

TC.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI



ALZHEİMER HASTALARINDA BEYİN VENTRİKÜL HACİMLERİNİN
STEREOLOJİK YÖNTEMLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aycan BÜYÜKMERT

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ömür KARACA SAYGILI

BALIKESİR - 2018

TC.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALARINDA BEYİN VENTRİKÜL HACİMLERİNİN
STEREOLOJİK YÖNTEMLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aycan BÜYÜKMERT

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. İter KUŞ
Balıkesir Üniversitesi – Başkan

Prof. Dr. Erdoğan Şendemir
Uludağ Üniversitesi - Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömür KARACA SAYGILI
Balıkesir Üniversitesi - Üye

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ömür KARACA SAYGILI

BALIKESİR - 2018



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan
“Alzheimer Hastalarında Beyin Ventrikül Hacimlerinin Stereolojik Yöntemler ile
Değerlendirilmesi”

başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/ 09 / 2018

TEZ SINAV JÜRİSİ


Prof. Dr. İlter KUŞ
Balıkesir Üniversitesi
Başkan


Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR
Uludağ Üniversitesi
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Ömür KARACA SAYGILI
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, sınav jüri komisyonu tarafından imzalanarak
..19. / ..11...../20.18 tarihinde teslim edilmiştir.


Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim (19/09/2018).



Aycan BÜYÜKMERT

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansa başladığım günden itibaren birçok yönden beni destekleyen ve akademik çalışma yöntemleri konusunda sürekli daha ileriye yönlendiren, bu süreçte beni yalnız bırakmayan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ömür KARACA SAYGILI'ya,

Akademik başarılarından ve insani yönünden örnek aldığım, her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. İlder KUŞ'a ve fikir ve tecrübeleri ile destek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Burak GÜLCEN'e

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana birçok şey öğreten, benden emeğini esirgemeyen, akademik çalışma sürecimde karşılaştığım zorlukları aşmama sabırla yardımcı olan değerli hocalarım Arş. Gör. Emrah ÖZCAN'a ve Arş. Gör. Alper VATANSEVER'e,

Çalışmalarım sırasında sürekli yanımda olduklarını hissettiren Dilek ÇAL'a ve Tuğba GİRGIN'e,

Çalışmama katkıda bulunan Nöroloji Polikliniği Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Nermin TEPE'ye ve tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mesut SAÇKES'e,

Beni büyütüp bugünlere getiren her zaman yanımda duran ve asla yalnız bırakmayan anneme, babama ve her zaman destek olan kardeşlerim Ali Burak BÜYÜKMERT'e, Musa BÜYÜKMERT'e ve sevgili kuzenim Arda ÇELİKÇİ'ye,

Fikir ve sevgisi ile her zaman yanımda hissettiğim, sevgili arkadaşım Sinan EMİR'e en içten saygı ve sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım.

Aycan BÜYÜKMERT

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Alzheimer Hastalığının Tarihçesi.....	4
2.2. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi.....	4
2.3. Alzheimer Hastalığının Belirtileri ve Sınıflandırılması.....	5
2.4. Alzheimer Hastalığının Klinik Tanısı ve Evreleri.....	5
2.5. Alzheimer Hastalığında Risk Faktörleri.....	7
2.5.1. Alzheimer Hastalığında Kesinleşmiş Risk Faktörleri.....	7
2.5.2. Olası Risk Faktörleri.....	8
2.6. Alzheimer Hastalığında Genetik Faktörler.....	8
2.7. Alzheimer Hastalığında Beyinde Görülen Değişiklikler.....	9
2.7.1. Amiloid Plaklar.....	10
2.7.2. Tau Proteinleri.....	10
2.8. Beyin ve Beyin Ventriküllerinin Anatomisi.....	11
2.8.1. Beyin (Encephalon).....	11
2.9. Stereoloji.....	16
2.9.1. Stereoloji'nin Özellikleri.....	17
2.9.2. Stereolojik Yöntemler.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Cavalieri Yöntemi.....	24
3.1.1. Cavalieri Yöntemi ile Total Beyin Hacmi Hesaplanması.....	25
3.1.2. Cavalieri Yöntemi ile Ventrikül Hacmi Hesaplanması.....	26
3.2. Planimetri Yöntemi ile Hacim Hesaplanması.....	27
4. BULGULAR	34
4.1. Korelasyon Analizleri ile Elde Edilen Bulgular.....	34
4.2. Beyin ve Beyin Ventriküllerinin Hacmi.....	50
4.3. Alzheimer Hastalarında Beyin Ventriküllerinin Bileşen Hacim Oranlarının Hesaplanması	74

4.4. Alzheimer Hastalarında Cavalieri ve Planimetri Yöntemleri Arasındaki Uyumun Bland-Altman Analizi ile Değerlendirilmesi.....	87
5. TARTIŞMA.....	101
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	108
KAYNAKLAR.....	109
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	119
EK-2. ETİK KURUL ONAY.....	120



ÖZET

Alzheimer Hastalarında Beyin Ventrikül Hacimlerinin Stereolojik Yöntemler ile Değerlendirilmesi

Alzheimer hastalığı (AD), Dünya çapında en sık görülen demans tipidir. Beyin ventriküllerinde genişleme olması AD ile ilişkilendirilir ancak çok da spesifik bir bulgu değildir. Dolayısıyla bu çalışmada Alzheimer hastalarına ait beyin manyetik rezonans görüntülerindeki (MRG) beyin ventrikül hacimlerinin stereolojik yöntemler kullanılarak ölçülmesi amaçlandı. Bu çalışmada gönüllü 10 sağlıklı yaşlı birey (ortalama yaş 67) ve 25 Alzheimer hastasından (ortalama yaş 68) elde edilen beyin MR görüntüleri kullanıldı. Toplam beyin, hemisferium dexter ve sinister, ventriculus lateralis, ventriculus tertius, ventriculus quartus hacimleri, nokta sayma ve Planimetri gibi stereolojik yöntemler kullanılarak ölçüldü. Nokta sayma yönteminde beyin MR görüntüleri üzerine noktalı alan ölçüm cetveli atıldıktan sonra ilgili yapı üzerine denk gelen noktalar sayılarak hacim ölçümü yapıldı. Planimetri yönteminde ise Image J yazılımı kullanıldı. Bu yöntemde ilgili alanın sınırları görüntülerin her bir kesitinde elle çizilerek hacim hesabı yapıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Alzheimer hastalarında ventriculus dexter ve ventriculus sinister hacimlerinde anlamlı olarak büyüme görüldü (solda $p<0.01$ ve sağda $p<0.05$). Ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacimlerinde artış olmasına rağmen bu büyüme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alzheimer hastalarında toplam ventriculus lateralis hacminin toplam beyin hacmine oranı Cavalieri yönteminde %59, Planimetri ile yapılan ölçümlerde ise %78 oranında artış gösterdi ($p<0.01$). Yapılan korelasyon analizinde ise mini mental test puanı azaldığında toplam ventriculus lateralis hacminin arttığı gözlemlendi ($r=-0.45$) ($p<0.05$). Yöntemlerimizi karşılaştırdığımızda Bland-Altman test sonuçları hacim ölçümlerinde Cavalieri ve Planimetri yöntemleri arasında mükemmel bir uyum olduğunu göstermiştir. Sonuçlarımız ventriküler genişlemenin özellikle ventriculus lateralislerde olduğunu ve diğer ventriküllerin Alzheimer hastalığından önemli ölçüde etkilenmediğini gösterdi. Ayrıca stereolojik yöntemlerin MR görüntülerinde *in vivo* olarak beyin ventrikül hacminin tarafsız ve etkin bir şekilde ölçülmesinde önemli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, ventriculus lateralis hacmi, stereoloji, Cavalieri metodu.

ABSTRACT

The Evaluation of Brain Ventricle Volumes in Alzheimer's Disease by Stereological Methods

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia worldwide. The enlargement of the brain ventricles is associated with AD but is not a very specific finding. Therefore, in this study, we aimed to measure brain ventricular volumes using stereological methods in brain magnetic resonance imaging (MRI) of Alzheimer patients. In this study, brain MR images from 10 elderly volunteer individuals (mean age 67) and 25 Alzheimer patients (mean age 68) were used. Three-dimensional structural MRI scans were acquired from a 1,5 Tesla using a T1-weighted magnetization. The total brain, right and left hemisphere, lateral ventricle, fourth ventricle and third ventricle volumes were measured by using stereological methods as point-counting and planimetry. In point-counting method, the volumes were calculated by putting a transparent square grid test ruler sheet on the brain MR sections. For planimetry method Image J software was used. In this method, the boundaries of the related area were manually traced on each section of the images. AD subjects had significantly larger left and right lateral ventricular volumes when compared to control subjects ($p < 0.01$ on the left and $p < 0.05$ on the right). Although there was an increase in volumes of the third and fourth ventricles it was not statistically significant. The ratio of total lateral ventricular volume to the total brain volume increased 59% in measurements done by point counting method and 78 % in measurements done by planimetry method in AD disease ($p < 0.01$). In analysis of the correlation, when the mini-mental state examination score decreased, it was observed that the volume of total lateral ventricle increased ($r = -0,45$) ($p < 0,05$). When we compared our methods, the Bland–Altman test results indicated an excellent agreement between point-counting and planimetry methods in the volumetric measurements. Our results showed that ventricular enlargement was particularly at the lateral ventricle and that the other ventricles were not significantly affected in the AD disease. Additionally, the stereological methods permit unbiased and efficient estimation of volume of brain ventricular in vivo examination of MRI.

Key Words: Alzheimer's disease, lateral ventricular volume, stereology, Cavalieri method.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AH	: Alzheimer Hastalığı
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
ATD	: Alzheimer Tipi Demans
BOLD	: Kan Oksijen Seviyesi-Bağımlı (Blood Oxygen Level-Dependant)
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
CE	: Hata Katsayısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
MMT	: Mini Mental Test
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NAÖC	: Noktalı Alan Ölçüm Cetveli
NINCDS-ADRDA	: Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü – Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PSEN1	: Presenilin 1
PSEN2	: Presenilin 2
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (Single Photon Emission Computer Tomography)
SRÖ	: Sistemik Rastgele Örneklem
TBH	: Toplam Beyin Hacmi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Yüzey Alanı Hesaplamada Kullanılan Noktalı Alan Ölçüm Cetveli.....	19
Şekil 3.1. MR Görüntü Kesiti Üzerine Atılan Noktalı Alan Ölçüm Cetveli.....	26
Şekil 3.2. Noktalı Alan Ölçüm Cetveli Kullanılarak Hacim Hesaplama Formülü....	26
Şekil 3.3. Cavalieri Yöntemi Kullanılarak <i>Ventriculus Tertius</i> 'un Hacim Hesaplaması.....	27
Şekil 3.4. Image J Programında Kalibrasyon İşleminin İkinci Aşaması.....	28
Şekil 3.5. Planimetri Yöntemine Göre Sağ Beyin Hemisferinin Sınırlarının Çizilmesi.....	29
Şekil 3.6. Planimetri Yöntemine Göre Sol Beyin Hemisferinin Sınırlarının Çizilmesi.....	29
Şekil 3.7. Planimetri Yöntemine Göre Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Sınırlarının Çizilmesi.....	30
Şekil 3.8. Planimetri Yöntemine Göre Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Sınırlarının Çizilmesi.....	30
Şekil 3.9. Planimetri Yöntemine Göre <i>Ventriculus Tertius</i> Sınırlarının Çizilmesi.....	31
Şekil 3.10. Planimetri Yöntemine Göre <i>Ventriculus Quartus</i> Sınırlarının Çizilmesi.....	31
Şekil 3.11. Planimetri Yöntemi ile Hacim Hesaplama Formülü.....	32
Şekil 3.12. Bileşen Hacim Oranı Hesaplama Formülü	32
Şekil 4.1. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Toplam Beyin Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	35
Şekil 4.2. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Toplam Beyin Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	35

Şekil 4.3. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Toplam Beyin Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	35
Şekil 4.4. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Toplam Beyin Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	35
Şekil 4.5. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sağ Beyin Hemisfer Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	36
Şekil 4.6. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	36
Şekil 4.7. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sağ Beyin Hemisfer Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	37
Şekil 4.8. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	37
Şekil 4.9. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sol Beyin Hemisfer Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	38
Şekil 4.10. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sol Beyin Hemisfer Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	38
Şekil 4.11. Planimetri Yöntemi İle Ölçülen Sol Beyin Hemisfer Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	38
Şekil 4.12. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sol Beyin Hemisfer Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	38
Şekil 4.13. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	41
Şekil 4.14. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	41
Şekil 4.15. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	41
Şekil 4.16. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	41

Şekil 4.17. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	42
Şekil 4.18. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	42
Şekil 4.19. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	43
Şekil 4.20. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	43
Şekil 4.21. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	44
Şekil 4.22. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	44
Şekil 4.23. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	45
Şekil 4.24. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	45
Şekil 4.25. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	46
Şekil 4.26. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	46
Şekil 4.27. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	47
Şekil 4.28. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	47
Şekil 4.29. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	48
Şekil 4.30. Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	48

Şekil 4.31. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin MMT ile Korelasyon Grafiği.....	49
Şekil 4.32. Planimetri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Yaş ile Korelasyon Grafiği.....	49
Şekil 4.33. Kontrol Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Toplam Beyin Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	50
Şekil 4.34. Hasta Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Toplam Beyin Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	50
Şekil 4.35. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Toplam Beyin Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	51
Şekil 4.36. Kontrol Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Toplam Beyin Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	52
Şekil 4.37. Hasta Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Toplam Beyin Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	52
Şekil 4.38. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan Toplam Beyin Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması	52
Şekil 4.39. Kontrol Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	53
Şekil 4.40. Hasta Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	53
Şekil 4.41. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	54
Şekil 4.42. Kontrol Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	55
Şekil 4.43. Hasta Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	55
Şekil 4.44. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	55

Şekil 4.45. Kontrol Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sol Beyin Hemisfer Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	56
Şekil 4.46. Hasta Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sol Beyin Hemisfer Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	56
Şekil 4.47. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Sol Beyin Hemisfer Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.48. Kontrol Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sol Beyin Hemisfer Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	57
Şekil 4.49. Hasta Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sol Beyin Hemisfer Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	57
Şekil 4.50. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan Sol Beyin Hemisfer Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.51. Kontrol Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	60
Şekil 4.52. Hasta Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	60
Şekil 4.53. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	61
Şekil 4.54. Kontrol Grubunda Planimetri Yöntemi İle Ölçülen Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	61
Şekil 4.55. Hasta Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	61
Şekil 4.56. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	62
Şekil 4.57. Kontrol Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	63
Şekil 4.58. Hasta Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	63

Şekil 4.59. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	63
Şekil 4.60. Kontrol Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	64
Şekil 4.61. Hasta Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	64
Şekil 4.62. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	65
Şekil 4.63. Kontrol Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	66
Şekil 4.64. Hasta Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	66
Şekil 4.65. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	66
Şekil 4.66. Kontrol Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	67
Şekil 4.67. Hasta Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	67
Şekil 4.68. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	68
Şekil 4.69. Kontrol Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	69
Şekil 4.70. Hasta Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	69
Şekil 4.71. Cavalieri Yöntemi İle Hesaplanan <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	69
Şekil 4.72. Kontrol Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	70

Şekil 4.73. Hasta Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	70
Şekil 4.74. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	71
Şekil 4.75. Kontrol Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	72
Şekil 4.76. Hasta Grubunda Cavalieri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	72
Şekil 4.77. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	72
Şekil 4.78. Kontrol Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	73
Şekil 4.79. Hasta Grubunda Planimetri Yöntemi ile Ölçülen <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Yüzdelerik Dağılım Grafiği.....	73
Şekil 4.80. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Hasta ve Kontrol Grubu Bireyleri Arasındaki Karşılaştırılması.....	73
Şekil 4.81. Cavalieri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	74
Şekil 4.82. Cavalieri Yöntemine Göre Hasta Grubunda Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi.	74
Şekil 4.83. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Sağ Beyin Hemisfer Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	75
Şekil 4.84. Planimetri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi.	75
Şekil 4.85. Planimetri Yöntemine Göre Hasta Grubunda Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi.	75

Şekil 4.86. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Sağ Beyin Hemisfer Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	76
Şekil 4.87. Cavalieri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi.	77
Şekil 4.88. Cavalieri Yöntemine Göre Hasta Grubunda Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi.	77
Şekil 4.89. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Sol Beyin Hemisfer Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	77
Şekil 4.90. Planimetri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	78
Şekil 4.91. Planimetri Yöntemine Göre Hasta Grubunda Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi.....	78
Şekil 4.92. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Sol Beyin Hemisfer Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	79
Şekil 4.93. Cavalieri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	80
Şekil 4.94. Cavalieri Yöntemine Göre Hasta Grubunda Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi.....	80
Şekil 4.95. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Toplam Beyin Hemisfer Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	80
Şekil 4.96. Planimetri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	81
Şekil 4.97. Planimetri Yöntemine Göre Hasta Grubunda Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi.....	81

Şekil 4.98. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Toplam Beyin Hemisfer Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	82
Şekil 4.99. Cavalieri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda <i>Ventriculus Tertius</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	83
Şekil 4.100. Cavalieri Yöntemine Göre Hasta Grubunda <i>Ventriculus Tertius</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	83
Şekil 4.101. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Toplam Beyin Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	83
Şekil 4.102. Planimetri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda <i>Ventriculus Tertius</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	84
Şekil 4.103. Planimetri Yöntemine Göre Hasta Grubunda <i>Ventriculus Tertius</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	84
Şekil 4.104. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Toplam Beyin Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	84
Şekil 4.105. Cavalieri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda <i>Ventriculus Quartus</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	85
Şekil 4.106. Cavalieri Yöntemine Göre Hasta Grubunda <i>Ventriculus Quartus</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	85
Şekil 4.107. Cavalieri Yöntemi ile Hesaplanan <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Toplam Beyin Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	86
Şekil 4.108. Planimetri Yöntemine Göre Kontrol Grubunda <i>Ventriculus Quartus</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	86
Şekil 4.109. Planimetri Yöntemine Göre Hasta Grubunda <i>Ventriculus Quartus</i> Bileşen Hacim Oranları Frekans Yüzdesi	86

Şekil 4.110. Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Toplam Beyin Hacmine Oranının Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılması.....	87
Şekil 4.111. Bland-Altman Analizine Göre Cavalieri ve Planimetri Yöntemlerinin Karşılaştırılması.	88
Şekil 4.112. İki Yöntem Arasındaki Hacim Farkı Ortalamasının Yüzdelik Dağılım Grafiği.....	88
Şekil 4.113. İki Yönteme Göre Toplam Beyin Hemisfer Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	88
Şekil 4.114. Bland-Altman Analizine Göre Cavalieri ve Planimetri Yöntemlerinin Karşılaştırılması.	89
Şekil 4.115. İki Yöntem Arasındaki Hacim Farkı Ortalamasının Yüzdelik Dağılım Grafiği.....	90
Şekil 4.116. İki Yönteme Göre Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	90
Şekil 4.117. Bland-Altman Analizine Göre Cavalieri ve Planimetri Yöntemlerinin Karşılaştırılması	91
Şekil 4.118. İki Yöntem Arasındaki Hacim Farkı Ortalamasının Yüzdelik Dağılımı.....	91
Şekil 4.119. İki Yönteme Göre Sol Beyin Hemisfer Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	91
Şekil 4.120. Bland-Altman Analizine Göre Cavalieri ve Planimetri Yöntemlerinin Karşılaştırılması.	93
Şekil 4.121. İki Yöntem Arasındaki Hacim Farkı Ortalamasının Yüzdelik Dağılım Grafiği.....	94
Şekil 4.122. İki Yönteme Göre Toplam <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	94

Şekil 4.123. Bland-Altman Analizine Göre Cavalieri ve Planimetri Yöntemlerinin Karşılaştırılması.	95
Şekil 4.124. İki Yöntem Arasındaki Hacim Farkı Ortalamasının Yüzdellik Dağılım Grafiği.....	95
Şekil 4.125. İki Yönteme Göre Sağ <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	95
Şekil 4.126. Bland-Altman Analizine Göre Cavalieri ve Planimetri Yöntemlerinin Karşılaştırılması.	96
Şekil 4.127. İki Yöntem Arasındaki Hacim Farkı Ortalamasının Yüzdellik Dağılım Grafiği	97
Şekil 4.128. İki Yönteme Göre Sol <i>Ventriculus Lateralis</i> Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	97
Şekil 4.129. Bland-Altman Analizine Göre Cavalieri ve Planimetri Yöntemlerinin Karşılaştırılması.	98
Şekil 4.130. İki Yönteme Göre Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	98
Şekil 4.131. İki Yönteme Göre <i>Ventriculus Tertius</i> Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	98
Şekil 4.132. Bland-Altman Analizine Göre Cavalieri ve Planimetri Yöntemlerinin Karşılaştırılması.	99
Şekil 4.133. İki Yöntem Arasındaki Hacim Farkı Ortalamasının Yüzdellik Dağılım Grafiği	100
Şekil 4.134. İki Yönteme Göre <i>Ventriculus Quartus</i> Hacminin Ortalama Değerinin Dağılımı.....	100

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Sosyodemografik Veriler.....	34
Tablo 4.2. Beyin ve Ventriküllerin Hacmi ile MMT Skoru Arasındaki İlişki	39
Tablo 4.3. Cavalieri ve Planimetri Yöntemleri ile Yaş Arasındaki İlişki.....	40
Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki Hacim Karşılaştırılması	59
Tablo 4.5. Bland-Altman Analiz Tablosu.....	92



1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH); demans başlığı altında değerlendirilen demans hastalıklarının %60-80'ini oluşturan progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nin nedeni henüz kesin olarak belirlenememiştir fakat hastalığının meydana gelmesindeki önemli risk faktörlerinin başında yaş unsuru gelmektedir. AH'nin görülme sıklığı 65 yaş üzeri bireylerde %6-10 iken 85 yaş üzerinde ise bu oran %30-50'ye çıkmaktadır; 2050 yılında Dünya nüfusunun %25'inden fazlasının 65 yaşın üzerinde olacağı öngörülmektedir (Öztürk ve Karan, 2006; Selekler, 2009a). Türkiye'deki yaşlı nüfusu bakıldığında 65 yaş ve üzeri yaşlarda 6 milyon 495 bin 239 birey bulunmaktadır (Salancı ve ark., 2017). Bu durum demansın ve dolayısıyla demansın %60-80'ini oluşturan AH'nin geleceğin en önemli sağlık problemlerinden birisi olacağını göstermektedir (Öztürk ve Karan, 2006).

Her yıl 75 yaş altında %1-4, 75-84 yaş aralığında %19, 85 yaş ve üzerinde %47 oranında yeni AH vakası kaydedilmektedir. Dünya Alzheimer Raporu'nun prevalansı 65-69 yaş gruplarında %2 iken, 90 yaşında bu oran %25'lere çıkmaktadır. 2011 yılı verilerine göre AH'nin insidans oranları 65-69 yaş grubu hastalar arasında yaklaşık %0,4 iken, 90 yaş civarında bu rakam %10'lara çıkmaktadır. 65 yaş üstü prevalans Çin'de %6,4, ABD'de %6,3, İngiltere'de %6,1 Fransa'da ise %3,6 olarak bildirilmiştir (Tezcan, 2017).

AH'ye tanı koymada kullanılan iki kriter bulunmaktadır. Bu kriterler; Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlihtili Bozukluklar Derneği'nin (NINCDS-ADRDA) diğer bir kriter ise Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın (DSM) içerdđi kriterlerdir (Mıhıcı, 2009).

Klinik verilerin otopsi sonuçları ile karşılaştırılması sonucunda doğru tanının konulma olasılığı %90'ın üzerindedir. Hasta, yaşarken yüksek doğruluğa sahip tanının konması için kullanılabilecek yöntem, olası komplikasyonları göze alıp biyopsi yapılmasıdır. Fakat bu yolun denenmesi tavsiye edilmemektedir. Bu sebeple

AH'nin tanısına ulaşmak ve devamında hastalığın izlenimini sağlayabilmek için klinik bilgi ve seyrin özelliklerine hâkim olmak önemlidir (Şahin, 2009).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT), Kan-Oksijen Seviyesine Bağlı Görüntüleme (BOLD), Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme gibi yöntemlerin yanı sıra Difüzyon Manyetik Rezonans, Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme, Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak AH ile ilgili doğruluğu tek başına yeterli veya klinik bulgularla desteklenen sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak kullanılan bu görüntüleme teknikleri arasında kolay ulaşılabilir ve en kullanışlı olanı manyetik rezonans görüntüleme tekniğidir. Ayrıca MR görüntü kesitleri diğer nörodejeneratif hastalıklarının tanı ve tedavisinde de kullanılabilir bir yöntemdir (Çubuk ve Çubuk, 2012; Liana ve ark., 2013; Özcan, 2017).

Ventriculus lateralis'ler, her bir hemispherium cerebri içerisinde uzanan, C harfine benzeyen üç uzantılı yapılardır. Ventriculus tertius her iki thalamus ve hypothalamus arasında orta hatta bulunan yapıya verilen isimdir. Ventriculus quartus ise cerebellum'un önünde medulla oblongata'nın üst yarısında ve pons'un arkasında yer alan ve kaudalinde medulla spinalis içerisinde bulunan canalis centralis ile devam eden boşluğa denilmektedir (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Ventriküler hacim hesaplaması yapılırken kullanılan stereoloji yöntemi; üç boyutlu yapıların, iki boyutlu kesitleri kullanılarak mevcut yapının üç boyutlu özelliklerine ait yorum yapmayı sağlar. Stereolojik yöntemlerden birisi olan Cavalieri yöntemi, hacmi hesaplanmak istenen objenin belirli aralıklarla birbirlerine paralel olarak dilimlenmiş parçalarının yüzey alanları ve kalınlıkları çarpımlarının toplamı ile yapının tamamının üç boyutlu halini hesaplamamızı sağlayan metottur. Planimetri yöntemi ise ilgili yapının hacmini ve iz düşüm alanı gibi değişkenleri tam ve yarı otomatik program veya makineler yardımıyla sınırlarını çizilerek hesaplamaya yarayan metottur. (Acer ve ark., 2008; Özcan, 2017; Şahin ve ark., 2007).

Çalışmamızda AH tanısı konulan hastalar ve sağlıklı bireylerin MR görüntü kesitleri üzerinde toplam beyin hacmi, ventriculus lateralis, ventriculus tertius ve ventriculus quartus yapılarında meydana gelen hacimsel değişikliklerin Cavalieri ve Planimetri yöntemleri kullanarak hesaplanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığının Tarihçesi

AH dünya genelinde birçok insanı etkileyen demans'ın en sık görülen halidir. AH çeşitli günlük yaşam aktivitelerinde gerileme, bilişsel işlevlerde bozulma ve nöropsikiyatrik davranışsal bozukluklar ile karakterize olan progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (Demir ve Ulvi, 2009; Özkay ve ark., 2011).

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

2.2. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi

Amerika ve Avrupa'nın en sık demans sebebi olan AH, klinik-patolojik serilerde tüm demans vakalarının %60-80'ini oluşturmaktadır. Hastalığın ana risk faktörü yaştır. AH'nin görülme sıklığı 65 yaş üzerindeki kişilerde %6-10 iken, 85 yaş üzerindeki bireylerde %30-50 oranlarına ulaşmaktadır. 2000 yılı verilerine göre sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde AH sayısı 4,5 milyondur (Selekler, 2009a).

Her yıl 75 yaş altında %1-4, 75-84 yaş aralığında %19, 85 yaş ve üzerinde %47 oranında yeni AH vakası kaydedilmektedir. Dünya Alzheimer Raporu'nun prevalansı 65-69 yaş gruplarında %2 iken, 90 yaşında bu oran %25'lere çıkmaktadır. 2011 yılı verilerine göre AH'nin insidans oranları 65-69 yaş grubu hastalar arasında yaklaşık %0,4 iken, 90 yaş civarında bu rakam %10'lara çıkmaktadır. 65 yaş üstü prevalans ABD'de %6,3, Çin'de %6,4, Fransa'da %3,6, İngiltere'de %6,1 olarak bildirilmiştir (Tezcan, 2017).

2.3. Alzheimer Hastalığının Belirtileri ve Sınıflandırılması

AH'nin belirtileri demans başlığı altında nitelendirilen diğer hastalıklardan farklıdır. Diğer demanslar ile AH'nin ayrımında kullanılabilecek en belirgin unsur AH'nin sinsi bir başlangıca sahip olması ve yavaş seyretmesidir. Örneğin; demans başlığı altındaki hastalıklardan birisi olan vasküler demans hakkında hastanın kendisi ya da hasta yakınları başlangıcı için net bir tarih verebilmelerine rağmen, bu durum Alzheimer hastaları için söz konusu değildir. Creutzfeldt-Jakob hastalığına bakıldığında ise gösterdiği hızlı seyir sebebiyle AH'den büyük fark göstermektedir. Sosyal uyumsuzluk, kişilik değişiklikleri ve davranış bozuklukları hasta yakınları tarafından hemen fark edilir ve erken tıbbi yardım almasına olanak sağlar. Ancak AH sinsi bir başlangıca sahip olduğu için bu durum genellikle söz konusu değildir (Şahin, 2009).

2.4. Alzheimer Hastalığının Klinik Tanısı ve Evreleri

AH'de başlangıçta belirgin etkilerin gözlenmemesi nedeniyle başlangıç tarihinin bilinmesinin imkânı yoktur. AH herhangi anlaşılır bir belirti göstermediğinden dolayı hastalık teşhisi koymak uzun yıllar alabilir. AH çeşitli çalışmalarda üç, dört, beş, altı ve yedi evrede sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada altı evre üzerinden değerlendireceğiz. Bu evreler;

1. Preseptomatik Dönem
2. Preklinik Dönem
3. Çok erken Dönem
4. Hafif Dönem
5. Orta Dönem
6. Ağır (şiddetli) Dönem

Preseptomatik Dönem

AH'nin spesifik patolojik bulgularının uzun zaman önce başlamasına rağmen klinik olarak hastalığın semptomlarının sinsi olduğu evredir. Hastalığın belirginlik gösterdiği 'kognitif', 'davranışsal' ve 'günlük yaşam aktiviteleri' alanlarında semptom tespit edilememektedir (Selekler, 2009b).

Preklinik Dönem

Bu evrede nöropsikolojik testler ile anlaşılan öncelikle hafızada, ardından diğer kognitif fonksiyonlarda meydana gelen bozulmalar mevcuttur. Klinik olarak net bir tablo olamamakla birlikte fark edilmeyebilir (Selekler, 2009b).

Çok Erken Dönem

Çok erken dönemde hastada net olmayan belirtiler söz konusudur. Sürekli aynı soruyu sorar, hafif derecede unutkanlık ve yeni öğreneceği bilgilere karşı bellekte zorlanmalar görülür. Bu dönemde hastalarda meydana gelen değişimler 'Hafif Bilişsel Bozukluk' tanımlaması içine girebilir (Mutluer ve ark., 2013). Yavaş yavaş kognitif bozuklukların semptomları ortaya çıkmaktadır. Öğrenmedeki ciddi zorluklar, uzun yıllar çalışmış oldukları işlerinde dahi kendini göstermektedir. Herhangi bir işte çalışmayan kişilerde ise günlük yaşam aktivitelerinde ve karar verme yeteneklerinde bozulmalar meydana gelmektedir. Hastaların ciddi bir kısmında anksiyete gözlenmektedir. Hastanın yakınında bulunan kişiler, hastalardan karmaşık işlevler istemezlerse bu durumu fark edemeyebilirler (Selekler, 2009b).

Hafif Dönem

Bu evreye gelindiğinde hastadan kompleks işlevler istenmeden de semptomlar anlaşılabilir. Ancak hastalar hala ev adreslerini, dönemin cumhurbaşkanının ismini ve hava durumu gibi bilgileri hatırlayabilmektedirler. Kognitif bozukluklarına karşın sosyal ilişkilerini tek başlarına devam ettirebilirler (Selekler, 2009b).

Orta Dönem

Orta dönem AH'de hasta gün içinde yapılan basit aktivitelerde yardıma muhtaç bir durumdadır. Hastanın beklediği yardımı alamaması kızgınlık ve şüphecilik duygularını tetiklemektedir (Selekler, 2009b).

Ağır (Şiddetli) Dönem

Artık hastalar öz bakımlarını karşılayamaz durumdadırlar. Hastalar 'devamlı bakım hastası' olarak nitelendirilirler. Bu dönemdeki hastalar yardım almadan beslenemez ve yürüyemezler. Konuşma çok kısıtlıdır ve anlamlı olmamakla birlikte sadece birkaç kelimedenden ibarettir. Konuşmanın tamamen kaybolduğu süreçte hareket yeteneği de yok olmaktadır (Selekler, 2009b).

2.5. Alzheimer Hastalığında Risk faktörleri

2.5.1. Alzheimer Hastalığında Kesinleşmiş Risk Faktörleri

İleri Yaş: AH'nin henüz tanısının konmadığı bellek işlevleri, kelime bulma ve cümle kurmada zorlukların yaşandığı fakat laboratuvar testlerinde herhangi bir bulgunun elde edilemediği süreç 'Alzheimer Tipi Demans (ATD)' olarak tanımlanmaktadır (Akdemir, 2007). Yaş ATD için kesin risk faktörüdür denilemez fakat yaşın ilerlemesi ile hastalığın prevalansı ve insidansı çok yükselmektedir.

Genetik

ATD'de genetik etkisi kesin olan üç gen bulunmaktadır. Bunlar; Preselinin 1 (PSEN1) (14. kromozom), Presenilin 2 (PSEN2) (1. kromozom) ve Amiloid Prekürsör Proteindir (APP) (21. kromozom).

Down Sendromu

Down sendromundaki trizominin APP'nin 21. kromozomda bulunmasından dolayı kesinleşmiş risk faktörleri içerisinde yer almaktadır.

2.5.2. Olası Risk Faktörleri

Cinsiyet

Birçok çalışma ATD'nin kadınlarda daha çok olduğunu bildirirse de tam tersi yönde ilerleyiş gösteren çalışmalarda mevcuttur. Kadınlarda ATD'nin yüksek olduğunu ifade eden çalışmaların temel aldıkları görüş, kadınların erkeklere oranla daha uzun yaşıyor olmalarıdır.

Düşük eğitim seviyesi

Bu etkenin ATD'nin yanı sıra vasküler demans için de geçerli olduğunu ifade eden çalışmalar vardır.

Kafa travması: ATD için etken olduğu yönünde olan birçok çalışmanın yanı sıra bazı çalışmalar da aksini ifade etmektedir.

Depresyon: Birçok çalışma depresyonun ATD için etkili bir neden olduğunu bildirmektedir ancak bu durumun tersi olduğunu ifade eden çalışmalarda mevcuttur.

Hipertansiyon: Vasküler demans için kesin risk faktörü olan hipertansiyon faktörünün ATD için etkisi net değildir. Olası risk faktörü olarak görülen bu etkeni destekleyen ve tam tersini savunan çalışmalar mevcuttur.

2.6. Alzheimer Hastalığında Genetik Faktörler

AH'de genetik faktörler iki grupta incelenmektedir: İlk grup erken başlangıçlı AH ile ilgilidir. Bu gruplardan birincisi, az karşılaşılan mutasyonlardan kaynaklı otozomal dominant geçişli ailevi AH'dir. İkinci gruptakiler ise nadiren görülen AH'ye neden olan genetik risk faktörleridir. Otozomal dominant AH, tüm AH olgularının %1'inden azını oluşturur. AH kalıtımla hastalığın oluşmasına sebep olan üç tane gen bildirilmiştir. Bu genler; 21. kromozom tarafından kodlanan APP, 14. kromozomda bulunan PSEN1 ve 1. kromozomda bulunan PSEN2 genleridir. İki AH grubunun da ortak özelliği, amiloid plakların temel bileşeni olan beta amiloid 42 peptidinde artışın olmasıdır. PSEN1 ve PSEN2 genleri, APP'nin metabolik fonksiyonundan sorumludur. Bunun yanı sıra; nöronal farklılaşma, sinaptik

fonksiyon, nöronal gelişme ile ilişkili proteinlerdir. Presenilinlerin mutasyonları, beta amiloid 42/beta amiloid 40 oranını artırarak amiloid plakların oluşmasını kolaylaştırırlar (Hanağası, 2012).

2.7. Alzheimer Hastalığında Beyinde Görülen Değişiklikler

AH'nin en belirgin bulgularından birisi beyinde meydana gelen doku kayıplarıdır. Hastalık patolojisinin en önemli iki unsuru, nörofibril yumak ve senil plak oluşumlarıdır. AH'nin klinik semptomları ortaya çıkmadan çok önce nörofibril yumak ve senil plak oluşumları beyinde birikirler. Bu patoloji ile ilişkili olarak serebral atrofi gerçekleşmektedir (De Jong ve ark., 2008).

Alzheimer hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda doku kayıplarının en yoğun olduğu bölgenin medial temporal lob'da olduğu tespit edilmiştir. Özellikle limbik sistem yapılarında gözlenen doku kayıplarının ilk olarak entorhinal korteks'te başladığı vurgulanmıştır (Braak ve ark., 1993; Devenand ve ark., 2007; Hyman ve ark., 1984). Entorhinal korteks'deki etkinin yanı sıra literatürdeki çalışmalar yoğunlukla hipokampus yapısındaki değişimleri göstermektedir. AH patolojisinin amigdala, talamus ve nadiren putamen yapıları üzerinde de yayılım gösterdiğini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (Fox ve Freeborough 1997; Jack ve ark., 2004; Smith ve ark., 2002; Wang ve Doddrell, 2002). Mevcut çalışmaların birçoğu AH'nin patolojisinde gözlenen doku kayıplarının sürekli ilerlediğini göstermektedir. Ayrıca literatürdeki çalışmalar AH'nin patolojisindeki doku kayıplarının daha kolay ve kısa sürede anlaşılabilmesi için ventriküler hacim hesaplamasının yapılmasını daha verimli bulmaktadır (Bradley ve ark., 2002; Fleisher ve ark., 2008; Giesel ve ark., 2006; Sabuncu ve ark., 2011; Silbert ve ark., 2003; Wang ve ark., 2002). Alzheimer hastalarında doku kayıplarından kaynaklanan morfometrik değişimlerin gözlemlenmesinde pratik yolların bulunması bu nörodejeneratif hastalığın patolojisinin takip edilmesinde belirleyici olabilir (Bejanin ve ark., 2017; Mizuno ve ark., 2000).

AH'nin patolojik süreci serebral dokudaki morfolojik değişimlerden yıllar önce başlamaktadır. Hastada yapılan otopsi sonucunda patolojik bulguların en belirgin olanları; amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar, nöron ve sinaps kaybıdır.

Beyinde bu bulgular ile ilişkili olarak doku kayıpları gözlenmektedir (Donnelly ve ark., 2007; Takahashi ve ark., 2017). Bu doku kayıplarının gözlenmesinde, beyin ventrikül'leri arasından özellikle ventriculus lateralis'lerde meydana gelen değişimlerden yararlanılmasının zaman verimliliği ve güvenilirlik yönünden faydalı olabileceğini vurgulanmıştır (Nestor ve ark., 2008).

AH'nin patolojisi ile ilişkilendirilen en önemli iki neden hücre içinde bulunan nörofibriler yumak agregatları ve hücre dışında amiloid plaklardır (Elmacı, 2012).

2.7.1. Amiloid Plaklar

APP, 21. kromozomda kodlanan ve fonksiyonu net olarak bilinmeyen bir proteindir. APP'nin proteolitik enzimler tarafından hatalı kesilmesi sonucu AH'de önemli bir etmen olduğu bildirilen amiloid plaklar oluşur. Hastalık patolojisinde etkili olan AP proteininin 21. kromozomda kodlanması, 21. kromozom trizomisi olan Down sendromlu bireylerde de bu proteinin daha fazla kodlanmasının sonucu olarak erken yaşta AH patolojisinin olduğu bildirilmiştir (Erkol, 2009).

2.7.2. Tau Proteinleri

AH'de amiloid plaklar kadar etkili olduğu bildirilen bir diğer unsur tau proteinleridir. Tau proteinleri hücre iskeletini oluşturan yapılar olan mikrotübüllerin yerleşiminde ve morfolojisinin korunmasında etkilidir. Beyinde bulunup mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlaması gereken tau proteinlerinin birbirlerine bağlanıp mikrotübül iskeletini oluşturmamaları, AH patolojisinde önemli bir etkidir. Nörofibriler yumakların oluşmasının ana nedeni bu proteinlerin çift sarmal yapılar oluşturup birbirlerine sarılı hiperfosforilasyon yapılarıdır. Fakat hiperfosforilasyon, çift sarmal yapı oluşumundan önce mi oluyor veya daha sonra gerçekleşen translasyonel farklılaşmalar sonucu mu oluyor henüz bilinmemektedir (Erkol, 2009).

Sonuç olarak; AH'de etkili olan bu patolojik unsurlar, doku kayıplarının nedenini ya da sonucunu oluşturmaktadır. Birçok çalışma, bu doku kayıplarının beyinde en çok gözlendiği yerin medial temporal lob yapıları olduğunu

vurgulamaktadır. AH'de oluşan doku kayıpları ile bağlantılı olan hastalık evresinin belirlenmesinde ventriküler yapılardan özellikle ventriculus lateralis'lerdeki morfometrik değişimlerden yararlanılmasının klinik kullanımda faydalı olabileceği vurgulanmıştır (Nestor ve ark., 2008).

2.8. Beyin ve Beyin Ventriküllerinin Anatomisi

2.8.1. Beyin (Encephalon)

İnsan beyni yaklaşık 1.400 gram olup, tüm vücut ağırlığının %2'si kadardır (yeni doğanda %10). Beyin (encephalon), makroskopik olarak üç bölüme ayrılmaktadır. Bu yapılar; rhombencephalon, mesencephalon ve prosencephalon'dur (Arıncı ve Elhan, 2014; Yıldırım, 2000).

Rhombencephalon

Rhombencephalon'u oluşturan yapılar; medulla oblongata (bulbus), pons ve cerebellum'dur.

Medulla Oblongata (Bulbus)

Beyin sapının (truncus encephali) en kaudalindeki yapı olan medulla oblongata 3 cm boya sahip, en geniş yeri 2 cm çapında ve 5-8 gr ağırlığındadır. Medulla oblongata'yı üstte pons altta ise medulla spinalis sınırlamaktadır. Medulla spinalis'teki canalis centralis bulbusun üst yarısında genişleyerek ventriculus quartus'un alt yarısını oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Pons

Beyin sapının (truncus encephali) orta bölgesini oluşturur. Ortalama 2,5 cm uzunluğunda olan pons, cerebellum ile birlikte metencephalon'u oluşturur. Cerebellumun önünde bulunan pons aşağıda medulla oblongata, yukarıda ise mesencephalon ile devamlıdır. Pons'un ön yüzü a.basilaris, sfenoid kemiğin dorsum sellae bölümü, oksipital kemiğin pars basilaris'i ile komşudur. Arka yüzü ise

ventriculus quartus'un tabanının (fossa rhomboidea) üst yarısını oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Cerebellum

Pons ve bulbus'un arka kısmında fossa cranii posterior'da bulunur. Cerebellum'un ağırlığı, yaklaşık 150 gr'dır ve beynin (encephalon) ikinci büyük parçası, rhombencephalon'un ise en büyük parçasıdır. Cerebellum, pons ve bulbusla beraber ventriculus quartus'u çevreler.

Mesencephalon

Beynin en küçük parçası mesencephalon'dur. Arkada cerebellum, aşağıda pons ve yukarıda diencephalon arasında kalan mesencephalon ortalama 2 cm uzunluğundadır. Ortasından aqua ductus mesencephali (cerebri) geçerek ventriculus tertius ve ventriculus quartus'u birbirine bağlar.

Pons ile mesencephalon sınırını arka yüzde nervus trochlearis'ler, ön yüzde ise sulcus pontocruralis oluşturur. Diencephalon ile sınırı, commissura posterior ile corpus mamillare'lerin alt kenarını birleştiren bir çizgi ile gösterilir (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Prosencephalon

Beynin en büyük bölümünü oluşturan prosencephalon'un, telencephalon ve diencephalon olmak üzere iki ana kısmı vardır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Diencephalon

Beyin hemisferleri ile mesencephalon arasında ventriculus tertius'un iki yanında da simetrik olarak yerleşim gösteren kısımdır. Altta ventriculus tertius'un aqueductus mesencephali (cerebri) ile birleştiği yerden başlar, üstte ise foramen interventriculare'ye kadar uzanır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013). Diencephalon'un alt yüzünde önden arkaya doğru sırayla chiasma opticum, tractus opticus, infundibulum, tuber cinereum ve corpus mamillare'ler bulunur (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Commissura posterior ile corpus mamillare'yi birleştiren bir çizgi ile diencephalon ve mesencephalon birbirinden ayrılmaktadır. Telencephalon ile ayırım noktası ise foramen interventriculare ile chiasma opticum arasındaki çizgidir (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013). Diencephalon; epithalamus, metathalamus, thalamus, subthalamus ve hypothalamus olmak üzere beş kısma ayrılmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Telencephalon

Beyin hemisferlerinin oluşturduğu telencephalon, fissura longitudinalis cerebri denilen bir yarıkla birbirinden ayrılmıştır. Santral sinir sisteminin en büyük bölümüdür (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Ventriculus lateralis'ler, telencephalon'un içerisine yerleşmiş olarak bulunurlar. Hemisferlerin dış yüzünde *cortex cerebri* denilen gri cevher bulunur. Gri cevher'in altında ise substantia alba encephali denilen beyaz cevher vardır.

Beyin hemisferlerinin dış yüzünde bulunan *gyrus* adı verilen kabartılı yapılar arasında *sulcus* adı verilen oluklar vardır. Sulcus ve gyrusların yapısı kişiden kişiye değiştiği gibi, bir bireyin sağ ve sol hemisferleri karşılaştırıldığında dahi asimetri göstermektedirler. Sulcuslar nedeniyle beyin hemisferleri lobi cerebri denilen loblara ayrılmaktadır. Bu loblar komşu oldukları kafa kemiklerine göre isimlendirilirler. Bunlar; lobus frontalis, lobus parietalis, lobus occipitalis, lobus temporalis ve derininde bulunan lobus insularis (insula) olmak üzere beş kısma ayrılır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Ventriküler Sistem

Telencephalon ve pons'un içerisinde yer alan, birbirleri ile bağlantılı ve içleri liquor cerebrospinalis (beyin-omurilik sıvısı, BOS) ile dolu olan boşluklar ventrikül olarak isimlendirilmektedir. Dört adet ventrikül bulunmaktadır. Bunlar; hemispherium cerebri'lerin içerisine yerleşmiş sağ ve sol ventriculus lateralis'ler, her iki thalamus ve hypothalamus'un ortasında yer alan ventriculus tertius ve beyin sapının arkasında bulunan ventriculus quartus'tur. Ventriculus lateralis'ler, foramen

interventriculare (Monro deliği) aracılığı ile ventriculus tertius'a açılırlar. Ventriculus tertius ve ventriculus quartusun bağlantısı ise aqueductus mesencephali (ductus cerebri) adı verilen bir kanal aracılığı ile olmaktadır. Canalis centralis ile bağlantılı olan ventriculus quartus, apertura medialis (Magendie) ve apertura lateralis'ler (Luschka) aracılığı ile subaraknoid aralığa açılır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Ventriculus Lateralis

Her bir hemispherium cerebri içerisinde uzanan ventriculus lateralis adında u uzantılı birer ventrikul vardır. Ventriculus lateralis'ler hemisferlerin Őeklinden dolayı 'C' harfi Şeklinde kıvrılmıŐlardır. Hacimleri yaklaşık 7-10 cc kadardır. Her iki hemisferin ventriculus lateralis'leri septum pellucidum adında bir septum ile ayrılmaktadır. Ventriculus lateralis'ler dört bölümden oluşmaktadır. Bunlar; pars centralis, cornu frontale (anterior), cornu occipitale (posterior) ve cornu temporale (inferius)'dir (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Ventriculus lateralis'lerin foramen interventriculare ile corpus callosum'un splenium'una kadar uzanan kısmına pars centralis denir. İ duvarında septum pellucidum ile komşu olan pars centralis'in tavanında corpus callosum'un alt yüzü, alt duvarında ise thalamus, vena thalamostriata, plexus choroideus ventriculi lateralis, nuc. caudatus, lamina affixa ve fornix'in corpus'u ile komşudur (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Ventriculus lateralis'lerin oksipital lob içerisine uzanan kısmı cornu occipitale (posterior) olarak isimlendirilir. Corpus callosum'un oksipital ve temporal loblara giden kısmını cornu posterior'un tavanı oluŐurmaktadır. Temporal lob içerisine giren ventriculus lateralis bölümüne cornu temporale (inferius) denilmektedir. Thalamus'un arka kısmından dolanarak ve cauda nuclei caudati'yi takip ederek temporal lob içersinde uzanır. Cornu temporale'nin st ve dış duvarında radiatio optica, i duvarında hippokampus, alt duvarında medialde hippokampus, lateral de eminentia collateralis bulunmaktadır. Ventriculus lateralis kısımlarından pars centralis, cornu occipitale ve cornu temporale'nin birleştiği yere trigonum collaterale denir. Ventriculus lateralis'ler foramen interventriculare aracılığı ile ventriculus tertius'a aılmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Ventriculus Tertius

Ventrikul sisteminin diencephalon'daki her iki thalamus ve hypothalamus arasında, orta hatta bulunan parçasına *ventriculus tertius* denir. Arka bölümünden aqueductus cerebri (Sylvius kanalı) aracılığı ile ventriculus quartus'a bağlanmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2015).

Ventriculus tertius toplamda altı duvara sahiptir. Ön duvarında lamina terminalis ile commissura anterior, arka duvarında commissura posterior, commissura habenularis ve recessus pineale bulunmaktadır. Üst duvarda stria medullaris thalamica bulunur. İki taraf birbirine adhesio interthalamica ile bağlıdır. Alt duvarda önden arkaya doğru sırasıyla chiasma opticum, infundibulum, tuber cinereum ve corpus mamillare'ler bulunur. Yan duvarlarda ise yukarıda thalamus aşağıda ise hypothalamus'un iç yüzleri vardır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Ventriculus Quartus

Cerebellum'un önünde, medulla oblongatanın üst yarısında ve pons'un arkasında yer alan ve kaudalinde medulla spinalis içerisinde bulunan canalis centralis ile devam eden boşluğa *ventriculus quartus* adı verilir. Ventriculus quartus'un eşkenar dörtgen şeklinde görünen tabanına *fossa rhomboidea* denir. Tavanını ise tegmentum ventriculi quarti oluşturur. Yukarıda aqueductus mesencephali aracılığıyla ventriculus tertius ile aşağıda medulla oblongata ve canalis centralis ile devam eder. Üst-yan duvarlarını pedunculus cerebellaris superior, alt-yan kenarlarını ise tuberculum gracile, tuberculum cuneatum ile pedunculus cerebellaris inferior oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Liquor Cerebrospinalis (Serebrospinal Sıvı, Beyin-Omurilik Sıvısı, BOS)

Santral sinir sistemi ile santral sinir sistemini çevreleyen kemikler arasında oluşabilecek mekanik etkilere karşı koruyucu bir yastık fonksiyonu gören renksiz ve berrak bir sıvıdır. İçerisinde; inorganik tuzlar, kandaki miktarın yarısı kadar glukoz ve eser miktarda protein bulunur. Günde ortalama 500-750 ml civarında üretilen

BOS'un büyük bir kısmının kaynağı, ventriculus lateralis'lerde bulunan ependim hücreleridir (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Spatium subarachnoideum, beyin ventrikül'leri ve canalis centralis'de bulunan BOS'un toplam miktarı 80-150 ml arasında değişmektedir (ortalama 130 ml). Beyin ventrikül'lerinde bu miktarın 15-40 ml'si bulunmaktadır. BOS'un devamı spatium subarachnoideum'da bulunur. Ependim hücrelerinden salgılanan BOS, foramen interventriculare'lerden ventriculus tertius'a geçer. Ventriculus tertius'da salgılanan BOS'la birlikte aqueductus cerebri'den ventriculus quartus'a geçer. Ventriculus quartus'un tavanında bulunan apertura mediana ventriculi quarti (Magendi) ve apertura lateralis ventriculi quarti'lerden (Luschka) spatium subarachnoideum'a geçer. BOS, cerebellum'un çevresinden yukarı yönde, medulla spinalis çevresinden ise aşağı yönde ilerler. Liquor cerebrospinalis'in normalden fazla üretilmesi veya emilimi yönünde oluşan bir sorundan dolayı gerekenden fazla bulunması durumunda granulationes arachnoidea aracılığı ile absorbe olur. Beynin korunmasında çok etkili olan BOS'un içerisinde bulunan beyin ağırlığı 50 gr kadarken, BOS dışında bu ağırlık 1.500 gr olmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

2.9. Stereoloji

'Stereos' Yunan dilinde üç boyutlu yapıları ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Stereoloji, üç boyutlu yapıların, iki boyutlu olan kesitlerini kullanarak, o yapıda gerçek boyutlara ait verilere ulaşmamızı sağlayan bilim dalıdır. Stereoloji ile bir yapının gerçek boyutu hakkındaki nicel bilgilere nesnenin kesitleri kullanılarak ulaşılabilir (Akalın ve Demirkan, 2013).

Bir organ veya yapının hacim ve yüzey alanı gibi değerlerinin hesaplanması bu yapının içinde bulunan ve bu yapıyı oluşturan bileşenlerin hacim, alan, uzunluk vb. gibi özelliklerinin hesaplanmasında ve bir organ veya bir yapıdaki toplam tanecik sayısının hesaplanmasında kullanılan yöntemler bütünüdür. Bir organ veya yapının hacmi ve bileşenlerinin hacmi morfometrik çalışmalarda kullanılan önemli terimlerdir (Canan, 2004).

2.9.1. Stereoloji'nin Özellikleri

Stereolojik yöntemler kullanılırken iki önemli unsura dikkat edilmelidir. Bu unsurlar; etkinlik ve tarafsızlıktır. MR görüntü kesitlerinde Cavalieri yöntemi kullanılırken bu unsurların dikkate alınarak uygulanması bulguların asıl değerle sistematik sapma göstermesini engelleyecektir (Akalan ve Demirkan, 2013; Odacı ve ark., 2005).

Tarafsızlık

Tarafsızlık, herhangi bir şarta bağlı olmadan, gerçek değerden herhangi bir sapma gösterilmemesi durumudur. Kullanılan yöntemin teknik ön kabuller sebebiyle tarafsızlık göstermesi durumunda elde edilen sonuç genellikle asıl değerden farklı olabilmektedir. Tarafsızlık için ana etken, ölçümü yapılan biyolojik yapının her yerine eşit örnekleme şansının verilmesi ve yapının geometrik özellikleri hakkında önceden tahminlerde bulunulmaması esasına dayanmaktadır (Keser, 2011).

Tarafsızlık konusunda iki nedenle hata yapılabilir. İlk olarak ölçümü yapılan yapının hep aynı noktasından başlamak, tarafsızlığa neden olan sebeplerden birisidir. Bu hataya sebebiyet vermemek için Sistemik Rastgele Örnekleme (SRÖ) yapılmalıdır. İkinci hata nedeni ise ölçü aletlerinin iyi kalibre edilmemesi sonucunda oluşmaktadır (Keser, 2011).

Stereolojide kesinlik, gerçek değere istatistiksel olarak en yakın sonucu elde etmek ile sağlanabilir. Stereolojik yöntemler matematiksel ispatlar ışığında güvenilir sonuç vermektedir (Akalan ve Demirkan, 2013).

Etkinlik

Etkinlik, kısa zamanda ölçülen yapının temel değerleri ile az değişkenlik gösteren verilerin elde edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Stereolojide az zamanda yüksek doğruluklu ve çok iş yapabilmek önem arz etmektedir. Stereolojik yöntemlerin temelinde kısa zamanda ve nispeten daha az iş yükü ile doğruluk oranı yüksek bulgular elde etmek vardır. Daha önce stereolojik yöntemler ile yapılan birçok çalışma MR görüntü kesitlerinde ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile elde edilen

sonuçların gerçek değer ile istatistiksel bir fark göstermemekte olduğunu ispat etmiştir (Diab ve ark., 1998; Özcan 2017).

Sistemik Rastgele Örnekleme

SRÖ yapılırken ölçümü yapılacak yapının tüm parçalarının eşit oranda örneklenebileceği dahil edilmesi önemlidir. Biyolojik çalışmalarda çok güvenilir olan bu yöntem hem sistematik hem de ölçümü yapılacak yapı içerisinde rastgele bir numaradan başlanması ile uygulanabilmektedir (Akalan ve Demirkan, 2013; Gundersen ve ark., 1999; Özcan, 2017).

2.9.2. Stereolojik Yöntemler

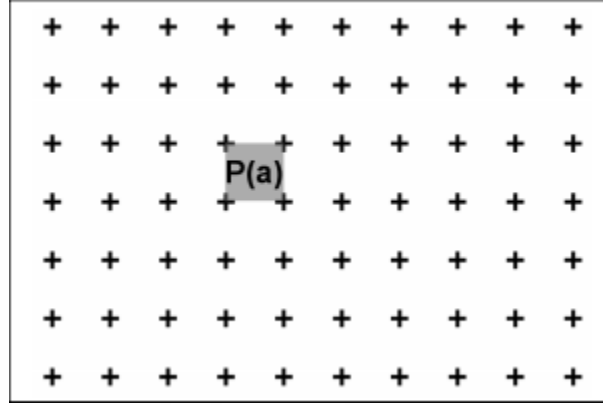
Cavalieri Prensibi

İtalyan matematikçi Bonoventura Cavalieri'nin yaklaşık üç yüz yıl önce biyolojik yapıların hacim hesaplamaları için kullandığı yöntemin ismi Cavalieri Prensibi'dir. Bonoventura, bir yapının hacminin o yapının belirli aralıklarla kesilmiş iki boyutlu kesitler ile hesaplanabileceğini ifade etmiştir (Akalan ve Demirkan, 2013).

Bu yöntem ile hacim hesaplaması yapılırken bilgisayar destekli Planimetrik hesaplamalar yapılabileceği gibi çok kullanılan ve etkinlik prensibine tüm yönlerden uyan Noktalı Alan Ölçüm Cetveli'nde (NAÖC) kullanılmaktadır (Akalan ve Demirkan, 2013). NAÖC; fotoğraf, mikroskop görüntüsü ve MR görüntü kesiti gibi görüntüler üzerinde kolay kullanılabilen bir cetveldir (Özcan, 2017).

NAÖC, eşit aralıklarla ayrılmış noktalardan oluşan ve sistematik noktaların birbiri üzerine dizilmiş şeklidir. Bu şekilde tasarlanmış NAÖC her bir 'artı (+)' işaretinin orta noktası cetvel üzerindeki bir noktanın varlığını temsil eder. Buradaki nokta ise dört nokta arasında kalmış olan 'bir birim cetvel alanı'nı (P(a)) temsil eder. P(a) alanı hesaplanmak istenen bir kesit görüntüsü üzerine rastgele bırakıldığında, kesitteki izdüşümü üzerine denk gelen noktaların sayısı bu izdüşümün kesitte temsil ettiği alan ile doğru orantılı olacaktır. Hesaplanmak istenen yapının izdüşümünün sınırları içine düşen nokta sayısının toplamı ($\sum P_i$), P(a) ile çarpılırsa

kesitteki izdüşümün toplam alanı (A_i) hesaplanmış olur (Şekil 2.1.). (Akalan ve Demirkan; 2013 Özcan, 2017).



Şekil 2.1. Yüzey alanı hesaplamada kullanılan NAÖC.

$$A_i = \sum P_i \times P(a) \text{ (Akalan ve Demirkan, 2013).}$$

$$V = t \times \left[\frac{SU \times d}{SL} \right]^2 \times \sum P$$

Bu formülde; V; hacim, t; kesit kalınlığı, d; NAÖC'de iki nokta arası mesafe, SU; skala ünitesi, SL; skala uzunluğu, $\sum P$; tüm kesitlerde hesaplanan nokta sayılarının toplamını ifade eder (Özcan, 2017).

Dilimleme yöntemi kullanılarak yapılan çalışmaların postmortem çalışmalar olma zorunluluğu taşınmasına rağmen radyolojik görüntüleme yöntemi kullanılarak bu durum aşılmaktadır. Radyolojik görüntüleme sistemleri ile birbirine paralel olarak alınan görüntülerde, hacim hesaplamalarında kullanılmak için geliştirilmiş bilgisayar programları yardımıyla hata payını en aza indirerek hacim hesaplaması yapılabilir (Gundersen ve ark., 1988; Odacı ve ark., 2005).

Hata Katsayısının (CE) Hesaplanması

Stereolojik yöntemlerin morfolometrik çalışmalarda tercih edilmesinin sebeplerinden birisi de öngörülen hata katsayısı ile çalışılabilmesidir. Cavalieri prensibinde hata katsayısı hesaplanırken, kesit sayısının ve kesitler üzerindeki sayılan nokta sayısının yeterli olup olmadığı bulunur. Hedeflenen hata katsayısı elde edilirse çalışmaya devam edilir fakat öngörülenden farklı hata katsayısı elde edilirse kesit sayısı ve nokta sıklığının yeterliliği değiştirildikten sonra hesaplamaya devam edilir. Burada yapılan işlem üç aşamada gerçekleşmektedir (Keser, 2011; Özcan, 2017; Taman, 2011).

Karmaşıklık (Noise) Değerinin Bulunması

Karmaşıklık değerinin bulunması için kullanılan formül:

$$Noise = 0.0724 \times (b/\sqrt{a}) \times \sqrt{n \times \sum P}$$

Formülde; n; kesit sayısı, a; hesaplanacak yapının yüzey alanı, b; yapının kenar uzunluğu, $\sum P$; tüm kesitlerde sayılan toplam nokta sayısı, 0,0724 sayısı; kesit sayısı hesaplamasında kullanılan istatistiksel sabit, b/\sqrt{a} ; kesit görüntülerinden ortaya çıkan izdüşüm şeklinin sınırlarının karmaşıklık ölçüsünü göstermektedir (Odacı ve ark., 2005; Özcan, 2017).

Toplam Alan Değişkenliği (Varyansı, $Var_{SRÖ}$)

Cavalieri prensibi kullanılarak yapılan hesaplamalarda kullanılan görüntü sayısının yeterliliği aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır (Keser, 2011; Özcan, 2017; Özçelik ve ark., 2011; Taman, 2011).

$$Var_{SRÖ} \left(\sum_{i=1}^n a \right) = \left[\left(3 \times \left(\sum P_i^2 - Noise \right) \right) - \left(4 \times \left(\sum P_i \times P_{i+1} \right) \right) + \left(\sum P_i \times P_{i+2} \right) \right] / 12$$

Formülde; n; kesit sayısı, $\sum P_i^2$; i numaralı kesitte sayılan nokta sayılarının karelerinin toplamı, $\sum (P_i \times P_{i+1})$; i numaralı kesitte sayılan nokta sayısının kendisinden sonraki kesitte sayılan nokta sayısı ile çarpımlarının toplamını, $\sum (P_i \times P_{i+2})$; i numaralı kesitte sayılan nokta sayılarının kendilerinden iki kesit sonra gelen kesitte sayılan nokta sayılarının çarpımlarının toplamını ifade etmektedir (Odacı ve ark., 2005; Özcan, 2017).

Toplam Nokta Sayısının ($\sum P$) Toplam Değişkenliği (Varyansı)

Hata katsayısı hesaplanırken kullanılan üçüncü aşamadır. İlk iki hesaplamalardaki sonuçlar toplanarak toplam varyans değerinin sonucuna ulaşılır (Odacı ve ark., 2005; Özcan, 2017).

$$\text{Toplam Varyans} = \text{Noise} + \text{Var}_{SRÖ}$$

Toplam varyans hesaplandıktan sonra;

$$CE \left(\sum P \right) = \frac{\sqrt{\text{Toplam Varyans}}}{\sum P}$$

formülü ile hata katsayısı hesaplanmaktadır.

Planimetri Yöntemi

Planimetri, ölçümü yapılmak istenen yapının iz düşüm alanı ve uzunluğu gibi değişkenleri yarı otomatik, tam otomatik program ya da materyaller ile sınırları çizilerek yapılan hacim hesaplama yöntemine denir. Planimetrik hesaplamalarda kullanılan birçok bilgisayar programı ücretsiz olarak elde edilebilmektedir (Özcan, 2017).

Planimetri Yöntemi ile Hacim Hesaplaması

Planimetri yöntemi ile hacim ölçümü yapılırken ölçümü yapılacak yapının kesit kalınlıkları (t) ve her bir kesitin yüzey alanı ($a_1+a_2+\dots+a_n=\sum A$) çarpılarak sonuç elde edilir (Özcan, 2017).

$$V = t \times \sum A$$

Bu formülde; V; ölçümü yapılan yapının hacmi, t; kesit kalınlıklarını, $\sum A$; yüzey alanları toplamını ifade eder (Özcan, 2017).

Cavalieri ve Planimetri yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda iki yöntemin de kullanılarak hacim hesaplamasının yapılması sonucunda anlamlı bir fark elde edilmediği bildirilmiştir ancak etkinlik prensibi bakımından daha kısa sürede ölçme işlemi yapmak adına Cavalieri prensibinin daha kullanışlı olduğu ifade edilmiştir (Keser, 2011; Özcan, 2017).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olan çalışmamızda yapılan ölçümler için gerekli olan MR görüntülerinin kullanımını hakkında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.04.2018 tarihinde 2018/87 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmamızda, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine Aralık 2016 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran ve AH tanısı almış 25 hasta (20 kadın, 5 erkek) ve gönüllü katılımcı olan 10 sağlıklı (8 kadın, 2 erkek) bireye ait T2 ağırlıklı beyin MR görüntüleri kullanıldı. Bu görüntüler üzerinde sağ ve sol beyin hemisferleri, ventriculus lateralis, ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacimlerinin ölçümleri yapıldı.

Çalışmamızdaki tüm bireylere mini mental test (MMT) uygulandı. MMT, nöropsikiyatrik muayenelerde bilişsel düzeyin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu testte klinik sendromların ayrılması için birçok soru bulunmaktadır ve 30 dakika süre verilerek hastaların testi tamamlaması beklenir (Gülgen ve ark., 2002). MMT'de otuz soru bulunmaktadır ve her doğru cevap 1 puan değerindedir. Çalışmamızda uygulanan MMT sonucunda ise hasta grubundaki bireyler $20,28 \pm 7,45$ puan değerinde puan alırken kontrol grubundaki bireyler $29,50 \pm 0,52$ puan aldılar.

Hasta grubunun çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

- Bireyin AH tanısı almış olması,
- MMT puanının 27'den düşük olması,
- Bellek ile ilgili bozukluklara neden olabilecek psikiyatrik durumların dışlanmış olması,
- Bilişsel aktiviteyi etkileyebilecek eş zamanlı diğer metabolik hastalıkların olmaması,
- Görsel-mekansal bozukluklar ve kognisyonda belirgin değişikliklerin gözlenmesi.

MR Protokolü

Çalışmamızda kullanılan MR görüntü çekimleri 1,5 Tesla ünitesinde (Philips, Ingenia, 2013) yapıldı. T2 ağırlıklı multipolar turbo spin eko sekansında Voxel boyutu: 1x1x1 mm, kesit kalınlığı: 0,8 – 1,1 mm, GAP:0 mm ECho time (TE): 3,4 ms, FoV: 250 x 250, Matriks: 228x228, Repetition time (TR): 7,0 ms olan koronal planda bulunan görüntüler alındı.

Hacim Hesaplama Yöntemleri

Çalışma gruplarında toplam beyin, ventriculus lateralis, ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacimlerinin hesaplanmasında stereolojik yöntemlerden Cavalieri (Nokta Sayım Yöntemi) ve Planimetri yöntemleri kullanıldı.

3.1. Cavalieri Yöntemi

Tüm bireylere ait toplam beyin hacmi, ventriculus lateralis, ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacimlerinin hesaplanmasında sınırların net olarak belirlenebilmesi için 'İnsan Kesitsel Anatomi Atlası' (Ellis ve ark., 2007), 'Kafa ve Beyin Anatomisinin Radyolojik Atlası' kullanıldı (Gallucci ve ark., 2007).

Tüm bireylerde rastgele sıralı örneklem kuralı uygulandı. MR görüntü kesitlerinin kalınlığı tüm bireyler arasında farklı olmakla birlikte 0,8 mm – 1 mm arasında değişmekteydi. Toplam beyin hacmi ölçülürken, $\frac{1}{4}$ oranında örneklem

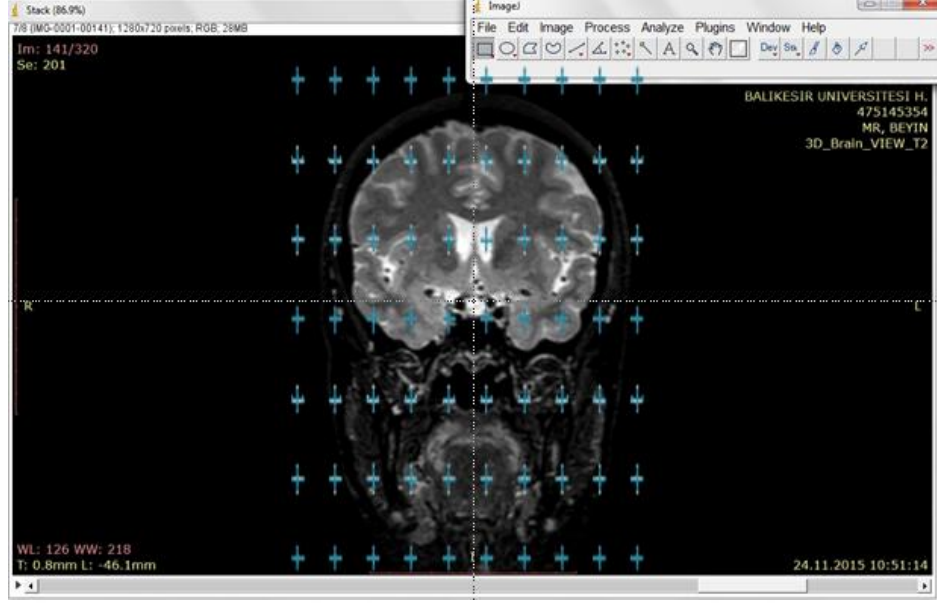
yapılarak 120 MR görüntü kesiti 40 kesite indirildi. Ventriculus lateralis ölçümlerinde ise 1/3 oranında yapılan örneklem ile 60 MR görüntü kesiti sayısı 20'ye indirildi. Ventriculus tertius ve ventriculus quartus için herhangi bir örneklem yapılmadı. Söz konusu bölgelere ait tüm kesitler ölçüme dahil edildi.

NAÖC, ölçümü yapılacak bölgeye göre seçildi. Toplam beyin hacim hesaplaması yapılırken iki nokta arası 1,2 cm olan, ventriculus lateralis hacim hesaplaması yapılırken ise iki nokta arası 0,6 cm aralığında olan NAÖC kullanıldı. Ventriculus tertius ve quartus için ise 0,3 cm'lik NAÖC kullanıldı.

3.1.1. Cavalieri Yöntemi ile Toplam Beyin Hacmi Hesaplanması

Çalışmamızda toplam beyin hacmi için sağ ve sol hemisferler bilateral olarak ölçülmüş ve elde edilen değerler toplanmıştır. Hemisferlerin ölçümü yapılırken, alt sınır olarak diencephalon'u mesencephalon'dan ayıran hat belirlendi. Toplam intrakranial hacim hesaplaması yapılmadığı için cerebellum hesaplama dışında bırakıldı (Mackay ve ark., 1998).

MR görüntüleri üzerine NAÖC rastgele atıldı ve bu işlem her kesit için tekrar yapıldı. Ölçümü yapılan oluşum üzerine düşen nokta sayısı kaydedildi. Nokta sayımı yapılırken, NAÖC'deki (+) işaretinin sadece sol alt köşesi sürekli nokta olarak kullanılarak sayım tarafsızlığı önlendi (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. MR görüntü kesiti üzerine atılan NAÖC.

3.1.2. Cavalieri Yöntemi ile Ventrikül Hacmi Hesaplanması

Cavalieri yöntemi ile ventriculus lateralis'lerin hacim hesaplaması, sağ ve sol ventriculus lateralis'lerin hacimlerinin bilateral olarak hesaplanması ve sonuçların toplanması ile yapıldı. Ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacimlerinin hesaplanmasında ise rastgele sıralı örnekleme yapılmadan tüm görüntülerde ölçümler yapıldı.

NAÖC ile nokta sayımı gerçekleştirildikten sonra Şekil 3.2.'deki formül kullanılarak hacim hesaplaması gerçekleştirildi.

$$V = t x \left[\frac{SU \times d}{SL} \right]^2 x \sum P$$

Şekil 3.2. NAÖC kullanılarak hacim hesaplama formülü.

Formülde; V; hacim, t: kesit kalınlığı, SU; kullanılan skalanın birimi, SL; görüntüde kullanılan skalanın cetvel ile ölçülen uzunluğu, d; NAÖC'deki iki nokta arasındaki mesafe, $\sum P$; ölçülmekte olan alanın tüm kesitlerdeki toplam nokta sayısını ifade eder.

Formül kullanımı ile ilgili örnek; ventriculus tertius hacmi; t değeri 0,09 cm, Su değeri 10 cm, SL değeri 8,4 cm, d değeri 0,3 cm ve $\sum P$ değeri 305 olan bir bireyde yukarıda belirtilen formül ile yapılan hacim hesaplaması sonucu $3,50 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 3.3.).

$$V = t \times \left[\frac{SU \times d}{SL} \right]^2 \times \sum P$$

$$V = 0,09 \times \left[\frac{10 \times 0,3}{8,4} \right]^2 \times \sum 305$$

$$V = 0,09 \times [0,3571]^2 \times \sum 305$$

$$V = 0,09 \times 0,1225 \times \sum 305$$

$$V = 0,00099 \times \sum 305$$

$$V = 3,5 \text{ cm}^3$$

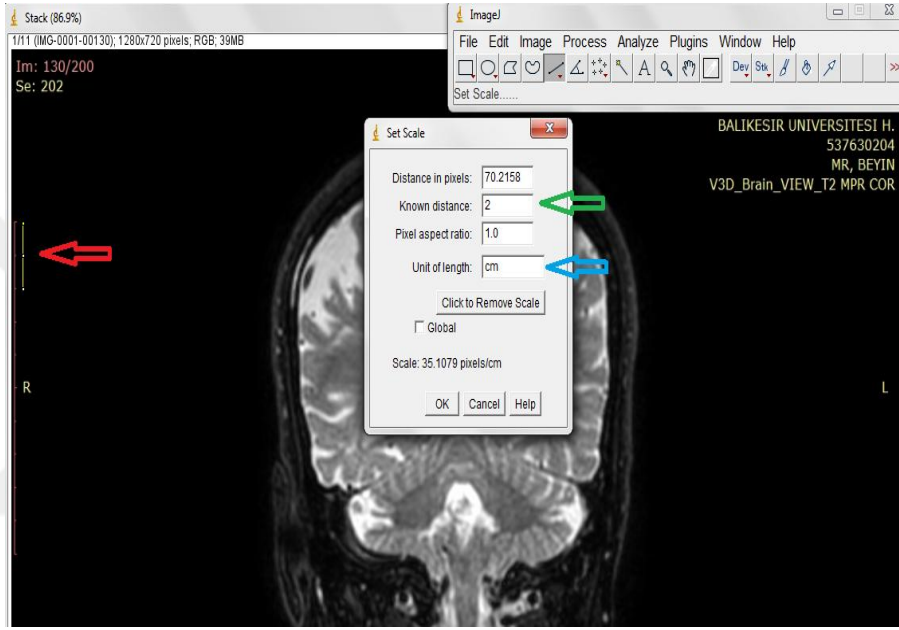
Şekil 3.3. Cavalieri yöntemi kullanılarak ventriculus tertius'un hacim hesaplaması.

3.2. Planimetri Yöntemi ile Hacim Hesaplanması

Planimetri yöntemi ile yapılan hacim hesaplamaları, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından geliştirilmiş, herhangi bir işletim sisteminde çalışabilen ImageJ® Version1.47v adlı program (<http://imagej.nih.gov/ij/download.html>) ile yapıldı (Abramoff ve ark., 2004).

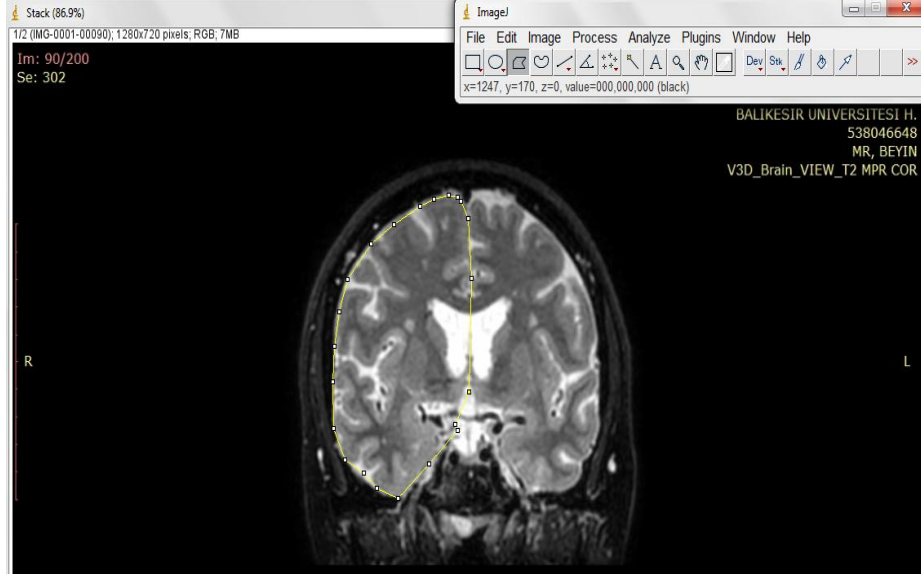
DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatındaki beyin MR görüntülerinin koronal kesitleri, ücretsiz olarak elde edilen RadiAnt DICOM Viewer isimli görüntüleme programı aracılığı ile açıldı (RadiAnt DICOM Viewer User Manual). Program ile açılan tüm görüntüler, yeni bir klasör oluşturulup JPEG (Joint Photographic Experts Group) formatında dışa aktarıldı. Planimetri yöntemi kullanılarak yapılan hacim hesaplamalarında, çalışmaya dahil edilen tüm

bireylere ait daha önceden JPEG formatına dönüştürülmüş T2 ağırlıklı koronal plandaki MR kesit görüntüleri Image J programına aktarıldı. Image J programında birleştirilen görüntüler %86,9 oranında büyütülüp, kesitlerdeki büyümenin istatistik açıdan herhangi bir hesap hatasına sebep olmaması için kalibre edildi. Kalibrasyon işlemi yapılırken MR görüntü kesitinde bulunan cetvelde iki birimlik mesafe işaretlenip ‘Analyze’ sekmesinde bulunan ‘Set Scala’ tıklanıp ‘Known distance’ alanına ‘2’, ‘Unit of length’ alanına ise ‘cm’ yazıldı (Şekil 5.).



Şekil 3.4. Image J programında kalibrasyon işleminin ikinci aşaması.

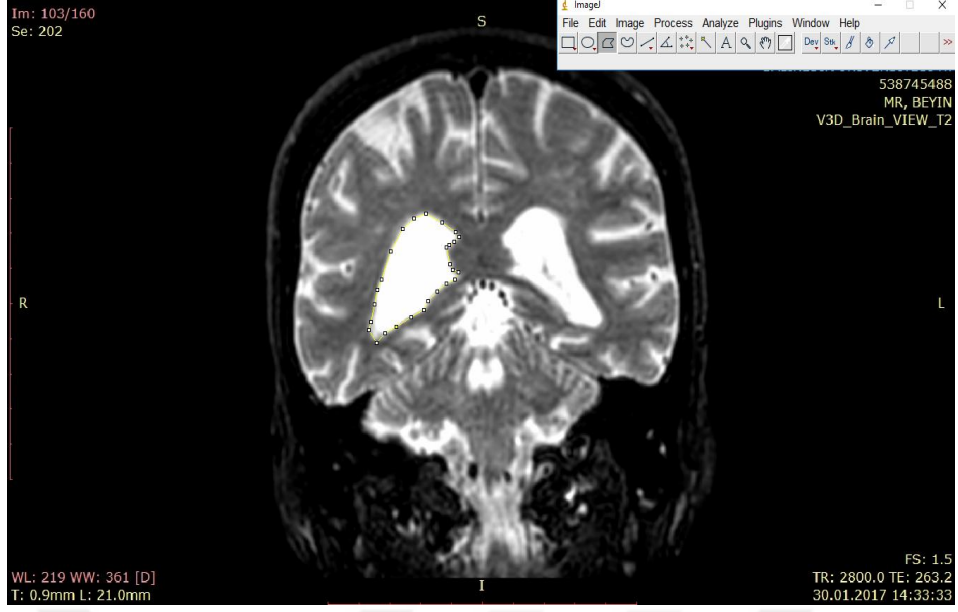
Planimetri yöntemi ile ölçüm yapılırken, Image J program menüsünden ‘Polygon Selections’ tıklanıp fare yardımı ile elle sağ ve sol beyin hemisfer sınırları şekil 3.5. ve şekil 3.6.; sağ ve sol ventriculus lateralis sınırları şekil 3.7. ve şekil 3.8.; ventriculus tertius sınırı şekil 3.9.; ventriculus quartus sınırı ise şekil 3.10.’daki gibi çizilerek ölçüm yapıldı.



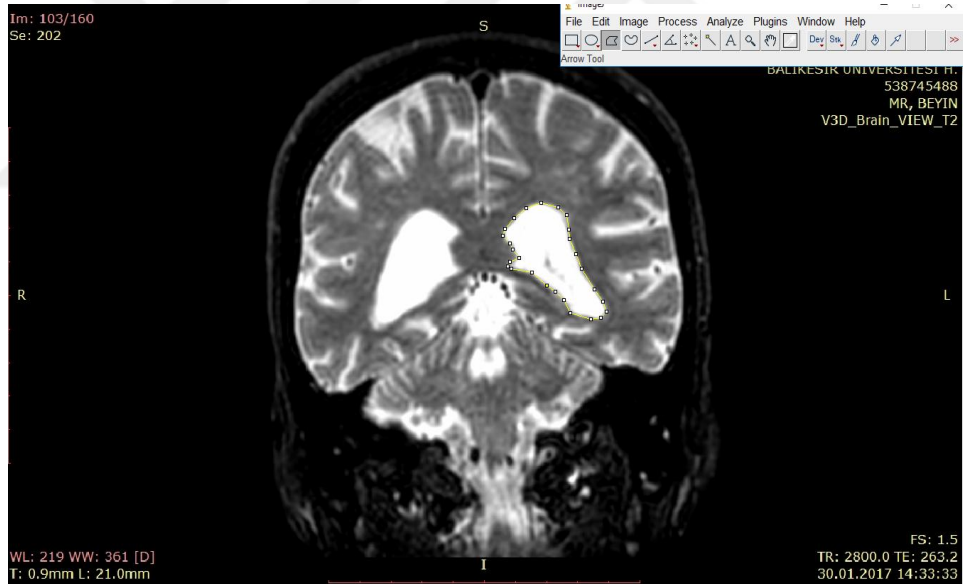
Şekil 3.5. Planimetri yöntemine göre sağ beyin hemisferinin sınırlarının çizilmesi.



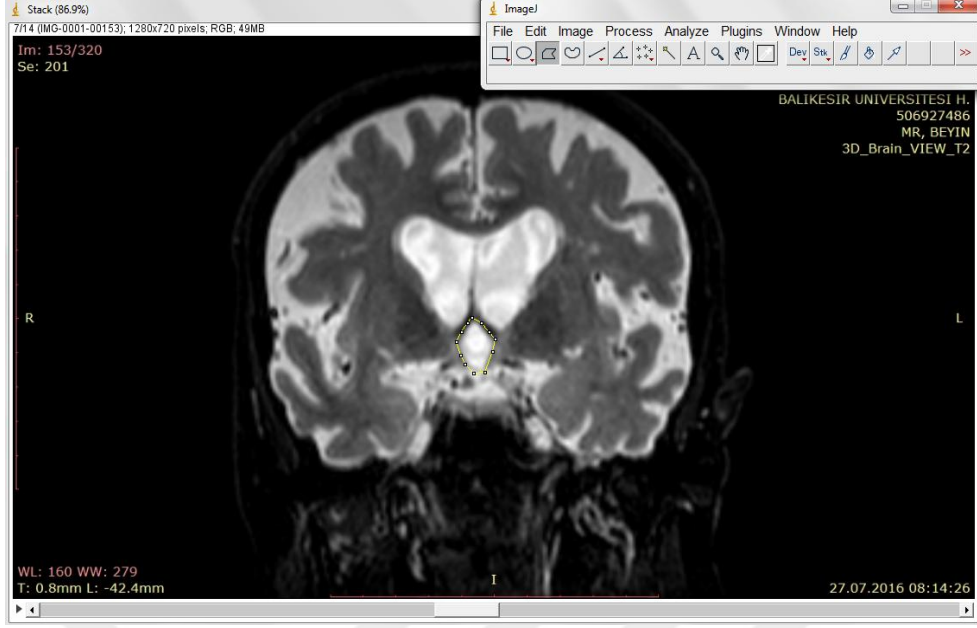
Şekil 3.6. Planimetri yöntemine göre sol beyin hemisferinin sınırlarının çizilmesi.



Şekil 3.7. Planimetri yöntemine göre sağ ventriculus lateralis sınırlarının çizilmesi.



Şekil 3.8. Planimetri yöntemine göre sol ventriculus lateralis sınırlarının çizilmesi.



Şekil 3.9. Planimetri yöntemine göre ventriculus tertius sınırlarının çizilmesi.



Şekil 3.10. Planimetri yöntemine göre ventriculus quartus sınırlarının çizilmesi.

Ölçümü yapılacak yapının sınırları manuel olarak çizilerek öncelikle ilgilenilen yapıya ait her bir kesitin yüzey alanı hesaplandı. Daha sonra elde edilen veriler Microsoft Office Excel programına kaydedilip Planimetrik hacim hesabında kullanılan formül ile beyin ve ventriküllerin hacmi hesaplandı (Şekil 3.11.).

$$V = tx \sum A$$

Şekil 3.11. Planimetri yöntemi ile hacim hesaplama formülü (Şahin ve ark., 2007).

Formülde; t ile kesit kalınlığı, her bir kesitin yüzey alanları ise $(a_1+a_2+\dots+a_n=\sum A)$ ile ifade edilir.

Kontrol veya hasta grubundan bir bireyde ölçülmek istenen yapının hacmi; tüm kesitlerde ölçülen yüzey alanlarının 'cm²' cinsinden toplanması, 'cm' birimli kesit kalınlığı ile çarpılması sonucu 'cm³' olarak hesaplanmıştır.

Bileşen Hacim Oranı Hesaplanması

Tüm bireyler için; sağ ve sol beyin hemisferleri, sağ ve sol ventriculus lateralis'ler, ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacimleri Cavalieri ve Planimetri yöntemleri kullanılarak hesaplandı ve bu bölgelerin hacim oranı hesaplamaları şekil 3.12'deki formüle göre yapıldı.

$$V_V(Y, ref) = \frac{P(Y)}{P(ref)} = \frac{\sum P_Y \text{ ReferansuzaydaYbileşenin hacmi}}{\sum P_{ref} \text{ Referansuzayın hacmi}}$$

Şekil 3.12. Bileşen hacim oranı hesaplama formülü (Özcan, 2017).

Formülde ifade edilen referans uzayın hacmi sağ ve sol beyin hemisferlerinin toplam hacmi alınırken, ventriculus lateralis'ler, ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacmi ise referans bileşenin hacmi olarak alındı. Sonuç olarak toplam ventriculus lateralis, toplam ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacminin

toplam beyin hacmine oranı hesaplandı. Hesaplanan bu oran % olarak ifade edilerek 0 ile 1 arasında bir değer bulundu.

Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Tüm hacimsel veriler, ortalama \pm standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Yöntemlerin karşılaştırılmasında Bland-Altman Testi kullanıldı (Altman ve Bland 1983, Bland ve Altman 1986). Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı ve grupların karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Analizler, NCSS (Number Cruncher Statistical System) sürüm 11 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız, 25 hasta ve 10 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylere MMT uygulandı. Hasta grubunda MMT ortalaması $20,28 \pm 7,45$ iken kontrol grubunda $29,50 \pm 0,52$ olarak tespit edildi.

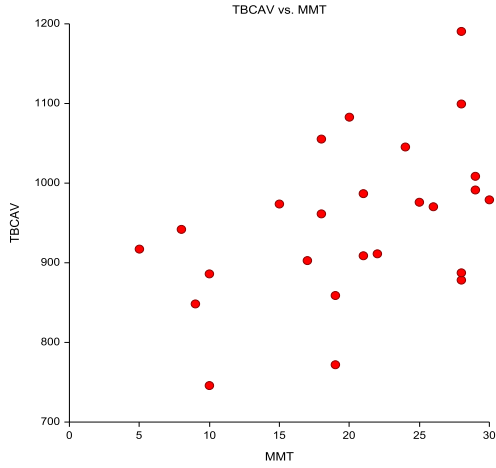
Parametreler	Hasta	Kontrol
Yaş	68 ± 8	66 ± 7
MMT	$20,28 \pm 7,45$	$29,50 \pm 0,52$
Cinsiyet	25 (20/5)	10 (8/2)

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik veriler.

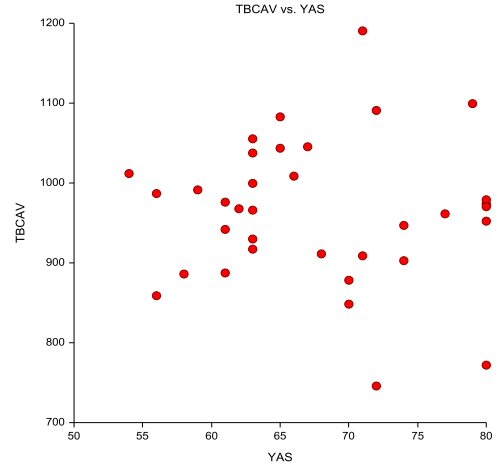
4.1. Korelasyon Analizleri ile Elde Edilen Bulgular

Toplam Beyin Hacminin Yaş ve MMT Puanı ile Korelasyonu

Cavalieri yöntemine göre yapılan ölçümlerde; toplam beyin hacmi ile MMT arasında pozitif korelasyon gözlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.2.; Tablo 4.3.). Yaş ile toplam beyin hacmi arasında ise negatif korelasyon olduğu, yaş arttıkça toplam beyin hacminde azalma olduğu gözlense de bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı (Şekil 4.2.; Tablo 4.3.).



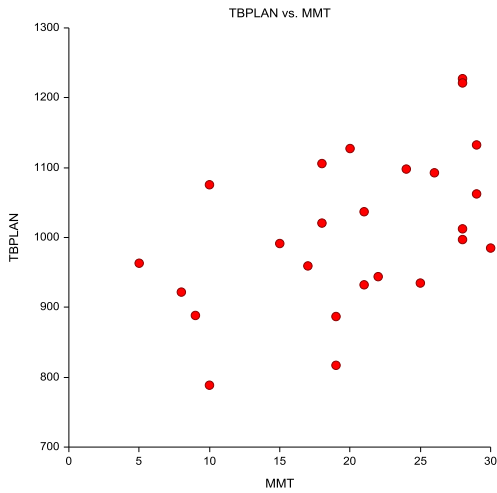
Şekil 4.1. Cavalieri yöntemi ile ölçülen toplam beyin hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



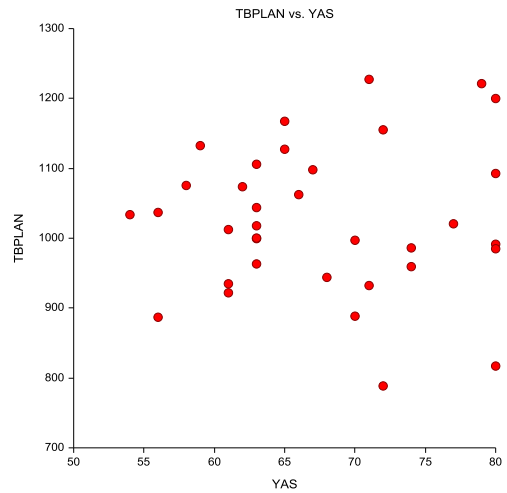
Şekil 4.2. Cavalieri yöntemi ile ölçülen toplam beyin hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

TBCAV: Cavalieri Yöntemi ile hesaplanan toplam beyin hacmi.

Planimetri yöntemine göre yapılan ölçümlerde toplam beyin hacmi ile MMT arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.3.; Tablo 4.2.). Yaş ile toplam beyin hacmi arasında ise negatif korelasyon olduğu fakat bunun istatistiksel yönden bir anlam ifade etmediği tespit edildi (Şekil 4.4.; Tablo 4.3.).



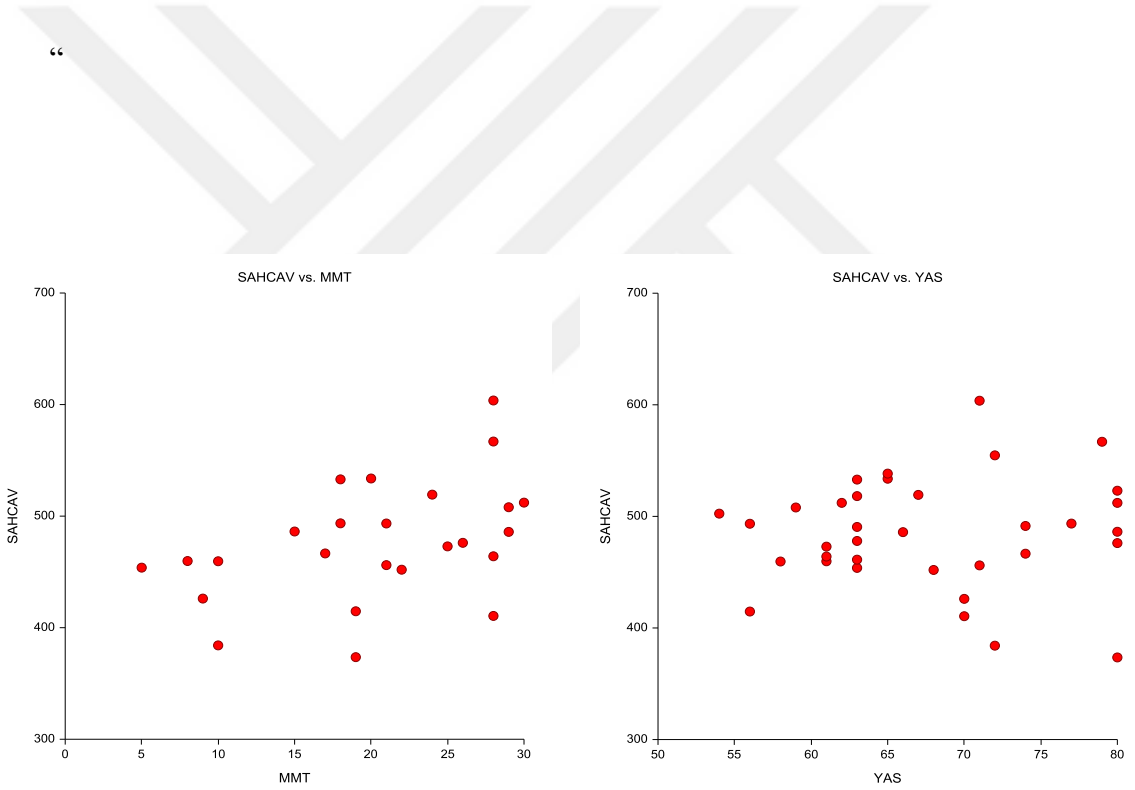
Şekil 4.3. Planimetri yöntemi ile ölçülen toplam beyin hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



Şekil 4.4. Planimetri yöntemi ile ölçülen toplam beyin hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

Sağ Beyin Hemisfer Hacminin Yaş ve MMT Puanı ile Korelasyonu

Cavalieri yöntemi ile yapılan sağ beyin hemisfer hacmi ile MMT arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.5.; Tablo 4.2.). Yaş ile ilişki hesaplandığında ise negatif korelasyon olduğu tespit edildi fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.6.; Tablo 4.3.).



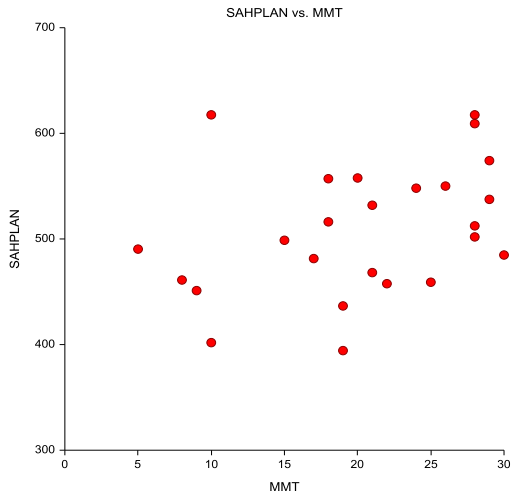
Şekil 4.5. Cavalieri yöntemi ile ölçülen sağ beyin hemisfer hacminin MMT ile korelasyon grafiği.

Şekil 4.6. Cavalieri yöntemi ile ölçülen sağ beyin hemisfer hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

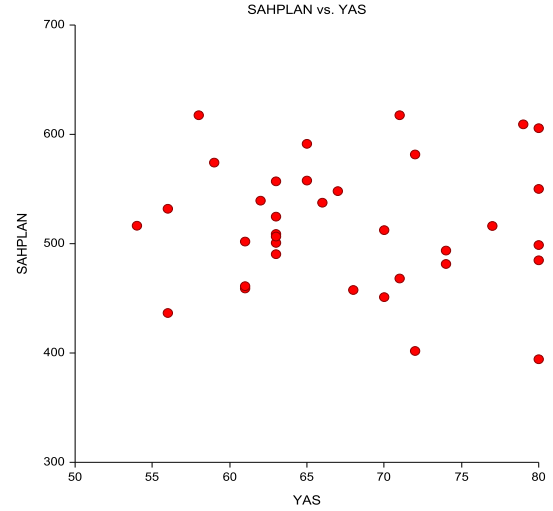
SAHCAV: Cavalieri Yöntemi ile hesaplanan sağ beyin hemisfer hacmi.

Planimetri yöntemi ile yapılan ölçümlerde sağ beyin hemisfer hacim ile MMT arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan

anlamli olmadigi bulundu (Sekil 4.7.; Tablo 4.2.). Yas ile sag beyin hemisfer hacmi arasında ise negatif korelasyon oldugu, yas arttikca sag beyin hemisfer hacminde azalma oldugu gozlense de bu sonuc istatistiksel yonden anlamlı bulunmadı (Sekil 4.8.; Tablo 4.3.).



Şekil 4.7. Planimetri yöntemi ile ölçülen sağ beyin hemisfer hacminin MMT ile korelasyon grafiği.

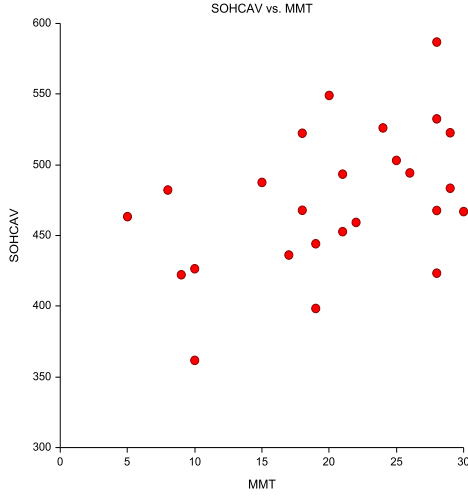


Şekil 4.8. Planimetri yöntemi ile ölçülen sağ beyin hemisfer hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

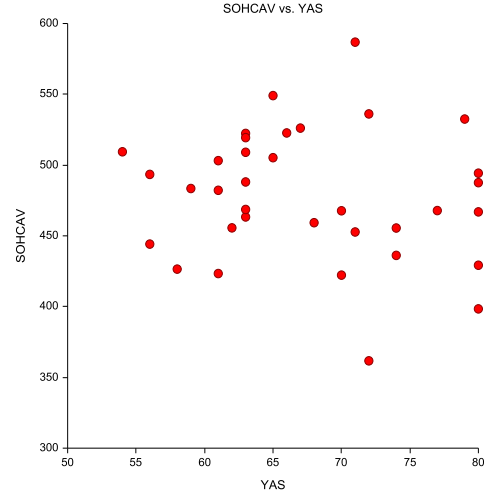
SAHPLAN: Planimetri Yöntemi ile hesaplanan sağ beyin hemisfer hacmi.

Sol Beyin Hemisfer Hacminin yaş ve MMT puanı ile korelasyonu

Cavalieri yöntemine göre yapılan ölçümlerde sol beyin hemisfer hacmi ile MMT arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.9.; Tablo 4.2.). Yas ile sol beyin hemisfer hacmi arasında ise negatif korelasyon olduğu, yas arttikca sol beyin hemisfer hacminde azalma olduğu gozlense de bu sonuc istatistiksel yonden anlamlı bulunmadı (Şekil 4.10.; Tablo 4.3.).



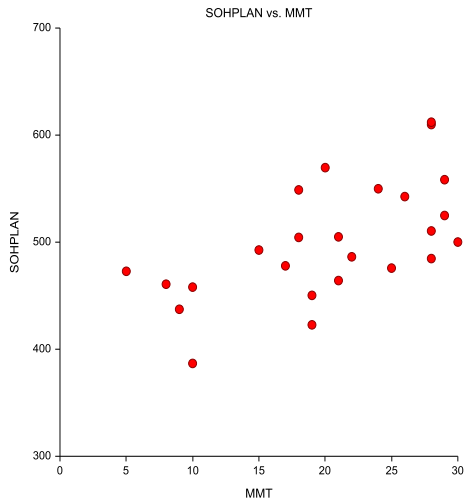
Şekil 4.9. Cavalieri yöntemi ile ölçülen sol beyin hemisfer hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



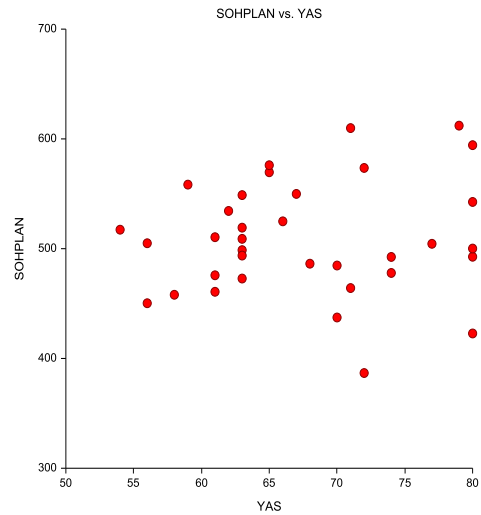
Şekil 4.10. Cavalieri yöntemi ile ölçülen sol beyin hemisfer hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

SOHCAV: Cavalieri Yöntemi ile hesaplanan sol beyin hemisfer hacmi.

Planimetri yöntemine göre yapılan ölçümlerde sol beyin hemisfer hacmi ile MMT arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,01$) (Şekil 4.11.; Tablo 4.2). Yaş ve sol beyin hemisfer hacmi arasında ise negatif korelasyon olduğu, yaş arttıkça sol beyin hemisfer hacminin azaldığı gözlemlense de bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı (Şekil 4.12.; Tablo 4.3.).



Şekil 4.11. Planimetri yöntemi ile ölçülen sol beyin hemisfer hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



Şekil 4.12. Planimetri yöntemi ile ölçülen sol beyin hemisfer hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

SOHPLAN: Planimetri Yöntemi ile Hesaplanan sol beyin hemisfer hacmi.

Tablo 4.2. Beyin ve ventriküllerin hacmi ile MMT skoru arasındaki ilişki

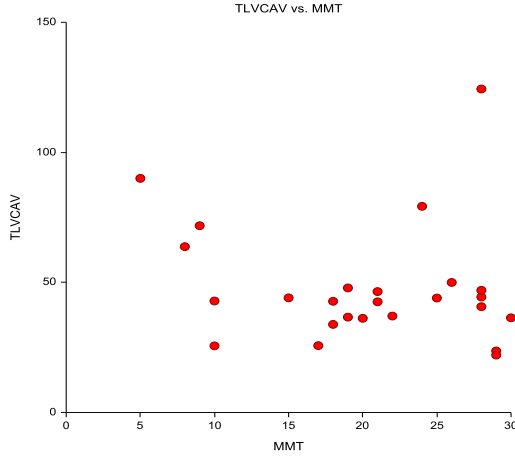
Ölçümler	Cavalieri		Planimetri	
	r	p	r	p
Toplam beyin hacmi (cm ³)	0,46	0,02	0,50	0,01
Sağ hemisfer hacmi (cm ³)	0,43	0,03	0,35	0,07
Sol hemisfer hacmi (cm ³)	0,45	0,02	0,61	0,00
Toplam V. lateralis hacmi (cm ³)	-0,15	0,45	-0,45	0,02
Sağ V. lateralis hacmi (cm ³)	-0,10	0,61	-0,49	0,01
Sol V. lateralis hacmi (cm ³)	-0,19	0,34	-0,40	0,04
V. tertius hacmi (cm ³)	-0,00	0,97	-0,16	0,41
V. quartus hacmi (cm ³)	-0,30	0,13	-0,30	0,13
Toplam V. lateralis / Toplam beyin hacim oranı	-0,30	0,14	-0,56	0,00
Sağ V. lateralis / Sağ beyin hemisfer hacim oranı	-0,26	0,20	-0,56	0,00
Sol V. lateralis / Sol beyin hemisfer hacim oranı	-0,33	0,10	-0,53	0,00
V. tertius / Toplam beyin hacim oranı	-0,21	0,30	-0,29	0,15
V. quartus / Toplam beyin hacim oranı	-0,64	0,00	-0,50	0,01

Tablo 4.3. Cavalieri ve Planimetri yöntemleri ile yaş arasındaki ilişki.

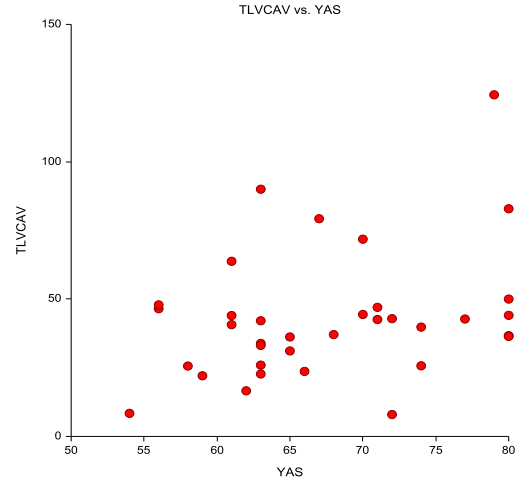
Ölçümler	Cavalieri		Planimetri	
	r	p	r	p
Toplam beyin hacmi (cm ³)	-0,05	0,76	0,03	0,85
Sağ hemisfer hacmi (cm ³)	0,03	0,83	-0,03	0,86
Sol hemisfer hacmi (cm ³)	-0,14	0,41	0,09	0,57
Toplam ventriculus lateralis hacmi (cm ³)	0,32	0,06	0,21	0,21
Sağ ventriculus lateralis hacmi (cm ³)	0,37	0,02	0,25	0,13
Sol ventriculus lateralis hacmi (cm ³)	0,24	0,15	0,17	0,31
Ventriculus tertius hacmi (cm ³)	0,35	0,03	0,50	0,00
Ventriculus quartus hacmi (cm ³)	0,17	0,31	0,21	0,20
Toplam ventriculus lateralis / Toplam beyin hacim oranı	0,32	0,05	0,17	0,30
Sağ ventriculus lateralis / sağ beyin hemisfer hacim oranı	0,36	0,03	0,21	0,21
Sol ventriculus lateralis / sol beyin hemisfer hacim oranı	0,26	0,12	0,13	0,44
Ventriculus tertius / Toplam beyin hacim oranı	0,33	0,04	0,50	0,00
Ventriculus quartus/ Toplam beyin hacim oranı	0,20	0,24	0,13	0,43

Toplam Ventriculus Lateralis Hacminin Yaş ve MMT Puanı ile Korelasyonu

Cavalieri yöntemine göre yapılan ölçümlerde toplam ventriculus lateralis hacmi ile MMT arasında negatif korelasyon olduğu görüldü ve bu ifadenin istatistiksel yönden anlam ifade etmediği tespit edildi (Şekil 4.13.; Tablo 4.2.) Toplam ventriculus lateralis hacmi ile yaş arasında ise pozitif korelasyon olduğu, yaş arttıkça ventriculus lateralis hacminde artma olduğu gözlemlense de bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı (Şekil 4.14.; Tablo 4.3.).



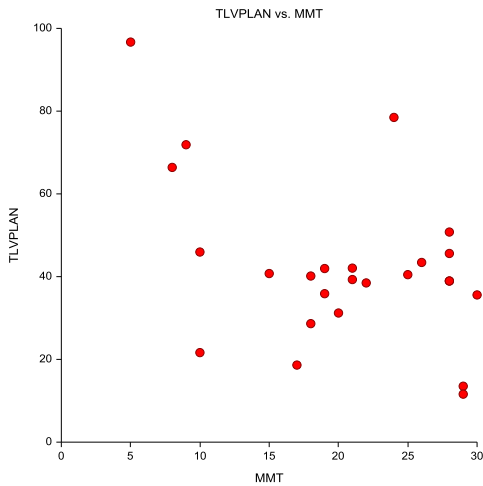
Şekil 4.13. Cavalieri yöntemi ile ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



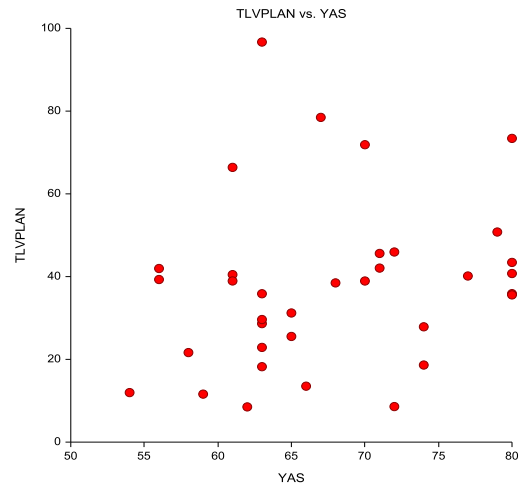
Şekil 4.14. Cavalieri yöntemi ile ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

TLVCAV: Cavalieri Yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacmi.

Planimetri yöntemine göre hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacmi ile MMT arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.15.; Tablo 4.2.). Yaş ile toplam ventriculus lateralis hacmi arasında ise pozitif korelasyon olduğu, yaş arttıkça ventriculus lateralis hacminde de artma olduğu gözlemlense de bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı (Şekil 4.16.; Tablo 4.3.).



Şekil 4.15. Planimetri yöntemi ile ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin MMT ile korelasyon grafiği.

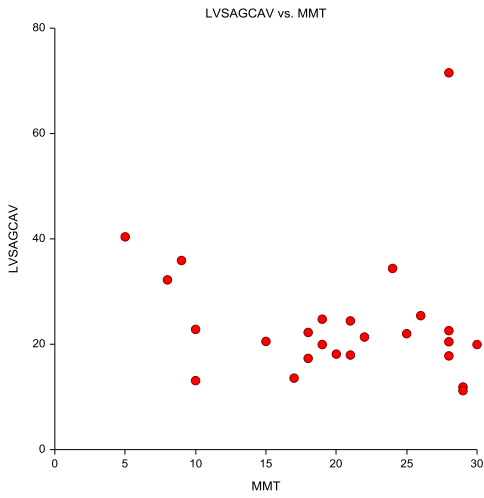


Şekil 4.16. Planimetri yöntemi ile ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

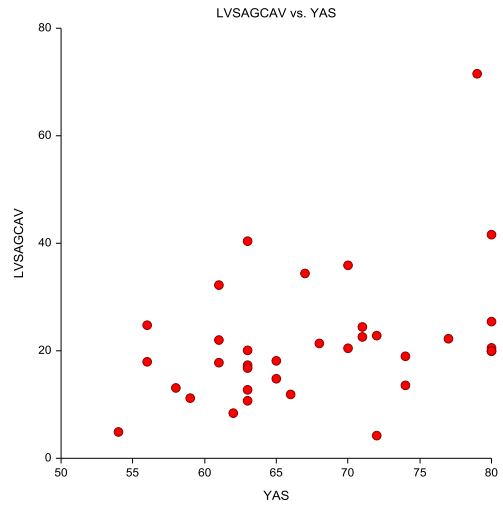
TLVPLAN: Planimetri Yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacmi.

Sağ Ventriculus Lateralis Hacminin Yaş ve MMT Puanı ile Korelasyonu

Cavalieri yöntemine göre yapılan ölçümlerde sağ ventriculus lateralis ile MMT arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Şekil 4.17.; Tablo 4.2.). Yaş ile sağ ventriculus lateralis hacmi arasında ise pozitif korelasyonun olduğu, yaş arttıkça ventriculus lateralis hacminin de arttığı gözlemlendi bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.18.; Tablo 4.3.).



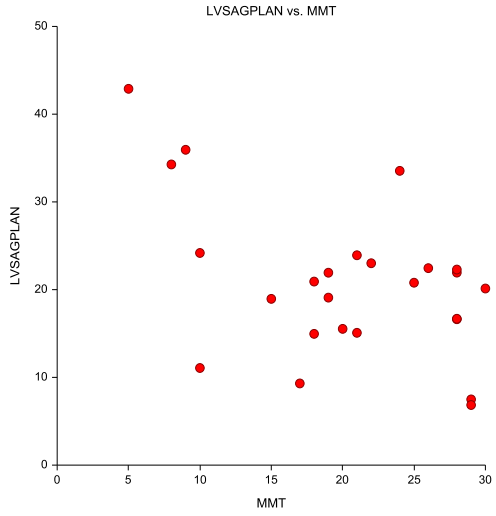
Şekil 4.17. Cavalieri yöntemi ile ölçülen sağ ventriculus lateralis hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



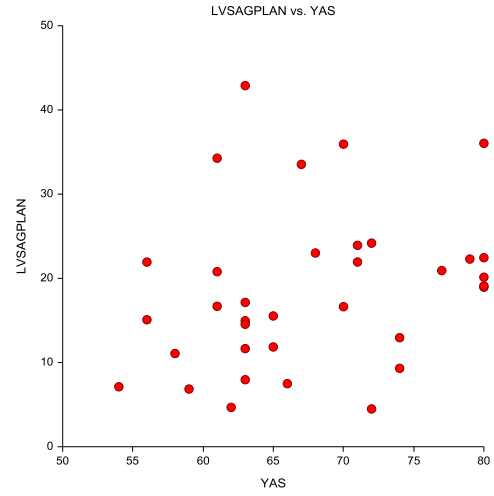
Şekil 4.18. Cavalieri yöntemi ile ölçülen sağ ventriculus lateralis hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

LVSAGCAV: Cavalieri Yöntemi ile hesaplanan sağ ventriculus lateralis hacmi.

Planimetri yöntemine göre yapılan ölçümlerde sağ ventriculus lateralis hacmi ve MMT arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel yönden anlamlı bulundu ($p=0,01$) (Şekil 4.19.; Tablo 4.2.). Yaş ile sağ ventriculus lateralis hacmi arasında ise pozitif korelasyon olduğu, yaş arttıkça sağ ventriculus lateralis hacminde de artma olduğu gözlemlense de bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı (Şekil 4.20.; Tablo 4.3.).



Şekil 4.19. Planimetri yöntemi ile ölçülen sağ ventriculus lateralis hacminin MMT ile korelasyon grafiği.

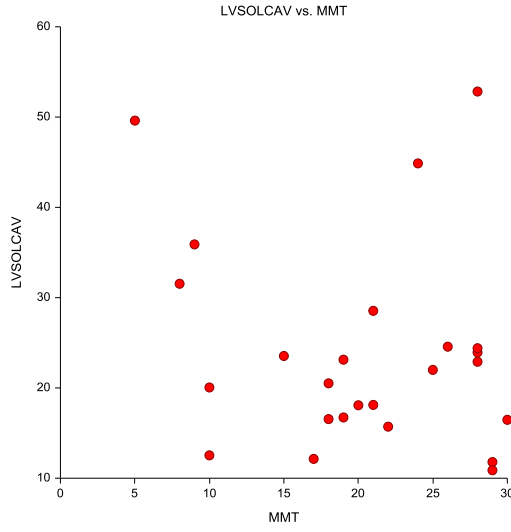


Şekil 4.20. Planimetri yöntemi ile ölçülen sağ ventriculus lateralis hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

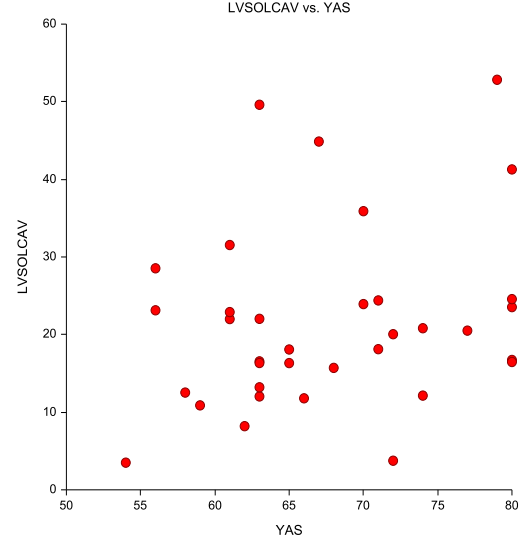
LVSAGPLAN: Planimetri Yöntemi ile hesaplanan sağ ventriculus lateralis hacmi.

Sol Ventriculus Lateralis Hacminin Yaş ve MMT Puanı ile Korelasyonu

Cavalieri yöntemine göre yapılan ölçümlerde sol ventriculus lateralis hacmi ile MMT arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Şekil 4.21.; Tablo 4.2.). Yaş ile sol ventriculus lateralis hacmi arasında ise pozitif korelasyonun olduğu, yaş arttıkça sol ventriculus lateralis hacminde de artma olduğu gözlemlense de bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı (Şekil 4.22.; Tablo 4.3.).



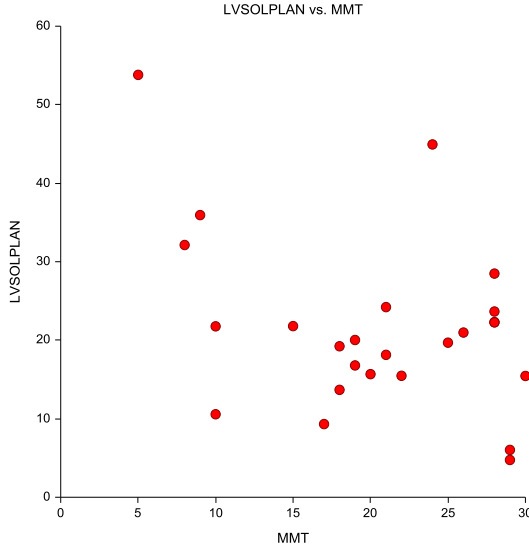
Şekil 4.21. Cavalieri yöntemi ile ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



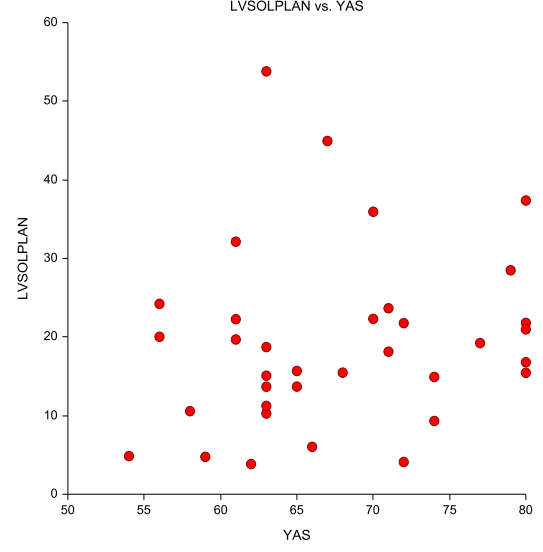
Şekil 4.22. Cavalieri yöntemi ile ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

LVSOLCAV: Cavalieri Yöntemi ile hesaplanan sol ventriculus lateralis hacmi.

Planimetri yöntemine göre yapılan ölçümlerde sol ventriculus lateralis hacmi ile MMT arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ve elde edilen bu değerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.23.; Tablo 4.2.). Yaş ile sol ventriculus lateralis hacmi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4.24.; Tablo 4.3.).



Şekil 4.23. Planimetri yöntemi ile ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin MMT ile korelasyon grafiği.

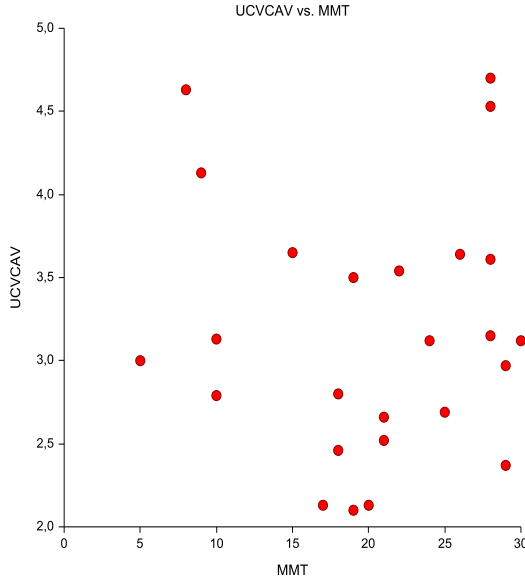


Şekil 4.24. Planimetri yöntemi ile ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

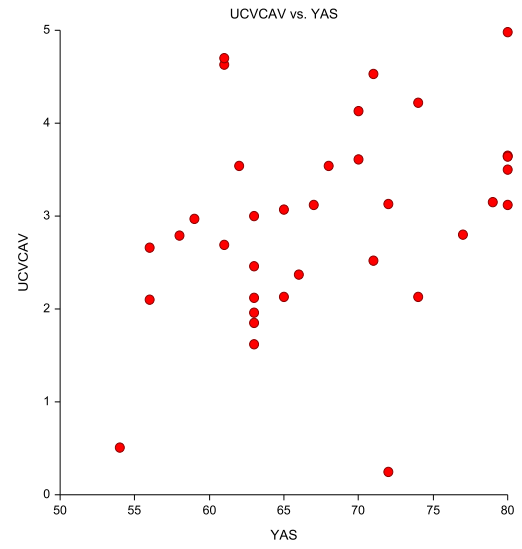
LVSOLPLAN: Planimetri Yöntemi ile hesaplanan sol ventriculus lateralis hacmi.

Ventriculus Tertius Hacminin Yaş ve MMT Puanı ile Korelasyonu

Cavalieri yöntemine göre yapılan ölçümlerde ventriculus tertius hacmi ile MMT arasında negatif korelasyon gözlemlendi ve elde edilen değerler istatistiksel açıdan anlam ifade etmediği tespit edildi (Şekil 4.25.; Tablo 4.2.). Yaş ile ventriculus tertius hacmi arasında ise pozitif korelasyon olduğu, yaş arttıkça ventriculus tertius hacminde artma olduğu gözlemlendi. Bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.26.; Tablo 4.3.).



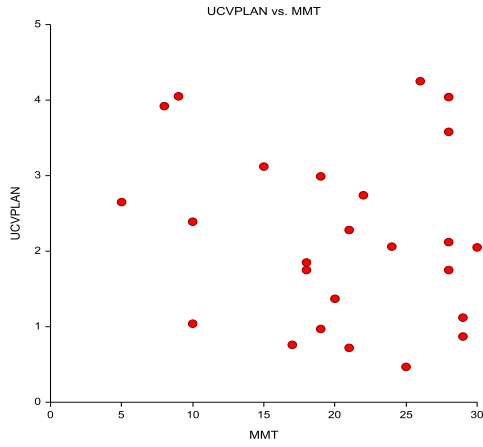
Şekil 4.25. Cavalieri yöntemi ile ölçülen ventriculus tertius hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



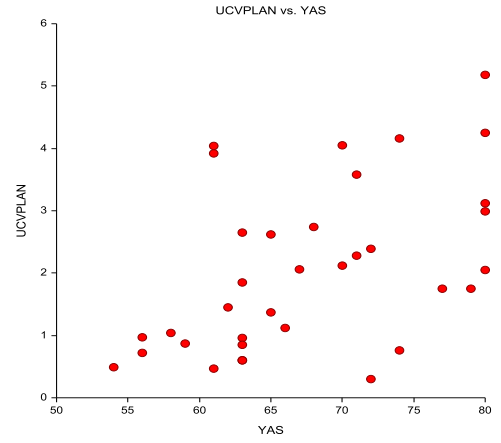
Şekil 4.26. Cavalieri yöntemi ile ölçülen ventriculus tertius hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

UCVCAV: Cavalieri Yöntemi ile hesaplanan ventriculus tertius hacmi.

Planimetri yöntemine göre yapılan ölçümlerde ventriculus tertius hacmi ile MMT arasında negatif korelasyon olduğu görüldü ve elde edilen değerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı sonucuna varıldı (Şekil 4.27.; Tablo 4.2.). Yaş ile ventriculus tertius hacmi arasında ise pozitif korelasyon olduğu, yaş arttıkça ventriculus quartus hacminde de artma olduğu gözlemlendi. Bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu hesaplandı ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.28.; Tablo 4.3).



Şekil 4.27. Planimetri yöntemi ile ölçülen ventriculus tertius hacminin MMT ile korelasyon grafiği.

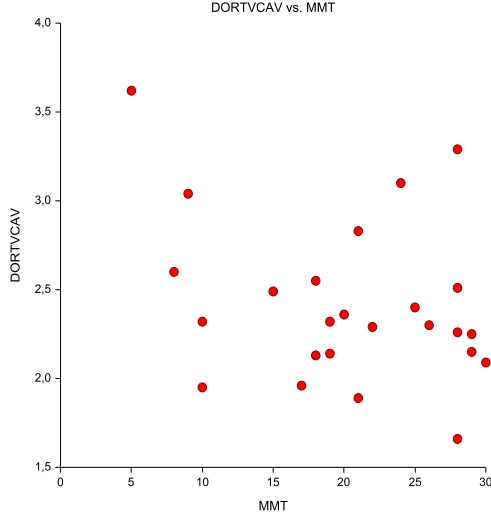


Şekil 4.28. Planimetri yöntemi ile ölçülen ventriculus tertius hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

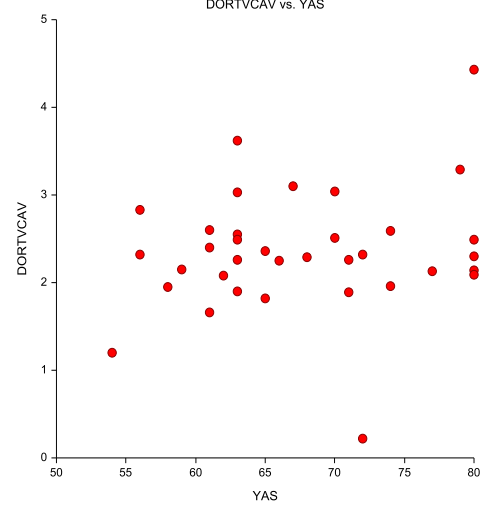
UCVPLAN: Planimetri Yöntemi ile hesaplanan ventriculus tertius hacmi.

Ventriculus Quartus Hacminin Yaş ve MMT Puanı ile Korelasyonu

Cavalieri yöntemine göre yapılan ölçümlerde ventriculus quartus hacmi ile MMT arasında negatif korelasyon gözlemlendi ve elde edilen değer istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (Şekil 4.29.; Tablo 4.2.). Yaş ile ventriculus quartus hacmi arasında ise pozitif korelasyon olduğu, yaş arttıkça ventriculus quartus hacminin de arttığı gözlemlense de bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.30.; Tablo 4.3.).



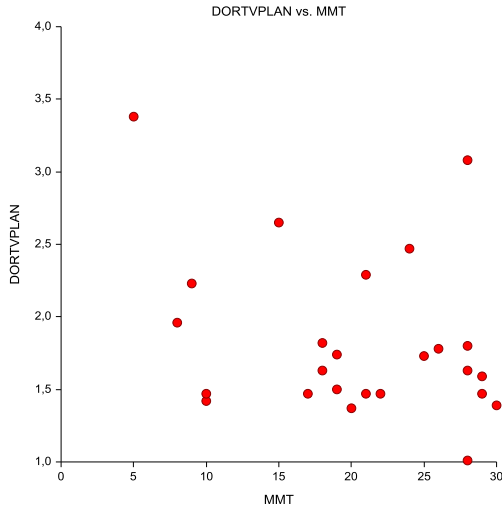
Şekil 4.29. Cavalieri yöntemi ile ölçülen ventriculus quartus hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



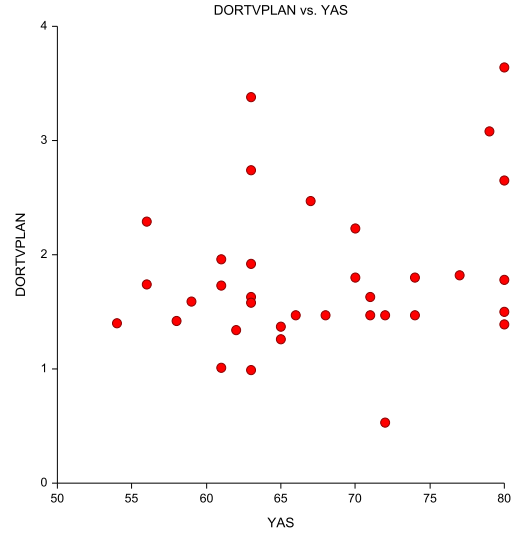
Şekil 4.30. Cavalieri yöntemi ile ölçülen ventriculus quartus hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

DORTVCAV: Cavalieri Yöntemi ile hesaplanan ventriculus quartus hacmi.

Planimetri yöntemine göre yapılan ölçümlerde ventriculus quartus hacmi ve MMT arasında negatif korelasyon olduğu görüldü ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.31.; Tablo 4.2.). Yaş ile ventriculus quartus hacmi arasında ise pozitif korelasyon olduğu, yaş arttıkça ventriculus quartus hacminin azaldığı gözlemlense de bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı (Şekil 4.32.; Tablo 4.3.).



Şekil 4.31. Planimetri yöntemi ile ölçülen ventriculus quartus hacminin MMT ile korelasyon grafiği.



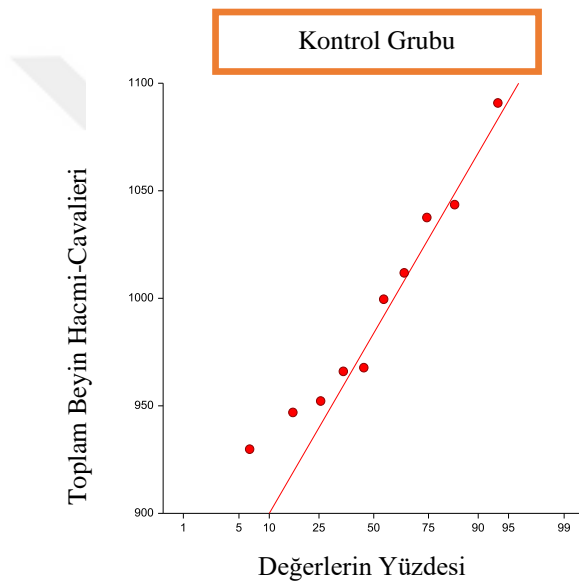
Şekil 4.32. Planimetri yöntemi ile ölçülen ventriculus quartus hacminin yaş ile korelasyon grafiği.

DORTVPLAN: Planimetri yöntemi ile hesaplanan ventriculus quartus hacmi.

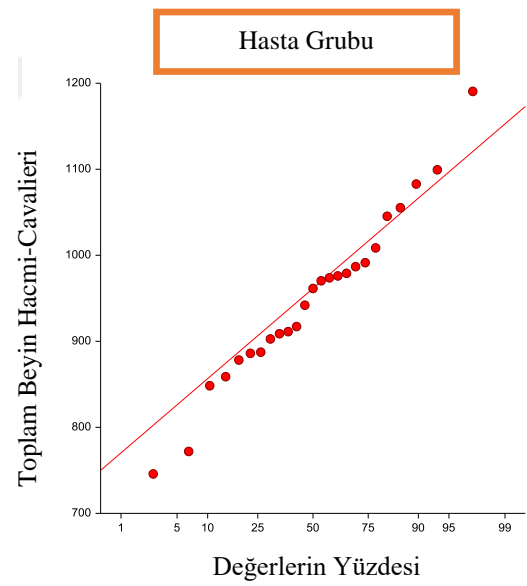
4.2. Beyin ve Beyin Ventriküllerinin Hacmi

Toplam Beyin Hacmi

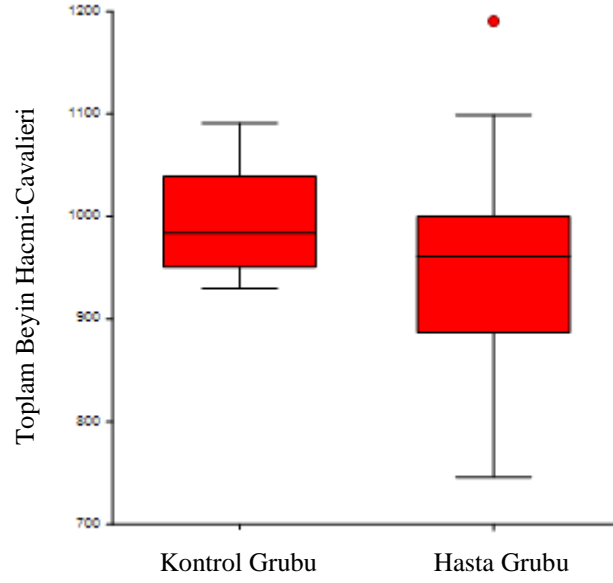
Çalışmamızda, Cavalieri yöntemi ile hesaplanan toplam beyin hacmi, hasta grubunda $951,17 \pm 99,75 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $994,61 \pm 51,22 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Bu verilere göre; Cavalieri yöntemi ile hesaplanan beyin hacminde hasta grubunda %5 oranında küçülme görüldü. Fakat bu küçülme istatistiksel yönden anlam ifade etmedi (Şekil 4.33., 4.34., 4.35.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.33. Kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen toplam beyin hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

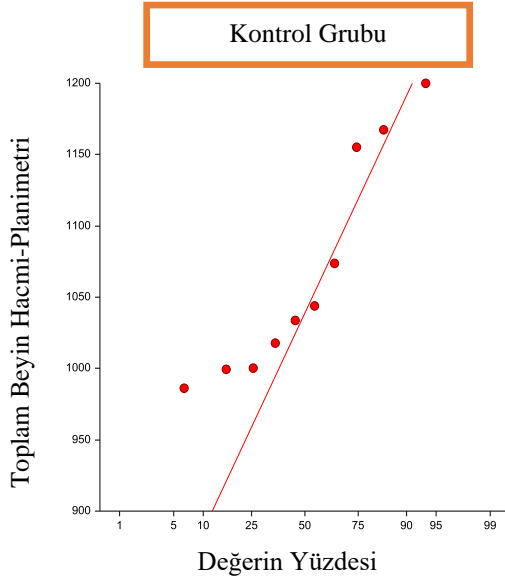


Şekil 4.34. Hasta grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen toplam beyin hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

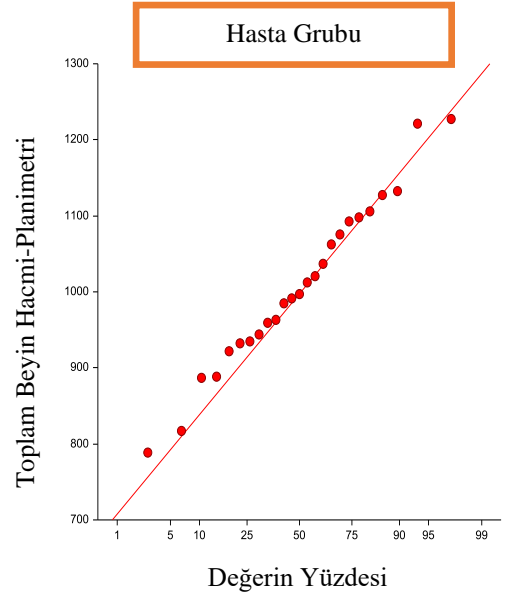


Şekil 4.35. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan toplam beyin hacminin hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

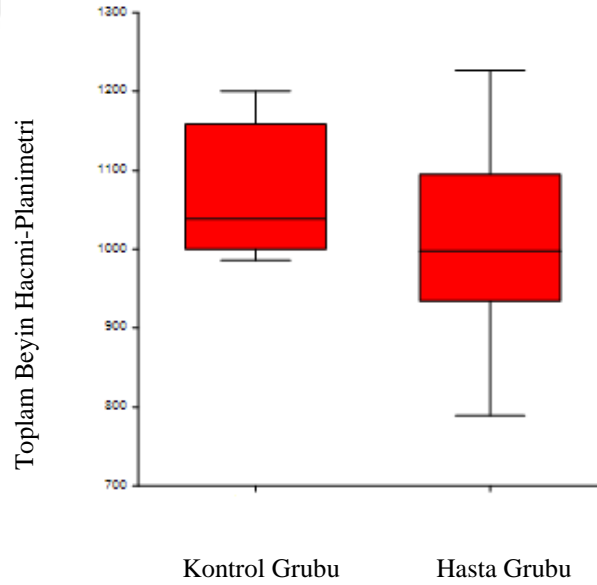
Planimetri yöntemi ile hesaplanan toplam beyin hacmi, hasta grubunda $1008,90 \pm 111,46 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $1067,74 \pm 78,29 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Planimetri yöntemine göre yapılan toplam beyin hacim hesaplaması sonucunda, Cavalieri yönteminde de olduğu gibi hasta grubunda %6 oranında küçülme tespit edildi. Bu küçülmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varıldı (Şekil 4.36., 4.37., 4.38.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.36. Kontrol grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen toplam beyin hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



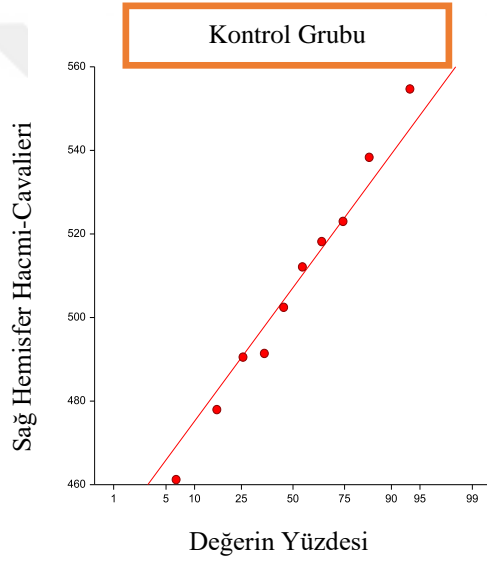
Şekil 4.37. Hasta grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen toplam beyin hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



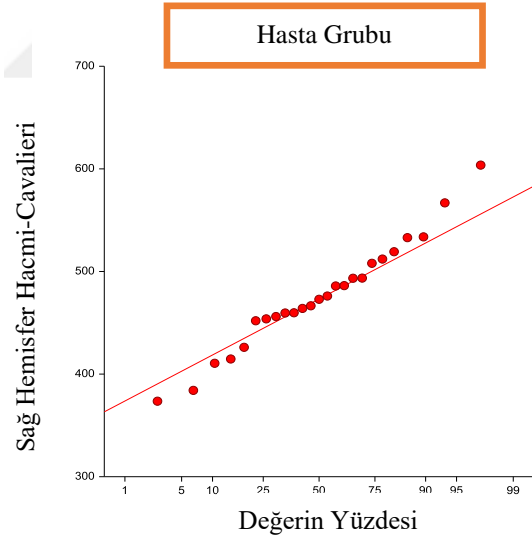
Şekil 4.38. Planimetri yöntemi ile hesaplanan toplam beyin hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

Sağ Beyin Hemisfer Hacmi

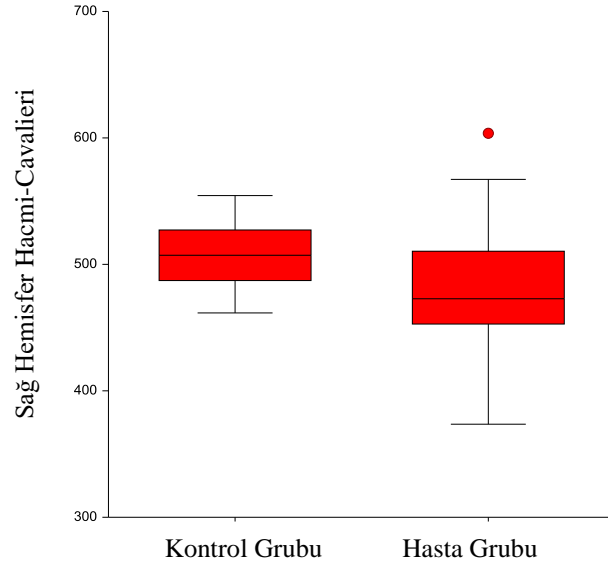
Cavalieri yöntemine göre hesaplanan sağ beyin hemisfer hacmi, hasta grubunda $476,21 \pm 53,16 \text{ cm}^3$ hesaplanırken kontrol grubunda ise $506,99 \pm 28,16 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Hasta grubundaki bireylerin sağ beyin hemisfer hacminin kontrol grubu bireyelerine oranla %7 oranında küçüldüğü tespit edildi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu görüldü ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.39., 4.40., 4.41.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.39. Kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen sağ beyin hemisfer hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

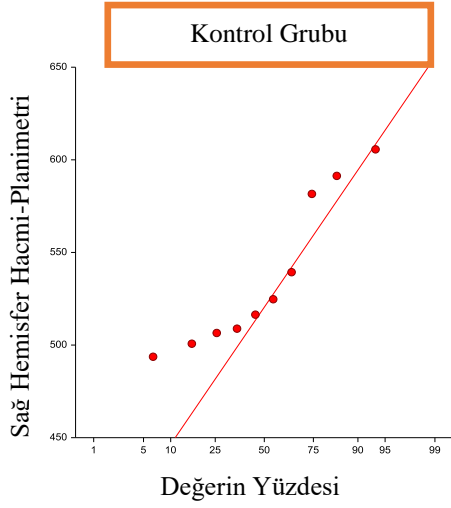


Şekil 4.40. Hasta grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen sağ beyin hemisfer hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

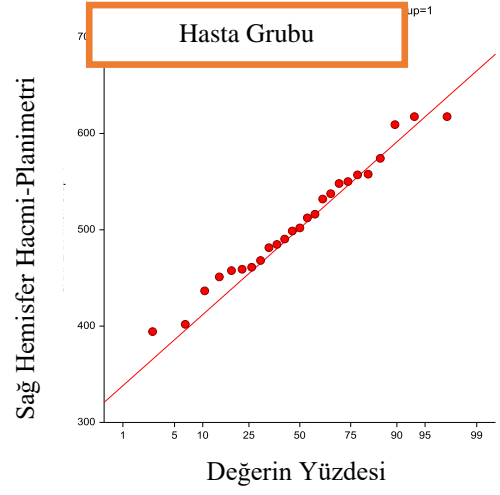


Şekil 4.41. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sağ beyin hemisfer hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

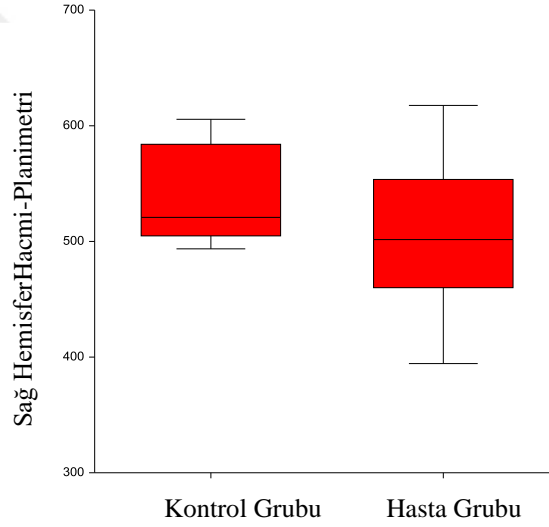
Planimetri yöntemi ile hesaplanan sağ beyin hemisfer hacmi, hasta grubunda $508,65 \pm 61,67 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $536,88 \pm 41,02 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Hasta grubundaki bireylerin sağ beyin hemisfer hacim ortalamasının, kontrol grubundaki bireylerin hacim ortalamasına oranla %6 oranla daha küçük olduğu tespit edildi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.42., 4.43., 4.44.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.42. Kontrol grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen sağ beyin hemisfer hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



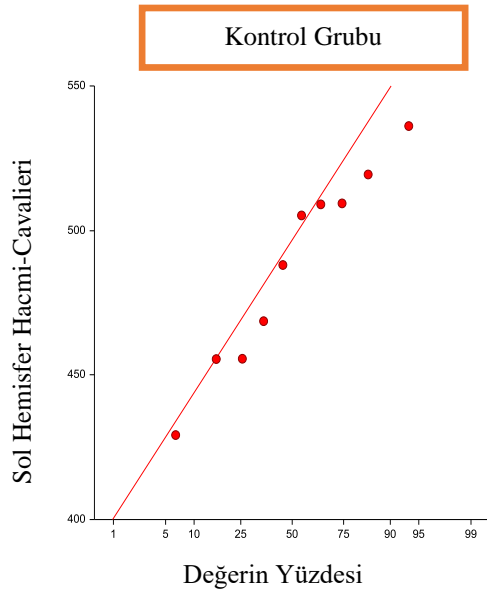
Şekil 4.43. Hasta grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen sağ beyin hemisfer hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



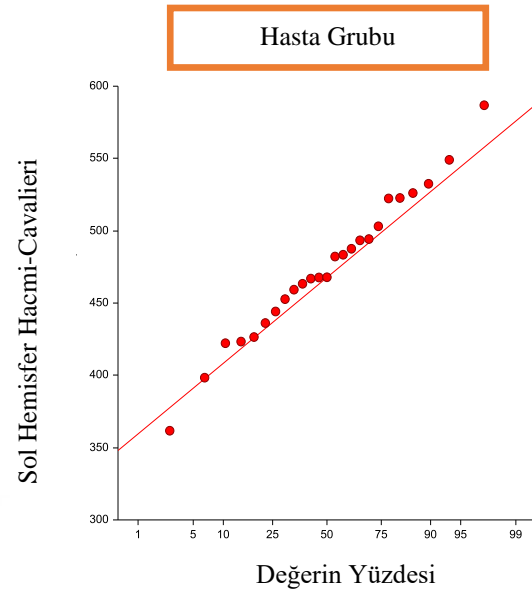
Şekil 4.44. Planimetri yöntemi ile hesaplanan sağ beyin hemisfer hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

Sol Beyin Hemisfer Hacmi

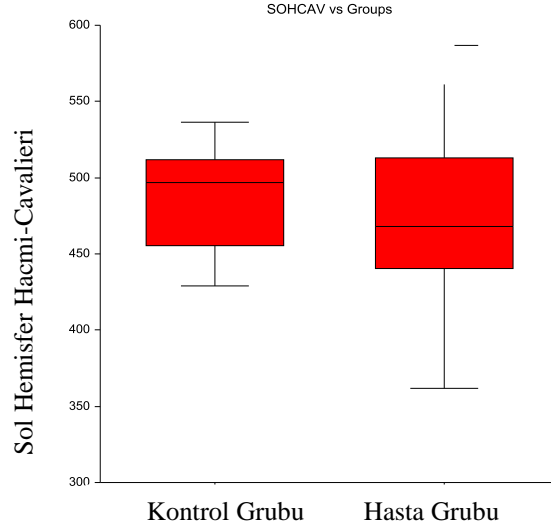
Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sol beyin hemisfer hacmi, hasta grubunda $474,95 \pm 50,09 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $487,62 \pm 34,03 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Hasta grubundaki bireylerin sol beyin hemisfer hacim ortalamasının, kontrol grubundaki bireylerin hacim ortalamasına oranla %3 oranında daha küçük olduğu fakat bu durumun istatistiksel açıdan bir öneminin olmadığı tespit edildi (Şekil 4.45., 4.46., 4.47.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.45. Kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen sol beyin hemisfer hacminin yüzelik dağılım grafiği.

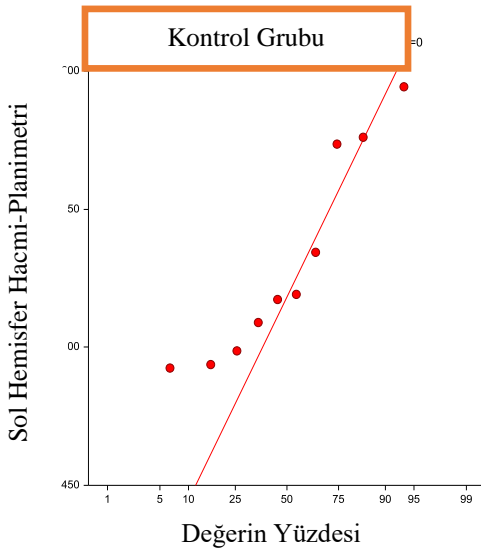


Şekil 4.46. Hasta grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen sol beyin hemisfer hacminin yüzelik dağılım grafiği.

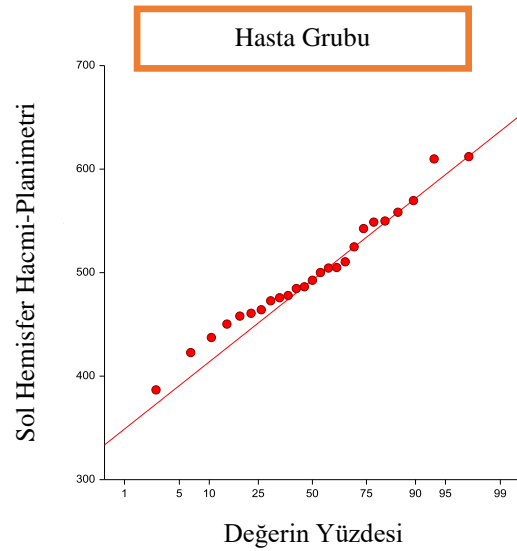


Şekil 4.47. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sol beyin hemisfer hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

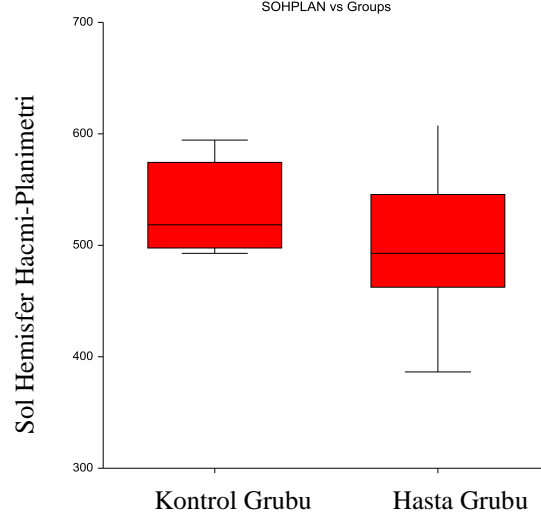
Planimetri yöntemi ile yapılan hacim hesaplamalarında hasta grubunun sol beyin hemisfer hacmi $500,25 \pm 54,92 \text{ cm}^3$ olarak, kontrol grubunun ise $530,85 \pm 37,39 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Yapılan hacim hesaplamaları sonucunda Alzheimer hastalarının sol beyin hemisfer hacim oranının, sağlıklı bireylere oranla %6 oranında küçüldüğü tespit edildi. Bu küçülme oranı istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Şekil 4.48., 4.49., 4.50.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.48. Kontrol grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen sol beyin hemisfer hacminin yüzdeler dağılım grafiği.



Şekil 4.49. Hasta grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen sol beyin hemisfer hacminin yüzdeler dağılım grafiği.



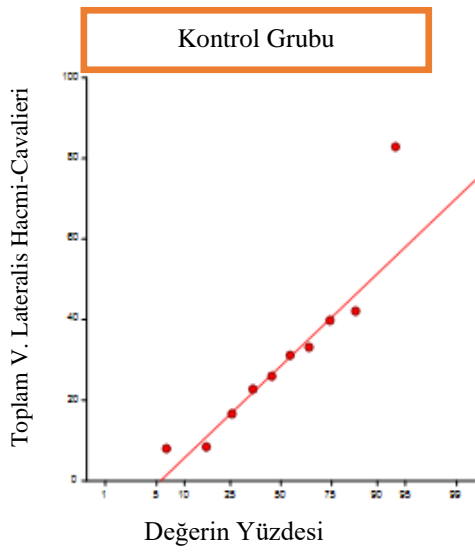
Şekil 4.50. Planimetri yöntemi ile hesaplanan sol beyin hemisfer hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grupları arasındaki hacim karşılaştırılması.

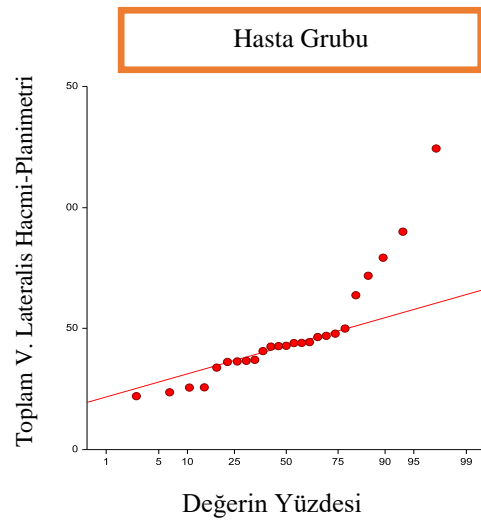
	Cavalieri			Planimetri		
	Kontrol n=10	Hasta n=25	p	Kontrol n=10	Hasta n=25	p
Toplam Beyin Hacmi (cm³)	994,61±51,22	951,17±99,75	0,17	1067,74±78,29	1008,90±111,46	0,09
Sağ Hemisfer Hacmi (cm³)	506,99±28,16	476,21±53,16	0,04	536,88±41,02	508,65±61,67	0,18
Sol Hemisfer Hacmi (cm³)	487,62±34,03	474,95±50,09	0,39	530,85±37,39	500,25±54,92	0,07
Toplam Ventriculus Lateralis Hacmi (cm³)	31,07±21,70	47,96±22,87	0,01	26,24±18,96	42,27±19,39	0,00
Sağ Ventriculus Lateralis Hacmi (cm³)	15,32±10,73	24,07±12,27	0,00	12,84±9,15	20,79±8,72	0,00
Sol Ventriculus Lateralis Hacmi (cm³)	15,74±10,99	23,89±11,31	0,02	13,40±9,85	21,48±11,13	0,01
Ventriculus Tertius Hacmi (cm³)	2,41±1,53	3,16±0,75	0,08	1,72±1,70	2,19±1,15	0,12
Ventriculus Quartus hacmi (cm³)	2,20±1,10	2,42±0,45	0,33	1,72±0,89	1,83±0,56	0,32

Toplam Ventriculus Lateralis Hacmi

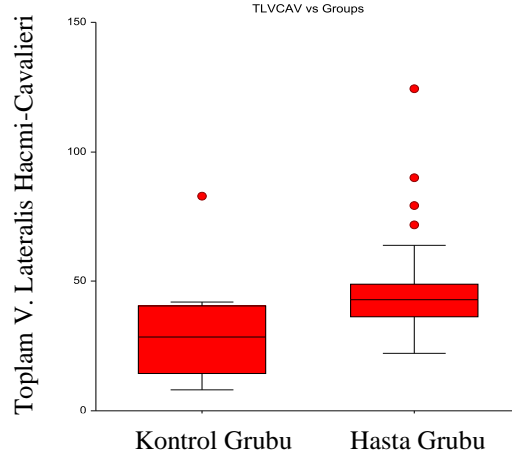
Cavalieri yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacmi, hasta grubunda $47,96 \pm 22,87 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda $31,07 \pm 21,70 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Hasta grubundaki bireylerin toplam ventriculus lateralis hacminin kontrol grubundaki bireylere oranla %54 oranında daha büyük olduğu hesaplandı. Sonuç olarak hasta ve kontrol grubu arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($p=0,01$) (Şekil 4.51., 4.52., 4.53.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.51. Kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

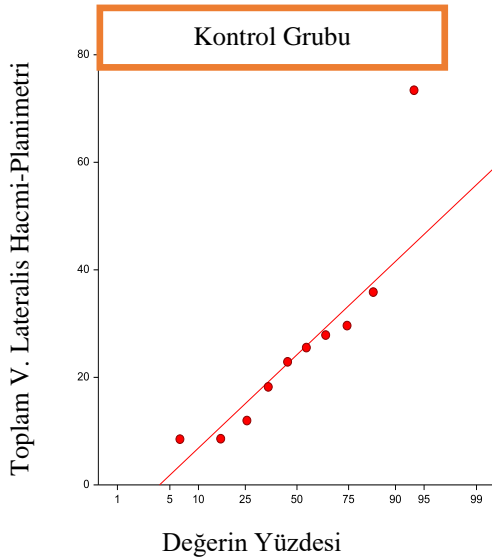


Şekil 4.52. Hasta grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

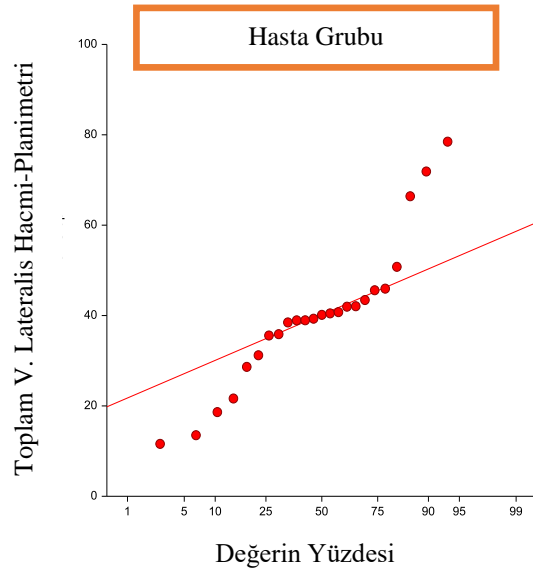


Şekil 4.53. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

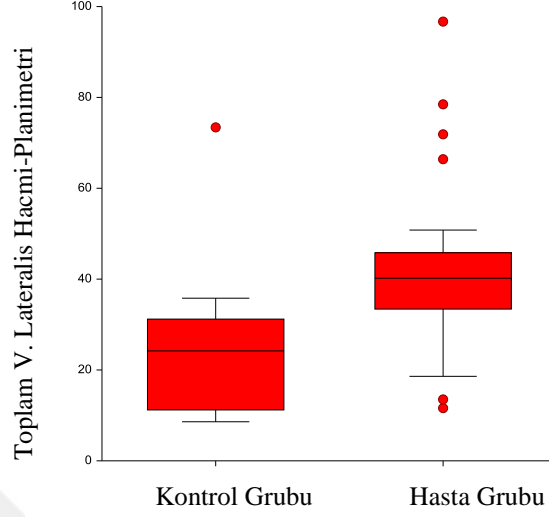
Planimetri yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacmi, hasta grubunda $42,27 \pm 19,39 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanırken kontrol grubunda $26,24 \pm 18,96 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Hasta grubundaki bireylerin toplam ventriculus lateralis hacminin, kontrol grubundaki bireylere oranla %61 oranında daha büyük olduğu hesaplandı. Sonuç olarak, hasta ve kontrol grubu arasında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,01$) (Şekil 4.54., 4.55., 4.56.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.54. Kontrol grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



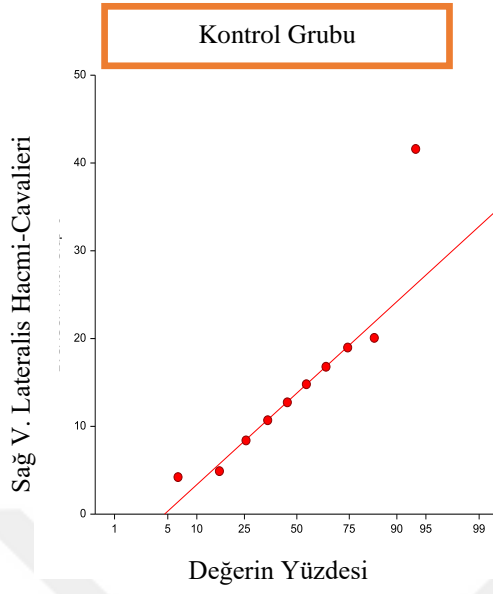
Şekil 4.55. Hasta grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



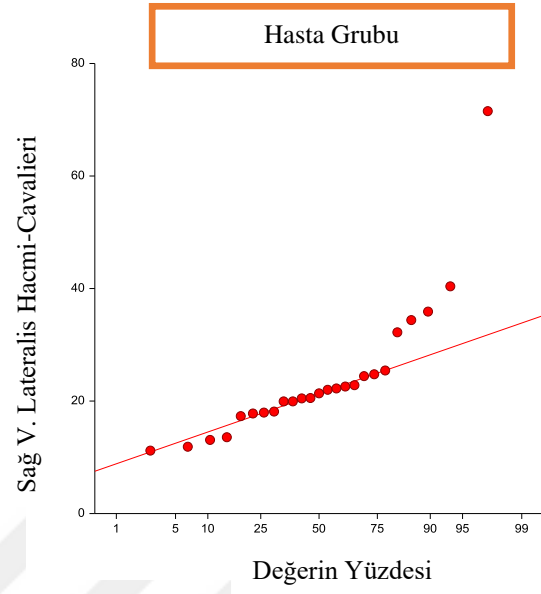
Şekil 4.56. Planimetri yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

Sağ Ventriculus Lateralis Hacmi

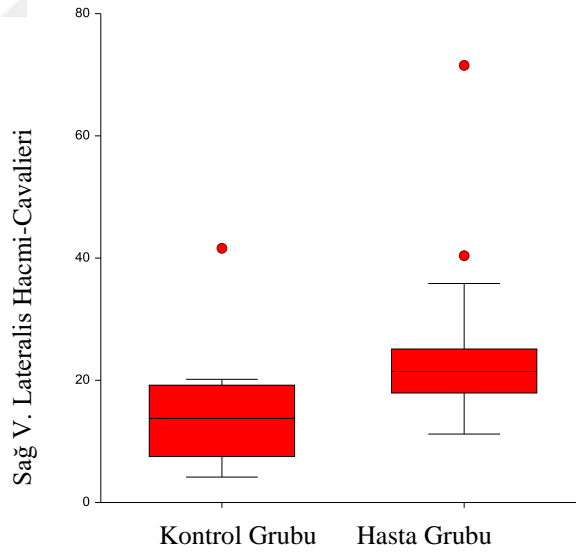
Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sağ ventriculus lateralis hacmi, hasta grubunda $24,07 \pm 12,27 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanırken, kontrol grubunda $15,32 \pm 10,73 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Hasta grubundaki bireylerin sağ ventriculus lateralis hacminin kontrol grubunun sağ ventriculus lateralisine oranla %57 oranında daha büyük olduğu hesaplandı. Sonuç olarak hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edildi ($p=0,01$) (Şekil 4.57., 4.58., 4.59.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.57. Kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen sağ ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

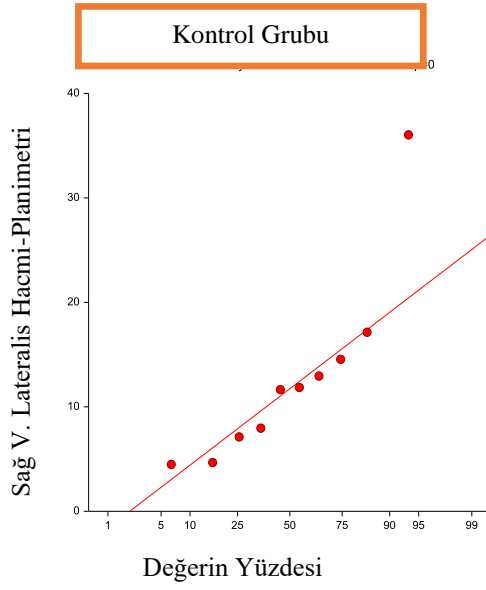


Şekil 4.58. Hasta grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen sağ ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

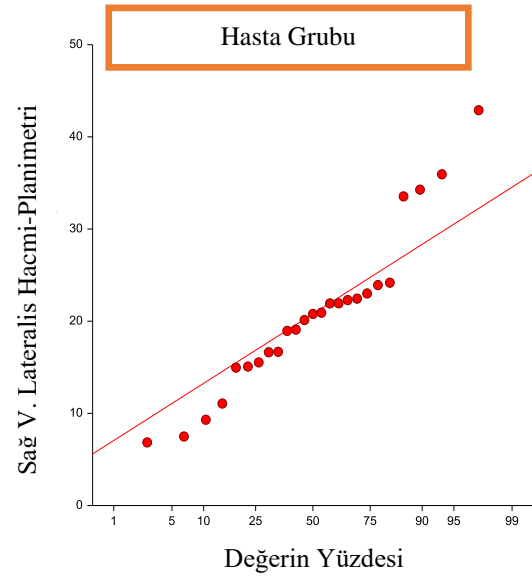


Şekil 4.59. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sağ ventriculus lateralis hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

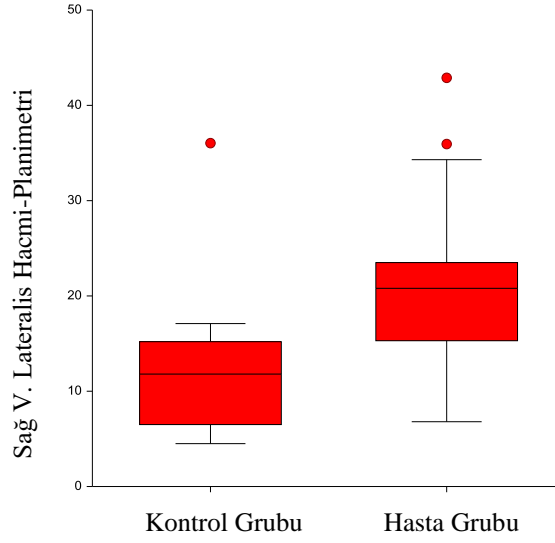
Planimetri yöntemi ile hacim hesabı yapılan sağ ventriculus lateralis hacmi, hasta grubunda $20,79 \pm 8,72 \text{ cm}^3$ hesaplanırken, kontrol grubunda ise $12,84 \pm 9,15 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Hasta grubunun sağ ventriculus lateralis'i, kontrol grubunun sağ ventriculus lateralis'ine oranla %61 oranında daha büyük olarak hesaplandı. Yapılan hacim hesaplamalarında, iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel farkın olduğu görülmektedir ($p=0,01$) (Şekil 4.60., 4.61., 4.62.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.60. Kontrol grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen sağ ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



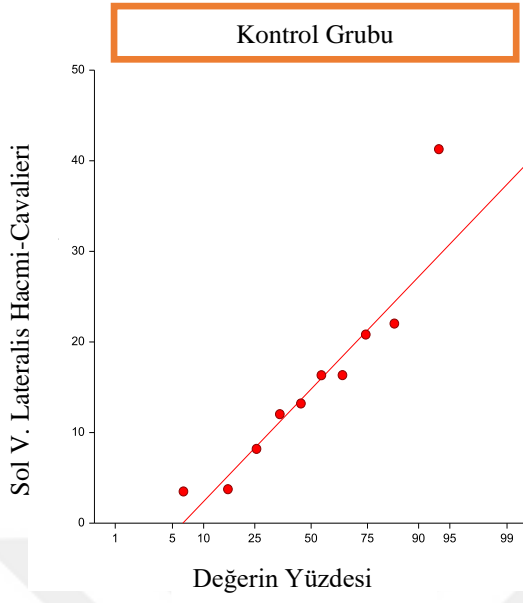
Şekil 4.61. Hasta grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen sağ ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



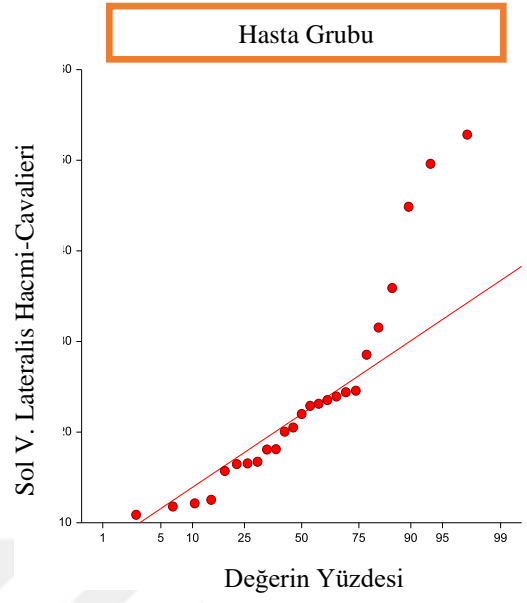
Şekil 4.62. Planimetri yöntemi ile hesaplanan sağ ventriculus lateralis hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

Sol Ventriculus Lateralis Hacmi

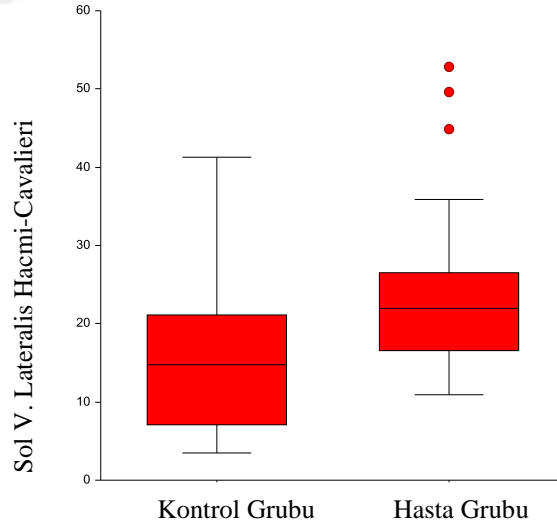
Sol ventriculus lateralis hacmi, Cavalieri yöntemi ile hasta grubunda hesaplandığında $23,89 \pm 11,31 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $15,74 \pm 10,99 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sol ventriculus lateralis hacminin Alzheimer hastalarında, sağlıklı bireylere oranla %51 oranında daha büyük olduğu hesaplandı ve iki grup için de hacimler arasında istatistiksel anlamlılığın olduğu tespit edildi ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.63., 4.64., 4.65.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.63. Kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

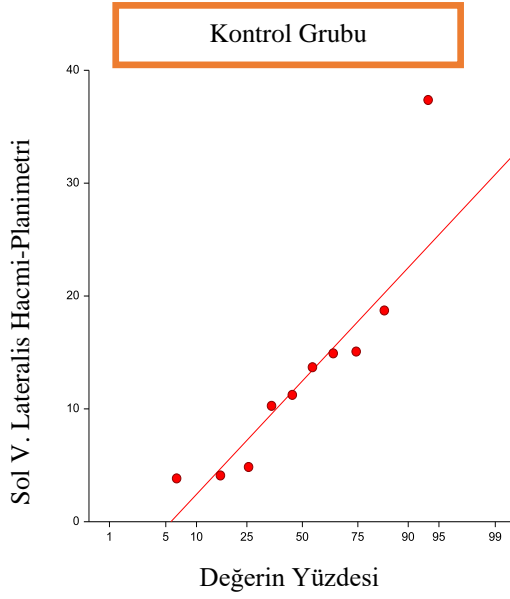


Şekil 4.64. Hasta grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

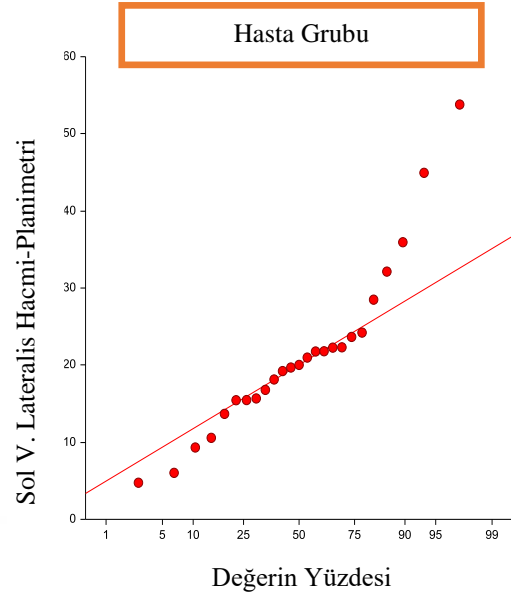


Şekil 4.65. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sol ventriculus lateralis hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

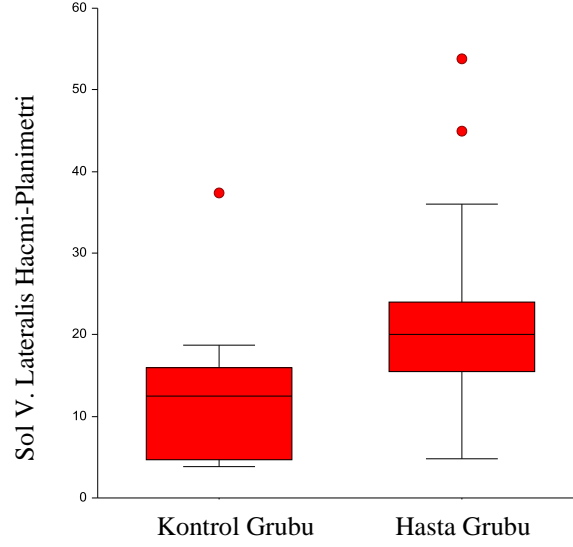
Planimetri yöntemi ile hesaplanan sol ventriculus lateralis hacmi, hasta grubunda $21,48 \pm 11,13 \text{ cm}^3$ hesaplanırken, kontrol grubunda $13,40 \pm 9,85 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Hacim hesaplamalarının sonucunda, hasta bireylerin sol ventriculus lateralis'leri, kontrol grubuna oranla %60 oranında daha büyüktür. Hesaplanan hacim, hem hasta hem de kontrol grubu bireyleri için istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,01$) (Şekil 4.66., 4.67., 4.68.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.66. Kontrol grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin yüzdelerik dağılım grafiği.



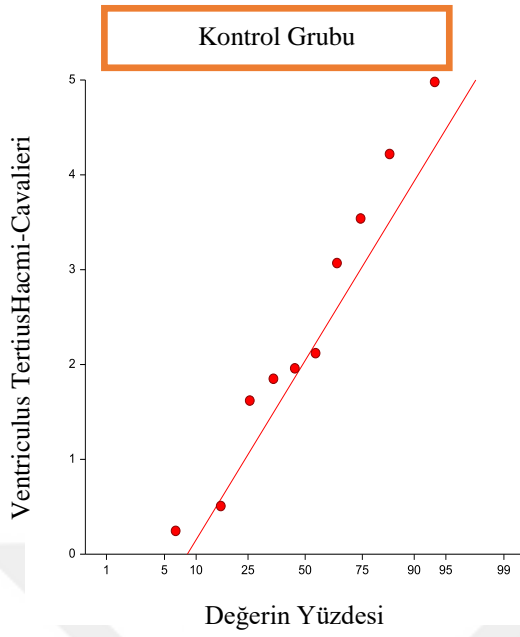
Şekil 4.67. Hasta grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin yüzdelerik dağılım grafiği.



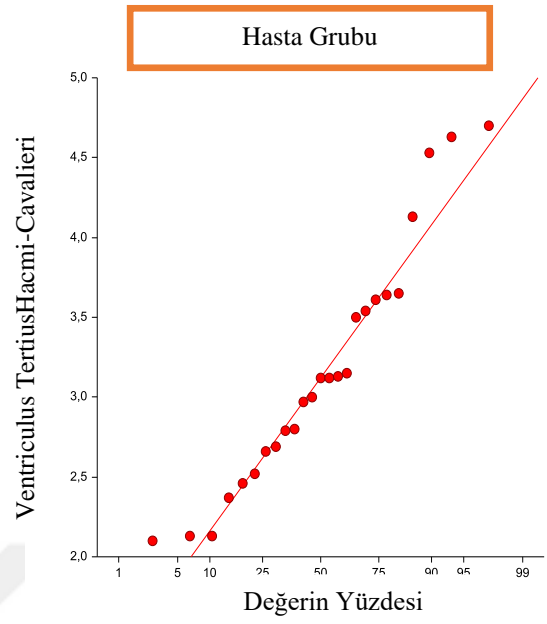
Şekil 4.68. Planimetri yöntemi ile hesaplanan sol ventriculus lateralis hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

Ventriculus Tertius Hacmi

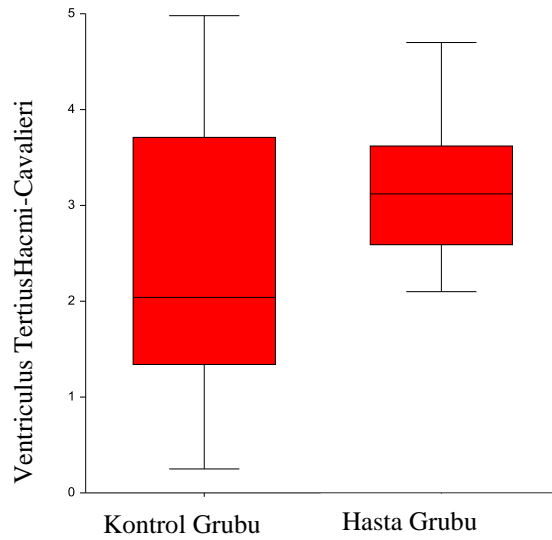
Cavalieri yöntemi ile hesaplanan ventriculus tertius hacmi, hasta grubunda $3,16 \pm 0,75 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $2,41 \pm 1,53 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Alzheimer hastalarında ventriculus tertius hacminin, sağlıklı bireylere oranla %31 oranında daha büyük olduğu belirlendi. Ancak bu büyüme istatistiksel yönden bir anlam ifade etmemektedir (Şekil 4.69., 4.70., 4.71.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.69. Kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen ventriculus tertius hacminin yüzdeler dağılım grafiği.

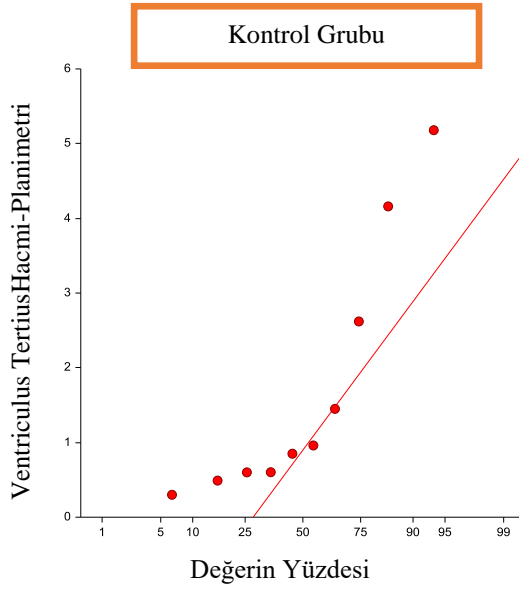


Şekil 4.70. Hasta grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen ventriculus tertius hacminin yüzdeler dağılım grafiği.

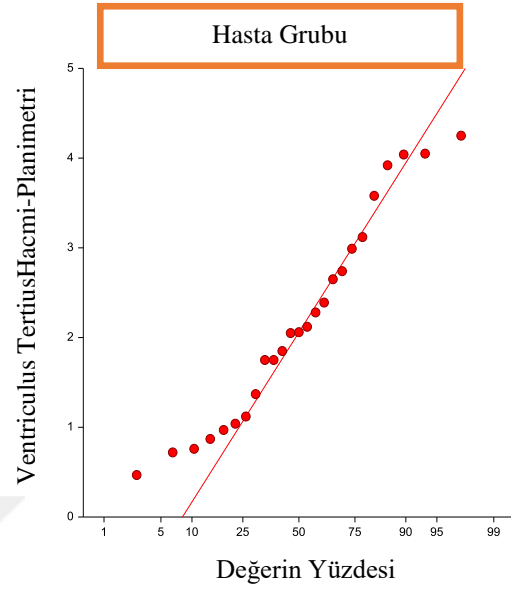


Şekil 4.71. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan ventriculus tertius hacminin hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

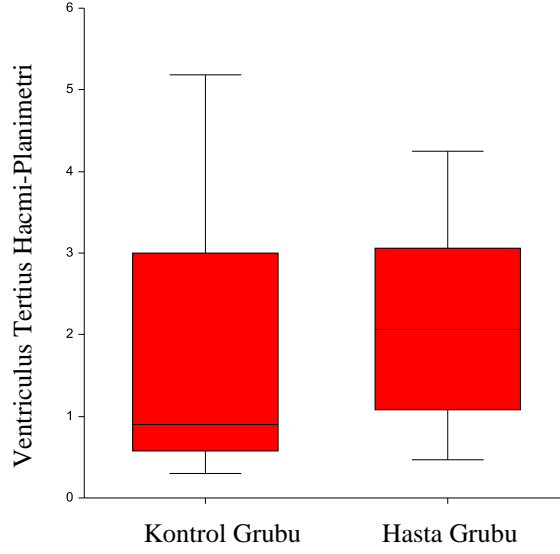
Planimetri yöntemi ile yapılan hacim hesaplamasında, hasta grubunda ventriculus tertius hacmi $2,19 \pm 1,15 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanırken, kontrol grubunda $1,72 \pm 1,70 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Bu yöntem ile yapılan hesaplama sonucunda ventriculus tertius hacminin hasta grubundaki bireylerde, sağlıklı bireylere oranla %27 oranında daha büyük olduğu görüldü. Bu büyüme istatistiksel açıdan anlam ifade etmedi (Şekil 4.72., 4.73., 4.74.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.72. Kontrol grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen ventriculus tertius hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



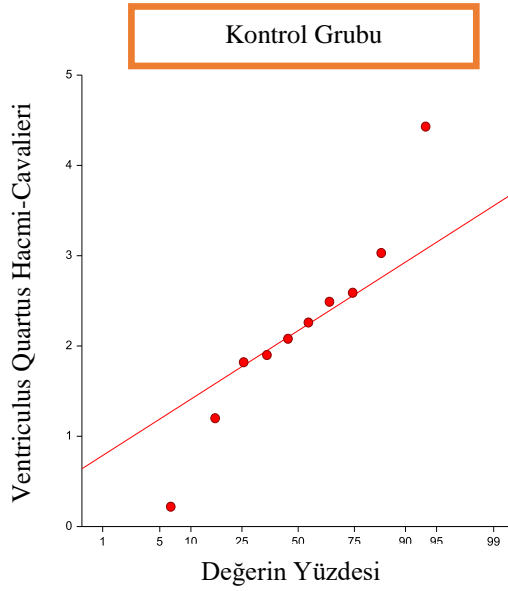
Şekil 4.73. Hasta grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen ventriculus tertius hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



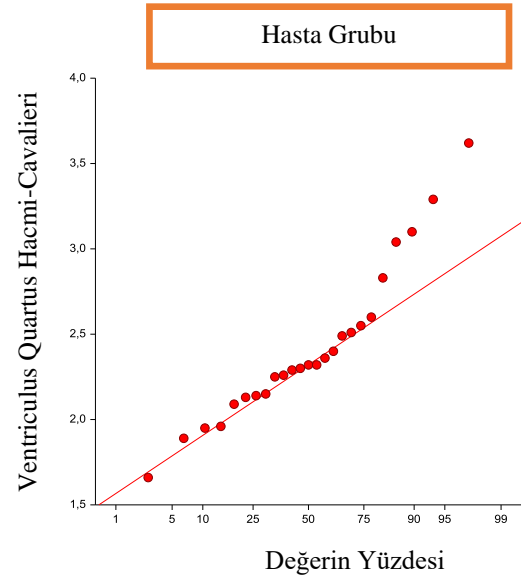
Şekil 4.74. Planimetri yöntemi ile hesaplanan ventriculus tertius hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

Ventriculus Quartus Hacmi

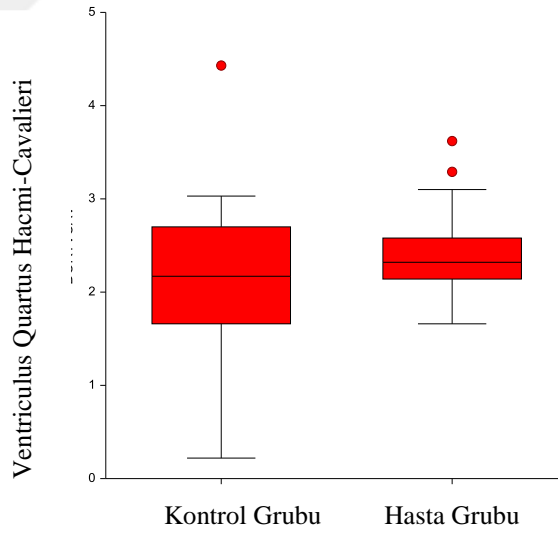
Ventriculus quartus hacmi, Cavalieri yöntemi ile hasta grubunda $2,42 \pm 0,45$ cm³, kontrol grubunda $2,20 \pm 1,10$ cm³ olarak hesaplandı. Bu hesaplama sonucunda hasta grubundaki ventriculus quartus hacminin, kontrol grubu bireylerine oranla %10 daha büyük olduğu hesaplandı. Bu büyüme istatistiksel açıdan bir anlam ifade etmedi (Şekil 4.75., 4.76., 4.77.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.75. Kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen ventriculus quartus hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

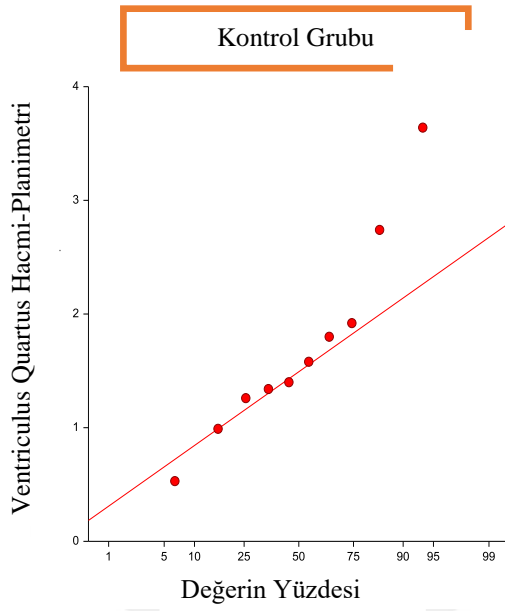


Şekil 4.76. Hasta grubunda Cavalieri yöntemi ile ölçülen ventriculus quartus hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

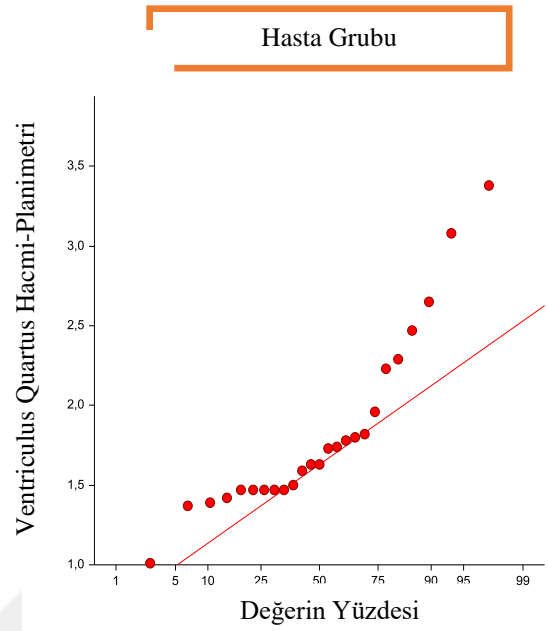


Şekil 4.77. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan ventriculus quartus hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

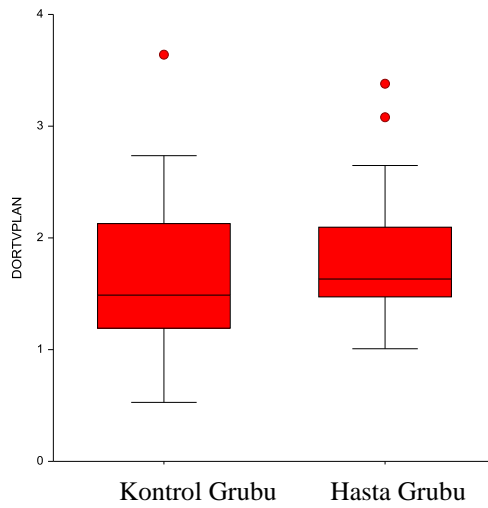
Planimetri yöntemi ile hacim hesaplaması sonucu hasta grubunda $1,83 \pm 0,56$ cm^3 hesaplandı. Kontrol grubunda ise $1,72 \pm 0,89$ cm^3 olarak hesaplandı. Hesaplamalar sonucunda ventriculus quartus hacminin hasta bireylerde, kontrol grubuna oranla %6 oranında daha büyük olduğu ve bu büyümenin istatistiksel bir anlam ifade etmediği sonucuna varıldı (Şekil 4.78., 4.79., 4.80.; Tablo 4.4.).



Şekil 4.78. Kontrol grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen ventriculus quartus hacminin yüzdelik dağılım grafiği.



Şekil 4.79. Hasta grubunda Planimetri yöntemi ile ölçülen ventriculus quartus hacminin yüzdelik dağılım grafiği.

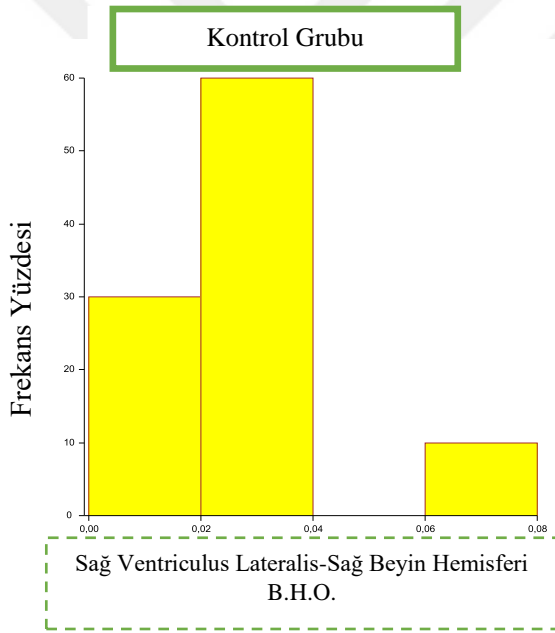


Şekil 4.80. Planimetri yöntemi ile hesaplanan ventriculus quartus hacminin hasta ve kontrol grubu bireyleri arasındaki karşılaştırılması.

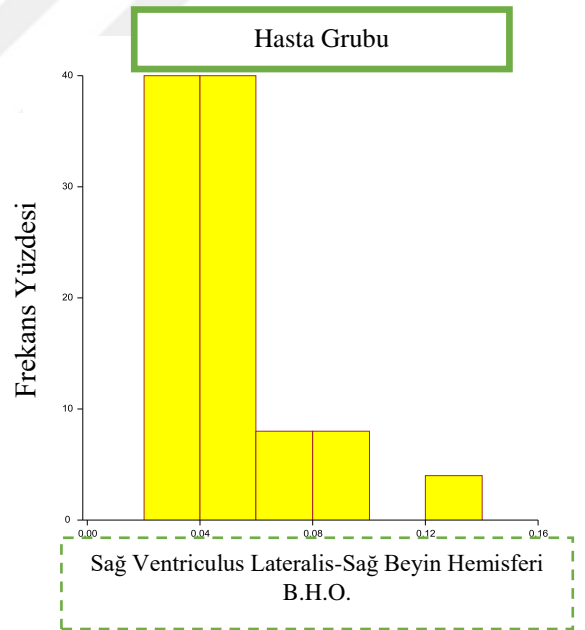
4.3. Alzheimer Hastalarında Beyin Ventriküllerinin Bileşen Hacim Oranlarının Hesaplanması

Sağ Ventriculus Lateralis Bileşen Hacim Oranı

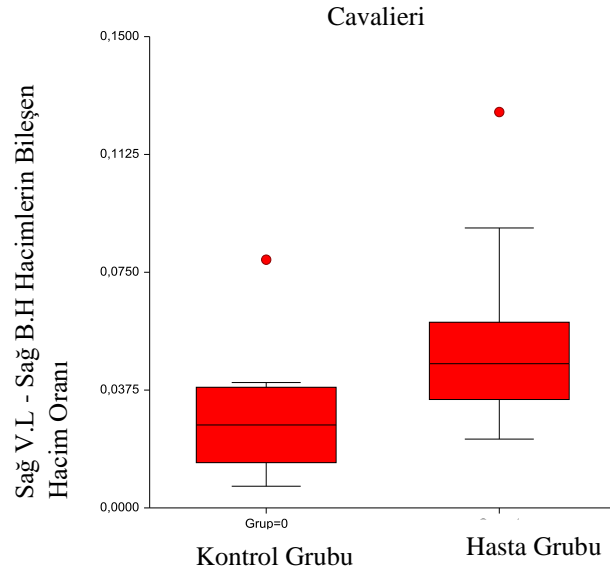
Çalışmamızda sağ ventriculus lateralis hacminin, sağ beyin hemisferi hacmine oranı analiz edildi. Buna göre Cavalieri yöntemi ile yapılan ölçümlerde; kontrol grubunda sağ ventriculus lateralis bileşen hacim oranı $0,0297 \pm 0,02085$, hasta grubunda ise $0,0503 \pm 0,0233$ olarak hesaplandı. Alzheimer grubunda; sağ ventriculus lateralis hacminin, kontrol grubuna kıyasla %69 oranında büyüdüğü gözlemlendi. Hasta grubundaki bu büyüme istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,01$) (Şekil 4.81., 4.82., 4.83.).



Şekil 4.81. Cavalieri yöntemine göre kontrol grubunda sağ ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi B.H.O. Bileşen Hacim Oranı.

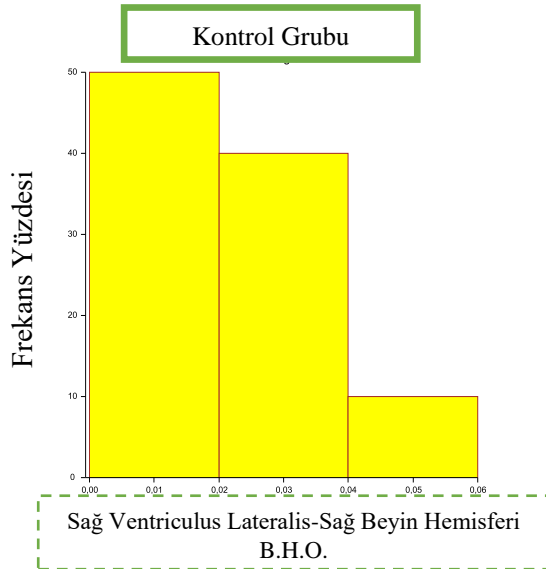


Şekil 4.82. Cavalieri yöntemine göre hasta grubunda sağ ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi. B.H.O. Bileşen Hacim Oranı.

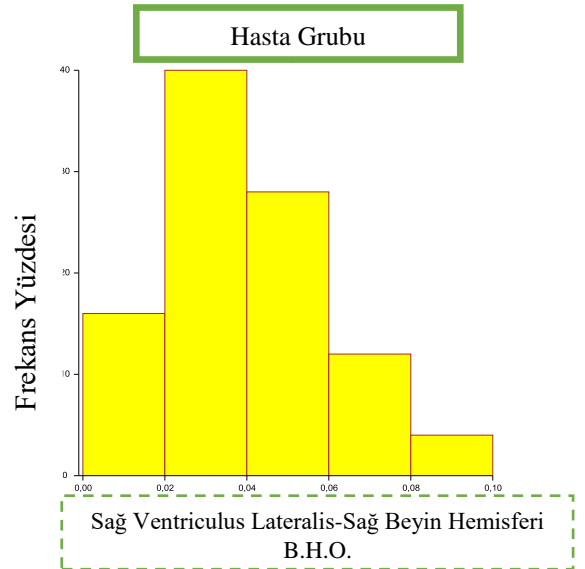


Şekil 4.83. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sağ ventriculus lateralis hacminin sağ beyin hemisfer hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

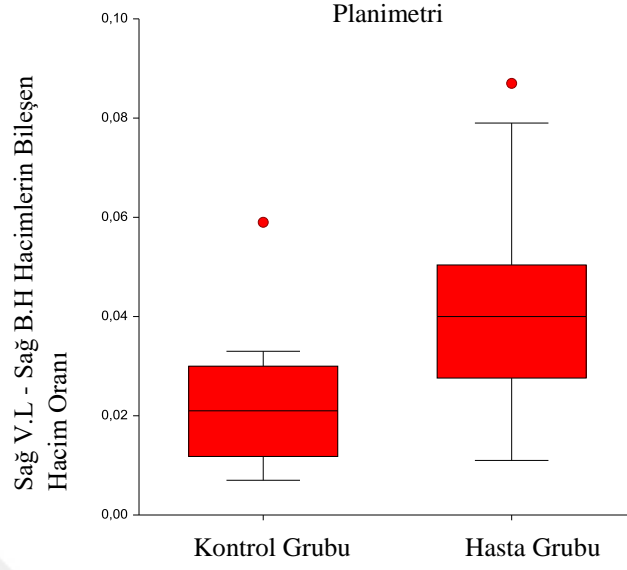
Planimetri yöntemi ile hesaplanan bileşen hacim oranı; kontrol grubunda $0,0232 \pm 0,015$, hasta grubunda $0,0416 \pm 0,019$ olarak saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının bileşen hacim oranları karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin hacim oranında, kontrol grubundaki bireylere oranla %79 oranında büyümenin olduğu belirlendi. Bu büyüme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$) (Şekil 4.84., 4.85., 4.86.).



Şekil 4.84. Planimetri yöntemine göre kontrol grubunda sağ ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi. B.H.O. Bileşen Hacim Oranı.



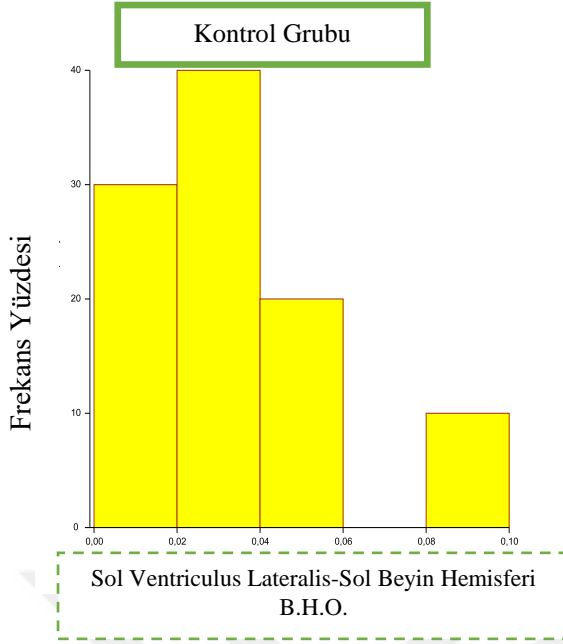
Şekil 4.85. Planimetri yöntemine göre hasta grubunda sağ ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi. B.H.O. Bileşen Hacim Oranı



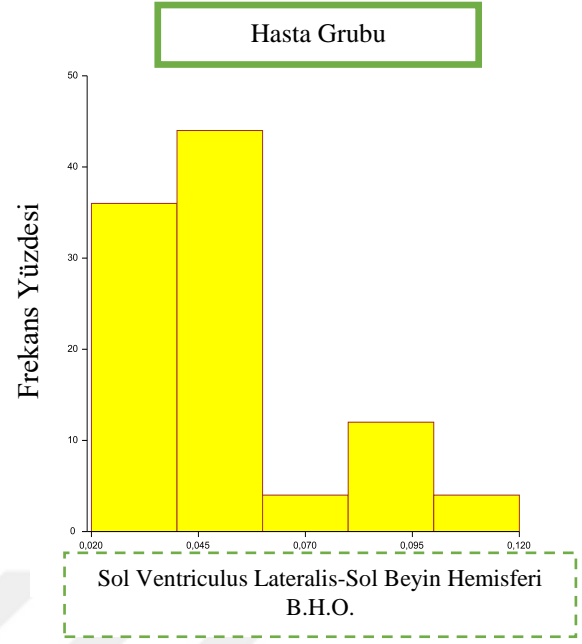
Şekil 4.86. Planimetri yöntemi ile hesaplanan sağ ventriculus lateralis hacminin sağ beyin hemisfer hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

Sol Ventriculus Lateralis Bileşen Hacim Oranı

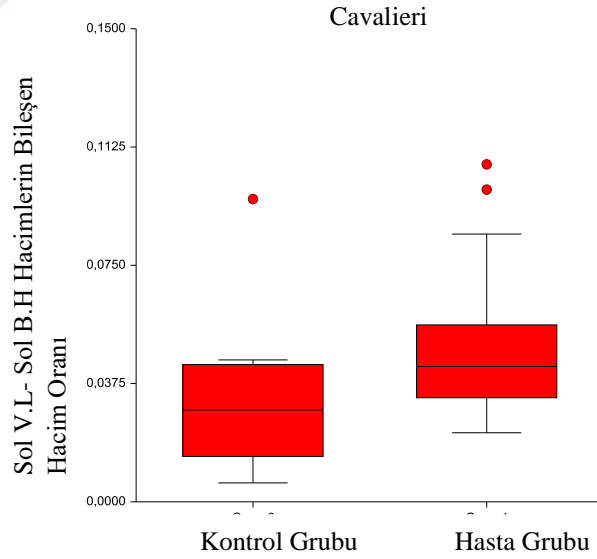
Sol ventriculus lateralis hacminin, sol beyin hemisferi hacmine oranı analiz edildi. Buna göre Cavalieri yöntemi ile yapılan hesaplamada; sol ventriculus lateralis hacmi hasta grubunda $0,0498 \pm 0,0228$ kontrol grubunda ise $0,0328 \pm 0,025$ olarak hesaplandı. Hasta grubunda, sol ventriculus lateralis bileşen hacim oranının, kontrol grubundaki bireylerin sol ventriculus lateralis bileşen hacim değerlerine oranla %51 oranında büyüme gösterdiği sonucuna ulaşıldı. Bu büyüme istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.87., 4.88., 4.89.).



Şekil 4.87. Cavalieri yöntemine göre kontrol grubunda sol ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi. B.H.O. Bileşen Hacim Oranı.

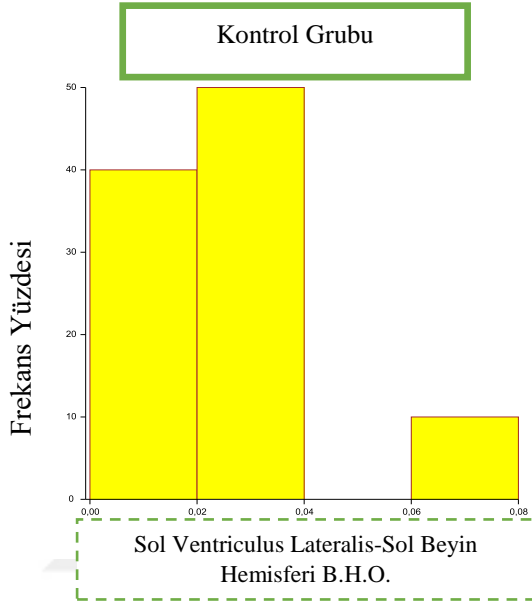


Şekil 4.88. Cavalieri yöntemine göre hasta grubunda sol ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi. B.H.O. Bileşen Hacim Oranı.

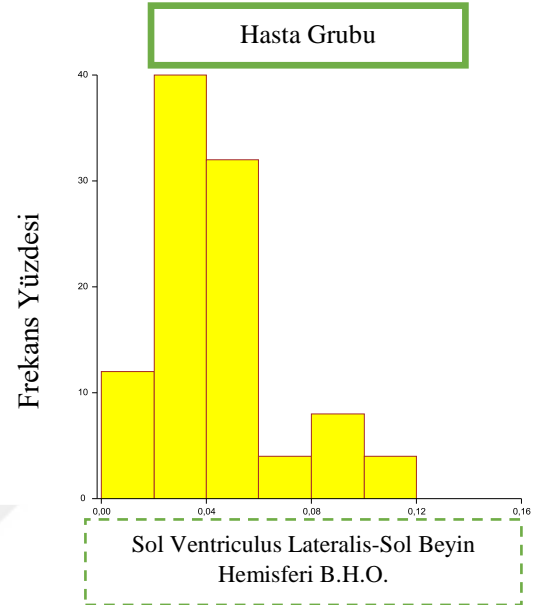


Şekil 4.89. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan sol ventriculus lateralis hacminin sol beyin hemisfer hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

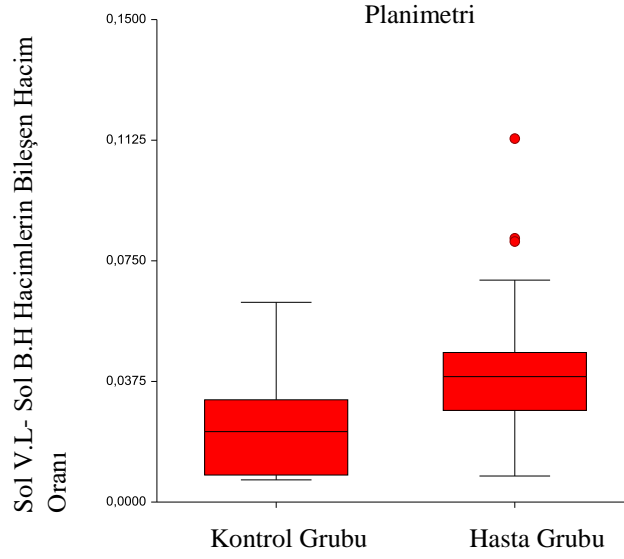
Planimetri yöntemi ile yapılan bileşen hacim oranı hesaplamasında kontrol grubundaki bireylerin sol ventriculus lateralis bileşen hacim oranı $0,0246 \pm 0,0167$ olarak, hasta grubundaki bireylerin ise $0,04308 \pm 0,0232$ olarak bulundu. Hasta grubunda bulunan bireylerin kontrol grubu bireyelerine oranla, sol ventriculus lateralis bileşen hacim oranı arasında %75 oranında bir farkın olduğu ve bu farkın da istatistiksel açıdan önemli olduğu tespit edildi ($p=0,01$) (Şekil 4.90., 4.91., 4.92.).



Şekil 4.90. Planimetri yöntemine göre kontrol grubunda sol ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



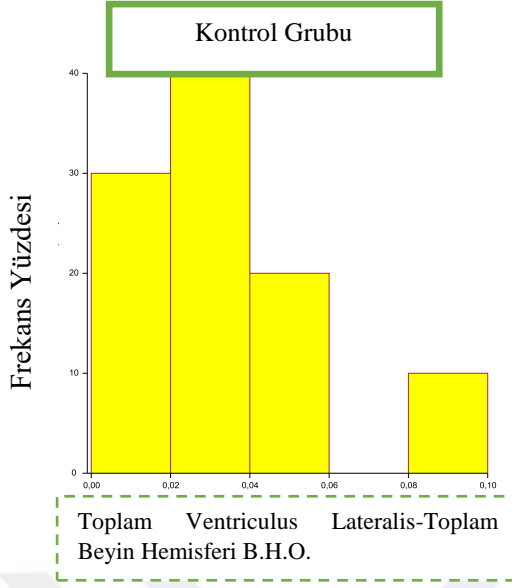
Şekil 4.91. Planimetri yöntemine göre hasta grubunda sol ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



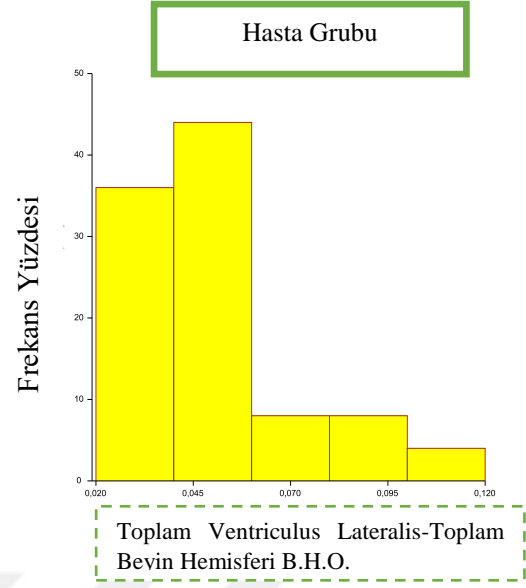
Şekil 4.92. Planimetri yöntemi ile hesaplanan sol ventriculus lateralis hacminin sol beyin hemisfer hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

Toplam Ventriculus Lateralis Bileşen Hacim Oranı

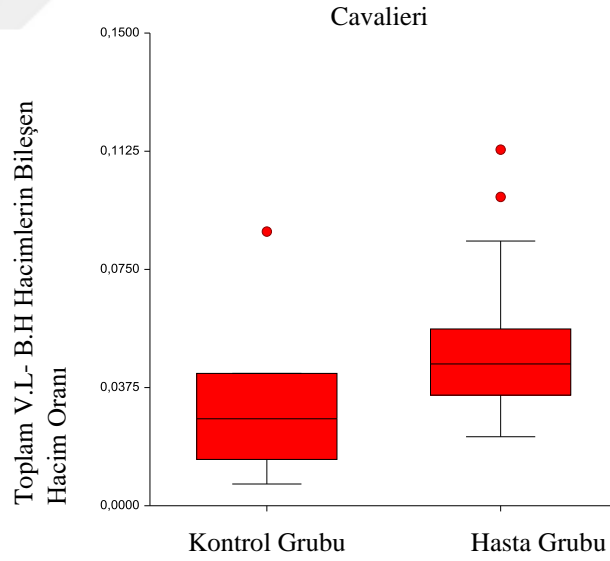
Toplam ventriculus lateralis ile toplam beyin hacmi arasındaki bileşen hacim oranının Cavalieri yöntemi ile hesaplanması sonucunda kontrol grubunda bulunan bireylerde $0,0313 \pm 0,0229$, hasta grubundaki bireylerde $0,0500 \pm 0,0224$ olduğu hesaplandı. Bu hesaplamalar sonucunda; Alzheimer hastalarında toplam ventriculus lateralis bileşen hacim oranının, kontrol grubundaki bireylere oranla %59 daha büyük olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.93., 4.94., 4.95.).



Şekil 4.93. Cavalieri yöntemine göre kontrol grubunda toplam ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.

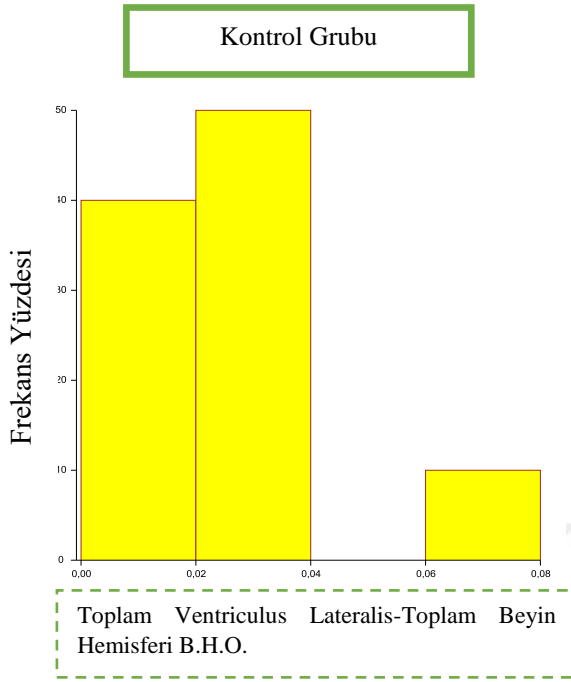


Şekil 4.94. Cavalieri yöntemine göre hasta grubunda toplam ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.

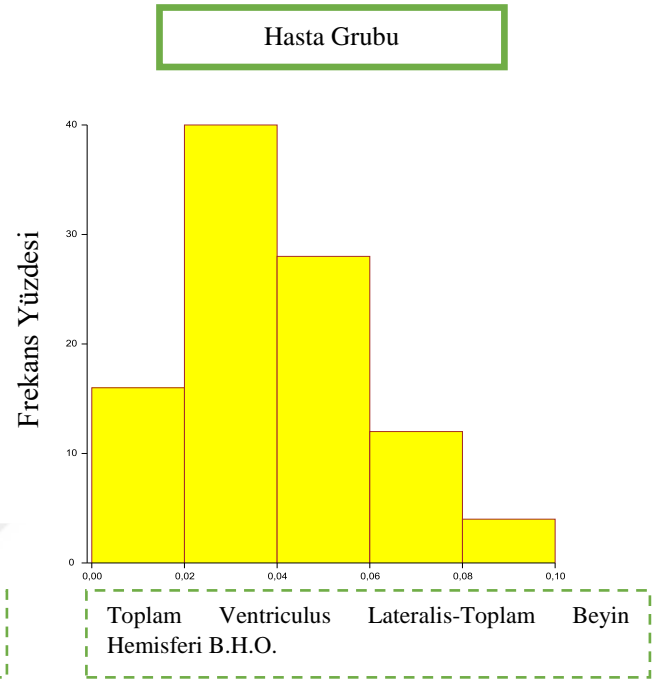


Şekil 4.95. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacminin toplam beyin hemisfer hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

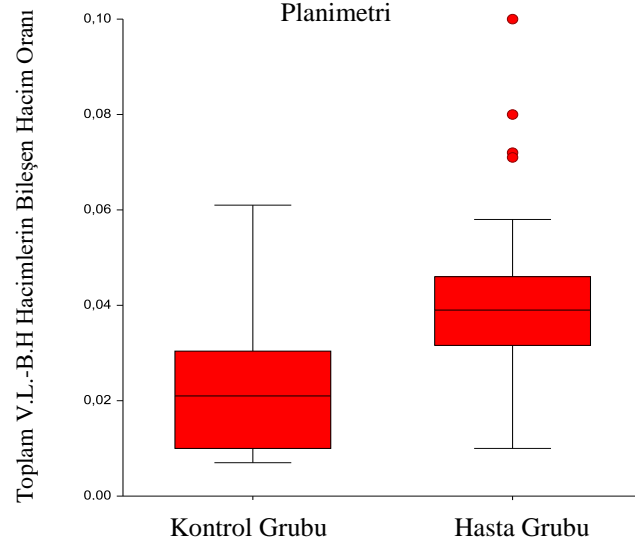
Planimetri yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis bileşen hacim oranı, kontrol grubunda $0,0237 \pm 0,0161$, hasta grubunda ise $0,0423 \pm 0,0208$ olarak hesaplandı. Bu hesaplamalar sonucunda; Alzheimer hastası bireylerin toplam ventriculus lateralis bileşen hacim oranının, kontrol grubundaki bireylere oranla %78 oranında daha büyük olduğu hesaplandı. Alzheimer hastalarında oluşan bu büyüme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p \leq 0,05$) (Şekil 4.96., 4.97., 4.98.).



Şekil 4.96. Planimetri yöntemine göre kontrol grubunda toplam ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



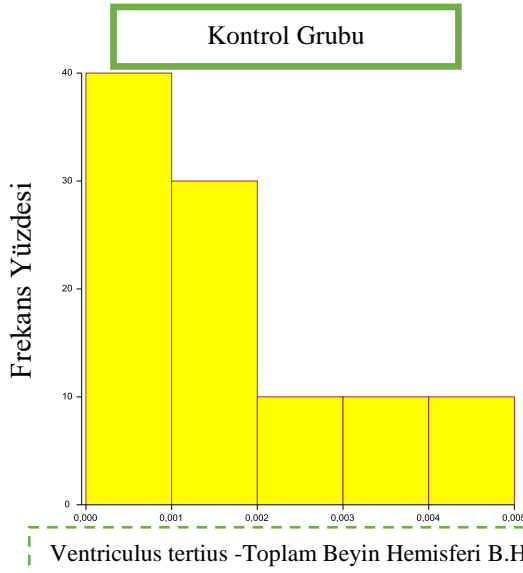
Şekil 4.97. Planimetri yöntemine göre hasta grubunda toplam ventriculus lateralis bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



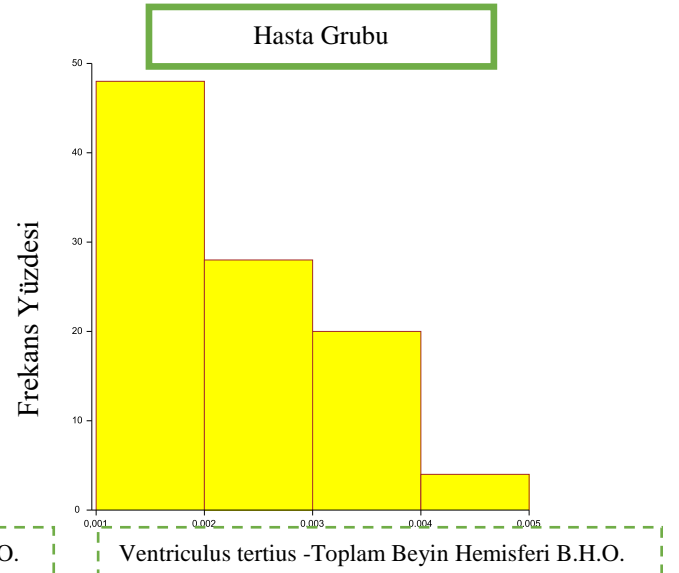
Şekil 4.98. Planimetri yöntemi ile hesaplanan toplam ventriculus lateralis hacminin toplam beyin hemisfer hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

Ventriculus Tertius Bileşen Hacim Oranı

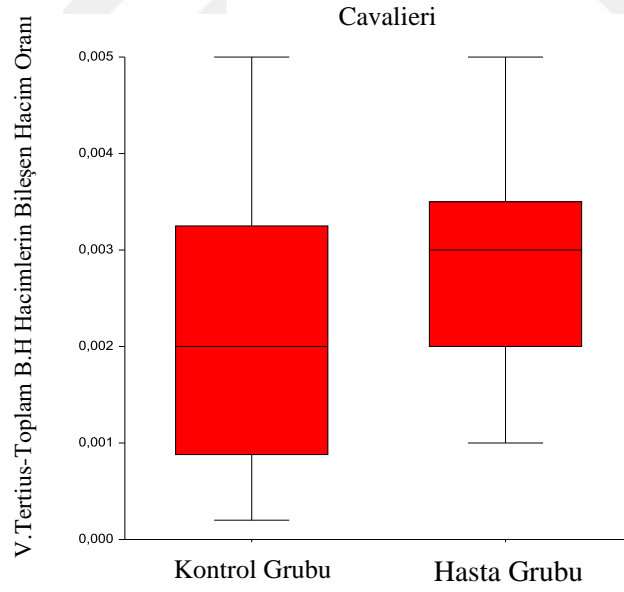
Ventriculus tertius hacmi ile toplam beyin hacmi arasındaki hacim oranının Cavalieri yöntemi ile hesaplanması sonucunda; kontrol grubunda $0,0020 \pm 0,001$ olarak hesaplanan değer, hasta grubunda $0,0027 \pm 0,000$ olarak bulundu. İki grup arasında bileşen hacim oranı farkının %35 olduğu, Alzheimer hastalarında ventriculus tertius bileşen hacim oranının daha büyük olduğu sonucuna varıldı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.99., 4.100., 4.101.).



Şekil 4.99. Cavalieri yöntemine göre kontrol grubunda ventriculus tertius bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.

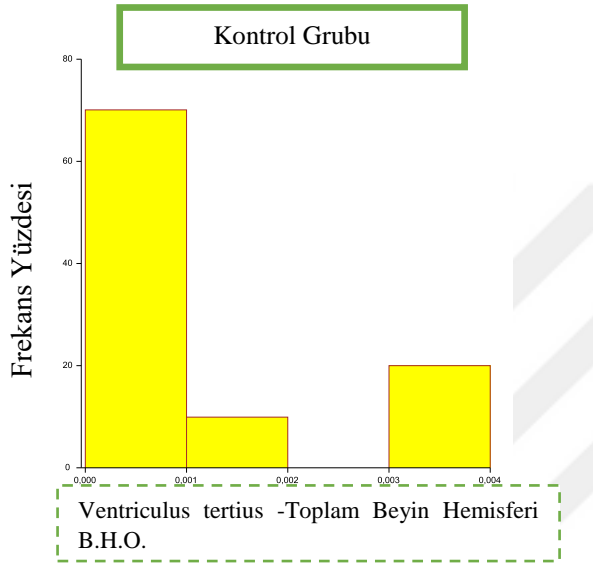


Şekil 4.100. Cavalieri yöntemine göre hasta grubunda ventriculus tertius bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.

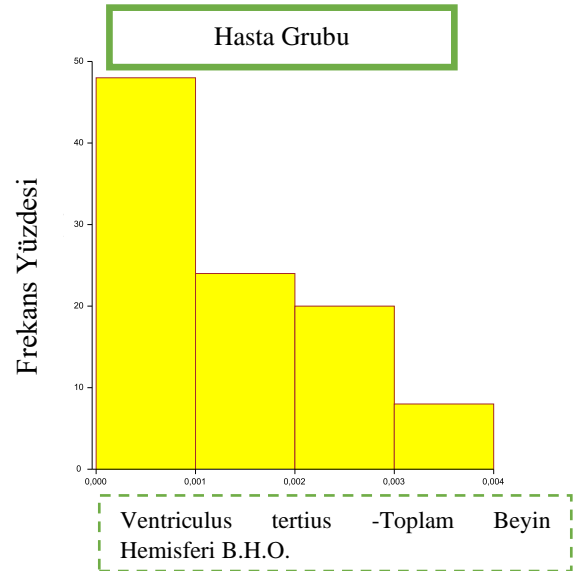


Şekil 4.101. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan ventriculus tertius hacminin toplam beyin hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

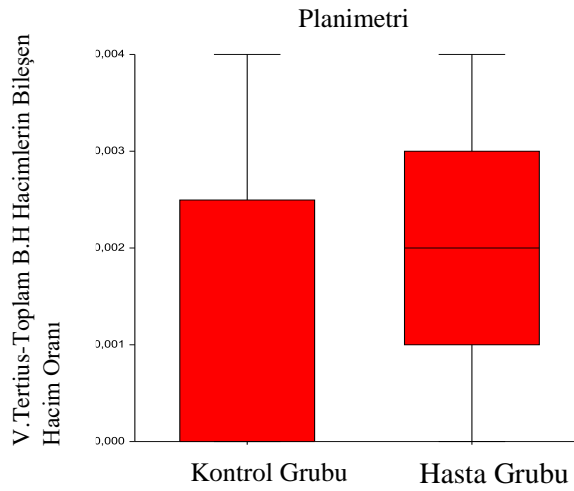
Planimetri yöntemi ile hesaplanan ventriculus tertius ile toplam beyin hacmi arasındaki bileşen hacim oranı; kontrol grubunda $0,0011 \pm 0,001$, hasta grubunda ise $0,0016 \pm 0,001$ olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırmasında bileşen hacim oranları arasında %45 farkın olduğu, hasta grubundaki bireylerin ventriculus tertius bileşen hacim oranının daha büyük olduğu hesaplandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Şekil 4.102., 4.103., 4.104.).



Şekil 4.102. Planimetri yöntemine göre kontrol grubunda ventriculus tertius bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



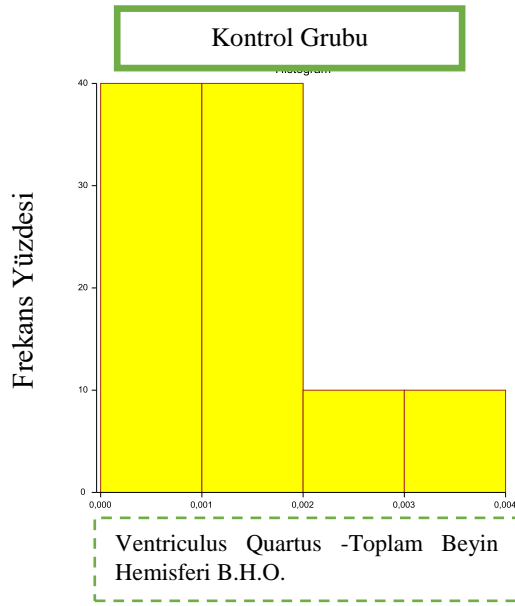
Şekil 4.103. Planimetri yöntemine göre hasta grubunda ventriculus tertius bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



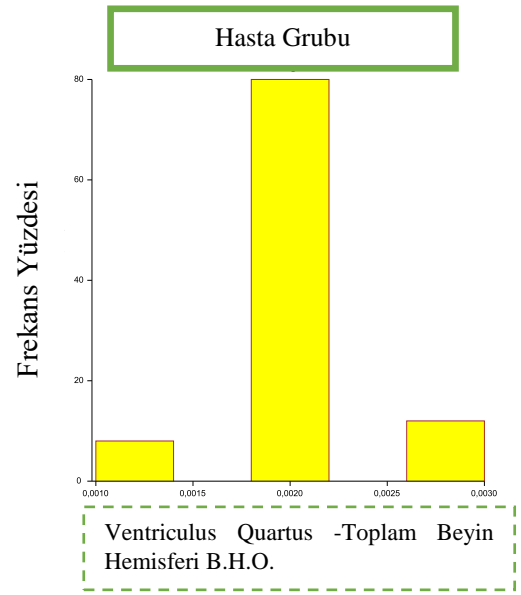
Şekil 4.104. Planimetri yöntemi ile hesaplanan ventriculus tertius hacminin toplam beyin hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

Ventriculus Quartus Bileşen Hacim Oranı

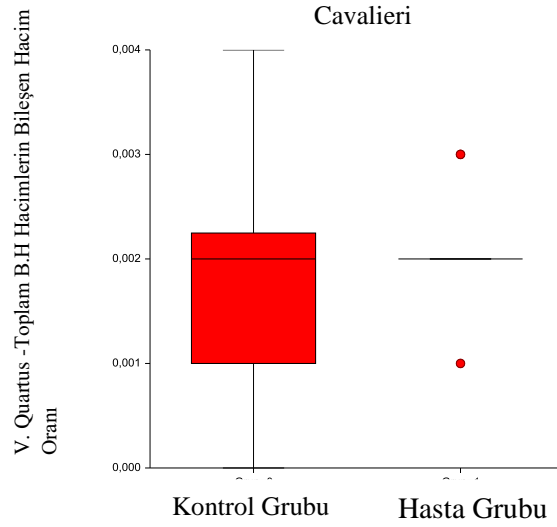
Cavalieri yöntemine ile hesaplanan ventriculus quartus ile toplam beyin hacmi arasındaki bileşen hacim oranı hesaplandığında; kontrol grubunda $0,0018 \pm 0,0011$, hasta grubunda ise $0,0020 \pm 0,000$ olarak bulundu. Hasta grubundaki bireylerin bileşen hacim oranının, kontrol grubundaki bireylere oranla %11 oranında daha fazla olduğu hesaplandı. Bu büyüme istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Şekil 4.105., 4.106., 4.107.).



Şekil 4.105. Cavalieri yöntemine göre kontrol grubunda ventriculus quartus bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.

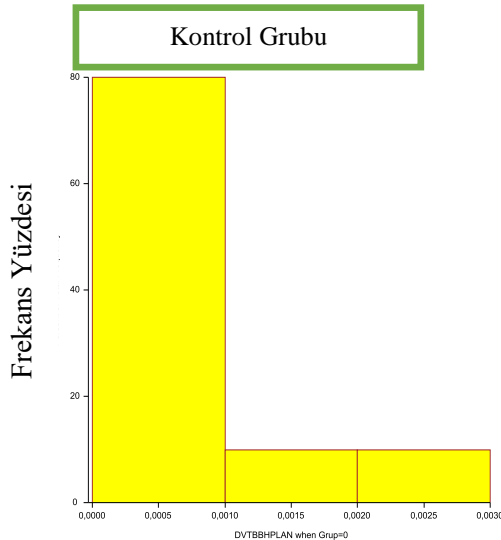


Şekil 4.106. Cavalieri yöntemine göre hasta grubunda ventriculus quartus bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



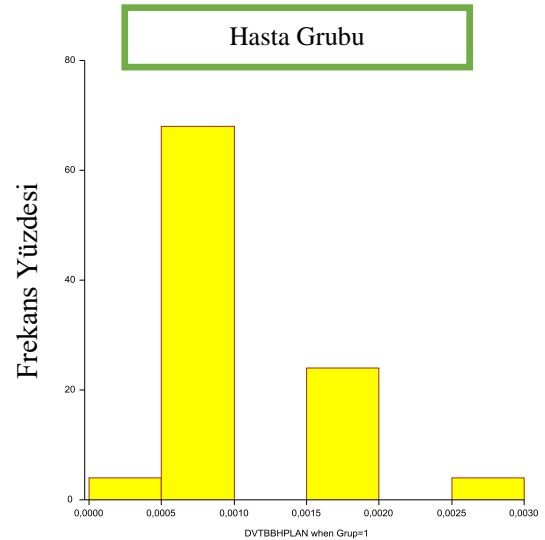
Şekil 4.107. Cavalieri yöntemi ile hesaplanan ventriculus quartus hacminin toplam beyin hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

Planimetri yöntemi ile yapılan ventriculus quartus bileşen hacim oranı; kontrol grubundaki bireylerde $0,0011 \pm 0,000$, hasta grubundaki bireylerde ise $0,0012 \pm 0,000$ olarak hesaplandı. Hasta grubundaki bireylerin bileşen hacim oranında %9'luk büyüme olduğu hesaplandı. Bu büyüme istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Şekil 4.108., 4.109., 4.110.).



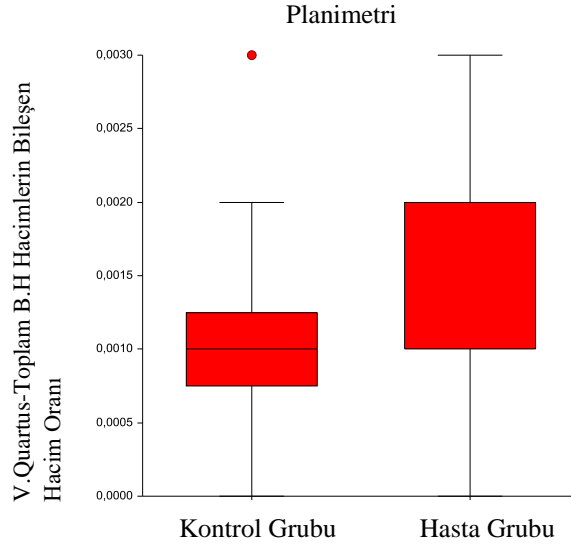
Ventriculus Quartus -Toplam Beyin Hemisferi B.H.O.

Şekil 4.108. Planimetri yöntemine göre kontrol grubunda ventriculus quartus bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



Ventriculus Quartus -Toplam Beyin Hemisferi B.H.O.

Şekil 4.109. Planimetri yöntemine göre hasta grubunda ventriculus quartus bileşen hacim oranları frekans yüzdesi.



Şekil 4.110. Planimetri yöntemi ile hesaplanan ventriculus quartus hacminin toplam beyin hacmine oranının hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılması.

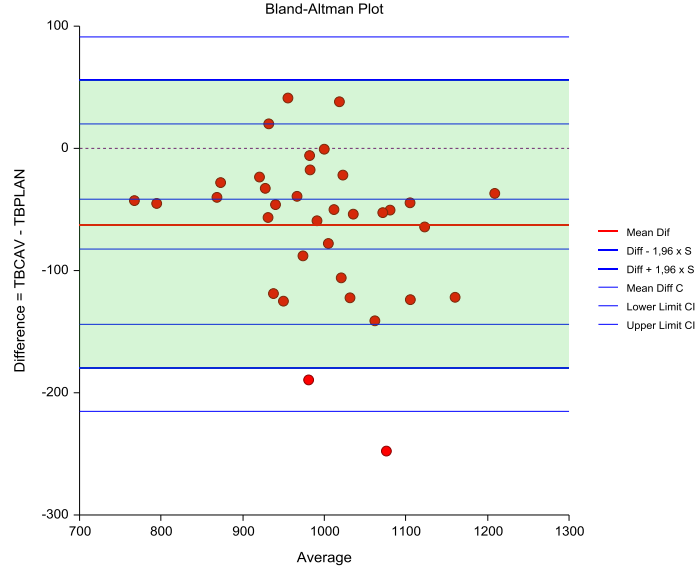
4.4. Alzheimer Hastalarında Cavalieri ve Planimetri Yöntemleri Arasındaki Uyumun Bland-Altman Analizi ile Değerlendirilmesi

Toplam Beyin Hacminin Değerlendirilmesi

Toplam beyin hacmi; Cavalieri yöntemi ile $963,584 \pm 90,085 \text{ cm}^3$, Planimetri yöntemi ile $1025,715 \pm 105,4496 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı.

Cavalieri ve Planimetri yöntemleri karşılaştırıldığında iki yöntem arasındaki hacim farkı ortalaması (\bar{d})-62,130±60 olarak bulundu. Güven aralığı (\bar{d} -1,96s ile \bar{d} +1,96s) alt sınır -179,927, üst sınır 55,666 arasında tespit edildi (Şekil 4.111.).

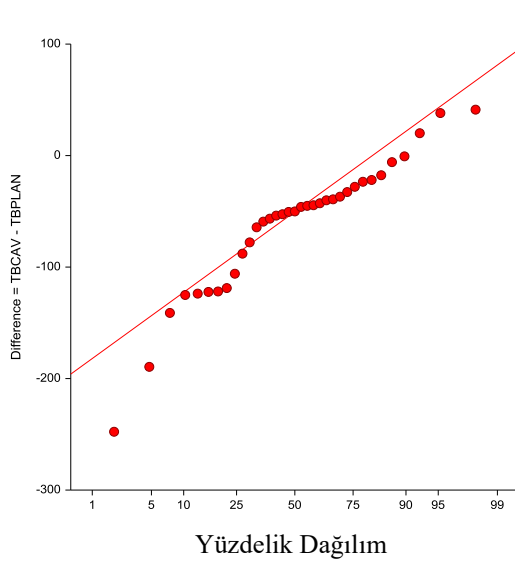
Cavalieri ve Planimetri yöntemleri arasında korelasyon katsayısı 0,8223 olarak bulundu. -1 ile +1 arasında olması beklenen korelasyon katsayısının toplam beyin hacim ölçümü için 0,82 olması Cavalieri ve Planimetri yöntemleri ile yapılan bu ölçümün birbiri ile uyumlu olduğunu göstermektedir (Şekil 4.112., 4.113.; Tablo 4.5.).



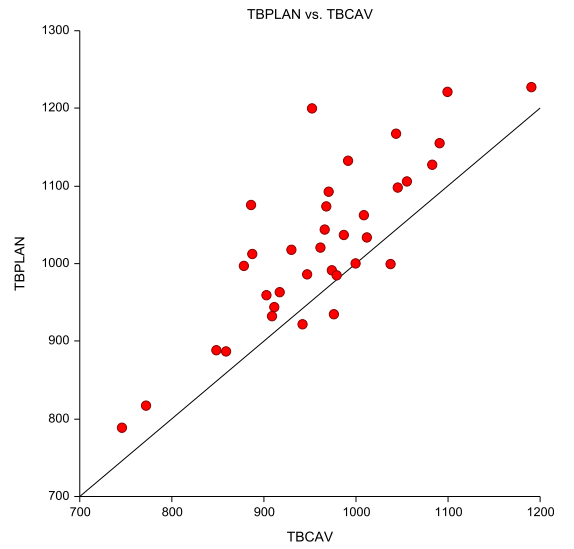
Şekil 4.111. Bland-Altman analizine göre Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin karşılaştırılması.

TBCAV = Cavalieri yönteminde total beyin hacmi

TBPLAN = Planimetri yönteminde total beyin hacmi.



Şekil 4.112. İki yöntem arasındaki hacim farkı ortalamasının yüzelik dağılım grafiği.



Şekil 4.113. İki yöntemde göre toplam beyin hemisfer hacminin ortalama değerin dağılımı.

TBCAV: Cavalieri yöntemi ile hesaplanan toplam beyin hacmi.

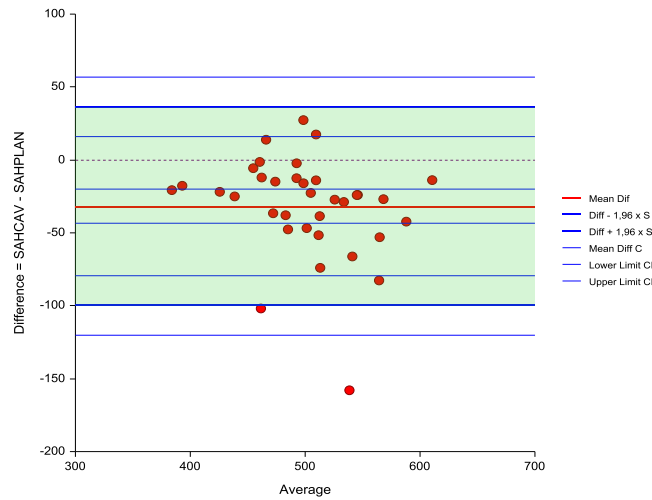
TBPLAN: Planimetri yöntemi ile hesaplanan toplam beyin hacmi.

Sağ Beyin Hemisfer Hacmi

Sağ beyin hemisfer hacmi; Cavalieri yöntemi ile $485,0107 \pm 49,0334$ cm^3 olarak bulunurken, Planimetri yöntemi ile $516,7205 \pm 57,4286$ cm^3 olarak hesaplandı.

Cavalieri ve Planimetri yöntemleri karşılaştırıldığında; iki yöntem arasındaki hacim farkı ortalaması (\bar{d})-31,709±34 olarak bulundu. Güven aralığı ($\bar{d}-1,96s$ ile $\bar{d}+1,96s$) alt sınır-99,811, üst sınır ise 36,391 arasında tespit edildi (Şekil 4.114.).

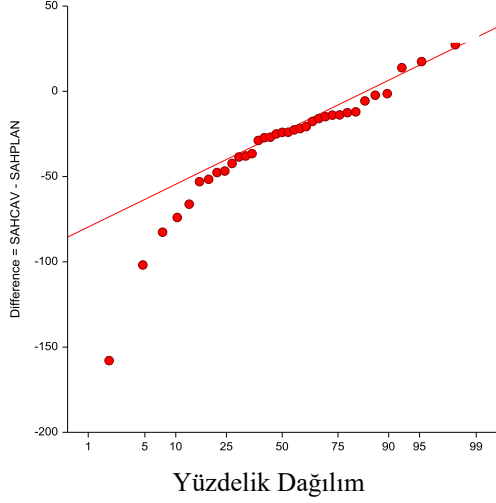
Cavalieri ve Planimetri yöntemleri arasında korelasyon katsayısı 0,7981 olarak bulundu. Bu durum, sağ beyin hemisfer hacmi ölçümleri için kullanılan Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin birbiriyle uyumunun beklenen düzeyde olduğunu göstermektedir (Şekil 4.115., 4.116.; Tablo 4.5.).



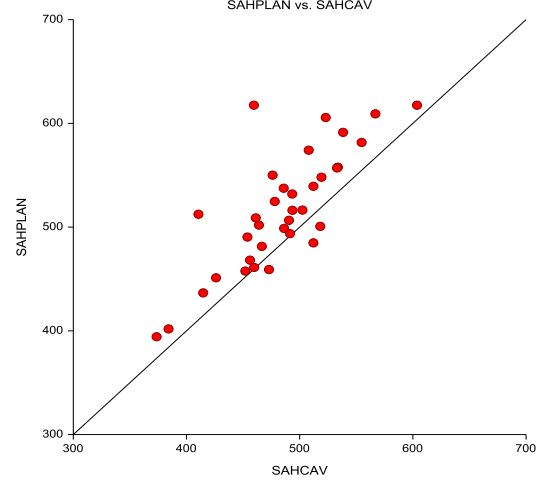
Şekil 4.114. Bland-Altman analizine göre Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin karşılaştırılması.

SAHCAV = Cavalieri yönteminde sağ beyin hemisfer hacmi.

SAHPLAN= Planimetri yönteminde sağ beyin hemisfer hacmi.



Şekil 4.115. İki yöntem arasındaki hacim farkı ortalamasının yüzdelerik dağılım grafiği.



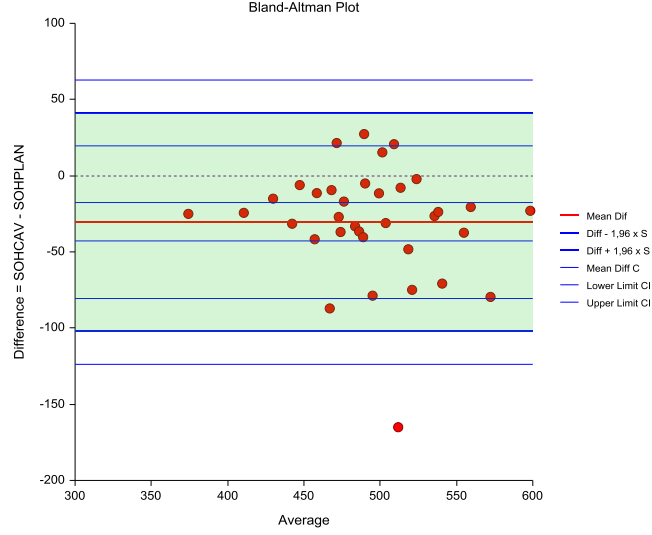
Şekil 4.116. İki yöntemle göre sağ beyin hemisfer hacminin ortalama değerinink dağılımı.

Sol Beyin Hemisfer Hacmi

Sol beyin hemisfer hacmi; Cavalieri yöntemi ile $478,5733 \pm 45,9549 \text{ cm}^3$, Planimetri yöntemi ile $508,9941 \pm 51,9301 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı.

Cavalieri ve Planimetri yöntemleri karşılaştırıldığında; iki yöntem arasındaki uyum farkların ortalaması (\bar{d})-30,420 \pm 36 olarak bulundu. Güven aralığı (\bar{d} -1,96s ile \bar{d} +1,96s) alt sınır-102,132, üst sınır ise 41,290 arasında tespit edildi (Şekil 4.117.).

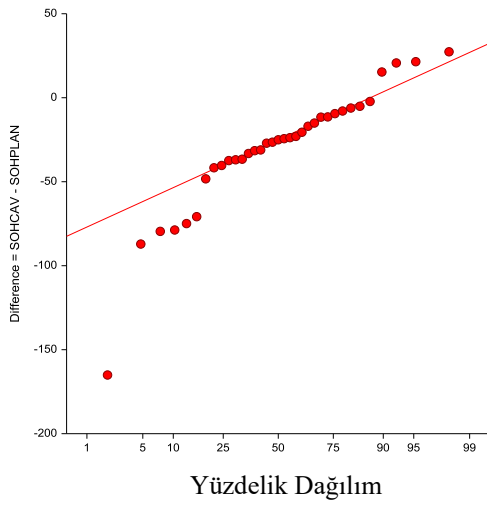
Cavalieri ve Planimetri yöntemleri arasında korelasyon katsayısı 0,727010 olarak bulundu. Hesaplanan korelasyon katsayısı, Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin birbiriyle uyumlu olduğunu göstermektedir (Şekil 4.118., 4.119.; Tablo 4.5.)



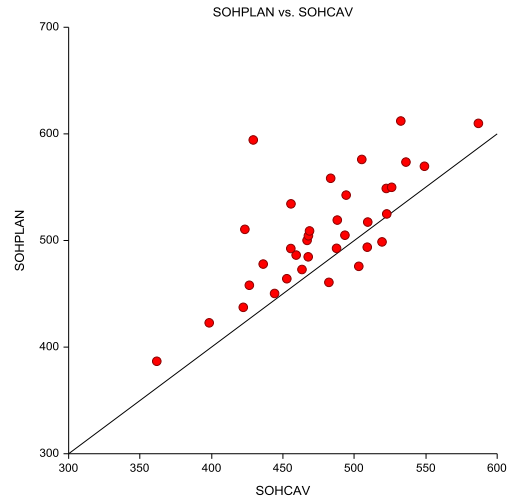
Şekil 4.117. Bland-Altman analizine göre Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin karşılaştırılması.

SOHCAV = Cavalieri yönteminde sol beyin hemisfer hacmi.

SOHPLAN = Planimetri yönteminde sol beyin hemisfer hacmi.



Şekil 4.118. İki yöntem arasındaki hacim farkı ortalamasının yüzelik dağılımı.



Şekil 4.119. İki yönteme göre sol beyin hemisfer hacminin ortalama değerinin dağılımı.

Tablo 4.5. Bland-Altman Analiz Tablosu.

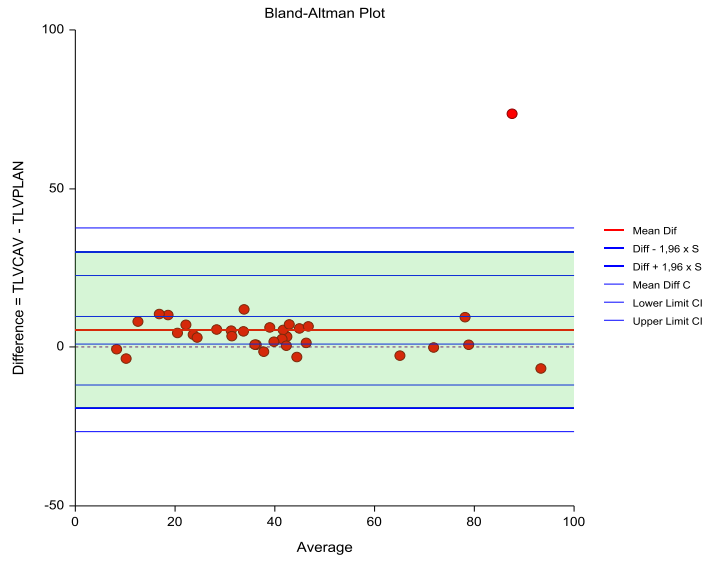
Ölçümler	Cavalieri	Planimetri	Hacim farkı	Korelasyon katsayısı	p değeri
Toplam beyin hacmi (cm³)	963,584	1025,715	-62,130	0,822	0,02
Sağ hemisfer hacmi (cm³)	485,010	516,720	-31,709	0,798	0,00
Sol hemisfer hacmi (cm³)	478,573	508,994	-30,420	0,727	0,00
Sağ ventriculus lateralis hacmi (cm³)	21,573	18,521	3,052	0,740	0,00
Sol ventriculus lateralis hacmi (cm³)	21,566	19,177	2,38	0,926	0,00
Toplam ventriculus lateralis hacmi (cm³)	43,139	37,699	5,440	0,845	0,00
Ventriculus tertius hacmi (cm³)	2,948	2,060	0,887	0,860	0,89
Ventriculus quartus hacmi (cm³)	2,357	1,800	0,557	0,899	0,00

Toplam Ventriculus Lateralis Hacmi

Toplam ventriculus lateralis hacmi; Cavalieri yöntemi ile $43,1397 \pm 23,5377$ cm^3 olarak bulunurken, Planimetri yöntemi ile $37,6993 \pm 20,3664$ cm^3 olarak hesaplandı.

Cavalieri ve Planimetri yöntemleri karşılaştırıldığında; iki yöntem arasındaki hacim farkı ortalaması (\bar{d}) $5,440 \pm 12$ olarak bulundu. Güven aralığı ($\bar{d}-1,96s$ ile $\bar{d}+1,96s$) alt sınır-19,242, üst sınır ise 30,123 arasında tespit edildi (Şekil 4.120.).

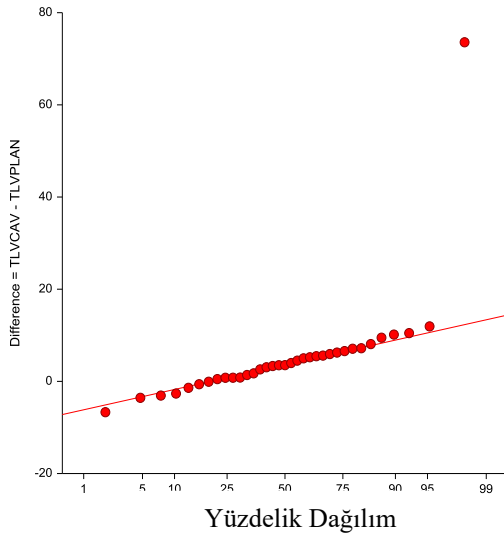
Cavalieri ve Planimetri yöntemleri arasında korelasyon katsayısı 0,8450 olarak bulundu. Bu değer, ventriculus quartus hacim hesaplamaları için kullanılan Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin birbiriyle uyumlu olduğunu göstermektedir (Şekil 4.121., 4.122.; Tablo 4.5.).



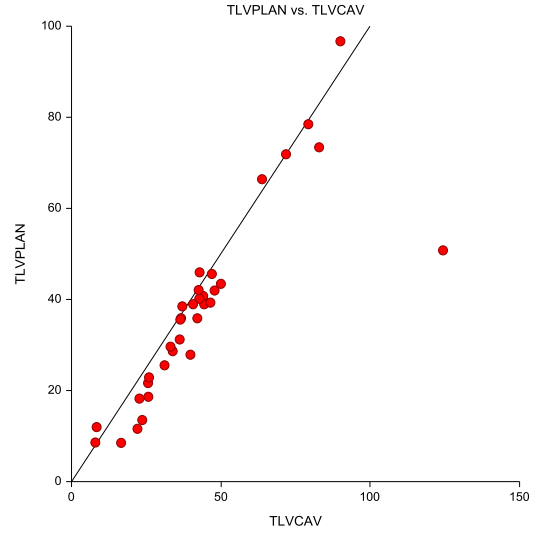
Şekil 4.120. Bland-Altman analizine göre Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin karşılaştırılması.

TLVCAV = Cavalieri yönteminde toplam ventriculus lateralis hacmi.

TLVPLAN = Planimetri yönteminde toplam ventriculus lateralis hacmi.



Şekil 4.121. İki yöntem arasındaki hacim farkı ortalamasının yüzdelik dağılım grafiği.



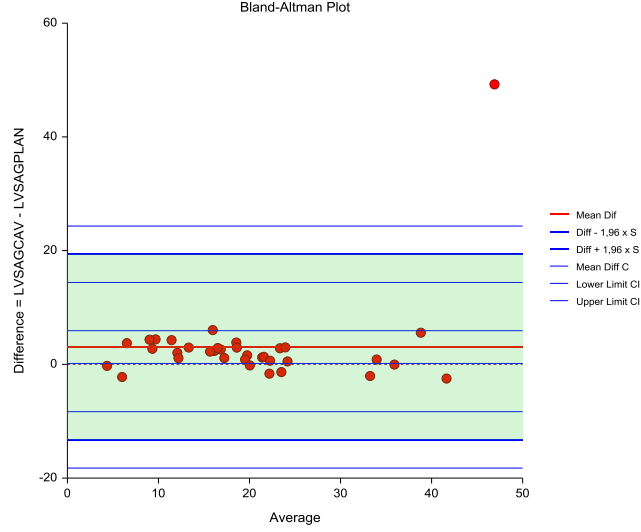
Şekil 4.122. İki yöntemle ölçülen toplam ventriculus lateralis hacminin ortalama değerlerinin dağılımı.

Sağ Ventriculus Lateralis Hacmi

Sağ ventriculus lateralis hacmi; Cavalieri yöntemi ile $21,5737 \pm 12,3664 \text{ cm}^3$ olarak bulunurken, Planimetri yöntemi ile $18,5216 \pm 9,4484 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı.

Cavalieri ve Planimetri yöntemleri karşılaştırıldığında iki yöntem arasındaki uyum farklarının ortalaması (\bar{d}) $3,052 \pm 8$ olarak bulundu. Güven aralığı ($\bar{d}-1,96s$ ile $\bar{d}+1,96s$); alt sınır-13,251, üst sınır ise 19,355 arasında tespit edildi (Şekil 4.123.).

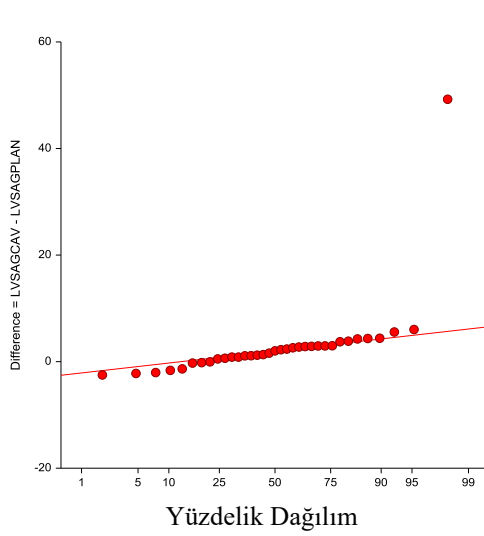
Cavalieri ve Planimetri yöntemleri arasında korelasyon katsayısı 0,7403 olarak bulundu. Bu değer, sağ ventriculus lateralis hacmi ölçümü yapılırken kullanılan yöntemler arasında uyumun olduğu sonucuna varmamızı sağladı (Şekil 4.124., 4.125; Tablo 4.5.).



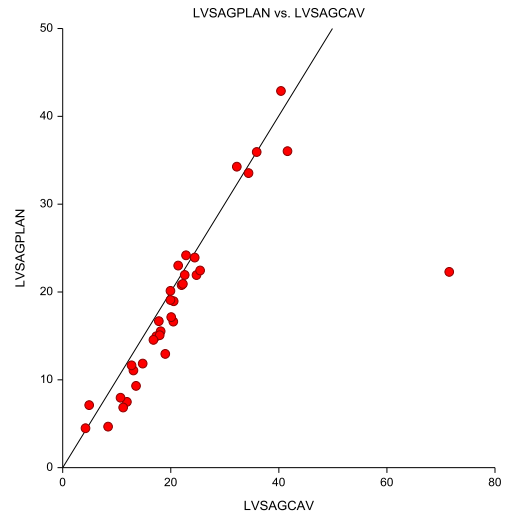
Şekil 4.123. Bland-Altman analizine göre Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin karşılaştırılması.

LVSAGCAV = Cavalieri yönteminde sağ ventriculus lateralis hacmi.

LVSAGPLAN = Planimetri yönteminde sağ ventriculus lateralis hacmi.



Şekil 4.124. İki yöntem arasındaki hacim farkı ortalamasının yüzdelerik dağılım grafiği.



Şekil 4.125. İki yöntem göre sağ ventriculus lateralis hacminin ortalama değerinin dağılımı.

LVSAGCAV = Cavalieri yönteminde sağ ventriculus lateralis hacmi.

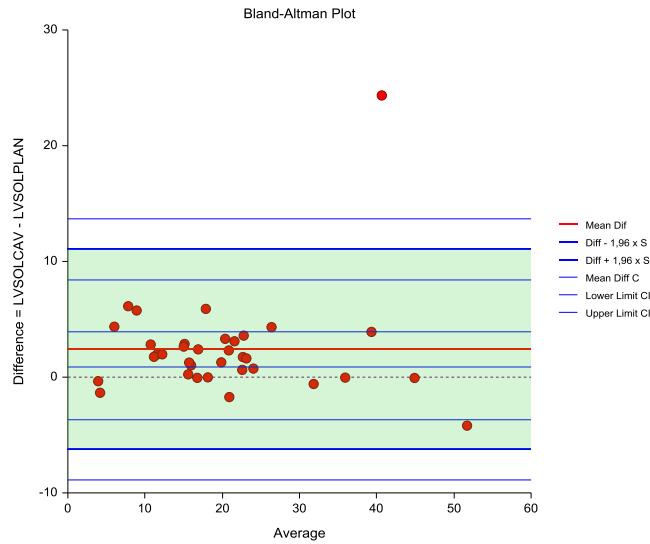
LVSAGPLAN = Planimetri yönteminde sağ ventriculus lateralis hacmi.

Sol Ventriculus Lateralis Hacmi

Sol ventriculus lateralis hacmi; Cavalieri yöntemi ile $21,566 \pm 11,6762 \text{ cm}^3$ olarak bulunurken, Planimetri yöntemi ile $19,1777 \pm 11,2670 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı.

Cavalieri ve Planimetri yöntemleri karşılaştırıldığında iki yöntem arasındaki hacim farkı ortalaması (\bar{d}) $2,388 \pm 4,417$ olarak bulundu. Güven aralığı ($\bar{d}-1,96s$ ile $\bar{d}+1,96s$); alt sınır-6,270, üst sınır ise 11,047 arasında tespit edildi (Şekil 4.126.).

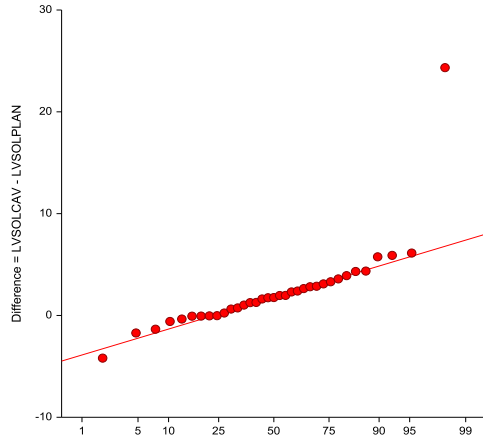
Cavalieri ve Planimetri yöntemleri arasında korelasyonu 0,9264 olarak bulundu. Hesaplanan bu değer, sol ventriculus lateralis hacim ölçümü yapılırken kullanılan yöntemler arasında uyumun olduğunu göstermektedir (Şekil 4.127., 4.128.; Tablo 4.5.).



Şekil 4.126. Bland-Altman analizine göre Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin karşılaştırılması.

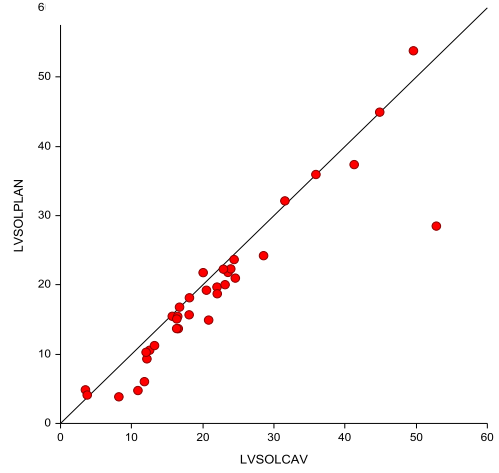
LVSOLCAV = Cavalieri yönteminde sol ventriculus lateralis hacmi.

LVSOLPLAN = Planimetri yönteminde sol ventriculus lateralis hacmi.



Yüzdelik Dağılım

Şekil 4.127. İki yöntem arasındaki hacim farkı ortalamasının yüzdelik dağılım grafiği.



Şekil 4.128. İki yöntemle ölçülen sol ventriculus lateralis hacminin ortalama değerlerinin dağılımı.

LVSOLCAV = Cavalieri yönteminde sol ventriculus lateralis hacmi.

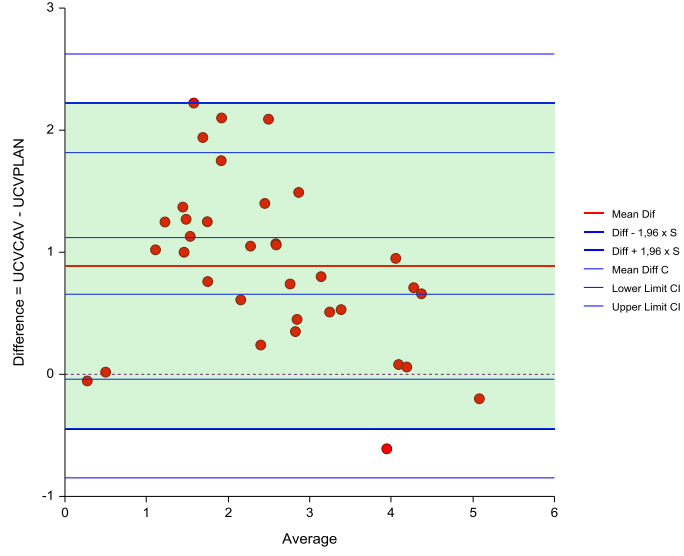
LVSOLPLAN = Planimetri yönteminde sol ventriculus lateralis hacmi.

Ventriculus Tertius Hacmi

Ventriculus tertius hacmi; Cavalieri yöntemi ile $2,94811 \pm 0,711 \text{ cm}^3$ olarak bulunurken, Planimetri yöntemi ile $2,0605 \pm 1,3283 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı.

Cavalieri ve Planimetri yöntemleri karşılaştırıldığında iki yöntem arasındaki uyum farkların ortalaması (\bar{d}) $0,887 \pm 0,681$ olarak bulundu. Güven aralığı ($\bar{d}-1,96s$ ile $\bar{d}+1,96s$); alt-0,447, üst sınır ise 2,222 arasında tespit edildi (Şekil 4.129.).

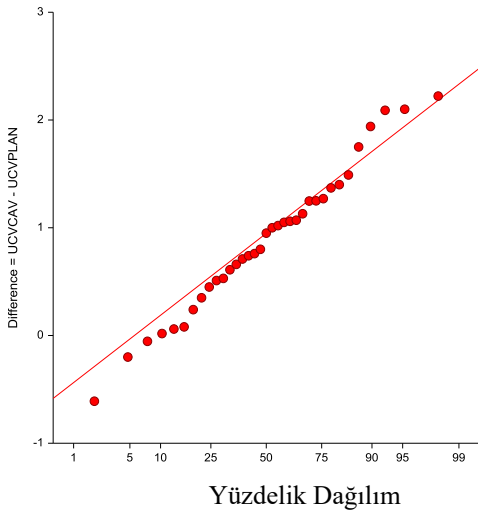
Cavalieri ve Planimetri yöntemleri korelasyon katsayısı 0,8601 olarak bulundu. Korelasyon katsayısı, Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin uyumlu olduğunu göstermektedir (Şekil 4.130., 4.131.; Tablo 4.5.).



Şekil 4.129. Bland-Altman analizine göre Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin karşılaştırılması.

UCVCAV = Cavalieri yönteminde ventriculus tertius hacmi.

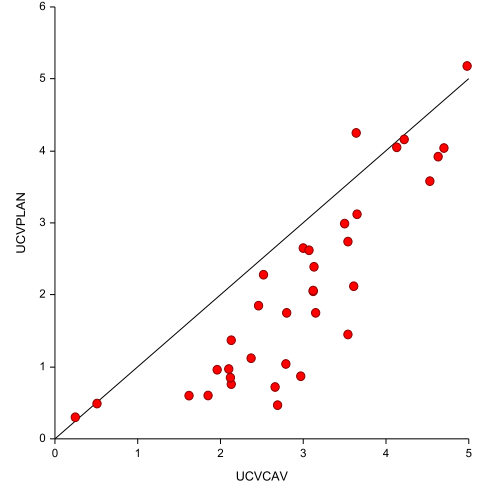
UCVPLAN = Planimetri yönteminde ventriculus tertius hacmi.



Şekil 4.130. İki yönteme göre sağ beyin hemisfer hacminin ortalama değerinin dağılımı.

UCVCAV = Cavalieri yönteminde ventriculus tertius hacmi.

UCVPLAN = Planimetri yönteminde ventriculus tertius hacmi.



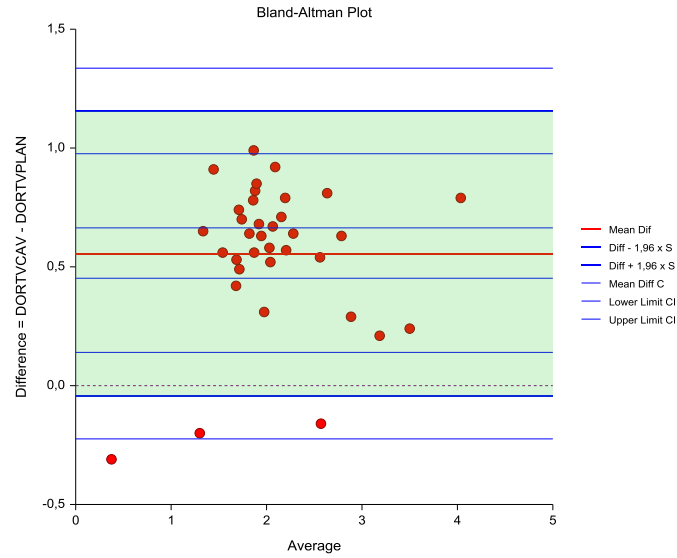
Şekil 4.131. İki yönteme göre ventriculus tertius hacminin ortalama değerinin dağılımı.

Ventriculus Quartus Hacmi

Ventriculus quartus hacmi; Cavalieri yöntemi ile $2,3577 \pm 0,6951 \text{ cm}^3$ olarak bulunurken, Planimetri yöntemi ile $1,8005 \pm 0,6617 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı.

Cavalieri ve Planimetri yöntemleri karşılaştırıldığında iki yöntem arasındaki uyum farkların ortalaması (\bar{d}) $0,557 \pm 0,305$ olarak bulundu. Güven aralığı ($\bar{d}-1,96s$ ile $\bar{d}+1,96s$); alt-0,042, üst sınır ise 1,156 arasında tespit edildi (Şekil 4.132.).

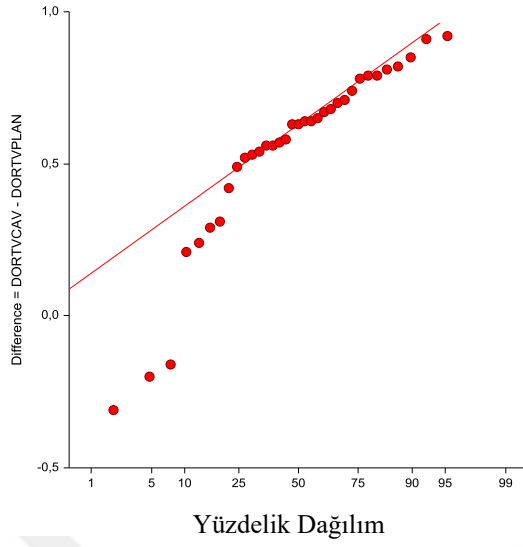
Cavalieri ve Planimetri yöntemleri arasında korelasyon farkı 0,8996 olarak bulundu. Korelasyon katsayısı değeri, ventriculus quartus hacim ölçümü için kullanılan Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin arasında uyum olduğunu göstermektedir (Şekil 4.133., 4.134.; Tablo; 4.5.).



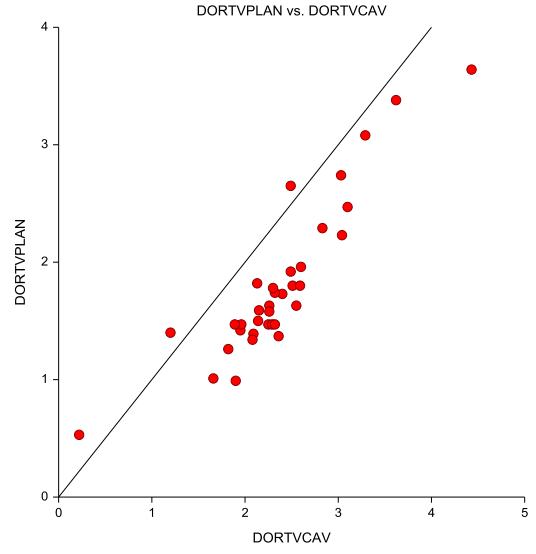
Şekil 4.132. Bland-Altman analizine göre Cavalieri ve Planimetri yöntemlerinin karşılaştırılması.

DORTVCAV = Cavalieri yönteminde ventriculus quartus hacmi,

DORTVPLAN = Planimetri yönteminde ventriculus quartus hacmi.



Şekil 4.133. İki yöntem arasındaki hacim farkı ortalamasının yüzelik dağılım grafiği.



Şekil 4.134. İki yöntemle göre ventriculus quartus hacminin ortalama değerinin dağılımı.

DORTVCAV = Cavalieri yönteminde ventriculus quartus hacmi.

DORTVPLAN = Planimetri yönteminde ventriculus quartus hacmi.

5. TARTIŞMA

AH'nin en belirgin bulgularından birisi, beyinde meydana gelen doku kayıplarıdır. AH'de doku kayıplarının boyutlarının bilinmesi, hastada oluşan bilişsel gerilemenin takibinde önemlidir (De Jong ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda; AH ile ilgili tüm bulgular, serebral doku kayıplarının varlığını destekler niteliktedir. Bu hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda doku kayıplarının en yoğun olduğu bölgenin medial temporal lob olduğu tespit edilmiştir. Medial temporal lob ve ilişkili korteks bölgeleri özellikle de limbik sistemde yaygın doku kayıpları gözlenmiştir (Braak ve ark., 1993; Hyman ve ark., 1984). Tam ve ark. (2005) 31 Alzheimer hastasında yaptıkları çalışmada, medial temporal lobda ve hipokampüste belirgin doku kayıplarının oluştuğunu ifade etmişlerdir. Murphy ve ark. (1993) temporal lobdaki hacimsel azalmanın diğer beyin loblarına göre anlamlı derecede daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Krasusk ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada hastalığın en erken entorhinal kortekste başladığını göstermişlerdir. Devanand ve ark. (2007)'da 139 Alzheimer hastası ve 63 sağlıklı bireyde MR görüntüleri kullanılarak yaptıkları çalışmada hastaları 5 yıl boyunca izlemişler ve entorhinal kortekste doku kayıplarının olduğunu vurgulamışlardır.

Literatürde amigdala, parahipokampal girus ve bazal ganglionlar gibi temporal lob'da bulunan diğer yapılarda da hacimsel azalma tespit eden çalışmalar mevcuttur (Desmond ve ark., 1994; Du ve ark. 2001; Laakso ve ark., 1995; Poulin ve ark., 2011; Visser ve ark., 2002).

Beyinde meydana gelen doku kayıpları, AH tanısı konmadan yıllar önce başlamaktadır. Hastalarda yapılan otopsi sonuçlarında patolojik bulguların en belirgin olanları; amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar, nöron ve sinaps kaybıdır. Bu belirtiler; inflamasyon, serebral atrofi, amiloid anjiyopati ve nöron kaybı ile ilişkilendirilmektedir (Donnelly ve ark., 2007, Takahashi ve ark., 2017).

AH'nin patofizyolojisinde önemli yeri olan APP geninde oluşan mutasyonlar, beta amiloid (β -amiloid) üretimini artırmaktadır. Beta amiloid proteinlerinin hücre içi ortamda birikmesi ile amiloid plak oluşumlarının bağlantılı olduğu ifade edilmiştir. Beta amiloid proteininin, sinaptik disfonksiyonda ve dolayısıyla serebral doku

kaybında yoğun etkisinin olduğu öne sürülmüştür (Donnelly ve ark., 2007; Hanoğlu ve Arpacı, 1990). Takahashi ve ark. (2017), Alzheimer hastalarında amiloid plaklar üzerine yaptıkları çalışmalarında hipokampüste beta amiloid birikimi gözlemlemişlerdir.

AH'nin nöropatolojisinin en önemli etkenlerinde birisi de tau proteinleridir. Tau proteinleri aksonların yapısında bulunan mikrotübüllerin dengede durmasını sağlamaktadır. Bu proteinlerin hiperfosforilasyonu sonucunda hücrenin iskelet yapısı bozulur. Bu durum tau proteinlerinin bağlanma etkisini azaltmaktadır. Tau proteinlerinin yanlış bağlanma ve birikmesi sonucunda nörofibriler yumak oluşumları gözlenmektedir. İçerisinde nörofibriler yumak bulunan nöronlar uzun yıllar canlı kalabilirler. Ancak zamanla bu nöronlarda fonksiyonel bozukluklar meydana gelebilir. Sonuç olarak nöron ölümleri gerçekleşmektedir. Nörofibriler yumak oluşumları bulunduran nöronlar bağlantılı oldukları yapıda doğrudan ya da dolaylı olarak değişikliğe neden olurlar. Bu yapıların ilk birikeceği bölgenin bilinmesi yayılım örüntüsü hakkında fikir sahibi olmak için önemlidir. Nörofibriler yumak oluşumlarının hastalığın ilk evrelerinde entorhinal kortekste, zamanla temporal lob'daki diğer yapılara özellikle medial temporal lob'da yayılım göstererek doku kayıplarına neden olduğu tespit edilmiştir (Saka, 2009).

Alzheimer hastalarında medial temporal lob'da gerçekleşen doku kayıplarının demansın ayırıcı tanısında önemli bir belirteç olabileceği vurgulanmış ve medial temporal lob sınırlarını belirleyip ölçmek yerine ventriculus lateralis hacminin ölçülmesinin doku kayıplarını ortaya koymada daha pratik olduğu ve daha kısa sürede yüksek doğrulukta sonuçlar elde edilmesine olanak sağladığı ifade edilmiştir (Nestor ve ark., 2008; Scheltens ve ark., 1992). Çeşitli görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda da Alzheimer hastalarında medial temporal lob ve hipokampüste meydana gelen doku kayıplarına bağlı gözlenen ventriküler genişlemenin önemi vurgulanmıştır (Bradley ve ark., 2002; Fleisher ve ark., 2008; Giesel ve ark., 2006; Sabuncu ve ark., 2011; Silbert ve ark., 2003; Jack ve ark., 2004; Wang ve ark., 2002). Ayrıca doku kayıplarının boyutlarını belirlemede pratik yolların bulunması, AH'nin etyolojisinin de anlaşılmasını kolaylaştıracaktır (Bejanin ve ark.,2017; Mizuno ve ark., 2000).

Çalışmamızda ortalama MMT puanı 20,28 olan Alzheimer hastalarında ventriküler genişlemeyi değerlendirme adına ventriculus lateralis hacmine baktığımızda, Cavalieri yöntemine göre kontrol grubunda $31,07 \pm 21,70 \text{ cm}^3$ iken hasta grubunda $47,96 \pm 22,87 \text{ cm}^3$ olarak, Planimetri yöntemine göre ise kontrol grubunda $26,24 \pm 18,96 \text{ cm}^3$ iken hasta grubunda $42,27 \pm 19,39 \text{ cm}^3$ olarak hesapladık. Alzheimer hastalarında Cavalieri yöntemine göre %54, Planimetri yöntemine göre ise %61 oranında ventriküler genişleme olduğunu tespit ettik. Bulgularımız, ventriculus lateralis'lerdeki genişlemenin hastalığın seyrini değerlendirmede belirteç olarak kullanılmasını öne süren literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Ertekin ve ark. (2016)'da MMT puanı ortalama 17,95 olan Alzheimer hastalarında yaptıkları çalışmada, ventriculus lateralis hacmini kontrol grubunda $45,54 \pm 25,92 \text{ cm}^3$ hasta grubunda ise $65,25 \pm 29,83 \text{ cm}^3$ olarak hesaplamışlar ve ventriculus lateralis'de meydana gelen genişlemenin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir. Nestor ve ark. (2008) ise çalışmalarında; ventriculus lateralis hacmini, kontrol grubunda $38,3 \pm 19,1 \text{ cm}^3$ olarak, hasta grubunda ise $47,3 \pm 28,0 \text{ cm}^3$ olarak hesaplamışlardır. Çalışmamıza benzer şekilde Nestor ve ark. (2008) da hacim hesaplaması ile ilgili yaptıkları bu çalışmada, ortalama MMT puanı 23,5 olan Alzheimer hastalarındaki ventriküler artışın anlamlı bulunduğunu ifade etmişlerdir.

Beyin dokusunda gelişen doku kayıpları ve buna bağlı meydana gelen ventriküler genişlemeyi değerlendirmek için ventriculus lateralis hacminin toplam beyin hacmine oranına baktığımızda, Cavalieri yöntemine göre %59, Planimetri ile yapılan ölçümlerde ise %78 oranında artış tespit ettik. Ventriculus lateralis'lerin beyin hemisferlerine oranını değerlendirdiğimizde ise sağ ventriculus lateralis bileşen hacim oranının, hasta grubunda %150, sol ventriculus lateralis bileşen hacim oranının ise %133 artış gösterdiği ve sağ ventriküler genişlemenin daha fazla olduğu sonucuna varıldı.

Ortalama 65-75 yaş aralığında Alzheimer hastalarında yapılan uzun süreli çalışmalarda, beyinde görülen doku kayıplarının yılda yaklaşık %2,37, sağlıklı bireylerde ise %0,4 oranında artış gösterdiği ve buna bağlı olarak da ventriculus lateralis hacminin hastalarda yılda $7-13 \text{ cm}^3$, sağlıklı bireylerde ise $0,5-0,6 \text{ cm}^3$ civarında büyüdüğü tespit edilmiştir. Ventriculus lateralis hacim oranının ise

hastalarda yılda $4,4 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $1,3 \text{ cm}^3$ arttığı ifade edilmiştir. (Evans ve ark., 2010; Fox ve ark., 2000).

Alzheimer hastalarında toplam beyin hacminde görülen değişiklikler değerlendirildiğinde, Aktaş (2011) yaptığı çalışmada toplam beyin hacmini kontrol grubunda $958,226 \pm 67,542 \text{ cm}^3$, Alzheimer hastalarında ise $829,746 \pm 88,039 \text{ cm}^3$ olarak hesaplamış ve Alzheimer hastalarında toplam beyin hacminde azalma olduğunu fakat bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını vurgulamıştır. Benzer şekilde Henneman ve ark. (2009), Storandt ve ark. (2009) yaptıkları çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyin hacminde meydana gelen azalmanın anlamlı olmadığını vurgulamışlardır. Fotenos ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada toplam beyin hacmini kontrol grubunda 1195 cm^3 olarak, hasta grubunda ise 1050 cm^3 olarak hesaplamışlar ve hasta grubunda görülen toplam beyin hacmindeki azalmanın istatistiksel yönden anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Benzer olarak Alzheimer hastalarının beyin hacimlerinde gerçekleşen doku kayıplarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (Dickerson ve ark., 2008; Murphy, 1993; Jagust 2006; Wang ve ark., 2015). Biz de çalışmamızda toplam beyin hacmini kontrol grubunda $994,61 \pm 51,22 \text{ cm}^3$, hasta grubunda ise $951,17 \pm 99,75 \text{ cm}^3$ olarak hesapladık ve hastaların toplam beyin hacminde bir azalma olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Atrofiye uğrayan beyin dokusunun ventriküler genişleme ile dengelendiği ve buna bağlı olarak toplam beyin hacminde anlamlı bir azalma olmadığı sonucuna vardık.

Literatürde Alzheimer hastalarında ventriculus tertius ve ventriculus quartus hacimlerini değerlendiren çalışmalara çok sık rastlanılmamaktadır. Ancak AH tanısında ventriculus tertius morfolojisinin de değerlendirilmesi gerektiğini tavsiye eden çalışmalar mevcuttur (Mathew ve ark., 2012). Alzheimer hastalarında talamus, hipotalamus ve glandula pineale gibi ventriculus tertius'a komşu beyin yapılarında da doku kayıplarının olduğu ve oluşan doku kayıplarının en belirgin etkileyebileceği yapının ventriculus tertius olduğu vurgulanmıştır (Braak ve ark., 1996, Ryan ve ark., 2013). Bu amaçla yaptığımız ölçümlerde ventriculus tertius hacmini kontrol grubunda $2,41 \pm 1,53 \text{ cm}^3$ iken Alzheimer grubunda $3,16 \pm 0,75 \text{ cm}^3$ olarak hesapladık ve ventriculus tertius'da genişleme olduğunu ancak bunun anlamlı olmadığını tespit

ettik. Yaş ile ilişki hesaplandığında yaş arttıkça hasta grubunda kontrol grubuna oranla ventriculus tertius hacminin de arttığını gözlemledik.

Çalışmamızda son olarak ventriculus quartus hacmini ölçtük ve kontrol grubunda $2,20 \pm 1,10 \text{ cm}^3$ iken Alzheimer grubunda $2,42 \pm 0,45 \text{ cm}^3$ olarak hesapladık. Alzheimer hastalarında ventriculus tertius'un toplam beyin hacmine oranında ortalama %40, ventriculus quartus hacim oranında ise ortalama %10 oranında artış tespit ettik. Alzheimer hastalarında ventriküler genişleme olduğunu ve ventriculus quartus'un en az etkilendiği etkilenen yapı olduğu sonucuna vardık.

Alzheimer hastalarının takibinde çeşitli psikoanaliz testlerin yanı sıra görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerektiğini öneren çalışmalar mevcuttur. AH tanısında nöropsikolojik testler ve klinik bulgular %70'den daha az duyarlılığa sahip olabilmektedir (Çubuk ve Çubuk, 2012). Bresciani ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada; klinik muayenede hastalık tanısı için görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerektiğini ve böylece konulan tanının daha doğru olacağını belirtmişlerdir. Görüntüleme yönteminin doğru seçilmesi ile hastalık tanısı, hastalığın ilerleme yönü ve ilerleme hızı hakkında daha kısa sürede fikir sahibi olunabilmektedir.

AH'nin tanısında görüntüleme yöntemlerinden pozitron emisyon tomografisinin (PET) yanı sıra, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi de (SPECT) kullanılmaktadır. Ancak PET ve SPECT görüntüleme tekniklerinin sürekli yapılması yüksek maliyetli olduğundan dolayı sınırlıdır (Mutluer, 2013). AH için glikoz metabolizması ve nöron sayısındaki değişimlerin boyutunun hesaplanmasında PET de kullanılabilir. Ancak glikoz dengesinde oluşan değişimlerin morfolojiye etkisi düşünüldüğünde klinik kullanıma fazla bir katkısının olmadığı ifade edilmektedir (Çubuk ve Çubuk, 2012; Leandrou ve ark., 2018).

BOLD, yaygın bilinen ismi ile fonksiyonel MRG, beyinde aktive olan bölgede kan oksijen düzeyinde oluşan değişimleri gözlemleyerek beyin haritalaması yapılmasında kullanılan bir yöntemdir. Alzheimer hastalarında, klinikte erken tanının konması ve sonraki sürecin takibinin yapılmasında etkili bir yöntemdir (Çubuk ve Çubuk, 2012).

PET, SPECT, BOLD, fonksiyonel MRG gibi yöntemlerinin yanı sıra difüzyon MRG, MRS, perfüzyon MRG, konvansiyonel MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak AH ile ilgili doğruluğu tek başına yeterli veya klinik bulgularla desteklenen sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak kullanılan yöntemler arasında doğruluğu yüksek sonuçlar veren ve ölçümlerde kullandığımız bilgisayar programlara uygun olan görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme yöntemidir (MRG). MRG kullanımına 1980'li yıllarda başlanmıştır. MRG ile koronal, aksiyal ve sagittal planlarda görüntüleme yapılabilmekte ve beyin dokusunu değerlendirmede net görüntüler elde edilmektedir. Bu durum, MR görüntülemenin Alzheimer hastalarında morfolojik farklılıkların ortaya konmasında BT'den daha etkili olduğunu göstermektedir. Alzheimer hastalarında doku kayıpları çeşitli görüntüleme ve hacim ölçme yöntemleri ile ortaya konulmuş ve MR görüntüleme ile yapılan volumetrik analizlerin doğruluğunun ve seçiciliğinin %85-90 arasında olduğu ifade edilmiştir (Çubuk ve Çubuk 2012; Liana ve ark., 2013).

Hacim ölçümü yapılan çalışmalarda görüntüleme yöntemi kadar hacim ölçüm yöntemi de doğru sonuç elde etmede oldukça önemlidir. Stereolojik yöntemlerden Cavalieri, kolay uygulanabilirlik özelliği ile daha az zamanda daha fazla çalışmaya olanak sağlamaktadır. Bu avantajının yanı sıra maliyetinin çok düşük olması önemli bir ayrıntıdır. Planimetri yöntemi ölçümü yapılacak yapının sınırlarının çizilmesinde çok dikkat isteyen bir program olmasının yanı sıra sonuçların yüksek doğrulukta olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Cavalieri ve Planimetri yöntemleri ölçülen yapıların gerçek boyutlarına çok yakın rakamlar vermesi nedeniyle tercih edilmektedir (Acer ve ark., 2008; Odacı ve ark., 2005). Literatürde, diğer hacim ölçüm yöntemlerine göre stereolojik yöntemler ile gerçeğe daha yakın sonuçlar elde edildiğini gösteren çalışmalara rastlanmaktadır. Acer ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada Arşimet, Ellipsoid ve stereolojik bir yöntem olan Cavalieri yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Arşimet yöntemi ile hesaplanan ortalama sağ ve sol tonsilla hacimleri $2.63 \pm 1.34 \text{ cm}^3$ ve $2.72 \pm 1.51 \text{ cm}^3$ iken Cavalieri yöntemi ile bu değerler sağ tonsilla için $3.51 \pm 1.48 \text{ cm}^3$, son tonsilla için $3.37 \pm 1.36 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Elipsoid yöntem ile ise sağ tonsilla palatina $2.22 \pm 1.22 \text{ cm}^3$ iken sol tonsilla palatina $2.29 \pm 1.42 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Yapılan bu çalışmada stereolojik yöntemlerin gerçeğe en yakın değerleri verdiği ifade edilmiştir.

Çalışmanın sınırlılıkları: Balıkesir Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine Aralık 2016 ile Eylül 2017 tarihleri arasında başvuran ve Alzheimer tanısı alan tüm hastalara ait beyin MR görüntülerini değerlendirdik. Bazı hastaları, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymadığı için çıkardık. Bazı hastaların da beyin MR görüntüleri protokolü ölçümleri yapmamız için uygun olmadığından dolayı çıkarmak zorunda kaldık. Bu durum, daha fazla hasta sayısına ulaşmamızı engelledi. Ayrıca MR görüntülerinin kapalı bir ortamda çekilmesi kontrol grubunda gönüllü sayısının da yetersiz olmasına neden oldu. Mevcut çalışmamızda hasta ve kontrol grubu sayısı, istatistiki değerlendirmeler için yeterli olsa da daha fazla bireyde çalışmak sonuçları olumlu etkileyebilir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak Alzheimer hastalarında daha çok ventriculus lateralis'lerde genişlemenin olduğunu sonra sırasıyla ventriculus tertius ve ventriculus quartus'da hastalığa bağlı genişleme meydana geldiğini tespit ettik. Ayrıca stereolojik yöntemlerin, MR görüntülerinde *in vivo* olarak beyin ventrikül hacminin tarafsız ve etkin bir şekilde ölçülmesinde uygun bir yöntem olduğu sonucuna varıldı.

Literatürde Alzheimer hastalarında hastalığın prognozunu takip etmede uzun süreli çalışmalar yapılması önerilmektedir. Bizim de önerimiz çalışma grubumuzda en az iki yıllık takip yapılarak yeniden ölçümlerin yapılması ve ventriküler genişlemenin aynı hastalarda tekrar değerlendirilmesi yönündedir. Ayrıca daha fazla bireyde çalışmanın istatistiksel değerlendirmeler için uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

Abramoff MD, Magalhaes PJ, Ram SJ. Image Processing with Image J. *Biophotonics Int*, 2004, 11(7):36-42.

Acer N, Sahin B, Usanmaz M, Tatolu H, Irmak Z Comparison of point counting and planimetry methods for the assessment of cerebellar volume in human using magnetic resonance imaging: A stereological study. *Surg Radiol Anat*, 2008, 30:335-339.

Akalan MA, Demirkan AÇ. Stereoloji ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2013, 24(2):95-100.

Akdemir A, Cangöz B, Örsel S, Selekler K. (2007). Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarla Alzheimer tipi demans hastalarının örtük bellek performansı açısından karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007, 18(2):118-128.

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.

Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician*. 1983, 32: 307-317.

Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Cilt 2, 5. Baskı, Ankara, *Güneş Kitabevi*, 2014:173-192.

Bejanin A, Desgranges B, La Joie R, Landeau B, Perrotin A, Mézenge F, Chételat 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.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*. 1986, 1(8476): 307-310.

Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *European Neurology*, 1993, 33(6):403-408

Braak H, Braak E, Yilmazer D, De Vos RA I, Jansen ENH, Bohl J. Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transmission*, 1996, 103(4):455-490.

Bradley K M, Bydder GM, Budge M M, 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.

Bresciani L, Rossi R, Testa C, Geroldi C, Galluzzi S, Laakso MP, Frisoni GB. Visual assessment of medial temporal atrophy on MR films in Alzheimer's disease: comparison with volumetry. *Aging Clin Exp Res*, 2005, 17(1):8-13.

Canan S, Bahadır A, Yıldırım Ş, Odacı E, Şahin B, Baş O, Çolakoğlu S, Bilgiç S, Kaplan S. Stereolojik uygulamalarda kullanılan pratik gereçler ve bilgisayar destekli stereolojik analiz cihazları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 2004, 24:672-680.

Çubuk R, Çubuk A. Alzheimer Hastalığı Tanısında Güncel Radyolojik Yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*, 2012, 5(3):51-57.

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.

Demir R, Ulvi H. Alzheimer Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry Special Topics*, 2009, 2(3):14-21.

Desmond PM, O'Brien JT, Tress BM, Ames DJ, Clement JG, Clement P, Robinson GS. Volumetric and visual assessment of the mesial temporal structures in Alzheimer's disease. *Internal Med J*, 1994, 24(5):547-553.

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.

Diab KM, Ollmar S, Sevastik JA, Willers U, Svensson A. Volumetric determination of normal and scoliotic vertebral bodies. *European Spine J*, 1998, 7(4):282-288.

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.

Donnelly PS, Xiao Z, Wedd AG. Copper and Alzheimer's disease. *Current Opinion in Chem Biol*, 2007, 11(2):128-133.

Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, Chui HC. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2001, 71(4):441-447.

Ellis H, Logan BM, Dixon AK. Human Sectional Anatomy: Atlas of body sections, CT and MRI images. London, Hodder-Arnold. 2007:50-76.

Elmacı NT. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*, 2012, 5(3):7-10.

Erkol, G. Alzheimer hastalığı'nın etyolojisi ve patofizyolojisi üzerine teoriler. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*, 2009, 2(1):14-19.

Ertekin T, Acer N, Köseoğlu E, Zararsız G, Sönmez A, Gümüş K, Kurtoğlu E. Total intracranial and lateral ventricle volumes measurement in Alzheimer's disease: A methodological study. *J Clin Neurosci*, 2016, 34:133-139.

Evans MC, Barnes J, Nielsen C, Kim LG, Clegg SL, Blair M, Fox NC. Volume changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Cognitive associations. *European Radiol*, 2010, 20(3):674-682.

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.

Fotenos 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, Cousens S, Scahill R, Harvey RJ, Rossor MN. Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects. *Arch Neurol*, 2000, 57(3):339-344.

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.

Gallucci M, Capoccia S, Catalucci A. *Radiographic Atlas of Skull and Brain Anatomy*. Springer Science, Germany, Business Media, 2007:62-90.

Giesel FL, Hahn HK, Thomann PA, Widjaja E, Wignall E, von Tengg-Kobligk 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.

Gundersen HJ1, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Møller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sørensen FB, Vesterby A, West MJ. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*, 1988, 96:379-394.

Gundersen HJG, Jensen EBV, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology reconsidered. *Journal of microscopy*, 1999, 193(3):199-211.

Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2002, 13: 273-281.

Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G, Doeller CF. Alzheimer's disease *Curr biol*, 2018, 28(11):645-649.

Hanağası HA. Alzheimer hastalığının genetik kökeni ve biyobelirteçleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*, 2012, 5(3):11-17.

Hanoğlu L, Arpacı B. Alzheimer Hastalığının Klinik Tanısı. *Düşünen Adam Dergisi*, 1990, 58-60.

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.

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.

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.

Keser M. Manyetik Rezonans Görüntülerinde Beyin Sapı Hacminin Stereolojik olarak Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi, 2011

Krasusk JS, Alexander GE, Horwitz B, Daly EM, Murphy DG, Rapoport SI, Schapiro MB. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry*, 1998, 43(1):60-68.

Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, Riekkinen Sr PJ. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transmission-Parkinson's Disease and Dementia Section*, 1995, 9(1):73-86.

Leandrou S, Petroudi S, Reyes-Aldasoro CC, Kyriacou PA, Pattichis CS. Quantitative MRI Brain Studies in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: A methodological review. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2018, 10(11):1-2.

Liana DD, Raguse B, Wieczorek 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.

Mackay CE, Roberts N, Mayes AR, Downes JJ, Foster JK, Mann D. An Exploratory Study of the Relationship Between Face Recognition Memory and the Volume of Medial Temporal Lobe Structures in Healthy Young Males, *Behav Neurol*, 1998, 11:3-20.

Mathew LS, Paul M, Bakshi S. Assessment of third ventricle with MRI: Morphological variation among different gender and age group. *Webmed Central*, 2012, 3(1):1-10.

Mihci EB. Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*, 2009, 2(1):45-51.

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.

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.

Mutluer M, Güney F, İlhan S. Devinime ilişkin kortikal potansiyellerin hafif bilişsel bozukluk ve orta evre Alzheimer hastalığı'nı değerlendirmede noropsikolojik testler ile korelasyonu. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2013, 50:9-14.

Nestor S M, Rupsingh R, Borrie 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.

Odacı E, Bahadır A, Yıldırım Ş, Şahin B, Canan S, Baş O, Bilgiç S, Kaplan S. Cavalieri prensibi kullanılarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans kesitleri üzerinden hacim hesaplaması ve klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2005, 25:421-428.

Özcan E. Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Bazal Gangliyon Hacimlerinin Stereolojik Yöntemlerle Ölçülmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, 2017.

Özçelik B, Kartal M, Orhan I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids and phenolic acids. *Pharmaceutical Biol*, 2011, 49(4):396-402.

Özkay Ü D, Öztürk Y, Can Ö. Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*, 2011, 18(1):35-42.

Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim Derg*, 2006, 22:32-46.

Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett L F, Dickerson BC. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2011, 194(1):7-13.

Ryan NS, Keihaninejad S, Shakespeare TJ, Lehmann M, Crutch SJ, Malone IB, Ridgway GR. Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and caudate in familial Alzheimer's disease. *Brain*, 2013, 136(5):1399-1414.

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.

Saka E. Alzheimer hastalığında patolojik ve nörokimyasal değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*, 2009, 2(1):20-24.

Salancı BV, Ergün EL, Erbaş B. Demans Ayırıcı Tanısında PET/BT Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Nuclear Medicine-Special Topics*, 2017, 3(2):113-122.

Scheltens PH, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in 'probable' Alzheimer's disease and normal ageing: Diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol, Neurosurgery & Psychiatry*, 1992, 55(10):967-972.

Selekler K. Alzheimer Hastalığı'nın Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*, 2009a, 2(1):10-13.

Selekler K. *Nörolojide Yeni Ufuklar, Alzheimer ve Diğer Demanslar*. 2. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Yayınevleri. 2009b, 14-17.

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- β and τ serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. *Free Radical Biol Med*, 2002, 33(9):1194-1199.

Storandt M, Mintun MA, Head D, Morris JC. Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid- β peptide deposition identified with Pittsburgh compound B: Cognitive decline associated with A β deposition. *Arch Neurol*, 2009, 66(12):1476-1481.

Şahin B, Acer N, Sonmez OF, Emirzeoglu M, Basaloglu H, Uzun A, Bilgic S. Comparison of four methods for the estimation of intracranial volume: A gold standard study. *Clin Anat*, 2007, 20:766-773.

Şahin HA. Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Belirtileri ve Seyri. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics*, 2009, 2(1):31-35.

Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β -amyloid in Alzheimer's disease. *Pathol Intl*, 2017, 67(4):185-193.

Tam CWC, Burton EJ, McKeith IG, Burn D J, O'brien JT. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: A comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurol*, 2005, 64(5):861-865.

Taman FD. Cerebellum Hacminin Manyetik Rezonans Görüntülerinde Stereolojik Olarak Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi, 2011.

Taner D. *Fonksiyonel Nöroanatomi*. 11. Baskı, Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı ve İletişim A.Ş. Yayınları, 2013:88-131

Tezcan S. Alzheimer Hastalarına Bakım Veren Kişilerin Yaşadıkları Güçlükler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. 2017, İstanbul: Haliç Üniversitesi.

Visser PJ, Verhey FRJ, Hofman PA M, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol, Neurosurg & Psychiatry*, 2002, 72(4):491-497.

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.

Yıldırım M, Mesut R. *Topografik Anatomi*. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:253.



EK-1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Aycan BÜYÜKMERT
Doğum tarihi	: 01.06.1991
Doğum yeri	: Adana
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Kasaplar Mahallesi, Zambak Sokak, No:22, Kat:3, Daire:5 Altıeylül/BALIKESİR
Tel	: 0506 766 23 43
E-mail	: buyukmertaycan@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Mehmet Akif Ersoy Lisesi (2009)
Lisans	: Balıkesir Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi (2010-2015).
Yüksek Lisans	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı (2016-2018)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Alzheimer Hastalarında Beyin Ventrikül Hacimlerinin Stereolojik Yöntemler İle Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİV. TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi, Uşak yolu üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	0266 612 10 10 -6707
	FAKS	
	E-POSTA	etik.bautip@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Ömür KARACA SAYGILI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anatomi Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	DİĞER İSE BELİRTİNİZ				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Alzheimer Hastalarında Beyin Ventrikül Hacimlerinin Stereolojik Yöntemler İle Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/87	Tarih: 25/04/2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın yapılacağı bölümlerden izin alınması şartıyla araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Fuat EREL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	Balıkesir Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji AD	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi F. Bahar SUNAY	Histoloji ve Embriyoloji Ad	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Eyüp AVCI	Kardiyoloji AD	Balıkesir Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı AD	Balıkesir KEAS Organize Sanayii	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	BAÜ Sağlık Uyg. ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.