sayısı erkek sayısından fazla idi. Çalışma grubumuz literatür ile uyumludur (Subramaniapillai ve ark. 2021).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, ilerleyen yaşla birlikte MSS de derin fiziksel değişikliklerin meydana geldiğini ve bunun da yüksek düzeyde mekanik yanıt veren nöronları ve glial hücreleri etkilediğini göstermektedir. Yaşlanma, travmatik beyin

hasarı, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon, beyin dokusunun mekanik özelliklerini bozabilir ve nöronlar, glia ve serebral vaskülatürdeki mekanobiyolojik sinyal yollarını tetikleyebilir. Bu nedenle, yaşa bağlı hücre ve doku mekaniğindeki önemli değişikliklerin, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif durumlarda hızlanan ve büyüyen bilişsel gerilemeye ve eksikliklere sebep olmaktadır. Yaşlanmış beyin dokusu artık kan ve BOS ile perfüze olmamaktadır. Hall ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada AH'da, BOS sıvı artışı aynı yaştaki sağlıklı yetişkinlere kıyasla %42 kadar daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda BOS volumünü değerlendirdik ve yapılan çalışma ile uyumlu olarak AH grubunda CSF, CSF/TotAmyg, CSF/TotThalm, CSF /TotHypo, CSF/TotMama değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuçlar bulgumuzun literatüre paralel olarak AH'da BOS artışı olduğunu göstermektedir (Hall ve ark. 2021).

AH prelinik modelleri, lobus temporalis medialis yapılarındaki hacimsel azalmaların klinik başlangıcından önce ortaya çıktığını göstermektedir. AH'da riskin azalmış (hippocampus/corpus amygdaloideum) hacmiyle bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir. Nörogörüntüleme çalışmaları AH'nin erken evresinde corpus amygdaloideum'da atrofik değişiklikler gözlemlenmiştir. Hem hippocampus hem de corpus amygdaloideum'un, AH' a bağlı nörodejenerasyondan etkilenen anahtar subkortikal düğümler olduğu düşünülmektedir. Bizde çalışmamızda AH grubunda AmygL, AmgR, TotAmyg hacimlerinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. Hacim ölçüm sonuçlarımız bu literatür çalışmasıyla uyumlu sonuçlar vermiştir (Murray ve ark. 2021).

AH en yaygın demans türüdür ve demans vakalarının %60-70'ini oluşturmaktadır. AH başlangıçta ilerleyici bellek kaybı olarak ortaya çıkmaktadır. Yanısıra görsel-mekansal anormallikler, yer-yön bulma güçlükleri, yürüme sorunları ve dil bozukluğu gibi diğer bilişsel işlev bozuklukları eşlik etmektedir. Bu bilişsel bozukluklar günlük yaşam aktivitelerini daha fazla etkilemekte olup bunama ve davranışsal psikolojik semptomlarının çoğu genellikle hastalık seyri sırasında ortaya çıkmaktadır (Huang ve ark. 2020).

Limbik sistem subkortikal yapıları parkinson hastalığı, hafif kognitif bozukluk, frontotemporal demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Literatürde AH'da bilişsel fonksiyon bozukluğu ve bilişsel süreçte rol

alan subkortikal yapılarda patolojik tutulumlar olduğu ve fornix'teki hippokampal liflerin çoğunluğunun corpus mamillar'de atrofiye neden olduğu ve fornix'ten corpus mamillare'ye uzanan aksonlarda amiloid plak (A $\beta$ ) birikimi gözlenmiştir (Thierry ve ark. 2019).

Alzheimer hastalarından alınan nöropatolojik bulgularda önde gelen bilişsel yetersizlik, lobus temporalis medialis üzerindeki yoğunlaşmaya katkı sağlamıştır. Diğer alanlardaki patolojilerin, hastalığın en erken aşamalarından başlayarak hafızayı bozmada anahtar bir rol oynama olasılığı vardır. Bu alanlardan biri thalamustur. Thalamusun ana çekirdekleri nucleus thalamicus anterior, nucleus thalamicus laterais ve nucleus dorsalis medialis'ten oluşmaktadır. Anterior thalamik disfonksiyonlar, bilişsel yetersizliğin ilk aşamalarından itibaren mevcutsa daha geniş (Papez) ağı içeren bir sistem analizi gerektirmektedir. Çeşitli thalamik çekirdek grupları arasında thalamus, biliş açısından önemi nedeniyle öne çıkmaktadır. Thalamik çekirdekden nucleus thalamicus anterior, normal yaşlanma ile en net yapısal değişiklikleri göstermektedir. Anterior thalamik disfonksiyonlar, epizodik hafıza kaybı ile karakterizedir. Yapısal MR görüntüleme AH ilerlemesi sırasında thalamusun durumuna ilişkin bilgiler sağlamakta olup hastalığın ilerlemesinde nöral disfonksiyonun geç aşamalarını en iyi şekilde yansıtmaktadır (Aggleton ve ark. 2016).

Yaşam boyu daha düşük yumurtalık hormonlarına (LH) maruz kalma, kadınlara neden AH teşhisi konma olasılığının daha yüksek olduğunun anlaşılmasına da katkı sağlar. Cerrahi sonrası (yumurtalık alınması) veya spontan (menstruasyonun kademeli olarak kesilmesi) meydana gelen erken menopoza başlangıcının, AH riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Toplam üreme yılının (menarştaki yaştan menopozdaki yaşa kadar geçen süre) kadınların AH tanısı oranı ile negatif ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu da LH' a maruz kalma süresinin AH'na karşı koruduğunu göstermektedir. Menopozdaki 17 $\beta$ -östradiol düşüşünün geç orta yaştaki kadınlarda bilişsel gerilemeye katkıda bulunabileceğine ve menopozdan kısa bir süre sonra başlatılan hormon tedavisinin AH insidansını azalttığına dair kanıtlar vardır. Menopoz sonrası hormon tedavisi, Alzheimer başlangıcını geciktirebilirken hormon tedavisi almayan birçok kadın AH olmaz. Bu nedenle LH hormonunun dışındaki faktörlerin de AH'deki cinsiyet farklılıklarını oluşturması söz konusudur. Eğitim ve mesleki kazanım gibi cinsiyete dayalı sosyal roller ve fırsatlar AH duyarlılığına farklı şekilde katkıda bulunabilir. Bizim çalışmamızda yer alan AH grubunda (14 kadın ,10 erkek) da

kadınlar erkeklerden fazlaydı. Literatüre uyumlu bir çalışma grubumuz vardı (Subramaniapillai ve ark. 2021).

Bilişsel rezerv, eğitim, mesleki kazanım ve sosyal veya uyarıcı faaliyetlere katılım yoluyla bilişsel stratejilerin ve beyin kaynaklarının optimizasyonunu içermektedir. İki dillilik, eşzamanlı olarak aktif ve rekabet eden iki dilin sürekli yönetimi yoluyla bilişsel rezervi artırır. Beyin yapısı, artan rezerv ve daha düşük demans riskini ifade eden daha büyük beyin hacimleri ile bilişsel rezervin temel bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Raji ve arkadaşları tarafından (2020) yapılan 17 iki dil bilen ve 28 tek dil bilen totalde 45 AH'nın dahil edildiği bir çalışmada bilişsel rezervin bir belirteci olan beyin hacimleri karşılaştırılmıştır. Hipokampus, lober yapılar, subkortikal bölgeler (thalamus, caudat, putamen, vb.), ventral diensefalon, mesencephalon, ventriküller ve substantia alba hacimleri dahil olmak üzere 45 beyin yapısı atlas tabanlı bir segmentasyon ile değerlendirildi. Tüm iki dil bilen AH'nın 3D MR görüntülerinde farklı beyin bölgelerindeki hacimsel değişiklikler volumetrik ölçümler yapan bir program olan Neuroreader (Neuroreader®, Aalborg, Danimarka) kullanılarak tek dil bilen AH'ları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre bilingual olmak, istatistiksel önemi veya eğilimleri olan birden fazla büyük beyin hacmiyle ilişkiliydi. MMSE skorundan bağımsız olarak bilingual bireylerde sağ ventral diensefalon, sol ventral diensefalon, truncus cerebri, sağ thalamus, sol thalamus, sağ pallidum ve sol pallidum hacimlerinde monolingual bireylere kıyasla anlamlı olarak artış gözlenmiştir. MMSE skoru ile ilişkili olarak bilingual bireylerde tüm beyin hacmi, sol amigdala, sağ amigdala, sol thalamus, sağ thalamus, sol ön lob, sağ ön lob, sol temporal lob ve sağ temporal lob hacimlerinde monolingual bireylere kıyasla anlamlı olarak artış gözlenmemiştir. Bilingual AH'larında ve MMSE skoru uyumlu AH arasında beyin yapısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim kaydedilmemiştir. Hipokampus dahil olmak üzere başka hiçbir beyin yapısı, iki dillilik veya MMSE skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler göstermemiştir. MMSE skorundan bağımsız olarak bilişsel bozulma düzeyi için, bilingual AH grubunda monolingual AH grubuna kıyasla çoklu artan bölgesel beyin hacimleri gözlenmiştir. Bu beyin bölgeleri bilingual AH patolojisine karşı artan direnç için sinirsel bağlantılar olarak işlev görebilir. İki dil bilmek ile gelişmiş nöral rezervin tutarlı olması, dil alanları ve bağlantıları ile birlikte kritik subkortikal yapıların korunması kaynaklı olabilir. Bizde çalışmamızda AH grubunda subkortikal yapılardan AmygL, AmgR,

ThalL, ThalR hacimlerinde KG grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. MRICloud kullanarak yapmış olduğumuz hacim ölçüm sonuçları bu çalışma ile uyumludur (Raji ve ark. 2020).

AH'nın onlarca yıl süren uzun bir tedavi aşamasına sahip olması AH'nın genetik riski yüksek olan sağlıklı insanlarda thalamusun durumunu incelemeyi gerekli kılmaktadır. Çünkü 'preseptomatik' olduğu için hafızada meydana gelen bir bozulma olmadığında thalamik anormalliklere bakılması gerekmektedir. Aslında "preseptomatik" aşamalarda hafıza kaybının çoğu kez "bilişsel rezerv" tarafından gizlenmektedir."Preseptomatik" hastalar, standart nöropsikolojik testlerde tam gelişmiş bir hafıza problemine sahip olmasa da eşige ulaşmayan daha küçük hafıza kusurlarına sahip olabilir. Bu nedenle thalamus'un anteriorundaki bölgelerin hasar görmesi AH'nın semptomlarının ilk ortaya çıktığı zaman için bir kritik eşik olabilir (Aggleton ve ark.2016).

Zidan ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan 26 AH, 20 amnestik hafif kognitif bozukluk (aHKB) hastası ve 20 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada cerebral korteks, beyaz cevher ve ventriculus lateralislerin hacimlerinin yanı sıra subkortikal çekirdeklerin (corpus amygoideum, thalamus) hacimlerinin MR hacim ölçümü yapılmıştır. AH ve aHKB hastaların 3D T1 MR görüntülerinde farklı beyin bölgelerindeki hacim azalması çevrimiçi volumetrik ölçüm yapan volbrain (<https://volbrain.upv.es>) yöntemi kullanılarak KG ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada AH grubunda AmygL, AmgR, ThalL, ThalR hacimlerinde, KG'na kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemlenmiştir. Bizde çalışmamızda AH grubunda AmygL, AmgR, TotAmyg, ThalL, ThalR, TotThalm hacimlerinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. Hacim ölçüm sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur (Zidan ve ark. 2019).

Bilingual demans veya AH'ları, fonksiyonel klinik bozulma seviyelerinde daha büyük temporal lob nöropatolojisi veya hipometabolizmaya sahip olabilir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada tek dil bilen 34 hafif kognitif bozukluk (HKB), 13 AH'sı, çok dil bilen 34 hafif kognitif bozukluk (HKB), 13 AH ile karşılaştırılmıştır. Çok dil bilen HKB grubunda lobus temporalis medialis bölgelerinde daha yüksek doku yoğunlukları bulunurken çok dil bilen AH grubunda benzer veya daha düşük doku yoğunlukları tespit edilmiştir. Ancak her iki çok dil bilen grubun kortekslerinin dil ve

dil kontrol alanlarıyla ilgili bölümleri tek dil bilen gruplardan daha kalındı. Bu sonuçlar, anahtar subkortikal alanların birden fazla dil konuşan AH'da sadece bir dil konuşanlara kıyasla daha iyi korunduğunu göstermektedir. Bizde çalışmamızda AH grubunda subkortikal yapılardan AmygL, AmgR, ThalL, ThalR, HypoThL, MamL, MamR, TotAmyg, TotThalm, TotHypoth, TotMam hacimlerinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. Hacim ölçüm sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur (Raji ve ark. 2020).

Başka bir çalışmada 17 hafif evre AH ve 15 orta ve ileri evre AH'nın bilateral hippocampus, thalamus, putamen, sol caudate ve sağ corpus amygloideum gibi subkortikal çekirdeklerin MR hacim ölçümü yapılmıştır. Hafif evre AH grubu'nun 3D T1- MPRAGE MR görüntülerinde farklı beyin bölgelerindeki hacim azalması otomatik ölçüm yapan FSL yazılım metodu (FMRIB yazılım Kütüphanesi, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) kullanılarak orta evre AH grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada orta evre AH grubunda thalamus ve corpus amigdaloideum'da anlamlı olarak daha açık bir şekilde hacim kaybı gözlemlendiği, hafif şiddetli AH grubunda ise thalamus ve corpus amigdaloideumdaki hacim azalmasının anlamlı olmadığı sadece sol hipokampus hacim azalmasının anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bizde çalışmamızda AH grubunda AmygL, AmgR, ThalL, ThalR hacimlerinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. Hacim ölçüm sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur (Wang ve ark. 2018).

Tekrarlayan Hafif Travmatik Beyin Hasarları (TBH)'lar nöropatolojik olarak AH'dan ayırt edilen nörodejeneratif bir bozukluk olan kronik travmatik ensefalopati (KTE) ile de ilişkilidir. TBH'nın Alzheimer hastalığı ve KTE gibi hastalıklarda bilişsel gerileme riskini arttırdığı düşünüldüğünde çalışmanın amacı bilişsel şikayetler için başvuran ve geçmişte bir süre TBH öyküsü olan kişilere volumetrik MR görüntüleme uygulamaktır. Bu hastaların, AH gibi yaygın demanslarda görülen olağan paternlerden farklı, belirgin bir nörogörüntüleme profiline sahip olacağını varsayılmıştır. Bu çalışma bizim çalışmamıza ışık tutmuştur. (Meysami ve ark. 2020).

Ayrıca başka bir çalışmada ventral diensefalon gibi değerlendirilmeyen bölgeleri değerlendiren otomatik volumetrik monolingual AH grubu ve bilingual AH grubu çalışması olması bakımından avantajlıdır. Ventral diensefalon daha önce nörodejenerasyon ve bilişsel rezervde rol oynamıştır ve bu yapı hipokampal devrenin

bir parçası olan ve bazal ön beyinde nucleus bazalis (Meynert) ile bağlantıları olan corpus mamillereyi içermektedir. Hacimsel görüntüleme yöntemlerindeki dezavantajlar nedeniyle gelecekteki çalışmalar fonksiyonel görüntüleme dizilerinin dahil edilmesini ve bilişsel gerilemeye ilişkin verilerin dahil edilmesini içermektedir. Biz de çalışmamızda kullandığımız MRICloud yöntemi ile diencephalonu volumetrik olarak değerlendirdik ve yapılan çalışma ile uyumlu olarak AH grubunda DiencL, DiencR, TotDien hacimlerinde KG kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. Çalışmamız diencephalonu hacimsel olarak değerlendiren az sayıda çalışmadan biri olduğu için literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz (Raji ve ark. 2020).

Başka bir çalışma ise hafif, orta ve ileri evre AH'larında meydana gelen subkortikal çekirdek değişikliklerinde mean kurtozis (MK), mean difüzivite (MD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerini hesaplamak için difüzyon kurtoz görüntüleme (DKG) tekniğini kullanmış ve DKG tekniği ile volumetrik ölçüm tekniğinin üstünlüğü karşılaştırmıştır. DKG, MK, MD ve FA dahil olmak üzere DKG tekniği kullanılmıştır. Mikroskopik düzeyde AH'da corpus amigdaloideumda MD artışı gözlemlenmiştir. FA değeri erken, orta ve ileri evre AH grupları arasında subkortikal çekirdeklerde önemli bir fark görülmemiştir. Bu sonuç, FA'nın beyaz cevher bozulmasını tespit etmeye duyarlı olduğu ve nöron hücrelerinin daha konsantre subkortikal çekirdeklerine daha az duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır. Volumetrik ölçümle karşılaştırıldığında DKG tekniğinin, geç evre AH'larında subkortikal çekirdek değişikliklerini tespit etmede üstün olmadığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle klinisyenler klinik uygulamada subkortikal çekirdeklerde hacimsel değişikliklerinin değerlendirilmesine önem verebilirler. Biz de çalışmamızda AH grubunda subkortikal yapılardan AmygL, AmgR, TotAmyg hacimlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. Bu çalışma bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir (Wang ve ark. 2018).

Yaş ve TBH ile ilişkili atrofi arasında, yaşlılarda ventral diensefalon hacim kaybı seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı etkileşimler bulunmuştur. Cinsiyet ve TBH ile ilişkili atrofi arasında, ventral diensefalon ve sol thalamusta istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları ventral diensefalon ve sol thalamusta bulguların cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterdiğini ve TBH'lı erkeklerin TBH'lı kadınlardan daha yüksek derecede hacim kaybına sahip olduğunu göstermektedir. Hafif TBH dahil olmak üzere tüm şiddetlerdeki TBH'nın artan bilişsel

bozulma ve daha yüksek demans riski ile ilişkili olduğu ve AH'nı ortaya çıkmasını hızlandırabileceği düşünülmektedir. Meysami ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 40 tane 3D hacimsel MPRAGE dizisi içeren beyin MR görüntüsü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Her bir MR görüntüsünde subkortikal bölgeler (thalamus, corpus amygdaloideum, caudate, putamen, ventral diencephalon vb.)'in hacimleri de dahil olmak üzere 45 beyin yapısı hacimsel bir program olan Neuroreader ile analiz edilmiştir. Daha önceki çalışmalar TBH varlığının yaşa bağlı hacim kaybını hızlandırabileceğini öne sürmüş olup TBH sonrası beyin hacimleri ile cinsiyete dayalı bir etkileşim olduğunu ve bu hacimlerin kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla azalmış olduğunu bulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ise ventral diensefalon ve sol thalamusta bulguların cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterdiğini ve TBH'lı erkeklerde TBH'lı kadınlardan daha yüksek derecede hacim kaybına sahip olduğunu göstermektedir. Düşme ve motorlu taşıt çarpışmalarından sonra TBH yaşayan kadınlarda erkeklerden daha sık istatistiksel anlamlılığı olması ancak erkeklerin tüm patlama yaralanmalar ve doğrudan darbelerden etkilenmesi gibi TBH mekanizmasındaki farklılıklar erkeklerin neden daha fazla hacim kaybı yaşadığını açıklayabilir. Bizim çalışmamızda ise AH grubunda ve kontrol grupları arasında TotThalm, TotDien hacimlerinde yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı farklılık görülmemiştir (Meysami ve ark. 2020).

37 AH, 112 multiple skleroz (MS), 37 parkinson hastası (PH), 34 aMCI, ve 184 kontrol grubu'nun, dahil edildiği bir çalışmada substantia alba, substantia grisea, thalamus, caudate, putamen, globus pallidus ve hippocampus hacimlerinin MR ölçümü yapılmıştır. AH ve MS grubunun 3D T1 MR görüntülerinde farklı beyin bölgelerindeki hacim azalması Normalization of Atrophy (SIENAX) ve FMRIB'S Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST) yazılımı (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl>; FMRIB, Oxford, UK) kullanılarak KG grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada AH ve MS grubunda thalamus hacmi, KG'na kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca AH grubunda thalamus hacmi, MS grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. AH ile karşılaştırıldığında MS hastalarında önemli ölçüde daha düşük thalamus hacmi olması hem erken evre AH hem de ailesel geçişli AH'larında presemptomatik thalamus hacim kaybı görülmesi dikkat çekicidir. Bu nedenle otozomal dominant mutasyonların taşıyıcıları olan AH'larında beklenen başlangıç yaşından yaklaşık 5 yıl önce erken thalamus

hacim değişiklikleri tespit edilebilir. Ayrıca daha önceden yapılan histopatolojik çalışmalarda nuclei anterior thalami içindeki belirli thalamus çekirdeklerinin, diğerlerine kıyasla AH patolojisine daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada papez devresinin ana bileşeni olan nucleus thalamicus anterior çekirdeklerinin rolünü ve bunun AH'larında görülen başlıca bilişsel bozukluk olan bellek kodlama ve hatırlama süreçleriyle ilişkisini vurgulamaktadır. Bu çalışma MS hastaları, AH gibi yaygın olarak kabul edilen nörodejeneratif hastalıklarla karşılaştırılabilir küresel beyin hacimleri vermektedir. Önemli ölçüde düşük thalamus hacimleri MS hastalarını spesifik olarak karakterize eder. Bizde çalışmamızda AH grubunda TotThalm, ThalL, ThalR hacimlerinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. Çalışmamızın hacim ölçüm sonuçları bu çalışma ile uyumludur (Jakimovski ve ark. 2020).

AH'nın altında yatan nöropatoloji ağırlıklı olarak kortikal bir dağılıma sahiptir ancak AH'da subkortikal tutulumu gösteren birkaç çalışma vardır. Denge kontrolünde hippocampus ve bazal gangliyonun rolünün önemli olduğu öne sürüldü. Nörogörüntüleme çalışmaları, araştırmacıların AH'nın klinik semptomlarından sorumlu beyin alanlarını netleştirmelerini sağlamıştır. Beyaz cevher hiperintensiteleri, tüm beyin atrofisi, hippocampal hacim ve fronto-parietal bölgelerin veya sensorimotor bölgelerin fokal atrofisi gibi birkaç yapısal faktör postüral dengesizliklerle ilgili olarak ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, subkortikal yapıların postüral kontrol üzerindeki rolüne dair kanıtlara rağmen, subkortikal yapılar önceki çalışmaların odağında olmamıştır. Bu çalışma bizim ilham aldığımız çalışmalardan bir tanesidir (Lee 2017).

Hafif bilişsel bozukluğu (HBBI) olan hastalarda, Alzheimer hastalarında (AH) ve a normal yaşlı bireylerde derin gri madde (DGM) yapılarında dejeneratif değişiklikler bulunmuştur. DGM'deki hacim kayıpları AH'nin şiddeti ile ilişkilendirilmiş olup Alzheimer tipi hacim değişikliği olarak adlandırılmaktadır. Thalamus dexter ve Thalamus sinisterdeki düşük DGM hacmi düşük bilişsel işlevle ilişkilendirilmiştir. Thalamus'taki DGM hacim değişikliklerinin, AH'daki bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu ve hem subkortikal hem de kortikal bilişsel işlevleri yansıttığı tespit edilmiştir. AH'larında thalamustaki dexter'deki hacim değişikliklerinin, epizodik bellek, öğrenme ve anlamsal işleme ile önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tuokkola ve arkadaşları tarafından (2019) yapılan, 58 AH ,38 Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ve 58 KG'nun dahil edildiği bir çalışmada üç

çalışma grubunun beyin yapılarındaki derin gri madde (DGM) hacim değişiklikleri karşılaştırılmıştır. Thalamus dexter, thalamus sinister, putamen dexter, putamen sinister ve Nucleus caudatus dexter ve Nucleus caudatus sinister dahil olmak üzere 6 beyin yapısındaki DGM hacimleri tam otomatik bir MR görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların 3D T1 Tüm HKB, AH'nın 3D MR görüntülerinde farklı beyin bölgelerinde bulunan DGM hacim değişiklikleri, beyindeki yerel hacim farklılıklarına odaklanan bir program olan Tensör tabanlı morfometri (TBM) kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre tüm beyin yapılarının hacminde en büyük değişikliklerinin AH grubunda olduğu tespit edilmiştir. Beyin yapılarındaki Alzheimer tipi hacim değişikliklerinin, kontrol grubu ile AH grubu arasında diğer grup çiftlerine göre daha büyük olduğu ve en fazla hacim azalmasının AH grubunda thalamus dexter'de olduğu tespit edilmiştir. Bizde çalışmamızda AH grubunda subkortikal yapılardan, ThalL, ThalR, TotThalm hacimlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. Alzheimer tipi (DGM) hacim değişiklikleri bulguları bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumludur (Tuokkola ve ark. 2019).

Apolipoprotein E'nin (ApoE)  $\epsilon$  4 aleli AH için en önemli genetik risk faktörüdür. AH'da ApoE  $\epsilon$  4'ü ile ilgili önceki araştırmalar, AH tanısının biyobelirteç tabanlı onayının olmamasıyla sınırlandırılmıştır, bu da yanlış pozitif Alzheimer tanıları alan hastaların araştırmalara dahil edilmesine sebep olmaktadır. HBB, AH'nin prodromal aşaması olarak kabul edilir ve HBB sahip bireyler genellikle demans geliştirme riski altındadır. Klinik olarak teşhis edilmiş HBB olan kişilerin yaklaşık %50'si, amiloid-negatif ( $A\beta^-$ ) gösterir ve bu prodromal AH tanısı için yetersiz bir veridir. Prodromal AH 'da  $A\beta$  plakları (amiloid-pozitif ( $A\beta^+$ )) görülmektedir. Zhang ve arkadaşları tarafından (2020) yapılan 53 ApoE  $\epsilon$  4 (-), 125 ApoE  $\epsilon$  4 (+) geni bulduran 178 HBB hastasının dahil edildiği bir çalışmada beyin yapılarındaki hacim değişiklikleri karşılaştırılmıştır. HBB ilerlemesini önemli ölçüde etkileyebilecek gyrus cinguli dexter ve bilateral entorhinal korteks, corpus amygloideum sinister, hippocampus dexter, hippocampus sinister, sol ventral diensephalonu sinister dahil olmak üzere 107 beyin yapısı otomatik olarak segmentlere ayrılmış kortikal kalınlık ve hacim değişiklikleri yönünden incelenmiştir. ApoE  $\epsilon$  4 (+) geni bulduran HBB hastasının 3D T1 MR görüntülerindeki corpus amygloideum sinister, hippocampus dexter, hippocampus sinister, ventral diensephalon sinister'deki volumetrik değişiklikler

FreeSurfer tarafından tanımlanan ADNI programı (<http://www.loni.ucla.edu/ADNI/Research/Cores>) kullanılarak ApoE  $\epsilon$  4 (-) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre ApoE  $\epsilon$  4 (+) prodromal AH'larında ventral diencephalon sinister'in ApoE  $\epsilon$  4 (-) prodromal AH'larına kıyasla daha fazla subkortikal hacim azalması gösterdiği tespit edilmiş ve diensefalondaki hacim azalamalarının AH'larında sözel epizodik(anısal) hafızadaki kayıplarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda diencephalonu volumetrik olarak değerlendirdik ve yapılan çalışma ile uyumlu olarak AH grubunda DiencL, DiencR, TotDien hacimlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik (Zhang ve ark. 2020).

Amnestik hafif kognitif bozukluğun (aHKB) demansın prodromal fazı olduğu, hasta tarafından farkedilen kognitif defisiti temsil ettiği ancak günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkilemediği ileri sürülmektedir. MR görüntülemeadaki aHKB belirtilerini beyin normal fizyolojik yaşlanmasından ayırt etmek zordur. Sağlıklı beyin yaşlanması, hem gri hem de beyaz cevher hacminin azalması ve BOS boşluklarının genişlemesi olarak tespit edilen global atrofi ile karakterize edilmektedir. Dendritlerin ve sinir liflerinin sayısında ve yoğunluğunda bir azalma vardır ancak nöronların kaybı yaşla sınırlıdır. Senil plakların, nörofibriler yumakların ve granülovakuolar dejenerasyonun görünümü hem AH'de hem de sağlıklı yaşlanmada gözlenebilir. Zidan ve arkadaşları tarafından (2019) yapılan 26 AH, 20 amnestik bilişsel bozukluk (aHBB), 20 KG olmak üzere toplam 66 kişinin (47 kadın ve 19 erkek)nun dahil edildiği bir çalışmada farklı beyin bölgelerinin hacim değişiklikleri karşılaştırılmıştır. Cerebrum, substantia grisea, substantia alba, ventriculus lateralis, hippocampus, subkortikal bölgede yer alan thalamus dexter, thalamus sinister ve corpus amygloideum hacimleri atlas tabanlı bir segmentasyon ile değerlendirildi. AH'nın kişilerin 3D MR görüntülerinde farklı beyin bölgelerindeki hacimsel değişiklikler, çevrimiçi mevcut volumetrik ölçüm yapan bir program olan Volbrain programı (<https://volbrain.upv.es>) kullanılarak KG ve aHKB ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre AH'da thalamus dexter ve thalamus sinister hacimleri KG ve aHKB'a kıyasla anlamlı olarak ölçüde daha düşüktü. AH ve aHKB 'ları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. AH'da, Corpus amygdaloideum hacimleri KG kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Fakat aHKB ve AH, aHBB ve KG grupları arasında corpus amygdaloideum hacimlerinde anlamlı bir fark

tespit edilmemiştir. Corpus amygdaloumdaki hacim değişiklikleri anormal motor fonksiyon ile ilişkilidir ve bu bölgedeki hacim değişikliklerinin demansın prodromal fazındaki AH'larında anksiyete ve sinirliliğe sebep olduğu tespit edilmiştir. Corpus amygdaloideumdaki hacim değişiklikler parametresi kullanılarak bilişsel gerilemenin evrelerini ayırt etmek de mümkün olmamıştır. Bu da corpus amygdaloum hacminin aHKB 'de nörodejenerasyonun erken bir belirteci veya demans evresinde ilerlemenin bir belirteci olarak hizmet edemeyeceği anlamına gelmektedir. İlginç bir şekilde thalamus hacimlerinin her iki hasta grubunda da hippocampus hacimlerine kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu tespit edilmiştir. Thalamus, cerebral kortekse giden yolda primer duyuşsal beyin bölgelerinden, limbik sistemden, bazal gangliyonlardan ve cerebellumdan alınan bilgilerin işlenmesini gerçekleştirir. aHKB' li hastalarda thalamusta hacim kaybı ve şekil değişiklikleri gözlemlenmiştir. Bu hacim kaybının aksonal dejenerasyon ve thalamus ile bağlantılı çok sayıda beyaz cevher yolu olması nedeniyle thalamusta belirgin olan amiloid birikiminin sonucu olduğu öne sürülmüştür. Bizde çalışmamızda AH grubunda subkortikal yapılardan AmygL, TotAmyg, ThalL, ThalR, TotThalm hacimlerinde, KG'na kıyasla anlamlı olarak düşüş gözlemledik. MRICloud kullanarak yapmış olduğumuz hacim ölçüm sonuçları bu çalışma ile uyumludur (Zidan ve ark. 2019).

Hall ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada sağlıklı yaşlı gönüllülerin beyin dokusunun viskoelastisitesinin yılda  $\sim$ %0.75 ve beyin hacminin yılda  $\sim$ %0.23 oranında azaldığı gözlemlenmiştir. Yaşa bağlı doku atrofisi, beyin sertliğinde azalmalara ve beyin yapılarında yumuşamalara sebep olabilir. Yaşla birlikte viskoelastisite azalıp beyin dokusunun geometrisi ve yapısı sabit kaldığından, yumuşamanın "doku sıvılaşması" olarak adlandırılan katı-sıvı faz geçişinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yaşa bağlı beyin yapılarında yumuşama beyin bölgelerine bağlıdır. Subkortikal beyin yapıları serebral korteksten daha hızlı yumuşamaktadır. Bizim çalışmamızda da AH grubunda subkortikal beyin yapılarından DiencL, DiencR, AmygL, AmgR, ThalL, ThalR, HypoThL, MamL, MamR, TotAmyg, TotThalm, TotHypoth, TotMam, TotDien değerleri, KG'dan anlamlı olarak daha düşüktü. Alzheimer ve KG arasında TelenR/HypoThR, DiencL/HypoThL, DiencR/HypoThR Myelen/TotMama değeri anlamlı farklılık göstermemesine rağmen AH grubu verilerinin ortalaması KG verilerinden daha düşüktü. Bu sonuçlar bulgularımızın literatüre paralel olarak AH'da beyin yapılarının

hacimlerinde azalma olduğunu göstermektedir. Literatürde yaşa bağlı olarak AH'da subkortikal beyin yapılarında hücrel değişiklikler meydana gelirken, bulgularımızda subkortikal beyin yapılarında hacimsel değişikliklerin de meydana geldiğini göstermektedir. Sonuç olarak subkortikal yapılarda meydana gelen hacimsel değişikliklerin AH'nın erken tanısında önemli olabileceğini düşünüyoruz (Hall ve ark. 2021).

Beyin omurilik sıvısı (BOS), beyin interstisyel sıvı ile serbestçe iletişim kurar bu nedenle bileşimi beyin biyokimyasını yansıtır. Hafif bilişsel bozukluğu (HBB) olan bireylerde Alzheimer patolojisi mevcut olabilir ve bu bireylerin %10-15'i her yıl ileri evre AH'sı olmaktadır. HBB'luk tanılı hastaların AH'na ilerleme sürecini izlemek, bu sürecin ayrıntılı olarak anlaşılması ve tedavilerin geliştirilmesi için BOS biyobelirteçleri kritik öneme sahiptir. BOS, devam eden (patolojik) fizyolojik süreçleri yansıtan konsantrasyonlara sahip yüzlerce protein içerir. Bu da hastalarda birçok biyolojik sürecin aynı anda çalışabilmesine olanak sağlar. Beynin hücre dışı boşluğu ile teması nedeniyle BOS'taki değişiklikleri ölçmek avantajlıdır. BOS'un beyinle yakın teması, beyin hastalığı ile ilişkili yüksek molekül seviyeleri/miktar şeklinde gözlemlenirken, kan dolaşımında çok daha düşük miktarlarda bulunur. Son teknolojik gelişmeler, BOS sıvısındaki değişikliklerin AH'nin teşhisi, prognozu ve ilerlemesinin izlenmesi için kullanılabilirliği konusunda umut verici sonuçlar vermektedir. Biz de çalışmamızda BOS volumünü değerlendirdik ve yapılan çalışma ile uyumlu olarak AH grubunda CSF, CSF/TotAmyg, CSF/TotThalm, CSF /TotHypo, CSF/TotMama değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bu sonuçlar bulgumuzun literatüre paralel olarak AH'da BOS sıvı artışı olduğunu göstermektedir (Ashraf ve ark. 2020, Ayodele ve ark. 2021).

AH'nin yaşlanma ile ilişkisi, en azından bazı makalelere göre, yaşlı insanların büyük çoğunluğunun hastalığa yakalanma olasılığının yüksek olduğunu ve diğer demansların yaygınlığı göz önüne alındığında, neredeyse tüm yaşlı insanların potansiyel olarak sahip olduğunu gösteriyor gibi görünmektedir. Nüfusun ortalama yaşamının artmasıyla birlikte Alzheimer bir halk sağlığı sorunu ve sosyal bir endişe olacaktır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, senil demans'ın nöronal dejenerasyonunun neden olduğu diğer patolojileri (örneğin bipolar bozukluğu) potansiyel olarak oluşturabileceğini gösterdikten sonra bu sorun daha da endişe verici hale gelmiştir. Uzun yaşam, kronik hastalıklara yakalanma olasılığını artırır ve fiziksel

yetersizliğe sebep olur. Neredeyse tüm dünyada ölüm oranlarının düşmesine bağlı olarak, dünyadaki AH prevalansı insan nüfus artışından daha hızlı artmaktadır. Bu nedenle yaşam beklentisindeki artışın dünyadaki AH prevalansı artışı ile bağlantılı olduğunu düşünülmektedir. Bizim çalışmamız da literatür ile paralel olarak AH grubunun yaş ortalamasının 72.3, kontrol grubunun yaş ortalamasının 68.9 olması uzun yaşamın AH'na yakalanma riskini arttırdığını doğrulamaktadır (Trevisan ve ark. 2019).

Cinsiyet farklılıklarını değerlendiren bir çalışmada, erkeklerde ve kadınlarda AH ile ilişkili lokuslarda farklılık gözlemlenmiştir. Bunu destekleyen bir çalışmada, hormon replasman tedavisi alan kadınların, hormon replasman tedavisi almayan kadınlara göre daha düşük AH insidansına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Kadın cinsiyet hormonu östrojenin sinirsel dejenerasyona karşı koruyucu bir görevi olabileceği düşünülmektedir. Kadınlar yaşlandıkça östrojen seviyeleri düşer, mitokondriyal toksisiteye ve beta-amiloid birikimine maruz kalma oranları artar, bu da AH riski ile sonuçlanmaktadır. Bu durum menopoz sonrası dönemdeki kadınların, perimenopozal (menopoza geçiş süreci) dönemde olan kadınlara göre daha düşük gri madde yoğunluğuna sahip olduğunu gösteren beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen kanıtlarla da desteklenmektedir. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz AH grubunda da (14 kadın, 10 erkek) kadın sayısı erkek sayısından fazla idi. Çalışma grubumuz literatür bulgularını destekler niteliktedir (Peeters ve ark. 2021).

AH ile ilgili çalışmaların çoğu, cinsiyet normları nedeniyle, eğitim, meslek ve fiziksel aktivite gibi rezerv faktörlerinin daha çok erkek popülasyonu tarafından oluşturulduğu 1900'lerin başlarında-ortalarında gerçekleştirilmiştir. Bu aynı zamanda erkekler için mesleki karmaşıklıkların ve fırsatların daha fazla olduğu bir dönemdi. Modernleşme, gelecek nesil yaşlanan kadınlarda daha fazla rezerv birikimine izin vermiş ve cinsiyete dayalı faktörlerin çoğunu etkilemiştir. Değişen cinsiyet normları, eğitim başarısını da etkilemiştir. Son 25 yılda birçok toplumda kadınlar için eğitim istikrarlı bir şekilde arttı ve şu anda hem Amerika Birleşik Devletleri'nde (Duffin, 2019) hem de Kanada'da (Statistics Canada, 2015) erkeklerden daha fazla kadın dört yıllık bir üniversite diploması almaktadır. Kadınların eğitimindeki ve mesleki kazanımlarındaki bu artış, teorik olarak kadınların rezerv birikimini artırmaktadır. Bu da AH'deki cinsiyet farkının büyüklüğünün azalmasına katkıda bulunmaktadır. 2019-2020 yılları arasında yapmış olduğumuz bu çalışmada incelediğimiz AH grubunda (14

kadın, 10 erkek) da kadın sayısı erkek sayısından fazla olsa da rakamların birbirine yakın olduğu dikkat çekmektedir. Çalışma grubumuzdaki bu dağılım literatür ile uyumludur (Subramaniapillai ve ark. 2021).

AH progresyon süreci, tanı, tedavi ve klinik araştırma için çok önemli etkileri olan cinsiyete bağlı farklılıkların (erkekler ve kadınlar arasındaki biyolojik farklılıklar) yanı sıra cinse (erkekler ve kadınlar arasındaki psikososyal ve kültürel farklılıklar) bağlı farklılıklardan da etkilenir. Bilişsel gerileme ve beyin atrofisi oranında cinsiyete özgü modeller gelişmiştir. Bu modeller erkeklerde ve kadınlarda çalışan farklı nöropatolojik mekanizmaları gösterebilir. Buna yönelik yapılan çalışmalarda, AH'lı kadınlarda daha yüksek hipokampal atrofi oranları daha hızlı nörofibriller karışıklıklar ve amiloid plak birikimi olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin, geç başlangıçlı AH için genetik bir faktör olan APOE4 aleli, kadınlarda hastalığın gelişmesi için daha büyük risk taşımaktadır. Kadınların üreme sistemiyle bağlantılı hormonal değişiklikler (esas olarak östrojenler) ve kadınlarda gözlenen tiroid patolojisi daha yüksek AH riski ile ilişkilendirilmiştir. AH'da ilaç kullanım oranlarında da cinsiyet farklılıkları saptanmıştır. Depresyon, anksiyete, tiroid hastalığı, otoimmün bozukluklar ve psikotropoların, hormonal ilaçların, immünosupresanların veya opioidlerin kullanımına yol açan kronik ağrı kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Bu durumların bilişsel işlev üzerinde yıkıcı bir etkisi vardır ve daha yüksek AH riskine veya daha kötü bir AH prognozuna yol açmaktadır. Anti-demans ilaçlarının etkileri üzerindeki cinsiyet etkileşimini anlamak kadın sağlığı için de önemli etkilere sahip olabilir. Kadınlarda yetersiz güvenlik/etkinlik kanıtı olan anti-demans tedavileri, AH'li kadın popülasyonda daha kötü sonuç veya olumsuz etki riskini artırabilir (Rosende-Roca ve ark. 2021).

Rezerv birikimi, AH'yi önlemede veya geciktirmede cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunabilir. Bunun anlaşılması AH'yi hafifletmek için cinsiyete özgü yaşam tarzı müdahalelerine izin verir. Rezerv, yaş ve AH ile ilgili nöropatolojinin etkilerini azaltarak bilişsel işlevi koruyabilir ve yaşam süresi boyunca nörobilişsel kaynakların kademeli olarak birikimini ifade etmektedir. Bilişsel rezerv, yaşam boyu bilişsel, sosyal ve fiziksel olarak zenginleştirilmiş deneyimlerin birikiminin beyin işlevi ve bilişsel performans üzerindeki etkisini vurgulayan daha aktif bir model olarak tanımlanmaktadır. Sinirsel düzeyde artan bilişsel rezervin, sinirsel verimliliği, kapasiteyi ve esnekliği/plastisiteyi arttırdığı düşünülmektedir. Eğitim düzeyi, mesleki

karmaşıklık, zeka (IQ), bilişsel olarak uyarıcı faaliyetler, iki dillilik, sosyoekonomik durum, fiziksel aktivite ve sosyal destek artan bilişsel rezerve katkıda bulunan etmenlerdir. Stern'in modeline göre, düşük rezervli bireylere kıyasla yüksek beyin ve/veya bilişsel rezervine sahip bireyler; aynı evrede AH patolojisi varlığında (Hafif Bilişsel Bozukluk teşhisi konduğunda) daha iyi bilişsel performans ve daha geç bilişsel kayıp segiler, daha kötü patoloji karşısında daha geç AH klinik tanısı alır, Alzheimer tanısı konduğunda hastalık daha yavaş ilerler. Aynı evrede AH olan kadınlarda (n = 43) ve erkeklerde (n = 50) cerebral glikoz kullanım hızındaki önemli farklılıkları belirlemek için bir çalışma yapılmıştır. AH'den etkilenen beyin bölgeleri incelenip bu bölgelerin beyin metabolizmaları cinsiyete göre analiz edilmiştir. Erkeklerde sağ yarımkürede glikoz kullanımını kadınlara kıyasla önemli ölçüde azalmıştır, bu da erkekler için AH'ye özgü beyin alanlarında daha fazla metabolik defisit olduğunu göstermektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla önemli bir metabolik defisit gözlemlenmemiştir. Aynı evrede AH sahip olan erkekler daha fazla metabolik defisit ile başa çıktıklarından, bu bulgu erkeklerin kadınlara kıyasla daha fazla rezerve sahip olduğunu göstermektedir. Rezervdeki cinsiyet farklılıkları, kadınlarda yüksek oranda AH görülmesine sebep olmaktadır. Tarihsel olarak, kadınların rezerv katılımlarına daha az erişimi söz konusu olduğundan kadınlarda AH görülme oranı daha fazladır. Bizim çalışmamızda incelediğimiz AH grubunda da kadın sayısı erkek sayısından fazladır. Çalışma grubumuz literatür ile uyumludur (Subramaniapillai ve ark. 2021).

AH'nı etkileyen cinsiyetle ilgili iyi bilinen bir faktör bilişsel aktivitedir. Düşük bilişsel aktivite, daha yüksek AH geliştirme riski ve hastalığın daha uzun sürmesi ile ilişkilendirilmiştir. Geçmişte, erkekler kadınlara göre daha iyi eğitim, daha yüksek mesleki statü, daha fazla fırsata sahipti. Bu nedenle özellikle daha ileri yaş gruplarında ( $\geq 70$  yıl), kadınların AH'ye sahip olma riski daha yüksektir. Günümüzde demansın epidemiyolojik modellerini değiştirebilecek olan kadınlarda entelektüel yaşam tarzlarını değiştirmiştir. Bizim çalışmamız da AH grubunun yaş ortalamasının 72.3, kontrol grubunun yaş ortalamasının 68.9 idi ve AH grubunda kadınların sayısı erkeklerin sayısından fazla idi. Çalışma grubumuzun dağılımı hem yaş hem de cinsiyet oranı yönünden literatür ile uyumludur (Rosende-Roca ve ark. 2021)

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde görüntüleme methodalarının niteliği, bilişim teknolojileri ve morfometrik analiz yöntemlerindeki gelişmeler, anatomik yapıların sınırlarınının daha sağlıklı belirlenebildiği morfometrik verilerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Volümetrik çalışmalardan elde edilen güvenilir veriler ile intracranial anatomik yapıların hastalıklarla ilişkili etkileşim alanlarını belirlemek ve birbiri ile karşılaştırma yaparak elde edilen oransal sonuçları yorumlamak mümkün hale gelmiştir.

“MRICloud View Report” beyin haritalarının karşılaştırmalı tabloları incelendiğinde; AH grubundaki hastalarda limbik sistemin subkortikal yapıları olan thalamus, hypothalamus, corpus amygdaloideum ve corpus mamillarenin beyin omurilik sıvısına hacim oranları kontrol grubuna göre daha yüksekti. Subkortikal yapılardan corpus amygdaloideum, thalamus, hypothalamus, corpus mamillare'nin BOS sıvısına hacim oranlarının ve diencephalon 'un corpus mamillare ve corpus amygdaloideum 'a hacim oranlarının anlamlı çıkması anlamlı çıkması bu oranlamaların AH tanı ve evrelemede daha spesifik bir bulgu olduğunu düşündürmektedir. Bu oranlar semptomların başlamasından önceki yıllarda AH'yi saptamak için yüksek derecede özgüllük ve hassasiyet gösterebilir. Ayrıca literatürde diencephalonla ilgili çalışmaların az sayıda olması çalışmamızı değerli kılmaktadır.

MRICloud Methodu AH ve normal yaşlanma arasında daha iyi ayırım yapılmasını sağlayabilir. Bu nedenle AH tanısında büyük kolaylık sağlamaktadır. Bu ve benzeri çalışmalarda hastalığın tanısı, evrelemesi ve takibi güçlükler içerdiğinden bir hastanın tüm evrelerini takip ederek veri elde etmede güçlekle yaşanmaktadır. Bu tür bir hasta topluluğu üzerinden, daha çok sayıda hasta ile çok merkezli çalışmaların daha sağlıklı sonuçlar vereceğini düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

- Snell RS. Introduction and Organization of the Nervous System. In: Clinical Neuroanatomy. Eds: Taylor C, Horvath K. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.2010, 7th Edition, Philadelphia, USA, p:16.
- Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc.2016,41th Edition, London, UK, p: 384.
- Bhuiyan Pritha S, Lakshmi Rajgopal ve K Shyamkishore, Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy.Jaypee Brothers Medical Publishers,Inc. 2014, 9th Edition, Jaypee Brothers Medical, Mumbai, Maharashtra, India, p: 49.
- Doğan T. Fonksiyonel Nöroanatomî. In: Otonom Sinir Sistemi. OdtüYayıncılık. Inc. 2018,19th Edition, Çankaya-Ankara, p:13.
- Yıldırım M. Temel Nöroanatomî, Nobel Tıp Kitabevi. Inc.,2014,2nd Edition, İstanbul, Türkiye, p:93.
- De Lahunta A, Glass EN, & Kent M. Embryonic Development of the Central Nervous System. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 2016;46(2), 193–216.
- Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:15-27.
- White j, Seiden D. Step 1 Lecture Notes Anathomy. In: Nervous System Organization and Development. Kaplan Medical, 2018, New York, p: 235.
- White j, Seiden D. Step 1 Lecture Notes Anathomy. In: Nervous System Organization and Development. Kaplan Medical, 2018, New York, p:236.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Nervous System. In: Development Of Nervous System. Eds: Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Elsevier, Inc.2016, 10th Edition, Philadelphia, USA, p:379.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Nervous System. In: Development Of Nervous System. Eds: Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Elsevier, Inc.2016, 10th Edition, Philadelphia, USA, p:381.
- Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:16.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Nervous System. In: Development Of Nervous System. Eds: Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Elsevier, Inc.2016, 10th Edition, Philadelphia, SA, P:382.
- Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:16-7.
- Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc.2010, 2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:17.
- Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc.2016,41th Edition, London, UK, p:239
- Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc.2016,41th Edition, London, UK, p:239.
- Gibbons HC. Chapter 27- Basics Of Autonomic Nervous System Function. Clinical Neurophysiology: Basis And Technical Aspects. Handbook Of Clinical Neurology, 2019; 160: 407-18.

Elshazzly M. Lopez MJ. Reddy V. Caban O. Embryology, Central Nervous System. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526024/>

Zhang J. Secrets of the Brain: An Introduction to the Brain Anatomical Structure and Biological Function. Information Fusion and Mining Laboratory. 2019;4

Caminero F, Cascella M. Neuroanatomy, Mesencephalon Midbrain. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Elshazzly M. Lopez MJ. Reddy V. Caban O. Embryology, Central Nervous System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Barha CK, Nagamatsu LS & Liu-Ambrose, T. Basics of neuroanatomy and neurophysiology. Handbook of Clinical Neurology, Handbook of Clinical Neurology 2016; 53–68.

Taylor B, Hardcastle C & Marsiske M. Central Nervous System. Encyclopedia of Gerontology and Population Aging, 2019; 1–4.

Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc. 2010, 2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:29.

Snell RS. Introduction and Organization of the Nervous System. In: Clinical Neuroanatomy. Eds: Taylor C, Horvath K. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. 2010, 7th Edition, Philadelphia, USA, p:16.

Barha CK. Nagamatsu LS & Liu-Ambrose T. Basics of neuroanatomy and neurophysiology. Handbook of Clinical Neurology, Handbook of Clinical Neurology 2016; 53–68.

Blumenfeld H. Neuroanatomy Through Clinical Cases, Sinauer Associates, Inc. 2010, 2th Edition, Sunderland, U.S.A. p:21-2.

Chu R, Hurwitz S, Tauhid S, Bakshi R. Automated segmentation of cerebral deep gray matter from MRI scans: effect of field strength on sensitivity and reliability. BMC Neurol. 2017; 5;17(1):172.

Snell RS. Introduction and Organization of the Nervous System. In: Clinical Neuroanatomy. Eds: Taylor C, Horvath K. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. 2010, 7th Edition, Philadelphia, USA, p:16.

Bhuyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Introduction to Nervous System. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy, Eds: Bhuyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers, India, Inc. 2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:12.

De Lahunta A, Glass EN, & Kent M. Embryonic Development of the Central Nervous System. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 2016;46(2), 193–216.

<https://sites.google.com/site/postgraduatetraining/anatomy/under-spin/ct>

Marieb EN, Hoehn K. Brain Anatomy. In: Human Anatomy & Physiology, Inc. 2012, 9th edition, San Francisco, USA, p:429-51.

White j, Seiden D. Step 1 Lecture Notes Anathomy. In: Nervous System Organization and Development. Kaplan Medical, 2018, New York, p: 235.

<https://sites.google.com/site/postgraduatetraining/anatomy/under-spin/ct>

<https://radiopaedia.org/images/44335894>

Standring S. Gray's Anatomy, 2016 Forty-First Edition, London, UK, p:350.

Yıldırım M. Temel Nöroanatomi, Nobel Tıp Kitabevi. Inc., 2014, 2nd Edition, İstanbul, Türkiye, p:101.

<https://neupsykey.com/ventricular-system/>

Roesch ZK, Tadi P. Neuroanatomy, Fourth Ventricle. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Bhuyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Introduction to Nervous System. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy, Eds: Bhuyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers, India, Inc. 2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p: 214-22.

<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/midsagittal-section-of-the-brain>

Caminero F, Cascella M. Neuroanatomy, Mesencephalon Midbrain. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Yıldırım M. Nobel Tıp Kitabevi, 2014, p:121.

Rahman M, Tadi P. Neuroanatomy, Pons. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Yıldırım M. Nobel Tıp Kitabevi, 2014, p:121

Lordanova R, Reddivari AKR. Neuroanatomy, Medulla Oblongata. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Yıldırım M. Nobel Tıp Kitabevi, 2014, p:121.

Arifoğlu Y. Her yönüyle Anatomi. İstanbul Tıp Kitabevi, 2017, p; 456.

Baykan AH, Ateşoğlu Karabaş S, Doğan Z, Solgun S, Özcan G, et al. Assessment of age- and sex-dependent changes of cerebellum volume in healthy individuals using magnetic resonance imaging. Journal of Surgery and Medicine. 2019; 3 (7), 481-84.

<https://www.slideshare.net/NeurologyKota/imaging-in-neurology-normal-anatomy>

Yıldırım M. İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevi, 2014, p:121

<https://slideplayer.com/slide/4280523/>

[https://en.wikipedia.org/wiki/File:Blausen\\_0284\\_CranialNerves.png](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Blausen_0284_CranialNerves.png)

Akyüz G, Akdeniz Leblebiciler M. Anatomy and Assessment of the Autonomic Nervous System M. Türk Fiz Tıp Rehab. Derg. 2012;58 (1): 1-5.

Saraçoğlu KT, Baygın Ö. Autonomic nervous system and anesthesia. Journal of Anesthesia- JARSS 2015; 23 (4): 194 – 200.

Akyüz G, Akdeniz Leblebiciler M. Anatomy and Assessment of the Autonomic Nervous System M. Türk Fiz Tıp Rehab. Derg. 2012;58 (1): 1-5.

Gibbons HC. Chapter 27- Basics Of Autonomic Nervous System Function. Clinical Neurophysiology: Basis And Technical Aspects. Handbook Of Clinical Neurology, 2019; 160: 407-18.

Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Limbik Sistem. In: Nöroanatomi. Eds: Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Güneş Tıp Kitapevi. Inc. 2019, First Edition, Ankara, Turkey, p:104.

[https://nba.uth.tmc.edu/neuroanatomy/L11/Lab11p03\\_index.html](https://nba.uth.tmc.edu/neuroanatomy/L11/Lab11p03_index.html)

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc. 2016, 41th Edition, London, UK, p:387.

Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Limbik Sistem. In: Nöroanatomi. Eds: Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Güneş Tıp Kitapevi. Inc. 2019, first Edition, Ankara, Turkey, p:104.

Catani M, Acqua FD, De Schottena MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013; 37 (8), p:1724-1737

Mori S, Aggarwal M. In vivo magnetic resonance imaging of the human limbic white matter. Frontiers in Aging Neuroscience. 2014;6: 321.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc. 2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:214.

White J, Seiden D. Limbic system. In: Step 1 Lecture Notes Anatomy. Eds: White J, Seiden D. Kaplan Publishing, Inc. 2018, New York, USA, p:373.

<http://brainposts.blogspot.com/2010/09/neurocircuitry-of-anorexia-nervosa.html>

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc. 2016, 41th Edition, London, UK, p:386.

Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc. 2010, 2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:408.

<https://human-memory.net/allocortex/>

Crandall PH, Sutherland W. Tactical Considerations Leading to Surgical Treatment of the Partial Epilepsies. In: Dichter M.A. Eds: Mechanisms of Epileptogenesis. Inc: 1988, Springer, Boston, MA, p:256.

Catani M, Acqua FD, De Schottena MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013; 37(8), p:1724-37.

Catani M, Acqua FD, De Schottena MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013; 37(8), p:1724-37.

Kremen WS, O' Brien RC, Panizzon MS, Prom-Wormley E, Eaves LJ, et al. Salivary cortisol and prefrontal cortical thickness in middle-aged men: A twin study. Neuroimage. 2010 Nov 15; 53(3):1093-102.

[http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/neuroanatomy/neuroanat/lab13/13\\_06\\_innominata-mov/frame\\_innominata.html](http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/neuroanatomy/neuroanat/lab13/13_06_innominata-mov/frame_innominata.html)

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc. 2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:214.

Patestas MA, Gartner LP. Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing Company. In: A Textbook of Neuroanatomy. Inc. 2006, First Edition, MA, USA, P:345.

Lövblad KO, Schaller K, Vargas MI. The fornix and limbic system. System. Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 2014;35(5), p: 459–73.

Campbell WW. DeJong's the neurologic examination. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Inc. 2013, 7th edition, Philadelphia, USA, p:51.

<https://www.sciencephoto.com/media/1120274/view>

Bubb EJ, Kinnavane L, Aggleton JP. Hippocampal - diencephalic - cingulate networks for memory and emotion: An anatomical guide. Brain Neurosci Adv. 2017;4;1(1):2398212817723443.

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc. 2016, 41th Edition, London, UK, p:384.

[https://gavsispanel.gelisim.edu.tr/Document/aonder/20210427010432894\\_eec22c43-36c1-4da8-a691-f9521e59c41e.pdf](https://gavsispanel.gelisim.edu.tr/Document/aonder/20210427010432894_eec22c43-36c1-4da8-a691-f9521e59c41e.pdf)

Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc. 2010, 2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:408.

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc. 2016, 41th Edition, London, UK, p:384.

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc. 2016, 41th Edition, London, UK, p:377.

Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc. 2010, 2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:408.

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc. 2016, 41th Edition, London, UK, p:384.

Blumenfeld H. Neuroanatomy through Clinical Cases, Sinauer Associates, Inc. 2010, 2th Edition, Sunderland, U.S.A. p:42.

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc. 2016, 41th Edition, London, UK, p:384.

<https://anat.lf1.cuni.cz/souhrny/alekls1202.pdf>

Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc. 2010, 2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:214.

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc. 2016, 41th Edition, London, UK, p:384.

Blumenfeld H. Neuroanatomy through Clinical Cases, Sinauer Associates, Inc. 2010, 2th Edition, Sunderland, U.S.A. p:822.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc. 2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:217.

Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc. 2010, 2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:218.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:218.

Yücel N. Major Kognitif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Evrelerine Göre MR görüntüleri Üzerinden Hippocampus ve İntrakranial Oluşumların Morfometrik Analizi. Necmettin Erbakan Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya,2019 (Tez Danışmanı: Prof.Dr. Muzaffer Şeker).

Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:412.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:219.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:218.

Basma J, Guley N, Michael Li LM, Arnautovic K, Boop F, et al. The Evolutionary Development of the Brain As It Pertains to Neurosurgery. Cureus. 2020; 23:12(1): e6748.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:219.

<https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00074/4-9611>

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc.2016,41th Edition, London, UK, p:387.

Patestas MA, Gartner LP. Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing Company. In: A Textbook of Neuroanatomy. Inc. 2006, First Edition, MA, USA, P:370.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:219.

Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier, Inc.2016,41th Edition, London, UK, p:387.

Singh V. Textbook Of Clinical Neuroanatomy. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:414.

<https://i.pinimg.com/236x/b0/b9/d0/b0b9d0e44f992ccc1119bff2facd906e.jpg>

Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomî. OdtüYayıncılık.2018,19.basım, Çankaya-Ankara, p:13.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:215.

Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:215.

- Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:215.
- Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:215.
- Catani M, Acqua FD, De Schottena MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013;37(8), p:1724-37.
- Catani M, Acqua FD, De Schottena MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,2013;37 (8), p:1728.
- Standring S. *Gray's Anatomy*. Elsevier, Inc.2016,41th Edition, London, UK, p:356.
- Standring S. *Gray's Anatomy*,2016 Forty-First Edition, London, UK, p:356.
- Catani M, Acqua FD, De Schottena MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,2013;37( 8),p:1724-37.
- <https://human-memory.net/fornix/>
- <https://operativeneurosurgery.com/doku.php?id=genu>
- Robert P. Vertes Stephanie B. Linley Walter B. Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,2015; 54, 89–107.
- Hendelman WJ. Limbic Circuitry Of The Midline Thalamus. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*,2015 (54) 89–107.
- White J, Seiden D. Limbic system. In: *Step 1Lecture Notes Anatomy*. Eds: White J, Seiden D. Kaplan Publishing, Inc.2018, New York, USA, p:373.
- Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K.Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L,Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:215.
- Bhuiyan PS, Rajgopal L, Shyamkishore K.Limbic system. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy. Eds: Bhuiyan PS, Rajgopal L,Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers. Inc.2014,9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:21.
- Patestas MA. Gartner LP. Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing Company. In: *A Textbook of Neuroanatomy*.Inc. 2006, First Edition, MA, USA, P:370.
- Singh V. *Textbook of clinical neuroanatomy*. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:162.
- Singh V. *Textbook of clinical neuroanatomy*. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:174.
- Bhuiyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Introduction to Nervous System. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy, Eds: Bhuiyan PH,Rajgopal L,Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers , India,Inc.2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India,p:12.

- Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:174.
- Bhuiyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Introduction to Nervous System. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy, Eds: Bhuiyan PH,Rajgopal L,Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers , India,Inc.2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India,p:12.
- Bhuiyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Introduction to Nervous System. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy, Eds: Bhuiyan PH,Rajgopal L,Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers , India,Inc.2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India,p:12.
- Singh V. Textbook of clinical neuroanatomy. Elsevier, Inc.2010,2nd Edition, Ghaziabad, NCR, Delhi, p:218.
- Bhuiyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Introduction to Nervous System. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy, Eds: Bhuiyan PH,Rajgopal L,Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers , India,Inc.2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:12.
- Bhuiyan PH, Rajgopal L, Shyamkishore K. Introduction to Nervous System. In: Inderbir Singh's Textbook of Human Neuroanatomy, Eds: Bhuiyan PH,Rajgopal L,Shyamkishore K. Jaypee Brothers Medical Publishers , India,Inc.2014, 9th Edition, Mumbai, Maharashtra, India, p:12.
- <https://quizlet.com/333285067/lec-8-thalamus-flash-cards/>
- Erzurumlu R,Şengül G,Ulupınar E. Limbik Sistem. In: Nöroanatomi.Eds: Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Güneş Tıp Kitabevi.Inc.2019, first Edition, Ankara, Turkey, p:105.
- Standing S. Gray's Anatomy,2016 Forty-First Edition, London, UK, p:350.
- Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. Journal of Biomedical Science.2020;27(18), p: 6.
- Trevisan K, Cristina-Pereira R,Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. Biomed Res Int. 2019; 9171424 doi: 10.1155/2019/9171424.
- Thierry M, Boluda S, Delatour B, Marty S, Seilhean D.Brainbank Neuro-CEB Neuropathology Network, Potier MC, Duyckaerts C. Human subiculo-fornico-mamillary system in Alzheimer's disease: Tau seeding by the pillar of the fornix. Acta Neuropathol. 2020 Mar;139(3):443-61.
- Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000Res. 2018 Jul 31;7: F1000 Faculty Rev-1161.
- Tiwari S, Atluri V, Kaushik A,Yndart A & Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. International Journal of Nanomedicine.2019;14: 5541–54.
- Loskutova N, Watts AS, Burns JM. The cause-effect relationship between bone loss and Alzheimer's disease using statistical modeling. Med Hypotheses. 2019 Jan; 122: 92-7.
- Matej R. Tesar A. & Rusina R. Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity. A clinical and neuropathological overview. Clinical Biochemistry. 2019;73: 26–31.
- Salzman C. Do Benzodiazepines Cause Alzheimer's Disease? American Journal of Psychiatry.2020;177(6), 476–78.
- Vatanabe IP, Manzine PR, & Cominetti, MR. Historic concepts of dementia and Alzheimer's disease: From ancient times to the present. Revue Neurologique. 2020;176 (3), p: 140-47.

- Leibing A. The turn towards prevention – moral narratives and the vascularization of Alzheimer’s disease, *New Genetics and Society*.2020; 39: 31-51.
- Büyükmert A. Alzheimer Hastalarında Beyin Ventrikül Hacimlerinin Stereolojik Yöntemler ile Değerlendirilmesi. Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir, 2018 (Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Ömür KARACA SAYGILI).
- Grontvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G, Doeller CF. Alzheimer’s disease, *Current Biology*,2018; 28: 635–55.
- Rosende-Roca M, Abdelnour C, Esteban E, Tartari JP, Alarcon E, et al. The role of sex and gender in the selection of Alzheimer patients for clinical trial pre-screening. *Alzheimers Res Ther*. 2021;5;13(1):95.
- Lane CA, Hardy J & Schott JM. Alzheimer’s disease. *European Journal of Neurology*.2017; 25(1): 59–70.
- Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. *Turkish Journal Of Geriatrics*.2010; 3 :9-14.
- Yücel N. Major Kognitif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Evrelerine Göre MR görüntüleri Üzerinden Hippocampus ve İntrakranial Oluşumların Morfometrik Analizi. Necmettin Erbakan Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya,2019 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Muzaffer Şeker).
- Keleş E, Özalevli S. Alzheimer’s Disease and Treatment Approaches. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2018; 3(2): 39-42.
- Andrews SJ, Fulton-Howard B, O’Reilly P, Marcora E, Goate AM. Collaborators of the Alzheimer’s Disease Genetics Consortium. Causal Associations Between Modifiable Risk Factors and the Alzheimer’s Phenome. *Ann Neurol*. 2021 Jan; 89(1): 54–65.
- Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M & Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer’s Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(16): 3892
- Yücel N. Major Kognitif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Evrelerine Göre MR görüntüleri Üzerinden Hippocampus ve İntrakranial Oluşumların Morfometrik Analizi. Necmettin Erbakan Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya,2019 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Muzaffer Şeker).
- Lanea CA, Hardy J, Schotta JM. Alzheimer’s disease. *European Journal of Neurology*.2018; 25: 59–70.
- Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield T R, Liu C-C. & Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nature Reviews Neurology*.2019;15(9):501-518.
- Van Dyke N, Yenugadhati N, Birkett NJ, Lindsay J, Turner MC, et al. Association between aluminum in drinking water and incident Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging cohort. *Neurotoxicology*. 2021 Mar; 83:157-65.
- Keleş E, Özalevli S. Alzheimer’s Disease and Treatment Approaches. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2018; 3(2): 39-42.
- Goceri E. Diagnosis of Alzheimer’s Disease with Sobolev Gradient Based Optimization and 3D Convolutional Neural Network. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*,2019;35: 3225.

- Özkay ÜD, Öztürk Y, Can ÖD. Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.2011;18(1):35-42.
- Long JM & Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. Elsevier, 2019; 179 (2) :312-39.
- Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A & Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. International Journal of Nanomedicine,2019;14, 5541–54.
- Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; PMID: 29763097
- Keskin AO, Uysal A, Özge A, Yener G, Kırbaş D. Demans Tanısını Erkenden Koymak Mümkün Mü? Terminolojide ve Tanıda Ne Değişti. İn: Sağlık Kurulunda Demans. Özge A. Türk Nöroloji Derneği Yayını. Inc.2019, İstanbul, Türkiye p:23.
- Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.2021; PMID: 29763097.
- Mutluer M, Güney F, İlhan S. Devinime İlişkin Kortikal Potansiyellerin Hafif Bilişsel Bozukluk ve Orta Evre Alzheimer Hastalığı'nı Değerlendirmede Nöropsikolojik Testler ile Korelasyonu. Archives of Neuropsychiatry. 2013; 50: 9-14.
- Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021; PMID: 29763097.
- Babacan-Yıldız G, Ur-Özçelik E, Kolukısa M, Işık AT, Gürsoy E, at al. Validity and Reliability Studies of Modified Mini Mental State Examination (MMSE-E) For Turkish Illiterate Patients With Diagnosis of Alzheimer Disease. Turk Psikiyatri Dergi. Spring 2016;27(1):41-6.
- Keskin AO, Uysal A, Özge A, Yener G, Kırbaş D. Demans Tanısını Erkenden Koymak Mümkün Mü? Terminolojide ve Tanıda Ne Değişti. İn: Sağlık Kurulunda Demans. Özge A. Türk Nöroloji Derneği Yayını. Inc.2019, İstanbul, Türkiye p:69.
- Keskin AO, Uysal A, Özge A, Yener G, Kırbaş D. Demans Tanısını Erkenden Koymak Mümkün Mü? Terminolojide ve Tanıda Ne Değişti. İn: Sağlık Kurulunda Demans. Özge A. Türk Nöroloji Derneği Yayını. Inc.2019, İstanbul, Türkiye p:83.
- Koca E, Taşkapılıoğlu Ö, Bakar M. Alzheimer Hastalığı'nda Evrelere Göre Hastaya Bakım Veren Kişi (Ler)nin Yükü. Arch Neuropsychiatry 2017; 54: 82-6 • DOI: 10.5152/npa.2017.11304.
- Keleş E, Özalevli S. Alzheimer's Disease and Treatment Approaches. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2018; 3(2): 39-42.
- Keskin AO, Uysal A, Özge A, Yener G, Kırbaş D. Demans Tanısını Erkenden Koymak Mümkün Mü? Terminolojide ve Tanıda Ne Değişti. İn: Sağlık Kurulunda Demans. Özge A. Türk Nöroloji Derneği Yayını. Inc.2019, İstanbul, Türkiye p:23.
- Keskin AO, Uysal A, Özge A, Yener G, Kırbaş D. Demans Tanısını Erkenden Koymak Mümkün Mü? Terminolojide ve Tanıda Ne Değişti. İn: Sağlık Kurulunda Demans. Özge A. Türk Nöroloji Derneği Yayını. Inc.2019, İstanbul, Türkiye p:23.
- Femminella G, Thayanandan T, Calsolaro V, Komici K, Rengo G, at al.Imaging and Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease: A Review. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(12):3702.

- Yousaf T, Dervenoulas G & Politis M. Advances in MRI Methodology. International Review of Neurobiology,2018; 141:31-76.
- Femminella G, Thayanandan T, Calsolaro V, Komici K, Rengo G, et al. Imaging and Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease: A Review. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(12):3702.
- Yousaf T, Dervenoulas G & Politis M. Advances in MRI Methodology. International Review of Neurobiology,2018; 141:31-76.
- Yüksel Z. Magnetic Resonance Imaging Principles of Physics and System Components. BSJ Eng. Sci,2019; 2(2): 57-65.
- Mlynárik V. Introduction to nuclear magnetic resonance. Analytical Biochem, 2017;529:4-9.
- Yüksel Z. Magnetic Resonance Imaging Principles of Physics and System Components. BSJ Eng. Sci,2019; 2(2): 57-65.
- Akdoğan N. İnce filmlerde manyeto-optik ölçümler.2004. Tez danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Şirin.
- Yüksel Z. Magnetic Resonance Imaging Principles of Physics and System Components. BSJ Eng. Sci,2019; 2(2): 57-65.
- Yüksel Z. Magnetic Resonance Imaging Principles of Physics and System Components. BSJ Eng. Sci,2019; 2(2): 57-65.
- Rezende TJR, Campos BM, Hsu J, Li Y, Ceritoglu C, Kuttan K, Faria A V. Test-retest reproducibility of a multi-atlas automated segmentation tool on multimodality brain MRI. Brain and Behavior. 2019; 9(10).
- Yousaf T, Dervenoulas G & Politis M. Advances in MRI Methodology. International Review of Neurobiology,2018; 141:31-76.
- Ji X, Wang H, Zhu M, He Y, Zhang H, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brainstem atrophy in the early stage of Alzheimer's disease: a voxel-based morphometry study. Brain Imaging Behav. 2021;15(1):49-59.
- Yousaf T, Dervenoulas G & Politis M. Advances in MRI Methodology. International Review of Neurobiology,2018; 141:31-76.
- McDonough IM, Festini SB, & Wood MM. Risk for Alzheimer's Disease: A Review of Long-term Episodic Memory Encoding and Retrieval fMRI Studies. Ageing Research Reviews, 2020
- Yousaf T, Dervenoulas G & Politis M. Advances in MRI Methodology. International Review of Neurobiology,2018; 141:31-76
- Yousaf T, Dervenoulas G & Politis M. Advances in MRI Methodology. International Review of Neurobiology,2018; 141:31-76
- Toniolo S, Serra L, Olivito G, Caltagirone C, Mercuri NB, et al. Cerebellar White Matter Disruption in Alzheimer's Disease Patients: A Diffusion Tensor Imaging Study. Journal of Alzheimer's Disease, 2020. 1-10. doi:10.3233/jad-191125.
- Yousaf T, Dervenoulas G & Politis M. Advances in MRI Methodology. International Review of Neurobiology,2018; 141:31-76.

- Yousaf T, Dervenoulas G & Politis M. *Advances in MRI Methodology. International Review of Neurobiology*, 2018; 141:31-76.
- Firbank MJ, O'Brien JT, Durcan R, Alla, LM, Barker S, et al. Mild cognitive impairment with Lewy bodies: blood perfusion with arterial spin labelling. *Journal of Neurology*, 2020.
- Sohara K, Kiriya T, Mizumura S, Ishiwata A, Yamazaki M, et al. Diagnostic utility and characteristics of CT-based attenuation correction in brain perfusion SPECT/CT in predicting the exacerbation of Alzheimer changes from mild cognitive impairment utilizing voxel-based statistical analysis in comparison with Chang's method. *Annals of Nuclear Medicine*, 2020; 34(7), 502–11.
- Adduru V, Baum SA, Zhang C, Helguera M, Zand R, et al. A Method to Estimate Brain Volume from Head CT Images and Application to Detect Brain Atrophy in Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Feb;41(2):224-30.
- Nordberg A, Rinne JO, Kadir A & Långström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 2010; 6(2), 78–87.
- Ji X, Wang H, Zhu M, He Y, Zhang H, et al. Brainstem atrophy in the early stage of Alzheimer's disease: a voxel-based morphometry study. *Brain Imaging and Behavior*, 2020. doi.org/10.1007/s11682-019-00231-3.
- Nordberg A, Rinne JO, Kadir A & Långström B). The use of PET in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 2010; 6(2), 78–87.
- Wu D, Faria AV, Younes L, Ross CA, Mori S, et al. Whole-brain Segmentation and Change-point Analysis of Anatomical Brain MRI—Application in Premanifest Huntington's Disease. *J. Vis. Exp.* 2018;(136): e57256.
- Acer N, Turgut M, Yilmaz S, Güler HS. Measurement of the Volume of the Posterior Cranial Fossa Using MRI. In: *The Chiari Malformations*. Eds: Tubbs RS, Turgut M, & Oakes WJ. Springer Nature Switzerland AG. Inc. 2020, 2th Edition, Cham, Switzerland p:32.
- Rezende TJR, Campos BM, Hsu J, Li Y, Ceritoglu C, et al. Test–retest reproducibility of a multi-atlas automated segmentation tool on multimodality brain MRI. *Brain and Behavior*. 2019; 9(10): e01363.
- Acer N, Turgut M, Yilmaz S, Güler HS. Measurement of the Volume of the Posterior Cranial Fossa Using MRI. In: *The Chiari Malformations*. Eds: Tubbs RS, Turgut M, & Oakes WJ. Springer Nature Switzerland AG. Inc. 2020, 2th Edition, Cham, Switzerland p:32.
- Tubbs RS, Turgut M, Oakes WJ. Measurement of the Volume of the Posterior Cranial Fossa Using MRI. In: *The Chiari Malformations*. Eds: Acer N, Turgut M, Yilmaz S, Susar Güler H. Inc. 2020, 2th Edition, Cham, Switzerland p:335.
- Rezende TJR, Campos BM, Hsu J, Li Y, Ceritoglu C, et al. Test–retest reproducibility of a multi-atlas automated segmentation tool on multimodality brain MRI. *Brain and Behavior*. 2019; 9(10): e01363
- McGinley LM, Kashlan ON, Chen KS, Bruno ES, Hayes JM, et al. Human neural stem cell transplantation into the corpus callosum of Alzheimer's mice. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 Aug 18;4(10):749-755.
- Feng Q, Chen Y, Liao Z, Jian H, Mao D, et al. Corpus Callosum Radiomics-Based Classification Model in Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Front. Neurology*; 2018

- Acer N, Turgut M, Yilmaz S, Güler HS. Measurement of the Volume of the Posterior Cranial Fossa Using MRI. In: *The Chiari Malformations*. Eds: Tubbs RS, Turgut M, & Oakes WJ. Springer Nature Switzerland AG. Inc.2020,2th Edition, Cham, Switzerland p:32
- Wu D, Faria AV, Younes L, Ross CA, Mori S, Miller, MI. Whole-brain Segmentation and Change-point Analysis of Anatomical Brain MRI—Application in Premanifest Huntington's Disease. *J. Vis. Exp.* 2018;(136):e57256
- Wu D, Faria AV, Younes L, Ross CA, Mori S, Miller, MI. Whole-brain Segmentation and Change-point Analysis of Anatomical Brain MRI—Application in Premanifest Huntington's Disease. *J. Vis. Exp.* 2018;(136):e57256
- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020; 25(24): 5789.
- Subramaniapillai S, Almey A, Natasha Rajah M, Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Front Neuroendocrinol.* 2021 Jan;60: 100879.
- Hall CM, Moendarbary E, Sheridan GK. Mechanobiology of the brain in ageing and Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci.* 2021 Jun;53(12):3851-3878.
- Murray AN, Chandler HL, Lancaster TM. Multimodal hippocampal and amygdala subfield volumetry in polygenic risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging,* 2021; 98:33-41.
- Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of Biomedical Science,* 2020;27(18), p: 6.
- Thierry M, Boluda S, Delatour B, Marty S, Seilhean, D, Duyckaerts, C. Human subiculo-fornico-mamillary system in Alzheimer's disease: Tau seeding by the pillar of the fornix. *Acta Neuropathologica,* 2019, doi:10.1007/s00401-019-02108-7.
- Aggleton JP, Pralus A, Nelson AJ, Hornberger M. Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain.* 2016;139(Pt 7):1877-90.
- Subramaniapillai S, Almey A, Rajah M.N, Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Frontiers in Neuroendocrinology,* 2021;60, 100879. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100879>.
- Raji CA, Meysami S, David A, Merrill DA, Verna R, et al. Brain Structure in Bilingual Compared to Monolingual Individuals with Alzheimer's Disease: Proof of Concept. *J Alzheimers Dis* 2020;76(1):275-280.
- Aggleton JP, Pralus A, Nelson AJD & Hornberger, M. Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain.* 2016; 139(7), 1877–1890. doi:10.1093/brain/aww083 .
- Zidan M, Boban J, Bjelan M, Todorović A, Stankov Vujanić T, et al. Thalamic volume loss as an early sign of amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2019; 68: 168173.
- Raji CA, Meysami S, David A, Merrill DA, Verna R, et al. Brain Structure in Bilingual Compared to Monolingual Individuals with Alzheimer's Disease: Proof of Concept. *J Alzheimers Dis,* 2020;76(1):275-280.

- Raji CA, Meysami S, David A, Merrill DA, Verna R, et al. Brain Structure in Bilingual Compared to Monolingual Individuals with Alzheimer's Disease: Proof of Concept. *J Alzheimers Dis* 2020;76(1):275-280.
- Wang ML, Wei XE, Fu JL, Li W, Yu MM, et al. Subcortical nuclei in Alzheimer's disease: a volumetric and diffusion kurtosis imaging study. *Acta Radiol*. 2018 Nov;59(11):1365-1371.
- Raji CA, Meysami S, David A, Merrill DA, Verna R, et al. Brain Structure in Bilingual Compared to Monolingual Individuals with Alzheimer's Disease: Proof of Concept. *J Alzheimers Dis* 2020;76(1):275-280.
- Wang ML, Wei XE, Fu JL, Li W, Yu MM, et al. Subcortical nuclei in Alzheimer's disease: a volumetric and diffusion kurtosis imaging study. *Acta Radiol*. 2018 Nov;59(11):1365-1371.
- Meysami S, Raji CA, Merrill DA, Porter VR, Mendez MF. MRI Volumetric Quantification in Persons with a History of Traumatic Brain Injury and Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(1):293-300.
- Jakimovski D, Bergsland N, Dwyer MG, Hagemeyer J, Ramasamy DP, et al. Long-standing multiple sclerosis neurodegeneration: volumetric magnetic resonance imaging comparison to Parkinson's disease, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and elderly healthy controls. *Neurobiology of Aging*. 2020;(90):84-92.
- Lee YW, Lee H, Chung IS & Yi HA. Relationship between postural instability and subcortical volume loss in Alzheimer's disease. *Medicine*. 2017; 96(25), e7286.
- Tuokkola T, Karrasch M, Koikkalainen J, Parkkola R, Lötjönen J, et al. Association between Deep Gray Matter Changes and Neurocognitive Function in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Tensor-Based Morphometric MRI Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;48(1-2): 68-78.
- Zhang C, Kong M, Wei H, Zhang H, Ma G, Ba M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The effect of ApoE ε 4 on clinical and structural MRI markers in prodromal Alzheimer's disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 Feb;10(2):464-474.
- Zidan M, Boban J, Bjelan M, Todorović A, Stankov Vujanić T, et al. Thalamic volume loss as an early sign of amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019 ;68: 168-173. doi: 10.1016/j.jocn.2019.07.004.
- Hall CM, Moendary E, K. Sheridan GK. Mechanobiology of the brain in ageing and Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2021; 53:3851–3878. doi.org/10.1111/ejn.14766.
- Ashraf AA, Dani M, So PW. Low Cerebrospinal Fluid Levels of Hemopexin Are Associated With Increased Alzheimer's Pathology, Hippocampal Hypometabolism, and Cognitive Decline. *Front Mol Biosci*. 2020;7: 590979.
- Ayodele T, Ekaterina RE, Jiji T, Kurup JT, Gary BG, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021; 21(2): 4.
- Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2019: 9171424.
- Peeters G, Katekha K, Lawlor B, Demnitz N. Sex differences in the incidence and prevalence of young-onset Alzheimer's disease: A meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2021.

Subramaniapillai S, Almey A, Rajah MN, Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2021; 60, 100879. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100879>.

Rosende-Roca M, Abdelnour C, Esteban E, Tartari JP, Alarcon E, et al. The role of sex and gender in the selection of Alzheimer patients for clinical trial pre-screening. *Alzheimer's Research & Therapy*. Vols. 1 to 13; 2009 to 2021 doi: 10.1186/s13195-021-00833-4.

Subramaniapillai S, Almey A, Rajah MN, Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2021;60, 100879. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100879>.

Rosende-Roca M, Abdelnour C, Esteban E, Tartari JP, et al. The role of sex and gender in the selection of Alzheimer patients for clinical trial pre-screening. *Alzheimer's Research & Therapy*. Vols. 1 to 13; 2009 to 2021 doi: 10.1186/s13195-021-00833-4.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Meryem Esmâ	<b>Soyadı</b>	Düz
------------	-------------	---------------	-----

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Lisans</b>	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	2016
<b>Yüksek Lisans</b>	Necmettin Erbakan Üniversitesi	2022
<b>Doktora</b>		

<b>Yabancı Dil</b>	İngilizce
--------------------	-----------

## 9. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.9272  
Konu : Etik Kurulu Kararı

21/02/2020

Sayın Meryem Esmâ DÜZ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Alzheimer Hastalarının Mı Görüntülerinde Limbik Sistem Subkortikal Yapıların Morfometrik Analizi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 21.02.2020 tarihinde e-İmzalanmıştır.  
Evrakınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden C4B8A848X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacak Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacak Kavşağı - Beykoz  
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44

İnter-net: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto: bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Hastalarının Mr Görüntülerinde Limbik Sistem Subkortikal Yapıların Morfometrik Analizi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Meryem Esma DÜZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Yüksek Lisans Öğrencisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 170		Tarih: 19/02/2020			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma