

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAJOR KOGNİTİF BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARDA  
EVRELERİNE GÖRE MR GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN  
HİPPOCAMPUS VE İNTRAKRANİAL OLUŞUMLARIN  
MORFOMETRİK ANALİZİ**

NURULLAH YÜCEL

DOKTORA TEZİ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER

KONYA 2019

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAJOR KOGNİTİF BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARDA  
EVRELERİNE GÖRE MR GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN  
HİPPOCAMPUS VE İNTRAKRANİAL OLUŞUMLARIN  
MORFOMETRİK ANALİZİ**

NURULLAH YÜCEL

DOKTORA TEZİ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER


Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 181418004 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2019


## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Doktora Öğrencisi **NURULLAH YÜCEL**'in "**Major Kognitif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Evrelerine Göre MR Görüntüleri Üzerinden Hippocampus Ve Intracranial Oluşumların Morfometrik Analizi**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

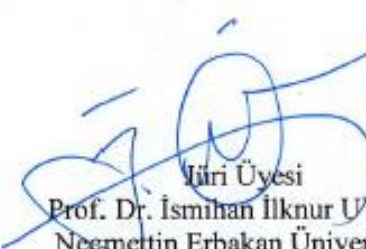
Konya / 25.11.2019

  
Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER  
Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı

  
Jüri Üyesi  
Prof. Dr. Mehdiye Işın BARAL  
KULAKSIZOĞLU  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dalı

  
Jüri Üyesi  
Doç. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ  
Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı

  
Jüri Üyesi  
Prof. Dr. Taner ZIYLAN  
KTO Karatay Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı

  
Jüri Üyesi  
Prof. Dr. İsmihan İlknur UYSAL  
Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 25/11/2019 tarih ve 26/10.. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK  
Enstitü Müdürü


İmzası




## APPROVAL


We certify that we have read this dissertation entitled “*Morphometric Analysis of Hippocampus and Intracranial Formations on MR Images in Patients with Major Cognitive Disorder*” by “*Nurullah YÜCEL*” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *PhD Thesis* in the Department of “**Anatomy**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan


Konya, / 25.11.2019

  
Principal Advisor  
Prof. Muzaffer ŞEKER  
Necmettin Erbakan University  
Meram Medical Faculty  
Department of Anatomy

  
Examination Committee Member  
Prof. Mehdiye Işın BARAL  
KULAKSIZOĞLU  
İstanbul University  
İstanbul Medical Faculty  
Department of Mental Health and  
Diseases

  
Examination Committee Member  
Assist. Prof. Mehmet Tuğrul YILMAZ  
Necmettin Erbakan University  
Meram Medical Faculty  
Department of Anatomy

  
Examination Committee Member  
Prof. Taner ZIYLAN  
KTO Karatay University  
Medical Faculty  
Department of Anatomy

  
Examination Committee Member  
Prof. İsmihan İlknur UYSAL  
Necmettin Erbakan University  
Meram Medical Faculty  
Department of Anatomy

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK  
Director of Institute of Health Sciences  
Date and Signature



## 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.

20/11/2019

  
Nurullah Yücel

# TURNİTİN ORJİNALLİK RAPORU



Muzaffer Şeker | Kullanıcı Bilgisi | Mesajlar (1 yeni) | Öğretmen | Türkçe | Toplu | Yardım | Çıkış

Ödevler Öğrenciler Not Defteri Kutüphaneler Takvim Takvime Terimler

GÖRÜNTÜLENİYOR. ANASAYFA > NURULLAH YÜCEL TEZ KONUSU > MAJOR KOGNİTİF BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARDAEVRELERİNE GÖRE MR GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDENHIPPOCAMPUS VE INTRAKRANIAL OLUŞUMLARINMORFOMETRİK ANALİZİ

## Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklandığında otomatik olarak bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

## MAJOR KOGNİTİF BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARDAEVRE...

GELEN KUTUSU | GÖRÜNTÜLENİYOR. YENİ ÖDEVLER

Dosyayı Gönder

Çevrimiçi Derecelendirme Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyenler

YAZAR	BAŞLIK	BENZERLİK	PUANLA	CEVAP	DOSYA	ÖDEV NUMARASI	TARİH
Nurullah Yuçel	MAJOR KOGNİTİF BOZUKLUK TANISI ALAN HAST	79				1238762365	30-Ara-2019

Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER  
M.Ş.

Turnitin © 1998 - 2019 Turnitin, LLC Tüm hakları Saklıdır.

Gizlilik Politikası | Gizlilik Sözleşmesi | Hizmet Kopulan | AB veri Koruma Uyumluğuna | Telif Hakkı Koruması | Yasal SSS'ler | Yardım Masası

## TEŞEKKÜR

Doktora sürecinde bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan Saygıdeğer hocam ve tez danıőmanım Prof. Dr. Muzaffer Şeker'e

Doktora eğitimim esnasında teorik ve pratik derslerde başarıma katkı sağlayan Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Hocalarıma Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hocalarıma Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Hocalarıma

Tez süresince desteklerini sunan Tez izleme komitesi hocalarım Prof. Dr. Yaşar Bükte ve Doç. Dr. Mehmet Tuğrul Yılmaz'a

Doktora süresince destek olan değerli aileme

Sonsuz teőekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

<i>Beyanat</i> .....	iv
<i>Teşekkür</i> .....	vi
<i>İçindekiler</i> .....	vii
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i> .....	ix
<i>Şekiller Listesi</i> .....	xii
<i>Resimler Listesi</i> .....	xiv
<i>Tablolar Listesi</i> .....	xv
<i>Özet</i> .....	xviii
<i>Abstract</i> .....	xix
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. <i>Sinir Sistemi Embriyolojisi</i> .....	4
2.2. <i>Nöroanatomi</i> .....	6
2.2.1. <i>Merkezi Sinir Sistemi</i> .....	7
2.2.2. <i>Periferik Sinir Sistemi</i> .....	32
2.2.3. <i>Somatik Sinir Sistemi</i> .....	34
2.2.4. <i>Otonom Sinir Sistemi</i> .....	34
2.3. <i>Major Kognitif Bozukluk</i> .....	35
2.4. <i>Alzheimer Hastalığı</i> .....	36
2.4.1. <i>Tarihçe</i> .....	36
2.4.2. <i>Epidemiyoloji</i> .....	37
2.4.3. <i>Etyoloji ve Risk Faktörleri</i> .....	38
2.4.4. <i>Nöropatoloji ve Atrofi</i> .....	43
2.4.5. <i>Tanı Kriterleri</i> .....	47
2.4.6. <i>Klinik Belirtiler</i> .....	50
2.4.7. <i>Klinik Evreleri</i> .....	62
2.4.8. <i>Ayırıcı Tanı</i> .....	68
2.4.9. <i>AH Nonfarmakolojik Tedaviler</i> .....	73
2.5. <i>Manyetik Rezonans Görüntüleme ve AH Görüntüleme Teknikleri</i> .....	74
2.5.1. <i>Genel Bilgiler</i> .....	74
2.5.2. <i>MRG'nin Çalışma Prensipleri</i> .....	75
2.5.3. <i>MR Görüntüsünün Elde Edilmesi</i> .....	76



2.5.4. MR Görüntüsünün Sinyal Kaynağı; MR Sinyali .....	78
2.5.5. TR (Tekrarlama zamanı) ve TE (Eko zamanı) Süreleri .....	78
2.5.6. MRG'de Kesit Alınması ve İmaj Oluşturulması .....	79
2.5.7. MRG'de Kullanılan İnceleme Serileri .....	79
2.5.8. Hızlı Görüntüleme Teknikleri .....	82
2.5.9. AH Görüntüleme Yöntemleri .....	82
2.5.10. MR Görüntülerinde İntracranial Kavitedeki Anatomik Yapıların Volüm Ölçümleri .....	89
2.5.11. VolBrain .....	92
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>94</b>
3.1. Grupların Seçimi .....	94
3.1.1. Hasta Grubunun Seçimi .....	94
3.1.2. Kontrol Grubunun Seçimi .....	96
3.2. MR Görüntülerinin Elde Edilmesi .....	96
3.2.1. MRI Tarama Protokolü .....	97
3.2.2. MR Görüntülerinin Hacimsel Analizi .....	97
3.3. Mini Mental Test .....	107
3.4. İstatistiksel Analiz .....	108
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>109</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>140</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>150</b>
<b>7. EKLER .....</b>	<b>173</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>176</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<b>AB40</b>	B-amiloid40
<b>AH</b>	Alzheimer hastalığı
<b>AMD</b>	Anormal motor davranış
<b>AmygdT</b>	Corpus amygdaloideum total volümü
<b>ApoE</b>	Apolipoprotein E
<b>APP</b>	Amiloid prekürsör protein
<b>Bey</b>	Beyin volümü
<b>BDNF</b>	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>BOLD</b>	Kan-Oksijen Seviyesine Bağlı Görüntüleme
<b>BOS</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CaudT</b>	Nucleus caudatus total volümü
<b>CC</b>	Cerebral cortex
<b>CerblT</b>	Cerebellum total volüm
<b>CerL</b>	Cerebrum sinister volümü
<b>CerLGM</b>	Cerebrum sinister'in substantia grisea volümü
<b>CerLWM</b>	Cerebrum sinister'in substantia alba volümü
<b>CerR</b>	Cerebrum dexter volümü
<b>CerRGM</b>	Cerebrum dexter'in substantia grisea volümü
<b>CerRWM</b>	Cerebrum dexter'in substantia alba volümü
<b>CerT</b>	Cerebrum total volüm
<b>CerTGM</b>	Cerebrum'un total substantia grisea volümü
<b>CerTWM</b>	Cerebrum'un total substantia alba volümü
<b>cdk5</b>	Siklin-bağımlı kinaz
<b>CreblL</b>	Cerebellum sinister volümü
<b>CreblR</b>	Cerebellum dexter volümü
<b>DKEÖ</b>	Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DSM</b>	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
<b>EBAH</b>	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
<b>EEG</b>	Elektroensefalografi
<b>FDG</b>	Florodeoksiglukoz

<b>FLAIR</b>	Fluid attenuated inversion recovery
<b>FTLD</b>	Frontotemporal lobar dejenerasyon
<b>GBÖ</b>	Global Bozulma Ölçeği
<b>GlobPalT</b>	Globus pallidus total volümü
<b>GreyMat</b>	Substantia grisea volümü
<b>GRE</b>	Gradyent Eko
<b>GSK-3B</b>	Glikojen sentaz kinaz 3B
<b>GYA</b>	Günlük Yaşam Aktviteleri
<b>HipoL</b>	Hippocampus sinister volümü
<b>HipoR</b>	Hippocampus dexter volümü
<b>HipoT</b>	Hippocampus total volüm
<b>HKB</b>	Hafif Kognitif Bozukluk
<b>IC</b>	İntracranial kavite volümü
<b>IDE</b>	İnsülin Degrade edici Enzim
<b>IR</b>	Inversion recovey
<b>LatVentT</b>	Ventrikulus lateralis total volümü
<b>LCD</b>	Lewy Cisimcikli Demans
<b>Mesen</b>	Truncus encephali volümü
<b>MMT</b>	Mini Mental Test
<b>MR</b>	Manyetik rezonans
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRS</b>	Manyetik Rezonans Spektroskopi
<b>MS</b>	Medulla Spinalis
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>MTL</b>	Lobus temporalis medialis
<b>N. / n.</b>	Nervus
<b>NINCDS-ADRDA</b>	Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlintili Bozukluklar Derneği
<b>OiO</b>	Olaya İlişkin Osilatuar
<b>OiS</b>	Olaya ilişkin Senkronizasyon
<b>PPA</b>	Primer Progresif Afazide
<b>PSEN1</b>	Presenilin-1
<b>PSEN2</b>	Presenilin-2
<b>PutamT</b>	Putamen total volümü

<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PSP</b>	Progresif supranükleer palsi
<b>SE</b>	Spin Eko
<b>SPECT</b>	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
<b>STIR</b>	Short tau inversion recovery
<b>SSS</b>	Beyin-omirilik sıvısı volümü
<b>Tc-99m HMPAO</b>	Tc-99m hexamethylpropyleneamineoximedir
<b>TE</b>	Eko zamanı
<b>ThalT</b>	Thalamus total volümü
<b>TBH</b>	Travmatik beyin hasarı
<b>TMS</b>	Transkraniyal manyetik stimülasyon
<b>TR</b>	Tekrarlama zamanı
<b>YİBB</b>	Yaşla İlintili Bellek Bozukluğu
<b>VaD</b>	Vasküler demans
<b>WhiMat</b>	Substantia alba volümü

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1: Nöral plak, nöral oluk ve nöral tüp oluşumu. Nöral krest hücreleri posterior root ganglion hücrelerine, kraniyel sinirlerin duyu ganglionlarına, otonomik ganglionlara, nörilemal hücrelerine (Schwann hücrelerine), suprarenal medulla hücrelerine ve melanositlere farklılaşır.....	4
Şekil 2. 2: A. Nöral tübün sefalik bölümde genişleme yapması; ön beyin, orta beyin ve arka beyin oluşturması. B ve C. Spinal kord bölgesinden alından enine kesitte gelişme esnasındaki nöral tübün gözlenmesi. Nöroepitel hücrelerin ayırt edilmesi	5
Şekil 2. 3: Merkezi sinir sistemi bölümleri ve kafa çiftlerinin yandan görünüşü.....	7
Şekil 2. 4: Cerebrum genel görünüşü .....	9
Şekil 2. 5: Telencephalon'un substantia albası'nın liflere.....	10
Şekil 2. 6: Ventriküler sistem .....	11
Şekil 2. 7: Thalamus çekirdeklerin uzaysal düzenlenmesi.....	13
Şekil 2. 8: Beyin Sapı .....	13
Şekil 2. 9: Vermis Cerebelli, Lobus cerebelli ant. ve post. ....	15
Şekil 2. 10: Hippocampus ve komşu yapıları .....	16
Şekil 2. 11: Beyin MR Görüntülerinde hippocampusun elle segmentasyonu. (Aksiyel, Koronal ve Sagittal kesitlerde).....	17
Şekil 2. 12: 3-T axial T2'de Hippocampusun anatomik bölümleri .....	17
Şekil 2. 13: Fornix yapısı.....	19
Şekil 2. 14: Hippocampusun Gelişimi .....	20
Şekil 2. 15: Hippocampusun afferent ve efferent lifleri .....	23
Şekil 2. 16: A. cerebri posterior dallarının hippocampus gövde ve kuyruk kısmını beslemesi.....	24
Şekil 2. 17: Corpus callosum orta kısmının çıkarılması sonucunda yukarıdan bakıldığında hemisferin deri venleri .....	25
Şekil 2. 18: Hippocampal complex (Hippocampal formasyon) .....	27
Şekil 2. 19: Limbik sistemin bileşenleri (sarı renkli yapılar) .....	28
Şekil 2. 20: Corpus amygdalaideum ve Hippocampus komşuluğu MR görüntülerinde sagittal ve aksiyal görünüşleri .....	29
Şekil 2. 21: Basal Çekirdeklerin axial görünüşü, Substantia nigra ve Nuc.subthalamicus .....	30

<b>Şekil 2. 22:</b> Nuclei basales, Thalamus ve Capsula interna'nın aksial ve koronal MR Görüntüleri (Alan Jackson izni ile).....	31
<b>Şekil 2. 23:</b> Spinal snirlerin şekli, iki torasik sinir tarafından örneklendirildi.....	33
<b>Şekil 2. 24:</b> Amiloid prekürsör protein (APP) işlemleri. APP, alfa ve beta sekretazların tarafından kesilerek p3 ve büyük bir amino-terminal uç ya da gama ve beta sekretazların tarafından kesilerek A $\beta$ 40 ve A $\beta$ 42 içeren A $\beta$ peptidlerini ve büyük bir aminoterminal uç ortaya çıkarmaktadır. AH'li bir insan beyindeki amiloid plakların majör komponenti A $\beta$ 'dir.....	40
<b>Şekil 2. 25:</b> Tau proteininin fosforilasyon bölgesi ile mikrotübüldeki bağlanma yerinin yapısı: Tau proteininin glikojen sentaz kinaz 3B (GSK-3B), siklin-bağımlı kinaz (cdk5) tarafından hiperfosforilasyonunun mikrotübüllerin serbestleşmesi ve sonrasında tau proteininin ayrılarak ikili sarmal filamanlar şeklinde agregasyonu ile sonuçlanması.....	45
<b>Şekil 2. 26:</b> Z ekseninde görülen longitudinal manyetizasyona dik oluşan Y eksenindeki transvers manyetizasyon .....	77
<b>Şekil 2. 27:</b> AH'da cerebral atrofi BT görüntüsü .....	83
<b>Şekil 2. 28:</b> AH'de hippocampus atrofi MRG .....	84
<b>Şekil 2. 29:</b> Sağlıklı ve AH'li (ok ile gösterilen) bireylerde glikoz metabolizması PET görüntüsü.....	85
<b>Şekil 2. 30:</b> AH'de cerebral kan akışı SPECT görüntüsü.....	86
<b>Şekil 2. 31:</b> Nokta sayımı metodu (Cavalieri prensibi) ile beyin MR görüntüsü üzerine denk gelen nokta sayılarının hesaplanması .....	91

## RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 3. 1:</b> volBrain (Automated MRI Brain Volumetry System) web adresi.....	99
<b>Resim 3. 2:</b> volBrain sisteminin “Register” adımı-1 .....	100
<b>Resim 3. 3:</b> volBrain sisteminin “Register” adımı-2 .....	100
<b>Resim 3. 4:</b> volBrain sisteminin “User area” adımı .....	101
<b>Resim 3. 5:</b> volBrain sisteminin “Submit a job” ve “2. Upload a files” adımı .....	101
<b>Resim 3. 6:</b> “volBrain Volumetry Report” ve “MNI space” adımı.....	102
<b>Resim 3. 7:</b> Erken evre Alzheimer hastasına ait “volBrain Volumetry Report” .....	103
<b>Resim 3. 8:</b> Orta evre Alzheimer hastasına ait “volBrain Volumetry Report” .....	104
<b>Resim 3. 9:</b> İleri evre Alzheimer hastasına ait “volBrain Volumetry Report” .....	105
<b>Resim 3. 10:</b> Kontrol grubu hastasına ait “volBrain Volumetry Report”.....	106

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 2. 1:</b> Nöral tüpten gelişen santral sinir sistemi yapıları.....	6
<b>Tablo 2. 2:</b> Sinir sisteminin bölümleri.....	6
<b>Tablo 2. 3:</b> Encephalon'un alt bölümleri.....	8
<b>Tablo 2. 4:</b> Substantia albayı (beyaz cevher) oluşturan lifler.....	10
<b>Tablo 2. 5:</b> Hippocampus bölümlerini oluşturan anatomik yapılar ile yakın komşuluğu bulunan anatomik yapılar.....	19
<b>Tablo 2. 6:</b> Cranial sinirlerin içerdikleri lifler ve fonksiyonları.....	33
<b>Tablo 2.7:</b> 31 çift spinal sinirin bölgelere göre dağılımı.....	34
<b>Tablo 2. 8:</b> Nörokognitif hastalıkların DSMV'te tanımlanması.....	36
<b>Tablo 2. 9:</b> Alzheimer Hastalığı: Tanımlanmış genetik bölgeler (Matthews; Miller 2009). AH, Alzheimer hastalığı; APP, amiloid prekürsör protein; PS1, presenilin 1; PS2, presenilin 2; APOE, apolipoprotein E; SORL1, nöronal sortilin-ilişkili reseptör.....	41
<b>Tablo 2. 10:</b> NINCDS-ADRDA alzheimer hastalığının klinik tanı kriterleri.....	48
<b>Tablo 2. 11:</b> DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition)'e göre alzheimer tanı kriterleri.....	49
<b>Tablo 2. 12:</b> AH'da psikoz kriterleri.....	61
<b>Tablo 2. 13:</b> AH'nın erken evresinde hasta yakınlarına öneriler.....	65
<b>Tablo 2. 14:</b> AH'nın orta evresinde hasta yakınlarına öneriler.....	67
<b>Tablo 2. 15:</b> AH'nın ileri evresinde hasta yakınlarına öneriler.....	68
<b>Tablo 2. 16:</b> Depresyona bağlı bilişsel kayıpla AH'na bağlı bilişsel kaybın başlıca farkları.....	69
<b>Tablo 2. 17:</b> Primer ve Sekonder Demans Nedenleri.....	70
<b>Tablo 2. 18:</b> Dokuların ve bazı patolojik yapıların farklı MR tetkik görüntü özellikleri.....	79
<b>Tablo 3. 1:</b> DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition)'e göre alzheimer tanı kriterleri.....	95
<b>Tablo 3. 2:</b> Mini Mental Test (MMT) puanına göre alzheimer hastalığın evrelendirilmesi.....	108
<b>Tablo 4. 1:</b> Grupların cinsiyet yönünden karşılaştırılması.....	109
<b>Tablo 4. 2:</b> Grupların yaş yönünden karşılaştırılması.....	109



<b>Tablo 4. 3:</b> Alzheimer olanlar ve kontrol grubu arasında volümlerin karşılaştırılması .....	110
<b>Tablo 4. 4:</b> Alzheimer evreleri arasında volümlerin karşılaştırılması.....	111
<b>Tablo 4. 5:</b> Alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında volümlerin karşılaştırılması .....	112
<b>Tablo 4. 6:</b> Erken Evre Erkek Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (6,950 cm <sup>3</sup> ) ve en fazla olan (9,333 cm <sup>3</sup> ) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması .....	113
<b>Tablo 4. 7:</b> Erken Evre Kadın Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (5,891 cm <sup>3</sup> ) ve en fazla olan (9,812 cm <sup>3</sup> ) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması .....	114
<b>Tablo 4. 8:</b> Orta Evre Erkek Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (5,928 cm <sup>3</sup> ) ve en fazla olan (8,736 cm <sup>3</sup> ) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması .....	115
<b>Tablo 4. 9:</b> Orta Evre Kadın Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (5,685 cm <sup>3</sup> ) ve en fazla olan (8,614 cm <sup>3</sup> ) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması .....	116
<b>Tablo 4. 10:</b> İleri Evre Erkek Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (4,704 cm <sup>3</sup> ) ve en fazla olan (8,461 cm <sup>3</sup> ) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması .....	117
<b>Tablo 4. 11:</b> İleri Evre Kadın Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (5,369 cm <sup>3</sup> ) ve en fazla olan (8,207 cm <sup>3</sup> ) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması.....	118
<b>Tablo 4. 12:</b> En Genç ve En Yaşlı Alzheimer hastalarının karşılaştırılması.....	119
<b>Tablo 4. 13:</b> SMMT-E Puanı En Düşük Olan Erkek ve Kadın Alzheimer hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması .....	120
<b>Tablo 4. 14:</b> Alzheimer olanlar ve kontrol grubu arasında hippocampus hacimlerine ilişkin oranların karşılaştırılması.....	121
<b>Tablo 4. 15:</b> Alzheimer evreleri arasında hippocampus hacimlerine ilişkin oranların karşılaştırılması .....	122
<b>Tablo 4. 16:</b> Alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında hippocampus hacimlerine ilişkin oranların karşılaştırılması.....	123
<b>Tablo 4. 17:</b> Alzheimer hastaları ve kontrol grubu arasında intracranial volüme ilişkin oranların karşılaştırılması.....	124

<b>Tablo 4. 18:</b> Alzheimer evreleri arasında intracranial volüme ilişkin oranların karşılaştırılması .....	125
<b>Tablo 4. 19:</b> Alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında intracranial volüme ilişkin oranların karşılaştırılması.....	126
<b>Tablo 4. 20:</b> Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması .....	127
<b>Tablo 4. 21:</b> İlk evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması.....	129
<b>Tablo 4. 22:</b> Orta evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması.....	131
<b>Tablo 4. 23:</b> İleri evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması.....	133
<b>Tablo 4. 24:</b> İleri evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması.....	134
<b>Tablo 4. 25:</b> Alzheimer hastalarında volümlerin yaş ve MMT ile korelasyonu .....	135
<b>Tablo 4. 26:</b> İlk evre Alzheimer hastalarında volümlerin yaş ve MMT ile korelasyonu .....	137
<b>Tablo 4. 27:</b> Orta evre Alzheimer hastalarında volümlerin yaş ve MMT ile korelasyonu .....	138
<b>Tablo 4. 28:</b> İleri evre Alzheimer hastalarında volümlerin yaş ve MMT ile korelasyonu .....	138

# ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## **Major Kognitif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Evrelerine Göre MR Görüntüleri Üzerinden Hippocampus ve İntrakranial Oluşumların Morfometrik Analizi**

Nurullah YÜCEL

Anatomi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/KONYA-2019

Araştırmada Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5)'da major kognitif bozukluklar içinde sınıflandırılan ve demans türleri içinde ne sık görülen Alzheimer hastalığında hippocampus ve intracranial yapıların hacimlerinin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda Alzheimer hastalığının üç evresinde hippocampus ve intracranial yapıların hacimleri sağlıklı olgular ile karşılaştırıldı. Bu doğrultuda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine 1 Ocak 2017-31 Aralık 2018 tarihleri arasında unutkanlık yakınması ile başvuran 50 yaş üstü, en az ilkokul mezunu olan ve nöroloji uzmanı tarafından DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition) tanı kriterlerine göre Alzheimer Hastalığı tanısı konmuş olan 237 hastanın demografik özellikleri ve kranial MRI çekimlerine ait verileri retrospektif yöntemler kullanılarak tarandı. Hasta dosyalarından; cinsiyet, doğum tarihi, Mini Mental Test puanı, hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve MR görüntüleri elde edildi. Dosyası taranan hastalardan Mini Mental Test tarihi ile kranial MRI çekim tarihi uyumsuz olan 74 hasta, Mini Mental Test puanı ile klinik bulguları uyuşmayan 22 hasta, dışlanma kriterleri bulunan 39 hasta çalışma dışında kaldı. Mini Mental Test puanına göre erken evre (31 hasta), orta evre (41 hasta) ve ileri evre (30 hasta) sınıflandırması çerçevesinde 61 kadın ve 41 erkekten oluşan toplam 102 hasta araştırmaya dahil edildi. Bununla birlikte 17 erkek ve 18 kadın olmak üzere 35 Alzheimer tanısı almayan hasta da kontrol grubu olarak alındı.

Araştırmadan elde edilen bulgulara göre Substantia alba volümü, Hippocampus total volümü, Hippocampus dexter volümü, Cerebrum total volümü, Cerebrum total substantia alba volümü, Cerebrum dexter volümü, Cerebrum dexter substantia alba volümü, Cerebrum sinister volümü, Cerebrum sinister substantia alba volünü, Truncus encephali volümü, Nucleus caudatus total volümü, Corpus amygdaloideum total volümü kontrol grubunun ortalamaları, Alzheimer grubunun ortalamalarından anlamlı şekilde yüksekti. Substantia alba volümü, Hippocampus dexter volümü, Hippocampus sinister volümü, Cerebrum total substantia alba volümü, Cerebrum dexter substantia alba volümü, Cerebrum sinister substantia alba volünü, ve Cerebellum dexter volümü parametrelerinde, birinci evrenin ortalaması üçüncü evrenin ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti. İntrakranial kavite volümü, Substantia grisea volümü, Hippocampus total volümü, Beyin volümü, Cerebrum total volümü, Cerebrum total substantia grisea volümü, Cerebrum dexter volümü, Cerebrum dexter substantia grisea volümü, Cerebrum sinister volümü, Cerebrum sinister substantia grisea volümü ve Cerebellum dexter volümü parametrelerinde ise birinci evrenin ortalaması, ikinci ve üçüncü evrenin ortalamalarından anlamlı şekilde yüksekti.

Kanımızca en sağlıklı çalışma bu tür bir hasta topluluğu üzerinden erken dönemde tanısı konmuş ve düzenli takip ile uzun süreli periyodik morfometrik verilerinin elde edilmesi ile gerçekleştirilebilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Major Kognitif Bozukluk, Alzheimer Hastalığı, Hippocampus, İntrakranial Oluşumlar, Manyetik Rezonans Görüntüleme.

## ABSTRACT

REPUBLIC of TURKEY  
NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCE INSTITUTE

### **Morphometric Analysis Of Hippocampus And Intracranial Formulations On Mri Images According To Stage In Patients With Major Cognitive Disorders**

Nurullah YÜCEL

Department of Anatomy

PhD THESIS/KONYA-2019

The aim of the study was to determine the volume of hippocampus and intracranial structures in Alzheimer's disease, which is classified as the most common dementia types and classified among major cognitive disorders in Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). For this purpose, the volume of hippocampus and intracranial structures were compared with healthy subjects in three stages of Alzheimer's disease. In this regard, 237 patients who applied to the Neurology outpatient clinic of the Sağlık Bilimleri University - Ümraniye Training and Research Hospital between January 1, 2017 - December 31, 2018, with the complaint of forgetfulness, who were over 50 years old, at least primary school graduates and were diagnosed with Alzheimer's Disease according to DSM-V diagnostic criteria. The patient's demographic characteristics and cranial MRI scans were reviewed using retrospective methods. Patient files; gender, date of birth, Mini Mental Test score, diseases, drugs used and MR images were obtained. Of these patients, 74 patients whose Mini Mental Test date and cranial MRI scan date were incompatible, 22 patients whose Mini Mental Test score did not match their clinical findings, and 39 patients with exclusion criteria were excluded from the study. A total of 102 patients (61 women and 41 men) were included in the early stage (31 patients), middle stage (41 patients) and advanced stage (30 patients) classification according to the Mini Mental Test score. In addition, 35 patients (17 males and 18 females) who were not diagnosed with Alzheimer's disease were included as the control group.

According to the findings, substantia alba volume, Hippocampus total volume Hippocampus dexter volume Cerebrum total volume, Cerebrum total substantia alba volume, Cerebrum dexter volume, Cerebrum dexter substantia alba volume, Cerebrum sinister volume, Cerebrum sinister substantia alba volume, Truncus encephali volume, Nucleus caudatus total volume and Corpus amygdaloideum total volume of the control group averages were significantly higher than the average of Alzheimer group. In the substantia alba volume, Hippocampus dexter volume, Hippocampus sinister volume, Cerebrum total substantia alba volume, Cerebrum dexter substantia alba volume, Cerebrum sinister substantia alba volume and Cerebellum dexter volume parameters, the average of the first stage was significantly higher than the average of the third stage. In the parameters of Intracranial cavity volume, Substantia grisea volume, Hippocampus total volume, Brain volume, Cerebrum total volume, Cerebrum total substantia grisea volume, Cerebrum dexter volume, Cerebrum dexter substantia grisea volume, Cerebrum sinister volume, Cerebrum sinister substantia grisea volume and Cerebellum dexter volume, the average of first stage was significantly higher than the averages of the second and third stages.

In our opinion, the most healthy study can be performed by early diagnosis of this type of patient population and obtaining regular periodic morphometric data with regular follow-up.

**Key Words:** Major Cognitive Disorder, Alzheimer's Disease, Hippocampus, Intracranial Formulations, Magnetic Resonance Imaging.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Amerikan Psikiyatriği Derneği (APA) tarafından 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te deliryum ve demans gibi bilişsel bozuklukları nörokognitif bozukluklar grubunda yer aldı. Nörokognitif bozukluklar hafızayı, dikkati, öğrenmeyi, dili, algıyı ve sosyal kavrama etkileyebilir. Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5)'da major kognitif bozukluklar içinde sınıflandırılan ve demans türleri içinde ne sık görüleni Alzheimer hastalığıdır. (Sachs-Ericsson ve Blazer 2015)

Demans başlığı kapsamında değerlendirilen ve progresif nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı (AH), demans hastalıklarının %60-80'ini oluşturmaktadır. Sebebi tam olarak belirlenememiş olsa da AH oluşumunda en önemli risk faktörü yaştır. AH'nin görülme sıklığına bakıldığında, yaşa paralel olarak arttığı görülmektedir. AH görülme oranı 65 yaş üzeri bireylerde %6-10; 85 yaş üzerindeyse %30- 50'tir. 2050 yılına gelindiğinde ise 65 yaş üzeri bireylerde küresel çapta AH görülme oranının %25'in üstünde olacağı tahmin edilmektedir (Öztürk ve Karan 2006; Selekler 2009).

Türkiye genelinde AH durumuna bakıldığı zaman 65 yaş ve üzeri 6 milyon 495 bin 239 hastanın olduğu görülmektedir (Salancı ve ark. 2017). AH, demansın %60-80'lik kısmını oluşturmaktadır ve buradan çıkarılan sonuç, AH'nin gelecek yıllarda yaşanacak en önemli sağlık problemleri arasında olacağıdır (Öztürk ve Karan 2006).

AH vaka sıklığı kapsamında bakıldığında, her sene 75 yaş altı %1-4, 75-84 yaş aralığı %19, 85 yaş ve üzeri %47 oranında yeni AH vakası kaydedildiği göze çarpmaktadır. Dünya Alzheimer Raporu'na göre prevalans 65-69 yaş gruplarında %2, 90 yaşında %25'tir. 2011 senesindeki verilere göre AH insidans oranları 65-69 yaş grubu için %0,4, 90'lı yaşlar için %10'dur. 65 yaş üstü prevalans Fransa'da %3,6, İngiltere'de %6,1, ABD'de %6,3, Çin'de %6,4'tür (Tezcan 2017).

AH tanısı koyabilmek için iki kriter temel alınmaktadır. Bu kriterler Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlihtili Bozukluklar Derneği'nde (NINCDS-ADRDA) ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda (DSM) belirtilen kriterlerdir (Mihci 2009). Otopsi sonuçlarıyla klinik verileri karşılaştırarak konulan tanı %90'ın üstünde doğruluk oranına sahiptir. Muhtemel komplikasyonları göz önünde bulundurarak biyopsi yapmak, hasta

hayattayken konulacak doğru bir tanı kullanılabilen bir yöntemdir ancak bu yöntemi kullanmak tavsiye edilmemektedir. Bu yüzden AH tanısı koymak ve hastalığı izleyebilmek için hem klinik bilgiye hem de seyrin özelliklerine hakim olmak gerekmektedir (Şahin 2009).

Günümüz görüntüleme yöntemleri MSS'ne yönelik nitelikli ve detaylı anatomik, morfolojik analize yönelik veri teminine imkan sunabilmektedir. Beyin görüntülerinin incelemelerinde ayrıntılı teşhis ve ölçüm yapma imkanı vermektedir. MR görüntüleri ile beynin spesifik bölümleri incelemekte özellikle gri-beyaz cevher, dural, ventriküler sistemler ile damarlara yönelik değerlendirmeler yapılabilmektedir (Güner 2018).

AH ile alakalı doğruluğu klinik bulgularla desteklenen ya da tek başına yeterli olan sonuçlara ulaşabilmek için kullanılan yöntemler Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme, Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), Difüzyon Manyetik Rezonans, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, Kan-Oksijen Seviyesine Bağlı Görüntüleme (BOLD), Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT) ve Pozitron Emisyon Tomografisidir (PET). Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, en kullanışlı ve kolay ulaşılabilir olan yöntemdir. Bunun yanında MR kullanarak nörodejeneratif hastalıklara tanı koymak ve tedavi etmek de mümkündür (Çubuk ve Çubuk 2012; Liana ve ark. 2013; Özcan 2017).

Histolojik çalışmalara göre hippocampus, AH hastalığı patolojisine hassastır ve klinik semptomlar ilk defa ortaya çıktığında büyük ölçüde zarar görmektedir (Braak ve Braak 1998). Bu yüzden hippocampus, AH'de MR çalışmalarının birincil hedefidir. Histolojik bulgulara paralel olarak uzunlamasına MR çalışmalarında, AH'de normal yaşlanmaya kıyasla artan artmış hippocampus hacim kaybı oranları (Jack ve ark. 2000; Du ve ark. 2004; Fox ve ark. 2005) ve hafif bilişsel bozukluk olduğu görülmüştür (de Pol ve ark. 2007). Çoklu zaman noktalarında yapılan uzunlamasına MR çalışmalarında ise genel olarak beyin kaybı (Chan ve ark. 2003), özellikle hippocampus hacim kaybı (Ridha ve ark. 2006) olduğu görülmektedir. AH olan hastalarda hafif bilişsel bozulma hızlanmaktadır fakat belli bir değişim yörüngesi bilinmemektedir. Hippocampus kaybının MR görüntüleme gözlemlerinde AH patolojisinin varlığına bağlayabilmek için amiloid ve tau proteinleri gibi Beyin Omirilik Sıvısında (BOS) AH'nin

biyokimyasal belirteçleri ile beraber MR kullanımını daha da artmaktadır (Clark ve ark. 2008).

Birçok araştırmada AH seyrinde meydana gelen beyaz cevherde zamansal ve mekânsal değişimlerden bahsedilmektedir (Meyer ve ark. 1992; Schmidt ve ark. 1993; Ylikoski ve ark. 1995; Nasrabady 2018; Zamani ve ark. 2019). Sağlıklı bir şekilde yaşlanma sürecinden farklı olarak, hem gri hem de beyaz maddede görülecek dejenerasyondan elde edilecek bir kombinasyon, AH'ye önemli katkılar yapabilmektedir. AH olan hastalar üzerinde yapılan beyin dejenerasyonu çalışmaları, kortikal gri cevherde patolojik özelliklerin olduğunu göstermektedir (Pelkmans ve ark. 2019). Diğer çalışmalarda AH'li hastalarda klinik ölçümler ve beyaz madde dejenerasyonu arasında bir ilişkinden bahsedilmiştir. Anormal beyaz cevher hacmi, AH'de kortikal gri cevher hacminden bağımsız olarak zayıf bilişsel performans ile alakalıdır (Zamani ve ark. 2019). Bu yüzden AH'li hastalarda beyaz veya gri cevherin değişmesi sonucunda bilişsel işlev bozukluğu yaşanabilmektedir.

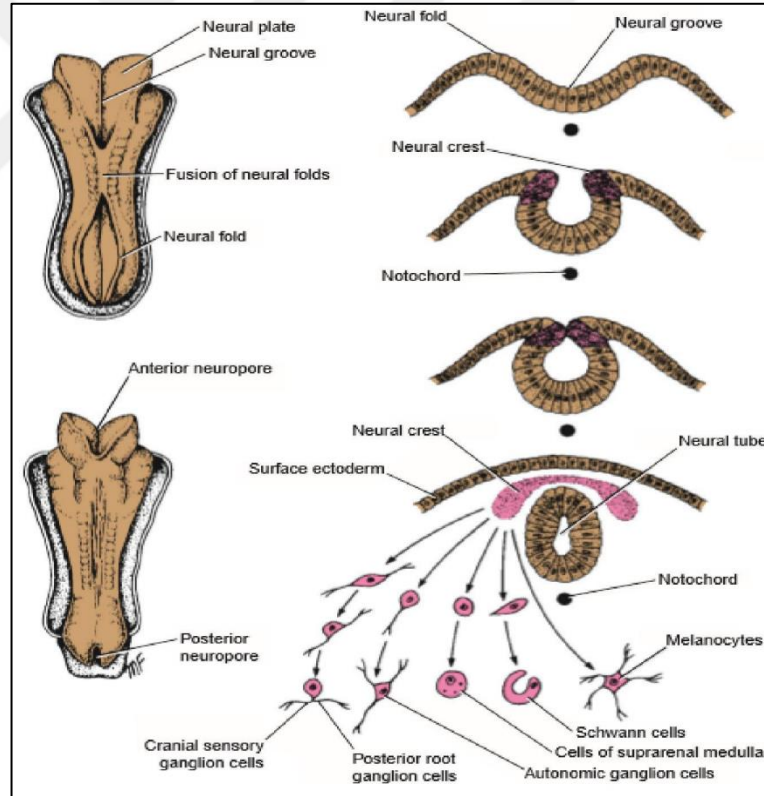
Az sayıda Alzheimerlı hasta üzerinde (10 erkek, 5 kadın vaka) MR Görüntüleri üzerinden morfometrik değerlendirme gerçekleştirilmiş ve Alzheimerlı hastalarda beyin parakiminin yerini ventrikül ve sulcusların aldığı iddia edilmiştir (Onur 2002)

Bu noktadan hareketle hazırlanan çalışmada AH'da hippocampus hacimleri ve substantia alba hiperintensitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda AH'nın üç evresinde hippocampus hacimleri ve substantia alba hiperintensiteleri volBrain (Manjón ve Coupé 2006) kullanılarak sağlıklı olgular ile karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sinir Sistemi Embriyolojisi

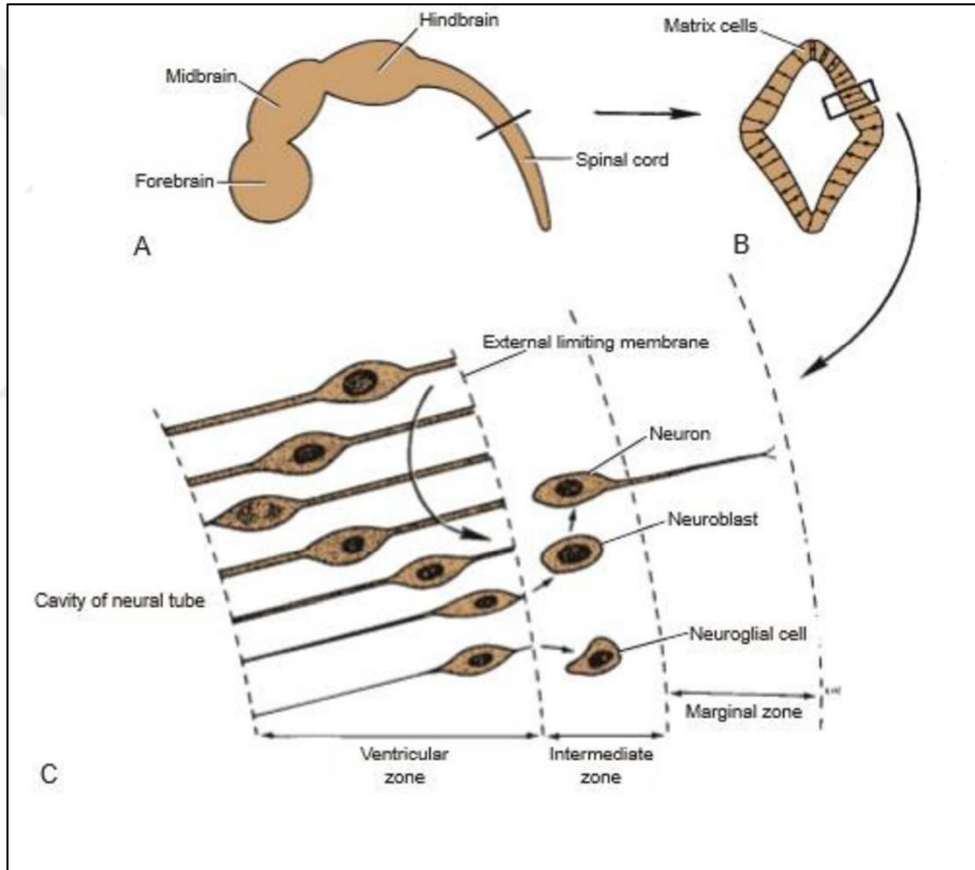
Embriyoda, sinir sisteminin en dışındaki tabaka olan ektodermden sinir sistemi meydana gelmektedir. Gelişimin üçüncü haftasında ektoderm, bukkofarinks zar ve primitif düşüm arasında nöral plak oluşturmakta, kalınlaşmaktadır. Nöral plak, nörolasyon sürecinde ortaya ilk çıkan yapıdır ve bu plakadan longitudinal nöral oluk meydana gelmektedir. Nöral oluk birtakım DNA süreçlerinin sonucunda katlandığında, ortaya nöral katlantılar çıkmaktadır. İleri gelişim aşamalarında birleşen nöral katlantılar, bir nöral tüp gelişimi izlemektedir. Nöral katlantılar orta noktalara yaklaşıp temas ettiği zaman, füzyon işlemi gerçekleşmektedir (Şekil 2.1, Snell 2010). Bu süreçte tüp kavitesi, posterior ve anterior nöroporlar aracılığı ile amniyotik kaviteyle bağlantısını korumaktadır (Snell 2010).



**Şekil 2. 1:** Nöral plak, nöral oluk ve nöral tüp oluşumu. Nöral krest hücreleri posterior root ganglion hücrelerine, kraniyel sinirlerin duyu ganglionlarına, otonomik ganglionlara, nörolemmal hücrelerine (Schwann hücrelerine), suprarenal medulla hücrelerine ve melanositlere farklılaşır.



Gelişimin 25. gününde anterior nöropor, 27. gününde ise posterior nöropor kapanmakta, bu şekilde amniyon kesesiyle olan ilişki kaybedilmekte, nöral tüp oluşumu oluşumu 28 günde tamamlanmaktadır. Nöral tüpün kaudal bölgesi görece olarak dar, sefalik bölgesiyse geniştir. Kaudal kısımlardan medulla spinalis gelişirken, sefalik kısımdan beyin vezikülleri gelişmektedir. Nörülasyonda 28 günlük embriyo, nörala adını almaktadır. Bu süreçte nöral tüp yüzey ektoderminin altına çökmektedir (Şekil 2.2, Snell 2010). Nöral oluğun oluşturulması için meydana gelen nöral plak invajinasyonu esnasında, plaktaki lateral marjini meydana getiren hücreler nöral tüpün içerisinde birleşmemekte, nöral tüp ve ektoderm hücrelerinin arasında uzanan, ektodermal hücrelerden meydana gelen bir bandı oluşturmaktadır (Snell 2010).



**Şekil 2. 2:** A. Nöral tübün sefalik bölümde genişleme yapması; ön beyin, orta beyin ve arka beyin oluşturması. B ve C. Spinal kord bölgesinden alından enine kesitte gelişme esnasındaki nöral tübün gözlenmesi. Nöroepitel hücrelerin ayırt edilmesi.

Ektodermden İleri Farklanmayla Gelişen Yapılar: Merkezi Sinir Sistemi (MSS) (serebellum, serebrum, medulla spinalis) burun duyu epiteli, göz duyu epiteli,

kulak duyu epiteli, çevresel sinir sistemi, göz retinası. Nöral tübün sefalik ucunda yaşanan gelişmeler sırasında beyinde görülen primer bölünmeler şunlardır (Tablo 2.1, Mancall ve Brock 2011):

**Tablo 2. 1:** Nöral tüpten gelişen santral sinir sistemi yapıları.

<b>Primer Yezikiil</b>	<b>Primer Farklanma</b>	<b>Alt Farklanmalar</b>	<b>Yetişkin Yapı</b>
<b>Ön beyin vezikülü</b>	Prosensefalon	Telensefalon ve Diensefalon	Serebral yarım küreler, Basal ganglionlar, Hippocampus. Thalamus, Hipotalamus. Epifiz bezi, İfundibulum
<b>Orta beyin vezikülü</b>	Mezensefalon	Mezensefalon	Tectum, Tegmentum, crus serebrı (beyin ayakları)
<b>Arka beyin vezikülü</b>	Rombensefalon	Metensefalon ve Miyelensefalon	Pons, Medulla oblongata Cerebellum

## 2.2. Nöroanatomi

Sinir sistemi, organizmanın tüm sistemlerini bütünleştirerek, canlının tek bir varlık halinde fonksiyon görmesini sağlar. Sinir sistemi, uyarı iletimi yanında bu uyarıya uygun yanıtı hazırlayan, uyarıları ve yanıtları hafızalayan-öğrenen, bunları çevresinde ileri sonuçlar çıkarabilen bir sistemdir. Sistemin temel elemanları nöronlar olup, birçok nöron ilgili görevleri başlatabilmek için karşılıklı sayısız bağlantılara sahiptir (Yıldırım 2016).

Sinir sistemi morfolojik olarak bir bütün olmasına karşın anatomik ve fonksiyonel bölümlere ayrılır (Tablo 2.2, Arifoğlu 2017).

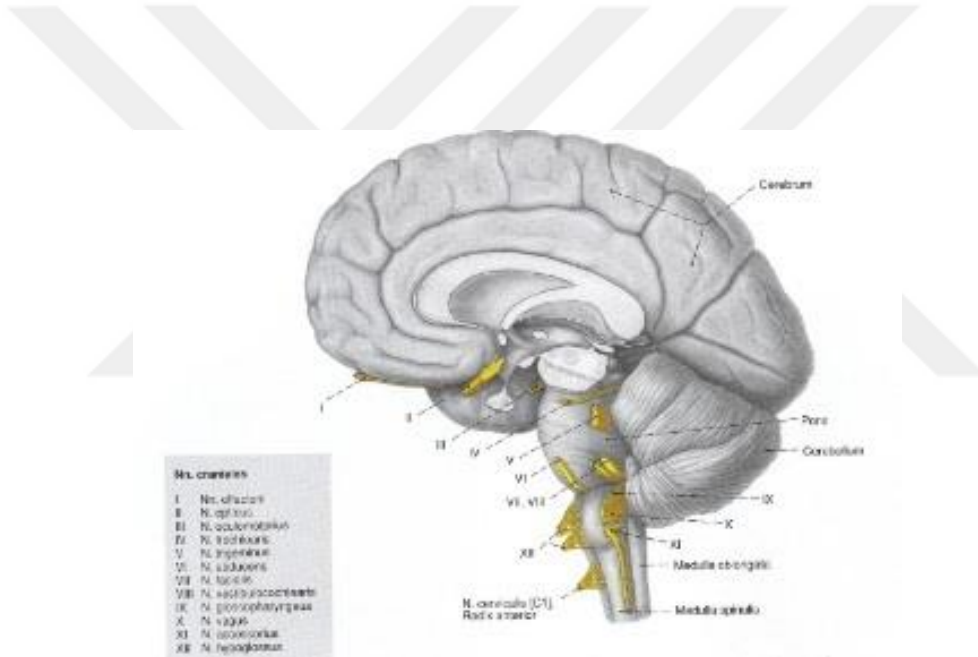
**Tablo 2. 2:** Sinir sisteminin bölümleri

<b>Anatomik olarak bölümleri</b>	<b>Fonksiyonel olarak Bölümleri</b>
A- Merkezi Sinir Sistemi	A- Somatik Sinir Sistemi
B- Periferik Sinir Sistemi	B- Otonom Sinir Sistemi

Merkezi sinir sisteminin (MSS) intracranial kavite içinde (kafatası boşluğunda) yer alan bölümüne “encephalon” (temel beyin veya sadece beyin) denir, Omurga kanalı içinde kalan bölümüne “medulla spinalis” denir (Yıldırım 2016).

### 2.2.1. Merkezi Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemi, birbirinin devamı şeklinde olan medulla spinalis ve encephalon denilen iki bölümden oluşur. Omirilik canalis vertebralis’te encephalon ise cavum cranide bulunur (Şekil 2.3, Putz ve Pabst, 2006). Her iki bölümdede substantia albe ve substantia grisea denilen iki ayrı yapı vardır. Encephalon bölümünde substantia alba içte, substantia grisea dışta bulunur. Medulla spinaliste substantia grisea içte, substantia alba ise dışta bulunur (Arıncı ve Elhan 2014).



Şekil 2. 3: Merkezi sinir sistemi bölümleri ve kafa çiftlerinin yandan görünüşü.

#### 2.2.1.1. Encephalon (Temel Beyin)

Encephalon, bilateral, simetrik, yumuşak, jelatinli yapıda olup cranium denilen kemik yapı ve meninksler tarafından çevrelenmiştir. Yetişkin bir bireyin beyin ağırlığı yaklaşık olarak 1,250-1,450 gr arasındadır ve genellikle erkeklerin kadınlardan daha ağır olduğundan dolayı cinsiyet farklılıkları gösterir (Champney 2015).

Cerebrum, diencephalon, truncus cerebri ve cerebellum olmak üzere dört bölümü vardır (Tablo 2.3). Bu dört bölümün toplam volümü ve BOS volümü ile birlikte intracranial kavitenin volümünü oluşturur.

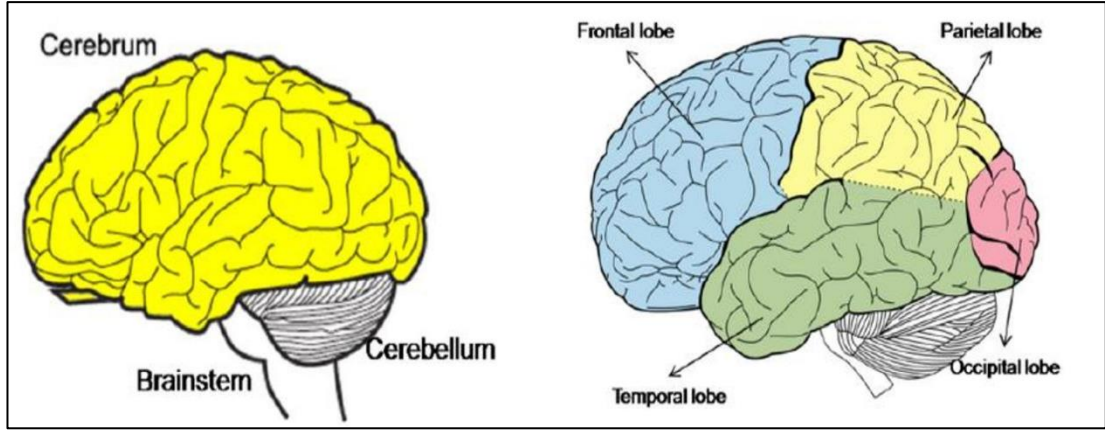
**Tablo 2. 3:** Encephalon'un alt bölümleri

<b>Cerebrum</b>	Encephalon'un en büyük bölümü olup corpus callosum olarak adlandırılan bir beyaz madde kitlesi ile birbirine bağlanmış iki cerebral hemisferden (hemispherium cerebri) ibarettir.
<b>Diencephalon</b>	Encephalon'un cerebrum ile truncus cerebri arasında yer alan bölümüdür. Diencephalon beş alt bölüme ayrılır; Thalamus, Hypothalamus, Subthalamus, Metatahalamus ve Epithalamus.
<b>Truncus cerebri</b>	Truncus cerebri / encephali (Beyin sapı) üç alt bölüme ayrılır; Mesencephalon (Orta beyin), Pons (Köprü) ve Medulla oblongata / Bulbus (Omirilik soğanı)
<b>Cerebellum</b>	Encephalonun ikinci en büyük bölümü olan cerebellum (beyincik) fossa crania posteriorde bulunur.

#### 2.2.1.1.1. Cerebrum (Beyin)

Her bir beyin yarım küresi 5 lobdan oluşur: frontal, parietal, occipital, temporal lob ve insula'dır (Maria ve Leslie 2016). Beyin yarım kürelerinin ön tarafında lobusların en büyüğü olan lobus frontalis, arkasında lobus occipitalis bulunur. Fissura longitudinalis cerebri beyni iki yarım küreye ayırır. Sulcus centralis'in arka tarafında yer alan lobus parietalis, arkada lobus occipitalis ile komşudur. Lobus temporalis ise alt tarafta sulcus lateralis aracılığıyla ile lobus parietalis ve lobus occipitalisin ön kısmından ayrılmıştır (Şekil 2.4, Champney 2015). Sulcus lateralisin derininde, bu sulcus'a komşu lobus temporalis, lobus parietalis ve lobus frontalis kısımları kaldırıldığında görülen korteks kısmına lobus insularis adı verilir (Doğan 1998).

Cerebral fissürün tabanında, iki yarım küre arasında anatomik ve fonksiyonel olarak bağlantıyı sağlayan corpus callosum bulunur (Champney 2015).



**Şekil 2. 4:** Cerebrum genel görünüşü.

Sinir sistemi kesitlerinde makroskobik olarak substantia grisea (gri cevher) ve substantia alba (beyaz cevher) olmak üzere iki yapı gözükür.

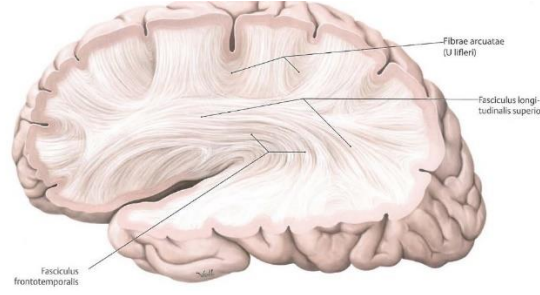
#### **2.2.1.1.1. Substantia Grisea (Gri cevher)**

Beyinde dış tarafta bulunan gri cevher Cerebral Cortex (CC) olarak isimlendirilir ve burada çeşitli merkezler bulunur. Subkortikal alanlardaki gri cevher kitleleri ise nucleus'ların oluşturduğu yapılardır. CC'de duyu bölgeleri/merkezleri ile birlikte hareketlerin istemli olarak yapılmasını sağlayan motor bölgeler/merkezler bulunur. CC'de Brodman adlı araştırmacı 52 tane fonksiyonel alan/merkez belirlemiştir. CC'de ayrıca Assosiyasyon bölgeleri bulunur. Assosiyasyon bölgeleri; Çok yönlü bağlantılar sayesinde birçok duyu edinilmiş deneyimler doğrultusunda değerlendiren ve kişiye özel davranış özellikleri ortaya çıkaran bölgelerdir (Arifoğlu 2017).

#### **2.2.1.1.1.2. Substantia Alba (Beyaz cevher)**

Beyin hemisferlerinin önemli bir kısmını oluşturan substantia alba (beyaz cevher) aynı veya karşı hemisferdeki kortikal alanları veya üst merkezlerle alt merkezleri birbirine bağlayan miyelinli sinir lifleridir (Şekil 2.5, Putz ve Pabst 2006).

Beyinde iç tarafta bulunan substantia alba medulla spinaliste dış tarafta bulunur. Gri cevheri nöronlar oluştururken beyaz cevheri çeşitli yönde seyreden yollar oluşturur (Tablo 2.4). Substantia albayı (beyaz cevher) oluşturan lifler seyrine göre 3 grupta toplanır (Arifoğlu 2017).



**Şekil 2. 5:** Telencephalon'un substantia albası'nın lifleri.

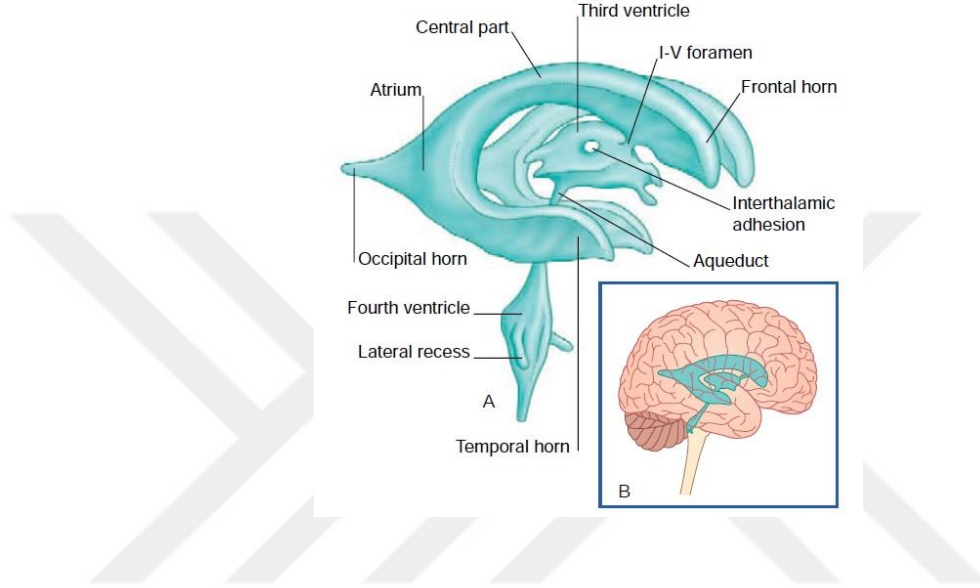
**Tablo 2. 4:** Substantia albayı (beyaz cevher) oluşturan lifler

<b>Fibra associationis (Assosiasyon yolları)</b>	Aynı hemisferlerdeki merkezleri sagittal yönde birbirine bağlayan yolaradır. Genelde önden arkaya seyrederler. Fasiculus uncinatus, Fasiculus arcuatus, Fasiculus longitudinalis superior, Fasiculus longitudinalis inferior, Cingulum, Fasiculus fronto-occipitalis, Fasiculus occipito ventralis'ler sayesinde aynı hemisferdeki frontal, parietal, temporal ve occipital loblar birbirleri ile bağlanır.
<b>Fibra comissuralis (Komissural yollar)</b>	İki hemisferde bulunan eşit merkezleri birleştiren transvers seyirli liflerdir. Corpus callosum, Comissura anterior, Comissura posterior (Comissura epithalamica), Comissura fornicis (Comissura hippocampi), Comissura habenularum, Comissura supraoptica karşılıklı olarak her iki hemisferdeki aynı merkezleri birleştirir.
<b>Fibra projectiones (Prejeksiyon yollar)</b>	Kortical merkezleri subkortical merkezler ve medulla spinaliste bulunan merkezler aracılığı ile gövdenin çeşitli parçalarını bağlayan vertical seyirli afferent ve efferent yollardan oluşmuştur. Thalamusu kortekse bağlayan liflere radyasyo thalamica adı verilir. Projeksiyon lifleri subkortical bölgede birbirlerine yaklaşırlar ve capsula interna adı verilen yapıyı oluştururlar.

Fasiculus longitudinalis inferior, lobus temporalisin ön bölümü ile lobus occipitalisin posterior arasında bağlantılar kurar ve ağırlıklı olarak gyrus occipitotemporalis lateralis (Gyrus fusiformis) içinde ilerler. Direkt ve indirekt yollardan oluşur. Direkt yollar ile hippocampus, corpus amygdaloideum, gyrus parahippocampalis, gyrus fusiformis ve gyrus temporalisin ön bölümleri bağlanır (Standring 2016).

### 2.2.1.1.1.3. Ventriculus Lateralis

Her iki taraf beyin hemisferleri içinde birer tane olmak üzere yer alan boşluklara ventriculus lateralis denir. İçinde BOS bulunan bu boşluklardan sağ hemisfer içindeki boşluk Ventriculus I, sol hemisfer içindeki boşluk Ventriculus II olarak adlandırılır. Şekilleri hemisferlere uygun şekilde kavilidir (Şekil 2.6, Fitzgerald 2012).



Şekil 2. 6: Ventriküler sistem.

Her iki hemisferdeki ventriculus lateralis septum pallidum denen zar ile birbirinden ayrılmıştır. Hacmi yaklaşık 8-10 cc kadardır. Foramen intraventriculare ile üçüncü ventriküle açılırlar (Yıldırım 2016; Arifoğlu 2017).

### 2.2.1.1.1.4. Beyin Omirilik Sıvısı (BOS)

Ventriküllerdeki plexus choroideus'lardan salgılanan tüm ventriküllerde ve subaraknoidal aralıklarda bulunan renksiz, berrak kan yapısındaki sıvıdır. Toplamda 120-150 ml kadar bulunur. Günde yaklaşık 500-800 ml kadar üretilir ve bir o kadarda emilir. Beyin ile omuriliği çevreleyen ve bir yastık gibi koruma görevi yapan sıvıdır. İntrakranial basıncı sabitler. Kan-BOS ve Kan-beyin bariyeri görevini yapar. BOS menejit gibi bazı hastalıkların tanılarında ve tedavi takiplerinde klinik önemem sahiptir (Yıldırım 2016; Arifoğlu 2017).

### **2.2.1.1.2. Diencephalon (Ara Beyin)**

Diencephalon beyin sapı ile serebral hemisferler arasında yer alır. Alt yüzü hariç, bütün bölümleri beyin yarımküreleri ile sarılı olup, sağ-sol iki yarım arasında ventriculus tertius (üçüncü ventrikül) bulunur. Diencephalon talamus, hypothalamus, subthalamus, metathalamus ve epithalamus olmak üzere beş alt bölümü bulunur. Toplam 25-27 gr ağırlığındadır. (Yıldırım 2016; Arifoğlu 2017).

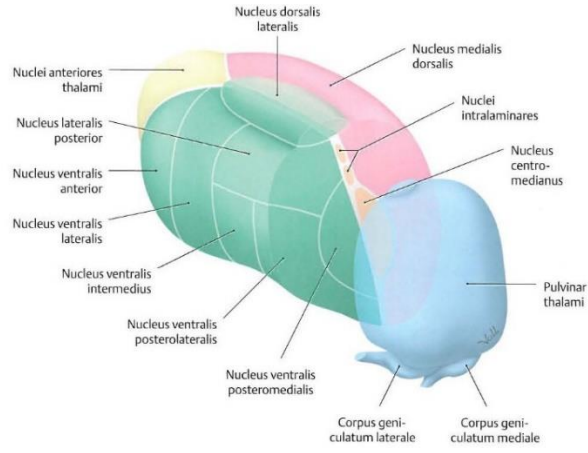
#### **2.2.1.1.2.1 Thalamus**

Diencephalonu oluşturan 5 bölümden en büyüğü thalamus'tur. Substantia alba içerisine yerleşmiş, yumurtaya benzeyen iki yapıdan oluşan gri cevher kitlesidir. Uzunluk olarak yaklaşık 5.7 cm'dir. Periferden gelen bilgiyi kortekse ileten küçük çekirdeklerden oluşur. Örneğin; vücut ve yüzün duyusu sırasıyla nucleus ventralis posterolateralis ve nucleus ventralis posteromedialis tarafından iletilir (Champney 2015).

Thalamus'un arka ucunda iki tane çıkıntı vardır. Bunlardan görme duyusu ile ilgili olan corpus geniculatum laterale, işitme ile ilgili olan corpus geniculatum mediale'dir. Thalamus'un üst yüzü ile lateralinde bulunan nucleus caudatus arasındaki oluğa, sulcus terminalis; üst yüzü ile iç yüzü arasında oluşan kenarlarda da stria medullaris thalamica bulunur. Thalamus'un alt yüzünde mesencephalon vardır. Buraya komşu olan bölümüne thalamus ventralis denir. İç yüzü, 3. ventrikülün yan duvarının üst bölümünü oluşturur ve burada adhesio interthalamica adı verilen yapı, sağ ve sol thalamusu birbirine bağlar. Thalamus'un dış yüzü capsula interna ile kaynaşmıştır (Champney 2015).

Koku duyusu hariç bütün duyular kortekse ulaşmadan önce thalamus'a uğramak zorundadır (talamkortikal yollar). Limbik sistemden gelen bilgiler gibi, basal ganglion ve cerebellum'dan gelen motor bilgiler de talamik çekirdekler aracılığıyla kortekse ulaştırılır (Şekil 2.7, Putz ve Pabst 2006). Son olarak, kortikotalamik yollar vasıtasıyla korteks'ten ayrılan bilgiler de thalamus'a girdi oluşturur. Thalamus'un kortikal fonksiyon üzerinde önemli düzenleyici rolü vardır (Kumar ve ark. 2017).

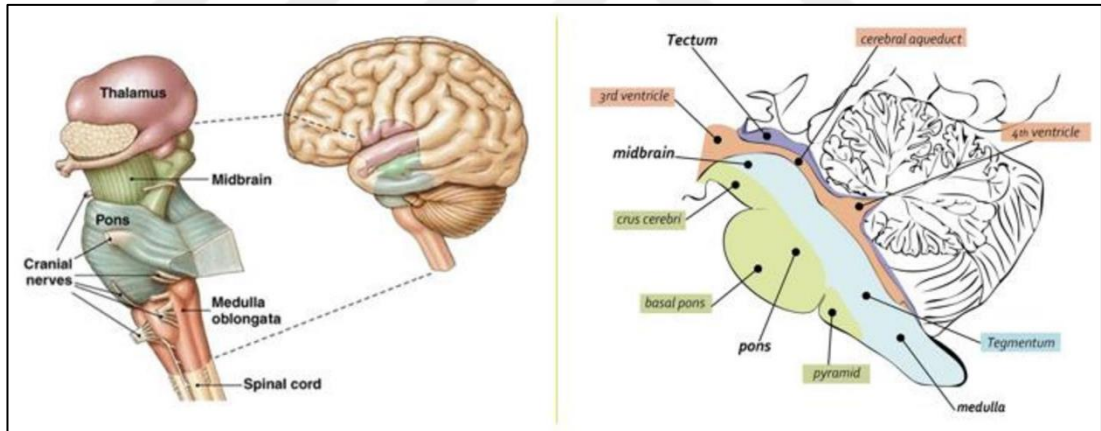




**Şekil 2. 7:** Thalamus çekirdeklerin uzaysal düzenlenmesi.

### 2.2.1.1.3. Truncus Cerebri

Beyin sapı, MSS'nin filogenetik olarak en eski parçası olup, spinal cord'u cerebrum ve cerebellum'a bağlar Mesencephalon, pons ve medulla oblongata'dan oluşur (Şekil 2.8, Waldman 2016).



**Şekil 2. 8:** Beyin Sapı.

Nefes almak, kalp atışı, kan basıncı, bilinç kontrolü ve uyku gibi temel hayati işlevlerden sorumludur. Substantia alba ve substantia grisea maddelerini içerir. Beyin sapının (nöronal hücre gövdeleri) gri maddesi, kranial sinir çekirdeği, retiküler oluşum ve pontin çekirdeğini oluşturmak için beyin sapı boyunca kümelenmelerde bulunur. İstemli motor hareketler için önemli olan beyaz cevher, periferik sinirlerden ve omurilikten beynin en yüksek kısımlarına doğru hareket eden omurilikten aşağı

doğru akan liflerden (nöron hücrelerinin aksonları) oluşur (Fernandez-Gil ve ark. 2010).

Mesencephalon, görsel ve işitsel afferent işlenmesinden ve organizmanın doku hasarından kaçınmasına yardımcı olmak için refleks yanıtlar oluşturmaktan sorumlu yapılar içerir. Her bir colliculus superior, talamusun ipsilateralindeki geniküler çekirdekten afferent görsel impulsları alır. Her bir colliculus inferior, medulla oblongata'dan afferent işitsel impulsları alır. Mesencephalon'un her iki tarafındaki nucleus ruber, beyincik ve beyincikten gelen bilgiyi sıralayan ve birleştiren ve kas tonusunu ve duruşunu kontrol eden ve modüle eden merkez işlevi görür. Substantia nigra, beyin çekirdeğinden gelen efferent motor çıkışının düzenleyicisi olarak görev yapar (Waldman 2016). Mesencephalon'da n.oculomotorius'un parasempatik nucleus'u olan nuclei viscerales ile somatik nöron grupları, n. trochlearis'in motor nucleus'u olan nucleus nervi trochlearis, n.trigeminus'un duyu çekirdeklerinden nucleus tractus mesencephalici nervi trigemini'nin üst kısmı yer alır (Doğan 1998).

Pons, beş ile sekiz arasındaki kraniyal sinirlerin (V-VIII) ve bunlarla ilişkili çekirdekler ile birlikte beyincikten (pontocerebellar yollar) giren ve çıkan aksonların çoğunu içerir. Bu sinirler n.trigeminus, n.abducens, n.facialis ile bu sinire ait duyu lifleri ponda seyreder. (Champney 2015).

Medulla oblongata, beyin ve omurilik arasında iletişimi sağlayan tüm inen ve çıkan yollara ev sahipliği yapar. Ayrıca medulla oblongata içinde, homeostazın sürdürülmesi için gerekli olan çeşitli aktiviteleri sıralayan, ileten ve modüle eden çok sayıda önemli çekirdekler ve merkezler vardır. (Waldman 2016):

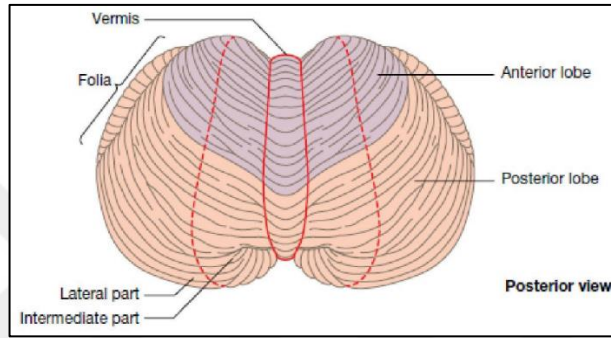
#### **2.2.1.1.4. Cerebellum (Beyincik)**

Cerebellum, beynin arka ve alt kısmında fossa cranii posterior'da bulunan özelleşmiş bir yapıdır, «Beyincik» olarak adlandırılır. Cerebellum, rhombencephalon'un metencephalon kısmından gelişir. Yetişkin bir beyinde ağırlığı yaklaşık olarak 150 gr'dır (Champney 2015).

Cerebellum'un ana fonksiyonu basal çekirdek ve beyin korteksinden gelen impulsları uyum içinde düzenleyerek iskelet kası hareketlerinin koordinasyonunu sağlamaktır (Champney 2015). Her bir beyincik hemisferi kendi tarafındaki iskelet

kaslarını kontrol eder (Arıncı ve Elhan 2014). Kas tonusu ve motor nöron aktivitesinin düzenlenmesine yardım eder. Cerebellum aynı zamanda postür, denge ve kas tonusunun korunmasına yardım eder. Farklı kasları senkronize şekilde çalıştıran bisiklet binme, dans etme gibi motor memori aktiviteleri de yapar (Champney 2015).

Cerebellum, hemisferium cerebelli denilen iki yan lob ile bunları birbirine bağlayan vermis cerebelli'den oluşur (Şekil 2.9, Champney 2015). Beyincik, lobus cerebelli anterior, lobus cerebelli posterior, lobus flocculonodularis olmak üzere anatomik olarak üç loba ayrılır (Arıncı ve Elhan 2014).



**Şekil 2. 9:** Vermis Cerebelli, Lobus cerebelli ant. ve post.

Cerebellum, pedunculus cerebellaris inferior ile bulbus'a, pedunculus cerebellaris medius ile pons'a ve pedunculus cerebellaris superior ile de mesencephalon'a bağlanır (Arıncı ve Elhan 2014).

#### **2.2.1.1.5. Hippocampus**

Tarihte ilk kez hippocampus ismi Giulio Cesare Aranzio tarafından denizatının kuyruğuna benzetilmesi nedeniyle hippocampus olarak isimlendirildiği bildirilmiştir (Judas ve Pletikos 2010).

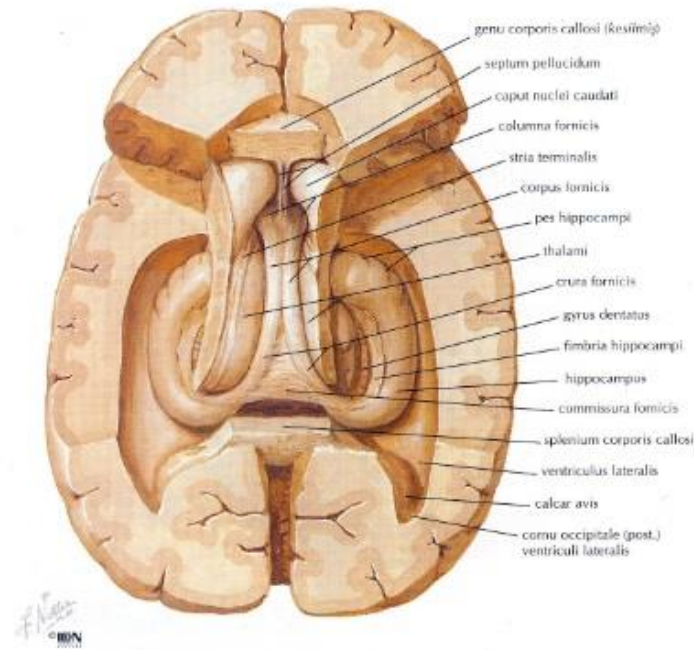
Cortex cerebri'nin bu kısmının histolojisinin kendine özgü rulo şeklindeki kıvrımlı görüntüsünün koç boynuzuna benzetilmesi ve çok eski zamanlardan beri incelenmesine neden olması ile mitolojide koçbaşı bir Mısır ilahı olan Ammon'un ismi verilerek cornu ammonis adı ile anılmıştır (Butler ve Hodos 2005)

### 2.2.1.1.5.1. Hippocampusun Makoskopik Anatomisi

Hippocampus (cornu Ammonis, Ammon'un boynuzu), yaklaşık 5 cm uzunluğunda ventriculus lateralis'in cornu inferius'unda gyrus parahippocampalis içinde dışbükey eğimli uzanır (Standring 2016).

Gyrus para hippocampalis ve subiculum üzerinde, ventriculus lateralis'in cornu inferius'unda lobus temporalis'te iki taraflı simetrik olarak yerleşmiş olan gri cevher kütesidir (Waxman 2002; Arifoğlu 2016).

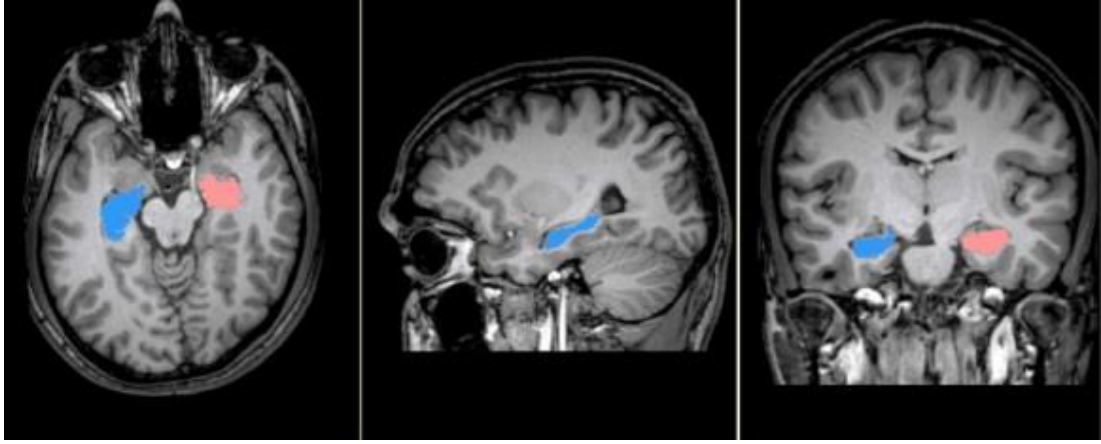
Yay yada virgüle benzeyen hippocampusun ön ucu geniş, arka kısmı daha dardır. Hippocampusun kesiti C harfi şeklindedir (Şekil 2.10, Putz ve Pabst 2006). Bunun konveks yüzü ventrikül boşluğuna doğru, konkav yüzü ise hemisferin alt yüzüne doğru yönelmiştir. (Arıncı ve Elhan 2014).



**Şekil 2. 10:** Hippocampus ve komşu yapıları.

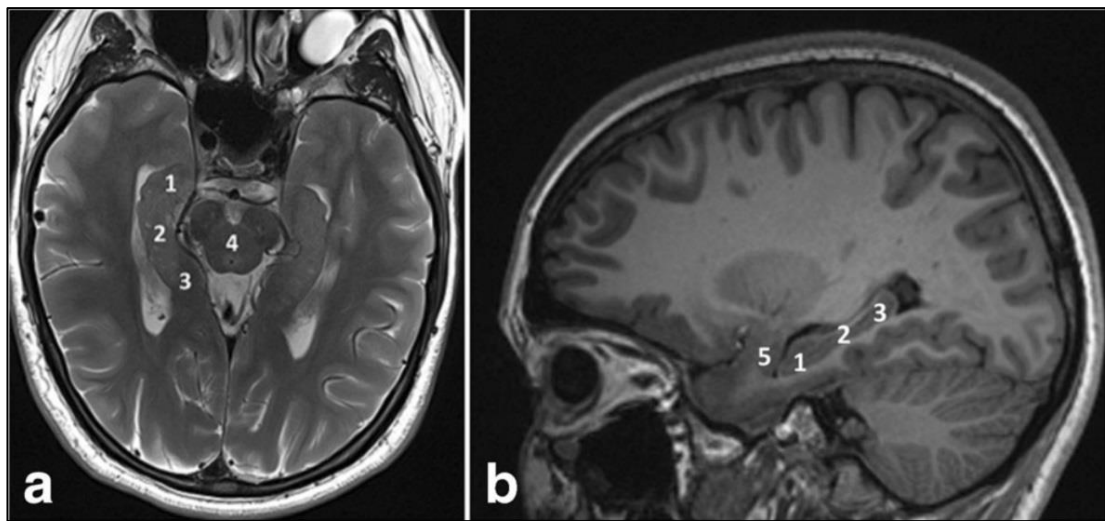
Hippocampus 3 bölüme ayrılır; baş (ön bölüm), gövde (orta bölüm), kuyruk (arka bölüm) (Tablo 2.5) (Şekil 2.11, Kalmady 2014) ( Şekil 2.12, Dkeyzer ve ark. 2016). Cornu Ammonis ve gyrus dentatus, birbirine kenetlenen iki C harfi veya U harfi şeklinde lamina oluşturur. Hippocampusun bu iki kortikal laminası baş, gövde ve

kuyruk kısmında bulunur. Baş kısmı ön doğru genişler ve pes hippocampi ismi verilen iki veya üç tane sığ oluk oluşturur (Yıldırım 2016; Arifoğlu 2016; Standring 2016).



**Şekil 2. 11:** Beyin MR Görüntülerinde hippocampusun elle segmentasyonu. (Aksiyel, Koronal ve Sagittal kesitlerde).

Gyrus dentatus; gyrus parahippocampalis ile hippocampus arasında bulunan, çentikli ince bir gri cevher bölümüdür. Arkada splenium corporis callosi'nin yakınına kadar fimbria hippocampi ile birlikte uzanır ve burada gyrus fascicularis ve daha sonrada indusium griseum olarak corpus callosumun üst yüzeyine çıkar. Ön tarafta ise uncus'un çentiğine girerek medialde Giacomini'nin bandı ile birleşir (Duvernoy 2013; Arıncı ve Elhan 2014).



**Şekil 2. 12:** 3-T axial T2'de Hippocampusun anatomik bölümleri.

(a) Sagittal 3D-MPRAGE görüntüleri (b). Yakınlaştırılmış 3-T koronal T2 ağırlıklı hipokampal kafa seviyesinde görüntüler 1 = hippocampus başı, 2 = hippocampus gövdesi, 3 = hippocampus kuyruk, 4 = mesensefalon, 5 = amigdala

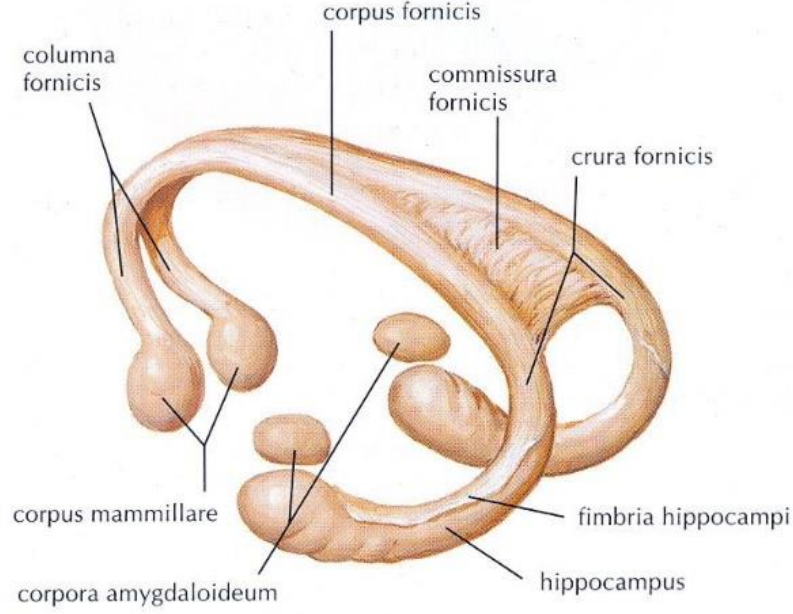
Baş, gövde ve kuyruk olarak üç bölüme ayrılan hippocampus 'un her bir bölümü intraventriküler ve ektraventriküler alt bölümlere ayrılarak detaylı olarak anatomik yapıları incelenmektedir.

Medial kenar boyunca gyrus parahippocampalis subiculumdan sulcus hippocampalis ayırır. Bu sulcus, uncusun ön tarafında sığ bir şekilde sonlanır. Hippocampus yüzeyi ventrikül kavitenin içindeki ependim tarafından (alveus) kaplıdır. Hippocampusun ventrikül boşluğundaki konveks yüzü alveus denilen ince beyaz cevher tabakası ile kaplıdır. Alveusu oluşturan myelinli lifler, hippocampus'da bulunan sinir hücrelerinin aksonudur. Bu lifler hippocampusun medial kenarına doğru uzanarak bir kenar şeklinde fimbria hippocampi'yi oluştururlar. Gyrus dentatus ve hippocampus arasında bulunan fimbria hippocampi, arkada curus fornicis'i oluşturur. Alveolusun lifleri, ventriculus lateralis inferior boynuzu döşemesinin medial bölümünde fimbriayı oluşturmak için yakınlaşırlar (Arıncı ve Elhan 2014; Standring 2016).

Fornix, hippocampusun en belirgin çıkış yolu olup ayrıca karşılıklı bağlantıları sağlayan afferent liflerde içerir (Şekil 2. 13, Putz ve Pabst 2006). Gyrus dentatus, hippocampusun medial yüzü boyunca devam eden küçük kortikal çıkıntılardan oluşur. Gyrus dentatus, çentikli ve dişli bir madde bandı olup gyrus parahippocampalis ve fimbria arasında yer alır. Dişli görüntüsü, komşu subaraknoid aralıktaki damarlardan çıkan çok sayıda küçük dalların seyri boyunca gyrus dentatusu delerek hippocampusu geçmeleri sonucu ortaya çıkmıştır. Gyrus dentatus daha yukarıda ve medialde fornixin fimbrialarından sulcus hippocampalis'e paralel uzanan sulcus fibrodentatus ile ayrılır (Yıldırım 2016; Arifoğlu 2016; Standring 2016).

Hippocampus bölümlerini oluşturan anatomik yapılar ile yakın komşuluğu bulunan anatomik yapılar Tablo 2.15'te (Duvernoy 2013) gösterildi





Şekil 2. 13: Fornix yapısı.

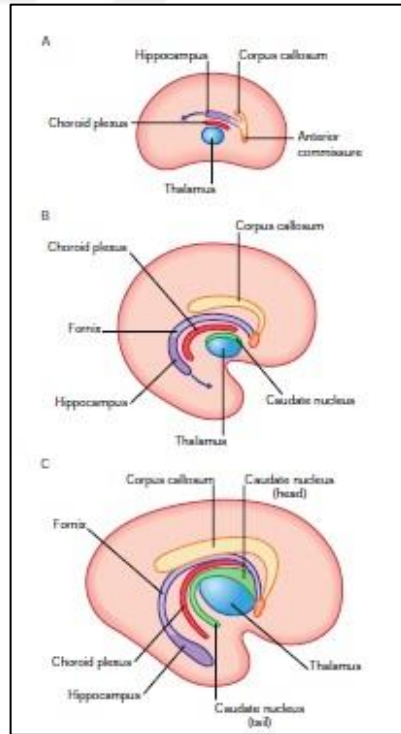
Tablo 2. 5: Hippocampus bölümlerini oluşturan anatomik yapılar ile yakın komşuluğu bulunan anatomik yapılar.

<b>Baş Bölümü</b>	<b>İntraventriküler Bölüm</b>	Digitataiones hippocampi (Digitataione internalis) Sulci definite Velum terminale Cornu temporale ventriculi lateralis'in uncal recessus'u
	<b>Ekstraventriküler Bölüm</b>	Fimbria hippocampi Uncal apex Giacomini bandı Digitations externalis Gyrus uncinatus
<b>Gövde Bölümü</b>	<b>İntraventriküler Bölüm</b>	Alveol ependim hücreleri Plexus choroideus
	<b>Ekstraventriküler Bölüm</b>	Margo denticularis
<b>Kuyruk Bölümü</b>	<b>İntraventriküler Bölüm</b>	Alveus Vv. subependymalisler Calcar avis
	<b>Ekstraventriküler Bölüm</b>	Fasciola cinerea Gyrus fascicularis Gyri Andreas Retzius Gyrus subsplenialis

### 2.2.1.1.5.2. Hippocampusun Gelişimi

Telensefalonda mitotik aktivite, ventriculus lateralis'in hemen dışında ventriküler bölgede yer alır. Daughter hücreleri (Tek bir hücre bölünmesinden sonra üretilir ve mitoz sırasında bir çift DNA replikasyonu sonrasında oluşturulur) genişleyen hemisferin dış yüzüne göç ederler ve beyin korteksini oluştururlar. Serebral hemisferin genişlemesi tekdüze değildir. Lateral yüzeyde bulunan insula, kısmen sabit kalır ve etrafında genişleyen beyin hemisferi için eklenti oluşturur. Frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar 14. gebelik haftasında tespit edilebilir.

Hemisferin medial yüzeyinde, serebral korteksin bir parçası olarak görünen hippocampus beyin limbik lobunun beşte birini oluşturur (Şekil 2. 14, Fitzgerald 2012). Hippocampus temporal lobun içine çekilir. Hippocampus, embriyonel yaşamda ilk önce corpus callosumun üzerinde görülür. Temporal lob geliştikçe geriye doğru temporal lobun içine doğru fornixi bırakarak çekilir. Hippocampus son konumunu aldığı anda, ventriculus lateralisin temporal köşesi duvarında tam olarak uzanır (Fitzgerald 2012)



Şekil 2. 14: Hippocampusun Gelişimi.



Gelişmekte olan sol hemisferin medial görünümü. Başlangıçta tahalamusun arkasında yer alan hippocampus, temporal lobun içine doğru arkasında fornix'i bırakarak geç eder (A ve B ok yönü). Bu kemerin iç bükeyliğinin fissura choroidea (plexus choroideus ve nucleus caudatusun kuyruğu tarafından oluşturulur).

### **2.2.1.1.5.3. Hippocampusun Histolojisi**

Hippocampus iki ana bölgeye ayrılabilir, büyük hücreli proksimal bölge ve daha küçük hücreli distal bölge. Ramón y Cajal, bu iki bölgeyi alt bölge ve üst olarak adlandırdı. Rose (1929) ise h1-h5 arasında 5 bölgeye ayırdı. Cornu Ammonis'in baş harflerini temsilen CA olarak da ifade edilebilen hippocampus, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür. Bu dınıflama oksijensizliğe duyarlı ve dirençli bölümlere göre olmuştur. Bunlardan CA1 Subiculum'a, CA4 ise gyrus dentatus'a en yakın olan alandır (Mayer 1971; Barry ve ark. 1995; Fitzgerald 2012)

CA3 ve CA2 alanları, Ramon y Cajal'ın inferior bölgesine ve CA1 superior bölgesin'e eşdeğerdir. Her üç alanda hem iç hemde dış bağlantılar ile dikkat çekici değişiklikler gösterir. Lorente de Nó (1934) CA3 ve CA1'in farklı bölümlerinde piramidal hücrelerin dendritik organizasyonunda çeşitli ince farklılıklar tespit etti ve bu ayrımları kısmen, bu alanları her birini 3 alt alana ayırmak için kullandı (CA3a, CA3b, CA3c; CA1a, CA1b, CA1c). Hippocampusun tabakalarındaki organizasyon genellikle tüm alanlar için benzerdir. Başlıca hücresel katmana piramidal hücre tabakası denir. Subikulum ve hipokampusün ana hücreleri piramidal hücreler; gyrus dentatusun granül hücreleridir. Hem granül hem de piramidal hücrelerin dendritleri dendritik sinapslar ile çevrilidir. İnhibitör (GABA) internuncial nöronlardan zengindir. CA3 alanındaki piramidal hücreler hippocampusun en büyük hücreleridir. Bu alanda tüm piramidal hücre katmanı yaklaşık 10 hücre kalınlığındadır. CA2 alanı, en kompakt piramidal hücre katmanına sahiptir (Fitzgerald 2012; Standring 2016)

Piramidal hücre tabakasının derinliklerinde hücre içermeyen ve dar olarak bulunana katman stratum oriens olarak bilinir ve bunun derinliklerinde lif içeren alveus bulunur. CA3 alanında piramidal hücre katmanının hemen üzerinde dar hücresel bölge olan startum lucideum bulunur. Bu dar katman gyrus dentatustan kaynaklanan mossy (yosunsu) lif aksonlarını içerir. Stratum lucideumun distal ucunda mossy

(yosunsu) liflerin ventral olarak büküldüğü tabakanın hafif bir kalınlaşması vardır. Burası CA2 ve CA3 sınırını gösterir. CA1 ve CA2'deki piramidal hücrlerin hemen üzerinde bulunan CA3' teki staratum lucideuma yüzeysel tabaka startum radiatumdur. Startum radiatum CA3-CA3 ortak bağlantılarını ve CA3-CA1 arasındaki Schaffer bağlantılarını içerir. En yüzeysel katmana stratum lacunosum (molculare) denir. CA1 alanı, hippocampusun alt bölümlerinin en karmaşık alanı olarak tanımlanır ve transvers ve rostrocaudal eksenler değişiklik gösterir (Watson 2012; Fitzgerald 2012; Standring 2016).

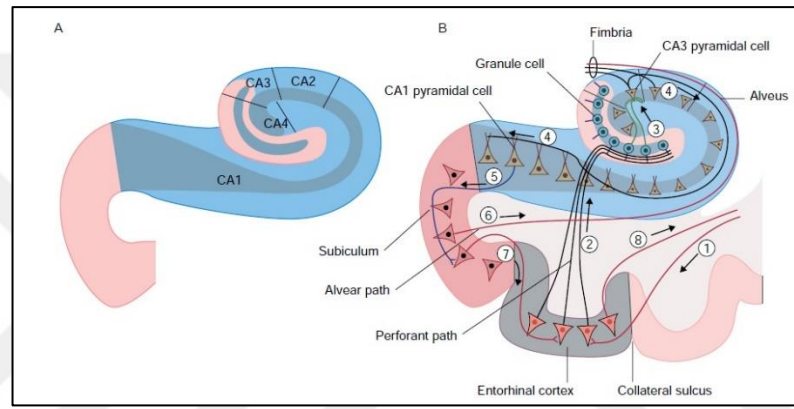
#### **2.2.1.1.5.4 Hippocampusun Afferent ve Efferent Yolları**

Hippocampusu gelen ve giden iki ana yol fornix ve entorinal kortektir (cingulate korteks yoluyla). Fornix, hippocampusu distal beyin bölgelerine bağlayan en büyük tek yoldur. Fornixin precomissural dalları ile nuclei septalis, area preoptica, striatum ventrale, gyrus cinguli anterior ve orbital koortekse bağlanır. Fornixin postcomissural dalları ile thalamusun anterior çekirdekleri ve hypothalamusun corpus mamillaresine bağlanır. Thalamusun anterior çekirdekleri sırayla gyrus cinguli'ye bağlanır. Gyrus cinguli planları, papez devresi olarak adlandırılan harika bir döngüyü tamamlayarak gyrus parahippocampalisin entorinal korteksinden geri döner (Şekil 2.15, Fitzgerald 2012). Hippocampusun entorinal korteks (subiculum yolu ile) ve corpus amygdalaideum ile direkt bağlantısı vardır. Bu yapılar beynin birçok alanına bağlanır. Entorinal korteks gyrus cinguliyi planlar. Böylece hippocampus gyrus cinguliyi etkileyebilir. Gyrus cinguli sırasıyla lobus temporalisi, gyri orbitales ve bulbus olfactoriusu planlar. Bu nedenle bu alanların tümü hippocampustan etkilenebilir (Standring 2016; Wright 2019).

İşitme ile ilgili bilgiler hippocampusu gyrus temporalis superior ve medialis korteksinden gelir. Gyrus supramarginalis (40. alan) kişisel bilgilerini ve görsel kodlanmış bilgileri gönderir. Hafıza için özel önem taşıyan yoğun bir kolinerjik innervasyon nucleus septalis'ten, noradrenerjik innervasyon nucleus cerulean'dan, weratojenik innervasyonu nuclei raphes'ten, dopaminerjik innervasyonu nucleus tegmentalis anterior'dan alır. Majör depresyon ile serotonin tüketimi arasında ve şizofreni ile dopamin arasında ilişki vardır (Fitzgerald 2012).

Gyrus cinguli, lobus temporalis, corpus amygdalaideum, gyri orbitales, bulbus olfactoriustan enthorinal korteks aracılığı ile hippocampusa girişleri vardır. Hippocampus substantia innominata'nın parçası olan Maynert'in bazal çekirdeğinden fornixin precomissural lifleri aracılığı ile uyarılır. Hippocampus, hypothalamusun corpus mamillaresinden fornixin postcomissural lifleri aracılığı ile uyarılır. (Wright 2019).

Entorinal korteks, hippocampus efferentlerin ana kaynağıdır. Fornix ikinci efferent kaynağıdır. Fornix, hippocampus proper ve subiculum'dan aksonlarından alan fimbrianın direkt devamıdır (Fitzgerald 2012).



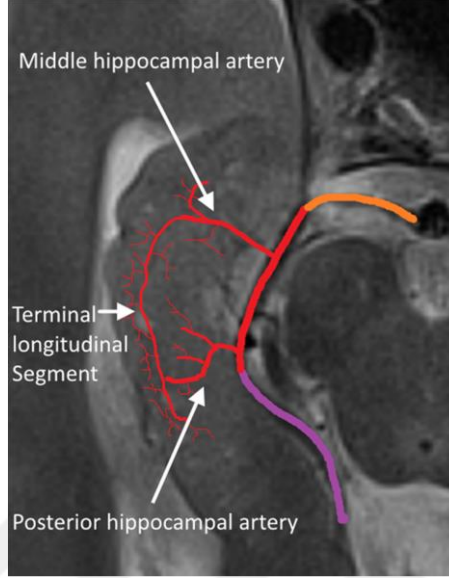
**Şekil 2. 15:** Hippocampusun afferent ve efferent lifleri.

A. Cornu Ammonis'in histolojik bölümleri B. Hippocampusun afferent ve efferent lifleri: 1. Duyusal assosiasyon merkezlerinden gelen lifler, 2. Entorhinal korteksten çıkan gyrus dentatus'a giden perforan lifler, 3. Gyrus dentatus'tan CA3'e giden lifler, 4. CA3'ten fimbria ve CA1'e giden lifler, 5. CA1'den subiculum'a giden lifler, 6. Subiculum'dan fimbria'ya giden lifler, 7. Subiculum'dan entorhinal kortekse giden lifler, 8. Entorhinal korteksten duyuşal assosiasyon merkezlerine giden lifler.

### 2.2.1.1.5.5. Hippocampusun Damarları

Hippocampus genellikle a.cerebri posteriorun ana veya dalları olan a. hippocampalis anterior, a. hippocampalis medialis ve a. hippocampalis posterior dallarından beslenir. A. hippocampalis anterior; hippocampusun baş kısmını; a. hippocampalis medialis ve a. hippocampalis posterior ise hippocampusun gövde ve kuyruk kısmını besler. A. hippocampalis medialis ve a. hippocampalis posterior'lar hippocampus gövdesine paralel seyreden terminal longitudinal segment olarak isimlendirilen zengin anastomozlar yaparlar (Şekil 2. 16, Duvernoy 2005; Dekeyzer

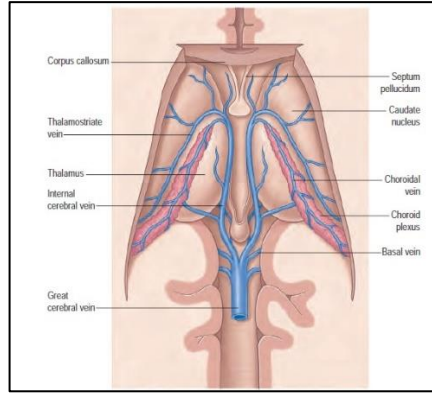
ve ark. 2016 ). A. hippocampalis anteriorun dalları sulcus uncalis önünde a. choroidea anteriorun rami uncales dalları ile anastomoz yapar. (Duvernoy 2005; Dekeyzer ve ark. 2016).



**Şekil 2. 16:** A. cerebri posterior dallarının hippocampus gövde ve kuyruk kısmını beslemesi.

Portekal renkli; a. hippocampalis anterior, kırmızı renkli; a. hippocampalis medialis, mor renkli; a. hippocampalis posterior.

Venae internae cerebri, hemisferin derin kısımlarının ve üçüncü ve dördüncü ventriküllerin plexus choroideuslarının venöz kanını drene eder. Venae internae cerebri, fornix collumunun arkasında ve foramen interventriculare yakınlarında v.thalamostriate ve v. choroidealisin birleşmesi ile oluşur (Şekil 2.17, Standring 2016). V. choroidealis, plexus choroideus boyunca ilerler ve hippocampus, fornix, corpus callosum ve komşu yapıların venlerini drene eder (Standring 2016).



**Şekil 2. 17:** Corpus callosum orta kısmının çıkarılması sonucunda yukarıdan bakıldığında hemisferin deri venleri.

#### 2.2.1.1.5.6. Hippocampus ilişkili Bazı Hastalıklar

**Hafıza ile ilgili durumlar;** Hippocampus formasyonun ön tarafının çıkartılması veya çift taraflı hasarı anterograde amnesia ile sonuçlanabilir. (anterograde amnesia; bilinçli hatırlama eksikliği, birkaç dakika içersini hatırlama). Bir nesneyi adlandırılması istendiğinde zorluk yaşar çünkü uzun süreli hafızaya erişimde hippocampusun ön bölümü hasarlıdır. Birkaç dakika önce gösterilen nesneyi hatırlayabilir. İşlemsel hafız korunduğundan puzzle'nin bir araya getirilmesi istendiğinde normal olarak yapabilir. Ertesi gün alıştırmayı tekrarlamayı istendiğinde puzzle'yi daha önce gördüğünü hatırlamasa bile daha hızlı çözecektir. Hippocampus işlemsel hafız için gerekli değildir. Uzun süreli hafıza benzersiz ve etkili gyrus dentatus ve hippocampus'tür. Hayati hafıza geçmişinin korunması olarak kabul edilir. (Fitzgerald 2012)

**Mesial Temporal Sklerozis;** Ventriculus lateralisin temporal boynuzunda genişleme ve hippocampus gövdesinde atrofi, hippocampus hacminde azalma, hippocampus başında digitaitaioneslerde kayıp. Hippocampusun iç yapısının görüntülenmesinde zayıflık görülür (Duvernoy 2013).

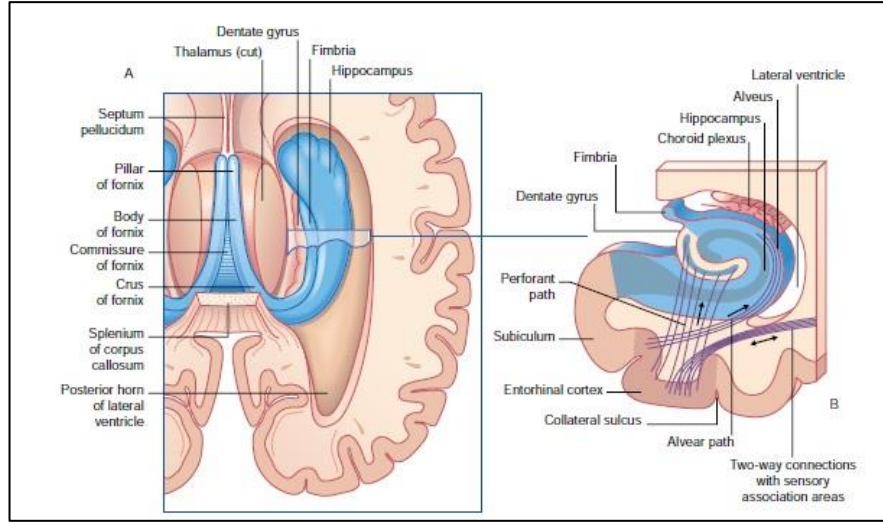
**Temporal Lob Epilepsisi;** İlk karşılaşma aura olabilir. Bu auralar görsel veya işitsel hallüsünasyonlar, çevredeki manzaraya aışnalık duygusu, thaflık duygusu veya korku duygusu şeklinde görülebilir. Cerrahi biyopsilerin histolojik incelemesinde tipik olarak hippocampus sklerozu görülür. CA2 ve CA3 bölgelerinde kapsamlı nöron kaybı görülür. Temporal lob epilepsileği hastası olanların %30'unda birinci derece

akrabalarında da aynı hastalık vardır. Genellikle çocukluktan itibaren genetik bir etkinin olması önemli. Histolojik çalışmalar hippocampus pyramidal hücrelerin konjenital olarak yanlış yerleşimli olduğunu göstermiştir (Fitzgerald 2012).

**Şizofreni;** Şizofreni tüm popülasyonun yaklaşık olarak %1’inde görülmektedir. Hastalığın genetik altyapısı sebebiyle hasta bireylerin aile fertlerinde şizofreninin görülme hali artmaktadır. Hastalığın seyri esnasında pozitif (genellikle sesli halüsinasyonlar, sanrılar, dezorganize düşünceler vb.) ve negatif bulgular (kendine bakımın azalması, anhedonia, duygulanımda azalma vb.) görülmektedir. MR görüntüleme ile yapılan çalışmalarda lateral ventriküllerde genişleme ile birlikte ağırlıklı olarak temporal ve frontal korteks yapıları ile hippocampus ve thalamus’ta atrofi gözlenmiştir. Hasta bireylerde lobus temporalis’in sağ-sol farkında değişiklikler ve ilgili hacimlerde azalma belirtilmektedir. Ancak diğer patolojilerden farklı olarak söz konusu hacim değişiklikleri nöronların kaybindan ziyade var olan nöronların küçülmesinden kaynaklanmaktadır (Güner 2018).

#### **2.2.1.1.5.7 Hippocampal Kompleks (Hippocampal Formasyon)**

Hippocampusun anatomik tanımı ve kapsamı kaynaklarda çeşitlilik göstermektedir. Birçok temel kaynakta açık bir şekilde hippocampusun sınırları belirtilmemiştir. Bu durum yapılan tariflerin çeşitliliğini anlaşılır kılmaktadır. Hippocampus’e ek olarak hippocampus formasyonu veya kompleksi gibi tanımlamalar da mevcuttur. Hippocampus bazı temel kaynaklarda hippocampus proprius yani sadece gri cevher yapısı olarak tanımlanmıştır. Ancak Terminologia Anatomica’da hippocampus; hippocampus proprius (cornu Ammonis), gyrus dentatus, subiculum gibi gri cevher yapıları ile fimbria hippocampi ve alveus hippocampi adındaki beyaz cevher yapılarını da kapsamaktadır. Hipokampal formasyonu ise yukarıda sayılan yapılara ek olarak fornix ve entorhinal korteksi de içermektedir. Bu hali ile hipokampal formasyonu daha çok fizyolojik bir bütünlüğü ifade eder (Şekil 2.18, Fitzgerald 2012). Glutamate ve/veya aspartate hippocampal formasyonda en önemli uyarıcı olarak gözükmüyor. GABAerjik nöronlar, gyrus dentatusun granüler tabakasının derin kısımlarında bulunur. GABA reseptörleri en yüksek konsantrasyonda gyrus dentatusun moleküler tabakasında bulunur (Fitzgerald 2012; Standring 2016; Güner 2018).



**Şekil 2. 18:** Hippocampal complex (Hippocampal formasyon)

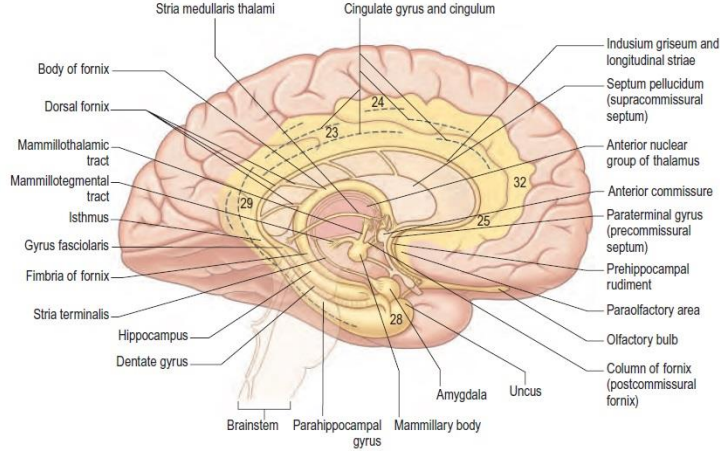
Hippocampus formasyonu filogenetik olarak beynin en eski bölümü olup, 1948'e kadar da koku ile ilgili görevi olduğu sanılmaktaydı. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda koku ile dolaylı bir ilişkisi olduğu; hayati, visseral ve ilkel fonksiyonlarla doğrudan ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu nedenle visseral beyin, hayati beyin ve ruhsal beyin de denilmektedir (Arıncı ve Elhan 2014).

#### 2.2.1.1.6. Limbik Sistem

Limbik sistem filogenetik olarak limbik lob, subkortikal yapılar ve onların bağlantılarından oluşur (Nakano 1998).

Limbik sistem 1878 yılında ilk defa Paul Pierre Broca tarafından serebral hemisferlerin iç yüzünde, rostral beyin sapı ve corpus callosumu çevreleyen kortikal yapıları belirtmek amacı ile kullanılmıştır (Şekil 2.19, Standring 2016). Bölge konusunda, duyguların lokasyonu ile ilgili bir bakış açısını ilk kez James Papez ortaya koymuştur. Limbik lobum bu duygulanım görevini vurgulayan Papez, kendi adıyla anılan Papez Devresini tanımlamıştır (Yıldırım 2016).

1937'de James Papez, «A proposed mechanism of emotion» konulu anatomik model bulmuştur. Hippocampus'ten başlayarak fornix, corpus mamillare, thalamus'un ön grup çekirdekleri, gyrus cinguli, cingulum ve hippocampus'a gelen liflerin oluşturduğu halkaya Papez Devresi denir (Yakovlev 1948).

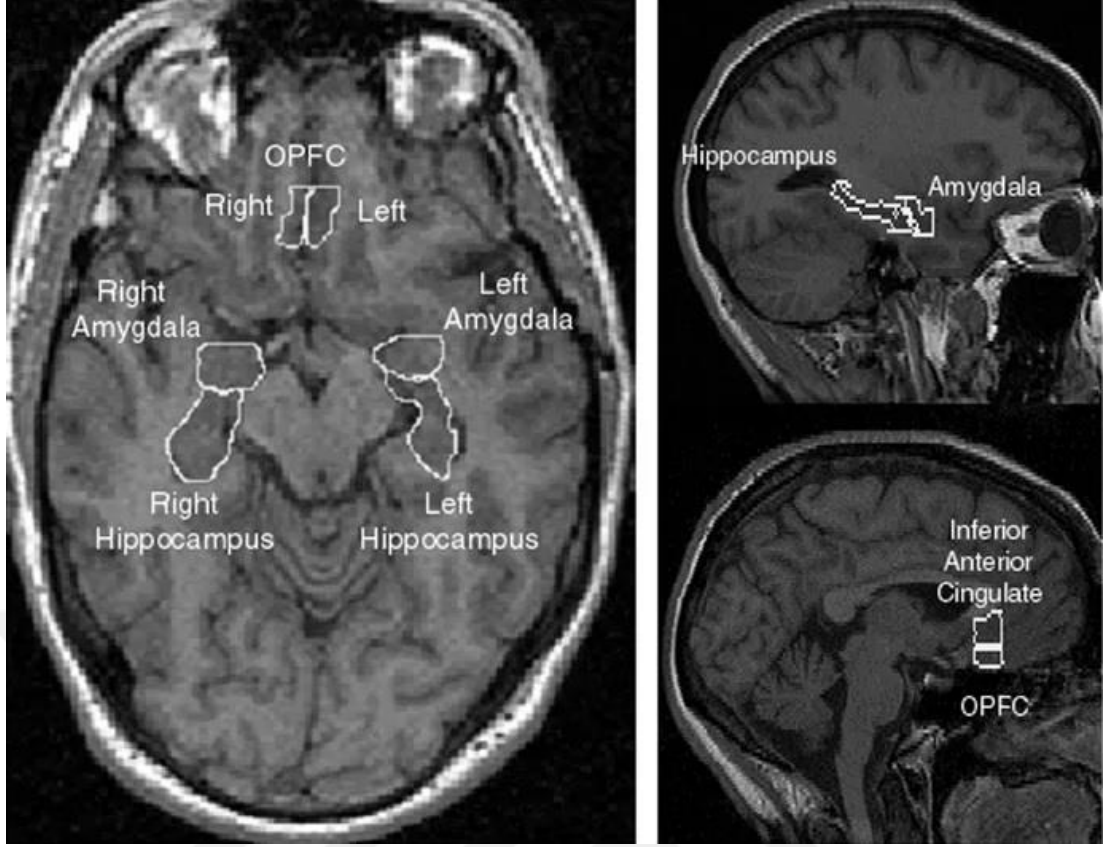


**Şekil 2. 19:** Limbik sistemin bileşenleri (sarı renkli yapılar).

Limbik lob, gerçek bir lob olmayıp CC'nin frontal, parietal, temporal ve occipital lobların farklı yerlerindeki alanları kapsar. Limbik lobu oluşturan gyrus parahippocampalis, gyrus cinguli, gyrus subcallosus ile subcortical yapılar olan hippocampus, amygdala, nuclei septales, hypothalamus ve thalamus'un bu bu fonksiyonlarla ilişkili bölümleri yer alır (Yıldırım 2016).

Amygdala biçim olarak bademe benzediği için Yunanca'da badem anlamına gelen bu latince ismi almıştır. Hippocampusun önünde, lobus temporalis medialis'te konumlanmıştır (Şekil 2. 20, Hastings 2004). Corpus amygdalaideumun dorsomedial kısmı koku yolları ile, daha büyük olan ventrolateral kısmı ise limbik sistem ile ilgilidir (Adolphs 2012; Koelsch 2014).





**Şekil 2. 20:** Corpus amygdalaideum ve Hippocampus komşuluğu MR görüntülerinde sagittal ve aksiyal görünümleri.

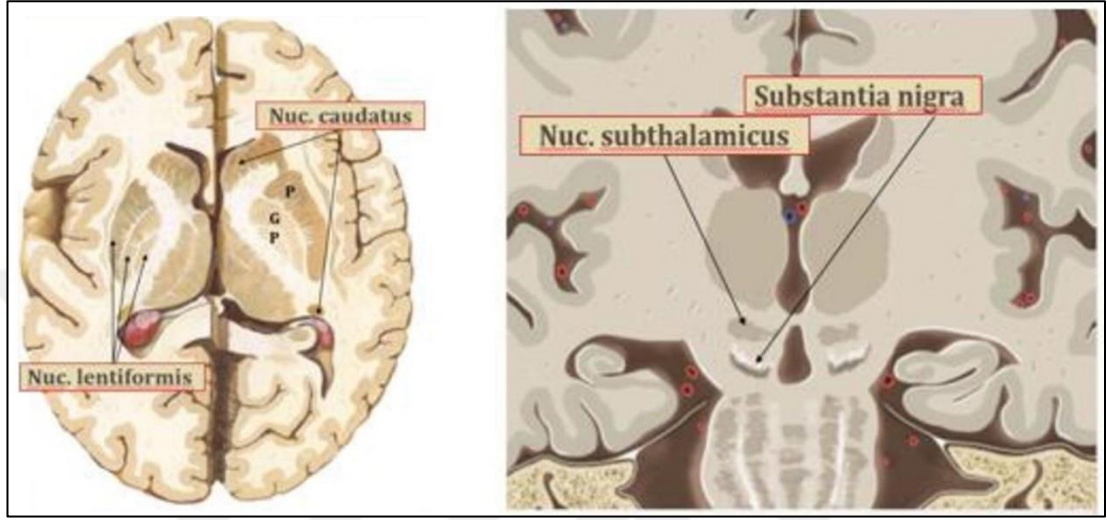
Amygdala beynin önemli bir merkezi olup ve limbik lobun parçası olarak, duyguların ifadesini ve deneyimlenmesini sağlar. Amygdala saldırganlık, sosyal işaretler, ruh hali ve diğer davranışları düzenler (Adolphs 2012; Koelsch 2014). Aynı zamanda korkuyu tanıma yeri olarak bilinir. Yeni bir uyarıya uygun şekilde tepki verebilme ve irkilme refleksinin oluşmasını sağlar (Kusano ve ark. 2012). Bilateral amigdala lezyonu olan hastalar, korkutucu nesnelere tanıma yetenekleri yoktur ve duyguları tepkisizdir. Bu hastalar aynı zamanda hiperoralite ve hiperseksüaliteye de sahiptir (Kluver bucy syndrome) (Kusano ve ark. 2012).

#### **2.2.1.1.7. Basal Çekirdekler (Nuclei basales=Basal ganglionlar)**

Frontal ve parietal korteksin altında, thalamus ve internal kapsülün lateralinde bulunan bazal ganglionlar, düz ve hassas kas aktivitesi üretmekten sorumlu motor çekirdeklerdir. Karmaşık motor hareketleri düzenlemek için beyincikle birlikte çalışırlar. Cerebellum'dan farklı olarak etkisini serebral korteks aracılığı ile sağlar ve

daha komplike motor hareketlerin düzenlenmesinde rol oynar. Anlama ve değerlendirme gibi mental ve emosyonel fonksiyonlar ile ilişkilidirler (Champney 2015).

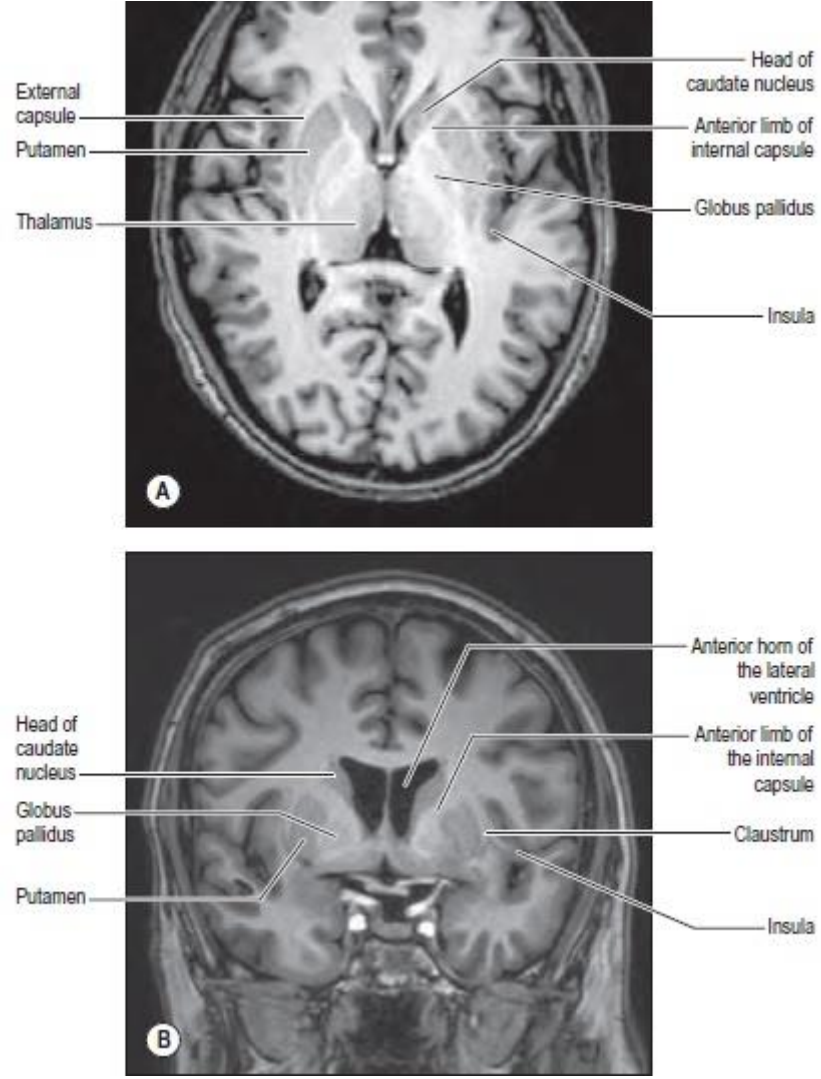
Basal çekirdekler yeni sınıflamaya göre 5 çekirdekten oluşur; Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Nucleus subthalamicus ve Substantia nigra (Arifoğlu 2017)



**Şekil 2. 21:** Basal Çekirdeklerin axial görünüşü, Substantia nigra ve Nuc. subthalamicus.

Nucleus caudatus, thalamus ve ventriculus lateralisin dış kısmında yer alır. Şekli virgül veya C harfine benzer olup basal çekirdeklerin en büyüğüdür (Şekil 2. 21, Calabresi ve ark. 2014). Caput, corpus ve cauda olmak üzere üç kısmı vardır (Yıldırım 2016; Arifoğlu 2017).

Putamen, Nucleus lentiformis'in en lateralinde globus pallidus ile capsula externa arasında yer alır (Şekil 2. 22, Standring 2016). Globus pallidus ile arasında lamina medullaris bulunur. Corpus striatumun bir parçasıdır. Bazal çekirdekler bilgi grişi striatum yolu ile olur (Yıldırım 2016; Arifoğlu 2017).



**Şekil 2. 22:** Nuclei basales, Thalamus ve Capsula interna'nın aksial ve koronal MR Görüntüleri (Alan Jackson izni ile).

Globus pallidus, nucleus lentiformisin medial kısmını yapar. Capsula interna'nın lateralinde putamenin medialindedir. Bazal çekirdeklerin esas afferent nöronlarını içerir ve thalamusa inhibitör projeksiyonlar gönderir. Lamina medullaris medialis denilen ince bir lamina ile globus pallidus medialis ve globus pallidus lateralis olmak üzere iki kısma ayrılır (Yıldırım 2016; Arifoğlu 2017).

Nucleus subthalamicus, corpus interna ile corpus cerebri'nin bağlantı bölgesinde, subthalamus'un arkasında yer alır. Ekstrapiramidal sistemle ilgili ve motor yollar için ara istasyon görevi yapan çekirdeklerdir (Arifoğlu 2017).

Substantia nigra, Mesencephalon'da curus cerebri ile tegmentum arasında yer alır. Melanin pigmenti nedeni ile koyu renkli, yarım ay şeklinde gözüktür (Arifoğlu 2017).

### **2.2.1.2. Medulla Spinalis (MS, Omirilik)**

MSS'nin, canalis vertebralis içinde yer alan uzubn bölümü, medulla spinalis olarak adlandırılır. Tubus neuralis'in caudal bölümünden oluşan medulla spinalis, foramen magnum içinde beyin sapı ile kesintisiz olarak uzanır. Segmental yapıda olan medulla spinalis, yapı özellikleri ve kendine bağlanan 31 çift sinir ile, baş bölgeleri de dahil, tüm vücudun motor ve duyu innervasyonunu sağlar. Ayrıca, torakolumbal sempatik merkezleri sayesinde tüm vücudun sempatik; sakral segmentlerinde bulunan parasempatik merkezlerle, özellikle üreme organlarının para sempatik innervasyonunu sağlar. Substantia grisea içte canalis centralis etrafında yer alır ve H harfine benzer şekilde organize olmuştur. Substantia grisea'da yer alan birçok çekirdek, fonksiyonları ile uyumlu şekilde kolonlar halinde laminer bir yapıda olduğu gibi, substantia alba'yı oluşturan bir çok inen çıkan longittudinal yola ait demetleri de fonksiyonel ve bölgesel bir dizilim gösterir (Yıldırım 2016).

### **2.2.2. Periferik Sinir Sistemi**

MSS ile organlar arasındaki ilişkiyi periferik sinirler sağlar. Periferik sinirleri ise cranial sinirler ve spinal sinirler oluşturur.

#### **2.2.2.1. Cranial Sinirler**

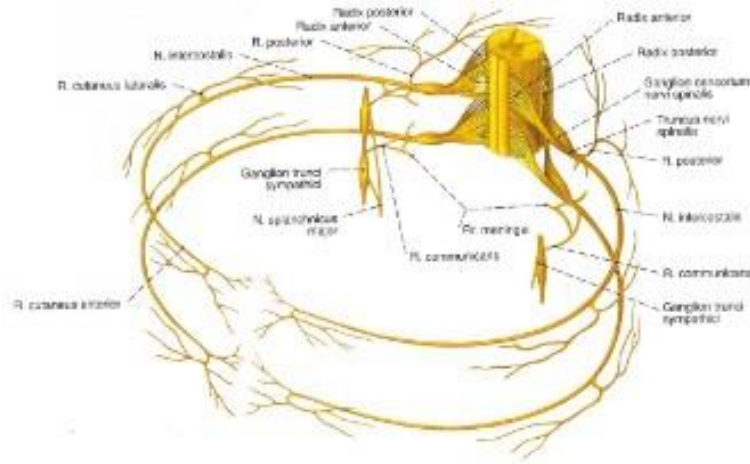
Encephalon'un değişik bölümlerine bağlanan 12 çift sinir, nervi craniales (kranial sinirler, kafa çiftleri) olarak adlandırılır. Bu sinirler kafa tabanındaki deliklerden geçerek kafatasının içine girerler veya çıkarlar (kafatasını terk etmeyen CN VIII bir istisnadır) (Şekil 2.3). Adlandırılmaları, fonksiyonel ve morfolojik özellikleri dikkate alınarak, numaralandırılmaları ise beyne bağlantı sırasına göre (önden arkaya doğru) yapılır. İlk iki (I-II) kranial sinirler ön beyne, diğerleri (III-XII) ise beyin sapına bağlanır. III-XII kranial sinirlere ait motor ve duysal çekirdekleri beyin sapında bulunur (Arifoğlu 2017).

**Tablo 2. 6:** Cranial sinirlerin içerdikleri lifler ve fonksiyonları

Genel Somatik Afferent	Proprioseption, ağrı, ısı ve dokunma duyusunu taşırlar	V, VII, IX, X
Genel Somatik Efferent	Göz ve dildeki çizgili kasları innerve ederler	III, IV, VI, XII
Genel Visceral Afferent	Organ, bez ve damarlardan visceral duyu taşır	VII, IX, X
Genel Visceral Efferent	Parasempatik lif taşır, düs ve kalp kası, bezlere gider	III, VII, IX, X
Special Visceral Afferent	Koku ve tat duyusunu taşırlar	I, VII, IX, X
Special Visceral Efferent	Yutak kavşinden gelişen kasları innerve eder	V, VII, IX, X, XI
Special Somatik Afferent	Görme, işitme ve denge duyusunu taşırlar	II, VIII

### 2.2.2.2. Spinal Sinirler

MS'den çıkan ve canalis vertebralis içinde bulunan ön ve arka kökler (radix anterior ve posterior) kanaldan çıkabilmek için foramen intervertebrale'de bir araya geliler (Şekil 2.23). Spinal siniri (n. spinalis, truncus nervi spinalis) oluştururlar (Tablo 2.7, Putz ve Pabst 2006). 33 Medulla Spinalis segmentinden 31 spinal sinir çıkar (Arıncı ve Elhan 2014).



**Şekil 2. 23:** Spinal sinirlerin şekli, iki torasik sinir tarafından örneklendirildi.

**Tablo 2.7:** 31 çift spinal sinirin bölgelere göre dağılımı

8 Adet	nervi cervicales
12 adet	nervi thoracis
5 adet	nervi lumbales
5 adet	nervi sacrales
1 adet	nervi cocygeus

### 2.2.3. Somatik Sinir Sistemi

Kas, deri ile ağız ve burun boşluğundaki mukoza gibi vücut yapılarını innerve eder. Somatik efferent kranial sinirler; n.trochlearis, n.abducens, n.hypoglossus ve n.oculomotorius'un büyük bir bölümüdür. Beyin sapındaki somatik efferent kolonda bulunan çekirdeklerden orjin alırlar (Arıncı ve Elhan 2014; Arifoğlu 2017).

### 2.2.4. Otonom Sinir Sistemi

Vissral sinir sistemi veya vegetatif sinir sistemi adı da verilen otonom sinir sistemi; düz kasları, kalp kasını ve salgı bezlerini innerve eder. Birbirine zıt ama çalışmaları bir denge içinde olan sempatik ve parasempatik sinir sisteminden oluşur (Arifoğlu 2017).

#### 2.2.4.1. Sempatik Sinir Sistemi

İstem dışı olarak çalışan bu sistem bulunduğu segmentelerden dolayı thoracolumbal sistem adı da verilir. İnsan vücudunda etkisinin olmadığı yer çok azdır. Çok yaygın ve etkili bir alanı vardır. Sempatik sistem genel olarak vücudun enerji tüketimini arttırıcı yönde çalışır. Sempatik sistem ait presinaptik nöronlar medulla spinalis'in T1-L2 segmentleri arasında cornu lateralis'lerin oluşturduğu collumna intermediolateralis'te bulunur. Bu nöronların uzantıları medulla spinalis'i radix anterior'dan terk ederek spinal sinirler ile paravertebral ganglionlar arasında uzanan ramus communicans albus'tan geçerek truncus sympaticus'a bağlanır. Ganglionların 3 çift servikal bölgede, 10-12 çift torakal bölgede, 4 çift lumbal bölgede, 4-5 çift ise sakral bölgede bulunur (Arifoğlu 2017).

#### **2.2.4.2. Parasempatik Sinir Sistemi**

İnsan vücudunun dinlenme anında aktif olan bu sistem hem beyin sapında hemde medulla spinalis'te parçaları bulunduğundan cranio-sacral sistem olarakta isimlendirilir. Beyin sapındaki merkez, III, VII, IX ve X. kranial sinirlerin parasempatik çekirdekleridir. Ganglion ciliare(III), ganglion pterygoplatinum(VII), ganglion sumandibulare(VII), ganglion oticum(IX), glomus caraticum(IX-X) ve glomus aorticum(X) kranial sinirler ile ilgili parasempatik paraganglionlardır. (Arifoğlu 2017).

#### **2.3. Major Kognitif Bozukluk**

Kognitif bozukluk, genellikle hafıza, konuşma, akıl yürütme, entelektüel işlev ve / veya mekansal-zamansal farkındalıktaki bozukluklarla kendini gösteren sonradan kazanılan bir bilişsel fonksiyon bozukluk olup kişinin günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamaktadır. Bilişsel bozukluklar, özellikle yaşlı insanlar için yaygın bir sorundur. 2013 yılında Amerikan Psikiyatriği Derneği (APA) tarafından 2013 yılınca yayımlanan DSM-5'te tanımlanan nörokognitif bozukluklar terimi daah önce demans olarak bilinenen kognitif bozukluklar için şemsiye terimdir. “Major” ve “Hafif” kognitif bozukluk olarak sınıflandırıldı (APA, 2013).

Kognitif bozukluklarda belirtiler neden bağlı olarak değişebilir. Genellikle hafıza kaybı, kafa karışıklığı, kaygıda artış en sık görülen bulgulardır. Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5)'da major kognitif bozukluklar içinde sınıflandırılan ve demans türleri içinde ne sık görülen Alzheimer hastalığıdır (Hugo 2014).

**Tablo 2. 8: Nörokognitif hastalıkların DSMV’te tanımlanması**

Tanı Kriteri	Major Nörokognitif Hastalık / Demans	Hafif Nörokognitif Hastalık / Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI)
<b>A</b>	Bilişsel fonksiyonların birinde veya daha fazlasında önceki performans seviyesinden önemli derecede düşüşün kanıtı; 1- Hasta veya yakınındaki kişiler tarafından veya doktoru tarafından gözlemlenen bilişsel fonksiyonlardaki önemli derecede düşüş olduğu endişesi 2- Standart nöropsikiyatrik testler veya başka bir klinik değerlendirme ile belgelenen bilişsel fonksiyonlarda önemli bir bozulma	Bilişsel fonksiyonların birinde veya daha fazlasında önceki performans seviyesinde hafif derecede düşüşün kanıtı; 1- Hasta veya yakınındaki kişiler tarafından veya doktoru tarafından gözlemlenen bilişsel fonksiyonlardaki hafif derecede düşüş olduğu endişesi 2- Standart nöropsikiyatrik testler veya başka bir klinik değerlendirme ile belgelenen bilişsel fonksiyonlarda önemli bir bozulma
<b>B</b>	Bilişsel eksiklikler günlük yaşam aktivitelerine negatif etki eder	Bu bilişsel eksiklikler, günlük yaşam aktivitelerine negatif etki yapmaz
<b>C</b>	Yalnızca deliryum bağlamında gerçekleşmez	
<b>D</b>	Başka bir zihinsel bozukluk tarafından daha iyi açıklanamaz	
<b>E</b>	Bir veya daha fazla neden olabilecek alt tipleri Alzheimer hastalığı Serebrovasküler hastalıklar (Vasküle nörokognitif hastalıklar) Frontotemporal dejenerasyon (Frontotemporal nörokognitif hastalıklar) Lewy cisimcikli demans (Lewy cisimcikli nörokognitif hastalıklar) Parkinson hastalığı Huntington hastalığı Travmatik beyin yaralanmaları HIV virüsü enfeksiyonu Prion hastalığı Diğer tıbbi durumlar Birden çok sebepler	

Kaynak: Adapted from American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.

## 2.4. Alzheimer Hastalığı

### 2.4.1. Tarihçe

Yaşa bağlı ortaya çıkan ilerleyici kognitif yıkım, antik dönemlerden beri bilinen bir durumdur ancak Alzheimer, tuhaf bir demans sendromuyla alakalı nöropatolojik bir vaka olarak ilk defa psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından dile getirilmiştir (Turner 2003). Dr. Alzheimer, 1901 senesinde davranış bozukluğu, afazi, hezeyan, oryantasyon ve kognisyon bozukluğuna sahip Auguste adında ve 51



yaşındaki kadın hastayı bir klinik vaka şeklinde tanımlamıştır. Bu olaydan beş sene sonra hasta post-mortem olarak incelenmiş, nöropatolojik değişiklikler ve kortikal atrofi gözlemlenmiş, bu durum presenil demansla ilişkilendirilmiştir. 1910 senesine gelindiği zaman Kraepelin tarafından hazırlanan ders kitabında ilk defa Alzheimer hastalığı ifadesi yer almıştır. 1911 senesindeki yayındaysa Dr. Alzheimer, senil plaklar ve nörofibriler yumaklar (NFY) şeklinde bilinen histolojik detayları açıklamıştır (Moller 1998).

#### **2.4.2. Epidemiyoloji**

Demans, herhangi bir bilinç kaybı yaşanmadan, bireyin bilişsel fonksiyonlarında görülen kayıptır. Demansın en yaygın nedeni AH'dir. 9. dekatta bulunanları %5 oranında etkilerken, 10. dekattakileriye %20 oranında etkilemekte, psikiyatri kurumlarındaki yatak kapasitesinin %20'sini tek başına doldurmaktadır (Fitzgerald 2012).

AH, demans çeşitleri arasında en fazla görülen tiptir. 65 yaş üzerin bireylerin ölüm nedenlerine bakıldığında, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inmenin ardından AH dördüncü sırada bulunmaktadır (Kung ve ark. 2008). Yaşlanma, en büyük risk faktörüdür ancak tek faktör değildir (Esiri ve Chance 2017). 1990 yılının verilerine göre ABD'de 4 milyon AH'li hasta bulunmaktadır ve 2050 senesine gelindiğinde bu rakamın 14 milyon civarında olacağı tahmin edilmektedir. Yaş ile AH insidansı arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. 65 yaştan sonra her beş sene bir bu prevalansın ve insidansın ikiye katlandığı bilinmektedir (Kokmen ve ark. 1989; Kukull ve Ganguli 2000). 85 yaştan itibaren ise yıllık AH insidansı %6-8 iken (Mayeux 2003), bu prevalans Batılı ülkelerde %24-33 aralığındadır (Ferri ve ark. 2005). Uzun ömür beklentisi ve doğurganlıkta azalma gibi nedenlerle nüfus yaşlanmakta, dolayısıyla nüfus içerisinde görülen AH oranında da artış yaşanması beklenmektedir (Wimo ve ark. 2016). AH tanısı koyulan hastaların çoğu kadındır çünkü kadınlar, daha uzun ömre ve riske sahiptir (Turner 2003).

ABD'nin 2015 verilerine bakıldığında, 5,3 milyon AH'li insan olduğu görülmektedir. Bunların yalnızca 200 bin kişisi 65 yaşın altında ve Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığına (EBAH) sahipken; 5,1 milyon kişi 65 yaş üstüdür (Vardarajan ve ark 2013; Edland ve ark. 2002; Ott ve ark. 1995). Demans, 2010 verilerine göre

bütün dünyada 35,6 milyon insanı etkilemektedir. Bunların çoğu AH'ye bağlıdır ve her yirmi senede bir bu sayının ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (Prince ve ark. 2013). Ekonomik gelişim düzeyi düşük olan ülkelerde AH insidansı genel olarak düşüktür ancak Latin Amerika ülkeleri, Hindistan ve Çin'de prevalansın arttığı düşünülmektedir (Ferri ve ark. 2005; Kalaria ve ark. 2008). Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre 70 yaş üzeri AH prevalansı %10 civarındadır (Gurvit ve ark. 2008). Bu oran Türkiye'nin demografik yapısına uygulandığı zaman, 300-350 bin civarında AH'li insan olduğu tahmin edilmektedir (Emre ve ark. 2012).

### **2.4.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

AH'nin etiyojisi henüz bilinmese de, etiyojide çevresel ve genetik unsurların etkili olduğu düşünülmektedir (Emre ve ark. 2012). Yaş, AH gelişimi için en önemli risk faktörüdür ancak erken yaşta maruz kalma nedeniyle hastalığın klinik görünümünün de etkilenmesi mümkündür (Borenstein ve ark. 2006). Erken yaşlarda görülmesinin nedeni ise genetik unsurlardır ve intrauterin dönemde başlaması mümkündür. Hastalığı oluşturan mutasyonlar ve genetik yatkınlık tanımlanmıştır. Nöropatolojik değişiklikler nedeniyle erken yaşta görülmesinin diğer sebepleri ise insülin rezistansı ve obezite (Luchsinger ve ark. 2004; Craft 2006), kafa travması (Mayeux ve ark. 1995; Jordan ve ark. 1997; Plassman ve ark. 2000; Guo ve ark. 2000) ve bilinen diğer vasküler risk faktörleridir (Petrovitch ve ark. 2000; Breteler 2000; Kivipelto ve ark. 2001; Decarli 2004).

Genetik özelliğe sahip AH, Mendelien geçişli monogenik AH' ve ailevi yatkınlık olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birinci dereceden akrabalarında AH olan bireylerde hastalık riski 2-3 kat artabilmektedir. Bu durum, normal şartlar altında yaşam boyu AH yaşama riski olan %10'luk oranı %20'lere çıkartmaktadır (Emre ve ark. 2012). Genetik risk faktörleri, değiştirilebilen ve değiştirilemeyen faktörler şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Bu risk faktörleri, risk taşıyan insanları belirleme ve hastalığı daha başlamadan anlama konusunda önemlidir (Hickman ve ark. 2016).

#### **2.4.3.1. Değiştirilemez genetik risk faktörleri:**

##### **1- Apolipoprotein E:**

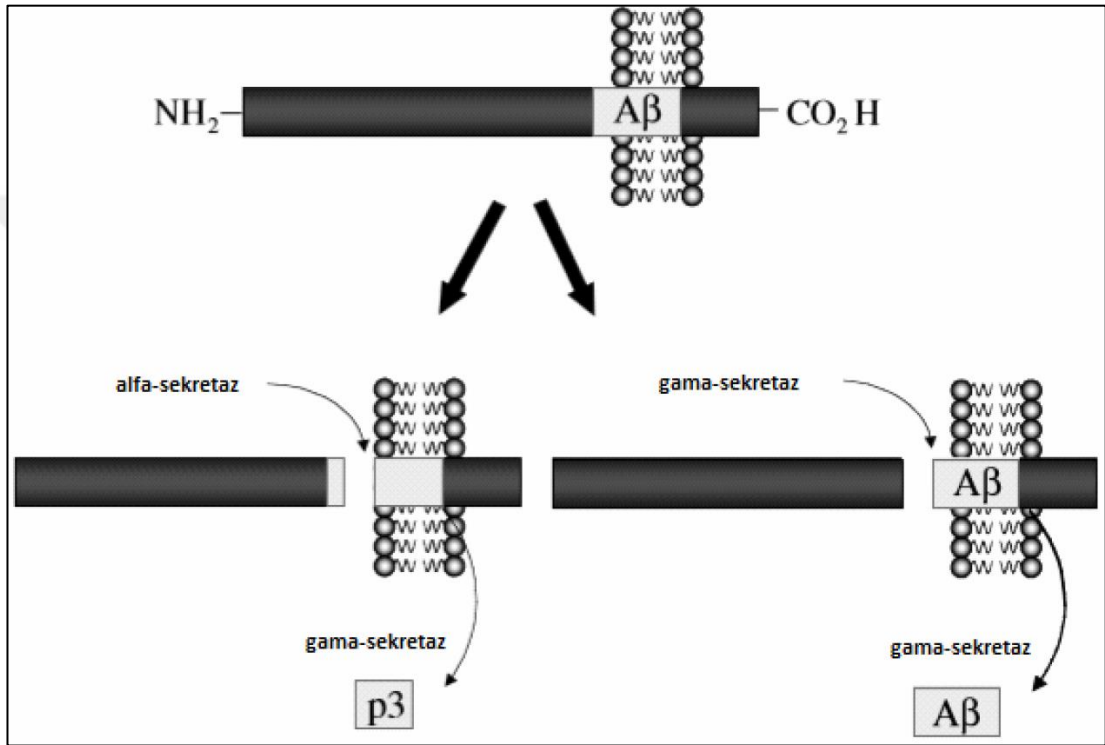
34-kDa ağırlığında olan ve 19. kromozomda kodlanan Apolipoprotein E (ApoE), astrositik bir proteindir. ApoE, 3 alele sahiptir. Bunlar E2, E3, E4 izoformlarıdır. Santral sinir sisteminde önemli görevlere sahip ApoE'nin en belirgin göreviyse, reseptörler aracılığıyla kolesterolü nöronlara taşımaktır. AH için en büyük risk faktörü E4 alelidir ve ApoE2, bu noktada koruyucu bir etkiye sahiptir (Brickell ve ark. 2006). ApoE4, AH vakalarının neredeyse %40'ında görülmekteyken, ApoE3 %60 oranında görülmektedir ancak AH açısından riskli değildir (Hickman ve ark. 2016). Heterozigot olanlarda AH riskini 3 kat arttıran ApoE4, homozigot olanlardaysa 15 kat arttırmaktadır. ApoE4 pozitif hastalar, çocuklukta daha zayıf bir kognitif performansa sahiptir ve hastalığı daha erken yaşta geliştirmektedir (Deary ve ark. 2004). Bir çalışmaya göre kafa travması yaşayan ve ApoE4 aleli taşıyan hastalarda AH gelişme riski 10 kat artmaktayken, ApoE4 aleli taşımayanlarda ise yalnızca 2 kat artmaktadır (Mayeux ve ark. 1995).

## **2- Amiloid Prekürsör Proteini ve Presenilin:**

65 yaşından önce başlayan EBAH, AH vakalarının %1'inden azını oluşturmaktadır. Amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 ve 2 genlerinde bulunan otozomal dominant mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Blennow ve ark. 2006).

21. kromozomda kodlanmış bir hücre membran proteini olan APP (Hickman ve ark. 2016). İlk olarak b- sekretaz, daha sonraysa gama-sekretazla kesilmekte ve B-amiloid proteinini oluşturmaktadır. (Şekil 2. 24, Turner 2003) Esasen beyinde gerçekleşen bu olay, beyin omurilik sıvısına daha fazla geçmektedir. En çok gözlenen protein B-amiloid40'tır (AB40) ancak beyinde amiloid birikmesine yol açan temel unsur AB42'dir. Normal şartlar altında APP'nin hücre membranı dışındaki uç parçası kesilmektedir ancak genetik mutasyon ve hücre yaşlanma nedeniyle APP daha distalden kesilmekte, amiloid-beta 1-42 oluşmaktadır. Parçalanamaz olan bu amiloid, oligomerize olmakta ve birbirleri ile 'beta-tabakası' biçiminde bir bağlantı oluşturup, çözünemez hale gelmektedir. Amiloid proteinleri planların içerisinde depolandıktan sonra beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişte azalma olmakta, bunun sonucunda AB42'nin BOS değerleri normal değerlere göre azalmaktadır (Emre ve ark. 2012; Fitzgerald 2012).

Gama sekretazın aktif kısmına bağlanmak suretiyle görev yapan proteinler arasında presenilin yer almaktadır. Enzim aktivitesi, presenilin mutasyonlarına bağlı olarak değişmekte ve amiloid-beta 1-42 üretimi artmaktadır. Presenilin-1(PSEN1) 14. kromozomda kodlanmaktayken (Sherrington ve ark. 1995), presenilin- 2 ise (PSEN2) 1. kromozomda (Levy-Lahad ve ark. 1995) kodlanmaktadır. PSEN1 mutasyonu çok sık görülmektedir (Rogaeva ve ark. 2001) ve ailesel AH vakalarının pek çoğunun nedeni presenilin mutasyonlarıdır (Blennow ve ark. 2006).



**Şekil 2. 25:** Amiloid prekürsör protein (APP) işlemleri. APP, alfa ve beta sekretazların tarafından kesilerek p3 ve büyük bir amino-terminal uç ya da gama ve beta sekretazların tarafından kesilerek Aβ<sub>40</sub> ve Aβ<sub>42</sub> içeren Aβ peptidlerini ve büyük bir aminoterminal uç ortaya çıkarmaktadır. AH'li bir insan beyindeki amiloid plakların majör komponenti Aβ'dir.

**Tablo 2. 9:** Alzheimer Hastalığı: Tanımlanmış genetik bölgeler (Matthews; Miller 2009). AH, Alzheimer hastalığı; APP, amiloid prekürsör protein; PS1, presenilin 1; PS2, presenilin 2; APOE, apolipoprotein E; SORL1, nöronal sortilin-ilişkili reseptör

Kromozom	Kodlanan Gen	AH ile birliktelik (%)
21	APP	<1
14	PS1	1-5
1	PS2	<1
19	APOE	50
11	SORL1	?

### 3- Down Sendromu:

Trizomi 21 ile karakterize olan Down sendromu, en fazla görülen kromozomal anomalidir ve 733 canlı doğumda bir görülme insidansına sahiptir APP 21. kromozomda kodlandığı için bu sendromda trizomiye sekonder 3 kopya APP üretilmektedir (Hickman ve ark. 2016). Down sendromu olan tüm hastalarda demans gelişmemektedir ancak bu bireylerde demans prevalansı, 60lı yaşlarda neredeyse %50 oranına ulaşmaktadır (Evenhuis 1990). Buna ek olarak, 35 yaşından önce doğum yapan ve Down sendromlu çocuğu olan kadınlarda AH riskinin arttığı bilinmektedir (Schupf ve ark. 2001; Fitzgerald 2012).

### 4- Etnik Köken/Irk:

Bazı araştırmalar, etnik gruplar arasındaki demans ve AH oranlarını karşılaştırmıştır (Farrer ve ark. 1997, Milani ve ark. 2018). Demans örnekleme yöntemleri ve bunlarla ilgili tanımların yanı sıra ırk / etnik köken tanımlarındaki farklılıklara rağmen, bu literatürün incelenmesinde en sık rastlanan bulgular, ABD örnekleminde Afrikalı Amerikalılar ve Hispaniklerin demans ve AH sıklığının beyazlara göre daha fazla prevalansa ve insidansa sahip olmasıdır. Yerli Amerikalıların, beyazlara kıyasla daha düşük AH oranları olduğu ortaya çıktı. Asyalı Amerikalılar beyazlarla karşılaştırılabilir bunama oranlarına sahiptir; Ancak, Asyalı Amerikalılar ve Asyalı göçmenler arasında vasküler demansa kıyasla AH'nın aynı oranda olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır (National Research Council 2004).

### 2.4.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

#### 1- Kardiyovasküler sebepler:

Kardiyovasküler hastalıkların demans riskini arttırdığı bilinmektedir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, subklinik ya da klinik kardiyovasküler hastalığa sahip bireylerin kognitif fonksiyonlarının kötü olduğu belirtilmektedir (Hickman ve ark. 2016). Gözlemsel çalışmalara göre ise hipertansiyon dolayısıyla kan damarlarının tahrip olması, protein ekstrasvazasyonu, nöronal hasar ve AB birikimi sonucunda kognitif yıkımın artması, AH ihtimalini arttırmaktadır (Kalaria 2010).

#### 2- Diabetes Mellitus:

Kognitif yıkımla ilgili olan Diabetes Mellitus (DM), ilerleyen dönemlerde AH gelişimini arttırmaktadır. Tip-2 DM için yapılan çalışmalarda belirtildiği üzere bu hastaların AH riski neredeyse iki kat artmaktadır. 55 yaş üstünde, AH ve kognitif yıkım görülen 824 hastayla yapılan bir çalışmaya göre DM olan hastalarda 5 buçuk sene sonra AH geliştirme riski %65'tir. AB klirensindeki insülin degrade edici enzim (IDE); tip-2 DM hastalarında periferde bulunan insülini parçalamaktadır. İnsülin ve AB, IDE için yarıştığından dolayı AB'nin birikimi önemli bir role sahiptir. Bu nedenle kognitif etkilenme ve DM görülen, ayrıca AH olan hastalarda kullanılan antidiyabetik tedaviler, kognisyonu düzeltebilmektedir (Hickman ve ark. 2016).

#### 3- Travmatik Beyin Hasarı:

Travmatik beyin hasarına (TBH) sahip bireylerde ortalama yaşam beklentisinin anlamlı miktarda kısaldığı bilinmektedir. Bu hastaların birçoğunda yaşam kalitesinin düşmesine yol açacak seviyede kronik psikolojik ve nörolojik sekel tespit edilmektedir. Kafa travmasının ardından nörodejeneratif bir olay gelişimi, ilk olarak boksör demansı ile belirlenmiştir. Sendrom, boksörlerin kafalarına tekrarlayan bir şekilde yumruk darbesi almasının ardından ortaya çıkan dejeneratif değişimler olarak tanımlanmaktadır (Hickman ve ark. 2016). Günümüzde bu sendroma kronik travmatik ensefalopati adı verilmektedir. Bu sendrom daha çok amatör ve profesyonel temas oyuncularında ve gazilerde görülmektedir (McKee ve ark. 2013). TBH, AH gelişimindeki en önemli çevresel risk faktörüdür (Shively ve ark. 2012).

### 2.4.3.3. Koruyucu Faktörler

Antienflamatuvar özellikli çevresel etkiler, genelde AH gelişim riskini azaltmaktadır. Düşük kalori içeren diyetler serbest radikal gelişimi azaltmakta, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve beyinde nörogenezi üretimini arttırmakta, beyin yaşlanması süreci sağlıklı bir şekilde ilerlemektedir (Esiri 2007). Yüksek eğitim düzeyi ve kognitif uyarımlar bir başka koruyucu faktördür (Roe ve ark. 2007; Koepsell ve ark. 2008; Canbolar ve Yardımcı 2016; de la Torre 2016; Lee ve ark. 2018). Fiziksel egzersiz, demans gelişimini azaltmaktadır (Hickman ve ark. 2016; Groot ve ark. 2016).

### 2.4.4. Nöropatoloji ve Atrofi

1970'li yılların sonlarında AH'li hastaların serebral korteksinde kolinerjik eksikliğin olduğu görülmüş, bu eksikliğe sebep olarak neokorteks ve hipokampise uzanan ön beyin bazalindeki kolinerjik nöronların azalması gösterilmiştir. Hem insanlar hem de hayvanlar üstünde yapılan çalışmalara göre hafıza ve öğrenme için kolinerjik gereklilik önemlidir. Çalışmalardan elde edilen hipoteze göre AH tedavisi yapılırken santral kolinerjik sistem desteklenmelidir. Bu yaklaşımla birlikte, nörotransmitter eksikliğiyle ilerleyen çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda anlamlı bir seviyede başarılı olunmuştur (Turner 2003).

Mikroskobik anlamda büyük kortikal nöronlarda büzüşme ve nöron kaybı yaşanmaktadır. Klinik ölçümlerde görüldüğü üzere sinaptik kayıp, demansla alakalı kritik bir patolojik değişimdir. Hücre kayıplarıyla jeneralize kortikal atrofi arasında bir ilişki vardır. Hastalık ilerlediğinde kortikal incelmelerin yanında ventriküler dilatasyon, girus atrofisi ve sulkuslarda genişleme görülmektedir. dilatasyon oksipital uçlarda hafif, lateral ventrikülün temporal boynuzunda daha belirgin olmaktadır (Corey-Bloom 2004). Hücre kaybının dışındaki histolojik özellikler, yoğun fibril yumakları ve miliyer cisimlerdir (Graeber ve Mehraein 1999). Bunlara NFY ve nötrik ya da senil plaklar adı verilmektedir (Matthews ve Miller 2009). Amiloid çekirdekten meydana gelen nöritik plaklar, ekstraselüler yapıya sahiptir (Haass ve ark. 1992).

Gen mutasyonları, seksenli ve doksanlı yıllarda ailesel AH ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada bu genlerin etkileri gösterilmiş, AH'de amiloid kaskad hipotezi ortaya atılmıştır. Hipotezde AH'ye yol açan amiloid depolanması ve AB yapımından bahsedilmektedir (Turner 2003). Hastalığın başlamasındaki tetikleyici

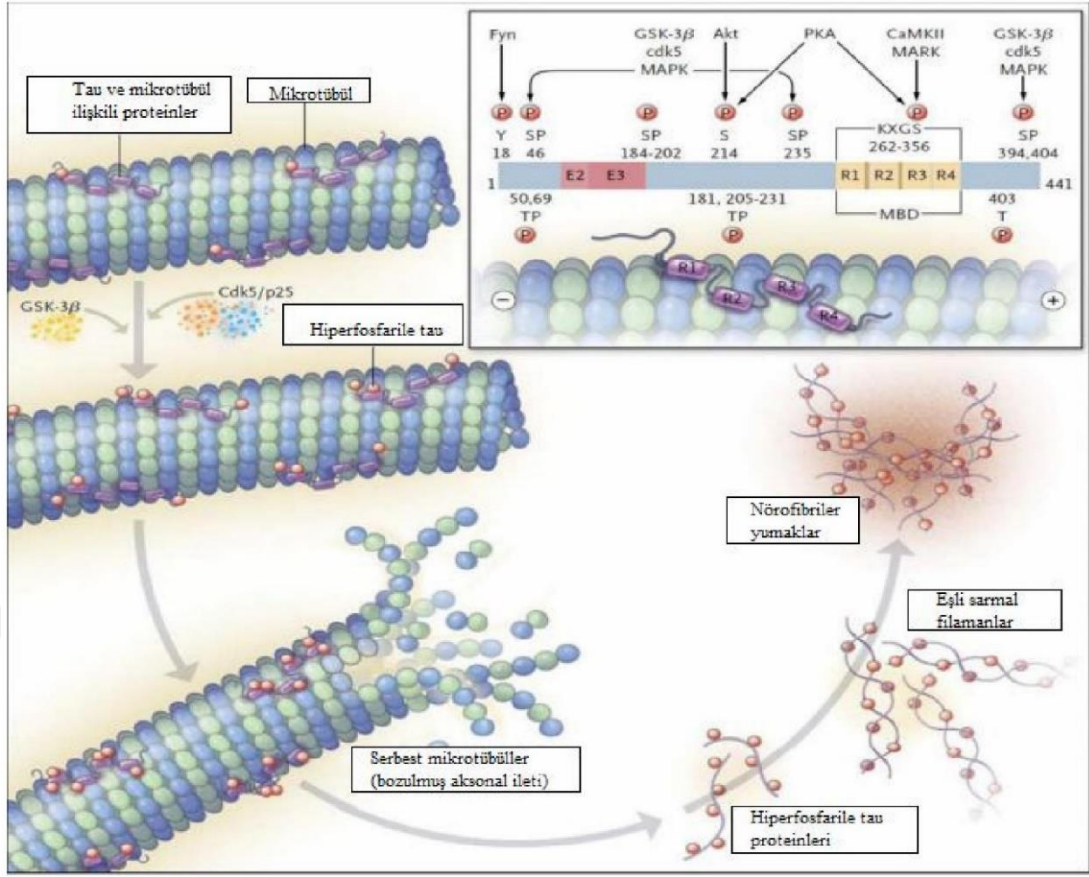
unsur, AB depolanmasıdır. Bu depolanma nöral hasar, nöral hücrelerin ölümü ve sonunda da demansa yol açmaktadır (Reitz 2012).

APP, bir hücre membran proteinidir ve 21. kromozomda kodlanmaktadır (Bayer ve ark. 1999). APP; gama, alfa ve beta sekretazlar tarafından yürütülen post-translasyonel modifikasyon geçirmektedir (Blennow ve ark. 2006). APP'nin amiloid ucundan kesen Alfa-sekretaz, beta- amiloid yapımında görevli değildir. APP'den beta-amiloidin N-terminal ucunu serbestleştirme görevi Beta-sekretaz; APP'nin transmembran bölgesindeki C-terminal ucunu serbestleştirme görevi ise gama-sekretazındır. Kesim işleminin ardından AB40 ve AB42 parçaları kalmaktadır. C-terminal uçlarında bulunan iki aminoasit ise bu bu amiloidojen peptidlerin arasındaki farktır (Shu 2009).

Çözünür AB izoformlarında yapısal değişikliklere yol açan AB42, bunların yanlış katlanmasına yol açmaktadır (Walsh ve Selkoe 2004). Diffüz plak yapımı ve AB depolanması reaktif astrositoz, sitokin salınımı, lokal mikroglial aktivasyon ve multi-protein enflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (Şekil 2. 26, Henry ve ark. 2010). Bunun yanında AH'de nöronal hücre gövdesi, dendrit ve aksonla alakalı yaygın serebral atrofi, nöron kaybı ve sinaps kaybı gibi yapısal ve biyokimyasal değişiklikler görülmektedir (Sagar ve Barage Kailas 2015).

Tau proteini, mikrotübül bağlanması görevine sahip bir proteindir. NFY ise baskın olarak hiperfosforile tau proteininden meydana gelen intranöral sitoplazmik inklüzyonlardır (Sagar ve Barage Kailas 2015). Tau proteini, hiperfosforilasyon ile bozulan bir yapıya sahiptir. Mikrotübüller, bu nedenle görev yapamamakta ve hücre işlevleri bozularak, hücre ölümüne kadar gitmektedir (Emre ve ark. 2012). NFY yapımında nörofilaman ve ubikuitin proteinlerinin katkısı azdır. Anormal agregasyon gösteren NFY, erken dönemlerde transenthorial dağılımda başlamakta, daha sonra neokorteks, amigdala ve hippocampus yayılmakta, bu patolojik değişikliklerin bölgesel seçiciliğini kanıtlamaktadır (Braak ve ark. 1999). NFY yapımı ayrıca hafıza kaybıyla da ilişkilidir (Hyman ve ark. 1984).





**Şekil 2. 27:** Tau proteininin fosforilasyon bölgesi ile mikrotübüldeki bağlanma yerinin yapısı: Tau proteininin glikojen sentaz kinaz 3B (GSK-3B), siklin-bağımlı kinaz (cdk5) tarafından hiperfosforilasyonunun mikrotübüllerin serbestleşmesi ve sonrasında tau proteininin ayrılarak ikili sarmal filamanlar şeklinde agregasyonu ile sonuçlanması (Henry ve ark. 2010).

Hardy ve arkadaşları tarafından 1991 senesinde, Ailesel Alzheimer Hastalığı (AAH) bulunan nadir durumların hatalı APP mutasyonu nedeniyle ortaya çıktığı görülmüştür. Daha sonradan diğer AH ailelerinde de çeşitli APP mutasyonunun olduğu tespit edilmiştir ancak ilk mutasyon, en sık görülenidir. Bu mutasyonları EBAH'a yol açan mutasyonlar ve AH olmadan ya da AH ile beraber gelişen serebral amiloidoza yol açan mutasyonlar şeklinde ikiye ayırmak mümkündür. EBAH'a yol açan mutasyonlar transmembrandaki gama-sekretazın kesim alanında kümelenmekteyken; serebral amiloidoza yol açan mutasyonlarsa APP'nin beta-amiloid bölgesinde kümelenmektedir (Shu 2009).

Beyindeki doku kayıpları, AH'nin en belirgin bulguları arasındadır. Senil plak ve nörofibril yumak oluşumları, hastalık patolojisinin en önemli unsurlarıdır. Klinik semptomlar görülmeden önce bu unsurlar beyinde birikmekte, bu patolojiyle alakalı olarak da serebral atrofi oluşmaktadır (De Jong ve ark. 2008). Doku kayıpları, en fazla medial temporal lobda oluşmaktadır. Limbik sistemdeki kayıplar öncelikle entorhinal kortekste başlamaktadır (Braak ve ark. 1993; Devenand ve ark. 2007; Hyman ve ark. 1984). Bu etkinin yanında hippocampusun yapısında gerçekleşen değişimlerden bahsetmek de mümkündür. Bazı çalışmalarda AH patolojisinin talamus, amigdala ve nadir de olsa putamen yapılarının üstündeki yayılışları vurgulanmaktadır (Fox ve Freeborough 1997; Jack ve ark. 2004; Smith ve ark. 2002; Wang ve Doddrell 2002). Çalışmaların pek çoğuna göre doku kayıpları sürekli ilerlemektedir. Bu kayıpların daha kısa sürede ve kolaylıkla anlaşılması için ventriküler hacim hesaplaması yapılmalıdır (Bradley ve ark. 2002; Fleisher ve ark. 2008; Giesel ve ark. 2006; Sabuncu ve ark. 2011; Silbert ve ark. 2003; Wang ve ark. 2002). AH'li hastalarda doku kayıpları nedeniyle ortaya çıkan morfometrik değişimleri gözlemek için pratik yollar bulmak, hastalığın patolojisini takip etme konusunda belirleyicidir (Bejanin ve ark. 2017; Mizuno ve ark. 2000).

AH'nin patolojik süreci, serebral dokuda ortaya çıkan morfolojik değişimden seneler önce başlamaktadır. Otopsi sonucunda ortaya çıkan en belirgin patolojik bulgular; nörofibriler yumaklar, amiloid plaklar, sinaps ve nöron kaybıdır. Bu bulgularla alakalı olarak beyinde doku kaybı yaşanmaktadır (Donnelly ve ark. 2007; Takahashi ve ark. 2017). Bu kayıpları gözlerken ventriculus lateralislerde yaşanan değişimlerden yararlanmak, güvenilirlik ve zaman verimi açısından faydalıdır (Nestor ve ark. 2008). AH patolojisiyle ilişkili en önemli iki sebep, hücre dışı amiloid plaklar ve hücre içi nörofibriler yumak agregatlarıdır (Elmacı 2012).

#### **2.4.4.1. Amiloid Plaklar**

21. kromozomda kodlanan APP'nin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Bu protein enzimler tarafından hatalı bir şekilde kesildiği zaman, amiloid plaklar ortaya çıkmaktadır ve bu plaklar, AH'de önemli bir unsurdur. 21. kromozom trizomisine sahip Down sendromlularda da bu protein fazla kodlandığı zaman erken yaşta AH patolojisi olabilmektedir (Erkol 2009; Fitzgerald 2012).

#### **2.4.4.2. Tau Proteinleri**

Mikrotübüllerin yerleşimi ve morfolojisinin korunmasında etkili olan Tau proteinleri, AH'yi etkileyen bir başka unsurdur. Tau proteinleri birbirine bağlanıp mikrotübül iskeleti oluşturmadığı zaman, AH patolojisine ortam hazırlanmaktadır. Nörofibriler yumak oluşumunun temel nedeni, proteinlerin oluşturduğu çift sarmal yapılar ve birbirine sarılı hiperfosforilizasyondur ancak hiperfosforilizasyonun ne zaman oluştuğuna dair henüz bir bilgi yoktur (Erkol 2009).

AH üzerinde etkiye sahip patolojik faktörler, doku kayıplarının sonucunu veya sebebini oluşturmaktadır. Pek çok çalışmaya göre doku kaybı en fazla medial temporal lobda görülmektedir. Doku kayıplarıyla bağlantılı bir şekilde hastalık evresini belirlemede ventriculus lateralislerde görülen morfometrik değişimlerden yararlanmak, klinik kullanım açısından faydalıdır (Nestor ve ark. 2008).

#### **2.4.5. Tanı Kriterleri**

AH'nin klinik tanısı için yayımlanan ve günümüzde sıkça kullanılan NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (Tablo 2. 10, McKhann ve ark. 1984) ve DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) (Tablo 2. 11, APA 2013) kriterleri, AH tanısı için şu koşulların oluşması gerektiğini belirtmektedir.

**Tablo 2. 10:** NINCDS-ADRDA alzheimer hastalığının klinik tanı kriterleri.

---

**I. Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:**

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
- İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma;
- Bilinç bozukluğu yok;
- Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyine ait başka bir hastalık yok.

**II. Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:**

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma;
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);
- Laboratuarda:

Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,

EEG'nin normal olması ya da yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

**III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:**

- Hastalığın seyrinde platolar;
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- Yaş için normal BT.

**IV. Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:**

- İnme tarzında ani başlangıç;
- Hemiparezi, duyuşsal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
- Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

**V. Mümkün Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:**

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyrinde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;
- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

**VI. Kesin Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır:**

- Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri;
  - Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.
-

**Tablo 2. 11:** DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition)'e göre alzheimer 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.)
- 

#### **2.4.5.1. Standardize Mini Mental Test (SMMT)**

Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilen Mini Mental Testi (MMT), kognitif bozukların taranması ve saptanması sürecinde, hastalığı ve tedaviyi takip etmede pratik ve uygulaması kolay bir test olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kognitif yetilerinde kaybı olan hasta ile kaybı olmayan hastayı birbirinden ayırt etmede testin güvenilirlik ve geçerliliğinin yüksek olduğu görülmüştür. SMMT kognitif fonksiyonları; oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan (adlandırma, tekrarlama, okuma, komut yerine getirme, yazma ve yapılandırma) alanlarını içeren beş farklı değerlendirme bölümünü ve toplam 11 maddeyi içermektedir. Testten alınabilecek maksimum puan 30'dur. Testin puan dağılımında her bir doğru yanıt için bir puan verilmektedir. 30 puanın dağılımı şöyledir: zaman ve mekan oryantasyondan 10 puan, bellekten 6, dikkat bölümünden 5, dil bölümünden 8 ve görsel-mekansal işlevler bölümünden 1 puan alınabilmektedir (Folstein 1975)

Türkiye’de Güngen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan SMMT’in geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında ölçeğin eşik değerinin 23/24 olduğu, bu değer 0.91 duyarlık, 0.95 özgüllükte olduğu ve testin farklı uygulayıcılar arası güvenilirliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Pearson katsayısı: 0.99, Kappa: 0.92). Eşik değer baz alındığında 24 - 30 arası puanlar normal sınırlar olarak kabul edilir (Güngen 2002).

Alzheimer hastalığının değerlendirilmesinde testin kesme puanı ve hastalık şiddetini ele alan bir çalışmada SMMT ile klinik demans oranı karşılaştırılmıştır. Burada klinik demans oranının (0=demans yok, 0.5=sorgulanabilir, 1.0= hafif, 2.0=orta ve 3.0=şiddetli) SMMT’in kesme puanları ile eşleştiği gösterilmiştir (SMMT; 30=demans yok, 29–26=sorgulanabilir, 25–21=hafif, 20–11=orta ve 10–0=şiddetli). Test puanlarının yorumlanmasında anlaşma düzeyi anlamında bu puan aralıkları standart kural olarak ele alınmıştır (Pernecky 2006; Chapman 2016).

Keskinoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, SMMT’in eğitilmiş ve eğitimsiz kişiler için olan versiyonları yeniden düzenlenmiştir. Eğitilmiş kişiler için kesim değeri 22/23, en yüksek duyarlılık %90.9, özgüllüğü %97; eğitimsiz kişiler için kesim değeri 18/19 en yüksek duyarlılık % 82.7, özgüllüğü % 92.3, pozitif olabilirliği 10.74, negatif olabilirliği 0.19 olarak saptamışlardır. Demans için SMMT 23/24 puanları sınır puan kabul edilmekte, SMMT skorunun 18–23 puan arası hafif evre, 10–17 puan arası orta evre ve 10 puan ve daha az ise ciddi demans olarak değerlendirilmektedir (Keskinoğlu 2009).

Alzheimer ve diğer demanslar için Mini Mental durum değerlendirmesini ele alan bir derleme çalışmasında bilişsel bozukların değerlendirilmesini ele alan birçok çalışma derlenmiştir. Genel olarak orta düzey bilişsel bozukların demansa dönüşüm için, SMMT puanlarının duyarlılığı % 23 ila % 76 arasında, özgüllüğü % 40 ila % 94 arasında değişmektedir. Orta düzey bilişsel bozukların Alzheimer hastalığına dönüşümünü değerlendirme de SMMT’in puanlarının duyarlılığı % 27 ila % 89 ve özgüllüğü % 32 ila % 90 arasında değişmektedir (Arevalo-Rodriguez 2015).

#### **2.4.6. Klinik Belirtiler**

İnsanlar, zihinsel özelliklerini yaşlılık dönemlerinde de korumalı; gençken ne kadar hatırlayabiliyorsa, düşünebiliyorsa ve yolunu bulabiliyorsa, yaşlılıkta da benzer

performans gösterebilmelidir. Yaşlılık döneminde becerilerini yitirme, unutkanlık ve kafa karışıklığı normal durumlar değil; ciddi hastalıkların sonucu veya belirtisidir. İleri yaşlarda görülmeye başlayan ve gittikçe artan unutkanlıkta birçok hastalığın belirtisi olabilmektedir. Özellikle hormon ve vitamin bozuklukları, beyin tümörü, depresyon ile demans hastalıkları sayılabilmektedir. Alzheimer, demans hastalıkları arasında en fazla görülen çeşiddir (Kulaksızoğlu ve Yücel 2009).

Hastalık daha çok 60-70'li yaşlarda başlamakta, belirtileri sinsi bir şekilde ilerlemektedir. Genelde unutkanlık durumu ilk yakınmalar şeklinde kendisini göstermekte, diğer kognitif alanlara da gittikçe ilerlemektedir. Hastalık, erken evrelerindeyken selim unutkanlık olarak sanılabilmekte, AH'yi tanılamak zor olabilmektedir. Hastalığın ilerlemesine göre bireyin düşünme ve duygu şekillerinde farklılaşma, önceki bağımsız yaşama ve işlevsellik kapasitesi düşmekte, bu durum dikkat çekmektedir. Kişi, çeşitli becerilerini kaybetmesi yüzünden yemeği ocağın üzerinde unutabilmekte, yakın bir arkadaşının ismini hatırlamada ve iletişim kurmada zorlanabilmekte, mekanı ve zamanı anlama yeteneğinde görülen kayıpla günlük olayların takibinde başarısız olabilmekte, karar verme konusunda zorlanabilmekte, soyut düşünme yeteneğinde kayıplar yaşamaya başladıktan sonra deyim ve atasözlerini açıklayamamakta, normalde sakın ve sessiz olan kişi küfretme ve bağırma gibi davranışlar gösterebilmekte, kişilik değişiklikleri yaşayabilmekte, ilgisiz, huzursuz, sinirli ve şüpheli bir insan haline gelebilmektedir (Kulaksızoğlu ve Yücel 2009).

#### **2.4.6.1. Kognitif Belirtiler**

Bilgiyi kaybetme probleminin ardından erken kognitif bozulmalar ortaya çıkmaktadır (Kupfer ve Horner 2008). Hippocampus ile alakalı olan epizodik bellek kaybı, belirtilerin başlıca özelliğidir ve hastalar öğrenme yeteneğini kaybetmektedir. İlk dönemde birey, bir yere neden gittiğini unutma, tekrar tekrar aynı soruları sorma veya bir eşyayı nereye koyduğunu hatırlamama gibi durumlardan yakınmakta ya da bireyin yakınları bu durumu gözlemlemektedir. Hasta, sistemli hatırlamada problem yaşamaktadır. Kendisine seçenek veya ipuçları verildiği zaman daha kolay hatırlamaktadır. Ancak zaman içerisinde bu geri çağırma da etkilenmektedir. İlk dönemde emosyonel yükü fazla olan ve erken yaşantılarla ilgili olaylar hatırlanmakta;

ilerleyen dönemlerde uzun dönem bellek ve semantik bellekte de bozulma yaşanmaktadır (Işık ve ark. 2008).

Hastanın zaman ve yer yönelimi, hastalığın seyrine göre ilerlemekte ve etkilenmektedir. Bellek açısından yönelimin önemi büyüktür fakat yönelim bozukluğunun şiddeti, bilinç düzeyinin şiddetini etkilememektedir (Sadock ve Sadock 2007). Hasta, mekânsal ve görsel işlevlerde bozulmalar yaşamaya başlamaktadır. Üçüncü boyutun anlaşılması konusunda problemler yaşanmakta; ilk olarak yabancı yerler, daha sonra bildiği yerlerde kaybolma, en son da evdeki odaları karıştırma şeklinde görülmektedir (Gürvit 2004).

**Afazi:** AH'li bireylerde sıkça görülen afazi, erken dönemde dil bozukluğu, kelime bulmada zorlanma, adlandırmada zorlanma şeklinde başlamaktadır (Kupfer ve Horner 2008). Zaman içerisinde AH'de sıkça görülen, anlama bozukluğunu da içeren akıcı bir afazi veya Primer Progresif Afazide (PPA) sıkça görülen ve gramer yapısını bozan tutuk bir afazi haline gelebilmektedir (Gürvit 2004). Genelde ifade etme ve tekrarlama problemleri şeklinde görülmekte, hastalığın seyrine göre mutizme kadar ilerleyebilmektedir (Kupfer ve Horner 2008).

**Apraksi:** Sol parietal lob disfonksiyonuyla ilişkili olan apraksi, sağlam bir motor sistemi olmasına rağmen, bireyin motor fonksiyonlarını gerçekleştirememesidir. Bu fonksiyonlar genelde sonradan öğrenilmiş, motor beceri gerektiren ve pratik olarak yapılan hareketlerdir. Bu hastalar telefon ve bilgisayar gibi aletler kullanma, düğmelerini ilikleme, traş olma, saç tarama gibi hareketlerde zorlanmaktadır. Erken dönemde, hastanın yeni öğrendiği veya teknik bilgi gerektiren becerileri bozulmaktadır. İlerleyen dönemlerde hasta çatal kaşıkla yemek yiyemez, giysilerini belirli bir sırada giyemez hale gelebilmektedir (Işık ve ark. 2008).

**Agnozi:** Bireyin duyuşal sistemi sağlam olmasına karşın, yüzleri ve nesnelere tanıyamaması durumudur. Hasta, bir nesnenin diğer nesnelere göre pozisyonunu belirlemede zorlanmaktadır (Gürvit 2004). AH'li bireylerdeki en temel özelliklerde bir tanesi yürütücü işlevlerin bozulmasıdır. Bu bozukluklar yüzünden hastalar, zihinsel esnekliği kaybedebilmektedir. Soyut kavramları anlama ve kullanma becerisi bozulan hasta, sürekli somut düşünme eğilimine sahiptir. Ayrıca yargılama, karar verme, mantıklı çıkarımlarda bulunma ve problem çözme yetileri de belirgin bir şekilde



bozulmaktadır. Kendi hastalığıyla ilgili içgörüsü bozulan birey, ilaçlarını kullanmayı ve hastalığını reddedebilmektedir. Gündelik mesleki ve mali problemleri çözmeye konusunda yetersiz kalan hasta, toplumsal ve bireysel problemler üzerine akıl yürütmekte zorlanmakta, sosyal ilişkiler ve kurallar konusunda problem yaşayabilmektedir. Hastanın dili kaba olabilmekte, dürtü kontrolü azalabilmekte, uygunsuz şakalar yapabilmekte, genel hijyen ve görünümünü ihmal edebilmektedir (Gürvit 2004; Sadock ve Sadock 2007).

#### **2.4.6.2. Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA)**

Günlük yaşam aktivitelerinde bozulmanın en önemli sebebi kognitif bozukluklar, psikolojik ve davranışsal semptomlardır. Hastalığın ilerlemesi nedeniyle motor bozukluklar da eklenmektedir. Bunun yanında duyuusal bozukluklar, metabolik bozukluklar, hipotiroidizm, malnutrisyon, anemi, vücut kitle indeksinin artması veya azalması, sigara, evlilik durumu, negatif sosyal davranış, bağımlılığın pekişmesi gibi durumlar da günlük yaşam aktivitelerinin bozulmasına yol açmaktadır (Barberger-Gateau ve ark. 2002; Stuck 1999; Stern ve ark. 1990; Desai ve ark. 2004).

Günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental günlük yaşam aktiviteleri (EGYA) ve temel günlük yaşam aktiviteleri (TGYA) şeklinde ikiye ayrılmaktadır. EGYA alışveriş, yemek hazırlama, araba sürme, telefon kullanma, para idaresi gibi karmaşık beceriler; TGYA ise gezinme, yeme, tuvalet, banyo, giyinme gibi kendine bakım becerilerinden oluşmaktadır (Desai ve ark. 2004). AH'de sorunlar ilk olarak EGYA'da, daha sonra da TGYA'da görülmektedir. İlerleyen dönemlerde hasta neredeyse tamamen bakıcısına bağımlı hale gelmektedir (Desai ve ark. 2004).

#### **2.4.6.3. Motor Bozukluklar**

Motor bozukluklara örnek olarak yutma ve konuşma bozukluğu, tremor, hareketlerde yavaşlama, dengesizlik, düşme, istemeden hızlanma, donma, dişli çark belirtisi, yürüyüş bozukluğu sayılabilir (Gürvit 2004).

#### 2.4.6.4. Davranışsal Belirtiler

##### 2.4.6.4.1. Kişilik Değişiklikleri

Erken evrelerden itibaren AH'li bireylerin neredeyse hepsinde kişilik değişiklikleri yaşanmaktadır. Bir çalışmaya göre erken evre demansı olan hastaların %71'inde kişilik değişikliği görülmektedir (Rubin ve ark. 1987). Tanı koyulmadan önce dahi başlayabilen bu değişiklikler, hastalığın ilerlemesiyle belirginleşmektedir. Eleştiricilik, uyumsuzluk, şüphecilik, irritabilite, mantıksızlık, impulsivite, disinhibisyon, aldırılmazlık ve apati, kişilik değişiklikleri özellikleri arasındadır (Feldman ve ark. 2008). Hastanın kişiliğindeki değişiklikler en fazla yakınları rahatsız etmektedir. Paranoid hezeyanlara sahip hastalar, yakınlarına düşmanca davranabilmektedir. Kişilik değişiklikleri yüzünden hem hastaya bakan kişinin yükü artmakta hem de hastanın tedavi ekibi ve yakınlarıyla işbirliği kurması zorlaşmaktadır (Yacı 2011).

Hastalar içe dönük bir hale gelebilmekte, başkalarının kendisiyle ilgili davranışlarına ya da kendi davranışlarının başka insanlar üzerindeki etkisine karşı ilgisizleşebilmektedir. Bu durumun depresyondan ayırt edilmesi zordur fakat duygusal rahatsızlık ya da bilinç bozukluğu olmadan, hedefe yönelik davranışlarda bulunma yeteneğinde eksiklik ya da motivasyonda azalmayla karakterize olan durum apatidir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde görülen apatinin başlıca belirtileri sevgi ifadesinde, karar verme yeteneğinde ve duygusal ifadede azalma, pasif davranış, girişkenlikte azalma ve içe kapanmadır. Bir çalışmaya göre ise erken evre demanslı hastalarının %90 oranında apati göstermektedir (Rubin ve ark. 1987).

Aslında apatisi olan pek çok AH'li bireyin depresyon yaşadığı düşünülmektedir çünkü her iki durumda da kendi kendine başlatılan aktivitelerde azalma ve anhedioniyile ilişki içerisindedir fakat bu düşünce yanlıştır (Wright ve ark. 2004; Cummings ve Back 1998). Apatisi olan birey spontanite örnekleri daha az sergilemektedir. Hasta çevresinde olup bitenlerle ilgilenmemekte, kendisine yönelinmediği zaman konuşmamakta, kendiliğinden herhangi bir talepte bulunmamakta, inisiyatif gösterememektedir (Kulaksızoğlu 1999).

Nörogörüntüleme çalışmalarına göre apatinin varlığı ve şiddetiyle ilişkili durumlar arasında bilateral putamen, subkortikal çekirdekler ve sol kaudat çekirdekte

azalmış gri madde yoğunluğu bulunmaktadır. Bazı çalışmalara göre ise bilateral Anterior Singulat Korteks (ACC) ve her iki hemisferin orbitofrontal ve inferior frontal bölgeleriyle ilişkilidir (Rosen ve ark. 2005; Craig ve ark. 1996; Migneco ve ark. 2001; Bruen ve ark. 2008). Hedefe yönelik aktiviteler için tetikleyici olma ve motivasyon sağlama, ACC'nin temel fonksiyonlardır. Bu bölgeyle alakalı yaşanan herhangi bir problem, çeşitli derecelerde kognitif ve davranışsal durgunluğa yol açmaktadır. apati ayrıca işlev bozukluğu veya frontal bölgelerin atrofisiyle de ilişkilidir. Bu bölgeler sosyal kognisyon ve yürütücü işlevlerle ilişkilidir (Blackwood ve ark. 2000). Sol dorsal striatum, apatiyle ilişkisi olan bir başka bölgedir (Bruen ve ark. 2008). Frontostriatal ağın işleyişi için önemli olan unsur kaudat başıdır. Bu ağ stratejik düşünme, set değiştirme ve planlama gibi işlevleri gerçekleştirme görevine sahiptir (Mesulam 2000).

Hastalığın erken evrelerinden itibaren apati, ACC'nin de dahil olduğu limbik sistem bileşenlerinde, ventral prefrontal alanlarda ve dorsal striatumda işleyiş bozukluğu ve atrofiyle ilişkilidir. Bu durum bireyin çeşitli yürütücü işlev bozukluklarını, sosyal kognisyondaki problemleri ve motivasyon eksikliğini açıklamaktadır (Mesulam 2000; Rosen ve ark. 2005; Craig ve ark. 1996; Migneco ve ark. 2001; Blackwood ve ark. 2000).

#### **2.4.6.4.2. Disinhibisyon**

AH'de daha az sıklıkta görülen disinhibisyon, sosyal anlamda uygunsuz olan ve sosyal konum ile bağdaşmayan çocuksuluk, şakacılık, alışılmadık girişkenlik ya da rahat davranışlarla kendisini göstermektedir (Devanand ve ark. 1997). Bazı hastalar, uygunsuz seksüel davranışlarda bulunabilmektedir. Uygunsuz zaman ve yerlerde engellenemeyecek şekilde mastürbasyon yapması nedeniyle hastanın yakınları utanmakta, sinirlenmekte ve bu davranışları hastalık nedeniyle yapmadığına inanmaya başlamaktadırlar. Bir çalışmaya göre bu durumun görülme oranı %7'dir ve bakıcıların en çok zorlandığı, toplumdan uzaklaşmalarına yol açan semptomlardan bir tanesidir (Kumar ve ark. 1988).

#### **2.4.6.4.3. Ajitasyon, Agresyon ve Anormal Motor Davranış**

AH'nin en fazla problem çıkaran ve en sık görülen davranışsal bulguları agresyon ve ajitasyondur (Mega ve ark. 2000; Reisberg ve ark. 1987). Sözel ve fiziksel

agresyonun dışında evi terk etme girişimleri, gece yürüme, aşırı aktivite, amaçsızca evin etrafında dolaşma, gezinme, bakıcıyı takip etme, bakıcıyı arama ve psikomotor huzursuzluk gibi anormal motor davranışlar da görülmektedir (Yacı 2011; Mega ve ark. 2000). Anormal motor davranışlar (AMD) agresyon ve ajitasyon hastaların %12-70'inde görülebilmektedir (Mega ve ark. 2000; Reisberg ve ark. 1987; Chemerinski ve ark. 1998).

Fiziksel agresyon birkaç şekilde görülebilmektedir. Psikotik bir algı sonucunda ya da impulsif şekilde karşısındakine zarar vermeyi amaçlayan saldırı olarak yaşanabilmektedir. Bazı özel vakalarda yüksek sesle bağırma, sosyal izolasyona tepkisel bir yanıt veya depresyonun alışılmadık bir belirtisi şeklinde kabul edilebilmektedir (Kulaksızoğlu 1999). Bir çalışmaya göre zayıf sosyal ilişkilere sahip hastalarda sözel ve fiziksel agresyon daha fazla görülmektedir. Fiziksel agresyon erkeklerde daha sık görülmektedir ve ciddi bir kognitif yıkımla ilgilidir. Sözel agresyon ise özellikle depresyonda olan kadınlarda daha fazla görülmekte, depresyon ve çeşitli sağlık problemleriyle ilişkili olmaktadır. Hastalar, orta ve hafif derece kognitif yıkım göstermektedir (Cohen-Mansfield ve ark. 1989).

Ajitasyon ise bakıcı yükü, bilişsel bozulmanın hızı, prognoz, günlük yaşam aktiviteleri ve bilişsel durumla negatif bir korelasyona sahiptir (Teri ve ark. 1990; Hamel ve ark. 1990). Nörogörüntüleme çalışmalarına göre ajitasyon, bilateral ACC ve sol insuladaki atrofinin şiddetiyle ilgilidir (Bruen ve ark. 2008). İnsula, beden temsili ve temel duyguları anlama aşamasında, duygularla alakalı duyuusal deneyimlerin anlaşılabilmesi için hem duyuusal hem de diğer bilgileri işlemlemektedir (Damasio 1996). Hastaların çeşitli somatik yakınmaları ifade edememesi ve tanımaması yüzünden abartılı tepki ve davranışlar ve sebepsiz ajitasyon, normal yardım arama ve yakınma davranışlarının yerine geçmektedir (Bruen ve ark. 2008). AMD ve ajitasyon, orbitofrontal kortekste (OFC) artmış NFY'ler ile ilişkilidir (Tekin ve ark. 2001a). Bir başka çalışmada ise ajitasyon ve OFC ile AMD'de doku kaybı arasında bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılamamıştır (Bruen ve ark. 2008). AMD ve apati gibi bulgular, frontal kortikal işlev bozukluğuyla ilişkilidir.

#### **2.4.6.4.4. Uyku ve Gece Davranışında Değişiklikler**

Uyku ve uykuyla alakalı davranış problemlerine AH'de sıkça rastlanmaktadır. Bu uyku problemlerinin sebebi tam olarak bilinmemektedir ancak hipotalamus, beyin sapı, anksiyete, mod bozuklukları, ilaçlar, çevreden gelen uyarılara daha az yanıt verme, daha az ışığa maruz kalma gibi durumlar uyku bozukluklarını tetikleyebilmektedir (Kulaksızoğlu 1999).

Bir çalışmaya göre AH'de %45 oranlarında uykuya dalmada zorlanma, gece sık uyanma, insomnia görülmektedir. Yavaş dalga uykusu azalmakta, gece uyanmaların süresi ve sıklığı artmaktadır. Normal diurnal yaşam ritmi bozulan bu hastalarda insomnianın yanında aşırı gündüz uyuklaması da görülmektedir (Swearer ve ark. 1988). Bir başka çalışmaya göre ise diurnal ritim bozukluğu %25 oranındadır. Bu bozukluğun sebebi fiziksel egzersizin yetersiz olması, sosyal içe çekilme ve gündüz uyaranlarda azalma olmasıdır (Reisberg ve ark. 1987) .

#### **2.4.6.4.5. Yeme Davranışında Değişiklikler**

AH'de yeme davranışlarının değişmesi sık görülen bir durumdur. Hastalığın orta evrelerinden itibaren diyet değişiklikleri, iştahta artma veya azalma görülmektedir. Çalışmaların bazılarında iştahta azalma ya da artışın %74 oranında gerçekleştiği belirtilirken (Merriam ve ark. 1988), bazı çalışmalarda ise yeme davranışı değişikliğinin %60 oranlarında olduğu ifade edilmektedir (Rabins ve ark. 1982). Genelde hastalık ilerledikçe yemeğe olan ilgi azalmakta, kilo kaybı belirgin hale gelmekte (Kulaksızoğlu 1999), hatta bazı insanlar için yemek yeme eylemi büyük bir sorun olabilmektedir. Hasta yemeği reddedebilmekte, geri püskürtmekte ya da ağzında tutup yutmamaktadır (Feldman ve ark. 2008). Bunun yanında hiperfaji, hastanın şekere düşkün hale gelmesi, oburlaşması ve ağız tadının değişmesiyle başlamaktadır. Kendi feçesi veya çay poşeti gibi absürt nesnelere dahi ağzına atacak seviyeye gelebilmektedir (Vitiello ve Prinz 1990).

#### **2.4.6.5. Duygudurum Bozuklukları**

Depresyon, sık görülebilen bir duygudurum bozukluğudur ve motivasyonel yönlerinin sorgulanması gerekmektedir. Çok çabuk sıkılma, devamlı yer değiştirme, yerinde duramama, huzursuzluk ya da anksiyete şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Mani

ise klasik tablosundan ziyade uygunsuz öfke ya da neşe, saldırganlık, grandiozite, duygudurum dalgalanmaları şeklinde görülebilmektedir (Şahin 2009).

#### **2.4.6.5.1. Depresyon**

Depresyonun AH'de görülme sıklığı %0-87 arasında değişmektedir fakat pek çok çalışmada bu aralık %40-50 arasında gösterilmektedir (Reisberg 1987). Demans görülmeyen yaşlılardaki depresyon oranıysa yaklaşık %15'tir. Demansın erken dönemlerinde daha fazla görülen depresyon, kendisini genelde hafif vejeratif belirtiler, ağlama ve üzüntü şeklinde göstermektedir. Hasta unutkanlığını fark ettiği, iş, aile ve sosyal yaşantısında yetersiz kaldığı zaman depresyon ağırlaşmaktadır. Orta evrelere gelindiği zaman depresyon; sosyal içe çekilme, çoğul fiziksel şikayetler, ajitasyon ve duygusal labilite gibi pek çok durumu etkileyebilmektedir. Hastadan ziyade, yakınları depresyon belirtilerinden şikayetçidir. AH'de ağır depresyon tablosu daha az görülmekte ancak depresif belirtilerle sık sık karşılaşmaktadır (Irkeç 1999; Mendez ve ark. 1990).

Bir çalışmaya göre AH'de depresif belirtiler %20-40 arasında görülebilmektedir. Ancak AH'de mod değişiklikleri, üzüntüyü ve ağlama durumları, hastanın dikkatini dağıtarak azaltabilmektedir. Hastada depresyon olmadan da istek ve ilgi kaybı, uyku bozuklukları, kilo kaybı gibi belirtiler görülebilmektedir. AH'de intihar durumu nadiren yaşanmaktadır (Irkeç 1999; Mendez ve ark. 1990; Cummings 1996).

Depresyon oluşumunda tanımlanmış olan risk faktörleri; gündelik aktivitelerde kendisine yetememe, bilişsel bozukluk, sosyo-ekonomik durumun kötü olması, sosyal destek azlığı, yalnız yaşıyor olmak, dul olmak, kadın olmak gibi koşullardır. Yaşlanmayla beraber dopamin, noradrenalin, serotonin ve GABA'nın beyin konsantrasyonunda azalma yaşanması, yaşlı insanları depresyona yatkın hale getirmektedir (Tamam ve Öner 2001). Gidişatı etkileyen pozitif şartlarsa güçlü aile bağları, hastanın tanıdığı bir çevrede olması, gelir düzeyinin iyi olması, eşi ile birlikte yaşama, bilişsel düzeyin iyi olması, iyi görme, düzenli beslenme, aktif bir sosyal hayat, düzenli sağlık kontrolü, uğraş veya hobilerinin olması ve iyi işlevselliktir (Şahin 2009).

Bir çalışmaya göre depresyon belirtileri, sadece yüksek eğitim düzeyine sahip insanlarda demans ihtimalini ve kognitif gerilemeyi yansıtmaktadır. Bunun yanında depresyon puanlarında yaşanan artışı, demansın erken belirtisi şeklinde değerlendirmek mümkündür (Kennedy ve Scalmati 2001). Demans için güçlü risk unsurlar, erken başlangıçlı ya da on sene ve üzeri bir depresyon öyküsünün varlığıdır (Paterniti ve ark. 2002).

#### **2.4.6.5.2. Diğer Mood Bozuklukları ve Anksiyete Bozuklukları**

%3-17 oranında sıklıkla görülen diğer mood bozukluklarına örnek olarak mani, hipomani, öfori, disforik mod ve irritabilite gösterilebilir (Kulaksızoğlu 1999). Mood bozukluğu sebebiyle katastrofik reaksiyonu ailelerin bildirme oranı %77'dir (Rabins ve ark. 1982). Bu reaksiyonlar aşırı ve ani emosyonel cevaplar ve fiziksel davranışlar olarak görülmektedir. Risk faktörleri olarak ağır kognitif kayıp, ileri yaş ve çeşitli premorbid kişilik özelliklerini göstermek mümkündür. Reaksiyonlar; ısırma, vurma, fiziksel saldırı tehdidi, sözel agresyon ve ani öfke patlaması şeklinde görülebilmektedir. Ani öfke patlamalarıyla depresif görünüm, apati ve anksiyete arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Hezeyanlar, halüsinasyonlar ve yanlış algı, bu reaksiyonlara yol açabilmektedir.

Çeşitli çalışmalarda AH'de saldırgan davranışların %21, öfke patlamaları %51 oranında olduğu ifade edilmiştir (Kulaksızoğlu 1999; Czobor ve Volavka 1996; Swearer ve ark. 1988). Anksiyete ise %40 oranındadır fakat hastaların öznel belirtilerini ifade etmeleri zor olduğu için, insidans net olamamaktadır. Erken evrelerde daha fazla görülen anksiyete; kendini yalnızlık korkusu, seyahat korkusu, karanlıktan korkma, huzursuzluk, uykusuzluk, ajitasyon gibi şekillerde göstermektedir (Mendez ve ark. 1990; Gonzales-Salvador ve ark. 1999).

Godot Sendromu, AH'de görülen anksiyetenin yaygın bir formudur. Hastalar, herhangi bir olay ile alakalı bitmeyen sorular sormakta, hatta aynı soruları tekrarlamaktadır. Bu durumun nedeni, hastanın düşünce kapasitesinin üretkenliğinin azalması ve bellek kayıplarıdır. Bu sendrom, hasta yakınları açısından büyük bir problem kaynağıdır (Czobor ve Volavka 1996).

#### **2.4.6.6. Psikotik Belirtiler**

Psikotik belirtilere AH'de sıkça rastlanmaktadır (Drevets ve Rubin 1989). Psikoz ile AH'deki fonksiyonel ve bilişsel kapasitenin hızla azalması arasında ilişki vardır (Stern ve ark. 1994; Weiner ve ark. 1999). AH'de görülen psikotik belirtiler (Tablo 2. 12, Jeste ve Finkel 2000) halüsinasyonlar, misidentifikasyonlar ve hezeyanlardır fakat bu belirtilerin özellikleri, yapı ve içerik açısından şizofreniden ya da diğer bozukluklardan farklıdır (Terry ve ark. 2001a).

Çalışmalara göre psikotik belirtilerin görülme oranı ortalama %28-38'dir (Cassimjee 2008; Lopez ve ark. 2000; Schreiner ve ark. 2005; Srikanth ve ark. 2005). Belirtilere ayrı ayrı bakıldığı zaman hastaların %30-40'ında persekütuar içerikli veya sistematik olmayan paranoid hezeyanlar ve %20-30'unda ise halüsinasyon olduğu bildirilmektedir (Sadock ve Sadock 2007).

##### **2.4.6.6.1. Hezeyanlar**

AH'de en fazla görülen psikotik semptom, hezeyanlardır ve hastanın doktora gelmesinin en önemli nedenleri arasındadır (Flynn ve ark. 1991). Hezeyanlar, %36 oranında medyan prevanalsına sahiptir (aralık=%9,3-%63) (Ropacki ve Dilip 2005).

En fazla görülen hezeyan türü persekütif hezeyanlardır (%7-%40) (Forstl ve ark. 1993; Deutsch ve ark. 1991). Sık görülen diğer hezeyan türleri; somatik hezeyanlar (%1.3-%3,3) (Kotrla ve ark. 1995), referans hezeyanları (%2-%18.7) (Deutsch ve ark. 1991; Forstl ve ark. 1993), kıskançlık hezeyanları (%1.1- %26) (Deutsch ve ark. 1991; Forstl ve ark. 1993; Forstl ve ark. 1994) ve paranoid hezeyanlardır (%14.5-%46) (Flynn ve ark. 1991). Genelde sistematik ve bizar olmayan hezeyanlar, daha basit ve az detaylı, persekütuar veya paranoid içeriklidir (Jeste ve Finkel 2000).

Sanrılara bakıldığında, hırsızlık yapıldığıyla ilgili sanrı en sık görülenidir. Hasta, gündelik eşyaları nereye koyduğunu hatırlayamamakta; hezeyan çok şiddetliyse, bir hırsızın eve girdiğini ve eşyalarını sakladığını ya da çaldığını düşünmektedir (%50,9) (Paulsen ve ark. 2000). Misidentifikasyon, sık görülen bir başka hezeyan tipidir. Hasta; çocuklarını, annesini ya da karısını kardeşi sanabilmekte ya da hiç tanımamaktadır (Forstl ve ark. 1993). Ayrıca evin kendisine ait olmadığını,



aile üyelerinin yerine başka birisinin geçtiğini veya o kişi olmadığını, televizyonda gördüğü insanların gerçekten evde olduğunu, evde yabancıların bulunduğunu düşünebilmektedir. Buna ek olarak hasta, eşyaları veya insanları yanlış tanımlayabilmekte, aynada kendisini tanımayabilmektedir (Kulaksızoğlu 1999; Öktem 2003; Terry ve ark. 2001a; Jeste ve ark. 1992). Jeste ve Finkel (2000), AH psikozunun diğer psikozlardan ve şizofreniden farklı olduğunu savunmuş ve çeşitli tanı kriterleri geliştirmiştir.

**Tablo 2. 12:** AH'da psikoz kriterleri.

- 
- 1) **Karakteristik belirtiler:** Hezeyan ya da işitsel/görsel halüsinasyonların bulunması
  - 2) **Birincil tanı:** Alzheimer tipi demans tanısının olması
  - 3) **Kronoloji:** Psikotik belirtilerin demansın belirtilerinden sonra ortaya çıkması
  - 4) **Süre ve şiddet:** 1 ay ya da daha fazla süredir; en azından aralıklı olarak devam eden belirtilerin olması; Psikotik belirtilerin şiddetinin hastanın ya da ailesinin işlevselliğini bozuyor olması
  - 5) Şizofreni ya da herhangi diğer psikotik bozukluklardan biri, tıbbi duruma bağlı bozukluk, ilaç ya da madde etkisi ve ile açıklanamaması
  - 6) **Deliryum:** Belirtiler ortaya çıktığı süreçte hastanın deliryum tablosunda olmaması
- 

Demans hastaları terk edilme hezeyanları yaşayabilmekte, sık sık bir kuruma yatırılacağını ya da terk edileceğini düşünmektedir. Demans ilerledikçe entelektüel fonksiyonlarda azalma olmaktadır ancak hasta, durumuyla ilgili belli bir dereceye kadar iç görüye sahiptir. Yakınlarına yük olduğunu düşünmeye başladığı zaman, hezeyanlar da görülmeye başlamaktadır (Eker 2005).

AH'li hastalarda, nadir de olsa eşinin kendisine sadık olmadığını düşünmektedir (Terry ve ark. 2001a). Bunun yanında, televizyondaki karakterlerin gerçek insanlar olduklarına, evin içerisinde bulduklarına inanabilmekte ya da somatik hezeyan yaşayarak başka hastalıklarının da olduğuna inanabilmektedirler (Eker 2005). Cummings ve arkadaşlarına (1998) göre kolinerjik yetmezlik, hezeyan yaşanmasına neden olmaktadır. Buna örnek olarak da antikolinerjik toksisitesinde görülen psikozlar gösterilmiştir.

Bir çalışmaya göre hezeyanlar, frontal temporal bölgenin işleyişi ile alakalıdır. Orbifrontal ve temporal bölgede görülen anormallikler limbik sistem ile ilişkili olduğu

için persekütuar hezeyanlara; frontal sistemdeki anormallikler de yürütücü işlevler ile ilişki içerisinde olduğu için olaylar ile alakalı hezeyanlara yol açmaktadır (Lai ve ark. 2001). Bir başka çalışmaya göre temporoparietal korteks lezyonları, bilginin limbik sisteme aktarılmasının önüne geçmekte, bu durum da halüsinasyon ve hezeyanlara yol açmaktadır (Mega ve ark. 2000). Sultzer ve arkadaşlarına (2003) göre hezeyanlar, frontal sistem ile alakalıdır fakat çalışmalar, hezeyanların varlığı veya yokluğu değil, içeriklerine göre değerlendirilmelidir. Bir çalışmaya göre hezeyanlar, sağ prefrontal kortekste hipoperfüzyonla ilişkilidir (Staff ve ark. 2000).

Bruen ve arkadaşlarına (2008) göre sağ frontoparietalde; Shanks ve Venneri'ye (2004) göre ise sağ anterior frontalde atrofi vardır. Zihin içeriğini gerçeklikle bağdaştıran bu bölgeler, misidentifikasyon hezeyanlarıyla ilişkilidir. Bruen ve arkadaşları (2008), sol klastrum ile de anlamlı bir ilişkinin olduğunu belirtmiştir. Bu alan, duygusal algı ve kognitif deneyimlerden gelen bilgileri senkronize etmektedir. Bu alanla ilgili yaşanacak herhangi bir patoloji hezeyan veya misidentifikasyona yol açabilmektedir.

#### **2.4.6.6.2. Halüsinasyonlar**

AH hastalarında halüsinasyon, hezeyan kadar sık görülmemektedir ve %18 medyan prevalansına sahiptir (aralık=%4-%41). Halüsinasyon çeşitlerine bakıldığında, görsel halüsinasyonun medyan prevalansı %18,7 (aralık %4-59); işitsel halüsinasyonun prevalansı %9.2 (aralık %1-%29) ve diğer halüsinasyonların prevalansı %4'tür (aralık %0.4-%8) (Ropacki ve Dilip 2005).

AH'de halüsinasyon görülmesi, hastalık seyrinin kötüleşmesi ve kognizyonun hızlı bir şekilde bozulmasıyla ilişkilidir (Cooper ve ark. 1991). Psikotik belirtilerin hepsi orta evrede görülmekte, ilerleyen evrelerde belirtiler kaybolmaktadır fakat bu gerçek bir remisyon değil, yalnızca görünümdür. Bu hastalar, halüsinasyon ve hezeyanlarını ifade edememektedir. Hezeyan oluşabilmesi için bir miktar nöron bütünlüğünün korunması gerekmektedir (Jeste ve ark. 1992).

#### **2.4.7. Klinik Evreleri**

AH öncesi demans evreleri normal yaşlanma, Yaşla İlişkili Bellek Bozukluğu (YİBB), Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) ve demans şeklinde gelişmektedir.

Alzheimer Birliği ve Ulusal Yaşlanma Enstitüsü 2011’de AH’nin tanısı için yeni kriterler oluşturmuş ve 3 AH basamağı tanımlamıştır (Clifford ve Jack 2011; Guy 2011; Marilyn 2011; Reisa 2011). Bu basamaklar;

**1) Preklinik (presemptomatik) AH:** Davranış, düşünce ve bellekteki değişiklikleri klinisyenler veya hastanın kendisi fark etmeden seneler önce, beyinde bulunan çeşitli biyo işaretleyicilerdeki değişikliklere ilişkin kanıtların sonucunda tanımlanan bir basamaktır. Bu basamak üzerinde ilerleyebilmek için yeni çalışmalar gerekmektedir (Reisa 2011).

**2) AH’ye bağlı Hafif Kognitif Bozukluk (HKB):** Düşünce ve bellekte, fark edilmesi mümkün olan hafif değişimler başlamaktadır. Mental durum testi ile bunları saptamak mümkündür fakat bu değişiklikler, bireyin gündelik hayatını etkilememektedir (Marilyn 2011).

**3) AH’ye bağlı demans:** Bu aşamada davranış, düşünme ve bellek bozuklukları nedeniyle bireyin gündelik hayatında bağımsız yaşama yetisi azalmaktadır. Bu evre için hazırlanan rehberde, bütün sebeplerden kaynaklanan demans ve AH için tanı kriterleri tanımlanmış ve güncellenmiştir (Guy 2011).

İlerleyici bir hastalık olan AH’de, tanı koyulduktan sonra 8-10 sene beklenen yaşam uzunluğu bulunmaktadır (Kupfer ve Horner 2008). İlerleyici özelliği yüzünden, klinisyenlere pratikte daha kolay olması için hastalık çeşitli evrelere ayrılmaktadır. Global Bozulma Ölçeği (GBÖ), pratik çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılan evreleme sistemleri arasındadır. AH, bu ölçekte 7 evreye ayrılmaktadır. GBÖ 1 evresi, hiç yakınma ve bulgu görülmeyen normal yaşlılardır. GBÖ 2 evresi YİBB; GBÖ 3 evresi HKB’dir. GBÖ 4-5-6-7 evreleriyse hafif, orta, ağır ve çok ağır evrelerdir (Reisberg ve ark. 1988).

Hughes ve arkadaşlarının (1982) geliştirdiği Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (DKEÖ), AH’li bireylerdeki işlevsel yıkımın değerlendirilmesi amacına sahiptir. Hastaların 4 evreye ayrıldığı bu ölçekte; 0 (hiç yıkım yok), 0,5 (hafif kognitif yetmezlik), 1 (hafif demans), 2 (orta düzeyde demans), 3 (ciddi demans) anlamına gelmektedir. Bunun yanında Kısa Mini Mental Test (KMMT) puanına göre 20-26, 10-19, 0-9 olan hastalar sırasıyla erken veya hafif evre, orta veya ileri evre olarak kabul edilmektedir.

#### 2.4.7.1. Erken Evre (Hafif)

GBÖ 4; DKEÖ-1; KMMT: 26-20: Sinsi başlangıca sahip olan hastalık, doktora gitmeden önceki dönemde belirsiz bir kognitif bozukluk şeklinde senelerce sürmekte, hastalığın ne zaman başladığı kesin olarak bilinmemektedir.

Bellek problemleri, erken evrenin en dikkat çekici belirtisidir. Kısa süreli bilgilerin hafızaya kaydedilmesi konusunda problem yaşanmaktadır. Hasta, yakın geçmişte konuşulanları veya gerçekleşen olayları hatırlayamamakta, eşyaları nereye koyduğunu unutmakta, yeni tanıştığı insanların adlarını unutmakta, tekrar tekrar aynı soruları sormaktadır. Genelde uzun süreli bellek bu aşamada etkilenmemektedir. Unutkanlık seviyesinde artış oldukça, diğer kognitif aktiviteler de bozulma belirtisi göstermektedir. Zaman ve yer problemleri yavaş yavaş kendisini göstermekte, iyi bildiği bir yeri bulmak ya da tarihi söylemek için dahi hasta hatırlatmalara ve yönlendirmelere ihtiyaç duymaktadır. Dil yeteneğinde bozulmalar başlamakta; yazılı ya da oral ifadenin azalması, duraklayarak konuşma, nesnelerin ismini hatırlayamama, kelime bulmada zorlanma gibi şekillerde kendisini göstermektedir. Hasta, düşüncelerini somutlaştırma eğilimine sahiptir. Problem çözme ve yargılama yetisinde bozulma yaşadığı için para hesabı yaparken yanlış hesaplamalar yapabilmekte ve uygunsuz mali kararlar alabilmektedir (Kulaksızoğlu 1999; Öktem 2003; Terry ve ark. 2001a).

Bu evrede görülen belirtiler arasında sinirlilik, umursamazlık hali, hastalığı inkar ve hüznün hali bulunmaktadır (Kulaksızoğlu 1999). Hasta çevreye karşı ilgisini kaybetmektedir fakat bağımsız olarak sosyal ilişkilerini sürdürebilmektedir. Daha içine kapalı ve sakin bir duruma gelebilen hastanın genelde nörolojik fonksiyonları normaldir ancak psikiyatrik belirtilerin görülmesi mümkündür (Devanand ve ark. 1997). Bazı durumlarda depresif belirtiler göze çarpmaktadır ancak affektif değil, motivasyonel belirtiler ile kendisini göstermektedir. Buna ek olarak iştahta, cinsel ilgide ve uyku kalitesinde bozulmalar görülmektedir (Gürvit 2004).

Hasta, bu evrede kişisel bakımını herhangi bir yardım almadan gerçekleştirebilmektedir. (Tablo 2.13, Kulaksızoğlu ve Yücel 2009) Yemek yapma, ailesiyle sosyal aktiviteler yapma gibi tekdüze olan ve yaratıcılık gerektirmeyen işler genelde sürdürülmektedir fakat eskisi kadar verimli olmamaktadır. Hasta karmaşık ev

işleri, ev bakımı, mali konular, eşyaların yerini bulma ve alet kullanma gibi konularda güçlük yaşamaya başlamaktadır (Gürvit 2004; Kupfer ve Horner 2008; Kulaksızoğlu ve Yücel 2009)

**Tablo 2. 13:** AH' nin erken evresinde hasta yakınlarına öneriler.

<b>AH erken evre belirtileri</b>	<b>Hasta yakınına öneriler</b>
Hafızaya kısa süreli bilgileri kaydetme güçlüğü	Baskıcı ya da zorlayıcı olmadan mümkün olduğu kadar hatırlaması için teşvik edici olun. Bu evrede duygusal olarak çok önemli olaylar daha az unutulabilir.
Hasta çalışıyorsa iş performansı düşer	Ev işlerini idare edebilir, sosyal aktivitelere katılabilir, kısa mesafede araba kullanabilir. Bu işlere gözetim altında müsaade edin.
Kelime bulma güçlüğü	Hastaya ipuçları verin.
Eşyalarını kaybetme	Eşyalarının yerini mümkün olduğunca değiştirmeyin.
Karmaşık bir aktivite ya da hobileri sürdürmede güçlük	Yapabildiği kadarıyla tüm aktiviteleri sürdürmeye gayret edilmeli fakat günlük basit aktiviteleri yapması için destek verin.
Yeni beceriler öğrenememe	Bilgiyi basit bileşenlerine ayırarak verin, sık sık tekrarlayın. Tek tek kısa cümlelerle anlatın istediklerinizi sıralayın hepsini bir arada söylemeyin.
Hüzün hali	Unutuyor olmak endişe ve üzüntü yaratabilir. Geçmiş hatıraları daha iyi hatırlayacağı için bunları paylaşmak hasta için zihinsel bir egzersiz olduğu kadar kendine olan güvenini de korur. Duygularını ifade etmesi için konuşmasına izin verin, dinlemeye çalışın.
Hastalığı inkar	Hastalığı kabullenmesi konusunda hastayla çatışmaya girmeyin. Unutkanlık konusunda tartışmayın.
Sinirlilik	Hastalık yeterince stres yaratacağı için hastanızı mümkün olduğunca stresten koruyun. Hastanızı sınırlendirenin ne olduğunu anlamaya çalışın, hastanızı tanıyın. Sabırlı olun.

#### 2.4.7.2. Orta Evre

GBÖ 5; DKEÖ -2; KMMT: 19-10: Hastalık 4-7 sene sonra orta evreye geçmekte, hasta ise başka insanlara bağımlı hale gelmektedir. Genellikle nörolojik kusur bulunmamaktadır fakat kognitif yetilerin bozukluğu görülmektedir (Devanand ve ark. 1997).

Hastalar, bu evrede yeni öğrendikleri bilgileri hızlıca unutmaktadır. Eski olayları kısmen hatırlamakta, belirgin kusurlar olduğu görülmektedir. Ölen birisinden yaşıyormuş gibi bahsedebilmekte, hayatta olan akrabalarının kimliklerini ve yakınlık derecelerini karıştırabilmektedir. Gayet iyi tanıdığı bir yerde kaybolabilmekte, yazma, okuma ve anlama becerileri kötüleşmekte, yönelim, problem çözme ve muhakeme etme yetileri belirgin derecede bozulmakta, katastrofik reaksiyonlar gösterebilmektedir (Devanand ve ark. 1997; Gürvit 2004).

Ev dışındaki bağımsızlığını kaybeden hasta kendi başına dışarı çıkamamakta, çıksa dahi yolunu bulamamakta, zaman zaman evdeki odaları bile karıştırabilmektedir. Hasta, karmaşık aktiviteleri yapamamaktadır. Yardım almadan doğru sırada giyinmemekte, uygun kıyafetler seçememekte, kişisel bakımını yapamamaktadır. Hastalığın ilerlemesine paralel olarak açlık hissinde bozulmalar görülmekte, gıdalara olan ilgisi azalmakta, sıvı tüketmeme, öğün unutma, çatal ve kaşık kullanamama gibi durumlar yaşamaktadır (Kulaksızoğlu 1999; Merriam ve ark. 1988).

Bu evrede davranışsal belirtiler sıkça görülmektedir. (Tablo 2. 14, Kulaksızoğlu ve Yücel 2009) Halüsinasyonlar, hezeyanlar, aşırı şüpheli davranışlar, fiziksel ve sözel saldırganlık, uyku bozuklukları, gece-gündüz farkındalığının bozulması, huzursuzluk ve ajitasyon görülmekte, bu durum hasta yakınları için ciddi zorluklar yaratmaktadır. Bunlara ek olarak soyut düşünceleri somutlaştırma eğilimi, konfabulasyon, anomi, dikkatte azalma ve perseverasyon bulguları da görülebilmektedir (Kulaksızoğlu 1999; Merriam ve ark. 1988).

**Tablo 2. 14:** AH' nın orta evresinde hasta yakınlarına öneriler

<b>AH orta evre belirtileri</b>	<b>Hasta yakınına öneriler</b>
Yeni yaşantılar tamamen unutulabilir	Geçmişteki yaşantılar ve öğrenilmiş bilgiler yavaş yavaş kaybolmaya başlayabilir. Günlük konuşmalar ile destekler verin.
Anlama güçlüğü	Kısa ve net cümlelerle konuşun.
İfadede yoksullaşama	İletişiminizi mümkün olduğunca canlı tutun.
Yakın çevrede kaybolma	Hastayı engellemeden dışarı çıkışlarında ona eşlik edin. Artık yalnız bırakmayın.
Günlük işlerde yardıma ihtiyaç duyabilir	Bakım, giyinme, yemek, tuvalette yardıma ihtiyaç duyabilir; yemek yeme ve tuvalet düzenini kontrol altında tutun.
Öğrenilmiş becerileri kaybedebilir	Yapabildiği her faaliyeti devam ettirmesi için teşvik edici olun.
Daha az aşına yüzler tanınmaz	Kişilerle olan ilişkisini anlamlı ölçüde sürdürmesine yardımcı olmak için tanıyamadıkları için küçük hatırlatmalarda bulunun.
Olmayan şeylerin var olduğunu iddia etme	Hırsızlığa uğradığı, eşinin kendisine sadakatsizlik ettiği gibi sanrılarında onu telkin edin, sakinleştirici olun.

### 2.4.7.3. İleri Evre

GBÖ 6-7; DKEÖ-3; KMMT: 9-0: Yalnızca bellek parçacıkları kalan bu evrede hasta, bakıcısına neredeyse tamamen bağımlı hale gelmektedir. Kişi, yer ve zaman yöneliminde ciddi kayıplar olmakta, aile duygusal olarak tanımlanabilmekte ancak kimlikleri kesin olarak bilinmemektedir. Kelime tekrarları ya da kısa cümleler şeklinde konuşmakta, anlaması da yalnızca basit kelimelerle olmaktadır. Zamanla kullanılan kelimeler de anlaşılmamaktadır (Merriam ve ark. 1988; Kulaksızoğlu ve Yücel 2009).

Hasta kişisel bakımda zorlanmakta, yemek yeme, yıkanma, giyinme gibi günlük aktivitelerde yardıma ihtiyaç duymaktadır. Kendi evinde bile odaları karıştıran hasta, amaçsız ve tekrarlayıcı hareketlerde bulunabilmekte, şiddet gösterebilmektedir. Çılgılık atma gibi davranışlar bu evrede sürebilmektedir ancak kişiliğin diğer özellikleri zaman içerisinde kaybolmaktadır. Fekal ve üriner inkontinans görülmekte, kilo kaybı

ve disfaji sık olmaktadır. Terminal dönem yaklaştıkça düşmeler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve ekstrapiramidal fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir.

Çok ileri evred(GBÖ:7): Yatağa bağlı hale gelen hastanın uyku düzeni bozulmakta, konuşmamakta, temel psikomotor becerilerini kaybetmektedir. Hasta az hareket ettiği için enfeksiyona karşı dayanıksız hale gelmekte, bakımı zorlaşmaktadır (tablo 2. 15, Kulaksızoğlu ve Yücel 2009). İleri evreden ortalama 2-4 sene sonra ise hasta kaybedilmektedir (Kulaksızoğlu 1999). Ölüm nedenleri daha çok beslenememe, aspirasyon, ürosepsis, pnömoni, pulmoner emboli gibi, uzun süre yatağa bağımlı bir şekilde yaşadığı için görülen komplikasyonlardır (Gürvit 2004).

**Tablo 2. 15:** AH' nın ileri evresinde hasta yakınlarına öneriler.

<b>AH ileri evre belirtileri</b>	<b>Hasta yakınına öneriler</b>
Sadece anı parçacıkları hatırlar	Bu anı parçacıklarının onun için çok değerli olduğunu unutmayın ve sizinle paylaşması için teşvik edici olun
Konuşma sadece birkaç kelimeyle sınırlı hale gelebilir	Konuşmasına her daim destek verin
Kendi evinde odaları karıştırır hale gelebilir.	Evin içinde gözetiminizde dolaşmasına izin verin, Yatağa bağımlı hale getirmeyin.
En yakınlarının yüzünü tanıyamaz hale gelir.	Sizi tanımıyor olması oldukça üzücü olabilir bu gibi durumlarda kendiniz için destek alın.
Amaçsız tekrarlayıcı hareketler yapabilir.	Kendine ve etrafına zarar vermiyorsa gözetiminiz altında müsaade edin. Ellerine eldiven geçirerek şiddet uygulamalarınız zararları azaltılabilir.
Amaçsız şiddet uygulamaya çalışabilir. Vurur, küfreder ya da bağırır.	Bağırması ya da küfürlerinden rahatsız olmamayı öğrenmelisiniz.
Yatağa bağımlı hale gelebilir.	Yedirilip içirilmesi, yıkanması ve altının bağlanması gerekebilir. Yatağa bağımlı hastalarda en önemli sorun yatak yarası olduğunu ve yatak yarası olmaması için neler yapılması gerektiğini öğrenin.

#### **2.4.8. Ayırıcı Tanı**

AH tanısı koyulurken öncelikle hastalığın varlığı kanıtlanmalı ve hastalığın neden olduğu bilişsel yıkımın ne derecede olduğu belirlenmelidir. Hastalık demans



tablosuna neden olmuşsa, demans bilişsel yıkıma sebep olan diğer durumlardan ayrılmalı ve diğer demanslar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Depresyona bağlı bilişsel kayıp ve deliryum, demansa benzer klinik tabloya sahiptir (Tablo 2. 16, Mesulam 2000; Wright ve Persad 2007; Swainson ve ark. 2001) . AH için önemli bir risk faktörü olan geç yaş depresyonu, demansın başlangıcından önceki iki seneye kadar gözlemlenebilmektedir (Jost ve Grossberg 1996).

**Tablo 2. 16:** Depresyona bağlı bilişsel kayıpla AH'na bağlı bilişsel kaybın başlıca farkları.

<b>Demans</b>	<b>Depresyon</b>
Sinsi ve yavaş başlangıç	Ani başlangıç, bazen bir yaşam olayına ikincil
Doktora sıklıkla yakınları getirir	Doktora sıklıkla kendileri başvurur
Yakınmaları ölçülebilen bilişsel kayıplarından az	Yakınmaları kayıplarından daha fazla
Sorulara yanıt vermeye çalışırlar	Sıklıkla “bilmiyorum” yanıtını kullanırlar
Yakın bellek başlangıçta daha çok etkilenmiş	Yakın ve uzak bellek eşit etkilenmiş
Ön planda tutulan alan epizodik bellektir	Ön planda tutulan alan yürütücü işlevlerdir, bellek bozukluğu ikincildir
Dil sorunları olabilir	Dil sorunları gözlenmez
Duygudurum değişkendir	Duygudurum sıklıkla keder yönündedir

Deliryum, AH'den ayrılması gereken ikinci tablodur. Deliryum da benzer yaşlarda görülmekte, genelde kendisine eşlik eden çoklu ilaç kullanımı, operasyon veya tıbbi durum bulunmaktadır. Burada dikkat alanı, esas bilişsel kayıptır. Dikkati odaklama, sürdürme veya bir nesneden diğerine kaydırma konusunda bozukluk yaşanmaktadır. Hızlı başlangıçlı olan bu klinik tablonun beraberinde uykuya eğilim hali veya ajitasyon görülebilmektedir. Dalgalı bir seyir gösterebilmekte, uyku döngüsü bozuklukları yaşanmakta, hasta gece tamamen uyanık kalmakta ve gündüz uyumaya eğilim göstermektedir. Ortaya çıkan durumu düzelterek, bu tabloyu da düzeltmek mümkündür ve bu durum, ayırıcı özelliğidir (Mendez ve Gershfield 2004; Inouye 2006; Erkol 2007).

Bellek bozukluğu, AH'de ilk görülen ve hastalık süresince ön planda kalan yakınmadır. Bellek bozukluğu ilk etapta yalnız başına olabilmekte, hastalığın seyrine göre diğer alanlarda da bilişsel bozukluk görülebilmektedir. Yürütücü işlevler, görsel

uzamsal yetiler, dil yetisi, oryantasyon ve dikkat bozuklukları, hastadan hastaya değişen bir ağırlık ve sırada görülmektedir (Weintraub ve ark. 2012).

AH, ileri evrelere kadar nörolojik bulgular açısından oldukça fakirdir fakat hastalık ilerlediği ve nörofibriler yumak patolojisi motor kortekse ulaştığı zaman hastalarda inkontinans, hareket kaybı, epileptik nöbetler, miyokloni ve piramidal bulgular görülebilmektedir (Braak ve Braak 1991; Braak ve Braak 199). Erken dönemde ise nöbet varlığı, inkontinans, düşmeler, yürüyüş bozukluğu, fokal nörolojik bulguların muayenede çok belirgin olması gibi durumlar, AH dışında bir demans sebebi düşündürmektedir ( Tablo2. 17, Kulaksızoğlu ve ark. 2012).

#### 2.4.8.1. AH'nın Diğer Demanslardan Ayrılan Yönleri

**Tablo 2. 17:** Primer ve Sekonder Demans Nedenleri.

<b>Primer Demanslar</b>	<b>Sekonder Demanslar</b>
Alzheimer hastalığı	Vasküler demans (multiinfarkt demans, stratejik infarkt demansı gibi)
Lewy cisimcikli demans	Toksik metabolik demanslar (örn: hipotiroidi, vit B12 eksikliği)
Frontotemporal (örn: pick hastalığı)	İnfeksiyonlar (örn: nörosifiliz, AIDS )
Motor bozuklukla birlikte olan demanslar (subkortikal- talamik demans, ALS-parkinson demans kompleksi multisistem atrofiler gibi)	Kafa içi yer kaplayan hastalıklar (neoplastik durumlar, subdural hematom)
Prion hastalıklarına bağlı demanslar (örn: Creutzfeld-Jakop hastalığı)	Otoimmün inflamatuvar hastalıklar (örn: multipl skleroz, Behçet hastalığı)
Çeşitli pediatrik demanslar (Niemann-Pick hast ve diğerleri)	Normal basınçlı hidrosefali
Diğer nadir demanslar (Limbik demans gibi)	

##### 2.4.8.1.1. AH ve Lewy Cisimcikli Demans

Lewy Cisimcikli Demans (LCD), içerisinde alfa sinüklein bulunan Lewy cisimciklerinin Parkinson hastalığındaki gibi subkortikal yapılarda, neokortikal bölge ve limbik sisteme yerleşmesinin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Tabloyu AH'den ayırıcı faktörler; bilişsel belirtiler, uyanıklık ve dikkatte gözlemlenen sık dalgalanmalar, iyi şekillenen ve tekrarlayan halüsinasyonlar, hafif spontan parkinsonizm varlığıdır (McKeith ve ark. 2005).

Bir çalışmada demans şiddeti benzer olan hastaların nöro-psikolojik profilleri karşılaştırılmış; LCD hastalarında yürütücü işlevler, görsel uzamsal yetiler ve dikkatin daha çok etkilendiği görülmüştür (Hansen ve ark. 1990). Başka bir çalışmada bir hasta grubuna tek foton emisyon kompüterize tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) tetkikleri uygulanmış, görsel asosiyasyon ve primer görme korteksinde hipoperfüzyon ve hipometabolizma olduğu sonucunda ulaşılmıştır (Minoshima ve ark. 2001). AH'ye kıyasla LCD hastaları, daha az bellek problemi yaşamaktadır. LCD hastalarında da bellek kaybı görülmektedir ancak AH'ye kıyasla geri çağırma ve saklama performansı daha iyidir (Hamilton ve ark. 2004).

#### **2.4.8.1.2. AH ve Frontotemporal Lobar Dejenerasyon**

Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD), frontotemporal demansı da içeren hastalık gruplarının beraber olduğu bir tablodur. Bu tablo, davranış ve dil problemlerinin ön planda olduğu iki alt gruba sahiptir. Hastalığın başlangıç evrelerinde gerçek bir amnezi yaşanmaması, grupların ortak özelliğidir. İlk tablonun adı primer ilerleyici afazi, ikinci tablo ise frontotemporal demansın davranışsal varyantıdır (bvFTD) (Mesulam 2001; Mesulam 2003; Rascovsky ve ark. 2007; Rascovsky ve ark. 2011).

Kişilik değişikliği, frontotemporal demansın davranışsal varyantının erken belirtisidir. Uygunsuz ve bozuk sosyal ilişkiler, perseveratif davranışlar, disinhibisyon, içgörü kaybı, hiperoralite, umursamazlık, apati ve içe kapalılık çeşitli boyutlarda görülmektedir. Pek çok hasta akıcı konuşamamakta, ilerleyen zamanlarda yürütücü işlev bozuklukları, problem çözmede zorluk ve yargı bozuklukları yaşamaktadır. Görsel uzamsal yetiler ve epizodik bellek görece olarak korunmuştur (Rascovsky ve ark. 2002).

Nörogörüntüleme, ayırıcı tanıda kullanılan bir başka yöntemdir. Afazide genelde hipometabolizma ve sol perisilviyan dil alanlarında atrofi görülürken, bvFTD'de hipometabolizma ve iki taraflı anterior ve frontal temporal atrofi görülmektedir. AH'deyse klasik mediyal temporal lob atrofisi ve PET'de iki taraflı posterior ve temporoparietal singulat bölge hipometabolizması saptanmaktadır (Gorno-Tempini ve ark. 2004; Knopman ve ark. 2009; Jack ve ark. 1997; Foster ve ark. 1983).

#### 2.4.8.1.3. AH ve Vasküler Demans

Vasküler demans (VaD), serebral hemorajilere, yaygın ak madde iskemisine, stratejik bölgelere yerleşen infarktlara veya birden fazla infaktın birikici etkisine bağlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır (Roman ve ark. 1993).

Demans inmenin ardından ilk birkaç ayda belirmişse, ani bir yerleşime ve basamaksı bir gidişe sahipse, multi infarkt demans tanısı konulmaktadır. Bununla birlikte daha sinsı bir başlangıca ve yavaş gidişe sahip olan yaygın subkortikal iskemiyle ilerlemektedir. İlk tabloda görülen bilişsel kayıplar tutulan alanla ilişkiliyken, ikinci tablodaya frontal subkortikal yolak tutulumuna bağlı olmaktadır ve burada ön planda olan yürütücü işlev bozukluğudur. AH'ye kıyasla daha iyi bir epizodik bellek durumu vardır. VaD'li hastaların %45'i bellek tutulumundan daha baskın olan yürütücü işlev bozukluğu göstermektedir. AH'li hastalarda ise %71'inde yürütücü işlev bozukluğundan baskın bir epizodik bellek problemi tespit edilmiştir (Mathias ve Burke 2009; Reed ve ark. 2007).

İşlevsel, yapısal ve biyokimyasal biyobelirteçler ile ayırıcı tanı yapmak mümkündür. Bu belirteçler, hastalığın erken evrelerinde görülen ve gidişata göre yaşanan dinamik değişimleri göstermektedir. AH'nin en bilinen biyobelirteçleri; amiloid pi-42 düzey düşüklüğü, klinik evreden önce ortaya çıkan ve belirgin bir değişikliğe sahip olmayan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve amiloid bağlayan ligandlar ile yapılan PET tetkikidir. Pittsburgh bileşeni, en bilinen liganddır. Nöronal işlev yıkımı ve bozukluğunu gösteren BOS fosfotau ve tauda artış, nörodejenerasyon ve sinaptik aktivite azalmasını ifade eden florodeoksiglukoz (FDG) PET'le gösterilen temporoparietal bölge ve posterior singulat bölge hipometobalizması, sonradan ortaya çıkan belirteçlerdir. Medial temporal yapıdan başlayan, hastalığın seyrine göre neredeyse bütün beyne yayılan, manyetik rezonans görüntülemeyle (MRG) gösterilebilen beyin atrofisiyse, hastalık süresince klinik yıkım ile en yakın ilişkiye sahip biyobelirteçtir (Jack ve ark. 2010).

## **2.4.9. AH Nonfarmakolojik Tedaviler**

### **2.4.9.1. Gerçeğe Oryantasyon (Reality Orientation Therapy) (ROT)**

Demanslının kendini güvende hissetmesini sağlamak, demanslının sağlık ve sosyal alanlardaki tüm yeteneklerini korumak, demanslının korku ve stresini azaltmak, kendisine ve başkasına zarar vermesini azaltmak, demanslının çevresi ile iletişimini kolaylaştırmak ROT 'un en önemli hedefleridir.

ROT yönteminde demanslının zaman, mekan, kişi ve durum oryantasyon yetisinin tespiti yapılır ve bunlar üzerinden bakım planı düzenlenir.

A-Zaman: Gün ay, yıl, mevsim ve saatin farkında mı?

B-Mekan: Nerde yaşıyorum, şehir, ev, mahalle, odam neresi biliyor mu?

C-Kişi: Kendini, tanıdıklarını, akrabalarını tanıyor mu?

D-Durum: Şu anki gerçek durumla ilgili bağlantılar kurabiliyor mu? (Yücel ve ark. 2009).

### **2.4.9.2. Geçerileştirme Terapisi**

Geçerileştirme terapisi oryantasyon bozukluğu olan yaşlılar ile iletişim kurabilme metodudur. Hastaların stresini azaltmayı ve onların mutlu olmalarını hedefleyen bu tekniğin temelinde empati yatmaktadır. Karşısında ki kişinin yerine kendini koyarak uygunsuz davranışların altında yatan nedeni ve bu davranışların ne anlama geldiğinin empati kurarak anlaşılabilirliğini öne süren bu teknik, bu şekilde hastaların kendi iç dünyalarına girerek onları rahatlatmayı hedeflemektedir (Yücel ve ark. 2009).

### **2.4.9.3. TREA (Treatment Routes for Exploring Agitation)**

Ajitasyon ve agresyon gibi davranışları anlama müdahalelerin belirlenmesi için gerekli olarak görülmektedir. İletişim eksiklikleri, ağrı-rahatsızlık, akut tıbbi problemler, uyku bozuklukları, algı bozuklukları, depresyon, sosyal iletişime gereksinim, kontrol kaybı, korku, yalnızlık, yorgunluk gibi faktörler davranışsal belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Akyar 2011).

#### **2.4.9.4. NDB (Need- Driven Dementia-Compromised Behaviour) Model**

Gereksinim odaklı riskli demans davranışı modeli davranışsal semptomları ve nedenlerini anlamaya temellenmiş bir modeldir. Tüm davranışlar bir anlama sahiptir ve bir iletişim biçimidir. NDB modelinde temel yaklaşım her davranışın bir gereksinime ilişkin mesaj olduğu ve gereksinimin kişinin alışkanlıkları, geçmiş öyküsü, fizyolojik durumu, fiziksel ve sosyal çevresi dikkatlice değerlendirildiğinde tanımlanabileceği düşüncesi yer almaktadır (Akyar 2011).

#### **2.4.9.5. Demanslı Yıllara Değer Katan Aktiviteler**

Hastanın günlük yaşamına yardımcı olmak, evde ve kurumda bakımını kolaylaştırmak, yaşam kalitesini arttırmak, hastayı gün içinde zinde tutmak, bakım verenlerin yükünü hafifletmek, demans hastası ile geçecek yıllara değerler katmak için hafif, orta ve ileri evre hastalara göre planlanan ergoterapi, uğraş terapisi ve rehabilitasyon aktivitelerini kapsar. Birbirinden farklı oniki aktivite olarak uygulanır. Zihinsel aktiviteler, psikomotor aktiviteler, sanat aktiviteleri, egzersiz ve spor aktiviteleri, müzik aktiviteleri, hobi aktiviteleri, oyun aktiviteleri, dış mekan aktiviteleri, nanevi bakım aktiviteleri, paylaşım saati aktiviteleri, solunum rehabilitasyon aktiviteleri, bakım verenlerin tükenmişlik sendromunu önleyici aktiviteler (Yücel 2009)

### **2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve AH Görüntüleme Teknikleri**

#### **2.5.1. Genel Bilgiler**

Edward M. Purcell ve Felix Bloch, MR'ı ilk defa 1946'da ABD'de, birbirlerinden bağımsız bir şekilde, periyodik sistemde bulunan birkaç atom çekirdeğinin manyetik özelliğinden kaynaklanan fizikokimyasal bir olay şeklinde gözlemlemiş ve tanımlamıştır. 1971 senesine gelindiğindeyse Lauterbur, her üç yönde alan gradientleri kullanmış, uzaysal şifreleme yapmaya başlamıştır. İngiltere'de back projection yönteminin, görüntü oluşturma amacıyla ilk aksiyal Bilgisayar Tomografi cihazında kullanıldığı görülmektedir. Ernst, 1984 senesinde Lauterbur tarafından kullanılan bu yöntem yerine, değişen gradientler ile birlikte Fourier transformasyonu kullanılırsa daha iyi sonuçlar elde edileceğini belirtmiş, bu şekilde günümüzde kullanılan esaslar oluşturulmuştur (Pınar 2005). 1980 senesine gelindiğindeyse

Hawkins, MRG'nin multiplanar görüntü alma özelliğini keşfetmiş ve ilk lezyon tanımlanmıştır. 1984'te, MRG'de ilk defa gadolinyum kullanılmış, 1986'dan sonra ise hızlı görüntüleme yöntemleri kullanılmaya başlamıştır.

MRG, gradient alanlar, radyofrekans (RF) pulsları ve kuvvetli bir manyetik alan ( $B_0$ ) kullanılan bir yöntemdir. İstenen yönde kesitlerin oluşturulabilmesi, iyonizan radyasyon kullanılmaması ve kontrast rezolüsyonunun yüksek olmasıyla bu ileri düzey görüntüleme yöntemi aracılığıyla, insan vücudundaki anatomik yapılar, biyokimyasal, fizyopatolojik ve fizyolojik değişiklikleri görüntülemek mümkündür (Ada 2005).

### 2.5.2. MRG'nin Çalışma Prensibi

MRG'de, kuantum teorisiyle anlaşılabilen bir fenomen olan nükleer manyetik rezonans fenomeni kullanılmaktadır. Burada elektron, nötron ve proton gibi partiküllerin, spin adındaki intrinsek angular momentum taşıdığı varsayılmaktadır. Tek atom numaralı elementlerin nükleusları, hidrojen atomunda bulunan proton ve pek çok nükleik spin manyetik harekete sahiptir. Manyetik rezonans; manyetik hareketlerin olduğu elektron ya da atomik nükleusların eksternal bir manyetik alanda etkileşime girmesi, karakteristik bir frekansta sinyal oluşturmasıdır. Farklı nükleuslarda farklı olan bu frekans, uygulanan manyetik alanın gücü ile orantılı olmaktadır.

$$\omega = \lambda h B_0$$

formülüyle gösterilmektedir.

$\omega$ : Larmor (angular) frekansı,

$\lambda$ : Gyromanyetik oran,

$B_0$ : uygulanan manyetik alan gücüdür. Her nükleus için tek olan gyromanyetik oran, farklı alan güçlerinde değişiklik göstermemektedir.

Rastgele yönelen manyetik dipoller bir manyetik alana ( $B_0$ ) koyulduğunda,  $B_0$  alanına antiparalel ve paralel bir şekilde dizilmektedir ve aralarında hafif bir enerji farkı bulunmaktadır. Manyetik moment ile manyetik alan paralel konumda iken sahip

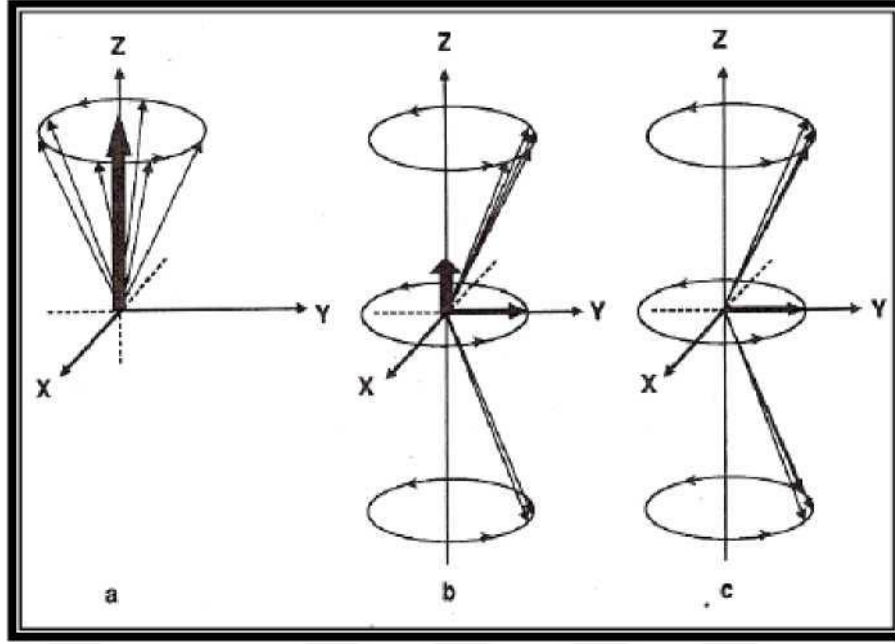
olunan enerji düzeyi, antiparalel konuma kıyasla daha düşüktür. Net manyetizasyon, manyetik momentlerin vektörel toplamıdır ve bir manyetik alanda düşük enerjiden yüksek enerjiye geçen protonların sayısı, aksi tarafta olan protonların sayısına eşit olduğu zaman denge gerçekleşmektedir. Bu manyetizasyon  $M_0$  ise denge manyetizasyondur. Larmor frekansında manyetik alan ekseninde topaç gibi dönmekte,  $B_0$  ile paralel bir konuma sahip olmakta, bu duruma da longitudinal manyetizasyon adı verilmektedir ve yine bir denge durumu mevcuttur (Ada 2005).

Yalnızca  $B_0$ 'a dik transvers manyetizasyon durumlarında manyetik rezonans oluşmaktadır. Bu transvers manyetizasyon da zamana bağlı olduğu için, alıcı sarmalda oluşan akım Faraday kanununa göre hareket etmektedir. Longitudinal manyetizasyon denge durumundayken durağan olduğu için, akım oluşturmamaktadır. Denge halinde olan manyetizasyon Larmor frekansında eksternal RF pulsuyla (yüksek dalga boyunda, düşük enerjili elektromanyetik dalga) uyarıldığında enerjiyi absorbe etmekte, hemen eski konumuna dönmekte ve enerjiyi geri vermekte; bu da alıcı sarmalda elektrik akımına yol açmaktadır. ulaşılan sinyalin amplitüdü hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu duruma free induction decay (FID)-serbest indüksiyon kaybı adı verilmektedir. Longitudinal manyetizasyon artarken, transvers manyetizasyon azalmaktadır (Ada 2005).

### **2.5.3. MR Görüntüsünün Elde Edilmesi**

MR cihazında, bu alan ile etkileşim içerisinde olan protonların, bu alana uyum sağlayarak çalışan ve kontrollü bir şekilde yaydığı sinyaller ile enerji seviyelerini değiştiren bir radyo dalgasıyla etkileşmeleri ve alınan bu enerjinin geri verilmesi esnasında yine kontrollü bir şekilde toplanan verilerin görüntüye dönüştürülmesi işlemi yapılmaktadır. Görüntü elde etmek için kullanılan verilerde, longitudinal manyetizasyonla beraber transvers manyetizasyon da kullanılmaktadır (Şekil 2.26).





**Şekil 2. 28:** Z ekseninde görülen longitudinal manyetizasyona dik oluşan Y eksenindeki transvers manyetizasyon

İşlemden önce ilk olarak RF dalgası gönderilmektedir. Daha sonra bir müddet beklenmekte, dalga tekrar gönderilmekte, bu işlem tekrarlanmaktadır. Verilen RF darbesiyle protonlar yükselmekte, darbe kesildiği zaman ise yavaş yavaş eski konumlarına dönmektedir. Bu esnada yeniden longitudinal manyetizasyon oluşmakta, protonların faz uyumu kaybolmakta, transvers düzleminde in phase halde olan protonlar out of phase olmaktadır. Bu işlemler sürerken net vektörel büyüklükte de değişim olmaktadır, FID adı verilen vektörler değişim sürecinde protonlardan alıcı sarmallarda sinyal toplanmaktadır. Bu sinyaller alternatif akıma dönüştürülmekte, bilgisayar aracılığıyla yeniden görüntüye çevrilmektedir. Eksternal manyetik alan yönünde olan longitudinal manyetizasyonun %63'ünün yeniden meydana gelmesi için gerekli olan zamana T1 relaksasyon zamanı; eksternal manyetizasyona dik olan protonların faz uyumuyla oluşan transvers manyetizasyonun %37 seviyesine inmesi için gerekli zamana T2 relaksasyon zamanı denmektedir. T2 relaksasyon zamanının gradiente eko (GRE) serilerdeki karşılığıysa T2\* relaksasyon zamanıdır. Transvers ve longitudinal reaksiyon eş zamanlı gerçekleşmektedir ancak birbirlerinden bağımsızdır. T1 ve T2 relaksasyon süresi, her doku için farklıdır ve dokuların T1 zamanı daha uzundur. Yağın T1 ve T1 relaksasyon süreleri kısaysa, suyun ise uzundur.

#### **2.5.4. MR Görüntüsünün Sinyal Kaynağı; MR Sinyali**

Transvers ve longitudinal manyetizasyon kuvvetlerinin yönleri ve büyüklükleri olduğu için, vektör şeklinde tanımlamak mümkündür. Yönleri birbirinden farklı olan bu kuvvetlerin vektörleri toplandığı zaman meydana gelen ve bir dokunun toplam manyetik momentini temsil eden bileşke vektörün yönü, bu bileşenlerin yönlerine ve büyüklüklerine göre değişmektedir ancak oluşan bu bileşke vektörün spin hareket yaptığı unutulmamalıdır. RF dalgası kesildikten sonra toplam vektör eski konumuna dönmekte, büyüklüğü ve yönü değişen ve spirale benzeyen bir hareket yapmaktadır. Yönü değişen ve sürekli olarak hareket eden bileşke manyetik vektör, alternatif elektrik akımı meydana getirmektedir. MR sinyalinin kaynağında ise bu elektrik akımı bulunmaktadır.

#### **2.5.5. TR (Tekrarlama zamanı) ve TE (Eko zamanı) Süreleri**

TE ve TR süreleri, MR incelemesinde tetkik yapan kişinin seçeceği ve ulaşacağı görüntünün niteliğini belirleyen parametreler arasındadır. T1 relaksasyon zamanları farklı olan iki dokuyu uzun TR'li serilerden ayırt etmek güç olabilmektedir ancak kısa TR'li olan serilerde bulunan farklı sinyal intensiteleriyle göstermek mümkündür. T2 etkisi ve kısa TR değerlerinden arındırmak için kısa TE değerlerinin kullanıldığı serilere T1A serileri adı verilmektedir. TE değeri kısa olmak şartıyla, TR değeri dokuları T1 relaksasyon zamanlarını tamamlamaya izin verecek biçimde uzun tutulduğu zaman, dokunun proton içeriği de önemli hale gelmekte ve yüksek proton içeriğinin olduğu dokulardan daha fazla sinyal almaktadır. Kısa TE ve uzun TR gibi serilere proton dansite ağırlıklı (PDA) seri adı verilmektedir. T2A serileri ise TE ve TR zamanları uzun olan serilerdir.

MR görüntüleme genel olarak uzun TE zamanı da 80 ms'den daha uzun, TE zamanı 30 ms'den daha kısa seçilen değerler; uzun TR zamanı da 1500 ms'den daha uzun, kısa TR zamanı 500 ms'den daha kısa seçilen değerlerdir. Tablo 2.16'da yapısal özellikleri sebebiyle farklı olan dokuların bu görüntüleme serilerindeki sinyal yoğunlukları gösterilmektedir.

**Tablo 2. 18:** Dokuların ve bazı patolojik yapıların farklı MR tetkik görüntü özellikleri

<b>DOKU</b>	<b>T1A</b>	<b>T2A</b>
<b>Yağ</b>	Hiperintens	Hafif hiperintens
<b>Kas</b>	Hafif hiperintens	Hipointens
<b>Tendon</b>	Hipointens	Hipointens
<b>Kortikal kemik</b>	Hipointens	Hipointens
<b>Sinir</b>	Hafif hiperintens	Hafif hiperintens
<b>İnflamasyon</b>	Hipointens	Hiperintens
<b>Fibrosis</b>	Hipointens	Hipointens
<b>Solid tümör</b>	Hafif hipointens	Genellikle hiperintens
<b>Kist</b>	Hipointens	Hiperintens
<b>Yağlı infiltrasyon</b>	Hafif hiperintens	Hafif hiperintens
<b>Akut hemoraji</b>	Hiperintens	Hipointens
<b>Subakut hemoraji</b>	Hafif hiperintens	Hafif hiperintens
<b>Kronik hemoraji</b>	Hafif hipointens	Hiperintens

### 2.5.6. MRG’de Kesit Alınması ve İmaj Oluşturulması

Aşağıdaki işlemler sırasıyla gerçekleştirilmektedir:

1. İnceleme amacıyla vücut, uygun bir biçimde magnete yerleştirilmektedir.
2. Kesit alınacak düzleme dik bir şekilde gradiyent uygulanmakta, her bölgede farklı olacak biçimde, vücut üstündeki manyetik alan kontrollü olarak değiştirilmektedir.
3. RF sarmalları aracılığıyla kesif selektif eksitasyon yapılmakta, yalnızca kesin planında bulunan protonlar uyarılmaktadır.
4. Uyarılma sonlandırıldıktan sonra, protonlardan gelen sinyaller toplanmaktadır.
5. Toplanan sinyaller, daha önceden belirlenen faz ve frekans eksenlerine yerleştirilmekte, Fourier Transformasyon aracılığıyla görüntüye çevrilmektedir.

### 2.5.7. MRG’de Kullanılan İnceleme Serileri

Görüntü elde ederken kullanılan dört temel seri vardır.

**A- Saturation recovery/parsiyel saturasyon:** 900’lük pulsların art arda verilmesi ve FID sinyallerinin toplanması işlemidir. TR süresinin uzun seçilmesi

durumunda protonların longitudinal relaksasyonları için yeterince süre geçmektedir ve ulaşılan görüntü PDA olmaktadır. TR'nin kısa seçildiği durumlarda ise protonların eski konumuna dönmesi için yeterince süre olmadığından, görüntüler T1 ağırlıklı olmaktadır (Gelal 2005).

**B- Spin eko (SE) serisi:** MRG'de en fazla kullanılan seri olan SE serisinde  $90^\circ$  ve  $180^\circ$  pulslar ardışık bir şekilde kullanılmakta ve görüntü oluşturulmaktadır. 900 RF pulsu verildikten sonra kesilmekte, ardından longitudinal manyetizasyon tekrar oluşmakta, transver manyetizasyon azalmaktadır. T2 mekanizmasıyla zayıflayan protonların bir kısmı, çevre inhomojenitelere bağlı olarak defaze olmaktadır. Bunun sonucunda da protonların bazıları yavaş, bazıları hızlı bir şekilde spin hareketi yapmaktadır. Yavaş hareket eden protonlar arkaya düşerken, hızlı hareket edenler öne gelmektedir. Bu farklılığın ortadan kaldırılması için TE'nin yarısı süresinde 1800 RF pulsu verilmekte, bütün protonlar saat yönünün tersine çevrilmektedir. Bu şekilde arkada kalan protonlar öne, önde kalanlar da arkaya düşmektedir. TE'nin yarı süresi geçtiği zaman arkada olan hızlı protonlar, öndeki yavaş protonları yakalamakta, bu şekilde protonların birçoğu aynı fazla spin hareketi yapmış olmaktadır. TE süresi tamamlandığı zaman ise doku sinyalleri ölçülmektedir. Hızlı akım özelliği olan kanın bu seride siyah görünmesi ve azalmış manyetik duyarlılık artefaktlarının bulunması, SE görüntülemenin önemli özellikleri arasındadır.

**C- Inversion recovery görüntüleme:** Bu grupta Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), Short tau inversion recovery (STIR), Inversion recovery (IR) serileri vardır.

Sekansın başında 1800 RF pulsu uygulanan Inversion recovery (IR)'de ters dönen longitudinal vektör negatif açıdan azalmakta, pozitif yöne geçmekte, eski konumuna doğru ilerlemektedir. Bu ilerleme esnasında bir noktada 0 değerine ulaşmaktadır ve bu süre, her doku açısından farklılık göstermektedir. Bu özelliği kullanarak bazı dokulardan gelen sinyaller baskılanabilmektedir. 1800'lik ve 900'lik puls arasında geçen süreye inversion time adı verilmektedir ve bu sürenin odak noktası olarak seçilen dokuya göre, o dokudan gelen sinyaller bastırılmaktadır. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) serisinde daha uzun T1 seçilmekte, T1 relaksasyon zamanları uzun olan dokuların sinyalleri baskılanmaktadır. Short tau

inversion recovery (STIR) serisindeyse T1 çok kısa seçilmekte ve yağ dokulardan gelen sinyaller baskılanmaktadır (Gelal 2005).

**D- Gradyent eko serisi:** GRE incelemede 180 derece RF puls kullanılmamakta, 90 dereceden küçük bir açıdaki tek RF puls kullanılmaktadır. 90 dereceden küçük açılarda olan RF pulsarı arasındaki süreye TR denmektedir ve bu seride kullanılan TR değerleri çok kısadır. Kısa sürede dokuların pek çoğunda longitudinal relaksasyon oluşmadığı için birkaç puls sonra dokular satüre olmakta, yani ortamda longitudinal manyetizasyon kalmamakta, dolayısıyla RF pulsarıyla sinyal elde edilememekte ya da çok düşük düzeyde sinyal elde edilebilmektedir. Bu durumun önüne geçebilmek için “Flip Angle” (FA) 90’dan daha düşük bir dereceye ayarlanmaktadır. Bu şekilde dokuda her zaman için longitudinal manyetizasyon kalmakta ve sonraki RF pulsularla dokudan sinyal almak mümkün olmaktadır. Görüntüleme süresi kısalmaktadır çünkü kısa TR değerleri ile de çalışmak mümkündür. GRE’de kullanılan kısa TR süresi içerisinde pek çok dokuda transvers relaksasyon tamamlanamamaktadır. Bu nedenle longitudinal manyetizasyonla beraber neredeyse tüm durumlarda bir transvers manyetizasyon da olmaktadır. GRE’de çok önemli olan bu duruma duruma “steady state free precession (SSFP)” adı verilmektedir.

T1 ağırlıklı görüntüler elde edilmek isteniyorsa, dokuların T1 sürelerinin farkından yararlanmak gerekmektedir, bu nedenle steady-state konumu herhangi bir avantaj sağlamamaktadır. Bu konumdan uzaklaşmak için ortamdaki manyetizasyonu protonların arasında faz şifti oluşturma yoluyla ortadan kaldıran, spoiler gradient adı verilen bir gradyent kullanmak mümkündür. Bu yöntemin kullanıldığı GRE serisine Spoiled Flash ya da FLASH adı da verilmektedir. SE incelemede kullanılan 180° pulsaların yerine gradyent çeviriciler koyulduğu zaman, görüntüleme süresinin kısaldığı görülmektedir. RF pusularının arasındaki transvers manyetizasyon etkili bir şekilde “de-phase” oluyor ise; kısa TR ve 30-60 derecelik açıyla T1 ağırlıklı görüntülere ulaşmak mümkündür. T2 ve T2\* etkisinden uzaklaşmak için TE’yi mümkün olduğu kadar kısa tutmak gerekmektedir. Ulaşılabilecek görüntünün T1 ağırlığı, FA 90°’ye yaklaştıkça artmaktadır. Serinin T1A ve T2A olması TE ve FA değerlerine bağımlılık göstermektedir (Konez 1995).

### **2.5.8. Hızlı Görüntüleme Teknikleri**

MR incelemelerinde BT'ye kıyasla konvansiyonel SE serilerde tetkik süresinin daha uzun olması bazı olumsuzluklara yol açmaktadır. Ayrıca BT ile bir nefes tutma süresince kolayca görülebilen bazı dokuların MR ile görüntülenememesi gibi olumsuzlukları da vardır.

Görüntüleme süresini kısaltmak için yapılabilecek uygulamalar üç başlık altında toplanmaktadır:

1. K-alanının daha hızlı oluşturmak (k-space segmentasyon tekniği gibi),
2. Daha kısa bir zamanda görüntü elde edebilmek için hızlı görüntüleme sekansları uygulama (EPI, Fast-SE, Fast- GRE gibi),
3. Sinyal gürültü oranı ve görüntüleme hızını arttırmak için bobin (coil) teknikleri (paralel görüntüleme uygulamaları, Phase array coil) kullanmak (Oyar 2005).

### **2.5.9. AH Görüntüleme Yöntemleri**

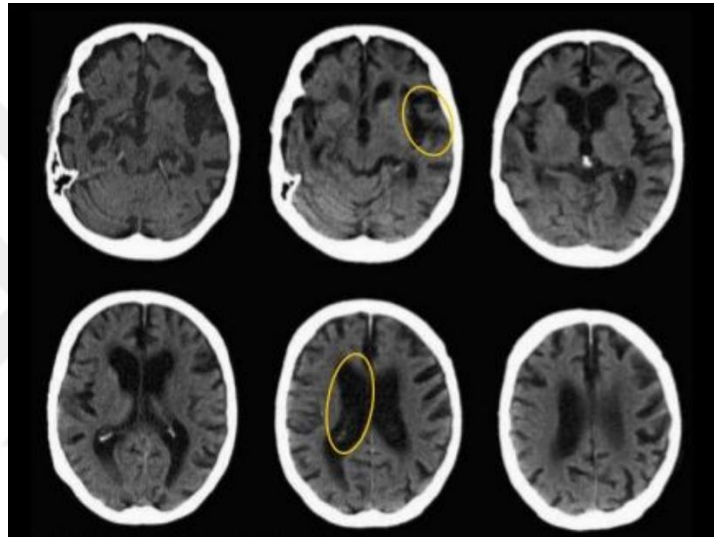
Görüntüleme yöntemleriyle AH prelinik evrede saptanabilmekte, doğru tanısı koyulabilmektedir. Yalnızca klinik testler kullanarak klinik öncesi evrede AH'nin nöral kayıpları saptanamamaktadır. Görüntüleme yöntemleriyle beraber, bilişsel performans azalmaya başlamadan önce nöral kayıpları görmek mümkündür. Bu şekilde tedaviye daha erken başlanmakta ve hastalığın ilerleme hızını yavaşlatmak için olanak sağlanmaktadır (Norfray ve Provenzale 2004).

AH tanılama işleminde kullanılan en önemli görüntüleme yöntemleri, non-invaziv kesitsel yöntemler olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografidir (BT). Bu yöntemlerde tipik kortikal atrofi bulgularıyla tanı konmaktadır. Poziton Emisyon Tomografi (PET) ve Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) AH tanısı koymada son yirmi senedir kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin ikisi de hafıza yollarında görülen metabolik değişimleri tanıyabilme özelliğine sahiptir. Metabolik yöntemler, AH tanısında daha yüksek bir özgüllük göstermektedir (Shelt ve Scheltens 2009).

### 2.5.9.1. AH'da Morfolojik (Anatomik) Görüntüleme

#### 2.5.9.1.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT'de öncelikle AH ile alakalı atrofinin Lobus temporalis medialis (MTL) korteksinde belirgin bir şekilde görüldüğü bildiriliş, ilerleyen senelerde MTL atrofisi ve AH'de izlenen hippocampus gibi çeşitli morfolojik ölçütler tanımlanmıştır (Braak ve Braak 1994). BT aracılığıyla yapılan çalışmalarda MTL'yi çevreleyen BOS alanı ölçülmekte, temporal lob atrofisi gösterilmektedir (Tablo 2. 27, Kumar ve ark. 2019). AH tanısında volümetrik BT'nin doğruluk oranı %88'dir (LeMay ve ark. 1986).

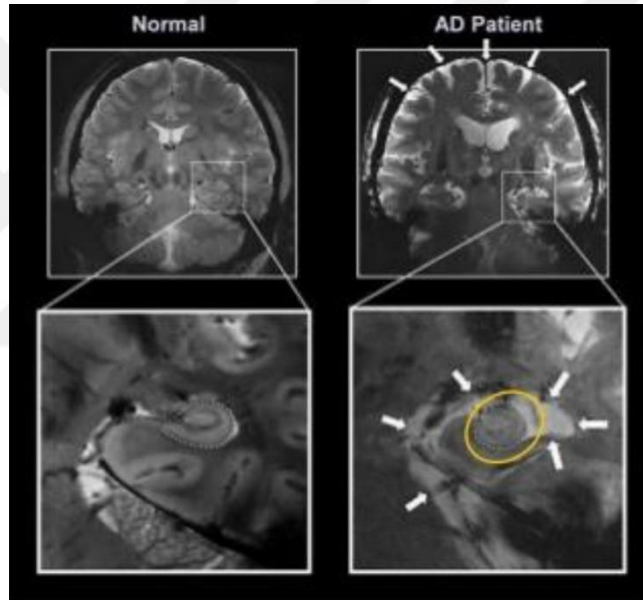


Şekil 2. 29: AH'da cerebral atrofi BT görüntüsü.

#### 2.5.9.1.2. Konvansiyonel MRG

AH tanısında MRG'nin doğruluğu %87 oranındadır. MRG'de parahippocampus fissürdeki genişlemeyi ve hippocampus aksına dik koronal ve aksiyal kesitleri görmek mümkündür. Fissürdeki genişleme, parahippocampus girus ve hippocampus atrofiye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (de Leon ve ark. 1993). MR volümetrik analiziyle amigdala, parahippocampus ve hippocampus hacimlerini ölçmek mümkündür. Rakamsal ve vizüel olarak yapılan ölçümlerin AH'de mezial temporal lob atrofisini saptama konusundaki seçiciliği (%88) ve duyarlılığı (%85) yüksektir (Shelt ve Scheltens 2009; Scheltens ve ark. 2002).

AH'de dominant hemisferde bulunan hippocampusta görülen hafif dereceli volümetrik kayıpla geri çağırma ve öğrenme kaybı arasında bir ilişki bulunmaktadır (Fox ve ark. 2001). Pek çok çalışmada koronal plan kullanılmakta, bu yüzden MR görüntülerinde hippocampusun anatomik sınırlarının çözülmesi zor olmaktadır. Ancak Tesla kapasiteli cihazlar kullanıldığında hippocampus incelemesi daha güvenilir, detaylı, kolay ve kaliteli olmaktadır (Güner, 2018). Hippocampus görüntülemesinde T1 ya da T2 ağırlıklı çekimler yapılabilmektedir ancak ağırlık, T1'dedir (Price ve Moss, 2013). Hippocampusun MRG kesitlerinden segmentasyonu hem elle hem de otomatik olarak yapılabilmektedir. Sağlıklı bir sonuca ulaşmak için iki yöntemde de anatomik sınırlar tespit edilmeli ve çekim protokolüne önem gösterilmelidir (Konrad ve ark., 2009).



**Şekil 2. 30:** AH'de hippocampus atrofisi MRG

### 2.5.9.1.3. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

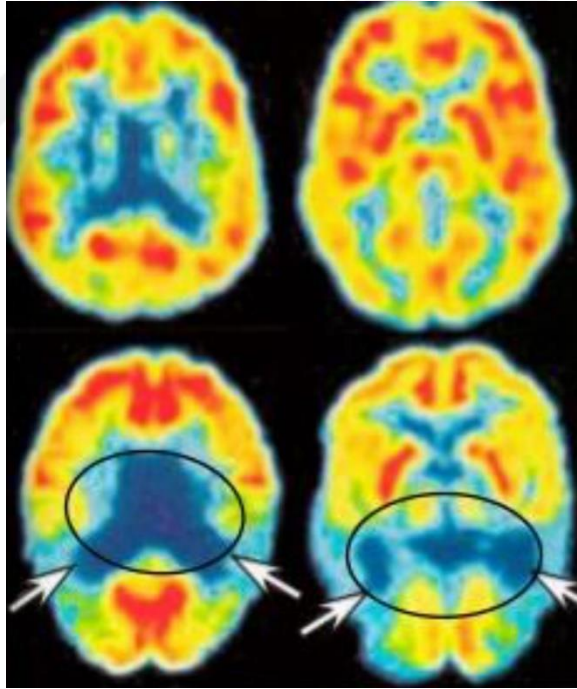
Demansa glikoz metabolizmasında yaşanan azalma, düşük glikoz transportu ve azalmış nöron sayısı ile ilişkilidir. Bu nedenle sinaps ve nöron kaybı temelli glikoz metabolizması ve serebral metabolizmada azalma olmaktadır (Bokde ve ark. 2001).

Glikoz metabolizmasının değerlendirilmesi 18-Flouro-Deoxyglucose (FDG) ile yapılmaktadır. AH'de parietal ve temporal loblarda, dinlenmede azalan glikoz kullanılmaktadır (Tablo 2. 29, Kumar ve ark. 2019). PET'te bulunan azalmış glikoz



metabolizması, histolojik olarak senil plak ve nörofibriler yumak yoğunluğu ve klinikte azalmış Kısa Mini Mental Test (KMMT) puanıyla ilişkili olmaktadır (Bohnen ve ark. 2012). AH, bu şekilde diğer demans tiplerinden ayrılmaktadır (Hoffman ve ark. 2000; Santens ve ark. 2001). PET'in seçicilik ve duyarlılık değerleri normal kontrol ve AH grupları ayırımında %85-90 oranındadır (Shelt ve Scheltens 2009).

PET ile, AH'de hippocampus ve striatumda nörofibriler yumaklar ve senil plakları saptamak mümkündür. Ayrıca bazal ön beyin entorhinalde nörofibriler yumaklar ve senil plakların birikmesi, nikotinik reseptör ve kolinerjik nöronların erken kaybolmasına yol açmaktadır (Newhouse ve ark. 2001). Nikotinik reseptörler normal şartlar altında verbal ve nonverbal bilgileri hafızada tutmayla alakalıdır. Bu durum, AH'deki görülen bilişsel fonksiyon bozulmasını açıklayan bir kolinerjik hipotez niteliğindedir. 11C-nikotin radyofarmasötüğünü kullanarak PET ile nikotinik reseptör kaybını saptamak mümkündür. Böylece PET, AH'ye karşı geliştirilmiş olan yeni ilaçların etkisini doğrudan vizüalize etmektedir.

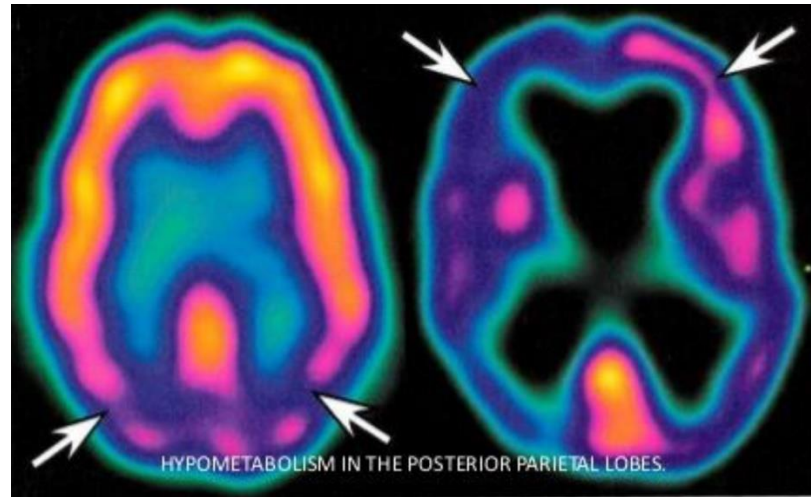


**Şekil 2. 31:** Sağlıklı ve AH'li (ok ile gösterilen) bireylerde glikoz metabolizması PET görüntüsü.

#### 2.5.9.1.4. SPECT

Tc-99m hexamethylpropyleneamineoxime (Tc-99m HMPAO), SPECT’de kullanılan temel ajanlardır. Bu radyofarmosötikle serebral kan akımının ölçümü doğru bir şekilde yapılmakta, AH’de temporoparietal bölgedeki azalmış kan akımı tespit edilmektedir (Vlasenko ve ark. 1997; Jagust ve ark. 1987). AH tanısında SPECT, %92 doğruluk oranına sahiptir ancak sadece klinik ölçütlerin kullanıldığı durumlarda bu oran %74 olmaktadır (Read ve ark. 1995).

SPECT’te temporoparietal bölge ve hippocampusta azalan kan akımının olması yanı SPECT’in pozitif olması, olası bir AH tanısını desteklemektedir (Jagust ve ark. 2001). SPECT pozitifliği ile bilişsel kayıp derecesi arasında bir ilişki bulunmaktadır. 123 ioflupane (IFP)-CIT (DAT-scan) kullanılarak SPECT yapıldığı zaman, nigrostriatal dopaminerjik nöronlarda gerçekleşen dejenerasyon görülmektedir. Bu şekilde progresif supranükleer palsi (PSP) ya da parkinsonlu hastalarla esansiyel tremorlu hastaların ayrımı yapılabilmektedir (tablo 2. 30, Kumar ve ark. 2019). Demansta ekstrapiramidal bulguların bulunmadığı durumlarda DAT kullanarak LCD ve AH ayrımını yapmak mümkündür çünkü DAT kullanıldığı zaman AH’de normal bulgular, LCD’de anormal bulgular izlenmektedir (O'Brien ve ark. 2004; Colloby ve ark. 2008).



**Şekil 2. 32:** AH’de cerebral kan akışı SPECT görüntüsü.

## **2.5.9.2. AH'da Elektrofizyolojik İncelemeler**

### **2.5.9.2.1. Spontan EEG**

EEG, düşük maliyetli ve yüksek zamansal çözünürlüğü olan bir yöntemdir. Bu yöntem kullanılarak yapılan çalışmalarda AH'de istirahat ritmi esnasında yüksek frekans gücünde [alfa (8-13 Hz) ve beta (15-30 Hz)] azalma ve düşük frekans gücünde [delta (0.5-4 Hz) ve teta (4-8 Hz)] artış olduğu görülmüştür (Yener ve ark. 1996; Besthorn ve ark. 1997; Vander ve ark. 2007; Bhattacharya ve ark. 2011).

EEG ritimlerinin yavaşlaması ile demans şiddeti arasında genelde bir korelasyon bulunmaktadır (Smits ve ark. 2011). AH'de santral, parietal, temporal ve limbik bölgelerde kortikal alfa 1 (8-10.5 Hz) gücünün ciddi oranda azaldığı görülmüştür (Babiloni ve ark. 2004). Ancak AH'nin başlama yaşı bu kriteri değiştirebilmektedir. Erken başlayan AH'de diffüz ve fokal EEG anormallikleri, geç başlayan AH'ye oranla daha fazla olmaktadır (de Waal ve ark. 2011). Buna ek olarak, HKB hastalarının temporal ve parietooksipital bölgelerinde alfa 1 gücünde azalmanın olduğu görülmektedir. EEG analizleri, AH/KHB spektrumunda hippocampus hacmiyle korelasyon olduğunu göstermektedir (Babiloni ve ark. 2009). Bir çalışmaya göre ise AH'de alfa ritmi, temporal bölgelere kaymaktadır (Osipova ve ark. 2005).

Oksipital teta ve frontal delta kaynakları, HKB hastalarında daha yüksektir (Babiloni ve ark. 2010). KMTT ile frontal delta kaynakları arasında ise negatif bir korelasyon vardır (Babiloni ve ark. 2006). Ayrıca parietal ve temporal alanlarda teta ve delta aktivitesi artmaktadır (Helkala ve ark. 1996). Oksipital, parietal ve temporal bölgelerde alfa gününde düşüş yaşanması ise hippocampus atrofi ile ilişkilidir (Babiloni ve ark. 2009).

### **2.5.9.2.2. Motor Uyarılmış Potansiyeller**

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) kullanılarak yapılan bir çalışmaya göre kortekste motor-duyusal şebeke-ağa karşılık olan kontralateral frontosantral ve ipsilateral temporo-parietal alanlarda AH'nin TMS uyarılmış TMS - uyarılmış P30 değerleri düşmektedir (Julkunen ve ark. 2008). Yener ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan çalışmalarda duyusal uyarılmış osilatuar yanıtlar, sekonder ve primer görsel alanların bulunduğu oksipital ve parietal bölgelerde teta yanıtlarının arttığını

göstermektedir (Yener ve ark. 2008). Kognitif görev uygulanan olayla ilgili osilasyon yanıtlarında pariteal ve santral alanlarda delta yanıtlarında (Yener ve ark. 2012) ve teta faz kilitlenmesinde düşüş olduğu (Yener ve ark. 2007) görülmüştür.

### **2.5.9.2.3. P300 ve Olaya İlişkin Potansiyeller**

Oddball paradigması, standart uyaranlar arasına rastgele dağılan seyrek hedef uyaranlardan meydana gelmektedir. P300, paradigmadan sonra ilk 300 ms'de görülen pozitif yanıt ve işleyen bellek, öğrenme, odaklanmış dikkat ve algı olmak üzere dört temel işlev tarafından aktive edilmektedir (Başar ve Başar 1991; Klimesch ve ark. 2006). Bu potansiyeller, faz ve zaman açısından kognitif uyarana kilitli olan EEG ortalamasından elde edilmektedir. Bazı çalışmalara göre AH ve HKB'de N200 ve P300 latansında artış (Lai ve ark. 2010; Missonnier ve ark. 2007), N200 genliğindeyse azalma olmaktadır (Papaliagkas ve ark. 2008).

P300 latansında görülen artışla kognitif skor arasında ilişki vardır. Düşük düzeyde abeta42'ye sahip ve AH'ye dönüşme riski olan HKB hastalarının N200 latansındaki uzamanın belirgin olduğu görülmüştür (Papaliagkas ve ark. 2009). Somatosensoryel modalitede de buna benzer değişikliklere rastlanmıştır (Stephen ve ark. 2010). Kelime tekrar etkisi kapsamında HKB hastalarında gözlemlenen azalmış/anormal P600 ve N400 değerleri, 3 sene içerisinde %87-88 ihtimalle demans geliştirme riskine sahiptir (Olichney ve ark. 2008). Taşıyıcı olmayan kontrol grubuna kıyasla presemptomatik taşıyıcılar, medial singulat ve sağ inferior-temporal alanlarda azalmış N400 jeneratör gücü ve para hippocampus ve sol hippocampus alanlardaysa artmış N400 jeneratör gücü göstermektedir (Bobes ve ark. 2010).

### **2.5.9.2.4. Duyusal Uyarılmış Osilasyonlar**

Bu yanıtlar, duyusal uyaran verildikten sonra ortaya çıkan uyarılmış potansiyelin gama, beta, alfa ve teta frekans bantlarını dijital bir şekilde filtreleyerek elde edilmektedir. Tedavi görmeyen AH'li grubun parietookspital teta-uyarılmış osilatuar yanıtları, sağlıklı kontrol grubu ve tedavi gören AH grubununkine kıyasla daha yüksektir (Yener ve ark. 2009). Pek çok çalışmada belirtildiği üzere, duyusal uyaran verildikten sonra meydana gelen duyusal uyarılmış osilasyonlar AH'de yüksektir (Osipova ve ark. 2005; Yener ve ark. 2009; van Deursen ve ark. 2011; Haupt ve ark. 2008).

### **2.5.9.2.5. Olaya İlişkin Osilatuar (OİO) Yanıtlar**

Olaya ilişkin senkronizasyon (OİS) kognitif görevde ulaşılan, zaman kilitli olan ve faz kilitli olmayan indüklenmiş yanıtı göstermektedir. Bir çalışmada HKB hastalarında OİS'in geri işleyen bellek görev uygulamasıyla analizi yapılmıştır (Missonnier ve ark. 2006). %60 özgüllük ve %87 duyarlılık oranına sahip sonuçlara göre ilerleyen HKB denekleri, stabil deneklere göre daha yavaş bir teta senkronizasyonu göstermektedir. Bir başka çalışmada ise stabil ve ilerleyen HKB denekleri incelenmiş; stabil gruba oranla ilerleyen HKB olgularının, daha yüksek gama fraktal boyut değeri gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Missonnier ve ark. 2010).

### **2.5.9.2.6. Duyusal Uyarılmış Koheranslar e Olaya İlişkin Koheranslar**

Nöral toplulukların ilişkilerini değerlendirme amacıyla kullanılan en yaygın yöntemler faz kilitlenmesi istatistikleri (Lachaux ve ark. 2002) veya koheranstır (Gardner 1993). 0-1 değerleri arasında sınıflandırılan koheransta yüksek değer, iki yapının arasında güçlü bir bağıntı olduğu anlamına gelmektedir.

Bir çalışmada sağlıklı bir grubun vizyospasyal çalışma belleği görevi esnasındaki koherans faaliyeti hesaplanmıştır. Çalışmaya göre prefrontal bölgelerin yürücütü işlevlerdeki rolü, yüksek alfada anterior bölgedeki kısa menzil bağlantısını azaltmaktadır. Bu da frontoparietal uzun aralıklı koheransta görülen artışa yansımaktadır (Sauseng ve ark. 2005).

Başka bir çalışmada görsel seyrek uyaran paradigması kullanılmış, hafif AH'de olayla ilgili koheranslar incelenmiştir. AH grubu ilaçlı ve ilaçsız şeklinde ikiye ayrılmıştır. Kontrol grubu, ilaçsız AH grubuna oranla alfa, teta ve delta bantlarında daha yüksek Oİ koheransı göstermektedir. İlaçsız AH grubuna kıyasla ilaçlı grupta alfa Oİ koherans değerleri daha yüksek olmaktadır. Bu bulgulara göre AH'de kolinerjik ilaç kullanımı ile bağımlılık artmaktadır (Güntekin, Saatçi ve Yener, 2008).

### **2.5.10. MR Görüntülerinde İntracranial Kavitedeki Anatomik Yapıların Volüm Ölçümleri**

Anatomik yapıyı iyi göstermesi, iyonize radyasyon riski taşımaması gibi faktörler sebebiyle MRG yöntemi, santral sinir sistemini görüntülemek için sıkça kullanılmaktadır (Looi ve ark. 2008; Rothenburger ve Gay 2000). MR görüntüleri pek

çok yazılım paketiyle tekrardan biçimlendirilmekte, 3D görüntüler elde edilmekte, bu şekilde farklı alanlarda çalışılabilmektedir. Yazılım paketleriyle bireysel yapıların ya da vücudun belli bir bölgesi daha gelişmiş veya daha basit bir şekilde ölçülebilmekte ve incelenebilmektedir (Keller ve Roberts 2009).

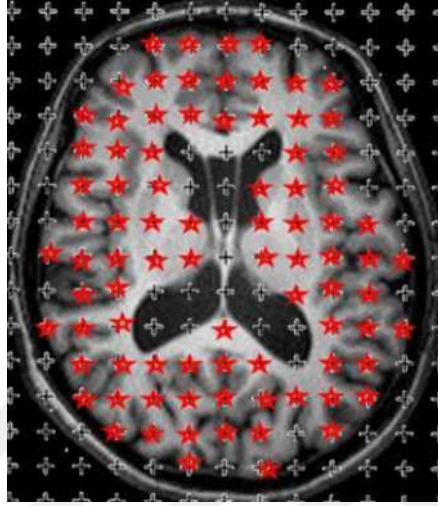
MR görüntüleri kullanarak beynin hacmini tahmin etme amacıyla pekçok otomatik, yarı otomatik ve manuel teknik mevcuttur (Keller ve Roberts 2009). Manuel yöntemlerde araştırmacı, nöroanatomik sınırları belirlemelidir ancak otomatik yöntemdeyse bu belirlenmiş nöroanatomik sınırlar tahmin edilmekte ve ihtiyacı karşılamaktadır (Keller ve Roberts 2009; Acer ve ark. 2007; Ekinci ve ark. 2008; Şahin ve ark. 2007). Manuel teknikte, MR görüntülerine bakarak beynin veya beynin bölümlerinin hacmini hesaplamak için dilimleme ve nokta sayımı olmak üzere iki temel nokta vardır.

Dilimleme, kesit kalınlığını göstermektedir ve en güzel dilimleme, MR ile yapılmaktadır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda stereolojik yöntemlerle MR görüntüleri üstünde beynin ve beynin bölümlerinin yüzey alanı ve hacmi hesaplanmıştır (Acer ve ark. 2007; Ekinci ve ark. 2008; Şahin ve ark. 2007). Manuel yöntemlerin herhangi birini uygulamak için alanında uzman bir araştırmacı gerekmekte, dolayısıyla ulaşılan verilere, en güvenilir veriler gözüyle bakılmaktadır. Bu yüzden otomatik yöntemlerden elde edilen sonuçlar, bu tekniklerle karşılaştırılmakta ve doğruluğu onaylanmaktadır (Keller ve Roberts 2009).

Otomatik ve yarı otomatik tekniklerde MR görüntü sayısı ve tarifine ihtiyaç duyulmamaktadır. Genelde yarı otomatik yöntemde görüntü üstünde bölgenin anatomik noktaları manuel olarak işaretlenmekte, eşik ve yoğunluk esası takip edilmekte ve segmentasyonu yapılmaktadır. Otomatik yöntemlerdeyse kullanıcıdan bağımsız bir şekilde, programın temelinde bulunan şablonlar ile görüntüler karşılaştırılmakta ve segmentasyon yapılmaktadır.

Otomatik ve yarı otomatik tekniklerde oluşturulan anatomik özgüllük eksikliği, bu tekniklerin en önemli sakıncasıdır. Manuel teknikte alanında uzman bir gözlemci işlem yaptığı için, bölgeye atfedilen tahminler daha güvenilirdir. Manuel tekniklerin dezavantajı ise, zaman verimliliğinin az, emek yoğunluğunun fazla olmasıdır (Keller ve Roberts 2009).

Pek çok yazılım paketi kullanarak sayısal görüntü analizi yapmak mümkündür. Bu yazılımların birçoğunun temelinde, daha eski sürümlerde otomatik analiz esnasında gelişmiş geometrik dönüşümleri hesaplamak için çeşitli matematiksel değişiklik bulunmaktadır. Bu yazılımları, yazılımı geliştiren kurumların sitesinden ücretsiz bir şekilde indirmek mümkündür (Keller ve Roberts 2009).



**Şekil 2. 33:** Nokta sayımı metodu (Cavalieri prensibi) ile beyin MR görüntüsü üzerine denk gelen nokta sayılarının hesaplanması

Cavalieri prensibini ya da ardışık seri kesitleri kullanarak, organ hacimleriyle ilgili tahminler yapmak mümkündür (Pakkenberg 1992). Bu yöntemde hacmi hesaplanacak bölge dalak, karaciğer, beyin gibi çevresindeki yapılardan izole edilebilecek bir kontuara sahipse, ölçüm doğrudan yapılabilmektedir. Burada en fazla kullanılan yöntem, ilgili yapıyı içi su dolu ve dereceli bir silindire yerleştirmek, ardından da artan su miktarını ölçmektir. Arşimet prensibi adıyla bilinen bu yöntem, altın standart şeklinde kullanılmaktadır (Howard ve ark. 1992).

İlgili yapının çevre bileşenlerden izole edilemediği veya canlı kişiden organın çıkarılmadığı durumlarda, organın hacmini bu şekilde ölçmek mümkün değildir. Bu tarz durumlarda 17. yüzyılda Cavalieri'nin ortaya attığı ve Cavalieri prensibi adı verilen yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntem, en fazla kullanılan hacim hesaplama yöntemidir. Uygulamada ilk önce, hacmi hesaplanacak yapı birbirine paralel ve eşit aralıklı kesitler ile baştan sona kadar ayrılmaktadır (Mackay ve ark. 2000; Şahin ve ark. 2003). Tarafılığa yol açmamak için ilk kesit, kesit kalınlığı mesafesinde bulunan herhangi bir noktadan alınmaya başlanmalı, sistematik olarak eşit aralıklarla kesilmeli,

kesit alma işlemleri bu aralıklara göre devam etmelidir. Ulaşılan kesit görüntülerinin kesit yüzey alanları hesaplandıktan sonra bir dilimin veya kesitin hacmi hesaplanmakta, en sonunda dilimlerin hacmi toplanmakta ve toplam hacim hesaplanmaktadır (Şahin ve ark. 2003).

Şeffaf bir asetat olan noktalı ölçüm cetveli, kesitlerde oluşan yüzey alanının hesaplanması için kullanılmaktadır ve eşit aralıktaki noktaların diziliminden elde edilmektedir (Şekil 2.28). İlgilenilen yapı üzerine bu asetat rastgele atılmakta, yapıya isabet eden noktalar sayılmakta ve alan hesaplanmaktadır. Şekil 2.28’de görüldüğü üzere bir beyin kesit üstüne noktalı alan ölçüm cetveli rastgele atılmış, kesitin üstüne denk gelen noktalar kırmızıyla işaretlenmiştir. Bu cetvelde, kesit yüzey alanıyla çakışan bu noktalar sayılmaktadır. Her bir ardışık kesit için bu işlem tekrarlanmakta, ulaşılan nokta sayısı her kesit için toplanmakta, kesit kalınlığıyla toplanan nokta sayısı çarpılmakta ve hacim hesaplanmaktadır (Keller ve Roberts 2009; Acer ve ark. 2007; Mackay ve ark. 2000; Şahin ve ark. 2003). Literatürde, hacim hesaplamaları yapmak için pek çok yazılım bulunmaktadır (Jaba ve ark. 2011; Erbağcı ve ark. 2012; Zimmerman ve ark. 2006).

### **2.5.11. VolBrain**

Günümüzde klinik araştırmalarda kullanılan tıbbi görüntülemenin sayısının hızlı bir şekilde arttığı, bunun sonucunda da analizi yapılması gereken verilerin miktarının arttığı görülmektedir. Segmentasyon analizlerinin de dahil olduğu güvenilir ve otomatik ölçüm yöntemleri sayesinde beyin gelişiminin incelenmesi kolaylaşmakta, pek çok hastalık daha rahat anlaşılacaktır.

Otomatik ölçümle yapılan MRG analizleri, pek çok hastalığa tanı koyulması ve takip edilmesi konusunda yardımcı bir unsurdur. Özellikle MRG, beyin yapısı ve hacminin değerlendirilmesi, hastalıkları evrimi ve doğasının anlaşılması için sıkça kullanılmaktadır. Bu segmentasyon uzun bir süre manuel bir şekilde yapılmış, belirli beyin yapılarının doğru analizi için çokça tercih edilmiştir. Fakat zaman alıcı bir işlem olması ve kişiden kişiye değişebilmesi nedeniyle klinik pratikte kullanımını açısından sınırlayıcı bir faktördür (Manjón ve Coupé 2016).

Bu problemleri çözebilmek için volBrain (<http://volbrain.upv.es>) gibi otomatik çoklu atlas tanımlama programlarının kullanılması önerilmektedir (Manjón ve Coupé



2016). Nöropsikiyatrik çalışmalar yapılırken yararlanılan MRG’de standart otomatik tekniklerin kullanılması, segmentlere zor ayrılan yapılar için hacim ile doğru bir korelasyon sağlamaktadır (Akudjedu ve ark. 2018). Aynı yaş aralığına sahip kişilerde beyin ya da medulla oblongata ve cerebellum gibi beyin bölümlerinin hacmi, bireyin vücudunun büyüklüğüne göre değişmektedir. Ayrıca intrakranial yapıların birbirleri ile olan orantısal ilişkisi sabittir ve vücudun büyüklüğünden bağımsızdır. Bu nedenle hastalıklarda teşhis koyarken veya tedavi planlanırken, toplam hacimden ve hacim değerlerinden sıkça yararlanılmaktadır (Odacı ve ark. 2005).

İnternet üzerinden kullanılan ve ücretsiz olan VolBrain, anatomik yapıların MRG kalitesinin çeşitli segmentlere ayrılması için belli bir yoğunluk ve geometride düzenleyen, çoklu atlas tabanlı tanımlama teknolojisine sahip bir sistemdir (Coupé ve ark. 2011). Ayrıca intrakranial doku hacminin ve bölgesel makroskopik yapıların segmentasyonunu, manuel hesaplamadan %15 daha kısa sürede yapmaktadır (Akudjedu ve ark. 2018).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 27 Nisan 2018 tarih ve 2018/1325 karar sayısı no ile onay alındı (Ek.1). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nin 14 Ağustos 2018 tarih ve 54132726-771 sayılı yazısı çalışma yapma izni alındı (Ek.2). Ayrıca bu tez Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 181418004 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### **3.1. Grupların Seçimi**

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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine 1 Ocak 2017-31 Aralık 2018 tarihleri arasında unutkanlık yakınması ile başvuran 50 yaş üstü, en az ilkokul mezunu olan ve nöroloji uzmanı tarafından DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5 th edition) tanı kriterlerine göre Alzheimer Hastalığı tanısı konmuş olan hastaların demografik özellikleri ve kraniyal MRI çekimlerine ait verileri retrospektif yöntemler kullanılarak tarandı. Hasta dosyalarından; Cinsiyet, Doğum tarihi, Mini mental test puanı, Hastalıklar, Kullandığı ilaçlar, MR görüntüleri elde edildi.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi hasta verilerinin bulunduğu hastane otomasyon programından 237 Alzheimer hastası taranarak çalışma kapsamına alındı. Nöroloji Uzmanı Dr. Ülker Anadol Kelleci tarafından çalışma kapsamındaki hastalardan Mini Mental Test tarihi ile kraniyal MRI çekim tarihi uyumsuz olan 74 hasta, Mini Mental Test puanı ile klinik bulguları uyumsuz olan 22 hasta, dışlanma kriterleri bulunan 39 hasta çalışma dışında kaldı. 102 Alzheimer hastası çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen 102 hasta (kadın 61, erkek 41) Mini Mental Test puanına göre erken evre (31 hasta), orta evre (41 hasta) ve ileri evre (30 hasta) olarak sınıflandırıldı.

MRI raporları Radyoloji bölümünden Radyolog Uzm.Dr. Zakir Sakçı ve Dr. Mustafa Demir tarafından değerlendirildi. Dışlanma kriterleri haricinde bulunan ve

bulunduğu yaşa göre mikroyinfark 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

---

**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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma 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 Alzheimer Hastalığı tanısı almayan, hasta grubuna yaş ve cinsiyet açısından benzer, dışlama kriterlerine uygun 35 olgu (17 kadın, 18 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- Alzheimer hastalığı, Alzheimer harici demans, Parkinson hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz, Esansiyel tremor gibi dejeneratif hastalıklar
- 6- Primer veya metastatik beyin kanseri

### 3.2. MR Görüntülerinin Elde Edilmesi

Çeşitli hastalıkların araştırılmasında Hippocampusun MR görüntüleri ile değerlendirilmesi, hacim ve boyutlarının ölçülmesi uzun süredir morfometrik analiz yöntemleri ile gerçekleştirilmektedir. Ancak literatürdeki çalışmalarda MRI kesitlerinde Hippocampusun sınırları konusunda kesinleşmiş kılavuzlar mevcut değildir. Birçok çalışmada Hippocampusun takibi sadece tek bir plandan yapılmıştır.

Çalışmamızda Hippocampus volüm ölçümlerinin bir kısmını elle (manuel) yaptık. Ölçülen verilerin istatistiksel analizini yaptığımızda elde edilen sonuçların tutarsız olduğunu tespit ettik. Elle (manuel) ölçümlerde hipocampus sınırlarını tespitinde karşılaşılan zorluklar nedeni ile MRI T1 ağırlıklı çekimler ile ölçüm metodu olan VolBrain yöntemi kullanılmasının daha doğru sonuçlar vereceği kanaatine

ulaştık. Çalışmamamızın verilerini VolBrain yönetiminden elde edilen rapor sonuçlarına göre değerlendirdik.

Çalışmaya dahil edilen hastaların MRI verileri retrospektif olarak tarandığından hastalara ait T1 ağırlıklı kranial MR görüntülerine erişildi. Bu görüntüler üzerinden elde edilen volümler oranlanarak çalışmaya devam edildi. Alzheimer Hastalığı tanısı almış hastaların Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde çekilen ve DICOM dosyası olarak alınan T1 ağırlıklı kranial MR görüntüleri kullanılmıştır.

### **3.2.1. MRI Tarama Protokolü**

Çalışmanın MR çekimi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. 1,5 tesla GE optima (Waukesha USA) head coil MR cihazı kullanıldı. T1 ağırlıklı MRBravo sekansı: aksiyel, Repetition time (TR) = 1800 ms, Echo Time (TE)=3,18 ms, FOV = 200 mm<sup>2</sup>, Matrix:224x224, Slice Thickness= 1mm.

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

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji bölümünde kullanılan ExtremePacs Client programı çalıştırıldı. Tarayıcı bölümünden daha önceden belirlenen hastalara ait MR görüntüleri tarandı. Hastanın T1 görüntüleri seçildi. DICOM formatında export edilerek masa üstünde ayrı bir klasöre kayıt edildi.

#### **3.2.2.1. Mricron**

Mricron dosyasının içinden dcm2niiGUI dosyası açıldı. Dcm uzantılı görüntülerin olduğu klasör dcm2nii uygulamasına sürüklendi. Output format olarak SPM8 (3D NIfTI nii) seçildi. DCM2NII, DICOM görüntülerini, beyin görüntüleme aracı tarafından kullanılan NIfTI formatına dönüştürüldü. Daha sonra NIfTI dosyası winrar dosyasına çevrilerek arşive eklendi.

#### **3.2.2.2. VolBrain**

VolBrain, çevrimiçi bir MRI beyin volumetri sistemidir.

Dünyanın her yerindeki araştırmacıların, MRI verilerinden hacimsel beyin bilgilerini, kendi yerel sitelerinde herhangi bir altyapıya ihtiyaç duymadan otomatik olarak alımının sağlanmasına yardımcı olması amaçlanmıştır.

VolBrain tam otomatik çalışır ve insan etkileşimi olmaksızın beyin yapılarının hacimlerini almayı sağlar. Kullanışlı, kolay ve hızlı bir şekilde volümetrik sonuçlar verir. Sınırlı hesaplama kaynakları tüm kullanıcılar arasında kullanılabilmesi için her kullanıcının günlük olarak gönderebileceği vaka 10 ile sınırlandırılmıştır. Herhangi ticari amaç gdlmemiş olup sistem ücretsizdir.

### **Uygulama Aşamaları Bilgilendirilmesi**

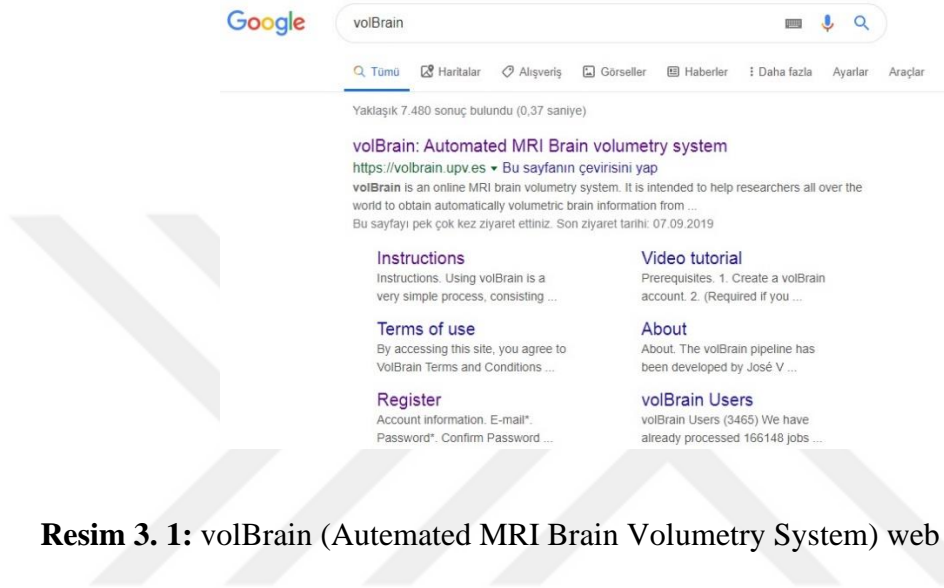
VolBrain, MRI beyin verilerini otomatik olarak analiz etmeyi amaçlayan ve bu analizlerin sonuçlarını edinme yoludur. NIFTI formatında anonimleştirilmiş bir MRI beyin hacmini aldığı ve temel ICC ve dokularının (CSF, GM ve BM) hacimleriyle pdf raporu hazırladığı için kullanıcı açısından kara kutu olarak çalışır. Aynı zamanda beyin yarım küre, beyincik ve beyin sapı gibi bazı makroskopik alanların hacim bilgisini de sağlar. Son olarak, otomatik subkortikal yapı segmentasyonu gerçekleştirilir ve ilgili hacimler ve etiket haritaları sağlanır (Onat 2019).

Manjn ve Coup'nin yapmış olduğu çalışmada 50 bireyin globus pallidus, putamen, nucleus caudatus hacimleri manuel olarak ve otomatik ölçüm yapan Freesurfer, FIRST ve VolBrain yöntemleri ile ölçülmüş ve sonuçlar manuel yöntemle karşılaştırılmıştır. VolBrain yönteminin altın standart yöntem kabul edilen manuel yöntem ile en yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Manjon ve Coupe 2016).

Akudjedu ve arkadaşları (2018) 281 kişinin sağ ve sol nucleus caudatus hacimlerini manuel olarak ve otomatik ölçüm yapan Freesurfer, FSL-FIRST ve VolBrain yöntemleri ile lmş ve hacim sonuçlarını manuel yöntemle karşılaştırmıştır. Manuel yöntemle elde edilen hacim sonuçlarının daha büyük olduğunu ve bu farkın her yöntem için istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuştur. Ancak çalışmada otomatik yöntemler içerisinde manuel yöntemle en yüksek korelasyon gösteren yöntemin VolBrain yöntemi olduğu sonucuna varmışlardır (Akudjedu ve ark. 2018).

Literatüre bakıldığında altın standart yöntem kabul edilen manuel yöntem ile VolBrain yöntemi bazal ganglionların hacimlerini ölçmede yüksek korelasyon gösterdiği görülmektedir (Karakoyun 2018). volBrain kullanımında izlenen proedür aşağıda özetlenmiştir:

Google aramam motoruna “volbrain” yazılır ve volBrain (Autemated MRI Brain Volumetry System) web sayfasının adresi tıklanır



**Resim 3. 1:** volBrain (Autemated MRI Brain Volumetry System) web adresi

VolBrain (Autemated MRI Brain Volumetry System) sisteminin kullanılabilmesi için <http://volbrain.upv.es> adresine gidilip, siteye giriş yapılır. (ErişimTarihi:15.07.2019)

“Register” bölümünde istenen ilgili bölümlere ait veriler doldurulur.

volBrain Automated MRI Brain Volumetry System

Home Instructions User area volBrain Users About

E-mail \*\*\* Login

Not a user yet? Register | Forgot your password?

### Register

**Account information**

E-mail\*  
Password\*  
Confirm Password\*

**Personal information**

First Name\*  
Last name\*  
Institution\*  
Department  
ZIP/Postal Code  
Country\* Select country  
Web Address (If any)

**Verification question**

**Resim 3. 2:** volBrain sisteminin “Register” adımı-1

“I agree the terms of use of volBrain.” işaretlendikten sonra “Register” tuşu tıklanarak sisteme üye kaydı e-mail ve şifre kaydı ile hesap aktivasyonu yapılır.

volBrain Automated MRI Brain Volumetry System

Home Instructions User area volBrain Users About



E-mail \*\*\* Login

Not a user yet? Register | Forgot your password?

Institution\*  
Department  
ZIP/Postal Code  
Country\* Select country  
Web Address (If any)

**Verification question**

Please, solve the equation according to the number of fingers\*

 \*  =

\*Required

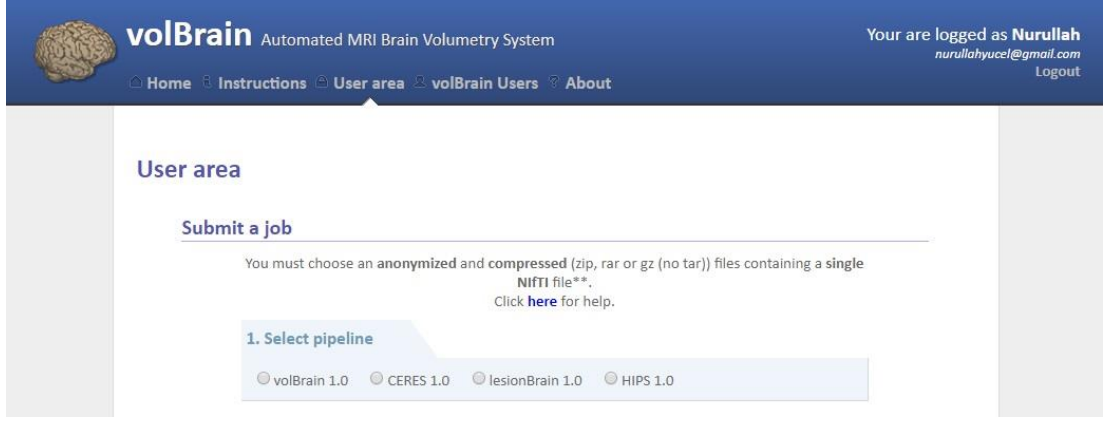
I agree that the name of my organization appears on the user list.  
 I authorize volBrain team to keep my anonymized image data in a non-public database in order to improve volBrain's performance  
 I agree the terms of use of volBrain. (*mandatory*)

Register

**Resim 3. 3:** volBrain sisteminin “Register” adımı-2

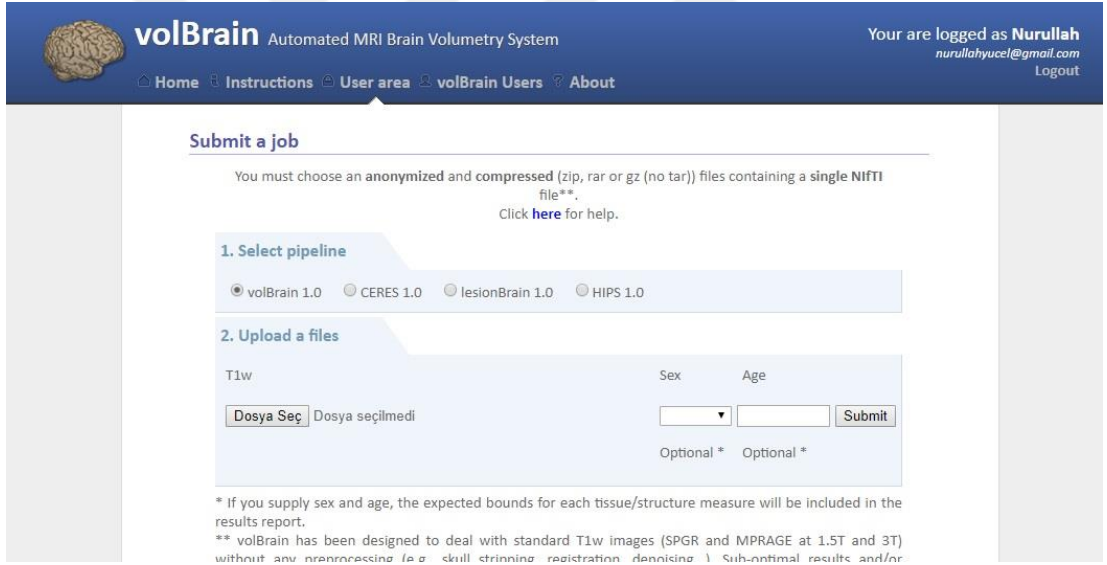
“Home” sayfasına gidilerek “Login” başlıklı kısımdan e-mail ve şifre kaydı ile sisteme giriş yapılır. “User area” sayfasına giriş yapılır.






**Resim 3. 4:** volBrain sisteminin “User area” adımı

“Submit a job” bölümündeki “1. Select pipeline” kısmından “volBrain 1.0” seçilir. “2. Upload a files” kısmından da dosya olarak winrar dosyası seçilip, isteğe bağlı olarak yaş ve cinsiyet belirlenerek “Submit” e tıklayarak onaylanır.



**Resim 3. 5:** volBrain sisteminin “Submit a job” ve “2. Upload a files” adımı

Dosya yüklenmesi tamamlandıktan 5-10 dakika sonra “Status” bölümünden volümetrik sonuçlar alınır. “volBrain Volumetry Report” pdf dosyası açıldığında ölçülen hacimlerin sonuçları  $\text{cm}^3$  cinsinden alınır. “MNI space” dosyası tıklandığında indirilenler bölümüne dosya sıkıştırılmış dosya olarak iner. Dosya açıldığında “report\_job” dosyasında ölçülen hacimlerin sonuçları excell dosyası olarak alınır.

 **volBrain** Automated MRI Brain Volumetry System

Your are logged as **Nurullah**  
nurullahyucel@gmail.com  
Logout

[Home](#) [Instructions](#) [User area](#) [volBrain Users](#) [About](#)

**Job list**

Number	File	Date	Status
161572	k_802.nii.gz	2019-09-12 22:06:53	
161571	K_801.nii.gz	2019-09-12 22:06:04	
161570	K_730.nii.gz	2019-09-12 21:58:24	
161569	K_729.nii.gz	2019-09-12 21:57:54	
161559	K_719.nii.gz	2019-09-12 21:50:20	
161558	K_718.nii.gz	2019-09-12 21:49:43	
161557	K_717.nii.gz	2019-09-12 21:48:58	
161556	K_716.nii.gz	2019-09-12 21:48:24	
161555	K_715.nii.gz	2019-09-12 21:47:52	
161554	K_714.nii.gz	2019-09-12 21:47:22	
161079	3_625.nii.gz	2019-09-10 05:50:05	
161078	3_624.gz	2019-09-10 05:46:30	
161077	3_623.nii.gz	2019-09-10 05:44:39	
160982	2_414.nii.gz	2019-09-09 20:20:15	
160981	2_413.nii.gz	2019-09-09 20:19:47	

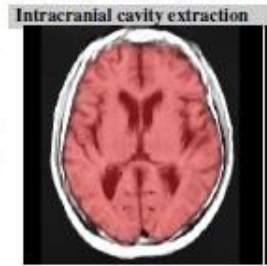
First 1 [2] 3 4 5 6 7 ... Last

**Resim 3. 6:** “volBrain Volumetry Report” ve “MNI space” adımı

# volBrain Volumetry Report version 1.0 release 04-03-2015

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job160725	Male	70	07-Sep-2019

Tissue type	Volume (cm <sup>3</sup> /%)	Image information
White Matter (WM)	360.11 (27.13%) [28.44, 40.69]	Orientation radiological
Grey Matter (GM)	749.52 (56.48%) [39.81, 51.12]	Scale factor 0.71
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	217.51 (16.39%) [14.65, 25.29]	SNR 17.06
Brain (WM + GM)	1109.63 (83.61%) [74.71, 85.35]	
Intracranial Cavity (IC)	1327.14 (100.00%)	



Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym. (%)
<b>Cerebrum</b>	964.80 (72.70%) [64.34, 74.47]	484.80 (36.53%) [32.19, 37.40]	480.00 (36.17%) [32.12, 37.11]	0.9941 [-1.19, 2.21]

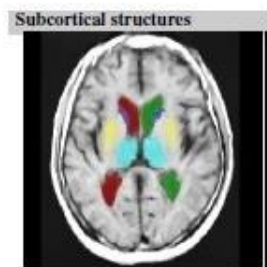
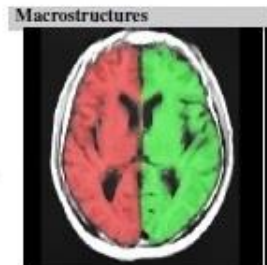
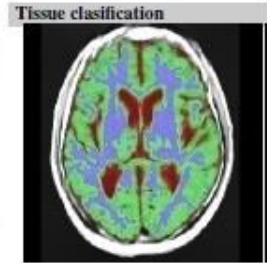
GM	WM	GM	WM	GM	WM
642.46 (48.41%) [33.46, 42.99]	322.34 (24.29%) [25.78, 36.59]	321.51 (24.23%) [16.73, 21.51]	163.28 (12.30%) [12.91, 18.43]	320.95 (24.18%) [16.72, 21.49]	159.06 (11.98%) [12.83, 18.17]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym. (%)
<b>Cerebellum</b>	124.00 (9.34%) [7.68, 10.24]	61.60 (4.64%) [3.82, 5.15]	62.40 (4.70%) [3.85, 5.11]	-1.2761 [-4.93, 4.88]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
97.75 (7.37%) [5.56, 8.23]	26.25 (1.98%) [1.21, 2.92]	46.90 (3.53%) [2.72, 4.10]	14.70 (1.11%) [0.62, 1.52]	50.85 (3.83%) [2.82, 4.14]	11.54 (0.87%) [0.59, 1.41]

Brainstem	Total (cm <sup>3</sup> /%)
	20.91 (1.58%) [1.41, 1.91]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> %)	Right (cm <sup>3</sup> %)	Left (cm <sup>3</sup> %)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	24.65 (1.86%) [0.79, 3.22]	11.19 (0.84%) [0.36, 1.64]	13.46 (1.01%) [0.38, 1.64]	-18.3980 [-64.3667, 59.82]
Caudate	4.60 (0.35%) [0.36, 0.55]	2.35 (0.18%) [0.18, 0.28]	2.25 (0.17%) [0.17, 0.27]	4.7332 [-5.2041, 9.79]
Putamen	6.96 (0.52%) [0.42, 0.63]	3.66 (0.28%) [0.21, 0.32]	3.30 (0.25%) [0.21, 0.32]	10.1431 [-7.0087, 5.53]
Thalamus	7.62 (0.57%) [0.57, 0.78]	3.98 (0.30%) [0.28, 0.39]	3.64 (0.27%) [0.29, 0.40]	8.8760 [-9.3104, 5.01]
Globus Pallidus	1.81 (0.14%) [0.13, 0.20]	0.84 (0.06%) [0.06, 0.10]	0.96 (0.07%) [0.06, 0.10]	-13.3123 [-11.5906, 13.16]
Hippocampus	7.95 (0.60%) [0.43, 0.62]	3.97 (0.30%) [0.22, 0.32]	3.98 (0.30%) [0.21, 0.31]	-0.3045 [-9.8785, 12.20]
Amygdala	0.91 (0.07%) [0.09, 0.14]	0.57 (0.04%) [0.04, 0.07]	0.35 (0.03%) [0.04, 0.07]	48.7919 [-16.5100, 18.61]
Accumbens	0.15 (0.01%) [0.02, 0.06]	0.03 (0.00%) [0.01, 0.03]	0.12 (0.01%) [0.01, 0.03]	-121.1538 [-39.7027, 13.86]

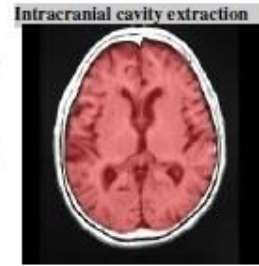


Resim 3. 7: Erken evre Alzheimer hastasına ait “volBrain Volumetry Report”

# volBrain Volumetry Report version 1.0 release 04-03-2015

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job160960	Male	70	09-Sep-2019

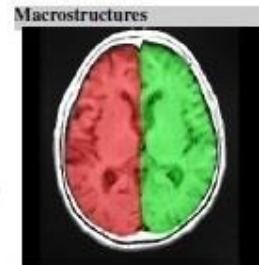
Tissue type	Volume (cm <sup>3</sup> %)	Image information
White Matter (WM)	327.84 (27.33%) [28.44, 40.69]	Orientation radiological
Grey Matter (GM)	833.05 (69.46%) [39.81, 51.12]	Scale factor 0.73
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	38.47 (3.21%) [14.65, 25.29]	SNR 17.64
Brain (WM + GM)	1160.89 (96.79%) [74.71, 85.35]	
Intracranial Cavity (IC)	1199.37 (100.00%)	



Structure	Total (cm <sup>3</sup> %)	Right (cm <sup>3</sup> %)	Left (cm <sup>3</sup> %)	Asym. (%)
<b>Cerebrum</b>	996.82 (83.11%) [64.34, 74.47]	500.29 (41.71%) [32.19, 37.40]	496.53 (41.40%) [32.12, 37.11]	0.7531 [-1.19, 2.21]
	<b>GM</b> 703.92 (58.69%) [33.46, 42.99]	<b>GM</b> 348.66 (29.07%) [16.73, 21.51]	<b>GM</b> 151.63 (12.64%) [12.91, 18.43]	<b>GM</b> 355.27 (29.62%) [16.72, 21.49]
	<b>WM</b> 292.90 (24.42%) [125.78, 36.59]	<b>WM</b> 151.63 (12.64%) [12.91, 18.43]	<b>WM</b> 141.27 (11.78%) [12.85, 18.17]	

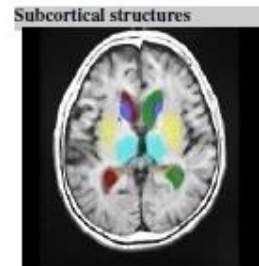


Structure	Total (cm <sup>3</sup> %)	Right (cm <sup>3</sup> %)	Left (cm <sup>3</sup> %)	Asym. (%)
<b>Cerebellum</b>	138.59 (11.56%) [7.68, 10.24]	66.49 (5.54%) [3.82, 5.15]	72.11 (6.01%) [3.85, 5.11]	-8.1097 [-4.93, 4.88]
	<b>GM</b> 112.79 (9.40%) [5.56, 8.23]	<b>GM</b> 52.36 (4.37%) [2.72, 4.10]	<b>GM</b> 14.12 (1.18%) [0.62, 1.52]	<b>GM</b> 60.43 (5.04%) [2.82, 4.14]
	<b>WM</b> 25.80 (2.15%) [1.21, 2.92]	<b>WM</b> 14.12 (1.18%) [0.62, 1.52]	<b>WM</b> 11.68 (0.97%) [0.59, 1.41]	



Brainstem	Total (cm <sup>3</sup> %)
	25.39 (2.12%) [1.41, 1.91]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> %)	Right (cm <sup>3</sup> %)	Left (cm <sup>3</sup> %)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	13.10 (1.09%) [0.79, 3.22]	7.12 (0.59%) [0.36, 1.64]	5.97 (0.50%) [0.38, 1.64]	17.6109 [-64.367, 59.82]
Caudate	6.93 (0.58%) [0.36, 0.55]	3.16 (0.26%) [0.18, 0.28]	3.77 (0.31%) [0.17, 0.27]	-17.4179 [-5.2041, 9.79]
Putamen	7.55 (0.63%) [0.42, 0.63]	4.12 (0.34%) [0.21, 0.32]	3.43 (0.29%) [0.21, 0.32]	18.0796 [-7.0087, 5.53]
Thalamus	8.33 (0.69%) [0.57, 0.78]	3.73 (0.31%) [0.28, 0.39]	4.60 (0.38%) [0.29, 0.40]	-20.8714 [-9.3104, 5.01]
Globus Pallidus	1.61 (0.13%) [0.13, 0.20]	0.89 (0.07%) [0.06, 0.10]	0.73 (0.06%) [0.06, 0.10]	20.2268 [-11.5906, 13.16]
Hippocampus	7.34 (0.61%) [0.43, 0.62]	3.94 (0.33%) [0.22, 0.32]	3.40 (0.28%) [0.21, 0.31]	14.9307 [-9.8785, 12.20]
Amygdala	0.65 (0.05%) [0.09, 0.14]	0.37 (0.03%) [0.04, 0.07]	0.28 (0.02%) [0.04, 0.07]	28.4424 [-16.5101, 18.61]
Accumbens	0.05 (0.00%) [0.02, 0.06]	0.00 (0.00%) [0.01, 0.03]	0.04 (0.00%) [0.01, 0.03]	-187.0968 [-39.7027, 13.86]



Resim 3. 8: Orta evre Alzheimer hastasına ait “volBrain Volumetry Report”



## volBrain Volumetry Report version 1.0 release 04-03-2015

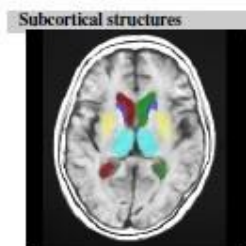
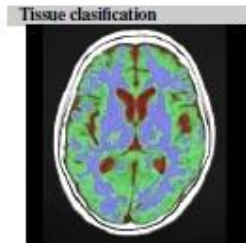
Patient ID	Sex	Age	Report Date
job160542	Female	70	06-Sep-2019

Tissue type	Volume (cm <sup>3</sup> %)	Image information
White Matter (WM)	365.41 (33.67%) [26.47, 40.87]	Orientation radiological
Grey Matter (GM)	575.55 (53.03%) [42.08, 53.83]	Scale factor 0.62
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	144.38 (13.30%) [13.67, 23.07]	SNR 17.51
Brain (WM + GM)	940.96 (86.70%) [76.93, 86.33]	
Intracranial Cavity (IC)	1085.34 (100.00%)	

Structure	Total (cm <sup>3</sup> %)	Right (cm <sup>3</sup> %)	Left (cm <sup>3</sup> %)	Asym. (%)
<b>Cerebrum</b>	<b>805.38 (74.21%)</b> [66.31, 75.12]	<b>406.01 (37.41%)</b> [33.23, 37.70]	<b>399.37 (36.80%)</b> [33.02, 37.48]	<b>1.6485</b> [-1.30, 2.48]
	<b>GM WM GM WM GM WM</b>			
	491.51 313.87 245.75 160.26 245.76 153.61			
	(45.29%) (28.92%) (22.64%) (14.77%) (22.64%) (14.15%)			
	[35.28, 45.31] [24.15, 36.69] [17.64, 22.68] [12.13, 18.47] [17.62, 22.65] [12.01, 18.23]			
<b>Cerebellum</b>	<b>114.06 (10.51%)</b> [7.85, 10.58]	<b>57.20 (5.27%)</b> [3.91, 5.29]	<b>56.85 (5.24%)</b> [3.92, 5.31]	<b>0.6100</b> [-4.59, 3.80]
	<b>GM WM GM WM GM WM</b>			
	75.84 38.22 37.66 19.55 38.18 18.67			
	(6.99%) (3.52%) (3.47%) (1.80%) (3.52%) (1.72%)			
	[5.88, 8.64] [1.01, 2.90] [2.88, 4.29] [0.51, 1.51] [2.98, 4.37] [0.49, 1.39]			
<b>Brainstem</b>	<b>Total (cm<sup>3</sup>%)</b> 21.56 (1.99%) [1.42, 1.98]			
<b>Structure</b>	<b>Total (cm<sup>3</sup>%)</b>	<b>Right (cm<sup>3</sup>%)</b>	<b>Left (cm<sup>3</sup>%)</b>	<b>Asymmetry (%)</b>
Lateral ventricles	15.70 (1.45%) [0.56, 2.77]	8.03 (0.74%) [0.23, 1.36]	7.67 (0.71%) [0.28, 1.46]	4.5496 [-65.7646, 48.171]
Caudate	3.96 (0.37%) [0.39, 0.59]	2.14 (0.20%) [0.19, 0.30]	1.82 (0.17%) [0.19, 0.30]	16.3087 [-7.5563, 10.88]
Putamen	5.07 (0.47%) [0.45, 0.66]	2.49 (0.23%) [0.22, 0.33]	2.58 (0.24%) [0.22, 0.33]	-3.7938 [-67.497, 5.02]
Thalamus	6.95 (0.64%) [0.62, 0.84]	3.31 (0.31%) [0.31, 0.42]	3.64 (0.34%) [0.31, 0.42]	-9.3514 [-7.0130, 5.02]
Globus Pallidus	1.32 (0.12%) [0.13, 0.21]	0.70 (0.06%) [0.06, 0.10]	0.61 (0.06%) [0.06, 0.11]	13.4705 [-15.5433, 13.54]
Hippocampus	6.65 (0.61%) [0.48, 0.65]	2.89 (0.27%) [0.24, 0.33]	3.75 (0.35%) [0.23, 0.32]	-25.9627 [-6.5379, 12.96]
Amygdala	0.27 (0.02%) [0.09, 0.14]	0.20 (0.02%) [0.05, 0.07]	0.06 (0.01%) [0.04, 0.07]	108.1206 [-12.9383, 18.69]
Accumbens	0.14 (0.01%) [0.02, 0.06]	0.08 (0.01%) [0.01, 0.05]	0.06 (0.01%) [0.01, 0.03]	22.8311 [-36.5243, 14.26]



Resim 3. 9: İleri evre Alzheimer hastasına ait “volBrain Volumetry Report”

## volBrain Volumetry Report version 1.0 release 04-03-2015

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job161713	Female	70	13-Sep-2019

Tissue type	Volume (cm <sup>3</sup> /%)	Image information
White Matter (WM)	374.36 (27.00%) [26.47, 40.87]	Orientation radiological
Grey Matter (GM)	695.39 (50.16%) [42.08, 53.83]	Scale factor 0.94
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	316.71 (22.84%) [13.67, 23.07]	SNR 17.77
Brain (WM + GM)	1069.75 (77.16%) [76.93, 86.33]	
Intracranial Cavity (IC)	1386.46 (100.00%)	

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym. (%)
Cerebrum	911.53 (65.74%) [66.31, 75.12]	453.44 (32.70%) [33.23, 37.70]	458.09 (33.04%) [33.02, 37.48]	-1.0200 [-1.30, 2.48]

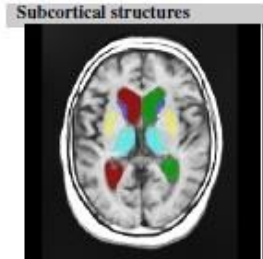
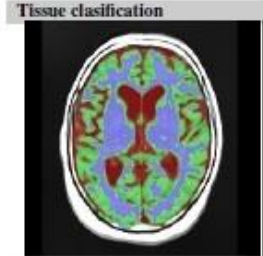
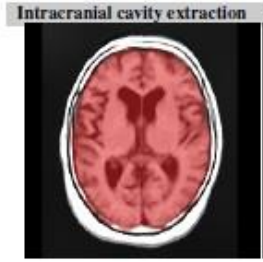
GM	WM	GM	WM	GM	WM
574.11 (41.41%) [35.28, 45.31]	337.42 (24.34%) [34.15, 36.69]	286.63 (20.67%) [17.64, 22.68]	166.81 (12.03%) [12.13, 18.47]	287.48 (20.73%) [17.62, 22.65]	170.61 (12.31%) [12.01, 18.23]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym. (%)
Cerebellum	136.82 (9.87%) [7.85, 10.58]	67.99 (4.90%) [3.91, 5.29]	68.83 (4.96%) [3.92, 5.31]	-1.2159 [-4.59, 3.80]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
110.85 (7.99%) [5.88, 8.64]	25.97 (1.87%) [1.01, 2.90]	53.37 (3.85%) [2.88, 4.29]	14.63 (1.05%) [0.51, 1.51]	57.48 (4.15%) [2.98, 4.37]	11.35 (0.82%) [0.49, 1.39]

Brainstem	Total (cm <sup>3</sup> %)
	21.49 (1.55%) [1.42, 1.98]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> %)	Right (cm <sup>3</sup> %)	Left (cm <sup>3</sup> %)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	55.87 (4.03%) [0.56, 2.77]	25.44 (1.83%) [0.23, 1.36]	30.43 (2.19%) [0.28, 1.46]	-17.8507 [-65.7646, 48.17]
Caudate	5.07 (0.37%) [0.39, 0.59]	2.35 (0.17%) [0.19, 0.30]	2.71 (0.20%) [0.19, 0.30]	-14.3548 [-7.5563, 10.88]
Putamen	7.06 (0.51%) [0.45, 0.60]	3.81 (0.27%) [0.22, 0.33]	3.25 (0.23%) [0.22, 0.33]	15.7417 [-67.497, 5.02]
Thalamus	7.58 (0.55%) [0.62, 0.84]	3.60 (0.26%) [0.31, 0.42]	3.98 (0.29%) [0.31, 0.42]	-9.9143 [-7.0130, 5.02]
Globus Pallidus	2.30 (0.17%) [0.13, 0.21]	1.24 (0.09%) [0.06, 0.10]	1.06 (0.08%) [0.06, 0.11]	14.9816 [-15.5433, 13.54]
Hippocampus	9.84 (0.71%) [0.48, 0.65]	5.14 (0.37%) [0.24, 0.33]	4.70 (0.34%) [0.23, 0.32]	8.8838 [-6.5379, 12.96]
Amygdala	1.38 (0.10%) [0.09, 0.14]	0.60 (0.04%) [0.05, 0.07]	0.79 (0.06%) [0.04, 0.07]	-27.5580 [-12.9383, 18.69]
Accumbens	0.10 (0.01%) [0.02, 0.06]	0.03 (0.00%) [0.01, 0.03]	0.07 (0.00%) [0.01, 0.03]	-67.9245 [-36.5243, 14.26]



**Resim 3. 10:** Kontrol grubu hastasına ait “volBrain Volumetry Report”

Aşağıda “volBrain Volumetry Report” raporundan çalışma kapsamına alınan anatomik veriler listelenmiştir:

- White Matter Volume
- Grey Matter Volume
- Intracranial Cavity Volume
- Cerebro Spinal Fluid Volume
- Brain Volume
- Cerebrum Total Volume

- Cerebrum Total Gray Matter Volume
- Cerebrum Total White Matter Volume
- Cerebrum Right Volume
- Cerebrum Right Gray Matter Volume
- Cerebrum Right White Matter Volume
- Cerebrum Left Volume
- Cerebrum Left Gray Matter Volume
- Cerebrum Left White Matter Volume
- Cerebellum Total Volume
- Cerebellum Right Volume
- Cerebellum Left Volume
- Brainstem Volume (Truncus encephali volume)
- Lateral Ventricles Total Volume
- Caudate Total Volume
- Putamen Total Volume
- Thalamus Total Volume
- Globus Pallidus Total Volume
- Hippocampus Total Volume
- Hippocampus Right Volume
- Hippocampus Left Volume
- Amygdala Total Volume

### **3.3. 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. 2, Güngen ve ark. 2002). MMSE; 25- 30 puan normal, <25 kognitif bozukluk olarak değerlendirilir.

**Tablo 3. 2:** Mini Mental Test (MMT) puanına göre alzheimer hastalığının 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

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Araştırma verilerinin analizinde SPSS 23.00 kullanılmıştır. Veri analizlerinde öncelikle hastalara ilişkin demografik özellikler ve parametrelere ilişkin bilgilere betimleyici istatistikler olarak sunulmuştur. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılmasında t-test ve ANOVA ile birlikte Post-Hoc testlerinden LSD test kullanılmıştır. Bununla birlikte parametrelerin yaş ve MMT skorları ile ilişkisini ortaya koyabilmek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Araştırmaya 31 ilk evre, 41 orta evre ve 30 ileri evre olmak üzere toplam 102 alzheimer tanılı hasta alındı. Bununla birlikte kontrol grubunda 35 olgu bulunmaktaydı.

**Tablo 4. 1:** Grupların cinsiyet yönünden karşılaştırılması

Cinsiyet	1. Evre	2. Evre	3. Evre	Kontrol	p
<b>Kadın</b>	16 (%51.6)	24 (%58.5)	21 (%70)	17 (%48.6)	0.322
<b>Erkek</b>	15 (48.4)	17 (%41.5)	9 (%30)	18 (%51.4)	

Tablo 4.1'e göre ilk evredeki hastaların %51.6'sı, orta evredeki hastaların %58.5'i, ileri evredeki hastaların %48.6'sı ve kontrol grubundaki hastaların %48.6'sı kadındı. Gruplara arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık görülmedi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4. 2:** Grupların yaş yönünden karşılaştırılması

	1. Evre	2. Evre	3. Evre	Kontrol	p	Fark
$\bar{X} \pm ss$	73.00 $\pm$ 6.80	76.83 $\pm$ 8.53	81.43 $\pm$ 7.58	74.03 $\pm$ 4.59	<b>0.000</b>	2>1 3>1 3>2 3>4

1: 1. Evre. 2: 2. Evre. 3: 3. Evre. 4: Kontrol

Yaş açısından yapılan değerlendirmede ileri evredeki hastaların yaş ortalamalarının diğer Alzheimer evrelerinden ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte orta evredeki Alzheimer hastalarının yaş ortalaması ilk evredeki hastalardan anlamlı şekilde yüksekti.

**Tablo 4. 3:** Alzheimer olanlar ve kontrol grubu arasında volümlerin karşılaştırılması

	<b>Alzheimer</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
<b>IC</b>	1329.36±140.62	1357.28±137.06	0.310
<b>WhiMat</b>	373.80±47.72	423.94±57.50	<b>0.000</b>
<b>GreyMat</b>	653.95±73.61	682.18±79.04	0.057
<b>HipoT</b>	7.31±1.05	7.82±1.19	<b>0.019</b>
<b>HipoR</b>	3.71±0.59	3.97±0.63	<b>0.030</b>
<b>HipoL</b>	3.66±0.55	3.84±0.64	0.097
<b>SSS</b>	295.69±75.79	383.33±525.08	0.332
<b>Bey</b>	1026.23±138.17	1354.52±1449.05	0.190
<b>CerT</b>	895.24±92.05	960.82±96.63	<b>0.000</b>
<b>CerTGM</b>	562.14±68.72	587.29±65.46	0.061
<b>CerTWM</b>	333.10±42.99	373.52±49.79	<b>0.000</b>
<b>CerR</b>	448.70±47.22	480.71±48.18	<b>0.001</b>
<b>CerRGM</b>	280.48±34.64	293.42±31.80	0.054
<b>CerRWM</b>	168.22±22.23	187.29±23.86	<b>0.000</b>
<b>CerL</b>	446.54±45.79	480.11±48.75	<b>0.000</b>
<b>CerLGM</b>	281.66±34.57	293.88±33.97	0.072
<b>CerLWM</b>	164.88±21.66	186.23±26.77	<b>0.000</b>
<b>CerblT</b>	118.40±16.12	123.85±14.72	0.080
<b>CreblR</b>	59.36±6.22	60.03±±11.65	0.667
<b>CreblL</b>	59.62±8.19	62.07±7.72	0.124
<b>Mesen</b>	20.47±2.37	21.50±3.21	<b>0.046</b>
<b>LatVentT</b>	34.42±17.08	29.96±18.12	0.192
<b>ThalT</b>	6.90±1.21	7.20±0.86	0.172
<b>CaudT</b>	4.72±1.05	5.34±0.72	<b>0.001</b>
<b>PutamT</b>	6.29±1.08	6.41±1.29	0.595
<b>GlobPalT</b>	1.73±0.45	1.79±0.68	0.647
<b>AmygdT</b>	0.77±0.43	0.95±0.36	<b>0.030</b>

WhiMat, HipoT, HipoR, CerT, CerTWM, CerR, CerRWM, CerL, CerLWM, Mesen, CaudT, AmygdT değişkenleri, Alzheimer olma durumuna göre farklılaştığı görüldü ( $p<0.05$ ). Anlamlılık görülen tüm parametrelerde kontrol grubunun ortalamasının, Alzheimer grubunun ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti.

**Tablo 4. 4:** Alzheimer evreleri arasında volümlerin karşılaştırılması

	1. Evre	2. Evre	3. Evre	p	Fark
<b>IC</b>	1390.02±140.57	1308.76±139.25	1294.85±126.17	<b>0.013</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>WhiMat</b>	392.88±53.83	372.27±43.54	356.18±40.04	<b>0.009</b>	<b>1&gt;3</b>
<b>GreyMat</b>	687.58±67.94	644.07±58.93	632.72±86.55	<b>0.007</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>HipoT</b>	7.77±1.00	7.18±1.03	7.01±1.02	<b>0.011</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>HipoR</b>	3.92±0.53	3.68±0.59	3.54±0.59	<b>0.033</b>	<b>1&gt;3</b>
<b>HipoL</b>	3.84±0.58	3.66±0.46	3.46±0.56	<b>0.020</b>	<b>1&gt;3</b>
<b>SSS</b>	292.78±74.85	290.39±83.63	305.95±66.34	0.676	
<b>Bey</b>	1087.56±89.19	1007.17±175.77	988.90±98.32	<b>0.009</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>CerT</b>	943.38±80.61	889.51±88.45	853.33±87.50	<b>0.000</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>CerTGM</b>	595.20±54.39	556.41±66.39	535.81±73.33	<b>0.002</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>CerTWM</b>	348.18±47.55	333.10±41.09	317.53±35.70	<b>0.019</b>	<b>1&gt;3</b>
<b>CerR</b>	473.04±40.26	446.57±44.20	426.47±47.36	<b>0.000</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>CerRGM</b>	297.21±27.05	278.05±32.53	266.51±38.12	<b>0.002</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>CerRWM</b>	175.83±24.31	168.52±21.60	159.96±18.26	<b>0.019</b>	<b>1&gt;3</b>
<b>CerL</b>	470.35±41.22	442.94±45.17	426.86±41.30	<b>0.001</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>CerLGM</b>	297.99±27.94	278.36±34.41	269.30±35.55	<b>0.003</b>	<b>1&gt;2</b> <b>1&gt;3</b>
<b>CerLWM</b>	172.36±23.66	164.59±20.50	157.56±18.96	<b>0.027</b>	<b>1&gt;3</b>
<b>CerblT</b>	123.14±10.10	116.74±20.67	115.76±13.24	0.141	
<b>CreblR</b>	61.39±5.21	59.17±6.08	57.52±6.91	<b>0.049</b>	<b>1&gt;3</b>
<b>CreblL</b>	61.74±5.28	59.01±10.60	58.24±6.53	0.207	
<b>Mesen</b>	21.09±2.38	20.47±2.32	19.84±2.32	0.119	
<b>LatVentT</b>	31.57±14.33	31.98±17.76	40.69±17.64	0.055	
<b>ThalT</b>	7.26±1.01	6.85±1.35	6.59±1.14	0.088	
<b>CaudT</b>	4.86±0.92	4.83±1.00	4.43±1.20	0.188	
<b>PutamT</b>	6.32±0.83	6.28±1.21	6.27±1.15	0.985	
<b>GlobPalT</b>	1.73±0.38	1.81±0.55	1.64±0.34	0.313	
<b>AmygdT</b>	0.80±0.36	0.83±0.43	0.65±0.48	0.211	

IC, WhiMat, GreyMat, HipoT, HipoR, HipoL, Bey, CerT, CerTGM, CerTWM, CerR, CerRGM, CerRWM, CerL, CerLGM, CerLWM, ve CreblR parametrelerinin, alzheimer evlerine göre farklılaştığı görüldü ( $p<0.05$ ). WhiMat, HipoR, HipoL, CerTWM, CerRWM, CerLWM ve CreblR parametrelerinde, birinci evrenin ortalaması üçüncü evrenin ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti. IC, GreyMat, HipoT, Bey, CerT, CerTGM, CerR, CerRGM, CerL, CerLGM ve CreblR

parametrelerinde ise birinci evrenin ortalaması, ikinci ve üçüncü evrenin ortalamalarından anlamlı şekilde yüksekti.



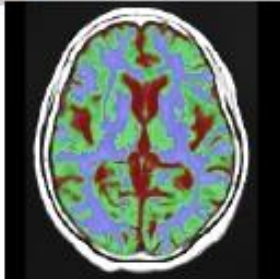
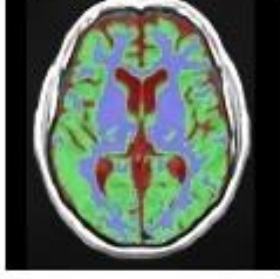
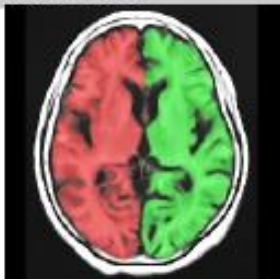
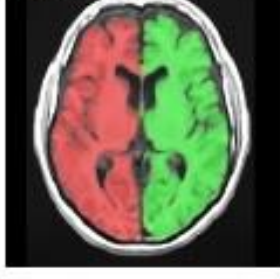


**Tablo 4. 5:** Alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında volümlerin karşılaştırılması

	1. Evre	2. Evre	3. Evre	Kontrol	p	Fark
IC	1390.02±140.57	1308.76±139.25	1294.85±126.17	1357.28±137.06	<b>0.021</b>	1>2,1>3
WhiMat	392.88±53.83	372.27±43.54	356.18±40.04	423.94±57.50	<b>0.000</b>	1>3,4>1 4>2,4>3
GreyMat	687.58±67.94	644.07±58.93	632.72±86.55	682.18±79.04	<b>0.004</b>	1>2,1>3 4>2,4>3
HipoT	7.77±1.00	7.18±1.03	7.01±1.02	7.82±1.19	<b>0.003</b>	1>2,1>3 4>2,4>3
HipoR	3.92±0.53	3.68±0.59	3.54±0.59	3.97±0.63	<b>0.010</b>	1>3,4>2 4>3
HipoL	3.84±0.58	3.66±0.46	3.46±0.56	3.84±0.64	<b>0.021</b>	1>3,4>3
SSS	292.78±74.85	290.39±83.63	305.95±66.34	383.33±525.08	0.437	
Bey	1087.56±89.19	1007.17±175.77	988.90±98.32	1354.52±1449.05	0.149	
CerT	943.38±80.61	889.51±88.45	853.33±87.50	960.82±96.63	<b>0.000</b>	1>2,1>3 4>2,4>3
CerTGM	595.20±54.39	556.41±66.39	535.81±73.33	587.29±65.46	<b>0.001</b>	1>2,1>3 4>2,4>3
CerTWM	348.18±47.55	333.10±41.09	317.53±35.70	373.52±49.79	<b>0.000</b>	1>2,1>3 4>1,4>2 4>3
CerR	473.04±40.26	446.57±44.20	426.47±47.36	480.71±48.18	<b>0.000</b>	1>2,1>3 4>2,4>3
CerRGM	297.21±27.05	278.05±32.53	266.51±38.12	293.42±31.80	<b>0.001</b>	1>2,1>3 4>2,4>3
CerRWM	175.83±24.31	168.52±21.60	159.96±18.26	187.29±23.86	<b>0.000</b>	1>2,1>3 4>1,4>2 4>3
CerL	470.35±41.22	442.94±45.17	426.86±41.30	480.11±48.75	<b>0.000</b>	1>2,1>3 4>2,4>3
CerLGM	297.99±27.94	278.36±34.41	269.30±35.55	293.88±33.97	<b>0.002</b>	1>2,1>3 4>2,4>3
CerLWM	172.36±23.66	164.59±20.50	157.56±18.96	186.23±26.77	<b>0.000</b>	1>2,1>3 4>1,4>2 4>3
CerblT	123.14±10.10	116.74±20.67	115.76±13.24	123.85±14.72	0.068	
CreblR	61.39±5.21	59.17±6.08	57.52±6.91	60.03±11.65	0.278	
CreblL	61.74±5.28	59.01±10.60	58.24±6.53	62.07±7.72	0.132	
Mesen	21.09±2.38	20.47±2.32	19.84±2.32	21.50±3.21	0.058	
LatVentT	31.57±14.33	31.98±17.76	40.69±17.64	29.96±18.12	0.063	
ThalT	7.26±1.01	6.85±1.35	6.59±1.14	7.20±0.86	0.059	
CaudT	4.86±0.92	4.83±1.00	4.43±1.20	5.34±0.72	<b>0.003</b>	4>1,4>2 4>3
PutamT	6.32±0.83	6.28±1.21	6.27±1.15	6.41±1.29	0.958	
GlobPalT	1.73±0.38	1.81±0.55	1.64±0.34	1.79±0.68	0.558	
AmygdT	0.80±0.36	0.83±0.43	0.65±0.48	0.95±0.36	<b>0.045</b>	4>3

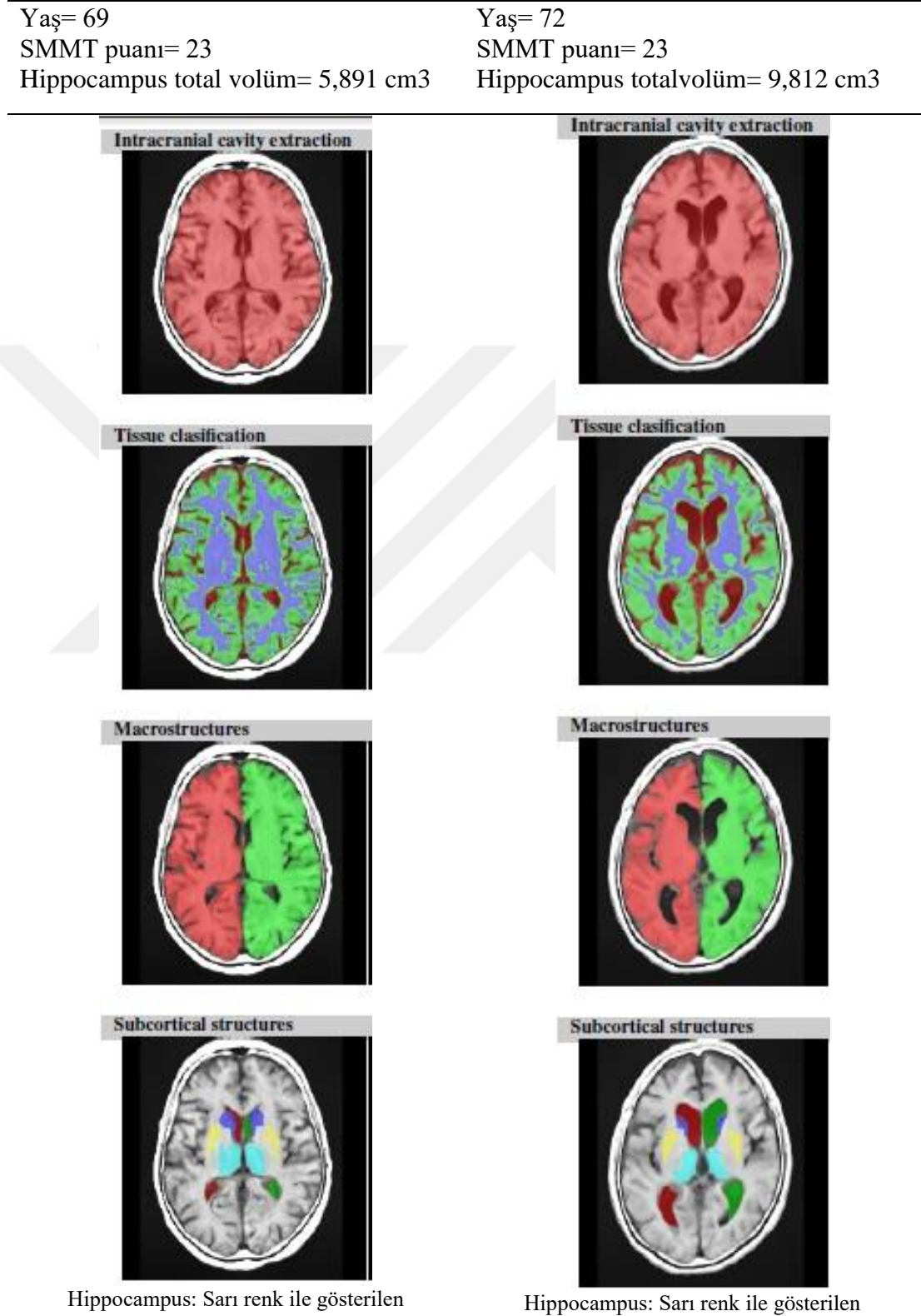
1: 1. Evre. 2: 2. Evre. 3: 3. Evre. 4: Kontrol

IC, WhiMat, GreyMat, HipoT, HipoR, HipoL, CerT, CerTGM, CerTWM, CerR, CerRGM, CerRWM, CerL, CerLGM, CerLWM, CaudT ve AmygdT ve parametrelerinin, alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında farklılaştığı görüldü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4. 6:** Erken Evre Erkek Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (6,950 cm<sup>3</sup>) ve en fazla olan (9,333 cm<sup>3</sup>) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması

Yaş= 77 SMMT puanı= 24 Hippocampus total volümü= 6,950 cm <sup>3</sup>	Yaş= 69 SMMT puanı= 23 Hippocampus total volüm= 9,333 cm <sup>3</sup>
<p>Intracranial cavity extraction</p> 	<p>Intracranial cavity extraction</p> 
<p>Tissue clasification</p> 	<p>Tissue clasification</p> 
<p>Macrostructures</p> 	<p>Macrostructures</p> 
<p>Subcortical structures</p> 	<p>Subcortical structures</p> 
Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen	Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen

**Tablo 4. 7:** Erken Evre Kadın Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (5,891 cm<sup>3</sup>) ve en fazla olan (9,812 cm<sup>3</sup>) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması



**Tablo 4. 8:** Orta Evre Erkek Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (5,928 cm<sup>3</sup>) ve en fazla olan (8,736 cm<sup>3</sup>) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması

Yaş= 71 SMMT puanı= 14 Hippocampus total volümü= 5,928 cm <sup>3</sup>	Yaş= 72 SMMT puanı= 12 Hippocampus total volüm= 8,736 cm <sup>3</sup>
--	---

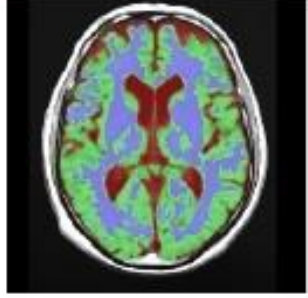
Intracranial cavity extraction



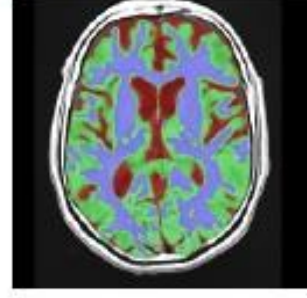
Intracranial cavity extraction



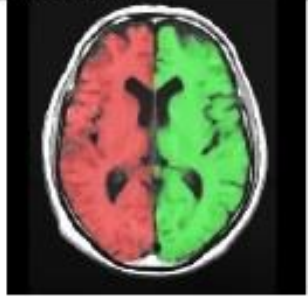
Tissue clasification



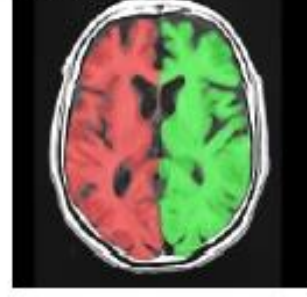
Tissue clasification



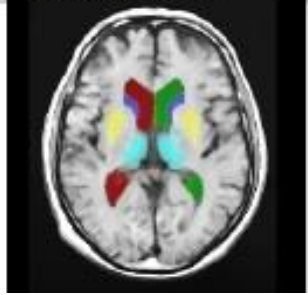
Macrostructures



Macrostructures



Subcortical structures



Subcortical structures



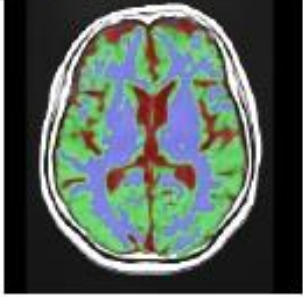
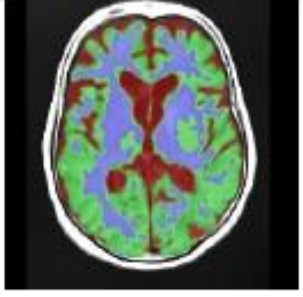
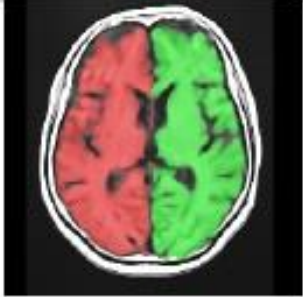
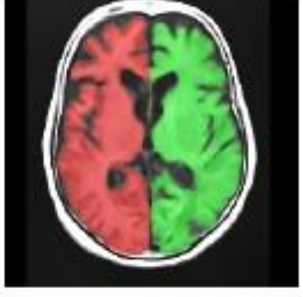




Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen

Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen



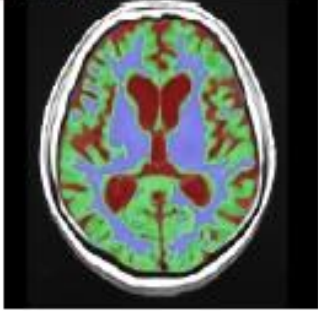
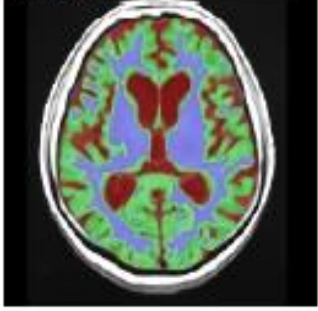
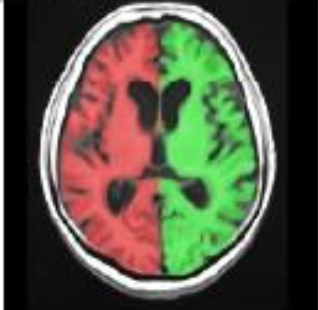
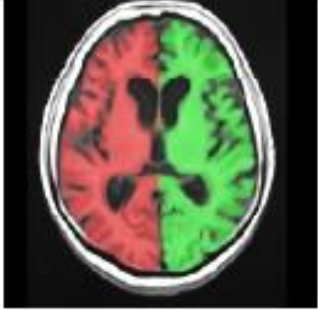
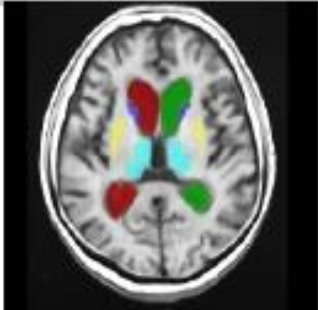
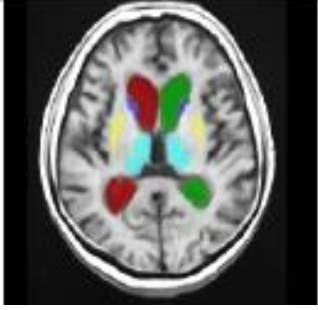


**Tablo 4. 9:** Orta Evre Kadın Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (5,685 cm<sup>3</sup>) ve en fazla olan (8,614 cm<sup>3</sup>) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması


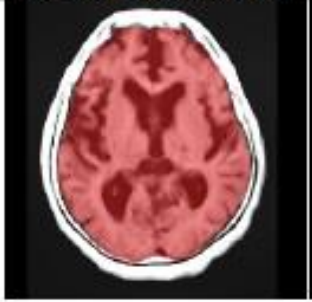
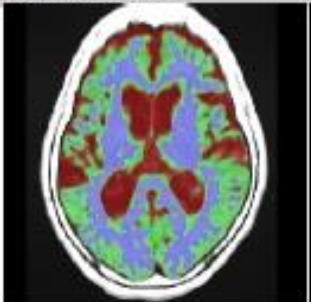
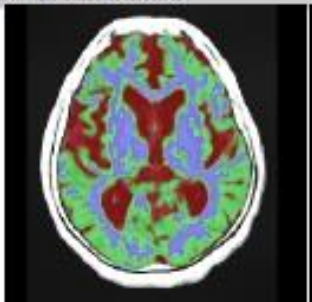
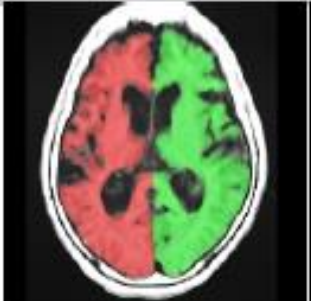
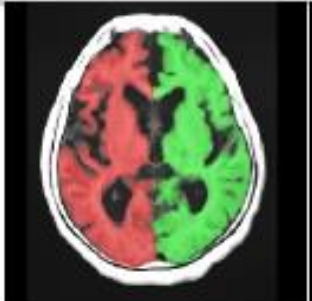

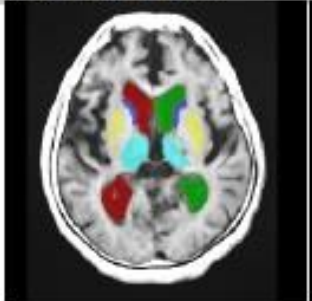
Yaş= 69 SMMT puanı= 13 Hippocampus total volüm= 5,685 cm <sup>3</sup>	Yaş= 72 SMMT puanı= 13 Hippocampus total volüm= 8,614 cm <sup>3</sup>
	
	
	
	
Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen	Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen



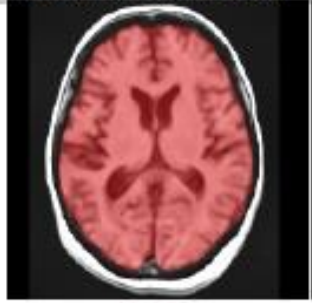
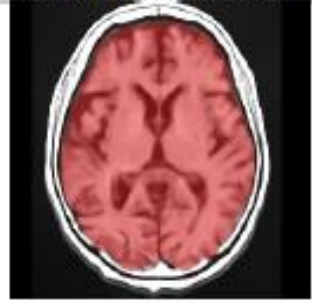
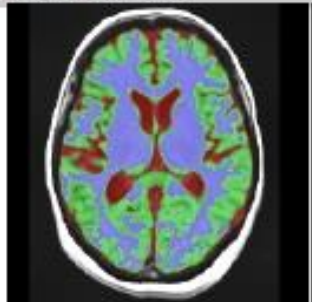
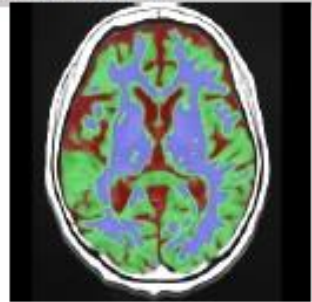

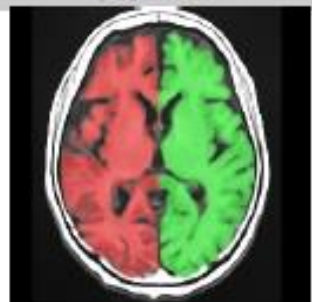


**Tablo 4. 10:** İleri Evre Erkek Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (4,704 cm<sup>3</sup>) ve en fazla olan (8,461 cm<sup>3</sup>) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması

Yaş= 91 SMMT puanı= 9 Hippocampus total volümü= 4,704 cm <sup>3</sup>	Yaş= 79 SMMT puanı= 8 Hippocampus total volümü= 8,461 cm <sup>3</sup>
<p>Intracranial cavity extraction</p> 	<p>Intracranial cavity extraction</p> 
<p>Tissue classification</p> 	<p>Tissue classification</p> 
<p>Macrostructures</p> 	<p>Macrostructures</p> 
<p>Subcortical structures</p> 	<p>Subcortical structures</p> 
Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen	Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen

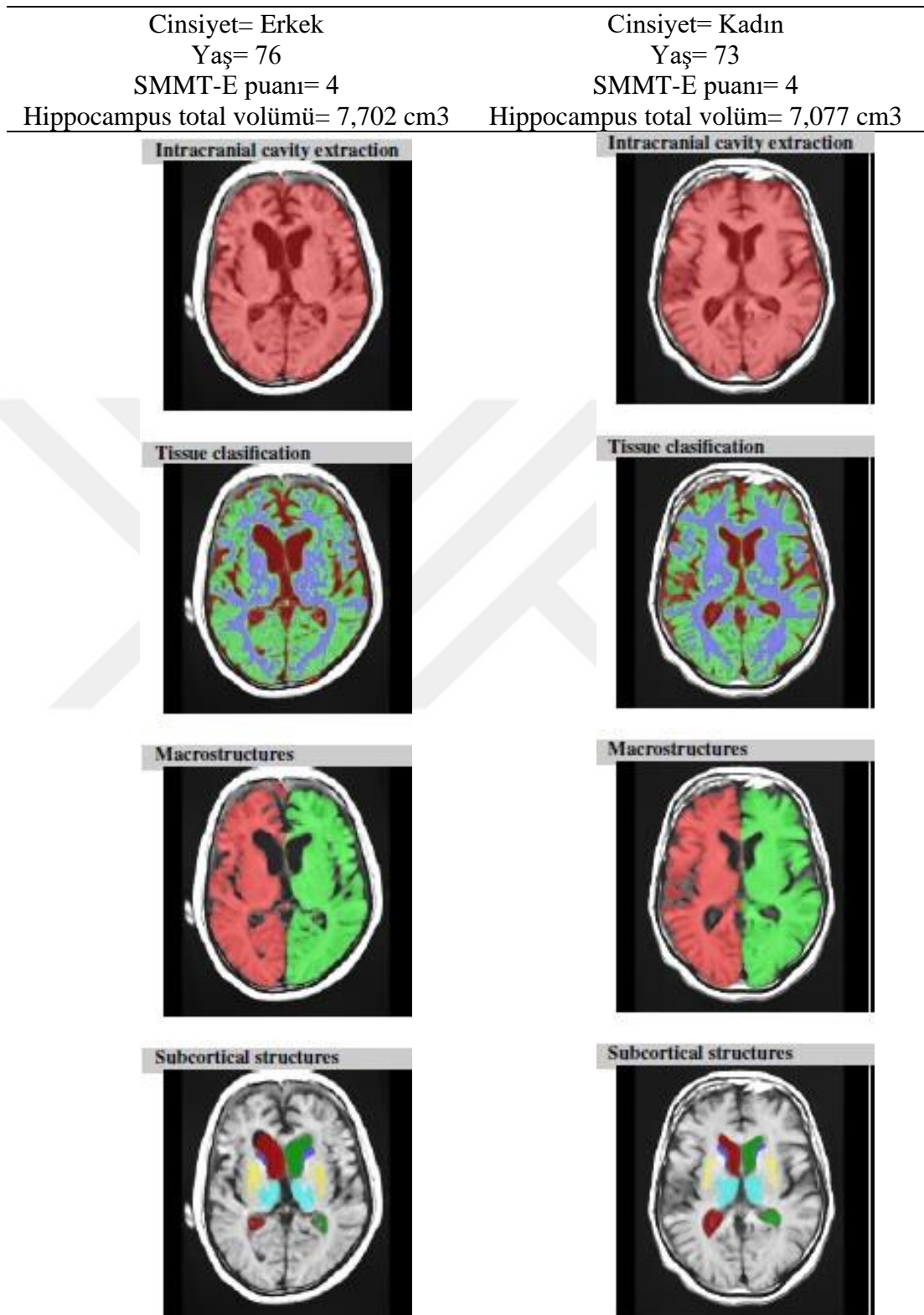
**Tablo 4. 11:** İleri Evre Kadın Alzheimer hastalarından Hippocampus volümü en az olan (5,369 cm<sup>3</sup>) ve en fazla olan (8,207 cm<sup>3</sup>) hastaların “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması

Yaş= 84 SMMT puanı= 5 Hippocampus volüm= 5,369 cm <sup>3</sup>	Yaş= 86 SMMT puanı= 8 Hippocampus volüm= 8,207 cm <sup>3</sup>
<p>Intracranial cavity extraction</p> 	<p>Intracranial cavity extraction</p> 
<p>Tissue clasification</p> 	<p>Tissue clasification</p> 
<p>Macrostructures</p> 	<p>Macrostructures</p> 
<p>Subcortical structures</p> 	<p>Subcortical structures</p> 
Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen	Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen

**Tablo 4. 12:** En Genç ve En Yaşlı Alzheimer hastalarının karşılaştırılması

Cinsiyet= Kadın Yaş= 54 SMMT puanı= 15 Hippocampus total volümü= 7,628 cm <sup>3</sup>	Cinsiyet= Kadın Yaş= 98 SMMT puanı= 18 Hippocampus total volümü= 7,779 cm <sup>3</sup>
<b>Intracranial cavity extraction</b> 	<b>Intracranial cavity extraction</b> 
<b>Tissue clasification</b> 	<b>Tissue clasification</b> 
<b>Macrostructures</b> 	<b>Macrostructures</b> 
<b>Subcortical structures</b> 	<b>Subcortical structures</b> 
Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen	Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen

**Tablo 4. 13:** SMMT-E Puanı En Düşük Olan Erkek ve Kadın Alzheimer hastalarının “volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırılması



Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen

Hippocampus: Sarı renk ile gösterilen



“volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırmalı tabloları incelendiğinde; Erken evre, orta evre ve ileri evredeki hastalar SMTT puanına göre aynı evrede olmalarına rağmen hippocampus volümlerinin farklı olduğu görüldü.

Çalışma grubumuzdaki en genç hasta (54 yaş, kadın) ve en yaşlı hastanın (98 yaş, kadın) aynı evrede olduğu ve SMMT puanlarının 18 olduğu yaşların farklı olmasına rağmen aynı evrede olan bu kişilerin total hippocampus volümlerinin birbirine benzerlik gösterdiği görüldü.

Çalışmamız kapsamında bulunan 103 Alzheimer hastasından SMMT puanına göre en düşük puan alan (SMMT=4) biri erkek (Yaş:76), diğeri kadın (Yaş:73) hastanın hippocampus total volümlerinin birbirine benzerlik gösterdiği görüldü.

**Tablo 4. 14:** Alzheimer olanlar ve kontrol grubu arasında hippocampus hacimlerine ilişkin oranların karşılaştırılması

	<b>Alzheimer</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
WhiMat/HipoT	52.12±9.59	55.39±11.41	0.100
WhiMat/HipoR	102.98±19.38	108.72±19.64	0.134
WhiMat/HipoL	104.08±17.93	113.99±30.62	<b>0.022</b>
GreyMat/HipoT	90.76±13.67	88.08±8.08	0.277
GreyMat/HipoR	179.04±25.50	173.50±16.62	0.146
GreyMat/HipoL	181.43±25.70	180.38±23.36	0.830
CerT/HipoT	124.42±18.74	124.65±15.33	0.947
CerT/HipoR	245.53±35.82	245.21±27.82	0.962
CerT/HipoL	248.76±35.66	255.74±43.99	0.349
CerTGM/HipoT	77.98±12.03	75.94±7.64	0.348
CerTGM/HipoR	153.79±22.10	149.55±15.28	0.214
CerTGM/HipoL	156.00±23.58	155.57±21.81	0.924
CerTWM/HipoT	46.44±8.54	48.71±9.29	0.186
CerTWM/HipoR	91.74±17.21	95.66±16.27	0.241
CerTWM/HipoL	92.76±16.14	100.17±24.73	<b>0.045</b>
CerR/HipoR	123.02±17.89	122.70±14.00	0.922
CerRGM/HipoR	76.69±10.81	74.74±7.62	0.248
CerRWM/HipoR	46.33±8.79	47.96±7.77	0.334
CerL/HipoL	124.04±17.44	127.83±22.44	0.307
CerLGM/HipoL	78.13±11.55	77.75±10.38	0.862
CerLWM//HipoL	45.91±8.05	50.08±13.87	<b>0.033</b>
CerblT/HipoT	16.45±3.01	16.04±2.05	0.453
CreblR/HipoR	16.30±2.59	15.40±3.06	0.094
CreblL/HipoL	16.55±2.88	16.49±2.97	0.913
Mesen/HipoT	2.85±0.48	2.79±0.43	0.486
LatVentT/HipoT	4.80±2.59	3.91±2.63	0.081

WhiMat/HipoL, CerTWM/HipoL ve CerLWM//HipoL parametrelerinin, Alzheimer olma durumuna göre farklılaştığı görüldü ( $p<0.05$ ). Bu parametrelerde Alzheimer grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti.

**Tablo 4. 15:** Alzheimer evreleri arasında hippocampus hacimlerine ilişkin oranların karşılaştırılması

	1. Evre	2. Evre	3. Evre	p	Fark
WhiMat/HipoT	51.20±8.12	53.02±10.91	51.83±9.27	0.717	
WhiMat/HipoR	101.57±17.13	103.73±20.93	103.40±19.91	0.889	
WhiMat/HipoL	104.20±18.97	102.87±15.33	105.62±20.45	0.817	
GreyMat/HipoT	89.25±9.13	91.62±17.48	91.13±11.82	0.758	
GreyMat/HipoR	176.79±17.60	178.95±30.72	181.48±25.12	0.775	
GreyMat/HipoL	181.86±26.35	177.72±21.42	186.07±30.11	0.403	
CerT/HipoT	122.70±13.14	126.50±23.95	123.36±15.60	0.654	
CerT/HipoR	243.14±26.56	247.14±43.13	245.81±34.09	0.897	
CerT/HipoL	249.94±36.71	245.68±32.68	251.75±39.23	0.763	
CerTGM/HipoT	77.34±8.11	79.06±15.54	77.18±9.99	0.763	
CerTGM/HipoR	153.16±15.18	154.32±27.08	153.70±21.23	0.976	
CerTGM/HipoL	157.65±23.63	153.59±22.36	157.60±25.59	0.702	
CerTWM/HipoT	45.35±7.03	47.44±9.85	46.18±8.13	0.584	
CerTWM/HipoR	89.98±14.93	92.81±18.97	92.11±17.31	0.783	
CerTWM/HipoL	92.29±16.43	92.10±14.63	94.15±18.17	0.855	
CerR/HipoR	121.89±12.95	124.06±21.56	122.77±17.26	0.877	
CerRGM/HipoR	76.46±7.34	77.09±13.23	76.38±10.47	0.955	
CerRWM/HipoR	45.43±7.52	46.97±9.81	46.39±8.75	0.765	
CerL/HipoL	124.58±18.16	122.25±15.73	125.94±19.18	0.668	
CerLGM/HipoL	78.88±11.51	76.76±10.87	79.23±12.65	0.616	
CerLWM//HipoL	45.70±8.27	45.49±7.15	46.71±9.14	0.811	
CerblT/HipoT	16.03±1.76	16.57±4.09	16.73±2.23	0.632	
CreblR/HipoR	15.82±1.71	16.48±3.19	16.55±2.44	0.466	
CreblL/HipoL	16.37±2.43	16.23±3.26	17.18±2.75	0.363	
Mesen/HipoT	2.74±0.34	2.91±0.58	2.88±0.44	0.312	
LatVentT/HipoT	4.05±1.76	4.53±2.53	5.94±3.05	<b>0.011</b>	<b>3&gt;1</b> <b>3&gt;2</b>

1: 1. Evre. 2: 2. Evre. 3: 3. Evre. 4: Kontrol

LatVentT/Hipot oranı, Alzheimer evreleri arasında farklılaşmaktaydı ( $p<0.050$ ). Buna göre ileri evredeki hastalarda LatVentT/Hipot oranı ilk ve orta evredeki hastalardan yüksekti.

**Tablo 4. 16:** Alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında hippocampus hacimlerine ilişkin oranların karşılaştırılması

	1. Evre	2. Evre	3. Evre	Kontrol	p	Fark
<b>WhiMat/HipoT</b>	51.20±8.12	53.02±10.91	51.83±9.27	55.39±11.41	0.350	
<b>WhiMat/HipoR</b>	101.57±17.13	103.73±20.93	103.40±19.91	108.72±19.64	0.482	
<b>WhiMat/HipoL</b>	104.20±18.97	102.87±15.33	105.62±20.45	113.99±30.62	0.140	
<b>GreyMat/HipoT</b>	89.25±9.13	91.62±17.48	91.13±11.82	88.08±8.08	0.606	
<b>GreyMat/HipoR</b>	176.79±17.60	178.95±30.72	181.48±25.12	173.50±16.62	0.569	
<b>GreyMat/HipoL</b>	181.86±26.35	177.72±21.42	186.07±30.11	180.38±23.36	0.581	
<b>CerT/HipoT</b>	122.70±13.14	126.50±23.95	123.36±15.60	124.65±15.33	0.816	
<b>CerT/HipoR</b>	243.14±26.56	247.14±43.13	245.81±34.09	245.21±27.82	0.970	
<b>CerT/HipoL</b>	249.94±36.71	245.68±32.68	251.75±39.23	255.74±43.99	0.717	
<b>CerTGM/HipoT</b>	77.34±8.11	79.06±15.54	77.18±9.99	75.94±7.64	0.679	
<b>CerTGM/HipoR</b>	153.16±15.18	154.32±27.08	153.70±21.23	149.55±15.28	0.767	
<b>CerTGM/HipoL</b>	157.65±23.63	153.59±22.36	157.60±25.59	155.57±21.81	0.862	
<b>CerTWM/HipoT</b>	45.35±7.03	47.44±9.85	46.18±8.13	48.71±9.29	0.428	
<b>CerTWM/HipoR</b>	89.98±14.93	92.81±18.97	92.11±17.31	95.66±16.27	0.599	
<b>CerTWM/HipoL</b>	92.29±16.43	92.10±14.63	94.15±18.17	100.17±24.73	0.238	
<b>CerR/HipoR</b>	121.89±12.95	124.06±21.56	122.77±17.26	122.70±14.00	0.959	
<b>CerRGM/HipoR</b>	76.46±7.34	77.09±13.23	76.38±10.47	74.74±7.62	0.786	
<b>CerRWM/HipoR</b>	45.43±7.52	46.97±9.81	46.39±8.75	47.96±7.77	0.683	
<b>CerL/HipoL</b>	124.58±18.16	122.25±15.73	125.94±19.18	127.83±22.44	0.629	
<b>CerLGM/HipoL</b>	78.88±11.51	76.76±10.87	79.23±12.65	77.75±10.38	0.788	
<b>CerLWM/HipoL</b>	45.70±8.27	45.49±7.15	46.71±9.14	50.08±13.87	0.186	
<b>CerblT/HipoT</b>	16.03±1.76	16.57±4.09	16.73±2.23	16.04±2.05	0.653	
<b>CreblR/HipoR</b>	15.82±1.71	16.48±3.19	16.55±2.44	15.40±3.06	0.242	
<b>CreblL/HipoL</b>	16.37±2.43	16.23±3.26	17.18±2.75	16.49±2.97	0.568	
<b>Mesen/HipoT</b>	2.74±0.34	2.91±0.58	2.88±0.44	2.79±0.43	0.399	
<b>LatVentT/HipoT</b>	4.05±1.76	4.53±2.53	5.94±3.05	3.91±2.63	<b>0.007</b>	<b>3&gt;1</b> <b>3&gt;2</b> <b>3&gt;4</b>

1: 1. Evre. 2: 2. Evre. 3: 3. Evre. 4: Kontrol

LatVentT/HipoT oranının Alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında anlamlı şekilde farklılaştığı görüldü ( $p<0.05$ ). Buna göre ileri evre Alzheimer hastalarında LatVentT/HipoT oranı diğer Alzheimer evrelerinden ve kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti.

**Tablo 4. 17:** Alzheimer hastaları ve kontrol grubu arasında intracranial volüme ilişkin oranların karşılaştırılması

	<b>Alzheimer</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
IC/WhiMat	3.59±0.41	3.23±0.35	<b>0.000</b>
IC/GreyMat	2.04±0.16	2.00±0.14	0.154
IC/HipoT	184.78±28.29	175.86±20.07	0.087
IC/HipoR	364.69±54.55	346.13±37.62	<b>0.029</b>
IC/HipoL	369.41±53.89	360.54±57.54	0.411
IC/SSS	4.74±1.12	5.09±1.56	0.151
IC/Bey	1.39±1.07	1.20±0.20	0.285
IC/CerT	1.49±0.10	1.41±0.07	<b>0.000</b>
IC/CerTGM	2.38±0.21	2.32±0.15	0.114
IC/CerTWM	4.03±0.45	3.67±0.37	<b>0.000</b>
IC/CerR	2.97±0.20	2.83±0.15	<b>0.000</b>
IC/CerRGM	4.77±0.43	4.64±0.29	<b>0.044</b>
IC/CerRWM	7.97±0.88	7.30±0.70	<b>0.000</b>
IC/CerL	2.98±0.20	2.83±0.15	<b>0.000</b>
IC/CerLGM	4.75±0.41	4.64±0.34	0.156
IC/CerLWM	8.14±0.97	7.37±0.82	<b>0.000</b>
IC/CerblT	12.18±10.27	11.04±1.18	0.515
IC/CreblR	22.48±1.94	27.35±30.80	0.356
IC/CreblL	24.23±20.59	22.06±2.56	0.536
IC/Mesen	65.39±6.94	63.78±6.18	0.225
IC/LatVentT	50.33±34.91	62.05±33.38	0.085
IC/ThalT	197.96±37.73	190.49±26.16	0.280
IC/CaudT	293.40±63.87	258.82±45.78	<b>0.001</b>
IC/PutamT	216.23±37.21	220.26±51.32	0.618
IC/GlobPalT	802.42±169.69	882.58±452.98	0.313
IC/AmygdT	2691.28±2521.91	1837.85±1762.90	<b>0.031</b>

IC/WhiMat, IC/HipoR, IC/CerT, IC/CerTWM, IC/CerR, IC/CerRGM, IC/CerRWM, IC/CerL, IC/CerLWM, IC/CaudT ve IC/AmygdT oranlarının, Alzheimer olma durumuna göre farklılaştığı görüldü ( $p<0.05$ ). Alzheimer tanılı hastalarda bu oranlar kontrol grubundaki olgulardan anlamlı şekilde yüksekti.



**Tablo 4. 18:** Alzheimer evreleri arasında intracranial volüme ilişkin oranların karşılaştırılması

	1. Evre	2. Evre	3. Evre	p	Fark
IC/WhiMat	3.57±0.37	3.54±0.38	3.67±0.48	0.410	
IC/GreyMat	2.03±0.17	2.04±0.15	2.06±0.17	0.685	
IC/HipoT	180.47±18.58	186.00±35.06	187.57±26.56	0.585	
IC/HipoR	357.94±41.57	363.29±62.17	373.59±55.79	0.527	
IC/HipoL	367.35±50.43	361.11±47.64	382.86±63.76	0.238	
IC/SSS	5.00±1.17	4.78±1.11	4.42±1.03	0.122	
IC/Bey	1.28±0.07	1.54±1.69	1.31±0.07	0.530	
IC/CerT	1.47±0.09	1.47±0.11	1.52±0.08	0.091	
IC/CerTGM	2.34±0.20	2.36±0.21	2.44±0.20	0.169	
IC/CerTWM	4.03±0.41	3.96±0.44	4.11±0.51	0.379	
IC/CerR	2.94±0.18	2.94±0.22	3.05±0.19	<b>0.046</b>	3>1 3>2
IC/CerRGM	4.69±0.40	4.73±0.42	4.90±0.45	0.105	
IC/CerRWM	7.98±0.83	7.84±0.88	8.16±0.94	0.316	
IC/CerL	2.96±0.18	2.96±0.23	3.04±0.17	0.200	
IC/CerLGM	4.68±0.40	4.73±0.44	4.84±0.38	0.281	
IC/CerLWM	8.13±0.83	8.02±0.93	8.31±1.14	0.470	
IC/CerblT	11.30±0.90	13.51±16.18	11.25±1.01	0.564	
IC/CreblR	22.67±1.76	22.19±1.87	22.67±2.20	0.479	
IC/CreblL	22.56±2.01	26.87±32.45	22.35±1.94	0.574	
IC/Mesen	66.32±6.47	64.38±6.86	65.82±7.55	0.469	
IC/LatVentT	52.72±24.68	57.28±47.38	38.36±17.21	0.069	
IC/ThalT	195.51±37.43	197.12±40.00	201.64±35.77	0.807	
IC/CaudT	297.23±68.23	282.48±66.69	304.38±54.29	0.337	
IC/PutamT	223.09±34.10	214.85±43.47	211.03±30.54	0.433	
IC/GlobPalT	838.06±194.52	765.07±157.43	816.64±153.03	0.169	
IC/AmygdT	2359.42±2007.48	2656.71±3026.08	3081.43±2252.57	0.537	

IC/CerR oranı ileri evre Alzheimer hastalarında ilk evre ve orta evre hastalarından anlamlı şekilde yüksekti.

**Tablo 4. 19:** Alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında intracranial volüme ilişkin oranların karşılaştırılması

	1. Evre	2. Evre	3. Evre	Kontrol	p	Fark
IC/WhiMat	3.57±0.37	3.54±0.38	3.67±0.48	3.23±0.35	<b>0.000</b>	1>4 2>4 3>4
IC/GreyMat	2.03±0.17	2.04±0.15	2.06±0.17	2.00±0.14	0.418	
IC/HipoT	180.47±18.58	186.00±35.06	187.57±26.56	175.86±20.07	0.247	
IC/HipoR	357.94±41.57	363.29±62.17	373.59±55.79	346.13±37.62	0.181	
IC/HipoL	367.35±50.43	361.11±47.64	382.86±63.76	360.54±57.54	0.326	
IC/SSS	5.00±1.17	4.78±1.11	4.42±1.03	5.09±1.56	0.143	
IC/Bey	1.28±0.07	1.54±1.69	1.31±0.07	1.20±0.20	0.419	
IC/CerT	1.47±0.09	1.47±0.11	1.52±0.08	1.41±0.07	<b>0.000</b>	1>4 2>4 3>1 3>2 3>4
IC/CerTGM	2.34±0.20	2.36±0.21	2.44±0.20	2.32±0.15	0.090	
IC/CerTWM	4.03±0.41	3.96±0.44	4.11±0.51	3.67±0.37	<b>0.000</b>	1>4 2>4 3>4
IC/CerR	2.94±0.18	2.94±0.22	3.05±0.19	2.83±0.15	<b>0.000</b>	1>4 2>4 3>1 3>2 3>4
IC/CerRGM	4.69±0.40	4.73±0.42	4.90±0.45	4.64±0.29	<b>0.044</b>	3>1 3>4
IC/CerRWM	7.98±0.83	7.84±0.88	8.16±0.94	7.30±0.70	<b>0.000</b>	1>4 2>4 3>4
IC/CerL	2.96±0.18	2.96±0.23	3.04±0.17	2.83±0.15	<b>0.000</b>	1>4 2>4 3>4
IC/CerLGM	4.68±0.40	4.73±0.44	4.84±0.38	4.64±0.34	0.191	
IC/CerLWM	8.13±0.83	8.02±0.93	8.31±1.14	7.37±0.82	<b>0.000</b>	1>4 2>4 3>4
IC/CerblT	11.30±0.90	13.51±16.18	11.25±1.01	11.04±1.18	0.581	
IC/CreblR	22.67±1.76	22.19±1.87	22.67±2.20	27.35±30.80	0.470	
IC/CreblL	22.56±2.01	26.87±32.45	22.35±1.94	22.06±2.56	0.600	
IC/Mesen	66.32±6.47	64.38±6.86	65.82±7.55	63.78±6.18	0.381	
IC/LatVentT	52.72±24.68	57.28±47.38	38.36±17.21	62.05±33.38	<b>0.038</b>	2>3 4>3
IC/ThalT	195.51±37.43	197.12±40.00	201.64±35.77	190.49±26.16	0.647	
IC/CaudT	297.23±68.23	282.48±66.69	304.48±54.29	258.82±45.78	<b>0.013</b>	1>4 3>4
IC/PutamT	223.09±34.10	214.85±43.47	211.03±30.54	220.26±51.32	0.655	
IC/GlobPalT	838.06±194.52	765.07±157.43	816.64±153.03	882.58±452.98	0.304	
IC/AmygdT	2359.42±2007.48	2656.71±3026.08	3081.43±2252.57	1837.85±1762.90	0.188	

1: 1. Evre. 2: 2. Evre. 3: 3. Evre. 4: Kontrol

IC/WhiMat, IC/CerT, IC/CerTWM, IC/CerR, IC/CerRGM, IC/CerRWM, IC/CerL, IC/CerLWM, IC/LatVentT ve IC/CaudT oranlarının Alzheimer evreleri ve kontrol grubu arasında anlamlı şekilde farklılaştığı görüldü (p<0.05).

**Tablo 4. 20:** Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>IC</b>	1285.32±130.59	1394.89±130.35	<b>0.000</b>
<b>WhiMat</b>	366.54±41.79	384.61±54.13	0.075
<b>GreyMat</b>	632.50±73.68	685.88±61.57	<b>0.000</b>
<b>HipoT</b>	7.20±0.95	7.47±1.17	0.195
<b>HipoR</b>	3.61±0.59	3.86±0.57	<b>0.039</b>
<b>HipoL</b>	3.59±0.52	3.75±0.57	0.141
<b>SSS</b>	275.63±66.27	325.53±79.92	<b>0.001</b>
<b>Bey</b>	989.93±147.67	1080.24±102.44	<b>0.001</b>
<b>CerT</b>	868.80±83.31	934.59±91.27	<b>0.000</b>
<b>CerTGM</b>	541.07±64.27	593.48±63.61	<b>0.000</b>
<b>CerTWM</b>	327.73±39.74	341.11±46.78	0.124
<b>CerR</b>	435.51±44.19	468.32±45.18	<b>0.000</b>
<b>CerRGM</b>	270.00±32.97	296.08±31.34	<b>0.000</b>
<b>CerRWM</b>	165.52±21.03	172.25±23.59	0.135
<b>CerL</b>	433.29±40.03	466.26±47.15	<b>0.000</b>
<b>CerLGM</b>	271.08±31.75	297.40±32.87	<b>0.000</b>
<b>CerLWM</b>	162.21±19.75	168.86±23.92	0.129
<b>CerblT</b>	115.97±10.92	122.01±21.33	0.063
<b>CreblR</b>	57.58±5.57	62.00±6.27	<b>0.000</b>
<b>CreblL</b>	58.38±5.66	61.45±10.75	0.063
<b>Mesen</b>	20.04±2.28	21.10±2.38	<b>0.026</b>
<b>LatVentT</b>	33.71±17.09	35.47±17.24	0.612
<b>ThalT</b>	6.90±1.07	6.89±1.41	0.978
<b>CaudT</b>	4.73±1.11	4.70±0.96	0.879
<b>PutamT</b>	6.21±1.17	6.41±0.92	0.370
<b>GlobPalT</b>	1.64±0.36	1.87±0.53	<b>0.011</b>
<b>AmygdT</b>	0.79±0.44	0.74±0.42	0.529
<b>IC/WhiMat</b>	3.53±0.40	3.67±0.42	0.102
<b>IC/GreyMat</b>	2.04±0.16	2.04±0.17	0.967
<b>IC/HipoT</b>	180.61±22.44	190.99±34.64	0.069
<b>IC/HipoR</b>	362.79±56.52	367.52±52.05	0.670
<b>IC/HipoL</b>	363.94±55.51	377.54±50.96	0.213
<b>IC/SSS</b>	4.89±1.08	4.52±1.14	0.101
<b>IC/Bey</b>	1.46±1.39	1.29±0.09	0.453
<b>IC/CerT</b>	1.48±0.09	1.50±0.11	0.415
<b>IC/CerTGM</b>	2.39±0.19	2.36±0.22	0.576
<b>IC/CerTWM</b>	3.95±0.44	4.13±0.45	0.051
<b>IC/CerR</b>	2.96±0.18	2.99±0.23	0.456
<b>IC/CerRGM</b>	4.79±0.40	4.74±0.46	0.580
<b>IC/CerRWM</b>	7.84±0.88	8.18±0.85	0.054
<b>IC/CerL</b>	2.97±0.17	3.00±0.24	0.406
<b>IC/CerLGM</b>	4.77±0.39	4.72±0.45	0.587
<b>IC/CerLWM</b>	7.99±0.94	8.36±0.98	0.061

**Tablo 4. 12:** Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması (Devamı)

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>IC/CerblT</b>	11.12±0.98	13.74±16.14	0.305
<b>IC/CreblR</b>	22.40±1.99	22.59±1.87	0.625
<b>IC/CreblL</b>	22.10±2.07	27.39±32.36	0.302
<b>IC/Mesen</b>	64.60±7.05	66.56±6.70	0.163
<b>IC/LatVentT</b>	48.26±23.86	53.41±46.98	0.468
<b>IC/ThalT</b>	190.20±32.41	209.50±42.31	<b>0.011</b>
<b>IC/CaudT</b>	283.58±62.35	308.01±64.05	0.058
<b>IC/PutamT</b>	212.49±37.25	221.80±36.91	0.217
<b>IC/GlobPalT</b>	816.00±178.57	782.21±155.48	0.327
<b>IC/AmygdT</b>	2386.63±2045.40	3144.53±3071.08	0.170
<b>WhiMat/HipoT</b>	51.66±7.99	52.79±11.65	0.562
<b>WhiMat/HipoR</b>	103.84±19.11	101.69±19.93	0.584
<b>WhiMat/HipoL</b>	104.04±18.27	104.15±17.63	0.975
<b>GreyMat/HipoT</b>	88.68±10.65	93.85±16.89	0.061
<b>GreyMat/HipoR</b>	178.24±28.23	180.23±21.09	0.701
<b>GreyMat/HipoL</b>	178.58±26.01	185.68±24.93	0.173
<b>CerT/HipoT</b>	122.04±14.31	127.96±23.63	0.118
<b>CerT/HipoR</b>	245.24±37.70	245.97±33.28	0.919
<b>CerT/HipoL</b>	245.83±35.66	253.12±35.66	0.314
<b>CerTGM/HipoT</b>	75.85±9.12	81.16±14.94	<b>0.028</b>
<b>CerTGM/HipoR</b>	152.42±23.83	155.83±19.33	0.447
<b>CerTGM/HipoL</b>	152.81±22.73	160.75±24.29	0.096
<b>CerTWM/HipoT</b>	46.19±7.36	46.81±10.12	0.722
<b>CerTWM/HipoR</b>	92.82±17.29	90.14±17.18	0.444
<b>CerTWM/HipoL</b>	93.02±16.75	92.38±15.38	0.846
<b>CerR/HipoR</b>	122.87±18.90	123.25±16.51	0.918
<b>CerRGM/HipoR</b>	75.99±11.57	77.74±9.61	0.425
<b>CerRWM/HipoR</b>	46.88±8.94	45.51±8.61	0.441
<b>CerL/HipoL</b>	122.58±17.34	126.22±17.56	0.304
<b>CerLGM/HipoL</b>	76.55±11.16	80.48±11.85	0.092
<b>CerLWM//HipoL</b>	46.03±8.27	45.73±7.82	0.855
<b>CerblT/HipoT</b>	16.32±2.15	16.64±3.98	0.608
<b>CreblR/HipoR</b>	16.30±2.82	16.31±2.23	0.981
<b>CreblL/HipoL</b>	16.54±2.54	16.56±3.36	0.970
<b>Mesen/HipoT</b>	2.82±0.39	2.89±0.59	0.440
<b>LatVentT/HipoT</b>	4.68±2.37	4.98±2.90	0.576

IC, GreyMat, HipoR, SSS, Bey, CerT, CerTGM, CerR, CerRGM, CerL, CerLGM, CreblR, Mesen, GlobPalT, IC/ThalT ve CerTGM/HipoT parametrelerinin cinsiyete göre farklılaştığı görüldü ( $p<0.050$ ). Bu parametrelerde erkek hastaların ortalaması kadın hastalardan anlamlı şekilde yüksekti.

**Tablo 4. 21:** İlk evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>IC</b>	1366.83±153.04	1414.75±126.41	0.352
<b>WhiMat</b>	382.92±47.10	403.50±59.99	0.295
<b>GreyMat</b>	665.16±71.76	711.50±56.46	0.056
<b>HipoT</b>	7.55±1.03	8.00±0.95	0.221
<b>HipoR</b>	3.81±0.56	4.04±0.49	0.219
<b>HipoL</b>	3.74±0.60	3.95±0.57	0.333
<b>SSS</b>	286.25±83.81	299.74±66.19	0.624
<b>Bey</b>	1061.83±80.94	1115.01±91.99	0.098
<b>CerT</b>	919.92±72.25	968.42±83.84	0.094
<b>CerTGM</b>	579.83±56.42	611.60±48.68	0.105
<b>CerTWM</b>	340.09±43.16	356.82±51.91	0.336
<b>CerR</b>	462.10±38.22	484.70±40.33	0.120
<b>CerRGM</b>	290.17±28.60	304.72±23.96	0.137
<b>CerRWM</b>	171.93±23.00	179.98±25.75	0.366
<b>CerL</b>	457.81±34.38	483.72±44.75	0.080
<b>CerLGM</b>	289.66±28.11	306.88±25.73	0.086
<b>CerLWM</b>	168.16±20.44	176.84±26.65	0.316
<b>CerblT</b>	120.96±9.59	125.46±10.43	0.221
<b>CreblR</b>	60.17±5.00	62.70±5.28	0.182
<b>CreblL</b>	60.79±4.86	62.77±5.68	0.305
<b>Mesen</b>	21.01±2.56	21.18±2.26	0.847
<b>LatVentT</b>	33.03±15.50	30.02±13.32	0.568
<b>ThalT</b>	7.42±1.06	7.09±0.95	0.379
<b>CaudT</b>	4.81±1.03	4.91±0.83	0.762
<b>PutamT</b>	6.26±0.87	6.38±0.81	0.713
<b>GlobPalT</b>	1.71±0.38	1.76±0.40	0.709
<b>AmygdT</b>	0.74±0.38	0.86±0.34	0.377
<b>IC/WhiMat</b>	3.59±0.42	3.54±0.33	0.707
<b>IC/GreyMat</b>	2.06±0.18	1.99±0.16	0.269
<b>IC/HipoT</b>	182.43±18.94	178.38±18.61	0.553
<b>IC/HipoR</b>	362.52±42.21	353.05±41.77	0.535
<b>IC/HipoL</b>	370.90±52.84	363.57±49.27	0.693
<b>IC/SSS</b>	5.06±1.15	4.94±1.22	0.774
<b>IC/Bey</b>	1.29±0.09	1.27±0.06	0.540
<b>IC/CerT</b>	1.48±0.10	1.46±0.07	0.486
<b>IC/CerTGM</b>	2.36±0.21	2.32±0.18	0.542
<b>IC/CerTWM</b>	4.05±0.47	4.00±0.34	0.748
<b>IC/CerR</b>	2.96±0.20	2.92±0.16	0.601
<b>IC/CerRGM</b>	4.72±0.41	4.66±0.40	0.663
<b>IC/CerRWM</b>	8.02±0.97	7.93±0.68	0.773
<b>IC/CerL</b>	2.98±0.21	2.93±0.14	0.407
<b>IC/CerLGM</b>	4.73±0.44	4.62±0.34	0.448
<b>IC/CerLWM</b>	8.18±0.95	8.08±0.72	0.736

**Tablo 4. 13:** İlk evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması (Devamı)

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>IC/CerblT</b>	11.32±1.12	11.29±0.64	0.934
<b>IC/CreblR</b>	22.74±2.07	22.60±1.44	0.832
<b>IC/CreblL</b>	22.54±2.51	22.58±1.37	0.958
<b>IC/Mesen</b>	65.47±6.58	67.22±6.46	0.463
<b>IC/LatVentT</b>	51.20±27.52	54.34±22.09	0.730
<b>IC/ThalT</b>	188.45±38.97	203.04±35.47	0.286
<b>IC/CaudT</b>	298.76±80.32	295.61±55.29	0.900
<b>IC/PutamT</b>	221.26±34.53	225.04±34.72	0.764
<b>IC/GlobPalT</b>	842.55±231.68	833.27±153.37	0.897
<b>IC/AmygdT</b>	2637.87±2519.38	2062.41±1285.28	0.434
<b>WhiMat/HipoT</b>	51.40±7.78	50.99±8.75	0.889
<b>WhiMat/HipoR</b>	102.06±15.19	101.04±19.52	0.871
<b>WhiMat/HipoL</b>	104.57±19.53	103.81±19.03	0.914
<b>GreyMat/HipoT</b>	88.68±7.93	89.86±10.51	0.725
<b>GreyMat/HipoR</b>	176.06±16.32	177.56±19.42	0.818
<b>GreyMat/HipoL</b>	180.36±23.90	183.46±29.51	0.749
<b>CerT/HipoT</b>	123.04±11.84	122.33±14.81	0.885
<b>CerT/HipoR</b>	244.25±23.01	241.96±30.69	0.816
<b>CerT/HipoL</b>	250.32±35.80	249.53±38.91	0.954
<b>CerTGM/HipoT</b>	77.41±7.06	77.27±9.36	0.963
<b>CerTGM/HipoR</b>	153.64±13.74	152.66±17.05	0.861
<b>CerTGM/HipoL</b>	157.52±21.85	157.79±26.17	0.975
<b>CerTWM/HipoT</b>	45.63±6.85	45.06±7.44	0.827
<b>CerTWM/HipoR</b>	90.61±13.50	89.30±16.77	0.812
<b>CerTWM/HipoL</b>	92.80±17.16	91.74±16.20	0.861
<b>CerR/HipoR</b>	122.66±11.53	121.07±14.68	0.740
<b>CerRGM/HipoR</b>	76.87±6.75	76.03±8.15	0.756
<b>CerRWM/HipoR</b>	45.79±6.95	45.04±8.32	0.788
<b>CerL/HipoL</b>	124.59±17.74	124.56±19.22	0.997
<b>CerLGM/HipoL</b>	78.66±10.67	79.10±12.72	0.917
<b>CerLWM//HipoL</b>	45.93±8.64	45.46±8.16	0.879
<b>CerblT/HipoT</b>	16.20±1.75	15.84±1.81	0.586
<b>CreblR/HipoR</b>	15.97±1.48	15.67±1.95	0.629
<b>CreblL/HipoL</b>	16.58±2.59	16.15±2.32	0.628
<b>Mesen/HipoT</b>	2.80±0.34	2.67±0.34	0.299
<b>LatVentT/HipoT</b>	4.32±1.86	3.76±1.66	0.385

İlk evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında farklılaşmadığı görüldü ( $p>0.050$ ).

**Tablo 4. 22:** Orta evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>IC</b>	1245.29±101.85	1398.36±137.81	<b>0.000</b>
<b>WhiMat</b>	362.21±41.17	386.46±44.02	0.079
<b>GreyMat</b>	621.99±57.67	675.24±46.24	<b>0.003</b>
<b>HipoT</b>	7.20±0.86	7.15±1.25	0.898
<b>HipoR</b>	3.61±0.61	3.79±0.56	0.356
<b>HipoL</b>	3.63±0.41	3.71±0.54	0.613
<b>SSS</b>	255.67±54.47	339.39±94.15	<b>0.003</b>
<b>Bey</b>	951.89±197.73	1085.22±99.92	<b>0.015</b>
<b>CerT</b>	854.89±73.45	938.38±86.43	<b>0.002</b>
<b>CerTGM</b>	528.63±50.16	595.62±67.90	<b>0.001</b>
<b>CerTWM</b>	326.26±42.51	342.76±38.14	0.210
<b>CerR</b>	429.52±37.02	470.63±43.18	<b>0.002</b>
<b>CerRGM</b>	263.97±24.36	297.93±32.78	<b>0.000</b>
<b>CerRWM</b>	165.55±22.41	172.70±20.31	0.302
<b>CerL</b>	425.37±37.27	467.75±44.58	<b>0.002</b>
<b>CerLGM</b>	264.66±26.46	297.69±35.70	<b>0.002</b>
<b>CerLWM</b>	160.71±20.95	170.05±19.10	0.153
<b>CerblT</b>	114.97±9.46	119.25±30.46	0.521
<b>CreblR</b>	57.01±4.86	62.21±6.46	<b>0.005</b>
<b>CreblL</b>	57.96±5.13	60.50±15.45	0.455
<b>Mesen</b>	19.79±2.07	21.42±2.37	<b>0.025</b>
<b>LatVentT</b>	28.61±15.65	36.73±19.88	0.151
<b>ThalT</b>	6.81±0.98	6.91±1.78	0.822
<b>CaudT</b>	4.98±0.83	4.63±1.20	0.315
<b>PutamT</b>	6.05±1.25	6.60±1.10	0.158
<b>GlobPalT</b>	1.65±0.37	2.02±0.69	<b>0.032</b>
<b>AmygdT</b>	0.91±0.36	0.72±0.49	0.166
<b>IC/WhiMat</b>	3.47±0.37	3.64±0.39	0.149
<b>IC/GreyMat</b>	2.01±0.13	2.07±0.18	0.181
<b>IC/HipoT</b>	174.88±20.72	201.71±44.81	<b>0.014</b>
<b>IC/HipoR</b>	354.92±68.20	375.12±52.17	0.311
<b>IC/HipoL</b>	346.26±40.81	382.09±49.81	<b>0.016</b>
<b>IC/SSS</b>	5.05±0.98	4.40±1.20	0.062
<b>IC/Bey</b>	1.71±2.22	1.29±0.12	0.441
<b>IC/CerT</b>	1.46±0.07	1.50±0.15	0.342
<b>IC/CerTGM</b>	2.36±0.16	2.37±0.27	0.969
<b>IC/CerTWM</b>	3.86±0.43	4.11±0.43	0.075
<b>IC/CerR</b>	2.90±0.14	2.98±0.29	0.308
<b>IC/CerRGM</b>	4.73±0.30	4.73±0.55	0.987
<b>IC/CerRWM</b>	7.61±0.85	8.15±0.83	0.050
<b>IC/CerL</b>	2.93±0.16	3.00±0.30	0.392
<b>IC/CerLGM</b>	4.72±0.34	4.74±0.55	0.918
<b>IC/CerLWM</b>	7.84±0.90	8.29±0.94	0.131

**Tablo 4. 14:** Orta evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması (Devamı)

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>IC/CerblT</b>	10.86±0.80	17.25±25.06	0.309
<b>IC/CreblR</b>	21.91±1.63	22.59±2.15	0.254
<b>IC/CreblL</b>	21.57±1.72	34.35±50.27	0.310
<b>IC/Mesen</b>	63.41±6.81	65.75±6.90	0.287
<b>IC/LatVentT</b>	54.50±23.87	61.21±69.03	0.661
<b>IC/ThalT</b>	186.06±26.48	212.73±50.49	0.059
<b>IC/CaudT</b>	255.82±39.05	320.11±79.73	<b>0.006</b>
<b>IC/PutamT</b>	212.59±42.62	218.05±45.76	0.697
<b>IC/GlobPalT</b>	782.70±146.82	740.18±172.76	0.401
<b>IC/AmygdT</b>	1698.85±965.86	4008.98±4269.98	0.043
<b>WhiMat/HipoT</b>	50.96±7.97	55.93±13.82	0.153
<b>WhiMat/HipoR</b>	103.50±22.85	104.06±18.56	0.934
<b>WhiMat/HipoL</b>	100.90±15.84	105.64±14.58	0.336
<b>GreyMat/HipoT</b>	87.22±10.09	97.84±23.39	0.054
<b>GreyMat/HipoR</b>	177.21±35.13	181.40±23.96	0.672
<b>GreyMat/HipoL</b>	172.54±18.11	185.04±24.06	0.065
<b>CerT/HipoT</b>	120.04±14.74	135.62±31.17	<b>0.038</b>
<b>CerT/HipoR</b>	243.81±48.74	251.83±34.58	0.564
<b>CerT/HipoL</b>	237.59±27.91	257.11±36.22	0.058
<b>CerTGM/HipoT</b>	74.12±8.62	86.03±20.21	<b>0.014</b>
<b>CerTGM/HipoR</b>	150.58±29.93	159.61±22.23	0.299
<b>CerTGM/HipoL</b>	146.65±15.77	163.37±26.81	<b>0.030</b>
<b>CerTWM/HipoT</b>	45.92±7.91	49.58±12.01	0.246
<b>CerTWM/HipoR</b>	93.23±21.29	92.22±15.72	0.870
<b>CerTWM/HipoL</b>	90.93±15.84	93.74±13.02	0.552
<b>CerR/HipoR</b>	122.47±24.27	126.32±17.48	0.580
<b>CerRGM/HipoR</b>	75.12±14.38	79.88±11.23	0.262
<b>CerRWM/HipoR</b>	47.35±11.11	46.44±7.92	0.774
<b>CerL/HipoL</b>	118.15±13.31	128.04±17.42	<b>0.046</b>
<b>CerLGM/HipoL</b>	73.39±7.83	81.51±12.89	<b>0.029</b>
<b>CerLWM//HipoL</b>	44.76±7.52	46.52±6.66	0.443
<b>CerblT/HipoT</b>	16.18±2.20	17.11±5.86	0.480
<b>CreblR/HipoR</b>	16.32±3.59	16.71±2.61	0.707
<b>CreblL/HipoL</b>	16.12±2.01	16.38±4.55	0.806
<b>Mesen/HipoT</b>	2.78±0.42	3.09±0.74	0.094
<b>LatVentT/HipoT</b>	3.94±1.95	5.37±3.03	0.098

IC, GreyMat, SSS, Bey, CerT, CerTGM, CerR, CerRGM, CerL, CerLGM, CreblR, Mesen, GlobPalT, IC/HipoT, IC/HipoL, IC/CaudT, CerT/HipoT, CerTGM/HipoT, CerTGM/HipoL, CerL/HipoL ve CerLGM/HipoL parametrelerinin cinsiyete göre farklılaştığı görüldü ( $p<0.050$ ). Bu parametrelerde erkek hastaların ortalaması kadın hastalardan anlamlı şekilde yüksekti.



**Tablo 4. 23:** İleri evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>IC</b>	1268.97±118.95	1355.24±128.33	0.086
<b>WhiMat</b>	358.99±36.44	349.61±49.21	0.566
<b>GreyMat</b>	619.62±86.25	663.28±83.98	0.211
<b>HipoT</b>	6.93±0.96	7.21±1.18	0.502
<b>HipoR</b>	3.47±0.56	3.69±0.68	0.369
<b>HipoL</b>	3.43±0.56	3.52±0.58	0.702
<b>SSS</b>	290.35±60.83	342.35±67.61	<b>0.047</b>
<b>Bey</b>	978.62±97.67	1012.89±101.35	0.391
<b>CerT</b>	845.75±88.44	871.04±87.70	0.478
<b>CerTGM</b>	525.77±74.01	559.24±70.12	0.259
<b>CerTWM</b>	319.98±32.77	311.80±43.37	0.574
<b>CerR</b>	422.10±48.89	436.67±44.60	0.450
<b>CerRGM</b>	261.51±38.97	278.18±35.36	0.280
<b>CerRWM</b>	160.59±17.14	158.49±21.69	0.779
<b>CerL</b>	423.65±40.86	434.37±43.80	0.524
<b>CerLGM</b>	264.26±35.39	281.07±35.03	0.242
<b>CerLWM</b>	159.39±17.66	153.31±22.22	0.430
<b>CerblT</b>	113.30±12.53	121.50±13.78	0.122
<b>CreblR</b>	56.26±6.29	60.45±7.78	0.131
<b>CreblL</b>	57.04±6.44	61.05±6.18	0.125
<b>Mesen</b>	19.60±2.17	20.40±2.70	0.396
<b>LatVentT</b>	40.05±18.44	42.19±16.57	0.767
<b>ThalT</b>	6.61±1.10	6.52±1.31	0.843
<b>CaudT</b>	4.40±1.39	4.49±0.60	0.861
<b>PutamT</b>	6.35±1.31	6.10±0.67	0.499
<b>GlobPalT</b>	1.58±0.36	1.77±0.29	0.173
<b>AmygdT</b>	0.69±0.53	0.56±0.35	0.508
<b>IC/WhiMat</b>	3.56±0.43	3.92±0.51	0.055
<b>IC/GreyMat</b>	2.07±0.17	2.06±0.17	0.903
<b>IC/HipoT</b>	185.79±26.04	191.74±28.90	0.583
<b>IC/HipoR</b>	372.00±52.29	377.29±66.51	0.817
<b>IC/HipoL</b>	378.84±67.74	392.24±55.88	0.607
<b>IC/SSS</b>	4.58±1.13	4.06±0.64	0.209
<b>IC/Bey</b>	1.30±0.07	1.34±0.07	0.145
<b>IC/CerT</b>	1.50±0.08	1.56±0.08	0.109
<b>IC/CerTGM</b>	2.44±0.21	2.44±0.19	0.977
<b>IC/CerTWM</b>	3.99±0.44	4.40±0.57	<b>0.041</b>
<b>IC/CerR</b>	3.02±0.20	3.11±0.14	0.246
<b>IC/CerRGM</b>	4.91±0.48	4.90±0.39	0.989

**Tablo 4. 24:** İleri evre Alzheimer hastalarında volümlerin ve bunlara ilişkin oranların cinsiyet grupları arasında karşılaştırılması

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
<b>IC/CerRWM</b>	7.95±0.84	8.64±1.04	0.066
<b>IC/CerL</b>	3.00±0.15	3.13±0.19	0.062
<b>IC/CerLGM</b>	4.84±0.39	4.85±0.38	0.943
<b>IC/CerLWM</b>	8.03±0.98	8.96±1.27	<b>0.037</b>
<b>IC/CerblT</b>	11.27±1.05	11.21±0.97	0.895
<b>IC/CreblR</b>	22.71±2.27	22.59±2.15	0.893
<b>IC/CreblL</b>	22.38±2.02	22.28±1.83	0.904
<b>IC/Mesen</b>	65.30±7.76	67.01±7.33	0.579
<b>IC/LatVentT</b>	38.88±18.41	37.12±14.95	0.803
<b>IC/ThalT</b>	196.27±33.82	214.16±39.07	0.215
<b>IC/CaudT</b>	303.75±59.45	305.84±42.93	0.925
<b>IC/PutamT</b>	205.69±32.68	223.49±21.51	0.146
<b>IC/GlobPalT</b>	833.84±168.48	776.50±106.49	0.356
<b>IC/AmygdT</b>	2981.25±2393.38	3315.19±1996.23	0.717
<b>WhiMat/HipoT</b>	52.66±8.46	49.87±11.25	0.460
<b>WhiMat/HipoR</b>	105.60±17.79	98.28±24.58	0.366
<b>WhiMat/HipoL</b>	107.22±20.10	101.91±22.01	0.524
<b>GreyMat/HipoT</b>	90.35±13.07	92.94±8.63	0.591
<b>GreyMat/HipoR</b>	181.07±27.52	182.45±19.81	0.893
<b>GreyMat/HipoL</b>	184.14±33.85	190.56±19.71	0.522
<b>CerT/HipoT</b>	123.57±15.85	122.87±15.91	0.914
<b>CerT/HipoR</b>	247.62±33.54	241.60±37.05	0.666
<b>CerT/HipoL</b>	251.83±42.68	251.57±32.01	0.987
<b>CerTGM/HipoT</b>	76.65±10.97	78.41±7.64	0.666
<b>CerTGM/HipoR</b>	153.58±22.93	153.98±17.86	0.963
<b>CerTGM/HipoL</b>	156.26±28.81	160.71±16.84	0.602
<b>CerTWM/HipoT</b>	46.92±7.38	44.46±9.93	0.458
<b>CerTWM/HipoR</b>	94.03±15.25	87.61±21.73	0.361
<b>CerTWM/HipoL</b>	95.56±17.91	90.86±19.43	0.526
<b>CerR/HipoR</b>	123.50±17.14	121.08±18.46	0.732
<b>CerRGM/HipoR</b>	76.31±11.33	76.55±8.73	0.955
<b>CerRWM/HipoR</b>	47.19±7.78	44.53±10.98	0.455
<b>CerL/HipoL</b>	126.12±20.56	125.53±16.65	0.940
<b>CerLGM/HipoL</b>	78.55±14.07	80.84±8.96	0.657
<b>CerLWM//HipoL</b>	47.57±8.92	44.70±9.88	0.439
<b>CerblT/HipoT</b>	16.58±2.44	17.06±1.72	0.596
<b>CreblR/HipoR</b>	16.52±2.69	16.63±1.83	0.912
<b>CreblL/HipoL</b>	16.99±3.04	17.61±2.02	0.584
<b>Mesen/HipoT</b>	2.87±0.42	2.89±0.51	0.932
<b>LatVentT/HipoT</b>	5.81±2.80	6.24±3.73	0.725

SSS, IC/CerTWM ve IC/CerLWM parametrelerinin cinsiyete göre farklılaştığı görüldü ( $p<0.050$ ). Bu parametrelerde erkek hastaların ortalaması kadın hastalardan anlamlı şekilde yüksekti.

**Tablo 4. 25:** Alzheimer hastalarında volümlerin yaş ve MMT ile korelasyonu

		Yaş	MMT
IC	r	-0.092	.262**
	p	0.359	<b>0.008</b>
WhiMat	r	-0.132	.305**
	p	0.187	<b>0.002</b>
GreyMat	r	-.262**	.266**
	p	<b>0.008</b>	<b>0.007</b>
HipoT	r	-.213*	.271**
	p	<b>0.032</b>	<b>0.006</b>
HipoR	r	-.239*	.228*
	p	<b>0.016</b>	<b>0.021</b>
HipoL	r	-0.065	.265**
	p	0.515	<b>0.007</b>
SSS	r	.200*	-0.037
	p	<b>0.044</b>	0.713
Bey	r	-.310**	.275**
	p	<b>0.002</b>	<b>0.005</b>
CerT	r	-.321**	.379**
	p	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>
CerTGM	r	-.332**	.331**
	p	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
CerTWM	r	-0.157	.282**
	p	0.115	<b>0.004</b>
CerR	r	-.330**	.373**
	p	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>
CerRGM	r	-.348**	.335**
	p	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>
CerRWM	r	-0.158	.271**
	p	0.113	<b>0.006</b>
CerL	r	-.306**	.376**
	p	<b>0.002</b>	<b>0.000</b>
CerLGM	r	-.311**	.322**
	p	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
CerLWM	r	-0.150	.281**
	p	0.133	<b>0.004</b>
CerblT	r	-0.120	0.142
	p	0.230	0.155
CreblR	r	-0.116	.254*
	p	0.247	<b>0.010</b>
CreblL	r	-0.031	0.186
	p	0.758	0.062
Mesen	r	-0.093	.235*
	p	0.354	<b>0.018</b>
LatVentT	r	.220*	-.218*
	p	<b>0.026</b>	<b>0.028</b>
ThalT	r	-.250*	.239*
	p	<b>0.011</b>	<b>0.016</b>
CaudT	r	-0.039	.210*
	p	0.697	<b>0.034</b>
PutamT	r	-0.081	0.062
	p	0.421	0.537
GlobPalT	r	-0.100	0.108
	p	0.315	0.280
AmygdT	r	-.237*	0.098
	p	<b>0.017</b>	0.326

GreyMat, HipoT, HipoR, Bey, CerT, CerTGM, CerR, CerL, CerLGM, ThalT ve AmygdT volümleri ile yaş arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde ( $p<0.050$ ; -

0.33<r<0.00); CerRGM vomüyle yaş arasında negatif yönde ve orta düzeyde (p<0.050; r=-0.35); SSS ve LatVentT volümleri ile yaş arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde (p<0.050; r<sub>1</sub>=0.20, r<sub>2</sub>=0.22) anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.

IC, WhiMat, GreyMat, HipoT, HipoR, HipoL, Bey, CerTGM, CerTWM, CerRWM, CerLGM, CerLWM, Creb1R, Mesen, LatVentT, ThaltT ve CaudT volümleri ile MMT arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde (p<0.050; 0.00<r<0.33); CerT, CerR, CerRGM ve CerL volümleri ile MMT arasında pozitif yönde ve orta düzeyde (p<0.050; r<sub>1</sub>=0.38, r<sub>2</sub>=0.37, r<sub>3</sub>=0.34, r<sub>4</sub>=0.38); LatVentT volümü ile, MMT arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde (p<0.050; r=-0.22) anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.



**Tablo 4. 26:** İlk evre Alzheimer hastalarında volümlerin yaş ve MMT ile korelasyonu

		Yaş	MMT
IC	r	0.082	-0.154
	p	0.661	0.407
WhiMat	r	0.072	0.140
	p	0.700	0.454
GreyMat	r	-0.111	-0.089
	p	0.551	0.633
HipoT	r	0.009	-0.282
	p	0.961	0.125
HipoR	r	-0.077	-0.166
	p	0.679	0.373
HipoL	r	0.086	-0.332
	p	0.644	0.068
SSS	r	0.252	-0.055
	p	0.172	0.770
Bey	r	-0.098	0.023
	p	0.598	0.902
CerT	r	-0.133	0.000
	p	0.477	0.999
CerTGM	r	-0.250	-0.082
	p	0.174	0.661
CerTWM	r	0.062	0.093
	p	0.742	0.617
CerR	r	-0.143	-0.007
	p	0.442	0.972
CerRGM	r	-0.250	-0.080
	p	0.175	0.668
CerRWM	r	0.041	0.078
	p	0.827	0.675
CerL	r	-0.119	0.006
	p	0.522	0.974
CerLGM	r	-0.246	-0.082
	p	0.183	0.662
CerLWM	r	0.082	0.107
	p	0.661	0.565
CerblT	r	0.145	0.181
	p	0.437	0.329
CreblR	r	0.083	0.173
	p	0.656	0.352
CreblL	r	0.195	0.176
	p	0.293	0.344
Mesen	r	0.190	0.099
	p	0.305	0.597
LatVentT	r	0.260	-0.037
	p	0.158	0.845
ThalT	r	-0.122	0.045
	p	0.513	0.810
CaudT	r	-0.254	0.111
	p	0.168	0.551
PutamT	r	0.082	0.335
	p	0.661	0.066
GlobPalT	r	0.121	-0.100
	p	0.517	0.593
AmygdT	r	-0.393*	-0.054
	p	<b>0.029</b>	0.774

İlk evre Alzheimer hastalarında AmygdT volümü ile yaş arasında negatif yönde ve orta düzeyde ( $p<0.01$ ;  $r=-0.393$ ) anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.

**Tablo 4. 27:** Orta evre Alzheimer hastalarında volümlerin yaş ve MMT ile korelasyonu

		Yaş	Test
<b>IC</b>	r	0.023	0.220
	p	0.885	0.167
<b>WhiMat</b>	r	-0.005	0.208
	p	0.973	0.191
<b>GreyMat</b>	r	-0.123	0.111
	p	0.444	0.488
<b>HipoT</b>	r	-0.116	0.202
	p	0.472	0.206
<b>HipoR</b>	r	-0.139	0.038
	p	0.386	0.816
<b>HipoL</b>	r	0.178	0.098
	p	0.266	0.541
<b>SSS</b>	r	0.102	0.136
	p	0.526	0.398
<b>Bey</b>	r	-0.255	0.149
	p	0.108	0.353
<b>CerT</b>	r	-0.174	0.258
	p	0.276	0.103
<b>CerTGM</b>	r	-0.176	0.222
	p	0.272	0.163
<b>CerTWM</b>	r	-0.091	0.198
	p	0.570	0.215
<b>CerR</b>	r	-0.178	0.206
	p	0.266	0.196
<b>CerRGM</b>	r	-0.191	0.198
	p	0.231	0.215
<b>CerRWM</b>	r	-0.076	0.124
	p	0.638	0.440
<b>CerL</b>	r	-0.167	0.304
	p	0.295	0.053
<b>CerLGM</b>	r	-0.158	0.241
	p	0.323	0.129
<b>CerLWM</b>	r	-0.104	0.266
	p	0.520	0.093
<b>CerblT</b>	r	-0.051	-0.124
	p	0.749	0.441
<b>CreblR</b>	r	0.053	0.162
	p	0.743	0.311
<b>CreblL</b>	r	0.097	0.198
	p	0.548	0.214
<b>Mesen</b>	r	-0.115	0.239
	p	0.475	0.133
<b>LatVentT</b>	r	0.047	-0.172
	p	0.772	0.283
<b>ThalT</b>	r	-0.142	0.178
	p	0.377	0.267
<b>CaudT</b>	r	0.001	0.260
	p	0.996	0.101
<b>PutamT</b>	r	-0.204	0.106
	p	0.200	0.508
<b>GlobPalT</b>	r	-0.143	0.132
	p	0.373	0.412
<b>AmygdT</b>	r	-0.138	-0.120
	p	0.390	0.455

Orta evre Alzheimer hastalarında volümler ile yaş ve MMT arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. 28:** İleri evre Alzheimer hastalarında volümlerin yaş ve MMT ile korelasyonu

		Yaş	MMT
<b>IC</b>	r	-0.086	-0.100
	p	0.652	0.600
<b>WhiMat</b>	r	-0.150	-0.289
	p	0.429	0.122
<b>GreyMat</b>	r	-0.281	-0.186
	p	0.132	0.324
<b>HipoT</b>	r	-0.245	-0.063
	p	0.192	0.740
<b>HipoR</b>	r	-0.252	-0.186
	p	0.180	0.325
<b>HipoL</b>	r	-0.154	0.117
	p	0.418	0.538
<b>SSS</b>	r	0.294	0.228
	p	0.114	0.226
<b>Bey</b>	r	-0.309	-0.282
	p	0.097	0.132
<b>CerT</b>	r	-0.312	-0.291
	p	0.093	0.118
<b>CerTGM</b>	r	-0.306	-0.206
	p	0.100	0.274
<b>CerTWM</b>	r	-0.137	-0.291
	p	0.471	0.119
<b>CerR</b>	r	-0.319	-0.293
	p	0.086	0.115
<b>CerRGM</b>	r	-0.329	-0.214
	p	0.076	0.256
<b>CerRWM</b>	r	-0.141	-0.315
	p	0.458	0.090
<b>CerL</b>	r	-0.297	-0.281
	p	0.112	0.133
<b>CerLGM</b>	r	-0.279	-0.196
	p	0.135	0.300
<b>CerLWM</b>	r	-0.122	-0.245
	p	0.520	0.193
<b>CerblT</b>	r	-0.220	-0.166
	p	0.243	0.381
<b>CreblR</b>	r	-0.204	-0.097
	p	0.280	0.611
<b>CreblL</b>	r	-0.230	-0.234
	p	0.222	0.214
<b>Mesen</b>	r	-0.052	-0.001
	p	0.785	0.997
<b>LatVentT</b>	r	0.239	0.200
	p	0.204	0.289
<b>ThalT</b>	r	-0.316	0.047
	p	0.089	0.804
<b>CaudT</b>	r	0.265	0.163
	p	0.156	0.389
<b>PutamT</b>	r	0.010	0.232
	p	0.960	0.218
<b>GlobPalT</b>	r	-0.106	0.168
	p	0.578	0.376
<b>AmygdT</b>	r	-0.163	-0.179
	p	0.388	0.344

İleri evre Alzheimer hastalarında volümler ile yaş ve MMT arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünyada 35 milyondan fazla kişiye AH tanısı konulmuş ve bu sayının önümüzdeki 20 yıl içinde iki katına çıkması beklenmektedir (Rocca ve Amaducci 2019). AH, ilerleyici bir geri dönüşümsüz nörolojik beyin hastalığı olan bir demans türüdür. Hafıza kaybı, dil ve davranış problemleri ve temel günlük görevleri yerine getirme zorluğuna yol açarak beyne yavaş yavaş zarar verir (Ballar ve ark. 2011; Alattas ve Barkana 2015). AH sürecinin nasıl başladığı hala bilinmemektedir, ancak prelinik aşamada, beyin hasarının AH semptomları ortaya çıkmadan on yıl veya daha uzun bir süre önce başladığı düşünülmektedir (Alattas ve Barkana 2015). Nörofibriller ve AH nöritik plaklar, yumakların beyin belli bölgelerinde birikmesiyle karakterize olan nörodejeneratif bir hastalıktır (Katzman ve Fox 1999). AH'nin nöropatolojisi entorhinal korteks (ERC) ve transentorhinal korteksten başlamakta, hipokampüse ilerlemekte, oradan da neokortekse ve bütün limbik sisteme yayılmaktadır (Braak ve Braak 1995). AH'nin prelinik evresi sırasında, derin beyinde doku kaybına ve sinir hücresi ölümüne yol açan, beyin büzülmesine neden olan toksik değişiklikler ortaya çıkmaya başlar. Alzheimer beyinde, korteks ve hippocampus büzülüp, düşünme, planlama ve hatırlamada yer alan bölgelere zarar verir. Ventriküller, beyindeki sıvı dolu alanlar daha da büyür (Walhovd ve ark. 2019).

AH kademeli olmasına ve bilinen bir tedavisi olmamasına rağmen erken teşhisi önemlidir. Tıbbi ve nörolojik muayene, hastayla ve hastayı tanıyan kişilerle ayrı ayrı yapılandırılmış görüşmeler içerir. Ayrıca, BT, MRG, pozitron emisyon testi veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi taramaları, nörodejenerasyon ve bilişsel düşüşle ilişkili in vivo beyin değişikliklerini (yapısal anormallikler) tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Biasutti ve ark. 2012; Soucy ve ark. 2013; Ewers ve ark. 2011). Özellikle yapısal MRG ölçümleri, AH gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edilen beyin atrofisinin evrimini tespit etme ve izlemede büyük miktarda bilgi sağlar. Hipokampal atrofi, AD evrelerinin yüzde 80-90'ında erken evrelerde görülebilir (Barber ve ark. 1999). Geçmiş çalışmalar, erken MR değişikliklerinin arka sikatülüt, entorhinal korteks ve hippocampusta meydana geldiğini göstermiştir (Scahill ve ark. 2002). Pek çok araştırmacı, AH'nin klinik bulguları altında yatan nöronal değişikliklerin izlemek için MR kullanmıştır. Bu çalışmalarda AH'de ERC,



neokorteks ve hipokampüsünde sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı zaman önemli volümetrik farklılıkların olduğu ifade edilmiştir (Seab ve ark. 1998).

AH tanısında MRG'nin doğruluğu %87 oranındadır. MRG'de parahippocampus fissürdeki genişlemeyi ve hippocampus aksına dik koronal ve aksiyal kesitleri görmek mümkündür. Fissürdeki genişleme, parahippocampus girus ve hippocampus atrofiye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (de Leon ve ark. 1993). MR volümetrik analiziyle amigdala, parahippocampus ve hippocampus hacimlerini ölçmek mümkündür. Rakamsal ve vizüel olarak yapılan ölçümlerin AH'de mezial temporal lob atrofisini saptama konusundaki seçiciliği (%88) ve duyarlılığı (%85) yüksektir (Shelt ve Scheltens 2009; Scheltens ve ark. 2002).

AH'de dominant hemisferde bulunan hippocampusta görülen hafif dereceli volümetrik kayıpla geri çağırma ve öğrenme kaybı arasında bir ilişki bulunmaktadır (Fox ve ark. 2001). Pek çok çalışmada koronal plan kullanılmakta, bu yüzden MR görüntülerinde hippocampusun anatomik sınırlarının çözülmesi zor olmaktadır. Ancak Tesla kapasiteli cihazlar kullanıldığında hippocampus incelemesi daha güvenilir, detaylı, kolay ve kaliteli olmaktadır (Güner, 2018). Hippocampus görüntülemesinde T1 ya da T2 ağırlıklı çekimler yapılabilmektedir ancak ağırlık, T1'dedir (Price ve Moss, 2013). Hippocampusun MRG kesitlerinden segmentasyonu hem elle hem de otomatik olarak yapılabilmektedir (Konrad ve ark., 2009). Manuel yöntemlerde araştırmacı, nöroanatomik sınırları belirlemelidir ancak otomatik yöntemdeyse bu belirlenmiş nöroanatomik sınırlar tahmin edilmekte ve ihtiyacı karşılamaktadır. (Keller ve Roberts 2009; Acer ve ark. 2007; Ekinci ve ark. 2008; Şahin ve ark. 2007). Bununla birlikte manuel yöntemlerin zaman alıcı bir işlem olması ve kişiden kişiye değişebilmesi nedeniyle klinik pratikte kullanımı açısından sınırlayıcı bir faktördür (Manjón ve Coupé 2016).

Bu problemleri çözebilmek için volBrain (<http://volbrain.upv.es>) gibi otomatik çoklu atlas tanımlama programları kullanılmaktadır (Manjón ve Coupé 2016). Nöropsikiyatrik çalışmalar yapılırken yararlanılan MRG'de standart otomatik tekniklerin kullanılması, segmentlere zor ayrılan yapılar için hacim ile doğru bir korelasyon sağlamaktadır (Akudjedu ve ark. 2018).

Bizim araştırmamızda da AH'da hippocampus hacimleri ve substantia alba hiperintensitelerinin belirlenmesi amacıyla AH'nın üç evresinde MR görüntülerinden elde edilen sonuçlar çerçevesinde VolBrain (Manjón ve Coupé 2006) yardımıyla hesaplanan hippocampus hacimleri ve substantia alba hiperintensiteleri sağlıklı olgular ile kaşılaştırıldı. Araştırmamıza 31 ilk evre, 41 orta evre ve 30 ileri evre olmak üzere toplam 102 alzheimer tanılı hasta alındı. Bununla birlikte kontrol grubunda 35 olgu bulunmaktaydı. İlk evredeki hastaların %51.6'sı, orta evredeki hastaların %58.5'i, ileri evredeki hastaların %48.6'sı ve kontrol grubundaki hastaların %48.6'sı kadındı. Tüm hastalar arasında %59.8 ile kadınlar çoğunluktaydı.

AH'nın kadınlarda hastalığın erkeklerden daha fazla olduğu bilinmektedir. Baltimore Uzunlamasına Yaşlanma Çalışmasında kadınlardaki Alzheimer hastalığı insidans oranlarının erkeklerden daha yüksek olma eğiliminde olduğu bulunmuştur (%1.43/yıl oranına karşın %1.12/yıl) Aynı çalışmada lojistik regresyon sonuçları eğitim ve yaş düzeltildikten sonra incelendiğinde kadınlarda Alzheimer hastalığı geliştirme oranı erkeklerden %10 fazla bulunmuştur (Kawas ve ark. 2000). Miech ve ark. (2002)'lerinin yaptığı Cache Bölge Çalışmasında değişik yaş gruplarında cinsiyet dağılımını farklı bulmuşlardır. Cinsiyetler arasında 80 yaş ve altı grupta küçük ama anlamlı bir fark varken, 85 yaş ve üstü grupta kadınlarda Alzheimer hastalığı insidansı belirgin yüksek bulunmuştur. Genel olarak kabul gören kadın erkek oranı 2/1'dir (Mielke 2018). Bu sonuçlar çerçevesinde araştırmamızda AH tanılı kadın hasta oranlarının erkeklerden yüksek olmasının literatür ile örtüştüğu söylenebilir.

AH gelişiminde riskler multifaktöryel olsa da en büyük risk faktörü yaşlanmadır (Esiri ve Chance 2017). AH insidansı yaş ile doğrudan ilişkilidir ve 65 yaşından sonra her 5 yılda insidans ikiye katlanmaktadır. Prevalans da aynı şekilde ikiye katlanmakta ve yaşamın en çok yedinci ve sekizinci on yılında hastalığın sıklığı artmaktadır (Kokmen ve ark. 1989; Kukull ve Ganguli 2000). 85 yaşından sonra AH yıllık insidansı %6-8 (Mayeux 2003), batı ülkelerinde prevalansı %24-33 olarak bulunmuştur (Ferri ve ark. 2005). Doğurganlıkta azalma ve uzun ömür beklentisi nedeniyle popülasyon yaşlandıkça AH tanılı kişi sayısının da artması öngörülmektedir (Wimo ve ark. 2016). ABD'de 2015 yılında yaklaşık olarak 5.3 milyon kişinin AH olduğu, bunlardan 5.1 milyon kişinin 65 yaş ve üstünde, 200000 kişinin ise 65 yaşından genç olarak Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH)'na bağlı olduğu

tahmin edilmektedir (Vardarajan ve ark 2013; Edland ve ark. 2002; Ott ve ark. 1995). Ülkemizde yapılan kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada AH prevalansı 70 yaş üzerinde yaklaşık %10 olarak saptanmıştır (Gurvit ve ark. 2008). Bizim araştırmamızda da ileri evredeki hastaların yaş ortalamalarının diğer Alzheimer evrelerinden ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte orta evredeki Alzheimer hastalarının yaş ortalaması ilk evredeki hastalardan anlamlı şekilde yüksekti. Bu sonuçlar bulgumuzun literatüre paralel olduğunu göstermektedir.

Araştırmamız kapsamında Alzheimer tanılı grup ile kontrol grubu arasında volBrain ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonuçlarına göre WhiMat, HipoT, HipoR, CerT, CerTWM, CerR, CerRWM, CerL, CerLWM, Mesen, CaudT, AmygdT değişkenleri, Alzheimer olma durumuna göre farklılaştığı görüldü ( $p<0.05$ ). Anlamlılık görülen tüm parametrelerde kontrol grubunun ortalaması, Alzheimer grubunun ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti. Araştırmamızın bir diğer basamağında volümlerin Alzheimer evreleri arasında karşılaştırması yapıldı. WhiMat, HipoR, HipoL, CerTWM, CerRWM, CerLWM ve CreblR parametrelerinde, birinci evrenin ortalaması üçüncü evrenin ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti. IC, GreyMat, HipoT, Bey, CerT, CerTGM, CerR, CerRGM, CerL, CerLGM ve CreblR parametrelerinde ise birinci evrenin ortalaması, ikinci ve üçüncü evrenin ortalamalarından anlamlı şekilde yüksekti.

Literatürde konu hakkında yapılan çalışmalardan Jennifer ve arkadaşları (2007) hafif derecede kognitif bozukluk tanısı almış 33 kişiden oluşan kontrol ve 33 kişiden oluşan hasta grubu incelemiş, hastaların o esnada, bir sene sonra ve üç sene sonra olmak üzere MR çekimlerini yapılmıştır. Gri madde atrofisinin ölçülmesi için voxel-based morphometry (VBM) kullanılmıştır. AH tanısı almadan üç sene önce yapılan çekimler ile kontroller karşılaştırıldığı zaman, gri madde kaybının asıl medial temporal lobda (fusiform gyrus, entorhinal korteks, anterior hipokampus, amigdala) olduğu görülmüştür. AH teşhisi almadan bir sene önceki çekimlerdeyse serebral atrofisinin büyüklüğü ve yayılımında progresyon saptanmıştır. Temporal lob atrofisinde yayılmanın (hipokampus, temporal lobların daha çok posterior bölgeleri, middle temporal gyrus) parietal lobunda eş zamanlı tutulmaya başladığı görülmüştür. AH klinik tanısı alan olgulardaysa temporoparietal asosiasyon korteksleri ve medial emporal lobun daha şiddetli tutulduğu, frontal lobların ilk defa önemli derecede

tutulduğu görülmüştür. Bu progresyon paterninin AH'lerinin nöropatolojik progresyonla benzer olduğu belirtilmiştir. Yaşanan en erken değişiklikler fusiform gyrus ve anterior medial temporal lobda meydana gelmekte ve bu değişimler AH teşhisi koyulmadan en az üç sene önce ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçlara göre gri gri madde atrofi paterni, hafif derecede kognitif bozukluk tanılı hastalardaki AH gelişimini tahmin etmeye katkıda bulunabilmektedir (Jennifer ve ark. 2007).

Frisoni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 26 kişilik kontrol ve 29 kişilik AH gruplarına, yüksek rezolüsyonlu 3D beyin manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştır. Stereotaktik modellerle uzaysal normolizasyon, BOS hacmi, beyaz madde ve gri madde şeklinde segmentasyon SPM kullanılarak yapılmıştır. AH grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman sol, sağ, amigdaloïd ve hiokompal kompleksin en fazla atrofik bölgeler olduğu görülmüştür. Ayrıca daha fazla atrofik bölgenin bulunduğu gözlemlenmiş, bu bölgelerin frontal korteks, kaudat nükleus, insular korteks, precuneus, singulat gyrus ve temporal bölgeler olduğu görülmüştür. Hafif derecede olan AH'ler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında dahi amigdaloïd ve hipokompal kompleksin yine önemli derecede bilateral olarak atrofik olduğu görülmüştür. MMT skorunun prekuneus, posterior singulat gyrus ve temporalda gri madde dansitesinde azalmayla korelasyon gösterdiği bulunmuştur. SPM ile voxel temelli morfometri, hafif Alzheimer hastalarında bölgesel gri madde dansitesindeki azalmayı belirlemede sensitiftir (Frisoni ve ark. 2002).

Son dönemlerde yayımlanan birçok MRG çalışmasında, Alzheimer seyrinde temporal lob yapısının erken tutulumu gösterilmiştir. O'Brien 10 ayrı çalışmayı gözden geçirmiş, temporal lob görüntülemesinin kontrollerden hafif Alzheimer Hastalığını ayırt etmede bile %85-95 spesifite ve sensitiviteye sahip olduğunu belirtmiştir (O'Brien 1995). Birçok araştırmacı, temporal lob yapılarının volümetrik ölçümlerinin normal kognitif bozuklukları hafif derecedeki kognitif bozukluktan ayırt etmedeki yararlarını incelemiştir (Convit ve ark. 1993; Kaye ve ark. 1997; Parnetti ve ark. 1996). Birçok çalışmada Alzheimer hastaları, normal yaşlılar ve hafif kognitif bozuklukta bellek testleri ve hipokampal atrofi arasındaki ilişki gösterilmiştir (Soininen ve ark. 1994; Golomb ve ark. 1994; Deweer ve ark. 1995; Laakso ve ark. 1995b).

Cassio ve arkadaşlarının çalışmasında parahipokampal gyrus, hipokampus ve amigdala ölçümlerinin AH'ları, normal ve HKB'ler ile karşılaştırılmış, önemli farklılıkların bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu bölgelerin sol volümetrik ölçümleri, normaller ve HKB arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Ayırt edici fonksiyon analizine göre kontrollerde ve AH'de %88.14, HKB ve AH'de % 81.67, kontrol ve HKB'lerde %80.49 doğru sınıflandırma yapılmıştır. CAMCOG-total, (Cambridge Cognitive Examination) MMT ve bazı CAMCOG alt grupları (bellek, oryantasyon) ile volumetrik ölçümlerin arasında önemli bir ilişki vardır (Cassio ve ark., 2002).

Convit ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 20 HKB hastası, 26 normal kontrol grubu incelenmiştir. MRG ölçümleri için temporal lob subdivisyonlarına ayrılmıştır. Bunlar anteromedial temporal lob (parahipokampal gyrus, hipokampus), medial oksipitotemporal gyrus (fusiform), inferior ve middle temporal gyri ve süperior temporal gyrustur. 2 normal kontrol ve 12 HKB olman üzere toplam 14 olguda 3.2 senelik takipten sonra Alzheimer tipi demans geliştiği görülmüştür. Başlangıçta olan medial oksipitotemporal, middle ve inferior temporal gyri logistik modele eklendiği zaman sınıflandırmanın doğruluğu % 95.6 oranına çıkmış, sensitiviteyse % 92.8'e yükselmiştir. Bu bölgelerin atrofisi, demans yaşamayan bireylerin de ilerde yaşayabileceğini gösterebilir. MMT gibi genel kognitif ölçümlerin kötüleşmeyi tahmin etmedeki sensitivitesi sadece % 71'e çıkabilmiştir. Klinik değişkenlerden hiçbiri, kötüleşmeyi öngörme sensitivitesinde %71'in üstüne çıkamamıştır (Convit ve ark. 2000).

Laakso ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan bir çalışmada 27 Alzheimer hastası ve 8 sağlıklı bireyde 3 yıllık süre zarfında hipokampus hacimlerindeki değişim MRG üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışmada kontrol grubundaki hipokampus hacim düşüşü %2.2 ile %5.8 aralığında, Alzheimer grubundaki hacim küçülmesi ise %2.3 ile %15.6 aralığında bulunmuştur. Ancak gruplar arasında yapılan karşılaştırmada hipokampus hacimlerindeki küçülme hızı bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Bir başka çalışmadaysa demansın tüm tiplerinde hipokampus, total beyin, gri ve beyaz maddede ciddi derecede azalma, ventriküler volümdeyse artış yaşandığı belirtilmiştir. Hafif derecedeki kognitif bozukluktaysa kontrollerden ayırt edilebilen birkaç tane atrofik değişiklik mevcuttur (Erin ve ark. 2000). Etsuro ve arkadaşları

tarafından yapılan bir çalışmada bellek testleriyle medial temporal lob yapılarının volumetrik ölçümü karşılaştırılmıştır. Çalışmada bellek performansı ile subikulum ve amigdoloid kompleks arasında ilişki olduğu görülmüştür. Sol subikulum ile sözel bellek fonksiyonu; sağ amigdoloid kompleks ile görsel bellek fonksiyonu arasında bir ilişki vardır. Bellek bozukluğuyla hipokampus atrofisi arasında bir ilişki bulunmamaktadır (Etsuro ve ark. 1997). Bir başka çalışmada ise nöropsikolojik testler ile total beyin volümü (TBV) arasında yüksek bir ilişkinin olduğu belirtilmiştir; VBR (ventrikül brain ratio) atrofi ve nöropsikolojik ilişkiyi belirleyen bir başka gösterge şeklinde ifade edilmiştir (Erin ve ark. 2004).

Onur (2002) tarafından yapılan 15 Alzheimer tanılı ve 15 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir diğer çalışmada gruplar arasında ventrikül, hemisferium cerebri, sulci cerebri, cortex cerebri, cerebellum+beyin sapı ve total intracranial hacimleri ve bu hacimlerin birbirlerine olan oranları karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, ilgili dokuların sahip olduğu üç boyutlu yapıları incelemenin lineer ölçümlerden daha önemli olduğu düşünülerek, MR görüntülerinde hacim hesaplaması yapan Cavalieri'nin Hacim Hesaplama Yöntemiyle yapılmıştır. Çalışmada, kontrol grubuna göre AH'li kadın ve erkeklerde ventrikül hacminde anlamlı bir artışın olduğu görülmüş, cortex cerebri ve hemisferium cerebri hacimleri açısından anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. AH'li erkeklerde sulci cerebri hacminde kontrol grubuna oranla anlamlı bir artış görülmüştür ancak bu fark kadınlarda yoktur. AH'li kadın ve erkeklerde kontrol grubuna oranla total intracranial ve cerebellum+beyin sapı hacimleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Polat (2009) çalışmasında AH için demans tanısında kullanılan nöropsikolojik testlerle, Kranial MRG volumetrik ölçümleri karşılaştırılmış, nöropsikolojik performans ile beyin volüm ölçümleri arasındaki ilişki incelenerek, en iyi ölçüm metodunu ortaya konmaya çalışmıştır. Bu amaçla 27 kontrol, 35 Alzheimer hastasına nöropsikolojik testler ve kranial MRG volumetrik ölçüm uygulanmıştır. Daha sonra kranial MRG incelemeleri SPM(statistical parametric mapping) ile değerlendirilmiştir. Normal olgularla, Alzheimer hastaları arasında testlerdeki performans puanları ile Kranial MRG volumetrik ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Çalışmaya alınan olguların kognitif bozukluk düzeyi ile Kranial MRG volumetrik ölçümleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Çalışmada nöropsikolojik

performans ile gri madde kaybı arasında en fazla ilişki olduğu gösterilmiştir. SPM analizinde AH'larındaki nöropatolojik tutulum ile uyumlu bulgular elde edildi. Gri madde atrofisi ile nöropsikolojik performans arasındaki ilişki ve SPM analizinin AH tanısını koymadaki doğruluğu ortaya koyulmuştur.

Vijayakumar ve Vijayakumar (2012) tarafından farklı demans tiplerinde hippocampus hacimlerini karşılaştırma amacıyla 11 AH, 10 vasküler demans, 3 karma demans, 2 normal basınçlı hidrosefali ve 15 sağlıklı gönüllüye ait MR görüntüleri FL3D prosedürü ile değerlendirilmiştir. Hastaların bilişsel fonksiyonları MMT ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre hippocampus hacimleri sağlıklı gruba oran AH'da %25, karma demans grubunda %21, vasküler demans grubunda %11 ve normal basınçlı hidrosefali grubunda %5 daralmıştı. Bununla birlikte çalışmada sol hippocampus hacminde asimetrik bir küçülme belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre demans şiddeti arttıkça hippocampus hacmi azalmaktadır.

Bir diğer çalışmada Büyükmert (2018) Alzheimer hastalarında MRG'deki beyin ventrikül hacimlerini stereolojik yöntemler kullanarak ölçmüştür. Çalışmada gönüllü 10 sağlıklı yaşlı birey (ortalama yaş 67) ve 25 Alzheimer hastasından (ortalama yaş 68) elde edilen beyin MR görüntüleri kullanılmıştır. Toplam beyin, hemisferium dexter ve sinister, ventriculus lateralis, ventriculus tertius, ventriculus quartus hacimleri, nokta sayma ve Planimetri gibi stereolojik yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman, AH'li bireylerde ventriculus sinister ve ventriculus dexter hacimlerinde anlamlı bir büyümenin olduğu belirlenmiştir. Ventriculus quartus ve ventriculus tertius hacimlerinde artış vardır ancak bu artış anlamlı değildir. AH'li bireylerde toplam ventriculus lateralis hacminin toplam beyin hacmine oranı Planimetri ölçümlerinde %78, Cavalieri yöntemindeyse %59 oranında artış göstermiştir. Korelasyon analizine göre mini mental test puanı azaldığı zaman, toplam ventriculus lateralis hacmi artmaktadır.

Gerischer ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan bir diğer çalışmada 21 AH ve 21 sağlıklı bireye ait MR görüntüleri değerlendirilmiştir. Çalışmada AH hastaların hippocampus hacimleri ve viskoziteleri sağlıklı bireylerden daha düşük bulunmuştur.

Coupe ve arkadaşları (2019) çalışmalarında AH'da beyinde meydana gelen hacim değişimlerini yaşa bağlı olarak değerlendirmiştir. Çalışmada 3262 AH ile 2944 sağlıklı gönüllünün substantia alba, substantia grisea, ventrikulus lateralis, nucleus caudatus, nucleus accumbens septi, corpus amygdaloideum, hippocampus, putamen, globus pallidus ve thalamus volümleri değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışma kapsamında VolBrain yardımıyla hacimler hesaplanırken, analizlerde ilgili volümlerin beyin total volümüne oranı kullanılmıştır. Çalışma kapsamında oluşturulan göre AH tanılı grubun hippocampus hacimlerindeki daralma, sağlıklı gönüllülerden 40 yıl önce başlamış; ventrikulus lateralis ve amigdala hacimlerindeki farklılaşma hızı hippocampusu izlemiştir.

Alzheimerli hastalardaki toplam beyin hacmi değişiklikleriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aktaş'a (2011) göre bu toplam hacimde azalma vardır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Henneman ve arkadaşları (2009) ile Storandt ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan çalışmalara göre de AH'li bireylerin beyin hacmindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Fotenos ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmaya göre ise hastalarda görülen toplam beyin hacmi azalması istatistiksel olarak anlamlıdır. Beyin hacmindeki doku kaybını istatistiksel olarak anlamlı gören birçok çalışma mevcuttur (Murphy, 1993; Jagust 2006; Dickerson ve ark., 2008; Wang ve ark., 2015).

Genel olarak literatürde intracranial yapılar bağlamında farklı anatomik bölgelere yönelik Alzheimer hastalarında farklı yöntemlerle morfometrik analizler gerçekleştirilmiştir. Fakat bu anatomik çalışmaların Alzheimer hastalığı üzerine farklı bilim disiplinlerince gerçekleştirilen araştırmalara göre nicel ve nitelik yeterlilikleri tartışılabilir. Bu alanda multidisipliner ortak çalışmaların planlanması nitelik ve nicelik sorununa bir katkı sağlayabilir. Bu çalışmaların sonuçları belirgin açılardan birbirini desteklerken bazı parametreler açısından ise çok net olmayan farklılıklar veya kullanılan yöntemlere bağlı anlamlı veya anlamsız sonuçlar ortaya çıkabilmiştir.

Özellikle son dönemdeki görüntüleme yöntemlerindeki kalite artışı ve bilişim teknolojileri ile morfometrik analiz yöntemlerindeki gelişmeler daha güvenilir ve anatomik açıdan sınırlarının daha sağlıklı belirlenebildiği morfometrik verilerin temin edilmesine imkan sağlamaktadır. Güvenilir volümetrik çalışmalardan elde edilen veriler ile intracranial anatomik yapıların hastalıklara göre etkileşim alanlarını



belirlemek ve birbiri ile karşılaştırma yaparak elde edilen oransal sonuçları yorumlamak mümkün hale gelmiştir.

“volBrain Volumetry Report” şekillerinin karşılaştırmalı tabloları incelendiğinde; Erken evre, orta evre ve ileri evredeki hastalar SMTT puanına göre aynı evrede olmalarına rağmen hippocampus volümlerinin farklı olması nedeni ile bazen SMMT puanı ile hippocampus volüm ölçümlerinin tam örtüşmediğinden, klinik evrelemede hasta ve yakınları ile görüşmelerde elde edilen hastanın kognitif fonksiyonlar hakkında bilgiler ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili gözlem ve detayların daha önmeli olabileceği düşünülmektedir.

Bu ve benzeri çalışmalarda hasta evrelemesi ve takibi güçlükler içerdiğinden bir hastanın tüm evrelerini takip ederek veri elde etmede güçlüklerle yaşanmaktadır. Kanımızca en sağlıklı çalışma bu tür bir hasta topluluğu üzerinden erken dönemde tanısı konmuş ve düzenli takip ile uzun süreli periyodik morfometrik verilerinin elde edilmesi ile gerçekleştirilebilecektir.

Bundan sonraki Alzheimer ve benzeri nörodejeneratif hastalıklara yönelik çalışmalarda bu konunun bu metodoloji ile çalışılmasının daha sağlıklı veri temini ve farklı araştırmacıların çalışmalarının karşılaştırmasında; Alzheimer ve benzer nörodejeneratif hastalıklara yönelik teşhis kriterleri ve tedavi performans kriterlerinin oluşturulmasına büyük katkı sağlayacak klinik değeri yüksek morfometrik analiz çalışmalarını gerçekleştirilmesinin mümkün olacağı kanaatindeyiz.

## 6. KAYNAKLAR

- Acer N, Şahin B, Baş O, Ertekin T, Usanmaz M. Comparison of Three Methods for the Estimation of Total Intracranial Volume: Stereologic, Planimetric, and Anthropometric Approaches. *Ann Plast Surg.* 2007; 58: 48-53.
- Ada E. Manyetik Rezonans Görüntülemeye Görüntü Oluşturma Temel Prensipler- I. Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, Sempozyum Bildiri Kitabı, 2005; 207-213, İzmir.
- Aktaş G. AH ve Hafif Kognitif Bozukluk Olgularında Korteks ve Tüm Beyin Volümü ve Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulgularının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi. *Radyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi.* İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2011.
- Akudjedu TN, Nabulsi L, Makelyte M, et al. A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain Imaging and Behavior.* 2018;12(6):1678-1695.
- Akudjedu TN, Nabulsi L, Makelyte M, Scanlon C, Hehir S, Casey H, et al. A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain imaging and behavior.* 2018; 12: 1-18.
- Akyar I. Demanslı Hasta Bakımı ve Bakım Modelleri Nursing Care of Demented Patient and Care Models. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi.* 2011; 85: 79-88
- Alattas, R., & Barkana, B. D. A comparative study of brain volume changes in Alzheimer's disease using MRI scans. In 2015 Long Island Systems, Applications and Technology (pp. 1-6). IEEE, 2015.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences.* 1989; 12(10): 366-375.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 2013, American Psychiatric Pub.
- Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Cosp XB, Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD010783
- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi. Cilt 2.* 2014, 5. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, s:173-192.
- Arıncı K. *Anatomi 2. cilt: Dolaşım sistemi, periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi, duyu organları.* 2006, Güneş kitapevi.
- Arifoğlu Y. *Her Yönüyle Anatomi. İstanbul Tıp Kitabevleri,* 2017.
- Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, et al. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage.* 2004; 22(1): 57-67.
- Babiloni C, Frisoni G, Steriade M, Bresciani L, Binetti G, Del Percio C, et al. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117(5): 1113-29.
- Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttiglione M, et al. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage.* 2009; 44(1): 123-35.

- Babiloni C, Visser PJ, Frisoni G, De Deyn PP, Bresciani L, Jelic V, et al. Cortical sources of resting EEG rhythms in mild cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiol Aging*. 2010;31(10):1787-98.
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. Alzheimer's disease. *the Lancet*, 2011; 377(9770), 1019-1031.
- Barber, R., Gholkar, A., Scheltens, P., Ballard, C., McKeith, I. G., & O'Brien, J. T. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 1999; 52(6), 1153-1153.
- Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Amieva H, et al. The disablement process: a conceptual framework for dementia-associated disability. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):60-6.
- Barry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous System. In: Gray's Anatomy. Ed: Williams PL. Churchill Livingstone, 1995, 38th Edition, London, p: 1121-5.
- Bastug G, Cobanoglu-Tunali T, Ezerbolat-Ozates M, Kirici S, Agtas E, Ozel-Kizil E. Neuropsychological assessment in illiterate patients with neurocognitive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2017 Oct 1;27:S1026.
- Başar-Eroğlu C, Başar E. A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. *Int J Neurosci*. 1991;60(3-4):227-37.
- Bayer TA, Cappai R, Masters CL, Beyreuther K, Multhaup G. It all sticks together- -the APP-related family of proteins and Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 1999;4(6):524-528
- Bejanin A, Desgranges B, La Joie R, Landeau B, Perrotin A, Mezenge F, Chetelat G. Distinct white matter injury associated with medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's versus semantic dementia. *Human Brain Mapping*. 2017; 38(4):1791- 1800.
- Besthorn C, Zerfass R, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Daniel S, Schreiter-Gasser U, et al. Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;103(2):241-8.
- Bhattacharya BS, Coyle D, Maguire LP. Alpha and theta rhythm abnormality in Alzheimer's Disease: a study using a computational model. *Adv Exp Med Biol*. 2011;718:57-73.
- Biasutti, M., Dufour, N., Ferroud, C., Dab, W., & Temime, L. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging with a new contrast agent for the early diagnosis of Alzheimer's disease. *PloS one*, 2012; 7(4), e35559.
- BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*. 1992;359(6393):322-325.
- Blackwood NJ, Howard RJ, ffytche DH, Simmons A, Bentall RP, Murray RM. Imaging attentional and attributional bias: an fMRI approach to the paranoid delusion. *Psychol Med*. 2000; 30: 873-83.
- Blenow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9533):387-403.
- Bobes MA, García YF, Lopera F, Quiroz YT, Galán L, Vega M et al. ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(2):247-65.
- Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18 FFDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med*. 2012; 53(1): 59-71.

- Bokde AL, Pietrini P, Ibanez V, Furey ML, Alexander GE, Graff-Radford NR, et al. The effect of brain atrophy on cerebral hypometabolism in the visual variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001; 58(3): 480-6.
- Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(1): 63-72.
- Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. *Alzheimer. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249(3): 14-22.
- Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *European Neurology*. 1993; 33(6): 403-408
- Braak H, Braak E. Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1998; 53: 127-40.
- Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1996; 165: 3-12.
- Braak H, Braak E. Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. *Neurobiol Aging*. 1994; 15(3): 355-6.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82(4): 239-59.
- Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's Disease -related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995; 16: 271-278
- Bradley KM, Bydder GM, Budge MM, Hajnal J V, White SJ, Ripley BD, Smith AD. Serial brain MRI at 3-6 month intervals as a surrogate marker for Alzheimer's disease. *The British J Radiol*. 2002; 75(894): 506-513.
- Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*. 2000; 21(2):153-60.
- Brickell KL, Steinbart EJ, Rumbaugh M, Payami H, Schellenberg GD, Van Deerlin V, Yuan W, Bird TD. Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006; 63(9): 1307-1311.
- Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, et al. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008; 131: 2455-2463.
- Butler AB, Hodos W. *Comparative Vertebrate Neuroanatomy: Evaluation and Adaptation*. John Wiley & Sons Inc, 2005, New Jersey, p: 620-74.
- Büyükmert, A. Alzheimer Hastalarında Beyin Ventrikül Hacimlerinin Stereolojik Yöntemler İle Değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature neuroscience*. 2014; 17(8): 1022.
- Canbolat E, Yardımcı H. Alzheimer Hastalığı ve Koruyucu Besin Öğeleri. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;6(2):139-45.
- Cassimjee N. Psychosis in Alzheimer's disease: Prevalence, clinical characteristics, symptom comorbidity, and aetiology. *South African Journal of Psychology*. 2008; 38(1): 95-115.

- Cassio MC, Bottino CC, Castro, Regina LE, Gomes CA, Buchpiguel RL, Marchetti MR. Louza Neto Volumetric MRI Measurements Can Differentiate Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, And Normal aging International Psychogeriatrics. 2002; Vol. 14( I): 59-72
- Champney T. Essential clinical neuroanatomy. 2015, John Wiley & Sons.
- Chan D, Janssen JC, Whitwell JL, Watt HC, Jenkins R, Frost C, et al. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. *Lancet*. 2003; 362: 1121–2.
- Chapman KR, Bing-Canar H, Alosco ML, Steinberg EG, Martin B, Chaisson C, Kowall N, Tripodis Y, Stern RA. Mini Mental State Examination and Logical Memory scores for entry into Alzheimer's disease trials. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2016; 8: 9.
- Chemerinski E, Petracca G, Teson A, et al. Prevalence and correlates of aggressive behavior in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998; 10:421-425.
- Clark CM, Davatzikos C, Borthakur A, Newberg A, Leight S, Lee VM, et al. Biomarkers for early detection of Alzheimer pathology. *Neurosignals*. 2008; 16: 11–8.
- Clifford R. Jack Jr. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2011; 7(3):257-262.
- Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. *Journal of Gerontology*. 1989; 44: M77-M84.
- Colloby SJ, Firbank MJ, Pakra si S, Lloyd JJ, Driver I, McKeith IG, et al. A comparison of 99mTc-exametazime and 123I-FP-CIT SPECT imaging in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 2008; 20(6): 1124-40.
- Convit A, de Leon MJ, Golomb J, George AE, Tarshish CY, et al. Hippocampal atrophy in early Alzheimer's disease: Anatomic specificity and validation. *Psychiatry Quarterly*. 1993; 64: 381-387
- Convit AJ, De Asis MJ, de leon CY, Tarshish S, De Santi HR. Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in nondemented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000; 21(1):19-26
- Cooper JK, Mungas D, Verma M, Weiler PG. Psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1991; 6: 721-726.
- Corey-Bloom J. Alzheimer's Disease. In: *Continuum: Dementia*. Ed: Miller A. Williams & Wilkins, 2004, Philadelphia, Lippincott, p: 29-57.
- Coupé P, Manjón J V., Fonov V, Pruessner J, Robles M, Collins DL. Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation. *Neuroimage*. 2011;54(2):940-954.
- Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20(4): 298-301.
- Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, et al. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1996; 53: 1116-1120.
- Cummings J, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998; 6 (2 Suppl 1): S64-S78.
- Cumm

- ings J. Recognition and management of behavioral disorders in Alzheimer's Disease and other dementias. Proceedings of American Academy of Neurology, 48th Annual Meeting, 1996, San Francisco.
- Czobor P, Volavka J. Dimensions of the brief psychiatric rating scale: An examination of stability during haloperidol treatment. *Comprehensive Psychiatry*. 1996; 37(3): 205-215.
- Çubuk R, Çubuk A. Alzheimer Hastalığı Tanısında Güncel Radyolojik Yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*. 2012; 5(3): 51-57.
- Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996; 351: 1413 -20.
- De Jong LW, Van der Hiele K, Veer IM, Houwing JJ, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, de Bruin PW, Middelkoop HAM, van Buchem MA, van der Grond J. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: An MRI Study. *Brain*. 2008; 131(12): 3277-3285.
- de la Torre JC. Cerebral perfusion enhancing interventions: a new strategy for the prevention of Alzheimer dementia. *Brain Pathology*. 2016 Sep;26(5):618-31.
- de Leon MJ, Golomb J, George AE, Convit A, Tarshish CY, McRae T, et al. The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR*. 1993; 14(4): 897-906.
- de Pol LA, van der Flier WM, Korf ES, Fox NC, Barkhof F, Scheltens P. Baseline predictors of rates of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007; 69: 1491-7.
- de Waal H, Stam CJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, Scheltens P, van der Flier WM. EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease, understanding heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(1) :67-71.
- Deary IJ, Whiteman MC, Pattie A, Starr JM, Hayward C, Wright AF, Visscher PM, Tynan MC, Whalley LJ. Apolipoprotein e gene variability and cognitive functions at age 79: a follow-up of the Scottish mental survey of 1932. *Psychol Aging*. 2004; 19(2): 367-71.
- Decarli C. Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci*. 2004; 226(1): 19-23.
- Desai KA, Grossberg TG, Sheth ND. Activities of Daily Living in Patients with Dementia. *CNS Drugs*. 2004; 18(13): 853-875.
- Deutsch LH, Bylsma FW, Rovner BW, Steele C, Folstein MF. Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(9): 1159-63.
- Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer s disease. *Arch Gen Psychiat*. 1997; 54: 257-63.
- Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, Stern Y. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment prediction of Alzheimer disease. *Neurol*. 2007; 68(11):828-836.
- Deweert B, Lehkricy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: The role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1995; 58: 590-597.
- Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN Sperling, R. A. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in

- very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral Cortex*, 2008, 19(3):497-510.
- Doğan T. Nöroanatomi. 1998, 1. Baskı, Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, s: 179-186.
- Donnelly PS, Xiao Z, Wedd AG. Copper and Alzheimer's disease. *Current Opinion in Chem Biol*. 2007; 11(2): 128-133.
- Drevets WC, Rubin EH. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry*. 1989; 25:39-48.
- Du AT, Schuff N, Kramer JH, Ganzer S, Zhu XP, Jagust WJ, et al. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2004; 62: 422-7.
- Duvernoy H, Cattin F, Risold P. *The Human Hippocampus*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.
- Duvernoy HM. *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. Springer Verlag, 2005, 3rd edn. Berlin.
- Edland SD, Rocca WA, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E. Dementia and Alzheimer disease incidence rates do not vary by sex in Rochester, Minn. *Arch Neurol*. 2002; 59(10): 1589-93.
- Eker E. Demansta Davranış ve Psikolojik Semptomlar Türkiye Klinikleri J. *Int Med Sci*. 2005; 1(29):17-25.
- Ekinci N, Acer N, Akkaya A et al. Volumetric evaluation of the relations among the cerebrum, cerebellum and brain stem in young subjects: A combination of stereology and magnetic resonance imaging. *Surgical Radiologic Anatomy*. 2008; 30: 489-494.
- Elmacı NT. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*. 2012; 5(3): 7-10.
- Emre M, Gürvit H, Bilgiç B. Demanslar Ve Zihinsel İşlevlerin Diğer Bozuklukları. In: *Nöroloji Temel Kitabı*. Ed: Emre M. 2012, 1. Baskı, İstanbul, p: 935-1033.
- Erbagci H, Keser M, Kervancioglu S, Kizilkan N. Estimation of the brain stem volume by stereological method on magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat*. 2012; 34: 819-824.
- Erin D, Bigler E, Shannon N, Michael JM, et al. Cerebral volume loss, cognitive deficit and neuropsychological performance: Comparative measures of brain atrophy: dementia. *Journal of the international Neuropsychological Society*. 2004; 10:442-452
- Erin DB, Christopher ML, Carol VA, Sterling CJ, Terry J, Steed M. Dementia, Quantitative Neuroimaging, and Apolipoprotein E Genotype *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21:1857-1868
- Erkol G. Deliryum (Akut Konfuzyonel Durum). *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3(5):24- 29.
- Erkol, G. Alzheimer hastalığı'nın etyolojisi ve patofizyolojisi üzerine *teoriler*. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*. 2009; 2(1):14-19.
- Ertan T, Eker E, Güngen C ve ark. (1999) The standardised Mini-Mental Examination for illiterate Turkish elderly population. Paper presented at 2nd International Symposium on Neurophysiological and Neurophysiological Assessment of Mental and Behavioral Disorders, August 28-30, Kirazlıyayla, Bursa, Turkey.
- Esiri MM, Chance SA. Cognitive reserve, cortical plasticity and resistance to alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2012; 4(2):7.
- Esiri MM. Ageing and the brain. *J Pathol*. 2007; 211(2): 181-187.

- Etsuro M, Yukihiro Y, Hikari Y, Nobutsugu H, Manabu I, Atsushi Y. Medial temporal structures relate to memory volumetric study impairment in Alzheimer's disease: an MRI J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1997;63;214-
- Evenhuis HM. The natural history of dementia in Down's syndrome. Arch Neurol. 1990; 47(3): 263-267.
- Ewers, M., Sperling, R. A., Klunk, W. E., Weiner, M. W., & Hampel, H. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. Trends in neurosciences, 2011; 34(8), 430-442.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, Van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. Jama. 1997 Oct 22;278(16):1349-56.
- Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. 2008; 178(7): 825-836.
- Fernandez-Gil MA, Palacios-Bote R, Leo-Barahona M, Mora-Encinas JP. Anatomy of the brainstem: a gaze into the stem of life. In Seminars in Ultrasound, CT and MRI 2010; 31(3): 196-219, WB Saunders.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005; 366 (9503): 2112-2117.
- Fitzgerald MJT, Gruener G, Mtui E. Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. Elsevier, 2012, 6th ed.
- Fleisher AS, Sun S, Taylor C, Ward CP, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. Neurol. 2008; 70(3):191-199.
- Flynn FG, Cummings JL, Gornbein J. Delusions in dementia syndromes: investigation of behavioral and neuropsychological correlates. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1991; 3: 364-370.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975; 12:189-98.
- Forstl H, Besthorn C, Geiger-Kabisch et al. Psychotic features and the course of Alzheimer's disease: relationship to cognitive, electroencephalographic and computerized tomography findings. Acta Psychiatr Scand. 1993; 87: 395-399.
- Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease: Focal cortical changes shown by positron emission tomography. Neurology. 1983; 33(8): 961-5.
- Fotinos AF, Mintun MA, Snyder AZ, Morris JC, Buckner R L. Brain volume decline in aging: Evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease and reserve. Arch Neurol, 2008, 65(1):113-120
- Fox NC, Black RS, Gilman S, Rossor MN, Griffith SG, Jenkins L, et al. Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. Neurology. 2005; 64: 1563-72.



- Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet*. 2001; 358(9277): 201-5.
- Fox NC, Freeborough PA. Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: Validation and application to Alzheimer's disease. *J Magnetic Resonance Imaging*, 1997; 7(6): 1069-1075.
- Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP. Detection of grey matter loss in mild alzheimer disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):657-64
- Galasko D, Bennet D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alz Dis Assoc Dis*. 1997; 11: 33 -39.
- Gardner WA. Unifying view of coherence in signal processing. *Signal Process*. 1993; 29, 113-40.
- Gelal F. Difüzyon MR Görüntüleme. *Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, Sempozyum Bildiri Kitabı* 2005; 246-253, İzmir.
- Gerischer LM, Fehlner A, Köbe T, Prehn K, Antonenko D, Grittner U, Braun J, Sack I, Flöel A. Combining viscoelasticity, diffusivity and volume of the hippocampus for the diagnosis of Alzheimer's disease based on magnetic resonance imaging. *NeuroImage: Clinical*. 2018 Jan 1;18:485-93.
- Giesel FL, Hahn HK, Thomann PA, Widjaja E, Wignall E, von Tengg-Koblogk H, Essig M. Temporal horn index and volume of medial temporal lobe atrophy using a new semi-automated method for rapid and precise assessment. *American J Neuroradiol* 2006; 27(7): 1454-1458.
- Golomb J, Kluger A, de Leon MJ, Ferris SH, Convit A. et al. Hippocampal formation size in normal human aging: A correlate of delayed secondary memory performance. *Learning and Memory*. 1994;1:45-54.
- Gonzales-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer's patient caregiver. *Int J Geriatr Psych*. 1999; 14 (9): 701-710.
- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004; 55(3): 335-46.
- Graeber MB, Mehraein P. Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249 (3):10-13.
- Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ, van der Flier WM, Ossenkuppele R: The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: a meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev* 2016;25:13-23.
- Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, Green RC, Sadovnick AD, Duara R, DeCarli C, Johnson K, Go RC, Growdon JH, Haines JL, Kukull WA, Farrer LA. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology*. 2000; 54(6):1316-1323.
- Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, Gurol E, et al. The Prevalence of Dementia in an Urban Turkish Population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008; 23; 67-76.
- Guy M. McKhann et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for

- Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2011; 7(3): 263 -269.
- Güner MA. Diyabet Hastalarında Hippocampus Hacimlerinin Araştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doktora Tezi, Ankara, 2018.
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002; 13(4): 273-281.
- Güntekin B, Saatçi E, Yener G. Decrease of evoked delta, theta and alpha coherence in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res*. 2008;1235:109-16.
- Gürvit H. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları. Demans sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In: Nöroloji. Ed: Öge AE. Nobel Matbaacılık, 2004, İstanbul, p: 367-415.
- Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski. Amyloid  $\beta$ -peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, 1992; 359(6393), 322.
- Hamel M, Gold DP, Andres D, Reis M, Dastoor D (1990). Predictors and consequences of aggressive behavior by community-based dementia patients. *Gerontologist*, 1990; 30: 206-211.
- Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, Delis DC, Hansen LA, Masliah E, et al. A comparison of episodic memory deficits in neuropathologically-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(5):689-97.
- Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: A clinical and pathologic entity. *Neurology*. 1990; 40(1): 1-8.
- Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004 May;29(5):952.
- Haupt M, González-Hernández JA, Scherbaum WA. Regions with different evoked frequency band responses during early-stage visual processing distinguish mild Alzheimer dementia from mild cognitive impairment and normal aging. *Neurosci Lett*. 2008; 442(3): 273-8.
- Helkala EL, Koivisto K, Hanninen T, Van hanen M, Kervinen K, Kuusisto J, et al. Memory functions in human subjects with different apolipoprotein E phenotypes during a 3-year population-based follow-up study. *Neurosci Lett*. 1996;204(3): 17780.
- Henneman WJP, Sluimer JD, Barnes J, Van Der Flier WM, Sluimer IC, Fox NC, Barkhof F. Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease Added value over whole brain volume measures. *Neurol*, 2009, 72(11):999-1007.
- Henry W, Querfurth MD, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362: 329-344
- Hickman RA, Faustin A, Wisniewski T. Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurol Clin*. 2016; 34(4):941-953.
- Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, et al. FDG PET imaging inpatients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med*. 2000; 41(11): 1920-8.
- Howard CV, Cruz-Orive LM, Yaegashi H. Estimating neuron dendritic length in 3D from total vertical projections and from vertical slices. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1992;137:14-19.
- Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2014 Aug 1;30(3):421-42.

- Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell- specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*. 1984;225(4667): 1168-1170.
- Inouye SK. Deirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(n):1157-65.
- Irkeç C. Demans. Demans dizisi 1, 1999, p: 12-18,
- Işık E, Taner E, Işık U. Güncel psikiyatri, 2008, p: 337.
- Jaba LS, V Shanthi, DJ Singh. Estimation of Hippocampus Volume from MRI Using ImageJ for Alzheimer's Diagnosis. *Atlas Journal of Medical & Biological Sciences*.jb 2011; 1: 15-20.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9(1): 119-28.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status min aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 2000; 55: 484-9.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997; 49(3): 786-94.
- Jack CR, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, Tangalos EG. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurol*. 2004; 62(4):591-600.
- Jagust W, Gitcho A, Sun F, Kuczynski B, Mungas D, Haan M. Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. *Annals Neurol*, 2006, 59(4):673-681.
- Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van He-ertum R, Mayberg H, Jobst K, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical- pathologic study. *Neurology*. 2001;56(7):950-6.
- Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR. The diagnosis of dementia with singlephoton emission computed tomography. *Arch Neurol*. 1987; 44(3):258-62.
- Jennifer LW, Scott AP, Stephen D.W, David SK, Bradley FB, Ronald CP, Clifford RJ. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2007; 130(7):1777-86.
- Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000; 8:29-34.
- Jeste DV, Wragg RE, Salmon DP, et al. Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:184-189.
- Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S. ApolipoproteinE epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA*. 1997;278(2):136-140.
- Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *JAGS*. 1996;44(9):1078- 81.
- Judas M, Pletikos M. A note on the sea-horse in the human brain. *Translational Neuorscience*. 2010; 1(4): 335-7
- Julkunen P, Jauhiainen AM, Westeren-Punnonen S, Pirinen E, Soininen H, Könönen M, et al. Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study.*J Neurosci Methods*. 2008; 172(2):270-6.

- Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, Lushsinger GA, Ogunniyi A, Perry EK, Patocnik F, Prince M, Stewart R, Wimo A, Zhang ZX, Antuono P. World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.* 2008; 7(9):812-826.
- Kalaria RN. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev.* 2010; 68(2): 74-87.
- Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Shivakumar V, Gautham S, Subramaniam A, Jose DA, Maitra A, Ravi V, Gangadhar BN. Relationship between interleukin-6 gene polymorphism and hippocampal volume in antipsychotic-naïve schizophrenia: evidence for differential susceptibility?. *PLoS One.* 2014 May 2;9(5):e96021.
- Karakoyun ZN. Parkinson Hastalarında Bazal Ganglion Hacimlerinin MRICLOUD Ve IBASPM Yöntemleri Kullanılarak Ölçülüp, İki Farklı Tekniğin Karşılaştırılması. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Antalya, 2018.
- Katzman R, Fox P. The World wide Impact of Dementia. Projections of prevalence and costs. In: *Epidemiology of Alzheimer's disease: From Gene to Prevention.* Eds: Mayeaux R, Christen Y. Springer-Verlag, 1999, Berlin, p: 1-17.
- Kawas, C., Gray, S., Brookmeyer, Fozard, J., & Zonderman, A. Agespecific incidence rates of Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study' *Neurology*, 2000; 54, 2072-2077.
- Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore BS, et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology.* 1997;48:1297-1304
- Keller SS, Roberts N. Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *Journal of Anthropological Sciences.* 2009; 127-151.
- Kennedy GJ, Scalmati A. Depresyon ve demans ilişkisi. *Curr Opin Psychiatr.* 2001; 3(3): 36-38.
- Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, et al. Reliability and validity of revised Turkish version of mini mental state examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009; 11:1242–50.
- Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Bmj*, 2001; 322(7300), 1447-1451.
- Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber W, Brozinsky CJ, Kroll NE, et al. Oscillatory EEG correlates of episodic tracedecay. *Cereb Cortex.* 2006; 16(2): 280-90.
- Knopman DS, Jack CR Jr, Kramer JH, Boeve BF, Caselli RJ, Graff-Radford NR, et al. Brain and ventricular volumetric changes in frontotemporal lobar degeneration over 1 year. *Neurology.* 2009;72(21): 1843-9.
- Koepsell TD, Kurland BF, Harel O, Johnson EA, Zhou XH, Kukull WA. Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology.* 2008 May 6;70(19 Part 2):1732-9.

- Kokmen E, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. Prevalence of medically diagnosed dementia in a defined United States population: Rochester, Minnesota, January 1, 1975. *Neurology*. 1989; 39(6):773-6.
- Konez O. MRG'de görüntünün oluşturulması. Manyetik Rezonans Görüntüleme, Temel Bilgiler. Nobel Kitabevi, 1995, p: 41-51.
- Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images-An overview of current segmentation protocols. *NeuroImage*. 2009; 47.4: 1185-1195.
- Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Doody R. Clinical variables associated with psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1995; 152:1377-1379.
- Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurol Clin*. 2000; 18(4): 923-950.
- Kulaksızoğlu IB, Yücel N, Akyüz HL, Ekşioğlu RN. Yaşlıya Psikolojik Destek Kitabı. İBB İstanbul Darülaceze Müdürlüğü, 2012.
- Kulaksızoğlu IB, Yücel N. Alzheimer Hastası ile Yaşamak. Novartis, 2009.
- Kulaksızoğlu IB. Demanslı hastalarda görülen psikiyatrik ve davranışsal sorunlar. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1999; 36(2): 103-108.
- Kumar A, Koss E, Metzler D, et al. Behavioural symptomatology in dementia of Alzheimer type. *Is Dis Assoc Dis*. 1988; 2: 363-365.
- Kumar PJ, Yung Y, Pan M. Pragmatic Realities on Brain Imaging Techniques and Image Fusion for Alzheimer's Disease.
- Kumar PJ, Yung Y, Pan M. Pragmatic Realities on Brain Imaging Techniques and Image Fusion for Alzheimer's Disease. *Int. J. of Medical Engineering and Informatics*. 2019. [https://www.researchgate.net/publication/332184672\\_Pragmatic\\_Realities\\_on\\_Brain\\_Imaging\\_Techniques\\_and\\_Image\\_Fusion\\_for\\_Alzheimer's\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/332184672_Pragmatic_Realities_on_Brain_Imaging_Techniques_and_Image_Fusion_for_Alzheimer's_Disease)
- Kumar VJ, Van Oort E, Scheffler K, Beckmann CF, Grodd W. Functional anatomy of the human thalamus at rest. *Neuroimage*. 2017; 147: 678-691.
- Kung HC, Hoyert DL, Xu J, et al. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2008; 56: 1-120.
- Kupfer D, Horner MS. *Oxford American Handbook of Psychiatry*. 2008, p: 156.
- Kusano Y, Horiuchi T, Tanaka Y, Tsuji T, Hongo K. Transient Kluver- Bucy syndrome caused by cerebral edema following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012; 3(114): 294-296.
- Laakso MP, Lehtovirta M, Partanen K, Riekkinen Sr PJ, Soininen H. Hippocampus in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up MRI study. *Biological psychiatry*. 2000 Mar 15;47(6):557-61.
- Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, et al. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: Correlation with memory functions. *Journal of Neural Transmission*. 1995b; 9: 73-86.
- Lachaux JP, Lutz A, Rudrauf D, Cosmelli D, Quyen MLV, Martinerie J, et al. Estimating the time-course of coherence between single-trial brain signals, an introduction to wavelet coherence. *Neurophysiol Clin*. 2002;32(3):157-74.

- Lai CL, Lin RT, Liou LM, Liu CK. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2010; 121(2):194-9.
- Lai, M. K. P. Lai, F. Keene, J. Esiri, M. M. Francis, P. T. Hope, T. et al. Psychosis in Alzheimer's disease is associated with elevated muscarinic M2 binding in the cortex. *Neurology.* 2010; 57: 805-811.
- Lee AK, Thompson LI, Collier MK, Goldfarb D, Dawson B, Salloway S, Alber J. The Effects Of Subjective Cognitive Decline On Apoe Genotype Disclosure In The Butler Alzheimer's Prevention Registry. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 2018 Jul 1;14(7):P1071.
- LeMay M, Stafford JL, Sandor T, Albert M, Haykal H, Zamani A. Statistical assessment of perceptual CT scan ratings in patients with Alzheimer type dementia. *J Comput Assist Tomogr.* 1986;10(5): 802-9.
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science.* 1995;269(5226):973-977.
- Liana DD, Raguse B, Wiczorek L, Baxter GR, Chuah K, Gooding JJ, Chow E. Sintered gold nanoparticles as an electrode material for paper-based electrochemical sensors. *RSC Advances.* 2013; 3(23): 8683-8691.
- Looi JC, Lindberg O, Liberg B et al. Volumetrics of the caudate nucleus: reliability and validity of a new manual tracing protocol. *Psychiatry Res.* 2008; 163:279-288.
- Lopez OL, Hamilton RL, Becker JT, Wisniewski S, Kaufer DI, DeKosky ST. Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of AD with Lewy bodies. *Neurology,* 2000; 54: 1780-1787.
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004; 63(7): 1187-1192.
- Mackay CE, Webb JA, Eldridge PR et al. Quantitative magnetic resonance imaging in consecutive patients evaluated for surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging.* 2000;18:1187-1199.
- Mancall EL, Brock DG. *Gray's Clinical Neuroanatomy E-Book.* 2011, Elsevier Health Sciences.
- Manjon JV, Coupe P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in neuroinformatics.* 2016; 10: 1-14.
- Manjón JV, Coupé P. volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Frontiers in neuroinformatics.* 2016 Jul 27;10:30.
- Marilyn SA. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 2010; 7(3):270 - 279.
- Mathias JL, Burke J. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: A metaanalysis. *Neuropsychology.* 2009;23(4): 411-23.
- Matthews BR, Miller BL. Alzheimer's disease. In: *The Behavioral Neurology of Dementia.* Eds: Miller BL, Boeve BF. Cambridge University Press, 2009, p: 56-73.

- Mayer A. *Historical Aspects of Cerebral Anatomy*. Oxford University Press, 1971, 2nd ed, London, p: 230.
- Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang MX, Ginsberg H, Chun M, Tycko B, Shelanski M. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995; 45: 555-557.
- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:81- 104.
- McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, Lee HS, Wojtowicz SM, Hall G, Baugh CM, Riley DO, Kubilus CA, Cormier KA, Jacobs MA, Martin BR, Abraham CR, Ikezu T, Reichard RR, Wolozin BL, Budson AE, Goldstein LE, Kowall NW, Cantu RC. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013; 136(1):43-64.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34(7): 939-44.
- Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69:167-171.
- Mendez FM, Gershfield DN. Delirium. In: *Neurology in Clinical Practice*. Eds: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Butterworth Heinemann Reed Educational and Publishing Ltd., 2004, 4th ed. Oxford, p.29- 41.
- Mendez MF, Martin RJ, Smyth KA, et al. Psychiatric symptoms associated with Alzheimer's Disease. *J Neuropsych Clin N*. 1990; 2: 28-33.
- Merriam AE, Aaronson MK, Gaston P, et al. The psychiatric symptoms of Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 1988; 36: 7-12.
- Mesulam M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49(4):425-32
- Mesulam M. Primary progressive aphasia-A language-based dementia. *N Engl J Med*. 2003; 349(16): 1535-42.
- Mesulam MM. Aging, Alzheimer's Disease and Dementia: Clinical and neurobiological perspectives. In: *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Ed: M.-Marsel Mesulam. Oxford University Pres. 2000, 2nd edition, New York, p: 439-522.
- Mesulam MM. Behavioral Neuroanatomy. In: *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Ed: M.-Marsel Mesulam. Oxford University Pres, 2000, 2nd edition, New York, p: 1-120.
- Meyer JS, Kawamura J, Terayama Y. White matter lesions in the elderly. *J Neurol Sci*. 1992;1101- 7
- Mıhçı EB. Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*. 2009; 2(1):45-51.
- Miech, R.A., Breitner, J.C.S., Zandi, P.P., Khachaturian, A.S., Anthony, J.C., & Mayer, L. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology*. 2002;58(2):209-18.

- Mielke, M. M. Sex and gender differences in Alzheimer's disease dementia. *The Psychiatric times*, 2018; 35(11), 14-17.
- Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P, et al. (2001) Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage*. 2001; 13: 896-902.
- Milani SA, Marsiske M, Cottler LB, Chen X, Striley CW. Optimal cutoffs for the Montreal Cognitive Assessment vary by race and ethnicity. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2018 Jan 1;10:773-81.
- Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*. 2001;50(3):358-65.
- Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Herrmann FR, Millet P, Michon A, et al. Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience*. 2007;150(2): 346-56.
- Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Millet P, Gex-Fabry Pun M, Fazio-Costa L, et al. Frontal theta event-related synchronization, comparison of directed attention and working memory load effects. *J Neural Transm*. 2006; 113 (10):1477-86.
- Missonnier P, Herrmann FR, Michon A, Fazio-Costa L, Gold G, Giannakopoulos P. Early disturbances of gamma band dynamics in mild cognitive impairment. *J Neural Transm*. 2010; 117(4):489-98.
- Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G. Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: An MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci*. 2000; 173(1):18-24.
- Moller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;248(3): 111-122.
- Murphy DGM, DeCarli CD, Daly E, Gillette JA, McIntosh AR, Haxby JV, Horwitz B. Volumetric magnetic resonance imaging in men with dementia of the Alzheimer type: Correlations with disease severity. *Biol Psychiatry*, 1993, 34(9):612-621.
- Nakano I. The limbic system: An outline and brief history of its concept. *Neuropathology*. 1998; 18(2): 211-214.
- Nasrabad SE, Rizvi B, Goldman JE, Brickman AM. White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes. *Acta neuropathologica communications*. 2018; 6(1): 22.
- National Research Council, Committee on Population. *Critical perspectives on racial and ethnic differences in health in late life*. National Academies Press; 2004 Oct 16.
- Nestor SM, Rupsingh R, Borne M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. 2008; 131(9):2443-2454.
- Newhouse PA, Potter A, Kelton M, Corwn J. Nicotinic treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2001;49(3): 268-78.



- Norfray JF, Provenzale JM. Alzheimer's disease: neuropathologic findings and recent advances in imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(1): 3-13.
- O'Brien JT. Is hippocampal atrophy on magnetic resonance imaging a marker for Alzheimer's disease? *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1995; 10: 431-435.
- O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol.* 2004;61(6):919-25.
- Odacı E, Bahadır A, Yıldırım Ş, Şahin B, Canan S, Baş O, Bilgiç S KS. Cavalieri Prensipli Kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleri Üzerinden Hacim Hesaplanması ve Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinik Tıp Bilimleri Dergisi.* 2005;25:421-428.
- Olichney JM, Taylor JR, Gatherwright J, Salmon DP, Bressler AJ, Kutas M, et al. Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology.* 2008;70(19 Pt 2):1763-70.
- Onat, Ş. Down Sendromlu Çocuklarda Beyindeki Hacim Değişikliklerinin MRI Yöntemiyle İncelenmesi. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2019.
- Onur, S. Alzheimer'lı hastalara ait MRI bulgularının morfometrik olarak değerlendirilmesi. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2002.
- Osipova D, Ahveninen J, Jensen O, Ylikoski A, Pekkonen E. Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2005;27(4):835-41.
- Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A. BMJ. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. 1995; 310(6985): 970-3.
- Oyar O. Difüzyon MR Görüntüleme. *Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, Sempozyum Bildiri Kitabı,* 2005, İzmir.
- Öktem Ö. Alzheimer hastalığının erken orta ve ileri dönemlerinde genel kognitif profil. In: *Beyin ve Nöropsikoloji.* Ed: Karakaş S. Çizgi Yayıncılık, Ankara, 2003.
- Özcan E. Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Bazal Gangliyon Hacimlerinin Stereolojik Yöntemlerle Ölçülmesi. Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Balıkesir, 2017.
- Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim Derg.* 2006; 22:32-46.
- Pakkenberg B. Stereological quantitation of human brains from normal and schizophrenic individuals. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1992; 137: 20-33.
- Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, Anogianakis G. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci.* 2008; 9:107.
- Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN, Koliakos G, Kimiskidis VK. Progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease, improved diagnostic value of the combined use of N200 latency and beta-amyloid (1-42) levels. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 28(1):30-5.

- Parnetti L, Lowenthal DT, Presciutti O, Pelliccioli G, Palumbo R, et al. H-MRS MRI-based hippocampal volumetry, and Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996; 44: 133-138.
- Paterniti S, Taillefer MHV, Dufouil C, Alprovitch A. Depressive symptoms and cognitive decline. *Brit J Psychiat*. 2002; 181: 406-410.
- Paulsen JS, Salmon DP, Thai LJ et al. Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology*. 2000; 54: 1965-1971.
- Pelkmans W, Dicks E, Barkhof F, Vrenken H, Scheltens P, van der Flier WM, Tijms BM. Gray matter T1-w/T2-w ratios are higher in Alzheimer's disease. *Human brain mapping*. 2019; 40: 3900–3909.
- Perneczky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping scores onto stages: Mini-Mental State Examination and Clinical Dementia Rating. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14:139–44
- Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000; 21(1):57-62.
- Pınar T. MRG Tarihi ve Türkiye'deki İlk Uygulamalar. *Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, Sempozyum Bildiri Kitabı*, 2005, İzmir.
- Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D, Phillips C, Gau BA, Welsh-Bohmer KA, Burke JR, Guralnik JM, Breitner JC. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*. 2000;55(8): 1158-1166.
- Polat, F. Alzheimer tipi demansta kraniyal MRG volümetrik inceleme. *Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi*. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 2009.
- Price EB, Moss HE. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. *Neuro-Ophthalmology*. 2014; 38(2): 96–97.
- Putz, R., & Pabst, R. *Sobotta-Atlas of Human Anatomy: Head, Neck, Upper Limb, Thorax, Abdomen, Pelvis, Lower Limb; Two-volume set*, 2006.
- Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. *JAMA*. 1982; 248: 333-335.
- Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): Current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21(4):S14-8.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. 2011. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134(9): 2456-77.
- Rascovsky K, Salmon DP, Ho GJ, Galasko D, Peavy GM, Hansen LA, et al. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*. 2002;58(12): 1801-8.
- Read SL, Miller BL, Mena I, Kim R, Itabashi H, Darby A. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43(11): 1243-7.

- Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow C, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*. 2007;130(Pt 3): 731-9.
- Reisa A. Sperling et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2011; 7(3):280 - 292.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychol*. 1987; 48(5):9-15.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. Global deterioration scale (GDS). *Psychopharmacol Bull*. 1988; 24: 661-663.
- Reitz C. Alzheimer's Disease and the Amyloid Cascade Hypothesis: A Critical Review. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2012; 369-808.
- Ridha BH, Barnes J, Bartlett JW, Godbolt A, Pepple T, Rossor MN, et al. Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 828-34.
- Rocca, W. A., & Amaducci, L. Epidemiology of Alzheimer's disease. In *Neuroepidemiology* (pp. 55-96). CRC Press, 2019.
- Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*. 2007 Jan 16;68(3):223-8.
- Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, Medeiros H, Sato C, Liang Y, Richard E, Rogaev EI, Frommelt P, Sadovnick AD, Meschino W, Rockwood K, Boss MA, Mayeux R, St George-Hyslop P. Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology*. 2001;57(4):621-625.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIRFN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43(2): 250-60.
- Ropacki SA, Dilip VJ. Epidemiology of and Risk Factors for Psychosis of Alzheimer's Disease: A Review of 55 Studies Published From 1990 to 2003 *Am J Psychiatry*. 2005; 162:2022-2030.
- Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. (2005) Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*; 128:2612-25.
- Rothemburger A, Gay R. *Color Atlas of embryology*. Eds: Aytakin Y, Gürsoy E. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000, İstanbul, p: 237.
- Rubin EH, Morris JC, Berg L. The progression of personality change in senile dementia of Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc*. 1987; 35: 721-725.
- Sabuncu MR, Desikan RS, Sepulcre J, Yeo BTT, Liu H, Schmansky N J, Fischl B. The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011; 68(8):1040-1048.
- Sachs-Ericsson N, Blazer DG. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging & mental health*. 2015 Jan 2;19(1):2-12.
- Sadock BJ, Sadock V. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Cilt 2. Çev Ed: Aydın H, Bozkurt A. Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2007, 8. Baskı, Ankara, p: 1329-1512.

- Sagar H, Barage, Kailas D, Sonawane. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. Elsevier. 2015; 52 (2015) 1-18.
- Salancı BV, Ergün EL, Erbaş B. Demans Ayırıcı Tanısında PET/BT Görüntüleme. Türkiye Klinikleri JNuclear Medicine-Special Topics. 2017; 3(2):113- 122.
- Santens P, De Bleecker J, Goethals P, Strijckmans K, Lemahieu I, Slegers G, et al. Differential regional cerebral uptake of 18 Ffluoro -2-deoxy-D-glucose in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia initial diagnosis. Eur Neurol. 2001;45(1): 19-27.
- Sauseng P, Klimesch W, Doppelmayr M, Pecherstorfer T, Freunberger R, Hanslmayr S. EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. Hum Brain Mapp. 2005;26(2):148-55.
- Scahill, R. I., Schott, J. M., Stevens, J. M., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2002). Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(7), 4703-4707.
- Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. Lancet Neurol. 2002;1(1): 13-21.
- Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H. et al. Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. Neurology. 1993; 43: 2490- 2494
- Schreiner D, Ballaban T, Brannath W, Lang T, Hilger E, Fasching P. et al. Components of behavioural pathology in dementia. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2005; 20: 137-145.
- Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Lee JH, Mohlenhoff J, Bewley S, Ottman R, Mayeux R. Specificity of the fivefold increase in AD in mothers of adults with Down syndrome. Neurology. 2001; 57(6): 979-984.
- Seab JP, Jagust WJ, Wong ST, et al. Quantative NMR measurments of hippocampal atrophy in Alzheimer's Disease. Magn Reson Med. 1998; 8:200-208
- Selekler K. Alzheimer Hastalığı'nın Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörleri. Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics. 2009; 2(1):10-13
- Shanks MF, Venneri A. Thinking through delusions in Alzheimer's disease. Br J Psychiatry. 2004; 184: 193-4.
- Shelt O, Scheltens P. Imaging in Alzheimer's disease. Dialogues Clin Neurosci. 2009;11(2): 191-9.
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature. 1995;375 (6534):754-760
- Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? Arch Neurol. 2012; 69(10):1245-1251.
- Shu H. Neurogenetics of Dementia. In: The Behavioral Neurology of Dementia. Eds: Miller BL, Boeve BF. Cambridge University Press, 2009, p: 27-44.
- Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, Murdoch G, Kaye JA. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. Neurol. 2003; 61(4):487-492.
- Smith MA, Casadesus G, Joseph J A, Perry G. Amyloid-P and t serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. Free Radical Biol Med. 2002; 33(9):1194-1199.

- Smits LL, Liedorp M, Koene T, Roos-Reuling IE, Lemstra AW, Scheltens P, et al. EEG abnormalities are associated with different cognitive profiles in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011; 31(1):1-6.
- Snell RS. *Clinical neuroanatomy*. 2010, Lippincott Williams & Wilkins.
- Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology*. 2001;56(12):1683-9.
- Soininen HS, Partanen K, Pitkanen A, Vainio P, Hanninen T, et al. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: Correlation to visual and verbal memory. *Neurology*. 1994; 44:1660-1668.
- Songur A, Özen OA, Sarsilmaz M. Hippocampus. *T Klin Tıp Bilimleri*. 2001; 21:427-431.
- Soucy, J. P., Bartha, R., Bocti, C., Borrie, M., Burhan, A. M., Laforce, R., & Rosa-Neto, P. Clinical applications of neuroimaging in patients with Alzheimer's disease: a review from the Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimer's research & therapy*, 2013; 5(1), S3.
- Srikanth S, Nagaraja AV, Ratnavalli E. Neuropsychiatric symptoms in dementia: Frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and fronto-temporal dementia. *Journal of Neurological Sciences*. 2005; 236: 43-48.
- Staff RT, Venneri A, Gemmell HG, Shanks MF, Pestell SJ, Murray AD. HMPAO SPECT imaging of Alzheimer's disease patients with similar content specific autobiographic delusions: Comparison using statistical parametric mapping. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000; 41: 1451-1455.
- Standing S. *Gray's Anatomy*, 41. Baski, 2016.
- Stephen JM, Montano R, Donahue CH, Adair JC, Knoefel J, Qualis C, et al. Somatosensory responses in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2010; 117(2): 217-25.
- Stern Y, Albert M, Brandt J, et al. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology*. 1994; 44: 2300-2307.
- Stern Y, Hesdorffer D, Sano M, et al. Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1990;40:8-14.
- Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med*. 1999;48(4):445-69.
- Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, et al. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160, 341-349.
- Sven D, Isabelle DK, Omid N, et al. "Unforgettable" – a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus. 2016. Springerlink.com. (05 Eylül 2019).
- Swainson R, Hodges JR, Galton CJ, Semple J, Michael A, Dunna BD et al. Early Detection and Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Depression with Neuropsychological Tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001; 12(4):265-80.
- Swearer JM, Drachman DA, O'Donnell BF, et al. Troublesome and disruptive behaviours in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1988; 36: 784-790.

- Şahin B, Acer N, Sönmez OF et al. Comparison of the four methods for the estimation of intracranial volume: a gold standard study, *Clin. Anat.* 2007; 20: 766-773.
- Şahin B, Emirzeoglu M, Uzun A et al. Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol.* 2003; 47: 164-170.
- Şahin HA. Alzheimer hastalığını klinik belirtileri ve seyri. *Türkiye Klinikleri.* 2009; 2(1): 31-35.
- Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of P-amyloid in Alzheimer's disease. *PatholIntl.* 2017; 67(4): 185-193.
- Tamam L, Öner S. Yaşlılık çağı depresyonları. *Demans Dergisi.* 2001; 1(2): 5060.
- Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2001a; 49: 355 -61.
- Teri L, Hughes JP, Larson EB. Deterioration in Alzheimer's disease: Behavioral and health factors. *Journal of Gerontology.* 1990; 45 :P58-P63.
- Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer Disease. Çev. Ed: Yelkovan HG. Lippincott Williams & Wilkins, 2001a, 2nd edition, Philadelphia, p: 11-25.
- Tezcan S. Alzheimer Hastalarına Bakım Veren Kişilerin Yaşadıkları Güçlükler. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2017.
- Turner RS. Neurologic Aspects of Alzheimer's Disease. In: Handbook of dementia: psychological, neurological, and psychiatric perspectives. Eds: Lichtenberg PA, Murman DL, and Mellow AM. 2003, p: 1-24.
- van Deursen JA, Vuurman EF, van Kranen-Mastenbroek VH, Verhey FR, Rie el WJ. 40-Hz steady state response in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2011; 32(1):24-30.
- Vander Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH, Westendorp RG, Bollen EL, van Buchem MA, et al. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(9): 1931-9.
- Vardarajan BN, Faber KM, Bird TD, Bennett DA, Rosenberg R, Boeve BF, Graff- Radford NR, Goate AM, Farlow M, Sweet RA, Lantigua R, Medrano MZ, Ottman R, Schaid DJ, Foroud TM, Mayeux R; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Group. Age-specific incidence rates for dementia and Alzheimer disease in NIA- LOAD/NCRAD and EFIGA families: National Institute on Aging Genetics Initiative for Late-Onset Alzheimer Disease/National Cell Repository for Alzheimer Disease (NIA-LOAD/NCRAD) and Estudio Familiar de Influencia Genetica en Alzheimer (EFIGA). *JAMA Neurol.* 2014; 71(3): 315-23.
- Vijayakumar A, Vijayakumar A. Comparison of hippocampal volume in dementia subtypes. *ISRN radiology.* 2012 Dec 2;2013. doi: 10.5402/2013/174524
- Vitiello M, Prinz PN. Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol A-Biol.* 1990; 45(4): 131-138.
- Vlasenko A, Petit-Taboué MC, Bouvard G, Morello R, Derlon J-M. Comparative quantitation of cerebral blood volume: SPECT versus PET. *J Nucl Med.* 1997; 38(6): 919 -924.
- Waldman SD. Pain review. 2016, Elsevier Health Sciences.

- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Sørensen, Ø., Mowinckel, A. M., Reinbold, C. S., Idland, A. V., ... & Bertram, L. Genetic risk for Alzheimers disease predicts hippocampal volume through the lifespan. *bioRxiv*, 2019; 711689.
- Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2004;44(1):181-193.
- Wang D, Chalk JB, Rose SE, Zubicaray G, Cowin G, Galloway GJ, Semple J. MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures. Part II: Application to a study of Alzheimer's disease and normal aging. *Magnetic Resonance Imaging*. 2002; 20(1):41-48.
- Wang D, Doddrell DM. MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures. Part I: Method and Validation. *Magnetic Resonance Imaging*. 2002; 20(1):27-40.
- Wang WY, Yu JT, Liu Y, Yin RH, Wang HF, Wang J, Tan L, Radua J, Tan L. Voxel-based meta-analysis of grey matter changes in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*, 2015, 27(4):6.
- Watson C, Paxinos G, Puelles L. *The Mouse Nervous System*, 2012.
- Waxman SG. *Korrelatif Nöroanatomi*. Ed: Yıldırım M. Nobel tıp kitapevi, 2002, p: 239-242
- Weiner MF, Vega G, Risser RC, et al. Apolipoprotein E epsilon 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1999; 45 633-638.
- Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. *The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2(4):a006171.
- Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, Jönsson L, Liu Z, Prince M. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement*. 2016; 29. pii: S1552-5260(16): 30043-7
- Wright AA. *Neuroscience; Online an electronic textbook for the norosciences*, Section: 4, Chapter: 5. <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter05.html>, (09 Eylül 2019)
- Wright MT, McSweeney AJ, Kieswetter A. *Wiley Textbook of Psychiatry*. 2004, p: 437-498.
- Wright SL, Persad C. Distinguishing Between Depression and Dementia in Older Persons: Neuropsychological and Neuropathological Correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007; 20(4):189-98.
- Yacı Ö. (2011) *Çeşitli Evrelerdeki Alzheimer Hastalarına Bakım Veren Yakınlarındaki Bakıcı Yükü ve Depresyonun Karşılaştırılması*. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2011.
- Yener G, Güntekin B, Öniz A, Başar E. Increased frontal phase-locking of event related theta oscillations in Alzheimer patients treated with acetylcholine- esterase inhibitors. *Int J Psychophysiol*. 2007;64(1):46-52.
- Yener GG, Güntekin B, Başar E. Event-related delta oscillatory responses of Alzheimer patients. *Eur J Neurol*. 2008;15(6):540-7.
- Yener GG, Güntekin B, Orken DN, Tülay E, Forta H, Başar E. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease. *Behav Neurol*. 2012;25(1):3-11.
- Yener GG, Güntekin B, Tülay E, Başar E. A comparative analysis of sensory visual evoked oscillations with visual cognitive event related oscillations in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2009;462(3):193-7.

- Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, Read SL, Cummings JL, Miller BL. Quantitati ve EEG in frontotemporal dementia. Clin Electroencephalogr. 1996;27(2):61-8.
- Yıldırım M. Temel Nöroanatomi. Nobel Tıp Kitapevleri, 3. Baskı, 2016.
- Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly: analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. 1995; 26: 1171- 1177.
- Yücel N, Aksu F, Dağ S, Camcı Y. Kurumsal Bakımda Reality Orientation Therapy (ROT) (Gerçeğe Oryantasyon Terapisi). Akademik Geriatri Kongresi Sözlü Sunum, 2009.
- Yücel N, Sert H, Laçın Z, Ekşioğlu Y, Kurumsal Bakımda Validation Therapy (Geçerlileştirme Terapisi). Akademik Geriatri Kongresi Sözlü Sunum, 2009.
- Yücel N. Demanslı Yıllara Değer Katan Aktiviteler. İstanbul Büyükşehir Belediyesi Basım, 2009.
- Zamanı J, Sadr A, Javadi, A. Cortical and Subcortical Structural Segmentation in Alzheimer's Disease. Frontiers in Biomedical Technologies. 2019; 6(2): 94-98.
- Zimmerman RD, Maldjian JA, Brun NC, Horvath B, Skolnick BE. Radiologic estimation of hematoma volume in intracerebral hemorrhage trial by CT scan. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27: 666-670.



## 7. EKLER



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 14567952-050/1753  
Konu :

Tarih : 11 Aralık 2019

Sayın

Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER  
Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İlg:04.12.2019 tarihli dilekçeniz;

“Major Kognitif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Evrelerine Göre MR Görüntüleri Üzerinden Hippocampus ve Intrakranial Oluşumların Morfometrik Analizi” başlıklı, Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER’ in sorumluluğunda, Nurallah YÜCEL, Uzm. Dr. Zakir SAKCI, Doç. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ ve Prof. Dr. Yaşar BÜKTE’ nin yardımcı araştırmacısı olduğu retrospektif doktora tez çalışması hakkında Fakültemiz İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 06 Aralık 2019 tarihinde aldığı 2019/2220 sayılı karar ilişikte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞULU  
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Ek: Etik Kurul Kararı

Adres:Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı 42080 –Meram KONYA  
Tel: (0332) 223 65 00 Faks: (0332) 223 61 81

Bilgi İçin - Etik Kurul Tel : (0332) 223 61 80

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:99

Toplantı Tarihi: 06 Aralık 2019

**Karar Sayısı:2019/2220;**Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER' in "Hippocampus Hacimleri İle Substantia Alba Hiperintensiteleri Korelasyonunun Alzheimer Hastalığı Açısından Analizi" başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili 04.12.2019 tarihli çalışma başlığı değişikliği dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Nurallah YÜCEL' in retrospektif doktora tez çalışmasının "Major Kognitif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Evrelerine Göre MR Görüntüleri Üzerinden Hippocampus ve Intrakranial Oluşumların Morfometrik Analizi" olarak değiştirilmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER

Yardımcı Araştırmacı: Nurallah YÜCEL, Uzm. Dr. Zakir SAKCI, Doç. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ, Prof. Dr. Yaşar BÜKTE

ASLI GİBİDİR  
06.12.2019

Ömer KONDU

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Sekreteri



T.C.  
İSTANBUL VALİLİĞİ  
İl Sağlık Müdürlüğü  
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 54132726-771  
Konu : Nurullah YÜCEL (Çalışma İzni) Hk.

İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
İSTANBUL SAĞLIĞIN GELİŞTİRİLMESİ BİRİMİ

İlgi : 06/08/2018 tarihli ve 16867222-799-2423 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazı ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Doktora Programı Öğrencisi Nurullah YÜCEL'in Prof.Dr. Muzaffer ŞEKER danışmanlığında yürüttüğü " Hippocampus hacimleri ile substantia alba hiperintensiteleri korelasyonunun Alzheimer hastalığı açısından analizi" başlıklı çalışmasını hastanemizde yapma talebi uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-imzalıdır.  
Bayram ERYILMAZ  
Başhekim V.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### İletişim Bilgileri

<b>Nurullah YÜCEL</b>		
E-mail /Web	nurullahyucel@gmail.com www.nurullahyucel.com	
Telefon	+90 505 274 78 40	
Adres	Pendik - İstanbul	
Doğum Tarihi	28 Haziran 1967	
Unvanı	Doktor	

### Öğrenim Durumu

Derece	Alan / Bölüm	Üniversite
Lisans 1993	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	İstanbul Üniversitesi
Yüksek Lisans 2018	İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı	İstanbul Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Konusu: Büyükşehir Belediyelerinin Kurumsal Yapısında İş Sağlığı ve Güvenliği Birimlerinin Yeri ve Bir Model Önerisi Danışman: Doç. Dr. Burak Hamza ERYİĞİT
Doktora 2019	Anatomi Anabilim Dalı	Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Konusu; Major Kognitif Bozukluk Tanısı Alan Hastalarda Evrelerine Göre MR Görüntüleri Üzerinden Hippocampus ve İntrakranial Oluşumların Morfometrik Analizi Danışman: Prof.Dr. Muzaffer ŞEKER

### Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

#### Geriatri – Gerontoloji;

**1-Spirometric obstruction and tobacco exposure among male Turkish nursing home residents, Gülistan Bahat, Timur Selçuk Akpınar, Raim İliaz, Aslı Tufan, Fatih Tufan, Zümriit Bahat, Züleyha Kaya, Esen Kıyan, Hilal Özkaya, Esat Karışık, Demet Tekin, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan** Aging Male. 2015 Jun;18(2):93-6, **2015**, doi: 10.3109/13685538.2014.889674

**2-Determination of pain characteristics, pain belief and risk of depression among elderly residents living at nursing home, Bahire Ulus, Arzu Gerçek İrbán, Nadi Bakırcı, Ela Yılmaz Coşkun, Yasemin Uşlu, Nurullah Yücel, Fatma Eti Aslan** Turkish Journal of Geriatrics. 17(2)180-187, **2014**

**3-Which body mass index (BMI) is better in the elderly for functional status?, Gülistan Bahat, Fatih Tufan, Bülent Saka, Sibel Akın, Hilal Özkaya, Nurullah Yücel,**

*Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan Archives of Gerontology and Geriatrics, Cilt.54, ss.78-81, 2012, doi:10.1016/j.archger.2011.04.019*

**4-Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey, *Gülistan Bahat, Bülent Saka, Fatih Tufan, Sibel Akın, Süleyman Sivrikaya, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan* Aging Male. 2010 Sep;13(3), 2010, doi: 10.3109/13685538.2010.489130**

**Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Sözlü Bildiriler Anatomi;**

**1-An investigation of the morphological variations of the brachial plexus truncus by microdissection technique in human fetuses, *İsmihan İlknur Uysal, Muzaffer Şeker, Ahmet Kağan Karabulut, Mustafa Büyükmumcu, Taner Ziylan, Nurullah Yücel* 5.Europen Association of Clinical Anatomy Congress / Surgical Radiologic Anatomy Journal of Clinical Anatomy Abstract Book, OP-232, 1999**

**Geriatric-Gerontoloji;**

**1-Alzheimer Hastalarına Günlük Yaşamda Destek, *Nurullah Yücel***

ELMIS 2016 International Conference, TT and VES (including arts education) Sözlü Bildiri, 12-13 Mayıs 2016

**2-Aging Through Malnutrition: How Should it be Avoided?, *Nurullah Yücel, Selçuk Engin, Bülent Saka, Fatih Tufan, Gulistan Öztürk, Sibel Akın, Hilal Özkaya* 2nd International and Interdisciplinary Conference on Health, Culture and Human Body Abstract 52-53, Oral Presentation, 2012**

**3-1896 Yılından Bugüne Darülaceze, *Hakan Farımaz, Nurullah Yücel, Zeynep Laçın* 1.Uluslararası Türk Tıp Tarihi Kongresi ve 10. Ulusal Türk Tıp Tarihi Kong Bildiri Kitabı 603-604, Sözlü Bildiri, 2008**

**4-Assistive Equipment's Role in Increasing Functional Capacity: A Physical Therapy and Rehabilitation, *Ahmet Güneş, Nurullah Yücel, Nafia Eerdoğan* 9th European Conference for the Advancement of Assistive Technology in Europe, Oral Presentation, 2007**

**5-A Sociodemographic Analyses of the Dementia Patients at İstanbul Darülaceze Senior Care Center, *Nurullah Yücel, Zeynep Laçın, Sabriye Dağ, Hasan Sert, Fatma Nur Çakır, Tahir Karabulut* IPA 2007 European Regional Meeting Abstract Book 111, OP-06, 2007**

**6-10 Sorunda Demanslı Yaşlılara Kurumsal Bakım, Sabriye Dağ, Aysel Elmas, Hayriye Kabagöz, Nurullah Yücel, Saim Can Beritan 4. Uluslararası 11.Ulusal Hemşirelik Kongre Kitabı 134-135, S-088, 2007**

### **Engelli Hizmetleri;**

**1-Engelli Rehabilitasyon Süreçlerinin Reorganizasyonu, Nurullah Yücel** Uluslararası Kent ve Engelliler Çalıştayı 108-111, Sözlü Bildiri, **2014**

### **İş Sağlığı ve Güvenliği;**

**1-Vektörlerle Mücadelede İş Sağlığı ve Güvenliği, İsmail Macit Zeki, Elif Sarayoğlu, Nurullah Yücel** 9.Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Kongre Bildiri Tam Metinleri Kitabı 1. Cilt 158-164, **2018**

**2-Vektörlerle Mücadelede İş Kazaları, Nurullah Yücel, Mustafa Cayvaz, Emine Nurhan Akın, Sümeyye Göçmen** 3.Uluslararası İş Güvenliği ve Çalışan Sağlığı Kongre Kitabı 107-108, **2018**

**3- Biyosidal Ürün Uygulayıcılarında Meslek Hastalıkları, Nurullah Yücel, Emine Nurhan Akın, Mustafa Cayvaz, Sümeyye Göçmen** 3.Uluslararası İş Güvenliği ve Çalışan Sağlığı Kongre Kitabı 109-110, **2018**

**4-Büyükşehir Belediyelerinin Kurumsal Yapısında İş Sağlığı ve Güvenliği Birimlerinin Yeri ve Bir Model Önerisi, Nurullah Yücel, Burak Hamza Eryiğit** 3.Uluslararası İş Güvenliği ve Çalışan Sağlığı Kongre Kitabı 111-112, **2018**

**5-İş Sağlığı ve Güvenliği Önlisans ve Lisans Bölümü 1. Sınıf Öğrencilerinin İSG Algısının Karşılaştırılması, Nurullah Yücel, Rüştü Uçan, Nuri Bingöl, Sümeyye Göçmen, İsmail Macit Zeki** 3.Uluslararası İş Güvenliği ve Çalışan Sağlığı Kongre Kitabı 113-114, **2018**

**6-Büyükşehir Belediyelerinde İş Sağlığı ve Güvenliği Sorunlarının Tespiti, Nurullah Yücel, Esin Tümer, Burak Hamza Eryiğit, Muzaffer Koç, Ömer Ekmekçe, Lütfü Alpsoy, Rüştü Uçan, Taner Açıknel** 8.Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Konferansı Bildiri özetleri Kitabı 2.Cilt 32, OP-010, **2016**

### **Vektörlerle Mücadele Hizmetleri;**

**1-İstanbul Büyükşehir Belediyesinde Biyosidal Ürün Uygulayıcılarına Türk/Dünya Sineması ve Belgesellerinden Hizmetiçi Eğitim Modeli, Nurullah**

*Yücel, Sema Yılmaz, Akif Atalay, Yunus Uçurdum, Gülişah Molla* IV.Uluslararası Biyosidal Kongresi Bildiri Kitabı 103, SS-025, **2018**

**2-İlçeler ve Kaynaklara göre İstanbul'da Sivrisinek Türleri, *Nurullah Yücel, Emine Nurhan Akın, Mustafa Ersöz, Gülişah Molla*** IV.Uluslararası Biyosidal Kongresi Bildiri Kitabı 104, SS-026, **2018**

### **Diğer;**

**1-Kimliğinden Yoksun Çocuklar, *Saim Can Beritan, Nurullah Yücel, Fatma Zengin Dağıdır, Fatma Altuğ, Aysel Elmasi Tayfun Karali*** VI. Türk Alman Psikiyatri Kongre Kitabı 78, S-23, **2007**

### **Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Poster Bildiriler Geriatri / Gerontoloji;**

**1-Relationship between handgrip strength, respiratory muscle strength and spirometric evaluation among male Turkish nursing home residents, *Gülistan Bahat, Fatih Tufan, Sibel Akın, Timur Selçuk Akpınar, Aslı Tufan, Esen Kıyan, Hilal Özkaya, Esat Karışık, Demet Tekin, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan*** 9th Congress of the EUGMS / European Geriatric Medicine 4, 138-139, PP-396, **2013** doi: 10.1016/j.eurger.2013.07.459

**2-An insight for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and risk factors among male Turkish nursing home residents, *Gülistan Bahat, Raim İliaz, Timur Selçuk Akpınar, Aslı Tufan, Fatih Tufan, Züleyha Kaya, Esen Kıyan, Hilal Özkaya, Esat Karışık, Demet Tekin, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan*** 9th Congress of the EUGMS / European Geriatric Medicine 4, 139-140, PP-397, **2013** doi: 10.1016/j.eurger.2013.07.460

**3-An Institutional Multidisciplinary Approach for the Rehabilitation of Physical Handicapped *Nurullah Yücel, Sevgi Nafia Erdoğan, Ahmet Güneş, Hasan Sert, Birgül Akgül, Aysel Elmas, Aylin Çiftçi, Tayfun Karali*** 3rd Congress of International Association of Physical Therapist Working With Older People Abstract 225-226, PP-56/200, **2006**

### **İş Sağlığı ve Güvenliği;**

**1-İstanbul Büyükşehir Belediyesi Toplu Taşıma Görevlilerinin Seçiminde Psikososyal Etmenler, *Nurullah Yücel, Hatice Önlen, Esin Tümer, Rüştü Uçan*** 8.Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Konferansı Bildiri özetleri Kitabı 2. Cilt 344, PP-089, **2016**

**2-Belediyelerin Taşeron Hizmetlerinde Yaşanan Sorunların İş Sağlığı ve Güvenliği Kapsamında Tespiti**, *Taner Açıkkel, Burak Hamza Eryiğit, Nurullah Yücel, Esin Tümer, Rüştü Uçan* 8.Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Konferansı Bildiri özetleri Kitabı 2. Cilt 265, PP-010, **2016**

**3-İtfaiye Hizmetlerinde Otomatik Merdivenlerde Yaşanan İş Kazaları**, *Nurullah Yücel, Ahmet Görmüş, Esin Tümer, Rüştü Uçan* 8.Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Konferansı Bildiri özetleri Kitabı 2. Cilt 257, PP-002, **2016**

## **Yazılan Ulusal Kitaplarda Editörlük**

### **1-Yaşlıya Psikolojik Destek Kitabı**

*Huzurevi ve Bakımevi Çalışanlar İçin Rehber* Editörler; Işın Baral Kulaksızoğlu, Nurullah Yücel, Hatice Kübra Akyüz, Ravza Nur Ekşioğlu Basım Yılı; 2012 Basım; İBB İstanbul Darülaceze Müdürlüğü Yayın No:3

**2-Alzheimer Hastası ile Yaşamak *Günlük Yaşam ve Aktiviteler*** Editörler; Işın Baral Kulaksızoğlu, Nurullah Yücel Basım Yılı; 2010 Basım; Novartis

**3-Demensli Yıllara Değer Katan Aktiviteler *Ergoterapi Ektiviteleri, Uğraş Terapisi Aktiviteleri, Rehabilitasyon Aktiviteleri*** Editör; Nurullah Yücel Basım Yılı; 2009 Basım; İBB İstanbul Darülaceze Müdürlüğü Yayın No:1

## **Yazılan Ulusal Kitaplarda Bölümler**

### **1-Tıbbi ve Psiko-Sosyal Hizmet**

Editörler. Muzaffer Şeker, Yasin Bulduklu Basım Yılı; 2017 Basım; Anadolu Üniversitesi Ders Kitabı Bölüm: 7 - Dezavantajlı Gruplar ve Psiko-Sosyal Destek Bölüm Yazarları: Nurullah Yücel, Ali Fuat Karaman Dezavantajlılık Çeşitleri, Dezavantajlı Gruplar, Dezanatajlı Grupların Karşılaştığı Sorunlar, Türkiye'de Dezavantajlı Gruplara Sosyal Hizmetin Gelişimi, Dezavantajlı Gruplara Sosyal Hizmet Aşamaları, Sosyal Yardım Uygulamaları, Sosyal Hizmet Uygulamaları, Toplum Odaklı Modeller, Birey Odaklı Modeller, Aile Odaklı Modeller, Acil Psiko-Sosyal Hizmet, Manevi Sosyal Hizmet ve Rehabilitasyon, Gönüllülük ve Toplumsal Destek

### **2-Aile Sağlığı**

Editörler. Muzaffer Şeker, Yasin Bulduklu Basım Yılı; 2017 Basım; Anadolu Üniversitesi Ders Kitabı Bölüm: 6 - Yaşlılık ve Yaşlı Bakımı Bölüm Yazarı: Nurullah Yücel Yaşlılık ve İlgili Kavramlar, Yaşlanmaya Bağlı Anatomik ve Fizyolojik Değişiklikler, Yaşlılarda Nöropsikiyatrik Hastalıklar, Yaşlı Bakımında Önemli Belirti



ve Bulgular, Yaşlı Bakımında Temel Yaklaşımlar, Yaşlının Rehabilitasyonu, Yaşlılarla İletişim, Yaşlı ve Engellilerin Sosyal ve Yasal Hakları

**3-Bakıma Muhtaç Özürlü Bireyler ile Evde Yaşlı ve Hasta Bakımı Elemanı Yetiştirme Programı Ders Notları** Editörler: Hasan Hüseyin Eker, Merve Koca Akman, Mehmet Ziya Gök Basım Yılı:2000 Basım: İstanbul İl Özel İdaresi Bakım Elemanı Meslek Eğitim Projesi 2-6 Bölümlerin Yazarı: Nurullah Yücel

2. Bölüm: İnsan Vücudunun Anatomisi ve Fizyolojisi, Yaşlanmaya Bağlı İnsan Vücudundaki Organlarda Görülen Değişimler

3. Bölüm: Yaşlılarda Sık Görülen Hastalıklar

4. Bölüm: Ergoterapi, Uğraş Terapisi ve Rehabilitasyon Aktiviteleri,

5. Bölüm: Hastabakıcı, Yaşlı ve Hasta İletişimi,

6. Bölüm: Yaşlı ve Özürlüler ile ilgili Mevzuat

### **Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler**

#### **Anatomi**

**1-İnsan Kafa İskeletlerinin Antropometrik Analizi,** *Taner Ziylan, Ahmet Kağan Karabulut, Khalil Awadh Murshid, Nurullah Yücel, Aynur Emine Çiçekçibaşı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi; 17(1):1-6, 2001*

**2-İnsan Fetuslarında Plexus Brachialis Oluşumuna Katılan Yapıların Morfometrik Yöntemle değerlendirilmesi,** *İsmihan İlknur Uysal, Muzaffer Şeker, Mustafa Büyükmumcu, Ahmet Kağan Karabulut, Taner Ziylan, Nurullah Yücel Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi; 15(3):117-125, 1999*

**3-İnsan Fetuslarında Mikrodiksiyon Yöntemi ile Plexus Brachialis'in gruplandırılması ve Plexus Brachialis Truncuslarında Gözlenen Morfolojik Varyasyonlar,** *İsmihan İlknur Uysal, Muzaffer Şeker, Mustafa Büyükmumcu, Ahmet Kağan Karabulut, Taner Ziylan, Nurullah Yücel Morfoloji Dergisi 7:2, 15-21, 1999*

#### **Geriatri / Gerontoloji**

**1-Yaşlıların sağlık durumlarının değerlendirilmesi,** *Nermin Olgun, Fatma Eti Aslan, Nurullah Yücel, Zeynep Kan Öntürk, Zeynep Laçin, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 4(2): 72-78, 2013*

**2-Huzurevi Sakinlerinin Malnütrisyon Prevalansı ve Sarkopeni ile İlişkisi,** *Bülent Saka, Sibel Akın, Fatih Tufan, Gülistan Bahat Öztürk, Selçuk Engin, Esat Karışık, Hilal Özkaya, Nurullah Yücel, Mehmet Akif Karan İç Hastalıkları Dergisi 19, 39-46, 2012*

**3-Demans Tanılı Yaşlıların Günlük Yaşam Aktiviteleri ile MMSE Skorları Arasındaki İlişki, Yasemin Camcı, Yasemin Ekşioğlu, Tahir Karabulut, Nurullah Yücel, Mustafa Karagöz Akademik Geriatri Dergisi 2010-2-1, 2010**

**4-Demanslı Yıllara Değer Katan Aktiviteler, Nurullah Yücel, Mehmet Akif Karan, Işın Baral Kulaksızoğlu, Hasan Dursun, Rukiye Pınar ve ark. Akademik Geriatri Dergisi Eylül 2009, 1:3, 152-156, 2009**

## **Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiri Kitabında Basılan Sözlü Bildiriler Anatomi**

**1-Anatomi Anabilim Dalında Çalışanların Meslek Hastalıkları, Nurullah Yücel, Zekeriya Çelik, Mehmet Tuğrul Yılmaz, Muzaffer Şeker, Nuri Bingöl 20.Ulusal Anatomi Kongresi / Anatomy 13:2, 158, O-193, 2019**

**2-Kol Çevresi ve Baldır Çevresi Ölçümlerinin Malnütrisyon Değerlendirilmesinde Duyarlılık ve Seçiciliği Nurullah Yücel, Esad Karışık, Hilal Özkaya, Hakan Farımaç, Hasan Hüseyin Eker, Bülent Saka, Mehmet Akif Karan 5.Akademik Geriatri Kongre Kitabı 186-187, S-21, 2012**

**3- Orta Anadolu'da son yüzyıllarda Yaşamış İnsan Femurlarının Antropometrik Analizi ve Kalkolitik Çağda Yaşayanların Femurları ile Karşılaştırılması, Taner Ziylan, Nurullah Yücel, Khalil Awadh Murshid, İlknur Uysal II. Ulusal Biyolojik Antropoloji Sempozyum Özet Kitabı 24-25, S-12, 2000**

**4- Orta Anadolu'da Son Yüzyıllarda Yaşamış İnsan Kafa İskeletlerinin Antropometrik Analizi ve Eski Çağlarda Yaşayanların Kafa İskeletleri ile Karşılaştırılması, Taner Ziylan, Nurullah Yücel, Ahmet Kağan Karabulut, Khalil Awadh Murshid, İlknur Uysal II. Ulusal Biyolojik Antropoloji Sempozyum Özet Kitabı 61-62, S-13,2000**

**5- İnsan Fetuslarında Plexus Brachialis Oluşumunda Görülen Morfolojik Varyasyonlar, İlknur Uysal, Muzaffer Şeker, Mustafa Büyükmumcu, Ahmet Kağan Karabulut, Taner Ziylan, Nurullah Yücel V.Ulusal Anatomi Kongre Kitabı 37, S-37, 1999**

**6- Anatomi Teorik ve Pratik Eğitiminde Multi Medya Kullanımının Eğitim Kalitesi Üzerine Etkisi (1996-1998 arası uygulamalar), Muzaffer Şeker, Mustafa Büyükmumcu, Ahmet Kağan karabulut, İlknur Uysal, Nurullah Yücel 1.Ulusal Tıp Eğitimi Kongre Kitabı 105-106, Sözlü Bildiri 1998**

## **Geriatrı / Gerontoloji**

**1-Alzheimer Hastaları ve Yakınlarına Yasal Haklar, Nurullah Yücel, Sami Şen**  
4.Ulusal Alzheimer Kongresi, Sözlü Bildiri, **2014**

**2-Geriatrik Yaş Grubunda Düşme Risk Değerlendirmesi Hilal Özkaya, Esad Karışık, Nurullah Yücel, Hafize Doğan, Hakan Farımaz** 5.Akademik Geriatri Kongre Kitabı 184-185, S-19, **2012**

**3-Türk ve Dünya Sineması Filmlerinde Alzheimer Hastasına Bakım Verenlerden Örnekler, Nurullah Yücel, Hasan Hüseyin Eker, Hakan Farımaz, Fatih Karpuz** 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 86-87, Sözlü Bildiri **2010**

**4-Kurumsal Bakım Merkezlerinde İnterdisipliner ve Multidispliner Ekip Çalışması Örneği "Darülaceze Geriatri Konseyi", Mehmet Akif Karan, Işın Baral Kulaksızoğlu, Esad Karışık, Reyhan Yılmaz, Şeyda Gök, Nurullah Yücel, Yasemin Camcı** 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 189-190, Sözlü Bildiri, **2010**

**5-Kayışdağı Darülaceze'de Kalan Yaşlılarda Acile Sevk Üzerinde Etkili Olan Değişkenler, Selçuk Engin, Nurullah Yücel, Mustafa Öztürk, Fatih Tufan, Mehmet Akif Karan** 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 195, S-02, , **2010**

**6-Aile Hekimleri Geriatrik Yaşamda Ailelere Yönelik Hangi Pratik Önerileri Sunabilir, Nurullah Yücel** 3.Ulusal Alzheimer Kongre Kitabı 28, Aile Hekimleri İçin Kurs, **2013**

**7-Yaşlıda 24 Saatlik İdrardaki Kalsiyum Fosfor Ürik Asit Atılımının Spot İdrardaki Kalsiyum, Fosfor, Ürik Asit, Kretenin Atılımıyla Korelasyonu, Gülistan Bahat Öztürk, Fatih Tufan, Sibel Akın, Hilal Özkaya, Esat Karışık, Nurullah Yücel, Sebile Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan** Akademik Geriatri Kongre Kitabı 199, S-06, **2010**

**8-Yeni Bir Yaşlı Bakım Projesi; Yaşam Evleri, Hakan Farımaz, Nurullah Yücel, Oğuz Cerik, Tayfun Karalı** 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 210, S-18, **2010**

**9-Demens Tanılı Yaşlıların Günlük Yaşam Aktiviteleri İle MMSe arasındaki İlişki, Yasemin Camcı, Yasemin Ekşioğlu, Tahir Karabulut, Nurullah Yücel, Mustafa Karagöz** 2009 Akademik Geriatri Kongre Kitabı, Sözlü Bildiri, **2009**

**10-Kurumsal Bakımda Validation Therapy (Geçerlileştirme Terapisi), Nurullah Yücel, Hasan Sert, Zeynep Laçın, Yasemin Ekşioğlu** 2009 Akademik Geriatri Kongre Kitabı, Sözlü Bildiri, **2009**

**11-Kurumsal Bakımda Reality Orientation Therapy (ROT) (Gerçeğe Oryantasyon Terapisi), Nurullah Yücel, Fatih Aksu, Sabriye Dağ, Yasemin Camcı** 2009 Akademik Geriatri Kongre Kitabı, Sözlü Bildiri, **2009**

**12-Demanslı Yıllara Değer Katan Aktiviteler, Nurullah Yücel** 2009 Akademik Geriatri Kongre Kitabı, Sözlü Bildiri, **2009**

**13-Kurumsal Bakım Hizmetlerinde Demanslılar İle Gün İçerisinde Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri, Yeliz Öncü, Yasemin Camcı, Nurullah Yücel** 7.Ulusal Geropsikiyatri Sempozyumu Özet Kitabı 30, **2008**

**14-Kurumsal Bakımda Demanslılar İle Etkili İletişimin İpuçları ve Davranış Problemleri İle Başa Çıkma, Mahmut Yelten, Yasemin Ekşioğlu, Nurullah Yücel** 7.Ulusal Geropsikiyatri Sempozyumu Özet Kitabı 31, **2008**

**15-Demanslı Yaşlıların Kurumsal Bakımında En Önemli Sorunlar, Nurullah Yücel** 7.Ulusal Geropsikiyatri Sempozyumu Özet Kitabı 34-35, **2008**

**16-Demanslı Hastalarda Psikiyatrik Tanıların Cinsiyete Göre Karşılaştırılması, Yasemin Camcı, Yasemin Ekşioğlu, Mustafa Karagöz** 7.Ulusal Geropsikiyatri Sempozyumu Özet Kitabı 35-36, **2008**

**17-Terminal Dönem Bakım Ünitesinde Geriatrik Hasta, Nurullah Yücel, Demet Tekin, Hafize Doğan, Kerime Cesur, Mehmet Akif Karan** 7. Ulusal Geriatri Kongre Kitabı 200-201, S-028, **2008**

**18- “Bakım Personelinin Demanslı Yaşlılara İle Bir Günü” Belgeseli, Nurullah Yücel** 7. Ulusal Geriatri Kongre Kitabı 173-174, *Sözlü Bildiri*, **2008**

**19- Yaşamı Yeniden Adımlama Projesi, Nurullah Yücel, Hasan Sert, Sabriye Dağ, Tahir Karabulut, FatmaN Çakır** 6.Ulusal Geriatri Kongre Kitabı S-58, **2007**

**20- Geriatrik Yara Bakımına Kurumsal Multidisipliner Yaklaşım Modeli, Nurullah Yücel, Hafize Doğan, Kezban Yurtseven, Nevin Çelen, H.Esra Bayraktar, Aysel Elmas, Ülkü Nacar** 1.Ulusal Yara Bakımı Kongre Kitapçığı 78-80, S-32, **2006**

### **İş Sağlığı ve Güvenliği**

**1-Vektörlerle Mücadele Hizmetlerinde Meslek Hastalıkları I; Fiziksel, Ergonomik ve Psikososyal Etkenlere Bağlı Meslek Hastalıkları, Nurullah Yücel,**

*Emine Nurhan Akın* IV. Ulusal Vektör Mücadelesi Sempozyumu Bildiri Özet Kitapçığı 36, 2018

## **Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiri Kitabında Basılan Poster Bildiriler Anatomi**

**1- Geleceğin Hastalığı Alzheimer ve Sinir Sistemi Anatomik Yapıları, *Nurullah Yücel, Betül Çetintulum Huyut, Ayşenur Özmen, Muzaffer Şeker*** 20.Ulusal Anatomi Kongresi / Anatomy 13:2, 189-190, PP-088, **2018**

**2- Depresyon ve Sinir Sistemi Anatomik Yapıları ile İlişkisi, *Nurullah Yücel, Betül Çetintulum Huyut, Ayşenur Özmen, Muzaffer Şeker*** 20.Ulusal Anatomi Kongresi / Anatomy 13:2, 190, PP-088, **2018**

**3- Olgu Sunumu: Renal Arterin Dal Varyasyonu, *Nurullah Yücel, Ali Keleş, C Kadıyorum, MA Güler, R.Haşımoğlu, Meryem Esma Düz*** 20.Ulusal Anatomi Kongresi / Anatomy 13:2, 191, PP-092, **2018**

**4- Olgu Sunumu: Çift Renal Arter, *Meryem Esma Düz, Ali Keleş, Nurullah Yücel, C Kadıyorum, Muzaffer Şeker*** 20.Ulusal Anatomi Kongresi / Anatomy 13:2, 101, PP-100, **2018**

**5- Hafif ve Orta Derece Alzheimer Hastalarında Beden Kitle İndeksi, *Nurullah Yücel, Zeynep Horasan, Hasan Hüseyin Eker, Nergiz Öksüz, Hakan Farıma*** 2.Ulusal Alzheimer Kongre Kitabı 40, P-13, **2012**

**6- Bakımevinde Kalan Yatağa Bağımlı Olmayan Yaşlılarda Kırılgnalık ve Fonksiyonel Durumun Beden Kitle İndeksi ve Nütrisyonel Durum ile İlişkisi; Hangi Beden Kitle İndeksi Daha İyi?, *Gülistan Bahat, Fatih Tufan, Bülent Saka, Sibel Akın, Tahir Karabulut, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan***

8. Ulusal Geriatri Kongresi / Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri Özel Sayı 93, P-19, **2009**

**7- İkinci ve Üçüncü Trimester İnsan Fetuslarında Plexus Brachialis Oluşturan Yapıların Morfometrik Olarak İncelenmesi, *İlknur Uysal, Muzaffer Şeker, Mustafa Büyükmumcu, Ahmet Kağan Karabulut, Taner Ziylan, Nurullah Yücel*** XVIII. Gevher Nesibe Tıp Günleri, III. Deneysel ve Klinik Araştırma Kongre Kitabı 66, P-1, **2000**

## **Geriatri / Gerontoloji**

**1-Alzheimer Hastalarının Psiko-Sosyal Ekonomik Durum Analizi**, *Nergis Öksüz, Nurullah Yücel, Hasan Hüseyin Eker, Zeynep Horasan, Işın Baral Kulaksızoğlu* 2.Ulusal Alzheimer Kongre Kitabı 39, P-12, **2012**

**2- Alzheimer Hastalarının Evresine ve Günlük Yaşam Aktivitelerine Göre Değerlendirilmesi**, *Hasan Hüseyin eker, Nurullah Yücel, Zeynep Horasan, Hakan Farımaz, Orhan Yaman* 2.Ulusal Alzheimer Kongre Kitabı 40-41, P-14, **2012**

**3- Bası Yarsı Olan Yatağa Bağımlı Yaşlıların Sağlık Durumlarının Analizi**, *Esad Karışık, Nurullah Yücel, Hilal Özkaya, Hafize Doğan, İsa Karakurt* 5.Akademik Geriatri Kongre Kitabı 227-228, P-32, **2012**

**4- Perkutan Endoskopik Gastrostomi (PEG) ile Beslenen Yaşlıların Analizi**, *Nurullah Yücel, Esad Karışık, Hilal Özkaya, Hafize Doğan, Hakan Farımaz* 5.Akademik Geriatri Kongre Kitabı 207-208, P-06,**2012**

**5- Düşme Vakalarının Geriatrik Grupta Mortalite ve Morbiditeye Etkisinin Analizi**, *Hilal Özkaya, Nurullah Yücel, Hafize Doğan, Esad Karışık, Hakan Farımaz* 5.Akademik Geriatri Kongre Kitabı 213-214, P-14, **2012**

**6- 85 Yaş ve Üzeri Yaşlıların Sağlık ve Sosyal Değerlendirmeleri**, *Hasan Hüseyin Eker, Nurullah Yücel, Zeynep Laçın, Işın Baral Kulaksızoğlu, Mehmet Akif Karan* 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 244, P-19, **2010**

**7- Yaşlı Bakım Elemanı İhtiyaçlarının Değerlendirilmesi**, *Nurullah Yücel, Hasan Hüseyin Eker, Yasemin Ekşioğlu Ahad, Yasemin Camcı, Mehmet Akif Karan, Işın Baral Kulaksızoğlu* 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 245-246, P-21, **2010**

**8- 65 Yaş ve Üzeri Yaşlıların Günlük Yaşam Aktivitelerindeki Bağımlılık Durumu ve Sosyo-Demografik Özellikleri**, *Nurullah Yücel, Zeynep Laçın, Hasan Hüseyin Eker, Mehmet Akif Karan, Işın Baral Kulaksızoğlu* 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 246-247, P-22, **2010**

**9- Kurumda Kalan Demans Hastalarının Cinsiyet ve Sosyodemografik Özelliklere Göre Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi**, *Hasan Hüseyin Eker, Nurullah Yücel, Zeynep Laçın, Işın Baral Kulaksızoğlu, Mehmet Akif Karan* 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 247, P-23, **2010**

**10- Yaşlılarda İki Yıllık Sağkalım Üzerinde Etkili Olan Değişkenler**, *Nurullah Yücel, Selçuk Engin, Hasan Hüseyin Eker, Mehmet Akif Karan, Işın Baral Kulaksızoğlu* 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 248, P-25, **2010**

**11- Yaşlı Bireylerin Değerlendirilmesi**, *Nermin Olgun, Fatma Eti Aslan, Nurullah Yücel, Zeynep Kan, Zeynep Laçın* 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 249, P-26, **2010**

**12- Geriatri Hemşireliği Adaylarının İlk Darülaceze Deneyimleri**, *Fatma Eti Aslan, Nermin Olgun, Nurullah Yücel, Zeynep Laçın, Zeynep Kan* 2010 Akademik Geriatri Kongre Kitabı 249, P-26, **2010**

**13- Bakımevinde Kalan Yatağa Bağımlı Olmayan Yaşlılarda Kırılgnalık**, *Gülistan Bahat, Bülent Saka, Fatih Tufan, Sibel Akın, Fatma Nur Çakır, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan* 8. Ulusal Geriatri Kongresi / Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri Özel Sayı 91-92, P-16, **2009**

**14- Bakımevinde Kalan Yatağa Bağımlı Olmayan Yaşlılarda Yaş, Nütrisyonel Durum ve Vücut Kompozisyonu İlişkisi**, *Gülistan Bahat, Fatih Tufan, Bülent Saka, Sibel Akın, Tahir Karabulut, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan* 8. Ulusal Geriatri Kongresi / Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri Özel Sayı 92, P-18, **2009**

**15- Bakımevinde Kalan Yatağa Bağımlı Olmayan Yaşlı Sakinlerde Biyoimpedens Yöntemi ile Tayin Edilen Bazal Metabolik Hızın, Vücut Kompozisyonu, Kırılgnalık, Fonksiyonel Durum ve Geriatrik Sendromlar ile İlişkisi**, *Gülistan Bahat, Fatih Tufan, Bülent Saka, Sibel Akın, Vedat Ka, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, M. Akif Karan* 8. Ulusal Geriatri Kongresi / Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri Özel Sayı 94, P-20, **2009**

**16- Bakımevinde Kalan Yatağa Bağımlı Olmayan Yaşlı eErkelerde Sarkopeni**, *Gülistan Bahat, Bülent Saka, Fatih Tufan, Sibel Akın, Süleyman Sivrikaya, Nurullah Yücel, Nilgün Erten, Mehmet Akif Karan* 8. Ulusal Geriatri Kongresi / Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri Özel Sayı 94, P-20, **2009**

**17- Kan Grubu Dağılımı Demanslılarda Farklı mı?**, *Nurullah Yücel, Yüksel Bekaroğlu Doğan, Mehmet Akif Karan* 7. Ulusal Geriatri Kongre Kitabı 219, P-015, **2008**

**18- Bakıma Muhtaç Geriatri Grubunun Değerlendirilmesinde SEGA Skalası Uygulama Örneği**, *Ayşegül Kasımay, Nurullah Yücel, Hafize Doğan, Kezban Yurtseven, Mehmet Akif Karan* 7. Ulusal Geriatri Kongre Kitabı 219-220, P-016, **2008**

**19- Geriatriinin Özel Grubu Demanslılarda Demir Eksikliği Anemisi**, *Nurullah Yücel, Esra Polat, Seda Yirmibeşoğlu* 7. Ulusal Geriatri Kongre Kitabı 220-221, P-017, **2008**

**20-Demans ve Megaloblastik Anemi, Nurullah Yücel, Cüneyt Sevinç, Hasan Sert, Seda Yirmibeşoğlu** 7. Ulusal Geriatri Kongre Kongre Kitabı, 221-222, P-018, **2008**

**21- Demanslı mıyım? Ben (he) kimim?, Saim Can Beritan, Nurullah Yücel, Fatma Zengin Dağıdır** VI. Türk Alman Psikiyatri Kongre Kitabı 90, P-10, **2007**

**22- Tip 2 Diyabetli Geriatrik Kuşakların Analizi, Hilal Özkaya, Esra Polat, Nurullah Yücel, F.Nur Çakır, Aylin Çiftçi** 6.Ulusal Geriatri Kongresi, Poster Bildiri, **2007**

**23- İstanbul Darülaceze Müdürlüğünde Diyabetli Ayakların Değerlendirilmesi, Nurullah Yücel, Mehmet Köse, Sabriye Dağ, Tahir Karabulut, Fatmanur Çakır, Rabia Sezen, Halit Altıntaş** 1.Ulusal Yara Bakımı Kongre Kitapçığı 89, P-10, **2006**

**24- Kurumsal Bakım Yapılan Yatağa Bağımlı Geriatrik Olgularda Bası Yarası Gelişime Risklerinin Araştırılması, Hafize Doğan, Nurullah Yücel, Nuray Sağırılı, Ahmet Dalkıç, Ümmühan Güler, Münifer Özer** 1.Ulusal Yara Bakımı Kongre Kitapçığı 92, P-15, **2006**

### **Engelli Hizmetleri**

**1- Zihinsel Özürlülerde Bası Yarası Gelişme Riski Olanların Değerlendirilmesi, Gülseren Yavuzoğlu, Nurullah Yücel, Kadri Arslan, Cihan Gadiş, Filiz Ertekin** 1.Ulusal Yara Bakımı Kongre Kitapçığı 95-96, P-21, **2006**

### **Projeler**

#### **Sağlık Bakanlığı Çok Paydaşlı Sağlık Sorumluluğunu Geliştirme Projesi**

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurum Başkanlığı “Çok Paydaşlı Sağlık Sorumluluğunu Geliştirme Programı / Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Geliştirilmesini Etkileyen Durumların ve Yapılması Gerekenlerin Belirlenmesi Projesi”

Başlama Tarihi: 2013

Proje Süresi: 24 Ay

Sağlık Sorunları ve Hastalıkların Yönetimi / Tedavi ve Rehabilit edici Sağlık Hizmetlerinde Çok Paydaşlı Yaklaşım Grubu; Ağız ve Diş Sağlığı Sorunlarının Yönetimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Yönetimi, Kardiyovasküler Sistemle İlgili Sorunların Yönetimi ...vb 24 alt başlıklar vardı.



Bölüm: 22 “Yaşlı Bakım Hizmetlerinde Sağlık Yönetimi” çalışma grubu Üyesi ve bölüm yazarı

### **RING Projesi**

**Amaç:** Yaşlı bakımı alanında çalışanların yaşam kalitesini arttırmak, iş piyasasındaki pozisyonlarını güçlendirmek ve sosyal uyum sağlamalarına katkıda bulunmaktır.

**Hedefler:** Alzheimerlı hastalara bakan bakıcıların eğitilmesi, İlişki destekleyici bir eğitim modülünün oluşturulması; Bakıcılara ve eğiticilere yardımcı 3 ürünün transferinin sağlanması hedeflenmiştir.

**Paydaş:** İstanbul Darülaceze Müdürlüğü, Torino Belediyesi (İtalya), Sospiro (İtalya), Maderna (İtalya), Torino Üniv

Eğitim ve Pedagoji Bölümü (İtalya), Sacro Cuore Katolik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Sağlık Müdürlüğü (İtalya),

Ingema (İtalya), Transilvanya Üniversitesi (Romanya)

**Başlama Tarihi:** 2009

**Proje Süresi:** 24 Ay

### **JADE Projesi**

**Amaç:** Aktif yaşlanma ve bağımsız yaşama konusunda uluslararası işbirliklerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktır. **Hedefler:** Evde sağlık hizmetleri, yaşlı bakımı ve ileri düzey bağımlı hasta bakımı alanlarında AB düzeyinde bölgesel araştırma işbirliği kümeleri kurulması, ortak bir ajanda, eylem planı geliştirilmesi hedeflenmiştir.

**Paydaş:** Sağlık ve Hıfzıssıhha Müdürlüğü, İstanbul Darülaceze Müdürlüğü, SWIM (İtalya), Fransa, Finlandiya,

İngiltere ve Türkiye’den toplam 31 ortak.

**Başlama Tarihi:** 2011

**Proje Süresi:** 36 Ay

### **Yaşamı Yeniden Adımlama Projesi**

**Amaç:** Ortopedik özürlü yaşlıların fonksiyonel kapasitelerinin artırılması, Günlük yaşam aktivitelerinde kendi kendine yeterliliklerinin artırılması ve Tekerlekli sandalyeli hayata bağımlılığın azaltılması

**Hedefler:** Türkiye’nin en büyük huzurevi ve bakımevi olan İstanbul Darülaceze Müdürlüğünde 701 yaşlı, hasta ve özürliye hizmet verilmekte. Ortopedik özürlielerin kaldığı Umut sitesindeki 33 kişi bu proje kapsamına alındı. **Başlama Tarihi:** 2006

**Proje Süresi:** 1 yıl

### **İdari Görevler**

2016- .....İstanbul Büyükşehir Belediyesi Sağlık ve Hıfzıssıhha Müdür Yardımcısı

2014-2016 İstanbul Büyükşehir Belediyesi İş Sağlığı ve Güvenliği Müdür Yardımcısı

2011-2014 İstanbul Büyükşehir Belediyesi Engelliler Müdür Yardımcısı

2007-2010 İstanbul Büyükşehir Belediyesi Darülaceze Müdür Yardımcısı

İstanbul Büyükşehir Belediyesi Darülaceze Müdürlüğü Demans Siteleri  
2004-2007 Sorumlu Hekimi

1997-2004 Sosyal Sigortalar Kurumu Konya Bölge Hastanesi Kan Merkezi Sorumlusu

### Bilimsel Kuruluşlara Üyelik

TTB İstanbul Tabip Odası

### Verdiği Dersler

#### 2019-2020 Akademik Yılı Verdiği Dersler

İstanbul Üsküdar Üniversitesi	İSG Bölümü	Lisans	Güz Dönemi	Temel Anatomi	2 saat
	İSG Bölümü	Yüksek Lisans	Güz Dönemi	Meslek Hastalıkları	3 Saat

İstanbul Medipol Üniversitesi	İSG Bölümü	Ön Lisans	Güz Dönemi	Ergonomi	2 saat
	Odyoloji	Ön Lisans (İÖ)	Bahar Dönemi	Sağlık Kurumlarında İSG	2 saat
	Tıbbi Laboratuvar	Ön Lisans (İÖ)	Bahar Dönemi	Sağlık Kurumlarında İSG	2 saat

#### 2018-2019 Akademik Yılı Verdiği Dersler

İstanbul Üsküdar Üniversitesi	İSG Bölümü	Lisans	Güz Dönemi	Temel Anatomi	2 saat
	İSG Bölümü	Lisans	Güz Dönemi	İş Hijyeni	2 saat
	İSG Bölümü	Lisans	Bahar Dönemi	Meslek Hastalıkları	2 saat
	İSG Bölümü	Lisans	Bahar Dönemi	Biyolojik Risk Etmenleri	2 saat
	İSG Bölümü	Yüksek Lisans	Güz Dönemi	Meslek Hastalıkları	3 Saat

İstanbul Medipol Üniversitesi	Odyoloji	Ön Lisans (İÖ)	Bahar Dönemi	Sağlık Kurumlarında İSG	2 saat
	Tıbbi Laboratuvar	Ön Lisans (İÖ)	Bahar Dönemi	Sağlık Kurumlarında İSG	2 saat

#### 2017-2018 Akademik Yılı Verdiği Dersler

İstanbul Üsküdar Üniversitesi	İSG Bölümü	Lisans	Güz Dönemi	Temel Anatomi	2 saat
	İSG Bölümü	Lisans	Bahar Dönemi	Meslek Hastalıkları	2 saat
	İSG Bölümü	Lisans	Bahar Dönemi	İş Hijyeni	2 saat
	İSG Bölümü	Yüksek Lisans	Güz Dönemi	Meslek Hastalıkları	3 saat

Bahçeşehir Üniversitesi	Tıbbi Laboratuvar	Ön Lisans	Güz Dönemi	Temel Anatomi	2 saat
----------------------------	-------------------	-----------	------------	---------------	--------

#### 2016-2017 Akademik Yılı Verdiği Dersler

İstanbul Üsküdar Üniversitesi	İSG Bölümü	Lisans	Güz Dönemi	Meslek Hastalıkları	2 saat
	İSG Bölümü	Lisans	Bahar Dönemi	İş Hijyeni	3 saat

## **Katıldığı Kongre, Sempozyum ve Toplantılar**

### **Anatomi**

20.Ulusal Anatomi Kongresi, 27-31 Ağustos 2019

I. Uluslararası Akdeniz Anatomi Kongresi / 19.Ulusal Anatomi Kongresi, 6-9 Eylül 2018 II.Ulusal Biyolojik Antropoloji Sempozyumu, 25-26 Ekim 2000

### **Geriatri / Gerontoloji**

8.Akademik Geriatri Kongresi, 19-20 Nisan 2015

4.Ulusal Alzheimer Kongresi, 20-23 Mart 2014

3.Ulusal Alzheimer Kongresi, 21-23 Mart 2013

19 th International Symposium of Adapted Physical Activity, 19-23 Temmuz 2013

2 nd International and Interdisciplinary Conference on Health, Culture and Human Body, 13-15 Eylül 2012

5.Akademik Geriatri Kongresi, 23-27 Mayıs 2012

Acıbadem Evde Sağlık Günleri 2, 6-7 Nisan 2012

İstanbul Yaşlılık Günleri, 20 Mart 2012

2.Ulusal Alzheimer Kongresi, 15-18 Mart 2012

2010 Akademik Geriatri, 26-30 Mayıs 2010

2009 Akademik Geriatri, 20-24 Mayıs 2009

7.Ulusal Geropsikiyatri Sempozyumu, 23-26 Nisan 2009

7. Ulusal Geriatri Kongresi, 18-22 Haziran 2008 6.Ulusal Geriatri Kongresi, 16-20 Ekim 2007

VI. Türk Alman Psikiyatri Kongresi, 12-15 Eylül 2007

IPA 2007 European Regional Meeting, 3-6 Mayıs 2007 Dementia Fair Congress 2007, 7-8 Şubat 2007

1.Ulusal Yara Bakım Kongresi, 15-18 Kasım 2006

3rd Congress of International Association of Physical Therapist Working With Older People, 3-5 Kasım 2006 1st International Care Congress, 2-8 Mayıs 2005

### **Engelli Hizmetleri**

ELMIS 2016 International Conferance, TT and VES (including arts education), 12-13 Mayıs 2016

Uluslararası Katılımlı Engellilere Dini ve Manevi Bakım Sempozyumu, 2 Aralık 2014

Görme Engellilerin Geleceğini Planlama Çalıştayı, 14-15 Ekim 2014

Otizmde Güncel Tedavi ve Eğitim Yaklaşımları Sempozyumu, 10-11 Ekim 2014  
İşitme Engellilerin Geleceğini Planlama Çalıştayı, 24 Eylül 2014

Uluslararası Katılımlı Otizm'de Yeni Arayışlar Sempozyumu, 25-26 Nisan 2014  
Uluslararası Kent ve Engelliler Çalıştayı, 18-21 Nisan 2014

Kas Hastalıklarında Fiziksel ve Sosyal Rehabilitasyon Sempozyumu, 15 Şubat 2014  
Dünya Otizm Farkındalık Sempozyumu, 2 Nisan 2012 III. Özürlüler Şurası, 19-23 Kasım 2007

### **İş Sağlığı ve Güvenliği**

9.Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Kongresi, 6-9 Mayıs 2018

3.Uluslararası İş Güvenliği ve Çalışan Sağlığı Kongresi 16-17 Nisan 2018 Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Kongresi, 6-7 Aralık 2017

III. Türkiye'de İş Sağlığı ve Güvenliği Alanında Yaşanan Sorunlar ve Çözüm Önerileri Sempozyumu, 30 Nisan 2016 Türkiye Belediyeler Birliği Büyükşehir Belediyelerinde İş Sağlığı ve Güvenliğine İlişkin Sorunlar ve Çözüm Önerileri Çalıştayı, 28-30 Temmuz 2015

Yerel Yönetimlerde İş Sağlığı ve Güvenliği Sempozyumu, 9 Mayıs 2015

### **Vektörlerle Mücadele**

IV. Ulusal Vektör Mücadelesi Sempozyumu, 1-4 Kasım 2018

IV. Uluslararası Biyosidal Kongresi, 25-29 Mart 2018

III. Ulusal Vektör Mücadele Sempozyumu, 10-13 Kasım 2016

### **Diğerleri**

İstanbul Sağlık Profilinin Çıkarılması Çalıştayı, 21 Ekim 2017

Sağlık ve Sosyal Hizmet Alanlarına Yönelik Hizmet Kalitesi Yönetim Modeli Çalıştayı, 2 5 Mayıs 2017 3,Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi, 30-31 Ekim 2015 Türkiye'de Sosyal Hizmetler ve 2023 Vizyonu Sempozyumu, 2 Nisan 2015

1.Uluslararası Türk Tıp Tarihi Kongresi ve 10. Ulusal Türk Tıp Tarihi Kongresi, 20-24 Mayıs 2008

### **Katıldığı Kurslar**

Web Tabanlı Yazılımlar Kullanarak Beyin MR T1 Görüntüleri Üzerinden Hacim Hesaplama Ve CT Görüntülerinde Bazı Organların Manuel Segmentasyon Kursu, *Eğitmen: Prof.Dr. Niyazi ACER*, 30 Kasım-1 Aralık 2019

Larva Mücadelesi ve Larvasit Uygulamaları Kursu, *III.Ulusal Vektör Mücadelesi Sempozyumu*, 10-13 Kasım 2016

III. Türkiye Huzurevleri ve Bakımevleri Doktorları Nütrisyon Eğitim Kursu, *Akademik Geriatri Derneği*, 8-10.3.2013

Aile Hekimliği Pratiğinde Demans: Tanı, Bakım ve Yönetim Kursu, *Türkiye Alzheimer Derneği*, 17 Mart 2012

Demans Şüphesinde Nöropsikolojik Değerlendirme, *Türkiye Alzheimer Derneği*, 15 Mart 2012

II.Türkiye Huzurevleri ve Bakımevleri Doktorları Nütrisyon Eğitim Kursu, *Akademik Geriatri Derneği*, 9-11.03. 2011

I.Türkiye Huzurevleri ve Bakımevleri Doktorları Nütrisyon Eğitim Kursu, *Akademik Geriatri Derneği*, 4-6 Mart 2011

### **Organizasyonlarda Görevi**

Türkiye Belediyeler Birliği İş Sağlığı ve Güvenliği Komisyonu (2016- .....)  
*Komasyon Sekreteryası*

Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Kongresi, 6-7 Aralık 2017 *Bilim Kurulu Üyesi*

İstanbul Sağlık Profiline Çıkarılması Çalıştayı, 21 Ekim 2017 *Çalıştay Bilim Kurulu Üyesi ve İstanbul'da Belediye Sağlık Hizmetlerinin Durum Analizi ve Hedefleri Grubu Moderatörü*

Türkiye Belediyeler Birliği Büyükşehir Belediyelerinde İş Sağlığı ve Güvenliğine İlişkin Sorunlar ve Çözüm Önerileri Çalıştayı, 28-30 Temmuz 2015 *Düzenleme Kurulu Üyesi*

Yerel Yönetimlerde İş Sağlığı ve Güvenliği Sempozyumu, 9 Mayıs 2015 *Düzenleme Kurulu Üyesi*

Uluslararası Katılımlı Engellilere Dini ve Manevi Bakım Sempozyumu, 2 Aralık 2014 *Sempozyum Organizasyon Komitesi Üyesi*

Görme Engelliler İçin Geleceği Planlama Çalıştayı, 15 Ekim 2014 *Çalıştay Koordinatörü*

İşitme Engelliler İçin Geleceği Planlama Çalıştayı, 24 Eylül 2014 *Çalıştay Koordinatörü*

İstanbul Yaşlılık Günleri, 20 Mart 2012 *Düzenleme Kurulu Üyesi*