T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALZHEIMER VE DİĞER YETİŞKİN DEMANSLARDA CORPUS AMYGDALOIDEUM, HIPPOCAMPUS, INSULA VE TEMPORAL LOB HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GAMZE ANSEN

ANATOMİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BAYRAM UFUK ŞAKUL

2. DANIŞMAN

Prof. Dr. AYŞENUR CİLA

İSTANBUL - 2020

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALZHEIMER VE DİĞER YETİŞKİN DEMANSLARDA CORPUS AMYGDALOIDEUM, HIPPOCAMPUS, INSULA VE TEMPORAL LOB HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GAMZE ANSEN

ANATOMİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BAYRAM UFUK ŞAKUL

2. DANIŞMAN

Prof. Dr. AYŞENUR CİLA

İSTANBUL - 2020

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi: Yüksek Lisans (X) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Anatomi

Tez Sahibi :Gamze ANSEN

Tez Başlığı : Alzheimer ve Diğer Erişkin Demanslarda Corpus Amydaloideum, Hippocampus, İnsula ve Temporal Lob Hacimlerinin Değerlendirilmesi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 24.07.2020

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman	**Kurumu**	**İmza**
Prof.Dr. Bayram Ufuk ŞAKUL	İstanbul Medipol Üniversitesi	

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Alper ATASEVER	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof.Dr. Ahmet SINAV	Biruni Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../ ..... tarih ve ...../..... - ..... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

GAMZE ANSEN



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, yüksek lisans eğitimim boyunca verdiği destek ile bu tezin gerçekleşmesini mümkün kılan değerli tez danışmanım Prof. Dr. B. Ufuk ŞAKUL'a ve değerli katkılarından ötürü ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Ayşenur CİLA'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini her zaman arkamda hissettiğim Sn. Prof. Dr. Alper ATASEVER'e, Sn. Doç. Dr. Neslihan YÜZBAŞIOĞLU'na, çalışmalarım sırasında mesleki donanımlarıyla bana öneri ve katkılarda bulunan Sn. Doç. Dr. Tuğrul ÖRMECİ'ye ve Sn. Öğr. Gör. Halil Aziz VELİOĞLU'na, tüm tecrübelerini sabır ve içtenlikle bana aktaran Öğr. Gör. Alpen ORTUĞ'a, Öğr. Gör. Selva ŞEN'e, birçok zorluğu birlikte aştığımız sevgili mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Bahar TEKİN'e, Arş. Gör. Kerem YILMAZTÜRK'e, Arş. Gör. Hilal Melis SEZER'e, Arş. Gör. Kadriye Betül PENÇE'ye, Arş. Gör. İsmail TÜRKTEN'e ve İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nın tüm değerli üyelerine,

Yüksek lisans eğitimim de dahil olmak üzere bütün eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak beni destekleyen, aldığım her karar ve attığım her adımda tüm inanç ve güvenleriyle yanımda duran çekirdek ailemin sevgili üyeleri babam İbrahim Şevki ANSEN ve annem Nesrin ANSEN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU ..... **i**
BEYAN ..... **ii**
TEŞEKKÜR ..... **iii**
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ ..... **vi**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **viii**
RESİMLER LİSTESİ ..... **ix**
1. ÖZET **1**
2. ABSTRACT **2**
3. GİRİŞ VE AMAÇ **3**
4. GENEL BİLGİLER **6**
4.1. Lobus temporalis 6
4.1.1. Lobus temporalis'in anatomisi 6
4.1.2. Lobus temporalis'in fonksiyonu 7
4.2. Formatio hippocampi 7
4.2.1. Formatio hippocampi'nin anatomisi 7
4.2.2. Formatio hippocampi'nin katmanları 8
4.2.3. Formatio hippocampi'nin fonksiyonu 9
4.3. Corpus amygdaloideum 10
4.3.1. Corpus amygdaloideum'un anatomisi 10
4.3.2. Corpus amygdaloideum'un fonksiyonu 11
4.4. Insula 12
4.4.1. Insula'nın embriyoloji ve histolojisi 12
4.4.2. Insula'nın anatomisi 12
4.4.3. Insula'nın fonksiyonu 13
4.5. Gyrus cinguli 15
4.5.1. Gyrus cinguli anatomisi 15
4.5.2. Gyrus cinguli'nin bölümleri 16
4.6. Demans 18
4.6.1. Demans etiyolojisi 18
4.6.2. Demans sınıflaması 19
4.6.3. Demansın klinik bulguları 19
4.7. Alzheimer Hastalığı 20
4.7.1. Alzheimer hastalığı'nın etiyolojisi 20

4.7.2. Alzheimer hastalığı'nın nöropatolojisi 20
4.7.3. Alzheimer hastalığı'nın klinik bulguları 21
5. MATERYAL VE METOT 23
5.1. Olgular 23
5.2. Görüntüleme 23
5.3. Görüntü Analizi ve Ölçümler 23
5.3.1. MRICloud 24
5.3.2. VolBrain 24
6. BULGULAR 27
6.1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı 27
6.2. Gruplar içi cinsiyet karşılaştırmaları 29
6.3. Gruplar içi sağ-sol karşılaştırmaları 37
6.4. Grupların beyin hacimleri karşılaştırmaları 45
6.5. Beyin hacimleri korelasyonu 54
7. TARTIŞMA 58
8. SONUÇ 66
9. KAYNAKLAR 67
10. ETİK KURUL ONAYI 83
11. ÖZGEÇMİŞ 88

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACC: Anterior cingulate cortex

AH: Alzheimer hastalığı

Aβ: Amiloid- beta proteini

BOS: Beyin- omurilik sıvısı

CA: Cornu Ammonis

CA1: Cornu Ammonis 1

CA2: Cornu Ammonis 2

CA3: Cornu Ammonis 3

CA4: Cornu Ammonis 4

DBL: Lewy cisimcikli demans

DG: Gyrus dentatus

ERC: Entorhinal korteks

FTD: Frontotemporal demans

FTDL: Frontotemporal Lobar dejenerasyon

GM: Gri cevher

HBB: Hafif bilişsel bozukluk

ITG: Gyrus temporalis inferior

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MTG: Gyrus temporalis medius

NFY: Nörofibriler yumaklar

PCC: Posterior cingulate cortex

PET: Pozitron emisyon tomografisi

SD: Semantik demans

SL: Striatum lacunosum

SLU: Striatum lucidum

SM: Striatum moleculare

SO: Striatum oriens

SP: Striatum pyramidale

SR: Striatum radiatum

SRLM: Striatum radiatum/lacunosum/moleculare

STG: Gyrus temporalis superior

VENs: Von Economo nöronları

WM: Beyaz cevher

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 6.1.1. Çalışma gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı 28
Tablo 6.1.2. Çalışma gruplarının yaş dağılımı 28
Tablo 6.2.1. Sağ ve sol cerebrum hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı 29
Tablo 6.2.2. Lobus temporalis hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı 31
Tablo 6.2.3. Insula hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı 31
Tablo 6.2.4. Hippocampus hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı 33
Tablo 6.2.5. Corpus amygdaloideum hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı 33
Tablo 6.2.6. Sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı 34
Tablo 6.2.7. Posterior gyrus cinguli hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı 35
Tablo 6.2.8. Anterior gyrus cinguli hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı 36
Tablo 6.3.1. Sağ ve sol cerebrum hacimlerinin karşılaştırılması 38
Tablo 6.3.2. Lobus temporalis hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması 39
Tablo 6.3.3. Insula ve corpus amygdaloideum hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması 40
Tablo 6.3.4. Hippocampus hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması 41
Tablo 6.3.5. Sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması 42
Tablo 6.3.6. Posterior gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması 43
Tablo 6.3.7. Anterior gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması 44
Tablo 6.4.1. Cerebrum hacimlerinin karşılaştırılması 46
Tablo 6.4.2. Lobus temporalis hacimlerinin karşılaştırılması 47
Tablo 6.4.3. Insula ve corpus amygdaloideum hacimlerinin karşılaştırılması 48
Tablo 6.4.4. Hippocampus hacimlerinin karşılaştırılması 50
Tablo 6.4.5. Sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinin karşılaştırılması 51
Tablo 6.4.6. Posterior gyrus cinguli hacimlerinin karşılaştırılması 52
Tablo 6.4.7. Anterior gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması 53
Tablo 6.5.1. Sağ ve sol corpus amygdaloideum ve Insula'nın Pearson korelasyon analizi 54
Tablo 6.5.2. Sağ ve sol corpus amygdaloideum ve Hippocampus'un Pearson korelasyon analizi 55
Tablo 6.5.3. Sağ ve sol corpus amygdaloideum ve Gyrus cinguli'nin Pearson korelasyon analizi 55
Tablo 6.5.4. Sağ ve sol Insula ve Hippocampus'un Pearson korelasyon analizi 56
Tablo 6.5.5. Sağ ve sol Insula ve Gyrus cinguli'nin Pearson korelasyon analizi 57
Tablo 6.5.6. Sağ ve sol Hippocampus ve Gyrus cinguli'nin Pearson korelasyon analizi 57

RESİMLER VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Lobus temporalis'e ait gyrus ve sulcus'ların lateralden görünüşü 6
Şekil 2 Solda: Hippocampus, gyrus dentatus ve fimbria hippocampi'nin lobus temporalis içindeki yerleşimi; sağda: Formatio hippocampi diseksiyonu ve deniz atı görünümü 8
Şekil 3 Hippocampus ve gyrus dentaus'un transvers kesiti (kırmızı: gyrus dentatus ve CA segmentleri)..... 8
Şekil 4 Sol corpus amygdaloideum ve hippocampus'un beyin içindeki yerleşimi ve komşuluğu..... 11
Şekil 5 Sulcus lateralis cerebri'nin ekartör yardımıyla aralanması ve sağ insula'nın (yeşil yapı) beyin içindeki konumu 13
Şekil 6 Sağ gyrus cinguli'nin (yeşil yapı) beyin içindeki konumu..... 15
Resim 1 Hippocampus katmanları..... 9
Resim 2 a. Pyramidal nöronlar ve b. Von Economo nöronları histolojik görüntüleri 14
Resim 3 Sağ anterior gyrus cinguli'nin alt bölümleri (pembe: dorsal; yeşil: rostral; açık mavi: subcallosal; koyu mavi: subgenual) 17
Resim 4 Sağ posterior gyrus cinguli'nin (yeşil yapı) beyin içindeki konumu 18
Resim 5 MRICloud'un T1 ağırlıklı aksiyal ve koronal MRG'nde 5 seviyeli beyin segmentasyonu..... 24
Resim 6 VolBrain'de beynin makroyapılarının segmentasyonu..... 25
Resim 7 VolBrain'de beyin subkortikal yapılarının segmentasyonu..... 25
Resim 8 VolBrain'de T1 ağırlıklı MRG'nde hippocampus segmentasyonu (kırmızı: CA1; yeşil: CA2/CA3; sarı: CA4/DG; açık mavi: SRLM; koyu mavi: subiculum)..... 26

1. ÖZET

ALZHEIMER VE DİĞER YETİŞKİN DEMANSLARDA CORPUS AMYGDALOIDEUM, HIPPOCAMPUS, INSULA VE TEMPORAL LOB HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Demans ve Alzheimer hastalığı ortalama yaşam ömrünün uzamasıyla yaşlı popülasyonda sıklıkla görülen, nedenleri tam anlaşılamamış ve tedavisi bulunmayan progresif nörodejeneratif hastalıklardır. Bu çalışmada, demans ve Alzheimer'da özellikle tutulan beyin bölgelerini tespit etmek için hippocampus alt bölgelerindeki atrofi paterni ve bazı limbik yapıların atrofi düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, 61 birey, Alzheimer hastası (18), demans (16) ve sağlıklı kontrol (27) olmak üzere 3 gruba ayrılarak T1 ağırlıklı görüntülerinde MRICloud ve VolBrain ile hacimsel değerlendirilmeleri yapıldı. Gyrus temporalis medius, total hippocampus, sağ ve sol CA1, sol CA2-3 ve CA4-DG hacimleri kontrol grubunda Alzheimer grubundan anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0,05$). Total cerebrum hacimleri kontrol grubunda, Alzheimer ve demans gruplarına göre daha fazla bulundu ($p<0,05$). Sağ subiculum, sağ ve sol SRLM hacimleri kontrol ve demans grubunda Alzheimer grubundan fazla olarak bulundu ($p<0,05$). Insula, corpus amygdaloideum ve posterior gyrus cinguli beyaz ve gri cevher hacimlerinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0,05$). Sağ rostral ve dorsal anterior gyrus cinguli beyaz cevher hacimleri, demansta Alzheimer grubundan; subgenual anterior gyrus cinguli sol beyaz cevher ve sağ gri cevher hacimleri kontrol grubunda Alzheimer grubundan anlamlı oranda fazla bulundu ($p<0,05$). Total gyrus cinguli ve subcallosal anterior gyrus cinguli beyaz ve gri hacimlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0,05$). Sonuç olarak; demans ve Alzheimer hastalıklarında hippocampus segmentleri ve anterior gyrus cinguli'nin alt bölüm hacimlerinin değerlendirilmesinin, hastalıkların evreleri ve bu bölgelerin hastalıklarla olan fonksiyonel ilişkilerinin belirlenmesinde yardımcı olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Demans, Gyrus cinguli, Hippocampus, MRICloud

2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE VOLUME OF AMYGDALOID BODY, HIPPOCAMPUS, INSULA AND TEMPORAL LOBE IN ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER TYPES OF DEMENTIAS

Dementia and Alzheimer's disease are progressive neurodegenerative diseases that are frequently seen in the elderly population, their reasons are not fully understood and have no cure. In this study, it was aimed to determine the atrophy pattern of hippocampal sub-regions and some limbic structures in order to detect the brain regions especially affected in these diseases. For this purpose, 61 individuals were divided into 3 groups as Alzheimer (18), dementia (16), healthy control (27) and volumetric evaluation was made with MRICloud and VolBrain on T1-weighted MRIs. In control group, volumes of middle temporal gyrus, total hippocampus, right and left CA1, left CA2-3 and CA4-DG segments were significantly higher than Alzheimer's group ($p<0,05$). In control and dementia group, total cerebral volumes were higher than Alzheimer's group ($p <0.05$). In both control and dementia groups, right subiculum, right and left SRLM volumes were significantly higher than Alzheimer's group ($p <0.05$). In volumes of insula, amygdaloid body and white and gray matter volumes of posterior cingulate gyrus, there was no significant difference within three groups ($p> 0.05$). In dementia group, white matter volumes of right rostral and dorsal anterior cingulate gyrus were significantly higher than Alzheimer's group; in control group, left white and the right gray matter volumes of subgenual anterior cingulate gyrus were higher than Alzheimer's group ($p <0.05$). White and gray volumes of total cingulate gyrus and subcallosal anterior cingulate gyrus did not differ within three groups ($p> 0.05$). It has been concluded that evaluating the hippocampal segments and volumes of subdivision of anterior cingulate gyrus in dementia and Alzheimer's disease will help determine the stages of the diseases and the functional relations between these regions and diseases.

Keywords: Alzheimer's disease, Cingulate gyrus, Dementia, Hippocampus, MRICloud

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, uzun dönem progresif hafıza problemleri ve kognitif sorunlara yol açan geniş bir hastalık tanımıdır (1). Dünya çapında 50 milyona yakın demans hastası olduğu tahmin edilmektedir (2). Yaşlılık ile birlikte demans olasılığı artmaktadır (3). 65- 74 yaşları arasındaki insanların %3'ü, 75- 84 yaş aralığındakilerin %19'u, 85 yaş üstündekilerin ise neredeyse yarısı demans hastalığına sahiptir (4) . Son yıllarda ortalama insan ömrünün uzaması ile beraber demans sıklığında artış gözlenmiştir (3). Demans semptomları hastalığın evresine göre değişiklik göstermektedir (5). Hastalığın semptomları arasında, unutkanlığın yanı sıra uyku ve iştahta değişiklikler, duygusal yoksunluk, depresyon, ajitasyon, halüsinasyon ve kişilik değişiklikleri bulunmaktadır (6). Hastalık öyküsü, kognitif testler, görüntüleme yöntemleri ve kan testleri hastalığın tanısını koymak için kullanılan yöntemlerdir (7). En sık görülen demans tipi Alzheimer hastalığıdır. Diğer yaygın olarak görülen demans tipleri frontotemporal demans, vasküler demans ve Lewy cisimcikli demanstır (1).

Demans hastalığının alt kategorilerinden biri olan Alzheimer hastalığı (AH) normal beyin yapısını ve fonksiyonlarını bozan progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (8,9). İlk kez Alman psikiyatrist Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (10). Hücresel seviyede, yüksek kognitif fonksiyonlardan sorumlu olan kortikal beyin hücrelerinin kaybıyla karakterizedir (8,9). Alzheimer hastalığının erken evrelerinde sinaptik disfonksiyonun görüldüğü ve bu durumun hafıza ve diğer kognitif fonksiyonları etkilediği kanıtlanmıştır (11). Alzheimer hastalığına bağlı dejenerasyon, özellikle entorhinal korteks ve hippocampus'ta olmak üzere medial temporal lobda başlar (12). Dejenerasyon daha sonra parietal ve frontal lob başta olmak üzere diğer beyin kortekslerine de yayılır. Ayrıca hippocampus ve hippocampus'u kortekse bağlayan lifler, corpus amygdaloideum, gyrus cinguli ve thalamus gibi limbik sistem yapılarında da hasara yol açmaktadır (12,13). Bu da beynin genelinde yaygın nörodejenerasyon ile kognitif bozukluklara ve kişilik değişikliklerine neden olmaktadır (12). Alzheimer hastalığında ortaya çıkan nöronal dejenerasyonun nöronların hem içinde hem de dışında anormal şekilde biriken proteinlerle ilgili olduğu düşünülmektedir (8). Hastalarda senil amiloid plaklar ve nörofibriler yumak oluşumu görülmektedir (14). Beyinde amiloid plak ve

nörofibriler yumak varlığı ve dağılımı Alzheimer hastalığının tanısını koyma ve evresini belirlemede önemli rol oynamaktadır (15). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) hastalığın tanısını koymak için sıkça kullanılan yöntemlerdendir (16).

MRG klinikte hastalıkların tanısında sıkça kullanılan bir yöntemdir (17). Alzheimer, şizofreni ve Parkinson gibi hastalıklarda görülen morfolojik değişikliklerin ortaya konması ve patolojik süreçlerin takibi MRG ile sağlanmaktadır (17,18,19). MRG'nin bu kadar yaygın kullanılmasının nedenleri arasında iyonizan radyasyon riski olmaması, dolayısıyla insan sağlığına zararsız oluşu ve yüksek çözünürlük özellikleri ön plana çıkmaktadır (20).

Web tabanlı yazılımlar olan MRIcloud ve Volbrain'le cerebrum, cerebellum, thalamus, insula, hippocampus ve corpus amygdaloideum gibi birçok beyin yapısının hacimleri hesaplanmaktadır (21).

Sulcus lateralis cerebri (Sylvian fissure) her iki beyin hemisferinin lateralinde bulunan ve frontal, parietal ve temporal lobları birbirinden ayıran oldukça belirgin bir oluktur (22). Bu oluk bir ekartörle geniş bir şekilde ayrıldığında, tabanında insanlarda oldukça gelişmiş bir yapı olan insula görünür hale gelmektedir. Insula (Reil Adası), frontoorbital, frontoparietal, ve temporal opercula'lar tarafından tamamen örtülmüş vaziyette olan paralimbik bir yapıdır (23). Insula, sulcus centralis insula tarafından morfolojik olarak anterior ve posterior iki bölüme ayrılmaktadır (25,26). Anterior insula frontal lob, posterior insula ise hem parietal hem de temporal lob ile ilişki halindedir (22). Anterior insula ve frontal operculum primer tat korteksi olarak isimlendirilir ve nuc. ventralis posteromedialis thalami'den direkt impulslar almaktadır (26). Ayrıca içgörü, empati, karar alma, bilinç ve öznel duyular anterior insula'da işlenmektedir (27). Posterior insula ise ağrı, somatosensoriyel, visserosensoriyel ve işitsel süreçlerde aktiftir (29,30). Insula bazı nörodejeneratif hastalıklarda atrofiye uğramaktadır. Davranış varyantlı frontotemporal demans hastalarında insula, ilk dejenerasyon gözlenen beyin kortekslerinden biridir (30).

Kortikobazal dejenerasyon, Progresif Supranükleer Palsi ve Alzheimer hastalığının ilerleyen evrelerinde de insular kortekste atrofi görülmektedir (32,33,34).

Lobus temporalis her iki beyin hemisferinin lateral kısmını oluşturan ve medial kısmında hippocampus ve corpus amygdaloideum gibi yapıları barındıran bir beyin lobudur (34). İşitme, tat alma ve vestibuler duyular ile konuşma ve yazma merkezleri temporal kortekste bulunur (35).

Hippocampus her iki temporal lobun medial kısmına yerleşmiş ve kısa dönem hafızanın uzun dönem hafızaya dönüştürüldüğü (konsolidasyon), aynı zamanda da limbik sisteme ait bir beyin yapısıdır (36). Alzheimer hastalığında hippocampus ilk etkilenen beyin yapılarındandır (37).

Corpus amygdaloideum polus temporalis içerisine yerleşmiş badem şeklindeki limbik sistem elemanlarından biridir (38). Karar verme süreçlerinin, sosyal davranışların ve özellikle korku gibi emosyonların işlendiği bir beyin yapısıdır (39). İnsan dışındaki primatlarda yapılan çalışmalarla, temporal lobda meydana gelen hasarlar sonucunda sosyal ve emosyonel davranışlarda dramatik bir değişiklik yaşandığı ortaya konmuştur (40,41).

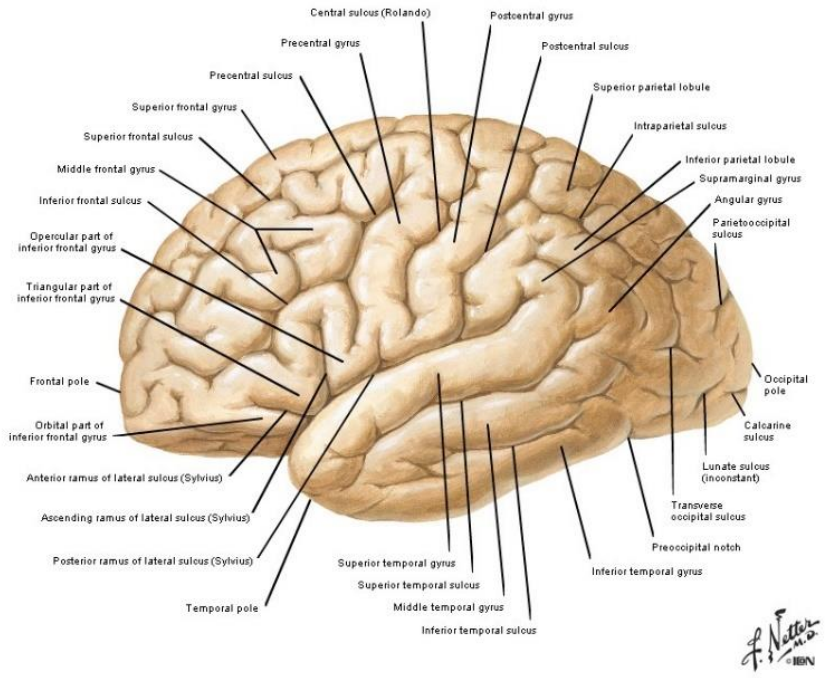
Bu çalışmanın amacı, Alzheimer tipi demansı olan hastaların insula, hippocampus, corpus amygdaloideum ve temporal lob hacimlerindeki değişiklikler ile diğer erişkin dönem demans hastalarının ve aynı yaş grubu sağlıklı yetişkinlerin bu beyin bölgelerindeki hacim değişikliklerini kıyaslamaktır. Çalışmamızla MRG üzerinde güncel olarak kullanılan hacimsel yöntemleri uygulayıp, Alzheimer ve diğer demans tipindeki hastaların çalışmaya dahil edilen beyin bölgelerindeki değişikleri sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırmak ve bu hastalık tiplerinin genel klinik bulgularıyla ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Lobus temporalis

4.1.1. Lobus temporalis'in anatomisi

Prosencephalon'un lateral kısımları olarak tariflenebilen lobus temporalis, kortikal alanların yanı sıra insan beyninde bu lobun medialinde konumlanmış bulunan hippocampus ve corpus amygdaloideum gibi yapıları da içermektedir. Lateral ventriküllerin cornu inferior'unu içinde barındıran lobus temporalis, insanlarda en büyük olmak üzere yalnızca primatlarda bulunmaktadır (42). Lobus temporalis'in dış yüzünde önden arkaya uzanan iki adet sulcus bulunur. Bunlardan üstte olan sulcus temporalis superior, altta olan sulcus temporalis inferior olarak adlandırılır. Bu iki sulcus lobus temporalis'in dış yüzünde gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius ve gyrus temporalis inferior olmak üzere üç adet girus oluşturur. Lobus temporalis'in lobus insularis'i örten medial yüzüne operculum temporale denilir (43) (Şekil 1).



Şekil 1 Lobus temporalis'e ait gyrus ve sulcus'ların lateralden görünüşü (44)

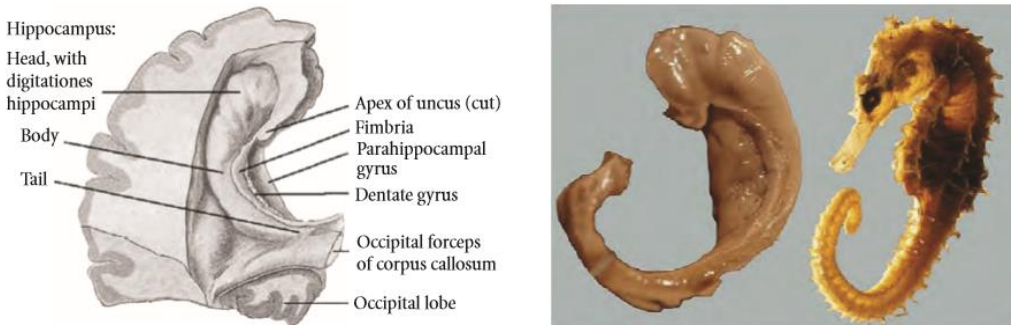
4.1.2. Lobus temporalis'in fonksiyonu

İnsan serebral korteksinin hacimsel olarak yaklaşık %17'si oluşturan lobus temporalis işitme, koklama, hafıza, denge ve görsel duyular ile konuşulanın algılanması ve yazılı dil ile ilgili alanları içinde barındırmaktadır. Maymunlarda yapılan çalışmalarda bilateral temporal lobektomi sonrasında kişilik değişiklikleri olduğu gözlenmiştir (42). Primer işitme merkezini (Brodmann'ın 41 ve 42. alanları) içinde barındıran gyri temporales transversi (Heschl gyrusları), gyrus temporalis superior'un sulcus lateralis'e bakan üst yüzünde bulunur. Sekonder işitme merkezi (Brodmann'ın 22a ve 22b alanları, Wernicke sahası) primer işitme merkezinin arkasında bulunan ve işitilen sesin ya da kelimenin daha önceden öğrenilmiş anlamını depolayan hafıza merkezidir (43).

4.2. Formatio hippocampi

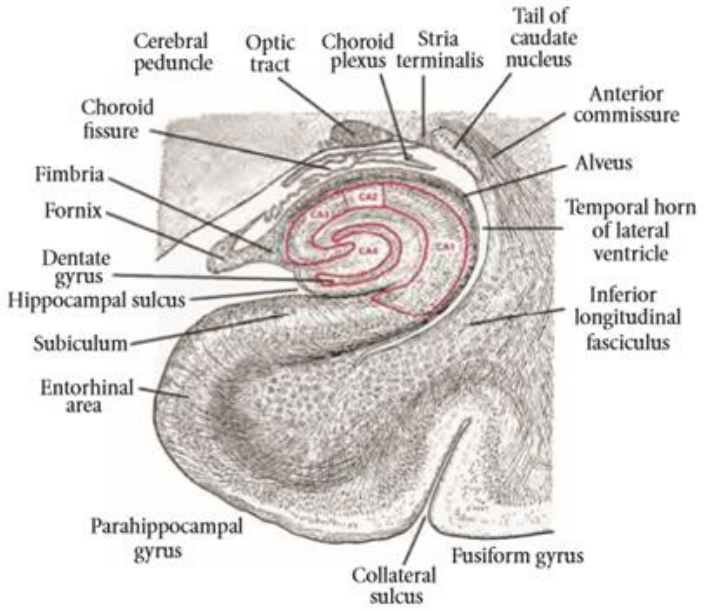
4.2.1. Formatio hippocampi'nin anatomisi

Formatio hippocampi, hippocampus (cornu Ammonis), gyrus dentatus ve bunlara ait beyaz cevher yapıları olan alveus ve fimbria hippocampi'den oluşmaktadır. Hippocampus her iki ventriculus lateralis'in cornu inferior (temporale)'unun tabanına yerleşmiş olan deniz atı şeklinde ortalama 5-8 cm uzunluğunda bir gri cevher yapısıdır. Pes hippocampi olarak adlandırılan ön kısmında bulunan çıkıntılara digitationes hippocampi denilmektedir. Hippocampus'un konveks yüzündeki miyelinli liflerden oluşan beyaz cevher yapısı alveus olarak isimlendirilmekte ve bu yapı hippocampus'taki sinir hücrelerinin aksonlarından oluşmaktadır. Bu akson yapıları hippocampus'un medial kenarına uzanarak fimbria hippocampi'yi oluşturmaktadır. Fimbria hippocampi ve alveus birleşerek arkada crus fornix yapısı olarak devam etmektedir. Gyrus hippocampi (parahippocampalis) ve hippocampus arasında bulunan çentikli ince gri cevher bölümü gyrus dentatus olarak adlandırılır (43) (Şekil 2).



Şekil 2 Solda: Hippocampus, gyrus dentatus ve fimbria hippocampi'nin lobus temporalis içindeki yerleşimi; sağda: Formatio hippocampi diseksiyonu ve deniz atı görünümü (42)

Hippocampus hücresel özelliklerine bakılarak incelendiğinde cornu Ammonis isminin baş harflerinin kısaltması kullanılarak CA1, CA2, CA3, CA4 olmak üzere dört ayrı bölüme ayrılmıştır (45) (Şekil 3).

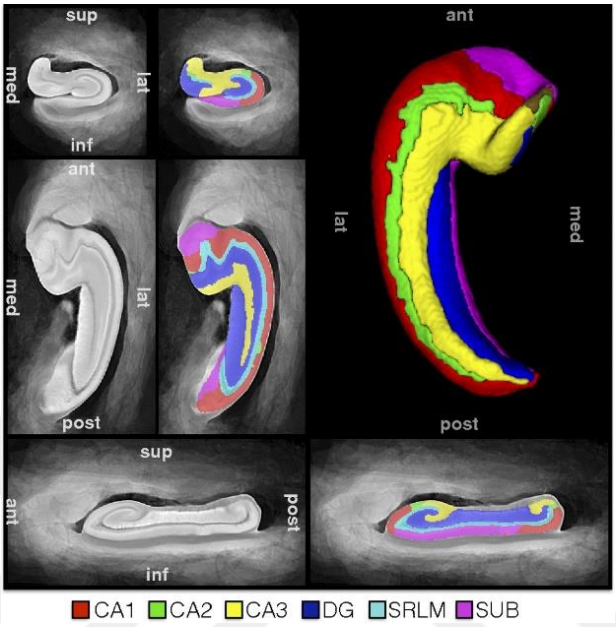


Şekil 3 Hippocampus ve gyrus dentaus'un transvers kesiti (kırmızı: gyrus dentatus ve CA segmentleri) (42)

4.2.2. Formatio hippocampi'nin katmanları

Cornu Ammonis (CA), stratum oriens (SO), stratum pyramidale (SP), stratum lucidum (SLU), stratum radiatum (SR), stratum lacunosum (SL) ve stratum moleculare (SM) olmak üzere altı katmana sahiptir. Stratum radiatum/lacunosum/moleculare (SRLM) CA'nın iç yüzeyine paralel seyreden

apikal dendritler ve aksonal fasiküllerden oluşmaktadır. CA3 ve entorhinal korteksten (ERC) CA1'e glutamaterjik eksitasyon sağlayan yollarda önemli roller üstlenir. Hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığında bu bölgelerin etkilendiği tespit edilmiştir (46) (Resim 1).



Resim 1 Hippocampus katmanları (47)

4.2.3. Formatio hippocampi'nin fonksiyonu

Hippocampus hem karmaşık bir yapıya sahip oluşu hem de beynin birçok bölgesiyle olan bağlantıları nedeniyle oldukça karmaşık bir yapıdır. Bu nedenle uzun yıllardır çalışmalara konu olmuş fakat fonksiyonları tam olarak ortaya konamamıştır.

Hippocampus'un bulbus olfactorius'tan direkt lifler alması nedeniyle 1948 yılına kadar yalnızca koku işlevi ile ilgili olduğu düşünülmekteydi. Ancak hippocampus'un gelişiminin bulbus olfactorius'a paralel olmayışı ve koku yolları gelişmeyen insanlarda hippocampus'un normal olarak gözlenişi bu düşünceyi değiştirmiştir. Günümüzde hemen her duyunun (görme, tat alma, işitme, dokunma, iç organ duyuları, koku vs.) hippocampus'u aktive ettiği bilinmektedir (48).

Yeni bilgilerin depolanma kapasitesini ifade eden kısa süreli hafıza fonksiyonu, hippocampus tarafından sağlanmaktadır. Sağ hippocampus görsel, sol hippocampus sözel fonksiyonlarda daha çok aktiftir ve herhangi birinin yokluğunda uzun süreli anılar oluşturma mekanizmasında sıkıntılar açığa çıkar (49). Her gün yaşanan tecrübelerin kaydedilmesi anlamına gelen epizodik hafızada, hippocampus'un özellikle CA3 alanı önemli rol oynamaktadır (50).

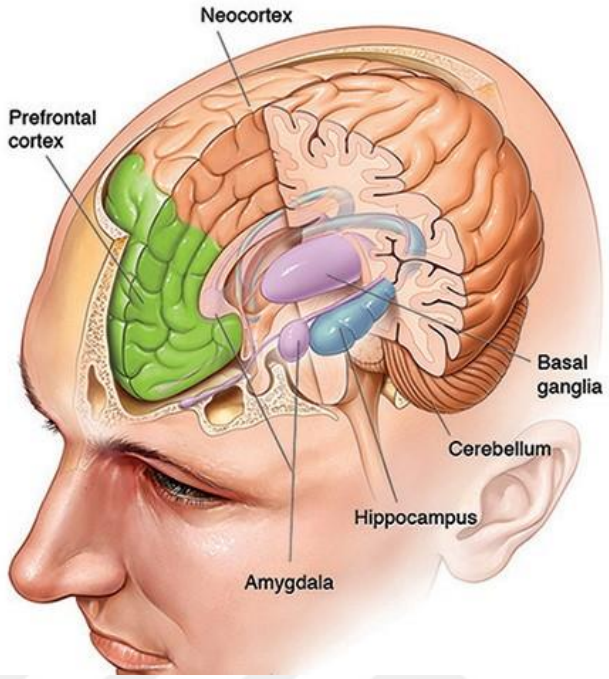
Yapılan çalışmalar, hippocampus'teki piramidal bir nöron tipi olan konum hücrelerinin (place cell) canlı organizma belirli konumlara geldiğinde aktive olduğunu göstermektedir. Bu nöron tipi özellikle CA1 ve CA3 alanlarında yoğunlaşmıştır. Canlı özellikle daha önceden bulunduğu bir ortama geldiğinde bu nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşmaktadır (51). Hippocampus'ta zaman hücrelerinin (time cell) bulunduğu ve bu hücrelerin konum hücreleriyle birlikte çalışıp beyne gelen görsel ve diğer uyarıları depoladığı ve uzaysal konumlamayı sağlayabildiği ancak 2008 yılında ortaya konmuştur (50,51). Tam olarak netlik kazanamamış olmasıyla beraber konum hücreleri ve zaman hücrelerinin birbirine dönüşebildiğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (54).

Hippocampus'un duyusal fonksiyonlar üzerine de etkisi olduğu ifade edilmiştir. Bu doğrultuda James Papez tarafından ortaya atılan Papez devresi, gyrus cinguli'den çıkan duyusal impulsların hippocampus üzerinden geçerek hypothalamus'a dönmesi nedeniyle, serebral korteksin emosyonları kontrol edebildiğini göstermektedir (55).

4.3. Corpus amygdaloideum

4.3.1. Corpus amygdaloideum'un anatomisi

Lobus temporalis'in derinine yerleşmiş badem şeklindeki limbik bir yapı olan corpus amygdaloideum, uncus'un altındaki çekirdek topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Formatio hippocampi'nin hemen önünde, nucleus caudatus'un kuyruk kısmının ucunda, ventriculus lateralis'in cornu inferior'unun önüne denk gelecek şekilde konumlanmıştır (56) (Şekil 4).



Şekil 4 Sol corpus amygdaloideum ve hippocampus'un beyin içindeki yerleşimi ve komşuluğu https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/memory/where-are-memories-stored, Erişim tarihi: 23 Temmuz 2018

4.3.2. Corpus amygdaloideum'un fonksiyonu

Kompleks omurgalı canlılarda corpus amygdaloideum'un primer görevi emosyonlarla ilgili anıların oluşturulması ve depolanmasını sağlamaktır (57). Karar alma süreçleri ve özellikle korku, anksiyete, agresyon, duygulanım ve heyecan, sevinç ve keder, ödül ve ceza gibi emosyonel cevaplarda corpus amygdaloideum'un aktif olması, bu yapının limbik sistem yapılarından biri olduğunu göstermektedir (38). Sağ corpus amygdaloideum'un stimulasyonunun korku ve üzüntü gibi negatif duyguları uyardığı, sol corpus amygdaloiedum'un uyarılmasının ise mutluluk gibi pozitif emosyonları ortaya çıkarmasının yanı sıra ödül sisteminde de görevli olduğunu ortaya konmuştur (58). Corpus amygdaloideum disfonksiyonunun posttravmatik stres bozukluğu, bipolar bozukluk ve alkolizm gibi klinik tablolarla ilişkili olduğunu işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (57,58,59).

4.4. Insula

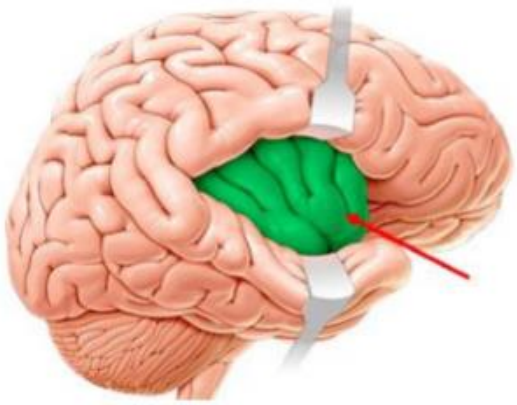
4.4.1. Insula’nın embriyoloji ve histolojisi

Intrauterin hayatın ikinci ayında lobus frontalis, lobus temporalis ve lobus occipitalis oluşur. Lobus frontalis ve lobus temporalis arasında üçgen bir çukur meydana gelir ve striatum’un lateral kısmı yassılaşarak bu alana katkı sağlar. Bu çukur alanda insula gelişmeye başlar. Lobların büyümesi, sulcus ve gyrus oluşumları ile kortikal alanları genişletmeleri sırasında insula, çevresindeki kortikal alanlardan daha yavaş büyüdüğü için diğer kortikal bölümler tarafından örtülür. Doğum sırasında insula’nın hemen hemen tüm yüzeyi örtülmüş vaziyettedir (62).

İnsan insula’sı, olfaktor ve otonomik fonksiyonlarla ilgili rostroventral agranüler saha, tat fonksiyonuyla ilgili transizyonel disgranüler saha ve somatik duyu, işitme ve görme fonksiyonlarıyla ilgili caudodorsal granüler saha olmak üzere üç hücre tabakasından oluşur (61,62). İnsan ve maymunlarda anterior insula’da Von Economo nöronları (VENs) bulunduğu bildirilmiştir (65).

4.4.2. Insula’nın anatomisi

İlk olarak 1796’da Alman nörolog Johann Reil tarafından tarif edilen insula, beyin hemisferlerine dışarıdan bakıldığında görülmemekle birlikte sulcus lateralis cerebri (Sylvian fissure) aralandığında ortaya çıkmaktadır. Reil adası olarak da bilinen insula beynin beşinci lobu, lobus insularis olarak da tanımlanmaktadır (66) (Şekil 5).



Şekil 5 Sulcus lateralis cerebri'nin ekartör yardımıyla aralanması ve sağ insula'nın (yeşil yapı) beyin içindeki konumu (67)

Insula hemen hemen sirküler olan sulcus periinsularis tarafından çevrelenmiş olup, sulcus centralis insulae tarafından morfolojik olarak anterior ve posterior iki bölüme ayrılır (25,65). Anterior kısmında üç tane kısa, gyri breves insulae, posterior kısmında iki tane uzun , gyri longi insulae vardır (68). Gyri insulares varyasyonlar göstermekle beraber anterior bölümünde gyrus transversus ve gyrus accessorius'ların varlığı da bildirilmiştir. Lobus frontalis, temporalis ve occipitalis'in insula'yı örten yüzlerine operculum denilir. Operculumlardaki sulcus ve gyruslar insula'daki sulcus ve gyrus'lar ile büyük oranda örtüşür ve insula'nın farklı bölümlerine ulaşmak için önemli noktalardır (22). Insula tepesi öne ve aşağı doğru uzanan piramit şeklinde bir korteks parçasıdır ve tepesinden hemisferlerin bazal yüzlerine uzanan kısmına limen insula ismi verilir (69).

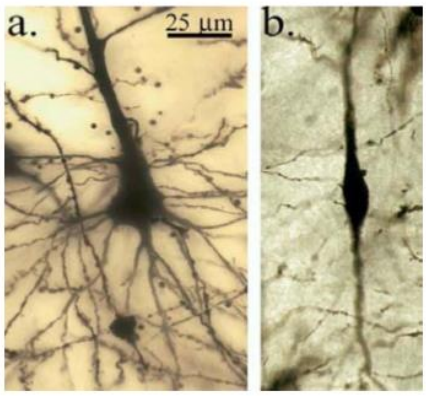
4.4.3. Insula'nın fonksiyonu

Insula'nın fonksiyonel özellikleri son 20 yılda yapılan özellikle PET SCAN çalışmaları sonucunda anlaşılmaya başlamıştır (67). Deneysel ve klinik çalışmalarla insula'nın hafıza, duygudurum, otonomik kontrol, kardiyak regülasyon, iğrenme duygusu, koku ve tat duyularında rol oynadığını ortaya konmuş olmasına rağmen bunların dışında birçok görevi olduğu da düşünülmektedir (68,69,70).

Agranüler korteks yapısındaki anterior insula, gyrus cinguli'nin anterior kısmı, prefrontal korteksin dorsolaterali, striatum ve corpus amygdaloideum ile resiprokal bağlantıları sebebiyle emosyonel, kognitif ve motivasyonel fonksiyonlardaki otonomik ve visseral entegrasyondan sorumludur (73). Granüler yapıdaki posterior insula ise thalamus aracılığı ile beyin sapı, medulla spinalis, parietal, temporal ve occipital kortekslerden impulslar alır (72,73,74).

Insula'daki gyrus ve sulcus'lar cinsiyet ve lateralizasyona göre farklılıklar gösterir. Erkeklerdeki insula kadınlara oranla daha büyük yüzey alanına ve daha fazla sayıda gyrus'a sahiptir(77). Özellikle sol insula'daki gyrus precentralis'in konuşma koordinasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (75).

Sağ insula'da daha fazla sayıda VENs bulunduğu tespit edilmiştir. Bu tip nöronlar bipolar yapıda olup gelen bilgileri fronto-insular korteks ve anterior limbik bölgeden beynin diğer bölümlerindeki piramidal hücrelere göre daha hızlı iletirler (78). İnsanlar, büyük maymunlar, filler ve bazı memeli deniz canlılarında bulunan bu nöron tipi, sosyal farkındalık ve kompleks sosyal davranışlardan sorumludur (79). Sosyal entegrasyon sorunları ve kişilik değişiklikleriyle karakterize davranış varyantlı frontotemporal demans hastalarında VENs miktarında azalma olduğu ortaya konmuştur (80) (Resim 2).

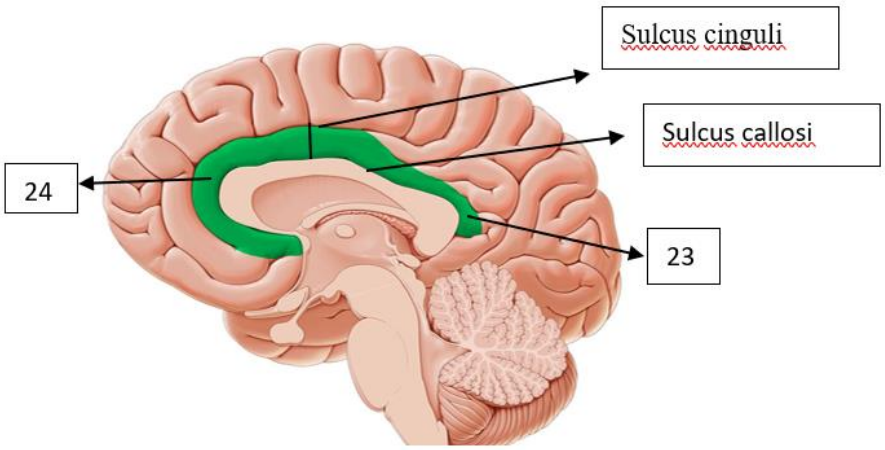


Resim 2 a. Pyramidal nöronlar ve b. Von Economo nöronları histolojik görüntüleri (81)

4.5. Gyrus cinguli

4.5.1. Gyrus cinguli anatomisi

Gyrus cinguli her iki beyin hemisferinin medial yüzünde bulunan bir limbik sistem yapısıdır. Rostrum corpus callosi'nin altından başlar, genu corpus callosi'nin önünden kıvrılarak truncus corpus callosi'nin üst kısmından arkaya doğru uzanır ve splenium corpus callosi'nin arka kısmında daralarak sonlanır. Son kısmı lobus temporalis'te bulunan gyrus parahippocampalis ile devamlılık gösterir. Alt kısmında sulcus callosi, üst kısmında ise sulcus cinguli bulunur (82) (Şekil 6).



Şekil 6 Sağ gyrus cinguli'nin (yeşil yapı) beyin içindeki konumu https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/cingulate-gyrus Erişim tarihi: 23 Mart 2020

Numaralar, Brodmann'ın sahalarını göstermektedir.

Brodmann gyrus cinguli'nin kortikal tabakalarına bakarak pre-cingulate ve post-cingulate alanlar olmak üzere iki farklı alan tanımlamıştır (23 ve 24. sahalar). Buna göre anterior kısmındaki kortikal tabaka IV. granuler tabakadan yoksun olup daha ince, posterior ise granüler hücrelerce daha zengin ve kalın bir kortikal yapı göstermektedir (83). Yapılan son çalışmalarla, gyrus cinguli'nin anterior ve posterior kısımlarının farklı histolojik yapılara sahip olduğu, farklı bağlantılar ve fonksiyonlardan sorumlu olduğu, hatta patolojilerinde farklı psikiyatrik hastalıkların görüldüğü ispatlanmıştır. Bu kapsamda Vogt, gyrus cinguli'nin kortikal sahalarını

anterior, mid (orta), posterior ve retrosplenial olmak üzere dört farklı fonksiyonel bölüme ayırmıştır (82).

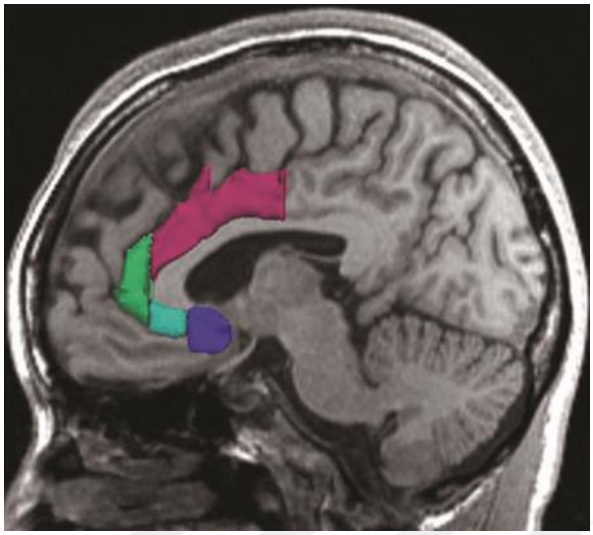
4.5.2. Gyrus cinguli'nin bölümleri

4.5.2.1. Anterior gyrus cinguli anatomisi ve fonksiyonu

Anterior cingulate cortex (ACC) lobus frontalis'in medial yüzündedir. Burada bulunan piramidal hücreler posterior kısımla kıyaslandığında diğer görsel, somatosensoriyal ve motor kortikal sahalarda olduğu gibi daha büyük, daha çok dallanmış ve daha dikenimsi yapıdadır. ACC kendi içinde subgenual, subcallosal, dorsal ve rostral olmak üzere dört alt gruba ayrılır (84). Nucleus tractus solitarius ve nucleus dorsalis nervi vagi ile otonomik düzenlemelerde, corpus amygdaloideum ile emosyonel cevaplarda, periaquaductal gri madde ile ağrı modülasyonunda ve nuclei mediodorsalis ve anteriores thalami aracılığı ile dikkat, öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında önemli rol oynar (85,86).

ACC'nin arka sınırı olan dorsal parçası sagittal planda sulcus marginalis ve sulcus cinguli'nin kesiştiği noktaya denk gelmektedir. Bu noktadan itibaren gyrus cinguli'nin horizantal olarak öne doğru seyretmesiyle devam eder ve vertikal olarak yön değiştirdiği nokta ön sınır olarak kabul edilir. Dorsal parçanın devamında vertikal olarak seyreden ACC parçası rostral olarak isimlendirilirken, devamında genu corpus callosi'nin altında kalan kısım subgenual ACC'dir. Subgenual kısım son olarak subcallosal parça ile devamlılık göstererek sonlanır (84). Dorsal ACC midcingulate korteks olarak da adlandırılır (85) (Resim 3).

Büyük bipolar nöronlar olarak tariflenen Von Economo nöronları (VENs) fronto-insular kortekste olduğu gibi anterior gyrus cinguli'de de tespit edilmiştir. Bu beyin bölgelerinin darılma, kandırma, utanma ve suçluluk duyma gibi emosyonlarda aktive olduğu ortaya konmuştur. Otizm, Alzheimer hastalığı, fronto-temporal demans, corpus callosum agenezisi hastalıklarında gözlemlenen oto-kontrol, empati ve sosyal farkındalıkta azalma gibi nöropsikiyatrik semptomların, bu nöronların sayısındaki azalışa bağlayan çalışmalar bulunmaktadır (65,87,88).

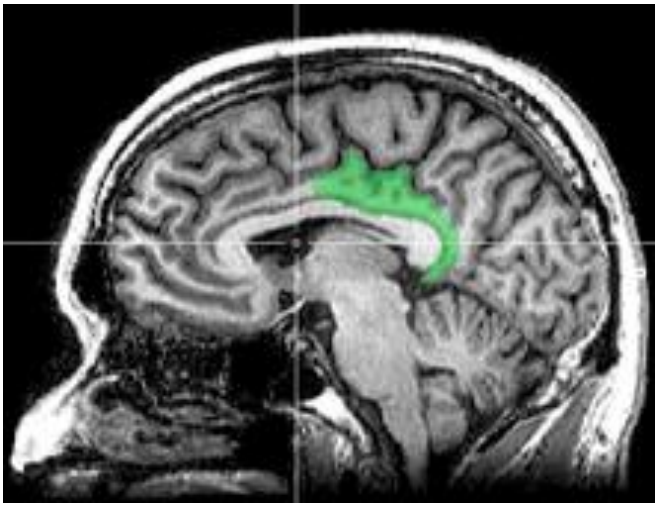


Resim 3 Sağ anterior gyrus cinguli'nin alt bölümleri (pembe: dorsal; yeşil: rostral; açık mavi: subcallosal; koyu mavi: subgenual) (84)

4.5.2.2. Posterior gyrus cinguli anatomisi ve fonksiyonu

Dorsal ACC bölgesinin devamında kalan kısım posterior cingulate cortex (PCC) olarak ifade edilir (Resim 4). Superiorunda sulcus cinguli, inferiorunda corpus callosum, posteriorunda sulcus parieto-occipitalis tarafından sınırlanır. PCC'nin bir parçası olan retrosplenial korteksin formatio hippocampalis, gyrus parahippocampalis ve bazı thalamus çekirdekleriyle bağlantısı olduğu bilinmektedir. Genel olarak görsel-mekansal algılamada görev alır. Ventral kısmı ACC ile birlikte özellikle anıları geri çağırma, planlama, öz-denetim ve uzaysal oryantasyon gibi fonksiyonlara sahipken, dorsal parçası beynin premotor ve orbitofrontal bölgeleriyle ilişki içinde olduğundan vücudun görsel uzaysal algısından sorumludur. Retrosplenial alanı ise daha çok uzaysal navigasyon, otobiyografik anı çağırma ve hayal etme işlevleriyle ilgili olduğundan hafıza problemi görülen birçok nörolojik hastalıkta bu bölgede de sorunlar gözlemlenir (89).

Alzheimer hastalığı, şizofreni, depresyon, bağımlılık, obsesif-kompülsif ve bipolar hastalıklarda görülen bazı semptomların gyrus cinguli'deki patolojiden kaynaklandığı ifade edilmektedir (90,91).



Resim 4 Sağ posterior gyrus cinguli'nin (yeşil yapı) beyin içindeki konumu https://en.wikipedia.org/wiki/Posterior_cingulate_cortex Erişim tarihi: 20 Nisan 2020

4.6. Demans

Demans, uzun dönem progresif hafıza problemleri ve kognitif sorunlara yol açan geniş bir hastalık tanımıdır. En sık görülen demans tipi Alzheimer hastalığıdır. Diğer yaygın olarak görülen demans tipleri frontotemporal demans, vasküler demans ve Lewy cisimcikli demanstır (1). Bütün dünyada yaşlanan nüfusun artışı ile birlikte demans prevelansında meydana gelen yükselişe paralel olarak sağlık giderleri ve bakımı kapsamında büyük bir ihtiyaç açığa çıkmaktadır (92).

4.6.1. Demans etiyolojisi

Demans teriminin çok geniş bir hastalık grubunu kapsaması, hastalıkları spesifik olarak tanımlayabilmek adına mekanizma, patoloji ve klinik özelliklerini baz alan sınıflandırmalar yapılması gereğini doğurmuştur (92). Demans sınıflandırması, hastalığın etiyolojisi, klinik bulguları, lokalizasyonu ve nöropatolojik temeli dikkate alınarak yapılmaktadır (93). Demansın sebepleri arasında nörodejenerasyon, beyni etkileyen sistemik hastalıklar, enfeksiyon, toksik durumlar, metabolik ve endokrin sistem ile ilgili rahatsızlıklar ve vasküler iskemik nedenler gösterilebilir (92).

4.6.2. Demans sınıflaması

Disfonksiyonun etiyolojisi ve mekanizmasına bakılarak demans, primer dejeneratif demanslar ve sekonder demanslar olarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır.

Primer dejeneratif demanslar özellikle fonksiyonel olarak bağlantılı olan beyin alanlarında nöronal kayıplarla karakterizedir. Bu grup demans serebral korteksi etkileyen nörodejeneratif demanslar (saf demans) ve serebral kortekse ek olarak bazal ganglionlar ve diğer kortikal-subkortikal beyin dokularını da etkileyen demanslar (demans plus) olmak üzere iki alt kategoriye ayrılmaktadır. Saf demans kategorisinde Alzheimer hastalığı, frontotemporal lobar dejenerasyon ve diğer fokal dejenerasyonlar yer alırken, Parkinson hastalığı demansı, progresif supranükleer palsi, Huntington hastalığı ve kortikobazal ganglionik dejenerasyon gibi hastalık türleri demans plus kategorisi içinde değerlendirilmektedir.

Sekonder demanslar hastalığın patofizyolojisi ve oluşma mekanizmasına göre direkt beyin dokusunu etkileyen (vasküler iskemik nedenler, enfeksiyonlar travmatik beyin yaralanmaları, demiyelinizan hastalıklar vs.), intrakranyal basıncı değiştirerek beyin dokusuna hasar veren (tümörler, hidrosefali, hematom vs.) ve beyni etkileyen sistemik hastalıklardan kaynaklanan (metabolik, endokrin, toksik, immun nedenler vs.) demanslar olarak üç alt başlıkta incelenmektedir (93).

4.6.3. Demansın klinik bulguları

Kapsamlı bir terim olan demans hastalığının klinik bulguları genel olarak kalıcı/geçici, ilerleyici/stabil ve çok yönlü kognitif bozulmalar ve kişilik değişiklikleri şeklinde tanımlanmaktadır. Demansta gözlemlenen depresyon, mental gerileme, dil fonksiyonlarındaki problemler, cevap verme hızı, hafıza kapasitesi ve motivasyonda ortaya çıkan azalışlar, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde aksaklıklara neden olmaktadır (94).

4.7. Alzheimer Hastalığı

İlk kez 1906 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Alois Alzheimer tarafından tanımlanan (AH) demansa neden olarak gösterilebilecek hastalıklardan en sık görülenidir (95). AH, gelişimi ile yakından ilgisi olan birçok modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörü olan ve tek bir sebebe dayandırılamayan çok faktörlü bir hastalıktır. AH görülme sıklığı yaşla birlikte artmakla beraber, 65 yaş üstünde görülme riski daha fazladır. Dünya çapında birçok ülkede sağlık, sosyal ve finansal konularda toplum için ciddi boyutlarda yük teşkil etmektedir. 2030 yılında tüm dünyada 65 milyon insanın AH ve diğer demans türlerinden muzdarip olacağı tahmin edilmektedir (96).

4.7.1. Alzheimer hastalığı'nın etiyolojisi

Yapılan çalışmalar AH'nin tek bir sebepten kaynaklanmadığını, birçok faktörün hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Genetik faktörler, kafa travmaları, viral enfeksiyonlar, eğitim seviyesi, hormonal hastalıklar ve beslenme şekli gibi faktörler AH geliştirme sebepleri arasında gösterilmektedir (84,85). Fakat mekanizması ve nedenleri tam olarak ortaya konamamıştır (99).

4.7.2. Alzheimer hastalığı'nın nöropatolojisi

AH normal beyin yapı ve fonksiyonlarını ciddi derecede etkileyen, progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Hücresel seviyede AH özellikle kognitif fonksiyonlardan sorumlu olan piramidal hücre tipindeki kortikal nöronların kaybıyla karakterizedir (1,8).

AH'ye bağlı dejenerasyon öncelikle hippocampus ve entorhinal korteks olmak üzere medial temporal lobda başlamaktadır. Bu beyin bölgelerindeki nöron kayıpları hastalığın erken evresinde hafıza ve öğrenme fonksiyonlarında problemler olarak açığa çıkmaktadır. Hastalığın ilerleyişi ile birlikte dejenerasyon temporal

assosiasyon korteksleri, parietal sahalar, corpus amygdaloideum, thalamus ve gyrus cinguli gibi limbik sistem yapılarında da oluşabilmektedir. Neokortikal sahaları ve limbik sistemi etkileyen bu geniş nörodejenerasyon, AH'da ortaya çıkan kognitif problemleri ve davranış bozukluklarını açıklamaktadır (12).

AH'ın ayırıcı tanısında, patolojik özellikler olarak tanımlanan senil amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar, hastalığın anormal protein birikimi sonucu geliştiği hipotezini desteklemektedir (8).

Normal koşullarda, hücreler çözünebilen amiloid-beta proteini (Aβ) açığa çıkarmaktadır. Ancak, çözünmeyen Aβ'nın ekstrasellüler ortamda birikimi sonucu senil amiloid plaklar oluşmaktadır. Anormal protein birikimi sonucunda, mikroglia ve astrositler biriken proteini temizleyebilmek için inflamatuvar bir cevap açığa çıkarmakta ve bu inflamasyon, yakınlarındaki nöronlarda yıkıma sebep olmaktadır.

Nörofibriler yumaklar (NFY) intrasellüler (aksonal ya da veziküler) transport sırasında görevli olan hiperfosforile tau proteinin hücre içinde aşırı birikimine neden olmaktadır. Oluşan bu yumakların normal aksonal iletimi engelleyerek nöron ölümüne sebep olduğu tahmin edilmektedir (8,12).

4.7.3. Alzheimer hastalığı'nın klinik bulguları

AH'nin klinik bulgularını tanımlamak için öncelikle hastalığın evrelerinden bahsetmek gerekmektedir. Hastalığın klinik bulguları üç farklı demans evresinde görülen semptomlar olarak ayrı ayrı sınıflandırılabilir (100).

Erken dönemde unutkanlık safhası olarak da adlandırılan birinci evrede (pre-demans evresi) ortaya çıkan semptomlar oldukça subjektiftir. Hastalar genellikle günlük yaşam aktivitelerini ciddi olarak kesintiye uğratmayacak biçimde eşyaları koydukları yerleri, isimleri ve bazı olayları unutma eğilimindedir. Bu evrede hastaların bu fonksiyonel düşüşlerin farkında oluşu emosyonel bazı tepkiler geliştirmelerine ve bazı kopyalama stratejileri üretmelerine neden olmaktadır. Hasta

yakınları kısa dönem hafıza kayıpları olduğunu fark etmektedirler. Ayrıca disfazi, disgrafi ve konum duygusunda bozulmalar görülebilmektedir (95,100).

İkinci evrede (manifesto evresi), temporoparietal kortikal alanların dejenerasyonu başladığından unutkanlık, disfazi, disgnozi, dispraksi ve uzaysal oryantasyon bozukluğu gibi semptomlar sebebiyle mental fonksiyon kayıpları ilerlemeye başlar. Emosyonel yoksunluklar, apati ve yaşama dair isteklerde azalmalar bu evrede ortaya çıkmaktadır. Frontal korteks ve anterior limbik yapıların tutulumuna bağlı olarak hastalarda dikkat eksikliği, ajitasyon, huzursuzluk, çabuk öfkelenme ve konfabülasyon sıklıkla gözlenmektedir. Bayılma nöbetleri, sersemlik hali ve otonomik bozukluklar da hastalığın semptomları arasındadır. Yürüme apraksisi bu dönemde görülen düşme ve kırık öykülerinin olası nedenini açıklamaktadır. Bu evre yaklaşık 2-4 yıl arasında sürmektedir (100).

Üçüncü (terminal) evre çoğunlukla ilk semptomların ortaya çıkışının dört yıl sonrası olarak tanımlanabilmektedir. Mental disfonksiyonlar hem sözel hem de sözel olmayan iletişimde ciddi sorunların ortaya çıkışıyla ilerlemeye devam etmektedir. Temporal limbik sistemlerin hasarıyla beraber görsel agnozi ve ileri derecelerde amnezi gözlemlenmektedir (101). Sonuç olarak hastalar yatağa bağımlı hale gelir ve özel bakıma ihtiyaç duyarlar (100).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Olgular

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 344 no'lu 12.04.2019 tarihli onayı ile İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, beyin MRG tetkiki yapılan T1 ağırlıklı görüntüleri retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 61 birey, MRG tetkik sonucu ve klinik testlerle Alzheimer hastası olduğu tespit edilen (18), demans tanısı konmuş (16) ve patolojik bulgu saptanmayan sağlıklı kontrol (27) olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi.

5.2. Görüntüleme

Görüntüler 3 Tesla MR (Achieva; Philips medical Systems, Best, Netherlands) ile 8 kanallı baş koili kullanılarak; 3D b-FFE (3D balanced fast field echo) sekansı alınmıştır. İş istasyonunda (Philips İntelli Space) rekonstrüksiyon yapılarak sagittal, koronal ve aksiyel görüntüler elde edilmiştir.

5.3. Görüntü Analizi ve Ölçümler

MRG beyin anatomisini incelemek ve nörodejeneratif hastalıkların tanısını koymak için bilim insanları tarafından oldukça yaygın olarak kullanılan radyolojik bir görüntüleme yöntemidir (102). T1 ağırlıklı görüntüler sıklıkla nöral yapılarda dejenerasyon ile seyreden hastalık gruplarında anatomik yapılarda meydana gelen değişiklikleri ayırt edebilmek için kullanılmaktadır (103).

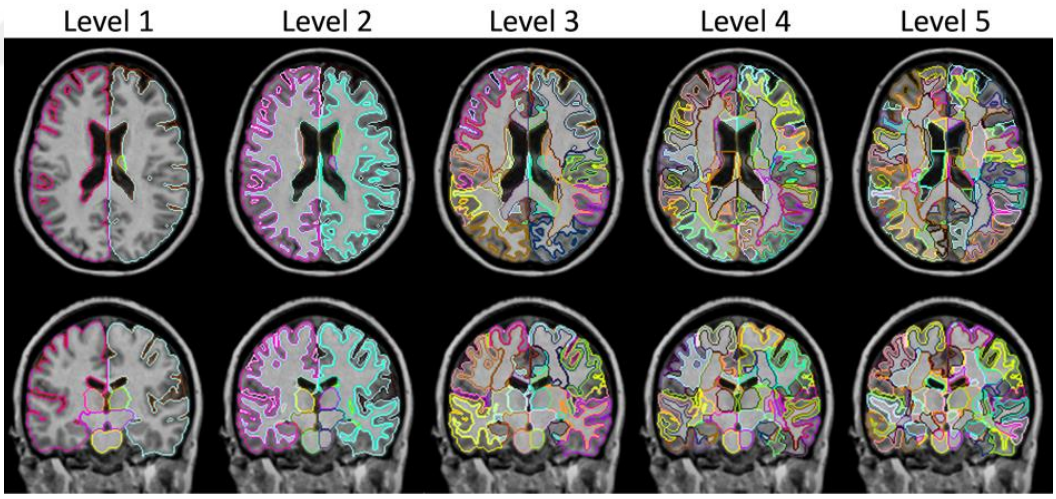
Günümüzde otomatik, güvenilir ve niceliksel olarak hacim değerlendiren MRG yazılımları birçok nörolojik hastalığın görüntülenmesinde, tanı konulmasında ve hastalıkların doğasını anlamada önemli rollere sahiptir (104). Biz çalışmamızda bu özelliklerdeki Web tabanlı yazılımlar olan MRICloud ve VolBrain'i kullandık.

Çalışmaya dahil edilen beyin bölgelerinin hacimleri santimetreküp cinsinden ölçülmüştür.

5.3.1. MRICloud

MRICloud yüksek işlem kapasiteli, otomatik beyin MRG segmentasyonu ve niceliksel analitik ölçümler yapan nöroinformatik bir platform sağlamaktadır (105). Daha öncesinde atlasta tanımlanmış kalıpların üzerine hastaların görüntülerinin adaptasyonu ile otomatik beyin segmentasyonu ve çeşitli beyin bölümlerinin detaylı volumetrik hesaplamaları yapılır (Resim 5). Cloud tabanlı bir platform olan MRICloud AH, Huntington hastalığı ve primer progresif afazi gibi nörodejeneratif hastalık çalışmalarında kullanılmaktadır (105,106).

Bizim çalışmamızda, MRICloud, corpus amygdaloideum, insula, gyri temporales ve gyrus cinguli hacimlerini ölçmek için kullanıldı.



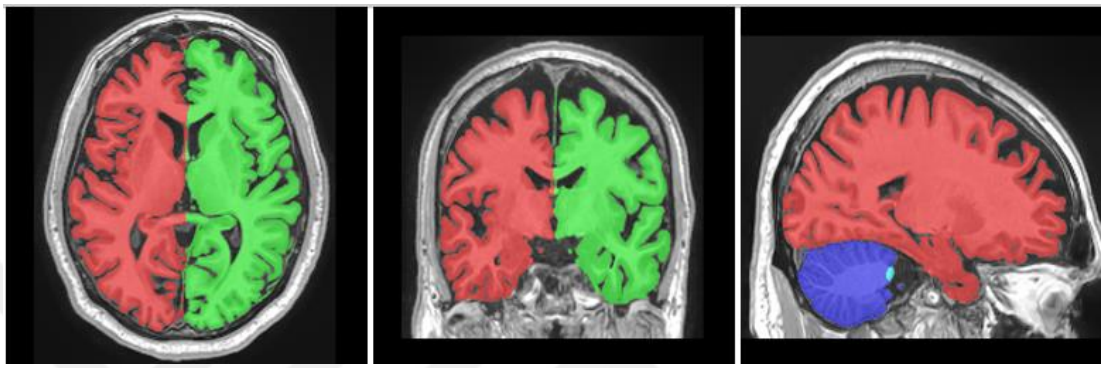
Resim 5 MRICloud'un T1 ağırlıklı aksiyal ve koronal MRG'nde 5 seviyeli beyin segmentasyonu (107)

5.3.2. VolBrain

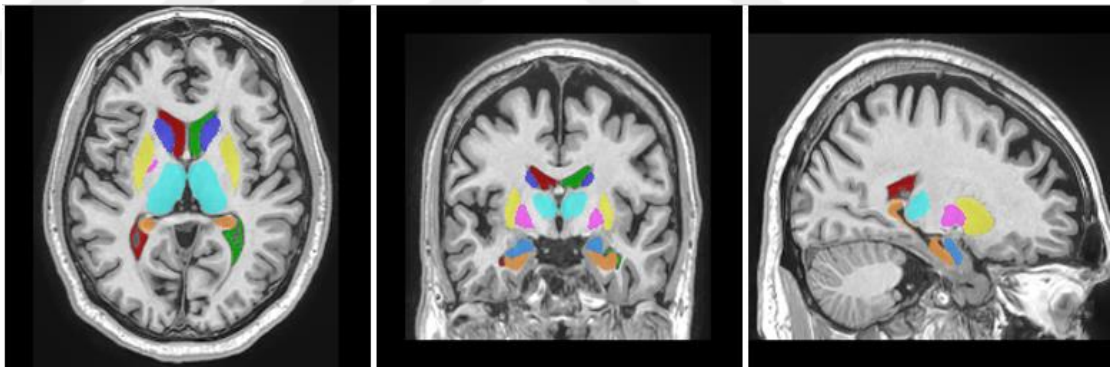
Beyin MRG segmentasyonu ve hacimsel hesaplamalar yapan bir başka otomatik bilgisayar yazılım programı ise volBrain'dir. Bu program sayesinde total beyaz- gri cevher ile beyin- omurilik sıvısı (BOS), sağ ve sol ayrı ayrı olmak üzere

cerebrum, cerebellum ve beyin sapı, ventriculus lateralis, putamen, nucleus caudatus, thalamus, corpus amygdaloideum, nuclues accumbens hacim hesaplamaları ve hippocampus segmentasyonu yapılabilmektedir (104) (Resim 6 , 7 ve 8).

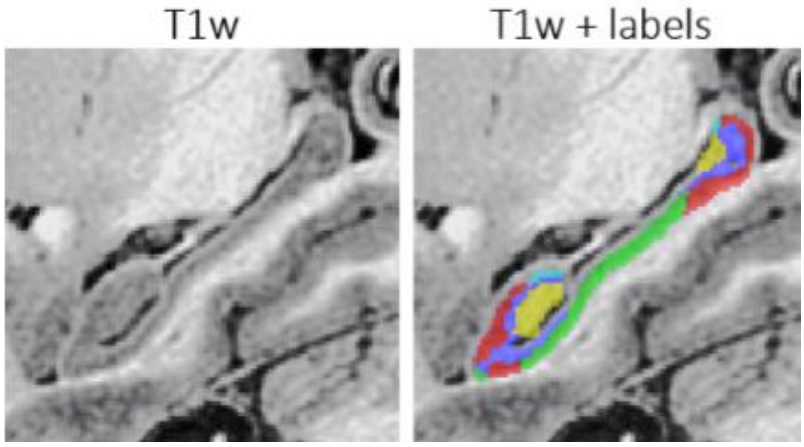
Çalışmamızda, VolBrain, hippocampus segmentasyonu ve total cerebrum hacimlerini belirlemek için kullanıldı.



Resim 6 VolBrain'de beynin makroyapılarının segmentasyonu (104)



Resim 7 VolBrain'de beyin subkortikal yapılarının segmentasyonu (104)



Resim 82 VolBrain'de T1 ağırlıklı MRG'nde hippocampus segmentasyonu (kırmızı: CA1; yeşil: CA2/CA3; sarı: CA4/DG; açık mavi: SRLM; koyu mavi: subiculum) (108)

6. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 61 kişi dahil edilmiş olup, gruplara göre cinsiyet dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen Alzheimer hastalığı, demans ve kontrol gruplarında cinsiyet bakımından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p<0,05$). İstatistik analizler SPSS 18.00 paket programında gerçekleştirildi. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Nominal veriler ki-kare testi ile analiz edildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapirao-Wilk testi ile analiz edildi. Veriler normal dağılım gösterdiği için parametrik testler uygulandı. Grupların birbiriyle karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analiz (One-way ANOVA) kullanıldı. Anlamlı fark bulunan değişkenler için Levene Testi ile varyansların homojenliğine bakıldı. Homojen varyanslı değişkenler için post-hoc Tukey's HSD testi, aksi durumda Tamhane's T2 testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. $P<0,05$ olasılık değeri anlamlı kabul edildi.

6.1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Çalışmaya toplamda 61 kişi dahil edilmiş olup, gruplara göre cinsiyet dağılımları Tablo 6.1.1'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen Alzheimer hastalığı, demans ve kontrol gruplarında cinsiyet değişkeni bakımından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p<0,05$).

Tablo 6.1.1. Çalışma gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
Kontrol grubu	N	14	13	27
	%	%51,9	%48,1	%100,0
Alzheimer grubu	N	10	8	18
	%	%55,6	%44,4	%100,0
Demans grubu	N	8	8	16
	%	%50,0	%50,0	%100,0
Total	N	32	29	61
	%	%52,5	%47,5	%100,0

Çalışmaya dahil edilen kişilerin gruplara göre yaş dağılımları Tablo 6.1.2'de verilmiştir. Kontrol ve demans gruplarının yaş ortalamalarının Alzheimer grubuna oranla anlamlı derecede küçük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 6.1.2. Çalışma gruplarının yaş dağılımı

	N	Yaş		Ort ± ss
		Min	Mak	
Kontrol grubu	27	55	70	61,85 ± 4,50
Alzheimer grubu	18	60	88	72,61 ± 7,79
Demans grubu	16	51	72	65,37 ± 5,92

6.2. Gruplar içi cinsiyet karşılaştırmaları

Çalışmaya dahil edilen grupların kendi içinde beyin hacimlerini cinsiyetlere göre kıyaslamak için Student's – t independent testi kullanılmıştır.

Grupların sağ ve sol hemisferlerin total cerebrum, beyaz (WM) ve gri cevher (GM) hacimleri cinsiyet kategorisine göre dağılımı Tablo 6.2.1'de verilmiştir.

Buna göre; kontrol grubunda sağ ve sol hemisfer total cerebrum hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında bu değerde anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Alzheimer gruplarında sağ ve sol hemisfer cerebrum gri cevher hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), demans grubunda bu değerde anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ ve sol hemisfer cerebrum beyaz cevher hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında bu değerde anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.2. 1 Sağ ve sol cerebrum hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

		Kontrol grubu			Alzheimer grubu			Demans grubu		
		Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)
Total	Sağ	462,18±33,67	512,40±51,41	0,006	394,53±57,26	440,03±35,10	0,06	476,91±59,95	482,87±51,54	0,83
	Sol	460,24±34,21	509,13±51,96	0,009	399,78±59,36	432,83±28,90	0,17	475,88±57,94	487,49±56,24	0,69
GM	Sağ	261,12±21,55	286,44±23,88	0,007	222,83±21,56	265,17±36,72	0,008	272,86±38,25	292,32±36,71	0,31
	Sol	260,79±22,72	285,46±23,28	0,001	227,39±23,60	262,22±34,48	0,02	272,17±37,40	295,92±37,69	0,22
WM	Sağ	201,06±20,61	225,95±30,07	0,01	171,69±39,54	174,86±22,35	0,84	204,05±25,28	190,55±32,70	0,37
	Sol	199,45±20,45	223,67±30,42	0,02	172,39±39,09	170,65±23,75	0,91	203,71±24,60	191,56±30,76	0,39

Çalışmaya dahil edilen grupların sağ ve sol total lobus temporalis, gyrus temporalis superior (STG), gyrus temporalis medius (MTG) ve gyrus temporalis inferior (ITG) hacimleri cinsiyet kategorisine göre dağılımı Tablo 6.2.2'de verilmiştir.

Buna göre; kontrol grubunda sağ ve sol total lobus temporalis hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında bu değerde anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında gyrus temporalis superior hacimlerinde kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ ve sol gyrus temporalis medius hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında bu değerde anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Alzheimer gruplarında sağ ve sol gyrus temporalis inferior hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Demans grubunda sağ tarafta erkek ve kadınlar arasında istatistiki olarak fark yok iken ($p>0,05$), sol tarafta erkeklerin kadınlardan anlamlı olarak daha fazla hacimlere sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6.2.2. Lobus temporalis hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

		Kontrol grubu			Alzheimer grubu			Demans grubu		
		Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)
Total	Sağ	52,31±4,84	63,39±8,99	0,000	50,84±6,87	56,49±6,20	0,089	51,14±4,94	55,95±6,63	0,353
	Sol	52,91±5,26	63,11±9,45	0,002	52,13±6,24	57,71±4,81	0,054	54,79±4,51	58,25±5,54	0,192
STG	Sağ	15,11±1,71	16,48±2,73	0,129	14,76±1,97	15,93±2,07	0,240	14,53±2,05	15,77±2,79	0,328
	Sol	15,50±1,77	17,03±2,71	0,094	15,48±1,94	16,01±1,49	0,533	15,15±1,07	16,03±2,68	0,415
MTG	Sağ	15,45±1,90	17,00±1,77	0,038	13,83±2,39	15,38±2,14	0,173	15,25±2,13	16,29±2,26	0,360
	Sol	15,42±1,68	16,84±1,79	0,044	14,32±2,31	16,21±1,62	0,069	16,00±2,03	16,93±1,61	0,328
ITG	Sağ	10,39±1,40	12,42±0,78	0,000	9,96±1,37	11,99±1,18	0,05	11,05±0,93	11,29±0,90	0,610
	Sol	9,58±1,29	11,68±0,88	0,000	9,55±1,07	11,52±0,64	0,000	10,20±0,85	11,11±0,83	0,049

Çalışmaya dahil edilen grupların sağ ve sol insula hacimleri cinsiyet kategorisine göre dağılımı Tablo 6.2.3'te verilmiştir.

Buna göre; kontrol grubunda sağ ve sol insula hacimleri erkeklerde kadınlardan istatistiksel olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında bu değerde anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.2.3. Insula hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

		Kontrol grubu			Alzheimer grubu			Demans grubu		
		Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)
Insula	Sağ	5,90±0,50	6,50±0,60	0,010	5,41±0,88	6,47±1,34	0,060	5,93±0,51	5,79±0,91	0,700
	Sol	5,96±0,57	6,48±0,60	0,030	5,53±0,82	6,18±1,12	0,175	5,94±0,53	5,78±0,60	0,579

Çalışmaya dahil edilen grupların sağ ve sol hippocampus hacimleri cinsiyet kategorisine göre dağılımı Tablo 6.2.4.'te verilmiştir.

Buna göre; kontrol grubunda sağ total hippocampus hacimlerinde kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunamazken ($p>0,05$), sol total hippocampus hacimlerinin erkeklerde kadınlara göre daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol total hippocampus hacimlerinde kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ ve sol hippocampus CA1 hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), Alzheimer grubunda sağ ve sol hippocampus CA1 hacimlerinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Demans grubunda sağ hippocampus CA1 hacimlerinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamışken ($p>0,05$), sol tarafta kadınlarda erkeklerden istatistiki olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol hippocampus CA2-3 hacimlerinde erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol hippocampus CA4-gyrus dentatus (CA4-DG) hacimlerinde erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol hippocampus SRLM hacimlerinde kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol hippocampus subiculum hacimlerinde kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.2.4. Hippocampus hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

		Kontrol grubu			Alzheimer grubu			Demans grubu		
		Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)
Total	Sağ	2,27±0,24	2,44±0,19	0,053	1,79±0,24	1,64±0,79	0,617	2,23±0,46	2,05±0,51	0,478
	Sol	2,14±0,21	2,34±0,20	0,020	1,69±0,40	1,68±0,46	0,987	2,20±0,43	1,83±0,65	0,205
CA1	Sağ	0,79±0,10	0,88±0,11	0,043	0,66±0,15	0,60±0,28	0,614	0,79±0,20	0,69±0,15	0,303
	Sol	0,77±0,09	0,85±0,09	0,036	0,61±0,13	0,63±0,18	0,821	0,81±0,17	0,60±0,19	0,043
CA2-3	Sağ	0,17±0,03	0,18±0,02	0,318	0,16±0,05	0,12±0,07	0,289	0,16±0,04	0,15±0,05	0,846
	Sol	0,12±0,03	0,14±0,03	0,176	0,11±0,04	0,08±0,04	0,222	0,12±0,05	0,13±0,05	0,658
CA4-DG	Sağ	0,57±0,11	0,61±0,05	0,196	0,46±0,19	0,37±0,22	0,369	0,57±0,11	0,51±0,19	0,460
	Sol	0,51±0,07	0,57±0,06	0,052	0,42±0,14	0,33±0,11	0,160	0,49±0,15	0,42±0,19	0,409
SRLM	Sağ	0,47±0,05	0,48±0,03	0,686	0,29±0,08	0,29±0,16	0,965	0,45±0,11	0,40±0,13	0,421
	Sol	0,43±0,07	0,48±0,06	0,061	0,28±0,11	0,36±0,16	0,238	0,46±0,09	0,39±0,18	0,349
Subiculum	Sağ	0,26±0,04	0,27±0,04	0,471	0,20±0,06	0,23±0,07	0,525	0,25±0,03	0,28±0,09	0,361
	Sol	0,29±0,05	0,28±0,04	0,750	0,23±0,05	0,26±0,07	0,451	0,30±0,07	0,27±0,08	0,411

Çalışmaya dahil edilen grupların sağ ve sol corpus amygdaloideum hacimleri cinsiyet kategorisine göre dağılımı Tablo 6.2.5'te verilmiştir.

Kontrol grubunda sağ ve sol total corpus amygdaloideum hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında bu değerde anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.2.5. Corpus amygdaloideum hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

		Kontrol grubu			Alzheimer grubu			Demans grubu		
		Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)
Corpus amygdaloideum	Sağ	1,47±0,14	1,74±0,23	0,02	1,44±0,24	1,63±0,35	0,213	1,62±0,16	1,45±0,32	0,200
	Sol	1,27±0,14	1,51±0,18	0,01	1,17±0,23	1,38±0,24	0,09	1,43±0,08	1,31±0,17	0,116

Çalışmaya dahil edilen grupların sağ ve sol sulcus ve gyrus cinguli hacimleri cinsiyet kategorisine göre dağılımı Tablo 6.2.6'da verilmiştir.

Kontrol ve Alzheimer gruplarında sağ ve sol sulcus cinguli hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), demans grubunda anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ ve sol total gyrus cinguli hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla iken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.2.6. Sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

		Kontrol grubu			Alzheimer grubu			Demans grubu		
		Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)
Sulcus cinguli	Sağ	3,72±0,71	4,40±0,81	0,029	3,18±1,49	5,16±1,06	0,006	4,25±0,90	4,95±1,98	0,379
	Sol	3,93±0,66	4,57±0,74	0,028	3,24±1,47	5,35±1,07	0,004	4,34±0,97	4,92±1,95	0,467
Gyrus cinguli	Sağ	19,35±1,67	21,80±2,34	0,004	18,53±1,82	20,02±2,06	0,123	19,85±2,74	21,28±2,93	0,332
	Sol	18,12±1,90	20,36±2,01	0,006	17,53±2,16	18,42±1,37	0,327	18,65±2,65	20,32±2,78	0,241

Çalışmaya dahil edilen grupların sağ ve sol PCC ve beyaz cevher hacimleri cinsiyet kategorisine göre dağılımı Tablo 6.2.7'de verilmiştir.

Kontrol grubunda sağ ve sol PCC hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ ve sol posterior gyrus cinguli beyaz cevher hacimleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha fazla iken ($p<0,05$), Alzheimer grubunda sağ ve sol posterior gyrus cinguli beyaz cevher hacimleri kadın ve erkeklerde anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 6.2.7. Posterior gyrus cinguli hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

		Kontrol grubu			Alzheimer grubu			Demans grubu		
		Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)
PCC	Sağ	6,53±0,50	8,05±1,05	0,000	6,48±0,44	6,84±1,02	0,379	6,98±1,34	7,18±0,92	0,723
	Sol	5,43±0,61	6,61±1,13	0,002	5,26±0,68	5,45±0,40	0,516	5,69±1,04	6,39±1,21	0,232
Posterior gyrus cinguli WM	Sağ	2,87±0,32	3,45±0,43	0,000	2,84±0,49	3,07±0,46	0,330	2,84±0,37	3,29±0,47	0,051
	Sol	2,71±0,31	3,20±0,43	0,005	2,64±0,44	2,72±0,24	0,655	2,69±0,43	3,01±0,70	0,286

Çalışmaya dahil edilen grupların sağ ve sol ACC ve beyaz cevher hacimleri cinsiyet kategorisine göre dağılımı Tablo 6.2.8'de verilmiştir.

Kontrol grubunda sağ ve sol dorsal ACC ve beyaz cevher hacimleri erkeklerde anlamlı olarak daha fazla iken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ subcallosal ACC hacimlerinde kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Sol subcallosal ACC hacimlerinde erkeklerin değerleri anlamlı olarak daha büyüktür ($p<0,05$). Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Subcallosal anterior gyrus cinguli beyaz cevher hacimlerinde ise üç grupta da kadın ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol subgenual ACC hacimlerinde kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunda sağ subgenual anterior gyrus cinguli beyaz cevher hacimleri kadın ve erkeklerde anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sol tarafta erkeklerde anlamlı olarak daha büyüktür ($p<0,05$). Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ rostral ACC hacimleri kadın ve erkeklerde anlamlı bir farklılık göstermemekte ($p>0,05$), sol rostral ACC ise erkeklerde anlamlı olarak daha

fazla bulunmuştur (p<0,05). Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol rostral anterior gyrus cinguli beyaz cevher hacimleri kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 6.2.8. Anterior gyrus cinguli hacimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

		Kontrol grubu			Alzheimer grubu			Demans grubu		
		Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)	Kadın Ort±ss	Erkek Ort±ss	Sig. (2-tailed)
ACC dorsal	Sağ	8,65±1,01	9,53±1,18	0,048	8,11±1,32	8,90±0,66	0,145	8,85±1,23	9,35±1,36	0,449
	Sol	9,05±1,11	9,90±0,97	0,045	8,82±1,41	9,35±0,81	0,360	9,43±1,30	9,61±0,96	0,757
Anterior gyrus cinguli dorsal WM	Sağ	1,19±0,20	1,39±0,20	0,016	1,16±0,23	1,31±0,14	0,126	1,34±0,25	1,51±0,26	0,189
	Sol	1,91±0,28	2,31±0,35	0,004	1,81±0,26	2,11±0,37	0,073	2,03±0,31	2,17±0,28	0,380
ACC subcallosal	Sağ	0,45±0,09	0,50±0,13	0,019	0,48±0,01	0,49±0,03	0,802	0,52±0,04	0,51±0,09	0,810
	Sol	0,27±0,06	0,33±0,05	0,019	0,32±0,06	0,33±0,03	0,695	0,33±0,05	0,35±0,05	0,339
Anterior gyrus cinguli WM	Sağ	0,08±0,02	0,09±0,04	0,329	0,07±0,02	0,09±0,03	0,125	0,08±0,02	0,07±0,02	0,446
	Sol	0,09±0,04	0,09±0,03	0,905	0,09±0,03	0,07±0,02	0,275	0,05±0,02	0,07±0,02	0,178
ACC subgenual	Sağ	1,45±0,17	1,56±0,25	0,188	1,37±0,26	1,44±0,13	0,532	1,43±0,18	1,55±0,24	0,299
	Sol	1,58±0,22	1,61±0,18	0,641	1,37±0,19	1,36±0,08	0,876	1,49±0,16	1,52±0,22	0,748
Anterior gyrus cinguli WM	Sağ	0,09±0,05	0,10±0,02	0,609	0,11±0,01	0,12±0,02	0,180	0,09±0,01	0,07±0,03	0,224
	Sol	0,15±0,02	0,19±0,03	0,002	0,23±0,02	0,24±0,02	0,472	0,17±0,03	0,18±0,08	0,690
ACC rostral	Sağ	2,27±0,32	2,38±0,25	0,341	2,05±0,30	2,32±0,42	0,138	2,36±0,31	2,28±0,36	0,625
	Sol	1,87±0,23	2,11±0,27	0,023	1,71±0,26	1,89±0,28	0,181	1,98±0,34	2,01±0,27	0,875
Anterior gyrus cinguli rostral WM	Sağ	0,004±0,002	0,004±0,002	0,986	0,002±0,001	0,003±0,002	0,116	0,003±0,001	0,005±0,003	0,226
	Sol	0,119±0,080	0,105±0,065	0,630	0,128±0,062	0,122±0,067	0,860	0,091±0,065	0,113±0,057	0,479

6.3. Gruplar içi sağ-sol karşılaştırmaları

Çalışmaya dahil edilen grupların kendi içinde beyin hacimlerini sağ ve sol tarafa göre kıyaslamak için Student's – t paired testi kullanılmıştır.

Grupların total cerebrum, beyaz ve gri cevher hacimleri sağ-sol kategorisine göre dağılımı Tablo 6.3.1'de verilmiştir.

Kontrol grubunda sağ total cerebrum hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha fazla iken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol cerebrum gri cevher hacimlerinde anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ cerebrum beyaz cevher hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha fazla iken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı farklılık bulunamamıştır($p>0,05$).

Tablo 6.3.1. Sağ ve sol cerebrum hacimlerinin karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Alzheimer grubu	Demans grubu
Total	Sağ Ort±ss	486,36±49,40	414,75±52,77	479,89±54,09
	Sol Ort±ss	483,78±49,51	414,47±49,95	481,69±55,48
	Sig. (2-tailed)	0,002	0,943	0,457
GM	Sağ Ort±ss	273,31±25,51	241,65±35,63	282,59±37,59
	Sol Ort±ss	272,67±25,81	242,87±33,19	284,05±38,29
	Sig. (2-tailed)	0,321	0,624	0,243
WM	Sağ Ort±ss	213,04±28,11	173,10±32,19	197,30±29,08
	Sol Ort±ss	211,11±28,08	171,62±32,28	197,64±27,63
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,336	0,840

Çalışmaya dahil edilen total lobus temporalis, gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius ve gyrus temporalis inferior hacimlerinin sağ-sol kategorisine göre dağılımı Tablo 6.3.2'de verilmiştir.

Kontrol ve Alzheimer gruplarında sağ ve sol total lobus temporalis hacimleri arasında anlamlı fark bulunamamışken ($p>0,05$), demans grubunda sol total lobus temporalis hacimleri sağ taraftan anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol STG hacimleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sağ ve sol MTG hacimleri arasında anlamlı fark yok iken ($p>0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında sol MTG hacimleri sağ taraftan anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ($p<0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ITG hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 6.3.2. Lobus temporalis hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Alzheimer grubu	Demans grubu
Total	Sağ Ort±ss	57,65±8,99	53,35±7,01	54,55±5,83
	Sol Ort±ss	57,82±9,06	54,61±6,19	56,52±5,20
	Sig. (2-tailed)	0,736	0,059	0,003
STG	Sağ Ort±ss	15,77±2,32	15,28±2,05	15,15±2,45
	Sol Ort±ss	16,24±2,36	15,72±1,72	15,59±2,02
	Sig. (2-tailed)	0,114	0,073	0,329
MTG	Sağ Ort±ss	16,20±1,96	14,52±2,36	15,77±2,19
	Sol Ort±ss	16,10±1,85	15,16±2,20	16,47±1,84
	Sig. (2-tailed)	0,606	0,019	0,050
ITG	Sağ Ort±ss	11,37±1,52	10,86±1,62	11,17±0,89
	Sol Ort±ss	10,59±1,52	10,43±1,33	10,65±0,94
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,011	0,019

Çalışmaya dahil edilen insula ve corpus amygdaloideum hacimlerinin sağ-sol kategorisine göre dağılımı Tablo 6.3.3'te verilmiştir.

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol insula hacimleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ corpus amygdaloideum hacmi sol taraftan anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 6.3.3. Insula ve corpus amygdaloideum hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Alzheimer grubu	Demans grubu
Insula	Sağ Ort±ss	6,18±0,62	5,88±1,20	5,86±0,72
	Sol Ort±ss	6,21±0,63	5,82±0,99	5,86±0,55
	Sig. (2-tailed)	0,657	0,559	0,994
Corpus amygdaloideum	Sağ Ort±ss	1,60±0,23	1,52±0,30	1,53±0,26
	Sol Ort±ss	1,39±0,20	1,26±0,25	1,37±0,14
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,001

Çalışmaya dahil edilen hippocampus hacimlerinin sağ-sol kategorisine göre dağılımı Tablo 6.3.4'te verilmiştir.

Kontrol grubunda sağ total hippocampus hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha fazla iken (p<0,05), Alzheimer ve demans grubunda anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol hippocampus CA1 hacimlerinde anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ hippocampus CA2-3 hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p<0,05).

Kontrol ve demans gruplarında sağ hippocampus CA4-DG hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha fazla iken (p<0,05), Alzheimer grubunda anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ ve sol hippocampus SR-SL-SM hacimleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Kontrol ve Alzheimer gruplarında sol hippocampus subiculum hacimleri sağ taraftan anlamlı olarak daha fazla iken (p<0,05), demans grubunda anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 6.3.4. Hippocampus hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Alzheimer grubu	Demans grubu
Total	Sağ Ort±ss	2,35±0,23	1,72±0,63	2,14±0,48
	Sol Ort±ss	2,24±0,23	1,68±0,41	2,01±0,56
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,722	0,063
CA1	Sağ Ort±ss	0,83±0,11	0,63±0,21	0,74±0,18
	Sol Ort±ss	0,81±0,10	0,62±0,15	0,71±0,20
	Sig. (2-tailed)	0,093	0,782	0,183
CA2-3	Sağ Ort±ss	0,18±0,03	0,14±0,06	0,15±0,04
	Sol Ort±ss	0,13±0,03	0,10±0,04	0,12±0,05
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,004	0,011
CA4-DG	Sağ Ort±ss	0,59±0,09	0,42±0,21	0,54±0,15
	Sol Ort±ss	0,54±0,07	0,38±0,14	0,46±0,17
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,149	0,002
SRLM	Sağ Ort±ss	0,47±0,04	0,29±0,12	0,42±0,12
	Sol Ort±ss	0,46±0,007	0,32±0,14	0,42±0,14
	Sig. (2-tailed)	0,184	0,465	0,814
Subiculum	Sağ Ort±ss	0,26±0,04	0,21±0,07	0,27±0,07
	Sol Ort±ss	0,29±0,04	0,24±0,06	0,29±0,07
	Sig. (2-tailed)	0,004	0,041	0,335

Çalışmaya dahil edilen sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol kategorisine göre dağılımı Tablo 6.3.5'te verilmiştir.

Kontrol grubunda sol sulcus cinguli hacimleri sağ taraftan anlamlı olarak daha büyük iken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ total gyrus cinguli hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 6.3.5. Sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Alzheimer grubu	Demans grubu
Sulcus cinguli	Sağ Ort±ss	4,05±0,82	4,06±1,63	4,60±1,53
	Sol Ort±ss	4,24±0,76	4,17±1,66	4,63±1,51
	Sig. (2-tailed)	0,007	0,141	0,880
Gyrus cinguli	Sağ Ort±ss	20,53±2,34	19,19±2,02	20,57±2,84
	Sol Ort±ss	19,20±2,23	17,92±1,86	19,49±1,86
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000

Çalışmaya dahil edilen posterior gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol kategorisine göre dağılımı Tablo 6.3.6'da verilmiştir.

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ PCC hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ posterior gyrus cinguli beyaz cevher hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 6.3.6. Posterior gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Alzheimer grubu	Demans grubu
PCC	Sağ Ort±ss	7,26±1,11	6,64±0,75	7,08±1,12
	Sol Ort±ss	6,00±1,06	5,34±0,57	6,04±1,15
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000
Posterior gyrus cinguli WM	Sağ Ort±ss	3,15±0,47	2,94±0,48	3,06±0,47
	Sol Ort±ss	2,95±0,47	2,68±0,35	2,85±0,59
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,051

Çalışmaya dahil edilen anterior gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol kategorisine göre dağılımı Tablo 6.3.7'de verilmiştir.

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sol dorsal ACC ve beyaz cevher hacimleri sağ taraftan anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ subcallosal ACC hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha fazla bulunurken ($p<0,05$), beyaz cevher hacimleri üç grupta da sağ-sol arasında farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sol subgenual ACC hacimleri sağ taraftan anlamlı olarak daha büyükken ($p<0,05$), Alzheimer ve demans gruplarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Beyaz cevher hacimleri üç grupta da sol tarafta anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,05$).

Kontrol, Alzheimer ve demans gruplarında sağ rostral ACC hacimleri sol taraftan anlamlı olarak daha büyükken ($p<0,05$), beyaz cevher hacimleri sol tarafta daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 6.3.73. Anterior gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Alzheimer grubu	Demans grubu
ACC dorsal	Sağ Ort±ss	9,08±1,16	8,46±1,13	9,10±1,28
	Sol Ort±ss	9,46±1,11	9,06±1,18	9,52±1,11
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,000	0,016
Anterior gyrus cinguli dorsal WM	Sağ Ort±ss	1,29±0,22	1,23±0,20	1,42±0,26
	Sol Ort±ss	2,10±0,37	1,95±0,34	2,10±0,29
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000
ACC subcallosal	Sağ Ort±ss	0,47±0,11	0,49±0,07	0,52±0,06
	Sol Ort±ss	0,30±0,06	0,33±0,05	0,34±0,05
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000
Anterior gyrus cinguli subcallosal WM	Sağ Ort±ss	0,09±0,03	0,08±0,03	0,07±0,02
	Sol Ort±ss	0,09±0,03	0,08±0,03	0,06±0,02
	Sig. (2-tailed)	0,880	0,919	0,127
ACC subgenual	Sağ Ort±ss	1,51±0,21	1,40±0,21	1,49±0,21
	Sol Ort±ss	1,59±0,20	1,37±0,15	1,50±0,19
	Sig. (2-tailed)	0,029	0,428	0,728
Anterior gyrus cinguli subgenual WM	Sağ Ort±ss	0,09±0,04	0,11±0,02	0,08±0,02
	Sol Ort±ss	0,17±0,03	0,24±0,02	0,18±0,05
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000
ACC rostral	Sağ Ort±ss	2,33±0,29	2,17±0,38	2,32±0,33
	Sol Ort±ss	1,98±0,28	1,79±0,28	1,99±0,30
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000
Anterior gyrus cinguli rostral WM	Sağ Ort±ss	0,004±0,002	0,002±0,002	0,004±0,002
	Sol Ort±ss	0,112±0,072	0,125±0,062	0,102±0,060
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,000

6.4. Grupların beyin hacimleri karşılaştırmaları

Çalışmaya dahil edilen grupların total cerebrum, beyaz ve gri cevher hacimlerinin gruplar arası kıyaslamaları Tablo 6.4.1'de verilmiştir.

Sağ ve sol total cerebrum, gri ve beyaz cevher hacimleri kontrol ve demans gruplarında Alzheimer grubundan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol- demans grupları arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.4.14. Cerebrum hacimlerinin karşılaştırılması

		ANOVA	Gruplar	Ortalama fark	Sig.
Total	Sağ	0,000	Kontrol - Alzheimer	71,60	0,000
			Kontrol - Demans	6,46	0,917
			Alzheimer Demans	-65,14	0,002
	Sol	0,000	Kontrol - Alzheimer	69,31	0,000
			Kontrol - Demans	16,16	0,991
			Alzheimer Demans	-62,21	0,001
GM	Sağ	0,001	Kontrol - Alzheimer	31,64	0,005
			Kontrol - Demans	-9,27	0,632
			Alzheimer Demans	-40,94	0,001
	Sol	0,001	Kontrol - Alzheimer	29,79	0,008
			Kontrol - Demans	-11,37	0,494
			Alzheimer Demans	-41,17	0,001
WM	Sağ	0,000	Kontrol - Alzheimer	39,94	0,000
			Kontrol - Demans	15,74	0,220
			Alzheimer Demans	-24,20	0,053
	Sol	0,000	Kontrol - Alzheimer	39,49	0,000
			Kontrol - Demans	13,47	0,318
			Alzheimer Demans	-26,01	0,032

Çalışmaya dahil edilen grupların lobus temporalis hacimlerinin gruplar arası kıyaslamaları Tablo 6.4.2'de verilmiştir.

Üç grup arasında sağ ve sol total lobus temporalis, STG, ITG hacimlerinde anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Sağ MTG hacimleri sadece kontrol grubunda Alzheimer grubundan anlamlı olarak fazla iken ($p<0,05$), sol tarafta gruplar arası anlamlı fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 6.4.25. Lobus temporalis hacimlerinin karşılaştırılması

		ANOVA	Gruplar	Ortalama fark	Sig.
Total	Sağ	0,164			
	Sol	0,370			
STG	Sağ	0,644			
	Sol	0,559			
MTG	Sağ	0,041	Kontrol - Alzheimer	1,68	0,033
			Kontrol - Demans	0,42	0,802
			Alzheimer Demans	-1,25	0,215
	Sol	0,132			
ITG	Sağ	0,511			
	Sol	0,875			

Çalışmaya dahil edilen grupların insula ve corpus amygdaloideum hacimlerinin gruplar arası kıyaslamaları Tablo 6.4.3'te verilmiştir.

Üç grup arasında sağ ve sol insula ve corpus amygdaloideum hacimlerinde anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.4.3. Insula ve corpus amygdaloideum hacimlerinin karşılaştırılması

		ANOVA
Insula	Sağ	0,371
	Sol	0,160
Corpus amygdaloideum	Sağ	0,592
	Sol	0,144

Çalışmaya dahil edilen grupların hippocampus hacimlerinin gruplar arası kıyaslamaları Tablo 6.4.4'te verilmiştir.

Sağ ve sol total hippocampus hacimleri kontrol grubunda Alzheimer grubundan fazla iken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sağ ve sol hippocampus CA1 hacimleri kontrol grubunda Alzheimer grubundan fazla iken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sağ hippocampus CA2-3 hacimleri gruplar arasında farklılık göstermezken ($p>0,05$), sol tarafta kontrol grubu Alzheimer grubundan daha fazla hacimlere sahiptir ($p<0,05$).

Sağ ve sol hippocampus CA4-DG hacimleri kontrol grubunda Alzheimer grubundan fazla iken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sağ ve sol hippocampus SRLM hacimleri kontrol ve demans gruplarında Alzheimer grubundan fazla iken ($p<0,05$), kontrol- demans grupları arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Sağ hippocampus subiculum hacimleri kontrol ve demans gruplarında Alzheimer grubundan fazla iken ($p<0,05$), kontrol - demans grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Sol tarafta üç grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 6.4.4. Hippocampus hacimlerinin karşılaştırılması

		ANOVA	Gruplar	Ortalama fark	Sig.
Total	Sağ	0,000	Kontrol - Alzheimer	0,62	0,002
			Kontrol - Demans	0,20	0,325
			Alzheimer Demans	-0,41	0,109
	Sol	0,000	Kontrol - Alzheimer	0,55	0,000
			Kontrol - Demans	0,22	0,174
			Alzheimer Demans	-0,32	0,052
CA1	Sağ	0,002	Kontrol - Alzheimer	0,19	0,001
			Kontrol - Demans	0,08	0,229
			Alzheimer Demans	-0,10	0,168
	Sol	0,001	Kontrol - Alzheimer	0,18	0,000
			Kontrol - Demans	0,09	0,262
			Alzheimer Demans	-0,08	0,465
CA2-3	Sağ	0,052			
	Sol	0,044	Kontrol - Alzheimer	0,032	0,036
			Kontrol - Demans	0,008	0,802
			Alzheimer Demans	-0,024	0,226
CA4-DG	Sağ	0,003	Kontrol - Alzheimer	0,16	0,015
			Kontrol - Demans	0,05	0,565
			Alzheimer - Demans	-0,11	0,236
	Sol	0,001	Kontrol - Alzheimer	0,15	0,001
			Kontrol - Demans	0,08	0,260
			Alzheimer - Demans	-0,07	0,457
SRLM	Sağ	0,000	Kontrol - Alzheimer	0,17	0,000
			Kontrol - Demans	0,04	0,438
			Alzheimer - Demans	-0,13	0,015
	Sol	0,001	Kontrol - Alzheimer	0,13	0,001
			Kontrol - Demans	0,03	0,588
			Alzheimer - Demans	-0,10	0,034
Subiculum	Sağ	0,015	Kontrol - Alzheimer	0,050	0,022
			Kontrol - Demans	-0,001	0,995
			Alzheimer - Demans	-0,052	0,039
	Sol	0,056			

Çalışmaya dahil edilen grupların sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinin gruplar arası kıyaslamaları Tablo 6.4.5'te verilmiştir.

Sağ ve sol sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 6.4.5. Sulcus ve gyrus cinguli hacimlerinin karşılaştırılması

		ANOVA
Sulcus cinguli	Sağ	0,358
	Sol	0,542
Gyrus cinguli	Sağ	0,142
	Sol	0,099

Çalışmaya dahil edilen grupların posterior gyrus cinguli hacimlerinin gruplar arası kıyaslamaları Tablo 6.4.6'da verilmiştir.

Sağ ve sol posterior gyrus cinguli hacimlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 6.4.6. Posterior gyrus cinguli hacimlerinin karşılaştırılması

		ANOVA
PCC	Sağ	0,141
	Sol	0,058
Posterior gyrus cinguli WM	Sağ	0,377
	Sol	0,191

Çalışmaya dahil edilen grupların anterior gyrus cinguli hacimlerinin gruplar arası kıyaslamaları Tablo 6.4.7'de verilmiştir.

Sağ ve sol dorsal ACC cevher hacimlerinde gruplar arası fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Beyaz cevher hacimlerinde ise yalnızca sağ tarafta demans grubunun hacimleri Alzheimer grubundan anlamlı olarak fazla çıkmıştır ($p<0,05$).

Sağ ve sol subcallosal ACC ve beyaz cevher hacimlerinde gruplar arası fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sağ subgenual ACC cevher hacimlerinde gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Sol tarafta ise sadece kontrol grubu Alzheimer grubundan anlamlı olarak fazla hacimlere sahiptir ($p<0,05$). Beyaz cevher hacimleri sağ tarafta yalnızca Alzheimer grubunda demans grubundan anlamlı olarak fazla iken ($p<0,05$), sol tarafta Alzheimer grubu kontrol ve demans grubundan daha fazla hacimlere sahiptir ($p<0,05$).

Sağ ve sol rostral ACC cevher hacimlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Beyaz cevher hacimlerinde sağ tarafta yalnızca demans grubu Alzheimer grubundan fazla hacimlere sahipken ($p<0,05$), sol tarafta gruplar arası anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 6.4.7. Anterior gyrus cinguli hacimlerinin sağ-sol karşılaştırılması

		ANOVA	Gruplar	Ortalama fark	Sig.
ACC dorsal	Sağ	0,179			
	Sol	0,538			
Anterior gyrus cinguli dorsal WM	Sağ	0,047	Kontrol - Alzheimer	0,05	0,687
			Kontrol - Demans	-0,13	0,150
			Alzheimer Demans	-0,19	0,043
	Sol	0,288			
ACC subcallosal	Sağ	0,323			
	Sol	0,115			
Anterior gyrus cinguli subcallosal WM	Sağ	0,391			
	Sol	0,294			
ACC subgenual	Sağ	0,252			
	Sol	0,001	Kontrol - Alzheimer	0,22	0,001
			Kontrol - Demans	0,09	0,273
			Alzheimer - Demans	-0,13	0,104
Anterior gyrus cinguli subgenual WM	Sağ	0,008	Kontrol - Alzheimer	-0,022	0,068
			Kontrol - Demans	0,013	0,497
			Alzheimer - Demans	0,035	0,000
	Sol	0,000	Kontrol - Alzheimer	-0,069	0,000
			Kontrol - Demans	-0,009	0,921
			Alzheimer - Demans	0,059	0,004
ACC rostral	Sağ	0,268			
	Sol	0,060			
Anterior gyrus cinguli rostral WM	Sağ	0,030	Kontrol - Alzheimer	0,0015	0,079
			Kontrol - Demans	-0,0004	0,801
			Alzheimer - Demans	-0,0020	0,037
	Sol	0,605			

6.5. Beyin hacimleri korelasyonu

Çalışmaya dahil edilen bazı beyin bölgelerinin hacimlerinin birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendirmek için verilerimiz normal dağılım gösterdiğinden Pearson korelasyon analiz yapılmıştır.

Çalışmamızda yer alan grupların grup içi sağ ve sol corpus amygdaloideum hacimlerinin sırasıyla insula, total hippocampus ve gyrus cinguli hacimleriyle olan ilişkisi Tablo 6.5.1, Tablo 6.5.2 ve Tablo 6.5.3'te verilmiştir.

Tablo 6.5.1.'de sağ ve sol corpus amygdaloideum ve insula hacimleri kıyaslandığında sadece kontrol grubunda veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Sağ corpus amygdaloideum sağ insula ile orta, sol insula ile zayıf korelasyona (r=0,2-0,4) sahipken, sol corpus amygdaloideum her iki insula ile orta düzeyde ilişki (r=0,4-0,6) göstermektedir.

Tablo 6.5.1. Sağ ve sol corpus amygdaloideum ve Insula'nın Pearson korelasyon analizi

Insula			Sağ corpus amygdaloideum	Sol corpus amygdaloideum
Kontrol grubu	Sağ	Pearson	0,578**	0,671**
		Sig.	0,002	0,000
	Sol	Pearson	0,441*	0,530**
		Sig.	0,021	0,004
Alzheimer grubu	Sağ	Pearson	0,272	0,382
		Sig.	0,275	0,118
	Sol	Pearson	0,301	0,462
		Sig.	0,225	0,054
Demans grubu	Sağ	Pearson	-0,089	0,046
		Sig.	0,744	0,864
	Sol	Pearson	0,273	0,417
		Sig.	0,307	0,108

Tablo 6.5.2'de kontrol grubunda sağ corpus amygdaloideum ile sol total hippocampus arasında zayıf derecede korelasyon (r=0,2-0,4) görülmüşken, sol corpus amydaloideum ve sağ total hippocampus arasında orta derecede (r=0,4-0,6), Alzheimer grubunda sağ corpus amydaloideum ile sağ hippocampus arasında ve sol corpus amygdaloideum ve sol hippocampus arasında orta derecede (r=0,4-0,6)

korelasyon bulunmuştur. Demans grubunda değerler arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (p>0,05).

Tablo 6.5.2. Sağ ve sol corpus amygdaloideum ve Hippocampus'un Pearson korelasyon analizi

Total hippocampus			Sağ corpus amygdaloideum	Sol corpus amygdaloideum
Kontrol grubu	Sağ	Pearson	0,379	0,536**
		Sig.	0,051	0,04
	Sol	Pearson	0,451*	0,607**
		Sig.	0,018	0,001
Alzheimer grubu	Sağ	Pearson	0,597**	0,382
		Sig.	0,009	0,118
	Sol	Pearson	0,449	0,669**
		Sig.	0,062	0,002
Demans grubu	Sağ	Pearson	0,148	0,387
		Sig.	0,586	0,138
	Sol	Pearson	0,186	0,454
		Sig.	0,490	0,077

Tablo 6.5.3'te kontrol grubunda sağ-sol corpus amygdaloideum ve gyrus cinguli hacimleri arasında orta düzeyde (r=0,4-0,6) ilişki bulunmuştur. Alzheimer grubunda sağ corpus amygdaloideum ve sağ gyrus cinguli arasında orta, sol corpus amygdaloideum ve sağ gyrus cinguli arasında zayıf (r=0,2-0,4) korelasyon saptanmıştır. Demans grubunda değerler arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (p>0,05).

Tablo 6.5.3. Sağ ve sol corpus amygdaloideum ve Gyrus cinguli'nin Pearson korelasyon analizi

Gyrus cinguli			Sağ corpus amygdaloideum	Sol corpus amygdaloideum
Kontrol grubu	Sağ	Pearson	0,588**	0,636**
		Sig.	0,001	0,000
	Sol	Pearson	0,522**	0,606**
		Sig.	0,005	0,001
Alzheimer grubu	Sağ	Pearson	0,525**	0,507*
		Sig.	0,025	0,032
	Sol	Pearson	0,440	0,414
		Sig.	0,067	0,088
Demans grubu	Sağ	Pearson	0,254	0,472
		Sig.	0,342	0,065
	Sol	Pearson	0,208	0,349
		Sig.	0,439	0,185

Çalışmamızda yer alan grupların grup içi sağ ve sol insula hacimlerinin sırasıyla total hippocampus ve gyrus cinguli hacimleriyle olan ilişkisi Tablo 6.5.4 ve Tablo 6.5.5'te verilmiştir.

Tablo 6.5.4'te kontrol grubunda sağ-sol insula ve total hippocampus hacimleri arasında orta düzeyde (r=0,4-0,6) korelasyon bulunmuştur. Demans grubunda sağ insula ve sağ-sol total hippocampus hacimleri arasında orta derecede (r=0,4-0,6) ilişki saptanmıştır. Alzheimer grubunda hacimler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 6.5.4. Sağ ve sol insula ve Hippocampus'un Pearson korelasyon analizi

Total hippocampus			Sağ insula	Sol insula
Kontrol grubu	Sağ	Pearson	0,626**	0,557**
		Sig.	0,000	0,003
	Sol	Pearson	0,518**	0,468**
		Sig.	0,006	0,014
Alzheimer grubu	Sağ	Pearson	-0,179	-0,048
		Sig.	0,477	0,851
	Sol	Pearson	0,112	0,331
		Sig.	0,660	0,180
Demans grubu	Sağ	Pearson	0,516**	0,491
		Sig.	0,044	0,053
	Sol	Pearson	0,530**	0,446
		Sig.	0,035	0,084

Tablo 6.5.5'te kontrol grubunda sağ-sol insula ve gyrus cinguli hacimleri arasında yüksek düzeyde (r=0,6-0,8) korelasyon bulunmuştur. Alzheimer grubunda ise hacimler arasında çok yüksek düzeyde (r<0,8) iliş saptanmıştır. Demans grubunda sol insula ve sağ-sol gyrus cinguli sırasıyla orta (r=0,4-0,6) ve yüksek derecede (r=0,6-0,8) korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 6.5.5. Sağ ve sol insula ve Gyrus cinguli'nin Pearson korelasyon analizi

Gyrus cinguli			Sağ insula	Sol insula
Kontrol grubu	Sağ	Pearson	0,776**	0,708**
		Sig.	0,000	0,000
	Sol	Pearson	0,751**	0,658**
		Sig.	0,000	0,000
Alzheimer grubu	Sağ	Pearson	0,882**	0,907**
		Sig.	0,000	0,000
	Sol	Pearson	0,785**	0,875**
		Sig.	0,000	0,000
Demans grubu	Sağ	Pearson	0,253	0,559*
		Sig.	0,344	0,025
	Sol	Pearson	0,233	0,621*
		Sig.	0,386	0,010

Çalışmamızda yer alan grupların grup içi sağ ve sol total hippocampus hacimlerinin sağ ve sol gyrus cinguli hacimleriyle olan ilişkisi Tablo 6.5.6'te verilmiştir.

Buna göre; sadece kontrol grubunda sağ gyrus cinguli ile sağ-sol total hippocampus hacimleri ve sol gyrus cinguli ile sağ total hippocampus arasında orta derecede korelasyon bulunmuştur (r=0,4-0,6; p<0,05). Alzheimer ve demans gruplarında hacimler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p>0,05).

Tablo 6.5.6. Sağ ve sol total hippocampus ve Gyrus cinguli'nin Pearson korelasyon analizi

Total hippocampus			Sağ gyrus cinguli	Sol gyrus cinguli
Kontrol grubu	Sağ	Pearson	0,532**	0,407*
		Sig.	0,004	0,035
	Sol	Pearson	0,524**	0,375
		Sig.	0,005	0,054
Alzheimer grubu	Sağ	Pearson	0,113	0,262
		Sig.	0,656	0,294
	Sol	Pearson	0,148	0,345
		Sig.	0,557	0,161
Demans grubu	Sağ	Pearson	0,285	0,300
		Sig.	0,284	0,259
	Sol	Pearson	0,259	0,191
		Sig.	0,332	0,480

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Alzheimer tanısı almış 18, klinik bulguları demansa işaret eden ve MR görüntülemeleri sonucunda beyinlerinde atrofi bulgusuna rastlanan 16 ve MRG bulgularında herhangi bir patoloji bulunmayan 27 sağlıklı kontrolden oluşan üç grubun çeşitli beyin bölgelerinin volümetrik değerlendirilmesi yapılmıştır.

Bilindiği üzere genel olarak demans türleri nörodejenerasyon ve nöron kaybına bağlı atrofi bulgularıyla karakterizedir (99). Tanı koymak için çeşitli kognitif testler ve laboratuvar testleri ile birlikte PET ve MRG gibi radyolojik görüntüleme çeşitleri de sıklıkla kullanılmaktadır (96,109).

Otomatik yazılımlar olan MRICloud ve VolBrain, T1 ağırlıklı üç boyutlu MR görüntülerinin volümetrik analizlerini yapan yazılımlar olup, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyin bölgelerindeki hacim değişikliklerini belirlemek için kullanılmaktadırlar (104,105).

Nörodejeneratif hastalıklar sadece gri cevherde değil aynı zamanda beyaz cevherde de anormalliklere sebep olmaktadır. AH'nda corpus callosum gibi beyaz cevher yapılarında hacimsel azalmalar gözlenmiştir (110,111). Kontrol grubuyla kıyaslandığında AH grubunda başta hippocampus, insula, gyrus cinguli, gyrus temporalis superior ve gyrus temporalis inferior gibi beyin bölgeleri olmak üzere gri cevher hacimlerinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (110). AH'nda, gri cevherin yanı sıra, beyaz cevherde de görülen yaygın atrofinin, hastalığın erken dönemlerinde görülen semptomların sebebi olduğu düşünülmektedir (112). Bizim çalışmamızda, sağ ve sol total cerebrum ve sağ taraf gri cevher hacimleri en fazla kontrol grubunda, en az AH grubunda iken, sol taraf gri cevher hacimleri yalnızca demans grubunun AH grubundan anlamlı olarak fazladır. Beyaz cevher hacimlerine bakıldığında sağ tarafta kontrol grubu AH grubundan, solda ise maksimum hacimler kontrol, minimum hacimler Alzheimer grubunda gözlemlenmiş olup bu veriler genel olarak literatürdeki bilgileri desteklemektedir (113,114).

Thompson ve ark. yaptıkları çalışmada, kontrol grubuna kıyasla AH grubunda sol hemisfer hacim kaybının yıl bazında daha hızlı ve fazla olduğunu, beyaz cevher hacimlerinde ise azalma olduğu ama asimetrik bir patern gözlenmediğini ifade etmektedirler (113). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, kontrol grubunda sağ total cerebrum hacimleri daha fazla iken, AH ve demans grubunda sağ ve sol arasında fark bulunamamıştır. Grupların gri cevher hacimlerinde sağ ve sol arasında fark yoktur. Beyaz cevher hacimlerinde yalnızca sağ tarafın hacimleri sola göre daha fazla bulunmuştur.

Sol gyrus temporalis inferior'un posterior kısmı, bilateral gyrus temporalis superior'un anterior ve posterior sınırları, sol gyrus temporalis medius'un posterior kısımları gibi limbik sisteme dahil edilmeyen lobus temporalis kısımlarında AH grubunda kontrole göre hacimlerin daha az olduğu tespit edilmiştir (114,115). Bu bölgelerdeki atrofi bulgularının AH'nda görünen dil ve konuşmayla ilgili semptomlarla ilişkilendirilmektedir (116). Yapmış olduğumuz çalışmada, gruplar arasında total temporal lob, gyrus temporalis superior ve gyrus temporalis inferior hacimleri arasında fark bulunamazken, sağ gyrus temporalis medius hacimlerinde kontrol grubu AH grubundan fazla hacimlere sahip olup, yalnızca bu kısım literatürle paralellik göstermektedir (117,118). Total lobus temporalis ve gyrus temporalis superior hacimleri sağ ve sol taraf arasında farklılık görülmezken, gyrus temporalis medius hacimleri demans ve AH grubunda sol tarafta daha fazla oluşu literatürdeki bilgilerle örtüşürken, gyrus temporalis inferior hacimleri literatürden farklı olarak üç grup için de sağ tarafta daha büyük bulunmuştur (117,118).

Alzheimer hastası kadınların erkeklere oranla frontal, temporal ve parietal bölgelerde daha az atrofi gösterdiğini kanıtlayan çalışmalar mevcutken, özellikle frontal bölgede cinsiyetler arası fark görülmediğini öne süren çalışmalar da vardır (117,118). Bizim çalışmamızda, kontrol grubunda sağ ve sol total lobus temporalis ve gyrus temporalis superior hacimlerinde erkekler daha fazla hacimlere sahipken, diğer iki hastalık grubunda cinsiyetler arası fark bulunamamıştır. Sağ ve sol gyrus temporalis medius'ta kontrol grubunda erkekler daha fazla hacimlere, sağ ve sol gyrus temporalis inferior'lar kontrol ve AH grubunda ve demans grubunda yalnızca

sol tarafta erkeklerde daha büyük hacimler gözlenmiştir. Literatürdeki bilgilerden farklı genel olarak erkek hacimleri daha fazla bulunmuştur. Fakat total lobus temporalis ve gyrus temporalis superior hacimlerinin kontrol grubunda erkeklerde daha fazla olup, diğer gruplarda fark bulunamaması literatürdeki, erkeklerde atrofinin daha fazla olduğu görüşünü destekler niteliktedir (120).

Yapılan birkaç çalışma AH'da insula haciminin azaldığını ifade ederken (32,122), Ohnishi ve ark. yaptığı çalışmada insula hacmindeki azalışın sağlıklı yaşlılardan anlamlı olarak farklılık göstermediğini belirtmektedir. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında sağ ve sol insula hacimleri anlamlı fark göstermemektedir.

Galton ve ark. semantik demans (SD) ve AH'nın temporal atrofi paternlerini kıyasladıkları çalışmalarında, SD grubunun asimetrik, AD grubunun simetrik bir hippocampal atrofi sergilediğini ifade etmektedir. SD hastalarında lobus temporalis'teki atrofinin daha geniş yayılımlı olup bilateral temporal kutuplar, sol corpus amygdaloideum ve gyrus parahippocampalis, fusiformis, temporalis inferior ve temporalis medius'ta da gözlemlenmiştir ve bu iki grubun birbirinden ayırt edici özelliği olarak vurgulanmaktadır (119). Matsuda ve ark. Lewy cisimcikli demans (DBL) ve AH'da yaptıkları voksel tabanlı morfometri çalışmasında, daha önceki çalışmaların aksine medial temporal lob atrofisinin DBL grubunda AH grubundan daha az olduğunu ileri sürmektedir (120,121). Bizim çalışmamızın sağ ve sol total hippocampus hacimlerine baktığımızda sadece kontrol grubu AH grubundan daha fazla olup, literatürdeki demans türleri arasındaki kıyaslamalarda olduğu gibi çalışmamıza dahil ettiğimiz AH ve demans gruplarında anlamlı farklar tespit edilememiştir.

Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, AH gibi nörodejeneratif hastalıkların öngörülebilmesi için hippocampus'u bir bütün olarak düşünmek yerine alt bölümlerine ayırarak incelemenin daha anlamlı olacağını vurgulamaktadır (122,123). Nörolojik sendromların sebeplerini ve AH'nın prensiplerini anlamak için hippocampus'un alt bölümlerinde görülen patolojileri araştırmak gerektiğini

vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (124,125). Su ve ark. AH ve hafif bilişsel bozukluğu (HBB) olan bireylerin hippocampus hacimlerini değerlendirdikleri çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla iki grupta da total hippocampus, CA1 ve subiculum alanlarında hacimsel azalmalar tespit etmişlerdir. Hippocampus'un SRLM alt bölümünde AH grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış hacimlere sahipken, HBB grubuyla AH arasında fark bulunamamış olup, bu durum hastalığın evrelerine göre farklı alt bölümlerin farklı etkilendiği fikrini ön plana çıkarmaktadır. AH'da SRLM'de görülen atrofi hastaların hafıza problemleriyle ilişkilendirilmektedir (46). HBB olan bireylerde CA1 segmentinde atrofinin AH'na oranla daha az görüldüğü ve ilerleyen dönemlerde bu kişilerin AH geliştirme riskinin daha fazla olduğu ifade edilmektedir (126). Bizim çalışmamızda, sağ ve sol hippocampus CA1 hacimlerinde kontrol grubunun AH grubundan daha fazla hacimlere, sağ subiculum bölümünde ise kontrol ve demans gruplarının AH grubundan daha fazla hacimlere sahip oluşu literatürde verilen bilgilerle örtüşmektedir (46). Çalışmamıza dahil edilen kontrol ve demans gruplarının sağ ve sol SRLM hacimlerinin AH grubundan daha fazla oluşu önceki çalışmaların verileriyle uyum göstermektedir (46).

Hippocampus'un AH'nın ilk hedef beyin bölümü olduğu uzun yıllardır bilinmekle beraber, son yapılan çalışmalar hastalığın sırasıyla etkilediği hippocampus alt bölümlerinin CA1, subiculum, CA2, CA3 ve CA4-DG olduğunu ifade etmektedir (127–129). AH ve HBB olan bireylerin volümetrik değerlendirmelerini yapan çalışmalar her iki grupta da CA2-3 segmentinde hacimsel azalmalar olduğunu ifade etmektedir (130,131). Bizim çalışmamızda, kontrol grubunda sol CA2-3 segmenti AH grubundan daha fazla olup, literatürdeki AH'nda bu segmentlerde atrofi görüldüğü bilgisini desteklemektedir (135,136).

Pereira ve ark. Parkinson hastalarında hafıza problemlerinin hippocampus alt bölümleriyle korelasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, CA4-DG segmentlerinde hasta grubunun kontrol grubuna oranla daha düşük hacimlere sahip olduğunu ve bu verilerin, çalışmaya dahil edilen hastaların öğrenme ve hafıza fonksiyonlarındaki düşüşle paralellik gösterdiğini belirtmektedir (132). Padurariu ve

ark. AH'nda histolojik olarak hippocampus alt bölümlerinin nöronal yoğunluğunu değerlendirdikleri çalışmalarında ise CA4 segmentinde nöronal yoğunluğun AH grubunda daha az olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ifade etmektedir (133). Yapmış olduğumuz çalışmada, kontrol grubunda CA4-DG hacimlerinin AH grubuna oranla daha yüksek oluşu, literatürdeki Alzheimer hastalığında bu segmentlerin etkilendiği ve semptomlarla uyumluluk gösterdiği bilgisini desteklemektedir.

Hippocampus'un atrofi paterni hala kesin olarak bilinememektedir. Bazı çalışmalar lateralizasyon olmadığını söylerken (121), bazıları sağ (134) ya da sol (126) lateralizasyon olduğunu ifade etmektedir. Bizim çalışmamızda ise sadece kontrol grubunda sağ total hippocampus hacmi sola oranla daha fazla bulunurken, hastalık gruplarında lateralizasyon olduğuna dair bir sonuç elde edilememiştir. CA2-3 segmentinde her üç grupta ve CA4-DG segmentinde kontrol ve demans grubunda sağ taraf hacimleri daha fazla, CA1 ve SRLM de sağ ve sol arası fark yok iken, subiculum hacimleri kontrol ve Alzheimer gruplarında sol taraf lehinedir. Bu bulgular, hippocampus'un segmentlere ayrılarak incelenmesi gerektiği, hastalıkların çeşit ve evrelerine göre farklı segmentlerin etkilenebileceği ve buna bağlı olarak da farklı semptomların gözükebileceği hipotezini güçlendirmektedir.

AH'nda hippocampus'te görülen nöropatolojinin cinsiyetlere göre varyasyon gösterdiği ifade edilmektedir. Hastalığın insidansı ve prevelansının kadınlarda daha fazla ve kadınlarda sol hemisferin genel olarak patoloji göstermeye daha meyilli olduğu ve bunların sebebinin seks hormonları olduğu düşünülmektedir (135–137). Fleisher ve ark. HBB olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında, kadın ve erkeklerin hippocampus hacimleri arasında fark bulamazken, Bai ve ark. HBB ve kontrol grubunda kadınların erkeklerden daha küçük hippocampus hacmine sahip olduğunu ve erkeklerin sol hippocampus hacimlerini sağdan daha büyük olduğunu tespit etmişlerdir (138,139). Bizim çalışmamızda, kontrol grubunun sol total hippocampus ve sağ ile sol CA1 segmenti erkeklerde kadınlardan daha fazla iken, bu beyin bölgelerinde hastalık gruplarında kadın ve erkekler arasında farklılık bulunamamıştır. CA2-3, CA4-DG, SRLM ve subiculum hacimlerinde ise farklılık

gözlenmemiştir. Verilerimiz kadın ve erkeklerde hippocampus hacim farklılıklarının segmental olduğunu ve yapılan çalışmalarda kıyaslamaların segmentlere göre yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Whitwell ve ark. Frontotemporal Lobar Dejenerasyon (FTDL), Alzheimer hastaları ve kontrol gruplarında corpus amygdaloidem'un volümetrik kıyaslamasını yaptıkları çalışmada, sağ ve sol tarafın kontrol grubuna göre hacim kaybının FTDL grubunda AH grubundan daha olduğunu, Boccardi ve ark. çalışmalarında Alzheimer hastalarında Frontotemporal Demans (FTD) hastalarından daha fazla corpus amygdaloideum atrofisi görüldüğünü belirtmektedir (140,141). Bizim çalışmamızdaki üç grup arasında sağ ve sol corpus amygdaloideum hacimlerinde anlamlı fark bulunamamıştır.

Ohnishi ve ark. yaptıkları çalışmada normal yaşlılardaki insula'nın yanı sıra anterior gyrus cinguli'de de hacimsel azalış tespit etmiştir ve bu beyin bölgesinin yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında dikkat süreçlerinden sorumlu olduğunu göstermesi, sağlıklı yaşlılar ve AH'ndaki dikkat eksikliklerini açıkladığını öne sürmektedir (142,143). Trzepacz ve ark. AH'nda görülen ajitasyon semptomunu frontal korteks, anterior ve posterior gyrus cinguli, insula ve hippocampus'teki hacimsel azalışlarla ilişkilendirmektedir (144). Subgenual gyrus cinguli'nin hippocampus, corpus amygdaloideum ve orbitofrontal korteks gibi beyin bölgeleriyle zengin bir sinirsel ağla bağlı olduğu ve bu bölgenin özellikle beyaz cevherinin limbik sistem, prefrontal ve mesiotemporal alanların merkezinde konumlandığı ortaya koyulmuştur. Bu bölgeye yapılan derin beyin stimulasyonu tedavisinin, depresyon ve anoreksiya nervoza gibi nöropsikiyatrik temelli hastalıkların semptomlarını tedavi etmede yardımcı olduğu ileri sürülmektedir (145–147). Bizim çalışmamızda, kontrol grubunun solda subgenual gyrus cinguli beyaz cevherinin, sağda korteks hacminin AH grubundan, sağ ve sol beyaz cevher hacimlerinin Alzheimer'da demans grubundan anlamlı olarak fazla oluşu, bu hastalıklarda ortaya çıkan nörolojik ve psikiyatrik semptomların nedenlerinin diğer çalışmalarla paralellik göstermesi, bizim çalışmamızı destekleyici niteliktedir.

Subcallosal gyrus cinguli'nin de depresyon ve duygu durum bozukluklarıyla ilişkilendirildiği ve bu hastalara uygulanan derin beyin stimulasyonu tedavisi sonucu olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (148). Bizim çalışmamızda ise sağlıklı bireylerle hastalık grupları arasında sağ ve sol subcallosal gyrus cinguli korteks ve beyaz cevher hacimlerinde anlamlı fark bulunamamıştır.

Jones ve ark. yapmış olduğu çalışmada, dorsal, rostral anterior cingulate gyrus hacimleri ile posterior cingulate gyrus hacimlerinin Alzheimer grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha az olduğu ortaya koyulmuş ve sağ taraf hacimlerinin hem AH hem de kontrol gruplarında sol taraftan daha büyük olduğu ifade edilmiştir (149,150). Bizim çalışmamızda ise sağ ve sol dorsal ve rostral anterior gyrus cinguli korteks hacimlerinde anlamlı fark yok iken, sağ rostral ve dorsal beyaz cevher hacimlerinde Alzheimer grubunun demans grubundan anlamlı olarak daha az hacimlere sahip olduğu bulunmuştur. Posterior gyrus cinguli sağ ve solda hem beyaz cevher hem de korteks hacimleri bakımından gruplar arası farklılık göstermemektedir. Yaptığımız çalışma, literatürdeki sağ posterior gyrus cinguli ve rostral ACC ve beyaz cevher hacimlerinin dahil edilen üç grupta da daha büyük olduğu bilgisini doğrular nitelikteyken, dorsal ACC ve beyaz cevher hacimlerinin solda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (153,154). Total gyrus cinguli hacimlerinde anlamlı fark bulunamamıştır.

AH'nda görülen apati bulgusunu özellikle ACC ve beyaz cevher hacimlerindeki azalmalar ve buna ek olarak frontal ve insular kortekteki atrofilerle ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (151–154). Bu hastalarda gözlemlenen delüzyon, frontal korteks ile ACC'te görülen azalışlar ve bu bölgelerin metabolizmasındaki düşüşlerle bağdaştırılmaktadır (155,156). Sağ anterior insula'da azalmış perfüzyon ve sol insula'daki gri cevher kayıpları da bu semptomu tetikleyen bulgular olarak öne sürülmektedir (155,157). Ayrıca fonksiyonel görüntüleme yöntemiyle yapılan çalışmada, Jones ve ark. apatetik AH'nın frontal ve insular bağlantılarının azalmış olduğunu vurgulamaktadır (158). Yapmış olduğumuz çalışmada, insular kortekste kontrol grubu ve hastalık grupları arasında anlamlı fark bulunamamasına rağmen, Tablo 6.4.7'de görüldüğü üzere anterior gyrus cinguli'nin

bazı alt segmentlerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Lateralizasyon çalışmalarının bazısı sağ ACC ve PCC'te bazısı ise solda tarafta azalışın daha fazla olduğunu söylemektedir (155,159). Bizim çalışmamızda, gruplar arasında sağ ve solda anlamlı fark bulunamamıştır.

Barber ve ark. Alzheimer ve Lewy cisimcikli demans hastalarında beyaz cevher hacimlerinin korelasyonuna baktıkları çalışmalarında, her iki hastalık grubunda da periventriküler hiperintensitenin, artmış ventriküler dilatasyonla ilişkisi olduğunu ve bu hiperintensitenin gelişen atrofilerle bağlantılısının varlığını ifade etmektedir (160). Pantel ve ark. gyrus cinguli atrofisi ile bölgesel cerebrum hacim azalmasıyla ilişkisini tespit etmiştir (161). Killgore ve ark. yapmış oldukları fonksiyonel MRG çalışmalarında, corpus amygdaloideum ve anterior gyrus cinguli'nin görsel uyaranları değerlendirme sürecinde birlikte aktive olduğunu bulmuşlardır (162). Başka çalışmalar da anterior gyrus cinguli ve corpus amygdaloideum arasındaki bağlantıdaki anormalliklerin panik rahatsızlıklarının sebebi olarak göstermekte ve corpus amygdaloideum, anterior insula ve orbitofrontal korteks arasındaki ilişkinin emosyonel düzenlemelerde rol aldığı düşünülmektedir (163–166). Vogt ve ark. dorsal anterior gyrus cinguli bölümünün corpus amygdaloideum'dan girdiler aldığını ve korku duygusunun bu bölgelerin aktivasyonu ile ortaya çıktığını belirtmektedirler (86). Bizim çalışmamızda, çalışmaya dahil edilen grupların kendi içinde özellikle kontrol grubunda corpus amygdaloideum'un insula, total hippocampus ve gyrus cinguli hacimleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca, yine kontrol grubunda total hippocampus'un insula ve gyrus cinguli ile, gyrus cinguli'nin insula ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Gyrus cinguli ve insula arasındaki bu ilişki Alzheimer grubunda da anlamlılık göstermektedir. Alzheimer grubunda corpus amygdaloideum'un total hippocampus ve gyrus cinguli arasında korelasyon bulunmuştur. Bu pozitif ilişki literatürde özellikle fonksiyonel anlamda kurulan bağlantıları destekler nitelikte olup, AH ve demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda bu beyin bölgelerinin birlikte etkilendiğini ortaya koymaktadır. Insula ve gyrus cinguli arasındaki ilişkinin çok kuvvetli oluşunun, bu iki beyin bölgesinde ortak olarak gözlemlenen Von Economo nöronlarının varlığıyla alakalı olduğu düşünülebilir.

8. SONUÇ

Demans özellikle yaşlı nüfusu etkileyen ve birçok alt türü olan nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı ise günlük yaşam aktivitelerinde hasta ve hasta yakınlarını oldukça zorlayan ve tedavisi olmayan yaygın bir hastalık olup, demansın alt türlerinden biridir. Çalışmamızın hastalık gruplarında, özellikle hafızadan sorumlu hippocampus ve segmentleri başta olmak üzere anterior gyrus cinguli, onun alt bölümleri ve lobus temporalis gibi kişilik ve emosyonlarla alakalı birçok beyin bölgesinin hacimsel anlamda etkilenmekte olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, anterior gyrus cinguli'nin alt bölümlerinde bulunan hacimsel kayıpların, bu hastalıklarda görülen emosyonel bozukluklarla ilişkili olduğu fikrini destekleyebilecek sonuçlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, insula hacimlerinde gruplar arası anlamlı fark bulunamamasına rağmen; bu hastalıklarda, ilk etkilenen beyin bölümlerinden olduğu bilinmektedir. Insula ve anterior gyrus cinguli'nin histolojik olarak ortak olan Von Economo nöronlarındaki kayıp hastalığın semptomlarına ışık tutabilecek nitelikte olabilir. Hastalığın seyri sırasında hippocampus segmentasyonunun önemi bizim çalışmamız tarafından da ortaya konmuştur. Hastaların klinik testleriyle birlikte hippocampus segmentleri ve anterior gyrus cinguli'nin alt bölüm hacimlerini değerlendirmenin, hastalığın evreleri ve bu bölgelerin fonksiyonlarını ortaya çıkarma konusunda yardımcı olacağına inanmaktayız.

9. KAYNAKLAR

1. Mann DMA. Pyramidal nerve cell loss in Alzheimer's disease. Neurodegeneration. 5(4); 423–427, 1996.
2. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 388(10053);1545-1602, 2016.
3. Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New Insights into the Dementia Epidemic. N Engl J Med.369(24);2275-2277, 2013.
4. Schulte OJ, Stephens J, OTR/L JA. Aging, dementia, and disorders of cognition. Umphred DA, Burton GU, Lazaro RT, Roller ML, eds. Umphred's Neurological Rehabilitation. chap 27, 6th ed.St Louis:Mosby, 2013.
5. Cankurtaran EŞ. Management of Behavioural Psychological Symptoms of Dementia. Noro Psikiyatr Ars. 51(4);303-312, 2014.
6. Manabe Y, Kosaka K. Behavioral and psychological symptoms of dementia. Dementia with Lewy Bodies: Clinical and Biological Aspects. p.87-92, Springer Science, 2016.
7. Burns A, Iliffe S. Dementia: Clinical Review. Br Med J. 338(75);405-409, 2009.
8. Norfray JF, Provenzale JM. Alzheimer's Disease: Neuropathologic Findings and Recent Advances in Imaging. AJR Am J Roentgenol. 182(1);3-13, 2004.
9. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. Neurology. 49(3);786-794, 1997.
10. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Zeitschrift für Psychiatr und Psych Medizin. 64;146-148, 1906.
11. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. Science. 298(5594);789-791, 2002.

12. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. Sci Transl Med. 3(77);77, 2011.

13. Bozoki AC, Korolev IO, Davis NC, Hoisington LA, Berger KL. Disruption of limbic white matter pathways in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A DTI/FDG-PET Study. Hum Brain Mapp. 33(8);1792-1802; 2012.

14. Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VMY. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. Nat Rev Drug Discov. 8(10);783-793, 2009.

15. Braak HR, Thal DR, Ghebremedhin ER, Del Tredici KR. Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. J Neuropathol Exp Neurol. 70(11);960-969, 2011.

16. Korolev I. Alzheimer 's Disease : A Clinical and Basic Science Review. Med Student Res J. 4(Fall);24-33, 2014.

17. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 6(2);67-77, 2010.

18. Lehéricy S, Sharman MA, Santos CL Dos, Paquin R, Gallea C. Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease. Mov Disord. 27(7);822-830, 2012.

19. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res. 49(1-2);1-52, 2001.

20. Istanbullu OB, Akdoğan G. Evaluation of MRI compatibility and safety risks for biomaterials. In: 2015 Medical Technologies National Conference, TIPTEKNO 2015; p.1-4, Bodrum, IEEE, 2016.

21. Coupé P, Manjón J V., Fonov V, Pruessner J, Robles M, Collins DL. Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation. Neuroimage. 54(2);940-954, 2011.

22. Türe U, Yaşargil DCH, Al-Mefty O, Yaşargil MG. Topographic anatomy of the insular region. J Neurosurg. 90(4);720-722, 1999.

23. Mesulam MM. Patterns of behavioural neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: Mesulam MM (ed) Principles of behavioral neurology. p.1–70, Philadelphia, 1985.

24. Signorelli F, Guyotat J, Elisevich K, Barbagallo GMV. Review of current microsurgical management of insular gliomas. Acta Neurochir. 152(1);19-26, 2010.

25. Guenot M, Isnard J, Sindou M. Surgical anatomy of the insula. Adv Tech Stand Neurosurg. 29;265-288, 2004.

26. Kobayashi M, Takeda M, Hattori N, Fukunaga M, Sasabe T, Inoue N, et al. Functional imaging of gustatory perception and imagery: "Top-down" processing of gustatory signals. Neuroimage. 23(4);1271-1282, 2004.

27. Brass M, Haggard P. The hidden side of intentional action: the role of the anterior insular cortex. Brain Struct Funct. 214(5-6);603-610, 2010.

28. Dupont S, Bouilleret V, Hasboun D, Semah F, Baulac M. Functional anatomy of the insula: New insights from imaging. Surg Radiol Anat. 25(2);113-119, 2003.

29. Kurth F, Eickhoff SB, Schleicher A, Hoemke L, Zilles K, Amunts K. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. Cereb Cortex. 20(6);1448-1461, 2010.

30. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. Neurology. 58(2);198-208, 2002.

31. Belfor N, Amici S, Boxer AL, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, et al. Clinical and neuropsychological features of corticobasal degeneration. Mech Ageing Dev. 127(2);203-207, 2006.

32. Foundas AL, Leonard CM, Mahoney SM, Agee OF, Heilman KM. Atrophy of the hippocampus, parietal cortex, and insula in Alzheimer's disease: A volumetric magnetic resonance imaging study. Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol. 10(2);81-89, 1997.

33. Padovani A, Borroni B, Brambati SM, Agosti C, Broli M, Alonso R, et al. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 77(4);457-463, 2006.

34. Sarnat HB, Netsky MG. Evolution of the Nervous System. p.504, 2nd ed.Oxford University Press, 1981.

35. Kluver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 9(4);606-620, 1997.

36. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. The Hippocampus Book. p.37-39, 1st ed.Oxford University Press, 2007.

37. Brown S, Schafer EA. An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. Philos Trans R Soc London. 179(1888);303-327, 1888.

38. Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: Intersubject variability and probability maps. Anat Embryol. 210(5-6);343-352, 2005.

39. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet. 390(10113);2673-2734, 2017.

40. Rosvold HE, Mirsky AF, Pribram KH. Influence of amygdalectomy on social behavior in monkeys. J Comp Physiol Psychol. 47(3);173-178, 1954.

41. Amaral DG, Bauman MD, Capitanio JP, Lavenex P, Mason WA, Mauldin-Jourdain ML, et al. The amygdala: is it an essential component of the neural network for social cognition? Neuropsychologia. 41(2);235-240, 2003.

42. Kiernan JA. Anatomy of the Temporal Lobe. Epilepsy Res Treat. 2012;1-12, 2012.

43. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 2. Cilt. p.309–310, 6.baskı, Güneş Tıp kitabevleri Tic.Ltd.Şti.Ankara, 2016.

44. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. p.104. 5. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti., İstanbul, 2010.

45. İzci Y, Erbaş YC. Hippocampus: Its Structure and Functions. Türk Nöroşirürji Derg. 25(3); 287–95, 2015.

46. Su L, Hayes L, Soteriades S, Williams G, Brain SAE, Firbank MJ, et al. Hippocampal Stratum Radiatum, Lacunosum, and Moleculare Sparing in Mild Cognitive Impairment. J Alzheimer's Dis. 61(1);415-424, 2018.

47. Adler DH, Wisse LEM, Ittyerah R, Pluta JB, Ding SL, Xie L, et al. Characterizing the human hippocampus in aging and Alzheimer's disease using a compututional atlas derived from ex vivo MRI and histology. Proc Natl Acad Sci U S A. 115(16);4252-4257, 2018.

48. Zhang SJ, Ye J, Couey JJ, Witter M, Moser EI, Moser MB. Functional connectivity of the entorhinal - Hippocampal space circuit. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 369(1635);1-8, 2014.

49. Woollett K, Maguire EA. Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers. Neuroreport. 23(15);885-888, 2012.

50. Wixted JT, Squire LR, Jang Y, Papesh MH, Goldinger SD, Kuhn JR, et al. Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. Proc Natl Acad Sci U S A. 111(26);9621-9626, 2014.

51. Moser E, Moser MB. Mapping your every move. Cerebrum. 2014;4, 2014.

52. Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. Annu Rev Neurosci. 31;69-89, 2008.

53. Rowland D, Moser MB. Time Finds Its Place in the Hippocampus. Neuron. 78(6);953-954, 2013.

54. Moser EI, Roudi Y, Witter MP, Kentros C, Bonhoeffer T, Moser MB. Grid cells and cortical representation. Nature Reviews Neuroscience. 15;466-481, 2014.

55. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psychiatry. 38(4);725-743, 1937.

56. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. Indian J Psychiatry. 49(2);132–139, 2007.

57. Maren S. Long-term potentiation in the amygdala: A mechanism for emotional learning and memory. Trends Neurosci. 22(12);561-567, 1999.

58. Lanteaume L, Khalfa S, Régis J, Marquis P, Chauvel P, Bartolomei F. Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. Cereb Cortex. 17(6);1307-1313, 2007.

59. Stephens DN, Duka T. Cognitive and emotional consequences of binge drinking: Role of amygdala and prefrontal cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 363(1507);3169-3179, 2008.

60. Carlson NR. Physiology of Behavior. 9th ed.Pearson Educational, 2007.

61. Thomas LA, Kim P, Bones BL, Hinton KE, Milch HS, Reynolds RC, et al. Elevated amygdala responses to emotional faces in youths with chronic irritability or bipolar disorder. NeuroImage Clin. 2;637-645, 2013.

62. Kalani MYS, Kalani MA, Gwinn R, Keogh B, Tse VCK. Embryological development of the human insula and its implications for the spread and resection of insular gliomas. Neurosurg Focus. 27(2);E2, 2009.

63. Mesulam MM, Mufson EJ. The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity, and function. Cereb Cortex. 4;179-226, 1985.

64. Preuss TM, Goldman-Rakic PS. Connections of the ventral granular frontal cortex of macaques with perisylvian premotor and somatosensory areas: Anatomical evidence for somatic representation in primate frontal association cortex. J Comp Neurol. 282(2);293-316, 1989.

65. Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, et al. The von Economo neurons in the frontoinsular and anterior cingulate cortex. Ann N Y Acad Sci. 1225;59-71, 2011.

66. Nieuwenhuys R. The insular cortex. a review. Prog Brain Res. 195;123-163, 2012.

67. Fahrioğlu SL, İlgi S. Saklı Ada: Insula. Cyprus Turkish J Psychiatry Psychol. 1(1); 57–63, 2019.

68. Tanriover N, Rhoton AL, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. J Neurosurg. 100(5);891-922, 2004.

69. Standring S. Gray's Anatomy, 39th Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Am J Neuroradiol. 25(10);2703-2704, 2005.

70. Bossaerts P. Risk and risk prediction error signals in anterior insula. Brain Struct Funct. 214(5-6);645-653, 2010.

71. Gogolla N. The insular cortex. Curr Biol.27(12);580-586, 2017.

72. Eckart JA, Sturm VE, Miller BL, Levenson RW. Diminished disgust reactivity in behavioral variant frontotemporal dementia. Neuropsychologia. 50(5);786-790, 2012.

73. Frank S, Kullmann S, Veit R. Food related processes in the insular cortex. Front Hum Neurosci. 7;499, 2013.

74. Kim J, Zhang X, Muralidhar S, LeBlanc SA, Tonegawa S. Basolateral to Central Amygdala Neural Circuits for Appetitive Behaviors. Neuron. 93(6);1464-1479, 2017.

75. Nagao M, Takeda K, Komori T, Isozaki E, Hirai S. Apraxia of speech associated with an infarct in the precentral gyrus of the insula. Neuroradiology. 41(5);356-357, 1999.

76. Namkung H, Kim SH, Sawa A. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. Trends Neurosci. 40(4);200-207, 2017.

77. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Exploring the neurosurgical anatomy of the human insula: A combined and comparative anatomic-radiologic study. Surg Radiol Anat. 33(4);319-328, 2011.

78. Krause M, Theiss C, Brüne M. Ultrastructural Alterations of Von Economo Neurons in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. Anat Rec. 300(11);2017-2024, 2017.

79. Evrard HC, Forro T, Logothetis NK. Von Economo Neurons in the Anterior Insula of the Macaque Monkey. Neuron. 74(3);482-489, 2012.

80. Santillo AF, Nilsson C, Englund E. von Economo neurones are selectively targeted in frontotemporal dementia. Neuropathol Appl Neurobiol. 39(5);572-579, 2013.

81. Ibegbu A, Umana U, Hamman O, Adamu S. Von Economo neurons: A review of the anatomy and functions. J Exp Clin Anat. 1(5);1026, 2014.

82. Vogt BA, Hof PR, Vogt LJ. Cingulate Gyrus. p.915-949 In: Paxinos G,Mai JK, editors. The Human Nervous System: Second Edition, New York, 2004.

83. Vogt BA, Vogt LJ, Perl DP, Hof PR. Cytology of human caudomedial cingulate, retrosplenial, and caudal parahippocampal cortices. J Comp Neurol. 438(3);353-376, 2001.

84. Asami T, Hayano F, Nakamura M, Yamasue H, Uehara K, Otsuka T, et al. Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 62(3);322-330, 2008.

85. Hoffstaedter F, Grefkes C, Caspers S, Roski C, Palomero-Gallagher N, Laird AR, et al. The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control. Hum Brain Mapp. 35(6);2741-2573, 2014.

86. Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. Nat Rev Neurosci. 6(7);533-544, 2005.

87. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, et al. Agenesis of the corpus callosum: Genetic, developmental and functional aspects of connectivity. Nat Rev Neurosci. 8(4);287-299, 2007.

88. Seeley WW, Carlin DA, Allman JM, Macedo MN, Bush C, Miller BL, et al. Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. Ann Neurol. 60(6);660-667, 2006.

89. Vogt BA, Vogt L, Laureys S. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. Neuroimage. 29(2);452-466, 2006.

90. Wang L, Hosakere M, Trein JCL, Miller A, Ratnanather JT, Barch DM, et al. Abnormalities of cingulate gyrus neuroanatomy in schizophrenia. Schizophr Res. 93(1-3);66-78, 2007.

91. Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, et al. Functional and Structural Connectivity Between the Perigenual Anterior Cingulate and Amygdala in Bipolar Disorder. Biol Psychiatry. 66(5);516-521, 2009.

92. Öztürk Ş. Demansların klinik ve nöropatolojik sınıflaması. Türk Geriatr Derg. 13(3);15–19, 2010.

93. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: A mechanism-based approach. Eur J Neurol. 16(2);168-173, 2009.

94. Mesulam MM. Dementia: Its Definition, Differential Diagnosis, and Subtypes. JAMA J Am Med Assoc. 253(17);2559-2561, 1985.

95. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 249;288-290, 1999.

96. Korolev IO. Alzheimer 's Disease : A Clinical and Basic Science Review. Med Student Res J. 4(Fall);24-33, 2014.

97. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 60(2);194-200, 2003.

98. Croom J, Taylor IL. Neuropeptide Y, peptide YY and aluminum in Alzheimer's disease: Is there an etiological relationship? J Inorg Biochem. 87(1-2);51-56, 2001.

99. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. Klin Gelişim. 22(3);26-45, 2009.

100. The Swedisch Council on Technology Assessment in Health Care. Dementia – Etiology and Epidemiology. Sbu. 1;35-37, 2008.

101. Helmer C, Peuchant E, Letenneur L, Bourdel-Marchasson I, Larrieu S, Dartigues JF, et al. Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: Results from the PAQUID prospective cohort study. Eur J Clin Nutr. 57(12);1555-1561, 2003.

102. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. Neurology. 46(3);678-681, 1996.

103. Miller MI, Faria A V., Oishi K, Mori S. High-throughput neuro-imaging informatics. Front Neuroinform. 7;31, 2013.

104. Manjón J V., Coupé P. Volbrain: An online MRI brain volumetry system. Front Neuroinform. 10(30);1-14, 2016.

105. Mori S, Wu D, Ceritoglu C, Li Y, Kolasny A, Vaillant MA, et al. MRICloud: Delivering high-throughput MRI neuroinformatics as cloud-based software as a service. Comput Sci Eng. 18(5);21-35, 2016.

106. Heckemann RA, Hajnal J V., Aljabar P, Rueckert D, Hammers A. Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion. Neuroimage. 33(1);115-126, 2006.

107. Wu D, Faria AV, Younes L, Ross CA, Mori S, Miller MI. Whole brain segmentation and change-point analysis of anatomical brain MRI- application in Premanifest Huntington's Disease. J Vis Exp. 136;57256, 2018.

108. Romero JE, Coupe P, Manjon JV. HIPS: a new hippocampus subfield segmentation method. Neuroimage. 163;286-295, 2017.

109. Karlawish JHT, Clark CM. Diagnostic evaluation of elderly patients with mild memory problems. Annals of Internal Medicine. 138(5);411-419, 2003.

110. Guo X, Wang Z, Li K, Li Z, Qi Z, Jin Z, et al. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 468(2);146-150, 2010.

111. Chaim TM, Duran FLS, Uchida RR, Périco CAM, de Castro CC, Busatto GF. Volumetric reduction of the corpus callosum in Alzheimer's disease in vivo as assessed with voxel-based morphometry. Psychiatry Res - Neuroimaging. 154(1);59-68, 2007.

112. Salat DH, Greve DN, Pacheco JL, Quinn BT, Helmer KG, Buckner RL, et al. Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. Neuroimage. 44(4);1247-1258, 2009.

113. Thompson PM, Hayashi KM, De Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. J Neurosci. 23(3);994-1005, 2003.

114. Busatto GF, Garrido GEJ, Almeida OP, Castro CC, Camargo CHP, Cid CG, et al. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 24(2);221-231, 2003.

115. Barber R, Mckeith IG, Ballard C, Gholkar A, O'brien JT. A comparison of medial and lateral temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: Magnetic resonance imaging volumetric study. Dement Geriatr Cogn Disord. 12(3);198-205, 2001.

116. Harasty JA, Halliday GM, Kril JJ, Code C. Specific temporoparietal gyral atrophy reflects the pattern of language dissolution in Alzheimer's disease. Brain. 122(4);675-686, 1999.

117. Kidron D, Black SE, Stanchev P, Buck B, Szalai JP, Parker J, et al. Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease: Topographic markers and the effects of sex and education. Neurology. 49(6);1504-1512, 1997.

118. Salat DH, Stangl PA, Kaye JA, Janowsky JS. Sex differences in prefrontal volume with aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 20(6); 591-596, 1999.

119. Galton CJ, Patterson K, Graham K, Lambon-Ralph MA, Williams G, Antoun N, et al. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. Neurology. 57(2);216-225, 2001.

120. Matsuda H, Yokoyama K, Sato N, Ito K, Nemoto K, Oba H, et al. Differentiation between dementia with lewy bodies and alzheimer's disease using voxel-based morphometry of structural MRI: A multicenter study. Neuropsychiatr Dis Treat. 19(15);2715-2722, 2019.

121. McKeith IG, Boeve BF, DIckson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology. 89(1);88-100, 2017.

122. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Hum Brain Mapp. 31(9);1339-1347, 2010.

123. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. Neuroimage. 15(115);117-137, 2015.

124. Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. Neuroimage. 31(2);496-504, 2006.

125. Frisoni GB, Ganzola R, Canu E, Rüb U, Pizzini FB, Alessandrini F, et al. Mapping local hippocampal changes in Alzheimer's disease and normal ageing with MRI at 3 Tesla. Brain. 131(12);3266-3276, 2008.

126. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, et al. Conversion of mild cognitive impairment to alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. Arch Neurol. 63(5);693-699, 2006.

127. Fukutani Y, Cairns NJ, Shiozawa M, Sasaki K, Sudo S, Isaki K, et al. Neuronal loss and neurofibrillary degeneration in the hippocampal cortex in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Psychiatry Clin Neurosci. 54(5);523-529, 2000.

128. Schönheit B, Zarski R, Ohm TG. Spatial and temporal relationships between plaques and tangles in Alzheimer-pathology. Neurobiology of Aging. 25(6);697-711, 2004.

129. Lace G, Savva GM, Forster G, De Silva R, Brayne C, Matthews FE, et al. Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: An ageing population-based study. Brain. 132(5); 1324-1334, 2009.

130. Khan W, Westman E, Jones N, Wahlund LO, Mecocci P, Vellas B, et al. Automated Hippocampal Subfield Measures as Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in Two Independent Cohorts. Brain Topogr. 28(5);746-759, 2015.

131. Li Y Di, Dong HB, Xie GM, Zhang LJ. Discriminative analysis of mild alzheimer's disease and normal aging using volume of hippocampal subfields and hippocampal mean diffusivity: An in vivo magnetic resonance imaging study. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 28(6);627-633, 2013.

132. Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Ramírez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E. Regional vulnerability of hippocampal subfields and memory deficits in Parkinson's disease. Hippocampus. 23(8);720-728, 2013.

133. Padurariu M, Ciobica A, Mavroudis I, Fotiou D, Baloyannis S. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. Psychiatr Danub. 24(2);152-158, 2012.139.

134. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 71(4);441-447, 2001.

135. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA study. J Am Geriatr Soc. 50(1);41-48, 2002.

136. Ott BR, Heindel WC, Tan Z, Noto RB. Lateralized cortical perfusion in women with Alzheimer's disease. J Gend Specif Med. 3(6);29-35, 2000.

137. Hajszan T, Milner TA, Leranth C. Sex steroids and the dentate gyrus. Progress in Brain Research. 163;399-4125, 2007.

138. Fleisher A, Grundman M, Jack CR, Petersen RC, Taylor C, Kim HT, et al. Sex, apolipoprotein E ε4 status, and hippocampal volume in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 62(6);953-957, 2005.

139. Bai F, Zhang Z, Watson DR, Yu H, Shi Y, Zhu W, et al. Absent gender differences of hippocampal atrophy in amnestic type mild cognitive impairment. Neurosci Lett. 450(2);85-89, 2009.

140. Whitwell JL, Sampson EL, Watt HC, Harvey RJ, Rossor MN, Fox NC. A volumetric magnetic resonance imaging study of the amygdala in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 20(4);238-244, 2005.

141. Boccardi M, Pennanen C, Laakso MP, Testa C, Geroldi C, Soininen H, et al. Amygdaloid atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 335(2);139-143, 2002.

142. Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Tabira T, Uno M. Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? Am J Neuroradiol. 22(9);1680-1685, 2001.

143. Pardo J V., Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. Proc Natl Acad Sci U S A. 87(1);256-259, 1990.

144. Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, Willis B, Forrester T, Tabas L, et al. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement. 9(5);95-104, 2013.

145. Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, Matthews PM, Rushworth MFS, Katz E, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Cereb Cortex. 18(6);1374-1383, 2008.

146. Gutman DA, Holtzheimer PE, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Mayberg HS. A Tractography Analysis of Two Deep Brain Stimulation White Matter Targets for Depression. Biol Psychiatry. 65(4);276-282, 2009.

147. Vergani F, Martino J, Morris C, Attems J, Ashkan K, Dell'Acqua F. Anatomic Connections of the Subgenual Cingulate Region. Neurosurgery. 79(3);465-472, 2016.

148. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, Kennedy SH. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Preliminary results over 12 months. J Nerv Ment Dis. 196(5);405-410, 2008.

149. Jones BF, Barnes J, Uylings HBM, Fox NC, Frost C, Witter MP, et al. Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: A volumetric MRI study. Cereb Cortex. 16(12);1701-1708, 2006.

150. Watkins KE. Structural Asymmetries in the Human Brain: a Voxel-based Statistical Analysis of 142 MRI Scans. Cereb Cortex. 11(9);868-877, 2001.

151. Delrieu J, Desmidt T, Camus V, Sourdet S, Boutoleau-Bretonnière C, Mullin E, et al. Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: An FDG-PET ADNI study. Int J Geriatr Psychiatry. 30(5);470-477, 2015.

152. Hahn C, Lim HK, Won WY, Ahn KJ, Jung WS, Lee CU. Apathy and White Matter Integrity in Alzheimer's Disease: A Whole Brain Analysis with Tract-Based Spatial Statistics. PLoS One. 8(1);534-593, 2013.

153. Marshall GA, Donovan NJ, Lorius N, Gidicsin CM, Maye J, Pepin LC, et al. Apathy is associated with increased amyloid burden in mild cognitive impairment. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 25(4);302-307, 2013.

154. Moon Y, Moon WJ, Kim H, Han SH. Regional atrophy of the insular cortex is associated with neuropsychiatric symptoms in alzheimer's disease patients. Eur Neurol. 71(5-6);223-229, 2014.

155. Nakaaki S, Sato J, Torii K, Oka M, Negi A, Nakamae T, et al. Neuroanatomical abnormalities before onset of delusions in patients with Alzheimer's disease: A voxel-based morphometry study. Neuropsychiatr Dis Treat. 9;1-8, 2012.

156. Koppel J, Sunday S, Goldberg TE, Davies P, Christen E, Greenwald BS. Psychosis in Alzheimer's disease is associated with frontal metabolic impairment and accelerated decline in working memory: Findings from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Am J Geriatr Psychiatry. 22(7);698-707, 2014.

157. Matsuoka T, Narumoto J, Shibata K, Okamura A, Nakamura K, Okuyama C, et al. Insular hypoperfusion correlates with the severity of delusions in individuals with alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 29(4);287-293, 2010.

158. Jones SA, De Marco M, Manca R, Bell SM, Blackburn DJ, Wilkinson ID, et al. Altered frontal and insular functional connectivity as pivotal mechanisms for apathy in Alzheimer's disease. Cortex. 119;100-110, 2019.

159. Sultzer DL, Brown C V., Mandelkern MA, Mahler ME, Mendez MF, Chen ST, et al. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 160(2);341-349, 2003.

160. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. MRI volumetric correlates of white matter lesions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 15(10);911-916, 2000.

161. Pantel J, Schröder J, Jauss M, Essig M, Minakaran R, Schönknecht P, et al. Topography of callosal atrophy reflects distribution of regional cerebral volume reduction in Alzheimer's disease. Psychiatry Res - Neuroimaging. 90(3); 181-192, 1999.

162. Killgore WDS, Yurgelun-Todd DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. Neuroimage. 21(4);1215-1223, 2004.

163. Pillay SS, Gruber SA, Rogowska J, Simpson N, Yurgelun-Todd DA. fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: The cingulate gyrus-amygdala connection. J Affect Disord. 94(1-3);173-181, 2006.

164. Pissiota A, Frans Ö, Michelgård Å, Appel L, Långström B, Flaten MA, et al. Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: A PET study of fear. Eur J Neurosci. 18(5);1325-1331, 2003.

165. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain. 118(1);279-306, 1995.

166. Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: The anterior executive and posterior evaluative regions. Cereb Cortex. 2(6);435-443, 1992.

10. ETİK KURUL ONAYI

MEDİPOL UNV

E-İmzalıdır

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

Sayı : 10840098-604.01.01-E.14124 19/04/2019
Konu : Etik Kurulu Kararı

Sayın Gamze ANSEN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "İnsula ve hippocampus hacimlerinin MR T1 görüntülerinde otomatik yazılımlar kullanılarak Meziyal Temporal Skleroz ve Alzheimer hastalarında incelenmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa gore Prof. Dr. Hanefi OZBEK tarafından 19.04.2019 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrağınızı https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza linkinden 285F8FB1X8 kodu ile dogrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ					
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnsula ve hippocampus hacimlerinin MR T1 görüntülerinde otomatik yazılımlar kullanılarak Meziyal Temporal Skleroz ve Alzheimer hastalarında incelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Gamze ANSEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapist			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
Değerlendirilen Belgeler	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	21/03/2019		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	**Karar No: 344**	**Tarih: 12/04/2019**		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna **"oybirliği"** ile karar verilmiştir.			

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇIŞIK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	

* :Toplantıda Bulunma

MEDİPOL UNV

E-İmzalıdır

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

Sayı : 10840098-604.01.01-E.14553 29/04/2019
Konu : Etik Kurulu Kararı

Sayın Gamze ANSEN

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12/04/2019 tarihli 344 karar no ile onay verilen 'Insula ve hippocampus hacimlerinin MR T1 görüntülerinde otomatik yazılımlar kullanılarak Meziyal Temporal Skleroz ve Alzheimer hastalarında incelenmesi' isimli araştırma başvurunuzun başlığını "Alzheimer ve diğer erişkin demanslarda corpus amygdaloideum, hippocampus, insula ve temporal lob hacimlerinin değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi ve içeriğindeki yapılan değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Bu belge 5070 sayılı e-Imza Kanununa gore Prof. Dr. Hanefi OZBEK tarafından 29.04.2019 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrağınızı https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza linkinden F19C66D6XC kodu ile dogrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.14172 16/04/2020
Konu : Etik Kurulu Kararı

Sayın Gamze ANSEN

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.04.2019 tarihli ve 344 karar nolu 'Alzheimer ve Diğer Yetişkin Demanslarda Corpus Amygdaloideum, Hippocampus, Insula ve Temporal Lob Hacimlerinin Değerlendirilmesi' başlıklı tez projesi için ekte sunulan başvuru formundaki değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Bu belge 5070 sayılı e-Imza Kanununa gore Prof. Dr. Hanefi OZBEK tarafından 16.04.2020 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrağınızı https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza linkinden 30AD9997X2 kodu ile dogrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gamze	Soyadı	ANSEN
Doğum yeri	Bakırköy/İstanbul	Doğum tarihi	19.06.1992
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	
E-mail	gamzeansen@hotmail.com	Tel	0 536 848 07 01

Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurumun adı	Mezuniyet yılı
Doktora		
Yüksek lisans		
Lisans	Yeditepe Üniversitesi	2015
Lise	Büyükşehir Hüseyin Yıldız Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

Görevi	Kurumu	Süre
Fizyoterapist	Özel Gökçen Ege Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	2016-2017
Araştırma Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2019-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	Orta	İyi
İspanyolca	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE	YÖKDİL
									91,25

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	76,73		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Powerpoint	İyi
Microsoft Word	İyi
Excell	İyi