



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ANATOMİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**ALZHEIMER HASTALARINDA BEYİN YAPILARINDAKİ
MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN BEYİN
FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
RADYOLOJİK ANATOMİ ÇALIŞMASI**

Fikri TÜRK

**Ocak 2025
DENİZLİ**

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALZHEIMER HASTALARINDA BEYİN YAPILARINDAKİ
MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN BEYİN FONKSİYONLARI
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: RADYOLOJİK
ANATOMİ ÇALIŞMASI

ANATOMİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

Fikri TÜRK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esat ADIGÜZEL

Denizli, 2025

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : Fikri TÜRK

İmza :

YAYIN BEYAN SAYFASI

Pamukkale Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uygulama Esasları Yönergesi Madde 24-(2) “Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencileri için: Doktora tez savunma sınavından önce, doktora bilim alanında kendisinin yazar olduğu uluslararası atıf indeksleri kapsamında yer alan bir dergide basılmış ya da basılmak üzere kesin kabulü yapılmış en az bir makalesi olan öğrenciler tez savunma sınavına alınır. Yüksek lisans tezinin yayın haline getirilmiş olması bu kapsamda değerlendirilmez. Bu ek koşulu yerine getirmeyen öğrenciler, tez savunma sınavına alınmazlar” gereğince yapılan yayın/yayınların listesi aşağıdadır (Özet metin/metinleri ekte sunulmuştur):

Ek-1. Aygün D., Akyer Ş.P., Türk F., Ipor G. T. (2024). Morphology in the last 10 years: a bibliometric analysis. *Pamukkale medical journal*, 17(4):784-795. <https://doi.org/10.31362/patd.1483808>

ÖZET

ALZHEIMER HASTALARINDA BEYİN YAPILARINDAKİ MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN BEYİN FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: RADYOLOJİK ANATOMİ ÇALIŞMASI

Fikri TÜRK

Doktora Tezi, Anatomi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Esat ADIGÜZEL

Ocak 2025, 85 Sayfa

Amaç: Bu çalışmada amacımız Alzheimer hastalarında MR görüntüleri üzerinden retrospektif olarak beynin kognitif fonksiyonları ile ilgili (beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis, insula) bölgelerinde volumetrik ölçümler yapılarak elde edilen verilerin cinsiyetle, ilerleyen yaşla, Mini Mental Test Skoru ve Klinik Demans Değerlendirme Derecesi sonuçları ile ilişkisini araştırmaktır. Hasta grubunun bulguları kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırılarak Alzheimer hastalarındaki morfolojik değişikliklerden biyobelirteç olma ihtimali olanların gücü ortaya konulacaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada OASIS veri tabanı kullanılarak yaşları 60 ile 96 arasında değişen 64 Alzheimer tanılı, 72 sağlıklı olmak üzere toplam 136 denekten elde edilen beyin görüntüleri kullanıldı. Beyin yapılarının hacimlerini ölçmek için, çevrimiçi uygulama olan volBrain programının vol2Brain versiyonu tercih edildi. Beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis ve insula bölgelerinin hacimleri ile deneklere ait Mini Mental Test Skorları ve Klinik Demans Değerlendirme Dereceleri analiz edildi. Verilerin analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Alzheimer hastalarının değerlendirilen beyin bölgelerinin hacim ortalamalarının sağlıklı bireylerin beyin bölgelerinin hacim ortalamasından düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Alzheimer hastalarında değerlendirilen beyin bölgelerinin hacim ortalamalarının cinsiyete göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Alzheimer hastalarının değerlendirilen beyin bölgeleri hacimleri ortalamalarının yıllara göre giderek azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Alzheimer tanılı bireylerin beyin hacim ortalamaları ile Mini Mental Test Skorları arasında pozitif, Klinik Demans Değerlendirme Derecesi ile negatif bir ilişki tespit edildi.

Sonuç: AH'nin beynin hacim ortalamaları sağlıklı yaşlılarından daha düşüktür, hacim ortalamaları cinsiyete göre farklılık gösterir ve yaşla birlikte olan azalma sağlıklı bireylerden daha fazladır. AH'nin Mini Mental Test Skoru sağlıklı bireylere göre yaşla birlikte daha fazla azalır. Volumetrik biyomarkerler, PET ve BOS biyobelirteçleri ile benzer doğruluk seviyelerine ulaşabildiği ve non-invaziv bir yöntem olduğu için daha avantajlı bir yöntem olabilir. Bu sebeple hastaların klinik testleriyle birlikte hacimlerinin değerlendirilmesi, bu bölgelerin fonksiyonlarıyla ilişkilendirilerek klinik evrelemeye yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer; Klinik Demans Değerlendirme Derecesi; Mini Mental Test Skoru; VolBrain

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN BRAIN STRUCTURES WITH BRAIN FUNCTIONS IN ALZHEIMER'S PATIENTS: A RADIOLOGICAL ANATOMY STUDY

TURK, Fikri

PhD Thesis, Department of Anatomy

Supervisor: Prof. Esat ADIGUZEL (PhD)

January 2025, 85 Pages

Aim: The aim of this study is to retrospectively investigate the relationship between volumetric measurements of brain regions associated with cognitive functions (white matter, gray matter, hippocampus, temporal lobe, entorhinal area, parahippocampal gyrus, and insula) in Alzheimer's disease (AD) patients, as derived from MR images, and their correlation with gender, advancing age, Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, and Clinical Dementia Rating (CDR) results. By comparing the findings of the patient group with those of a control group, the study aims to determine the potential biomarker strength of morphological changes observed in Alzheimer's patients.

Materials and Methods: This study utilized brain images obtained from 136 subjects, including 64 diagnosed with Alzheimer's disease and 72 healthy controls, aged between 60 and 96, from the OASIS database. The volumetric measurements of brain structures were performed using the vol2Brain version of the volBrain online application. Volumes of the white matter, gray matter, hippocampus, temporal lobe, entorhinal area, parahippocampal gyrus, and insula were analyzed alongside MMSE scores and CDR grades of the subjects. Data analysis was conducted using the SPSS 25.0 software package.

Results: The mean volumes of the assessed brain regions in Alzheimer's patients were found to be significantly lower compared to those in healthy individuals ($p < 0.05$). Gender-based differences in the mean volumes of the evaluated brain regions in Alzheimer's patients were statistically significant ($p < 0.05$). A progressive decrease in the mean volumes of the evaluated brain regions over the years in Alzheimer's patients was statistically significant ($p < 0.05$). A positive correlation was identified between brain volume means and MMSE scores, while a negative correlation was observed with CDR grades in individuals with Alzheimer's disease.

Conclusion: The mean brain volumes of individuals with Alzheimer's disease are lower than those of healthy peers, with significant gender-related differences and a greater age-associated decline compared to healthy individuals. The MMSE score in Alzheimer's patients declines more significantly with age than in healthy individuals. Volumetric biomarkers could offer advantages as a non-invasive method, achieving accuracy levels comparable to PET and CSF biomarkers. Therefore, assessing brain volumes in conjunction with clinical tests and relating these volumes to functional regions may aid clinical staging.

Keywords: Alzheimer's Disease; Clinical Dementia Rating; Mini Mental State Examination; VolBrain.

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, karşılaştığım olumsuzluklarda çözüm odaklı yaklaşarak beni destekleyen, bana inanan değerli danışman hocam ve Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esat ADIGÜZEL'e,

Tez sürecine birlikte başladığımız ancak görevine ara verdiği için devam edemediğimiz, danışmanlığı boyunca tüm desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Şule ONUR'a,

Tezin istatistiksel analizi için değerli görüşlerini paylaşan Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Utku UZUN'a,

Tez verilerimin volümetrik ölçümlerini yapabilmemde büyük emeği olan, bu alanı bana sevdiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Niyazi ACER'e,

Tez süreci boyunca hiçbir yardımını esirgemeyen sevgili Dr. Danış AYGÜN'e,

Anatomi Anabilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Şahika Pınar AKYER, Prof. Dr. Mehmet Bülent ÖZDEMİR, Doç. Dr. Barış Özgür DÖNMEZ ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim CÜNEYİT'e,

Hayatımın her aşamasında koşulsuz yanımda olan babama, anneme ve kardeşlerime,

Bu hayatta sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, varlığından güç aldığım, bu tezin en büyük mimarı biricik eşim Büşra TÜRK'e,

En içten teşekkürlerimi, sevgi ve minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı	2
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	3
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	3
2.1.1. Hastalığın tarihçesi ve epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Alzheimer risk faktörleri.....	5
2.1.3. Alzheimer hastalığının etiyolojisi.....	6
2.1.4. Alzheimer hastalığının nöropatolojisi.....	6
2.1.5. Alzheimer hastalığının evreleri ve klinik bulguları	7
2.1.5.1. Preseptomatik evre.....	8
2.1.5.2. Preklinik (şüpheli) evre.....	8
2.1.5.3. Erken dönem (hafif) Alzheimer hastalığı	8
2.1.5.4. Orta dönem Alzheimer hastalığı	9
2.1.5.5. Ağır (geç/ciddi) dönem Alzheimer hastalığı	9
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	10
2.3. Mini Mental Test Skoru	11
2.4. Klinik Demans Değerlendirme Derecesi.....	12
2.5. VolBrain	14
2.6. Lobus Temporalis	14
2.6.1. Lobus temporalis anatomisi	14
2.6.2. Lobus temporalis fonksiyonu.....	15
2.7. Insula	16
2.7.1. Insula anatomisi	16
2.7.2. Insula fonksiyonu.....	17
2.8. Hippocampus.....	17

2.8.1. Hippocampus anatomisi.....	17
2.8.2. Hippocampus fonksiyonu	18
2.9. Gyrus Parahippocampalis.....	19
2.9.1. Gyrus parahippocampalis anatomisi.....	19
2.9.2. Gyrus parahippocampalis fonksiyonu	20
2.10. Entorhinal Area	20
2.10.1. Entorhinal area anatomisi	20
2.10.2. Entorhinal area fonksiyonu.....	21
2.11. Araştırmanın Hipotezleri	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. Arşiv Kaynağı.....	22
3.2. Denekler	23
3.3. Görüntüleme Prosedürü.....	23
3.4. Görüntüleme Analizi ve Hacim Ölçümü.....	23
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Alzheimer Tanılı Bireylerin ve Sağlıklı Bireylerin Beyin Bölgeleri Hacim Ortalamalarının Karşılaştırılması	28
4.2. Grup İçi Cinsiyete Göre Hacimsel Karşılaştırma.....	30
4.3. Gruplar Arası Cinsiyete Göre Hacimsel Karşılaştırma	33
4.4. Alzheimer Tanılı Bireylerin Longitudinal Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.....	37
4.5. Sağlıklı Bireylerin Longitudinal Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	38
4.6. Alzheimer Tanılı Bireylerin Ortalama İki Yıl Arayla Ölçülen Üç Hacimsel Değerin Birbiri ile Karşılaştırılması	40
4.7. Alzheimer Hastaları ve Sağlıklı Bireylerin En Az İki Yıl Ara ile Değerlendirilen Birinci ve İkinci Mini Mental Test Skorlarının Grup İçi Karşılaştırılması	47
4.8. Alzheimer Hastaları ve Sağlıklı Bireylerin En Az İki Yıl Ara ile Değerlendirilen Birinci ve İkinci Mini Mental Test Skorlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması	47
4.9. Alzheimer Hastalarının Beynin Hacimsel Ölçümleri ile Mini Mental Test Skorları ve Klinik Demans Derecesi Arasındaki İlişkisi.....	48
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	59

EKLER.....

Ek-1. Yayın beyanı.....

Ek-2. Etik kurul onayı.....

Ek-3. Etik kurul veri tabanı değişiklik onayı.....

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Amiloid plak ve nörofibriler yumak görünümü	4
Şekil 2.2. Lobus temporalisin lateralden görünümü (Netter, 2015)	15
Şekil 2.3. Insulanın operculum parietale ve operculum temporale aralandıktan sonra lateralden görünümü (Netter,2015).....	16
Şekil 2.4. Beynin üstten diseke edilmiş horizontal kesitinden hippocampus görünümü (Netter, 2015).....	19
Şekil 3.1. Radyolojik görüntünün MRICron programıyla “nifti” uzantısına dönüştürülmesi	24
Şekil 3.2. Vol2Brain uygulamasında beyaz cevher ve gri cevher örnek hacim ölçüm sonucu	24
Şekil 3.3. Vol2Brain uygulamasında entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula örnek hacim ölçüm sonucu	25
Şekil 3.4. Vol2Brain uygulamasında hippocampus örnek hacim ölçüm sonucu.....	25
Şekil 4.1. Her iki grubun cinsiyete göre yaş ortalamalarının grafiği (AH: Alzheimer Hastalığı).....	27
Şekil 4.2. AH'nin üç ölçümde beyin bölgeleri hacimsel azalmasının grafikte gösterimi.....	46

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 4.1. AH ve sağlıklı bireylerin yaşlarının aritmetik ortalamaları	27
Tablo 4.2. AH ve sağlıklı bireylerin beyin bölgeleri hacimlerinin aritmetik ortalamalarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.3. Grup içi ölçülen beyin hacimlerinin aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması	31
Tablo 4.4. Gruplar arası ölçülen beyin hacimlerinin aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması	33
Tablo 4.5. AH'li bireylerin birer yıl arayla yapılan iki longitudinal hacim ölçümünün aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.6. Sağlıklı bireylerin birer yıl arayla yapılan iki longitudinal hacim ölçümünün aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.7. AH'li bireylerin ortalama iki yıl arayla yapılan üç longitudinal hacim ölçümünün aritmetik ortalamasının karşılaştırılması	42
Tablo 4.8. MMTS'nin iki farklı zamandaki ölçümünün aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması	47
Tablo 4.9. MMTS'nin iki farklı zamandaki ölçümünün aritmetik ortalamasının gruplar arası karşılaştırılması	48
Tablo 4.10. AH'nin longitudinal beyin hacimsel ölçümleri ile MMTS ve CDR arasındaki ilişkisi.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADRC	Washington Üniversitesi Alzheimer Hastalığı Araştırma Merkezi
AH	Alzheimer Hastalığı
AO	Aritmetik Ortalama
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDR	Klinik Demans Değerlendirme Derecesi
cm ³	Santimetre Küp
DICOM	Digital Images and Communication in Medicine
MMTS	Mini Mental Test Skoru
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
n	Birey Sayısı
NFY	Nörofibril Yumak
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RF	Radyofrekans
SS	Standart Sapma

1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), demansın en yaygın türü olup, sinir hücrelerinin kaybı ve beyindeki ilerleyici bozulmalarla karakterizedir. Bu bozulmalar, beyinde β -amiloid plakları ve tau proteininden kaynaklanan nörofibril yumaklarının (NFY) birikmesiyle ilişkilidir. Bu birikim, hafıza kaybı ve bilişsel işlevlerde gerileme gibi sonuçlar doğurur (Hoffstaedter ve ark., 2014). Ne yazık ki şu anda bu hastalığın ilerleyişini tamamen durduracak bir tedavi mevcut değildir. 2024'te yayımlanan Dünya Alzheimer Raporu'na göre, dünya genelinde yaklaşık 55 milyon insan Alzheimer veya başka bir demans türüyle yaşamaktadır. 2050 yılına kadar Alzheimer görülme oranının üç kat artacağı ve yaklaşık 153 milyona yükseleceği öngörülmektedir. 65 yaş üzeri kişilerde hastalığın yaygınlığı %5-10 arasında değişmekteyken, bu oran 85 yaşın üzerindeki bireylerde %40'a kadar çıkmaktadır (Koenig ve ark., 2020).

AH, başlangıçta özellikle hippocampus ve medial temporal lob bölgelerinde küçülmeye (atrofiye) yol açarken, ileri evrelerde beyin genelinde yaygın bir atrofiye sebep olur (Jack ve ark., 2010). Hastalığın teşhisi için yapılan incelemeler arasında nörolojik değerlendirmeler, kan testleri, bilişsel testler ve beyin görüntüleme yöntemleri bulunur (Niu ve ark., 2017). Tanı koyma ve hastalığı izleme açısından manyetik rezonans görüntüleme (MRG) büyük bir öneme sahiptir ve kullanım alanı giderek genişlemektedir. Hem yapısal hem de fonksiyonel MRG ile birlikte pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları da hastalığa dair belirgin ipuçları sunmaktadır. Buna ek olarak, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) amiloid-beta ve tau proteinleri gibi biyomarkerler tanıda kritik öneme sahiptir. Ancak, bu biyomarkerlerin tespiti için lomber ponksiyon gibi invaziv bir işlem yapılması gereklidir (Bernsen ve ark., 2020). Güncel çalışmalar, Alzheimer hastalarında volumetrik MR biyomarkerlerin kullanımına yönelik araştırmalara da odaklanmaktadır. Bu volumetrik biyomarkerler, PET ve BOS biyobelirteçleri ile benzer doğruluk seviyelerine ulaşabilmektedir (LaMontagne ve ark., 2019; Koenig ve ark., 2020).

1.1. Çalışmanın Amacı

Alzheimer hastalarında manyetik rezonans (MR) görüntüleri üzerinden retrospektif olarak beynin kognitif fonksiyonları ile ilgili (beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis, insula) bölgelerinde volumetrik ölçümler yapılarak elde edilen verilerin cinsiyetle, ilerleyen yaşla, Mini Mental Test Skoru (MMTS) ve Klinik Demans Değerlendirme Derecesi (CDR) sonuçları ile ilişkisini araştırmaktır. Hasta grubunun bulguları kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırılarak Alzheimer hastalarındaki morfolojik değişikliklerden biyobelirteç olma ihtimali olanların gücü ortaya konulacaktır.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Alzheimer Hastalığı

AH, uzun zamanlı ilerleyici hafıza kaybı ve bilişsel sorunlara yol açan, demans hastalarının %50-70'ini oluşturan ilerleyici dejeneratif bir rahatsızlıktır (Hill ve ark., 2009). İlk kez Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında 'serebral korteksin tuhaf bir hastalığı' olarak tanımlanmıştır (Trevisan ve ark., 2019).

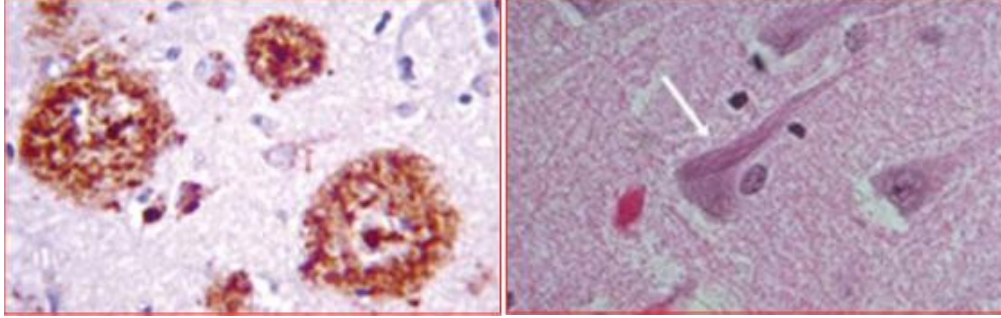
Alzheimer'da ilk hasar gören nöronlar, hafıza, dil ve düşünmeden sorumlu beyin kısımlarındaki nöronlardır. İlerleyici kognitif işlev kaybı, yüz ve isim hatırlama yeteneğinde kayıp, duyuusal istikrarsızlık, yer-yön bulma güçlükleri, inkontinans klinik bulgulardandır (Huang ve ark., 2020).

Günümüzde tüm dünyada yaklaşık 55 milyon hasta olduğu, Türkiye'de 65 yaş üstü bireylerin %10'unu kapsadığı yayımlanan verilerde ortaya konmuştur. 2050 yılında tüm dünyada hasta sayısının 153 milyona çıkacağı öngörülmektedir (Türkiye Alzheimer Derneği, 2024).

2.1.1. Hastalığın tarihçesi ve epidemiyolojisi

Demans kavramı binlerce yıldır olmasına rağmen klinik sendrom ve nörodejeneratif değişiklikler ilk kez 1906 yılında keşfedilmiştir. Alois Alzheimer 51 yaşındaki Auguste Deter adlı kadının semptomlarını şu şekilde tanımlamıştır: *"Hafızasında ciddi bir bozulma var. Kendisine nesnelere gösterildiğinde onları doğru bir şekilde isimlendiriyor, ancak hemen ardından her şeyi unutuyor. Bir testi okurken satırdan satıra atlıyor veya kelimeleri tek tek heceleyerek veya telaffuzuyla anlamsız hale getirerek okuyor. Yazarken ayrı heceleri birçok kez tekrarlıyor, diğerlerini atlıyor ve kısa sürede tamamen çöküyor. Konuşurken kelimeleri farklı şekilde tanımlıyor (fincan yerine*

“süt dökücüsü”); bazen devam edemeyeceği açıkça görülüyor. Bazı soruları anlamıyor. Bazı nesnelere kullanımını hatırlamıyor.” Hastası öldüğünde otopsisini yapan Alzheimer, beyninin mikroskopik incelemesinde nöritik plaklar, nörofibriler düğümler ve amiloid anjiyopati gözlemlenmiştir. Hastalığa bu adı veren hocası Emil Kraepelin'dir (Bondi ve ark., 2017).



Şekil 2.1. Amiloid plak ve nörofibriler yumak görünümü

(http://www.klinikgelisim.org.tr/kg_10_1/8.pdf)

AH tüm demans vakalarının %60-80'ini oluşturur ve 65 yaş üstü bireylerde görülme oranı %4.4'tür (Lobo ve ark., 2000). Yaygınlık yaşla birlikte artar ve kadınlarda görülme oranı daha fazladır (Niu ve ark., 2017). Alzheimer dünya çapında beşinci sırada ölüm nedeni olarak gösterilmekte olup, 2,4 milyon ölümün sebebidir (Nichols ve ark., 2019). Bilişsel gerileme ve beyin atrofisi oranında, risk faktörleri ve tanısal biyobelirteçler için cinsiyete özgü modeller ortaya konmuştur (Ferretti ve ark., 2020). Lin ve ark. yaptıkları çalışma ile Alzheimer'lı kadınlarda daha hızlı hipokampal atrofi oranları ve daha yüksek nörofibriler yumaklarla amiloid plak oluşumu bildirmişlerdir (Lin ve Doraiswamy, 2015).

Yaşlı nüfusunun arttığı toplumlarda demans, kişilerin günlük yaşam aktivitelerini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Dünya çapında 55 milyondan fazla insanın demansla yaşadığı tahmin edilirken bu sayının 2050 yılında 153 milyona çıkacağı düşünülmektedir. Demans hastalarının %60'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamakta yine bu oranın 2050 yılında %71'lere çıkacağı tahmin edilmektedir (Uluslararası Alzheimer Derneği, 2024).

Türkiye'de 65 yaş üstü nüfus 2022 TÜİK verilerine göre 8 milyon 451 bin 669 kişidir. Yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı %9,9 iken bu oranın 2030 yılında %12,9'a yükseleceği ve diğer yıllarda da bu oranların giderek artacağı öngörülmektedir. Türkiye

Alzheimer Derneği verilerine göre 600.000 aile Alzheimer ile mücadele etmektedir. 2021 yılında Alzheimer'dan ölenlerin sayısı 12 bin 239'dur (Türkiye İstatistik Kurumu, 2023).

2.1.2. Alzheimer risk faktörleri

AH demansın büyük bir bölümünü oluşturur ve en sık görülen formudur. Yaşlılık birincil risk faktörü olmasına rağmen, hastalığın ilerlemesini veya gelişimini etkileyecek birçok faktör vardır. Hastalığın görülme sıklığı 60 yaş öncesi az iken 85 yaş ve üstü kişilerde görülme sıklığı artmaktadır (Gao ve ark., 1998).

AH %2-5 oranında otozomal dominant geçişli, 21., 14., ve 1., kromozomlardaki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Genetik faktörler çevresel faktörlere bir zemin yaratarak hastalığın gelişimi için risk oluştururlar (Eker, 2005).

Vasküler risk faktörlerinin Alzheimer riskini artırabileceğini öne süren çalışmalar vardır (Li ve ark., 2011). Aşırı kilolu hastalarda bazal ganglionlarda ve corona radiatada beyaz cevher atrofisi görülür (Raji ve ark., 2010). Obezitenin beyaz cevherdeki mekanizması net olmamasına rağmen obezite, inflamasyon ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklar arasında korelasyon vardır (Shoelson ve ark., 2007). Tip 2 diyabet genellikle insülin direnci ile başlar ve ilerleyen zamanlarda glikozu metabolize etme yeteneğinin azalması ile sonuçlanır. Tip 2 diyabetin Alzheimer riskini ve nörodejenerasyonu artırdığı gösterilmiştir (Ronnemaa ve ark., 2008; Xu ve ark., 2009).

Fiziksel aktivite azlığı bir diğer risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada egzersizin 65 yaş ve üzeri kişilerde demans riskinin azalmasıyla ilişkisi ortaya konulmuştur (Larson ve ark., 2006). Yine bir başka çalışma düzenli egzersizin gecikmiş Alzheimer başlangıcı ve azalmış demans ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Karp ve ark., 2006). Aerobik egzersizin hipokampal hacim kaybını azaltabileceği buna bağlı olarak bilişsel işlevin iyileştirilebileceğini öne süren çalışmalar vardır (Erickson ve ark., 2011).

Beslenmenin yaşlılarda ve Alzheimer'da biliş üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle akdeniz diyeti ve deniz ürünleri açısından zengin diyetin koruyucu olduğu belirtilmiştir (Hardman ve ark., 2016). Şeker içerikli ve doymuş yağ açısından zengin diyetin biliş üzerine olumsuz etkileri vardır (Morris ve ark., 2016).

Stres Alzheimer de dahil olmak üzere kronik hastalıklara zemin hazırlayan bir etmendir. Alzheimer ve stres arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, her ikisinin de birbirini şiddetlendirebileceği belirtilmiştir (Chen ve ark., 2014).

2.1.3. Alzheimer hastalığının etiyojisi

Araştırmalar, AH'nin tek bir nedenden kaynaklanmadığını ve birçok faktörün hastalığın ortaya çıkışında rol oynadığını ortaya koymuştur. Genetik predispozisyonlar, kafa travmaları, viral enfeksiyonlar, eğitim düzeyi, hormonal bozukluklar ve beslenme alışkanlıkları, Alzheimer gelişiminde etkili faktörler arasında sayılmaktadır. Ancak, hastalığın tam olarak nasıl geliştiği ve nedenleri konusunda kesin bir açıklama yapılamamıştır (Hoffstaedter ve ark., 2014).

2.1.4. Alzheimer hastalığının nöropatolojisi

AH'nin tam olarak ne sebeple oluştuğu bilinmemektedir. Günümüzde en çok kabul gören açıklama, "amiloid kaskadı hipotezi"dir. AH'nin karakteristik nöropatolojik özellikleri arasında hücre dışı amiloid beta plaklarının ve hücre içi nörofibril yumaklarının (NFY) bulunması yer alır. Ayrıca, akson ve dendritlerde nörofibril yumaklarının varlığı, serebral kortekste önce sinapsların, ardından ise nöronların kaybıyla sonuçlanır. Alzheimer'ın patogenezinde kritik bir rol oynayan amiloid beta üretimi, amiloid prekürsör proteininin bölünmesiyle ortaya çıkar (Jack ve ark., 2010). Amiloid beta peptidi, çözünmeyen ve plak oluşturan bir peptiddir; özellikle A β 42 formu daha fazla agregasyon eğilimindedir ve patolojik etkisi daha fazladır (Şentürk, 2013). Amiloid kaskadı hipotezine göre, hücre içindeki tau proteininin hiperfosforilize olup çökmesi ve NFY'nin oluşması, amiloid plakların gelişiminden sonra meydana gelir. Tau proteini, aksonal iskeleti oluşturan mikrotübüllerin temel bileşenidir. Mikrotübüller, hücre gövdesinden hücre uzantılarına ve uzantılardan hücre gövdesine madde taşınmasını sağlar. Tau proteini hiperfosforile olduğunda yapısal bozukluklar ortaya çıkar ve mikrotübüller işlevini yitirir, bu da hücre işlev bozukluğu ve ölümüyle sonuçlanır. Kognitif gerileme, plak patolojisinden ziyade nörofibril yumaklar ve ipliklerin oluşturduğu "nörofibril patoloji" ile daha yakın ilişkilidir (Saka, 2009).

AH'de tau patolojisinin amiloid plak birikiminden çok sonra geliştiği gösterilmiştir (Beach ve ark., 2000). Nöron kaybı genellikle entorhinal areadan başlar, limbik sistemi takip eder ve zamanla superior temporal bölgede devam eder. Bu süreç, nörofibril patolojinin genel paternine benzeyen bir ilerleme gösterir. NFY ile nöron sayıları arasında anlamlı negatif korelasyonlar gözlemlenmiş olsada, nöron ölümünde NFY'lerin tek başına sorumlu olmadığı anlaşılmıştır. NFY'lerin bulunduğu bölgelerde nöron kaybı olmaması mümkündür ve aynı şekilde, NFY'lerin az bulunduğu yerlerde ağır nöron kaybı gözlemlenebilir. Amiloid nörotoksitesi ve transsinaptik dejenerasyonun hücre ölümünde rol oynadığı düşünülmektedir (Mesulam, 1996).

Kolinerjik hipotez, Alzheimer'ın patofizyolojisi hakkında mevcut ilaç tedavilerinin de temel aldığı bir yaklaşımdır. Bu hipotez, hastalığın belirtilerinin bir kısmının azalmış asetilkolin sentezi ile ilişkili olduğunu öne sürer. Korteks ve hippocampusu kolinerjik projeksiyonlar, bazal ön beyin kolinerjik sisteminden (medial septum, Broca'nın horizontal ve vertikal diagonal bandı, Meynert'in bazal nukleusu) kaynaklanır. Alzheimer'da kortikal kolinerjik eksiklik, bu bazal ön beyin kolinerjik nöronlarının dejenerasyonundan kaynaklanır. Kolinerjik eksiklik ile kognitif profil arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir; örneğin, kortikal kolinerjik eksiklik dikkat bozukluğuna, hippokampal kolinerjik eksiklik ise bellek bozukluğuna yol açar (Galimberti ve Scarpini, 2012). Kolinerjik eksikliğin klinik tablo ile yakın ilişkisi nedeniyle, asetilkolinin sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlamak, günümüzde hastalığın semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir stratejidir. Bu amaçla genellikle kolinesteraz enzim inhibitörleri tercih edilmektedir (Bitan ve ark., 2003; Larner ve Storton, 2011).

2.1.5. Alzheimer hastalığının evreleri ve klinik bulguları

AH, klinik olarak beş farklı evrede değerlendirilir: presemptomatik dönem, prelinik (şüpheli) dönem, erken dönem (hafif) AH, orta dönem AH ve ağır dönem (şiddetli) AH (Scinto ve Daffner, 2000).

2.1.5.1. Preseptomatik evre

Bu evre klinik öncesi dönem olarak bilinir. Beyindeki patolojik süreçlerin başladığı bir aşamadır. Bu evrede, hastalığın patolojik değişimleri gözlemlenebilir, ancak klinik veya nöropsikolojik testlerde herhangi bir bozukluk görülmez. Bu dönem, klinik değerlendirmelerde herhangi bir belirti olmadan AH'nin belirtilerinin görüldüğü evredir (Veitch ve ark., 2022).

2.1.5.2. Preklinik (şüpheli) evre

Hafıza ve düşünme becerilerinde hafif değişiklikler bu evrede ortaya çıkmaya başlar. Ancak bu farklılıklar, günlük yaşam aktivitelerinde bir aksaklığa neden olmaz (Tahami Monfared ve ark., 2022).

2.1.5.3. Erken dönem (hafif) Alzheimer hastalığı

AH'nin başlangıç zamanı net olarak belirlenemez, ancak semptomlar yavaş yavaş ilerler. Bu evrede en belirgin özellik, yakın hafıza kaybının ortaya çıkmasıdır. Hastalar genellikle kliniğe başvurmadan önce birkaç yıl süren belirsiz bir bilişsel gerileme yaşamış olurlar. Hastalar sık sık eşyalarını kaybederler, daha önce konuşulan konuları tekrar ederler. Konuşmada kelime bulmada zorluk, konuşmanın içeriğinin yüzeyselleşmesi ve devamlılığında azalma gibi dil bozuklukları görülür (Eker, 2005). Yeni öğrenilen bilgilerin kaydedilmesi ve hatırlanmasında zorluk yaşanır, ancak geçmişte öğrenilen bilgiler kolaylıkla hatırlanır. Günlük ibadetler, rutin işler, oy verme, yemek yapma, araba kullanma ve sosyal aktiviteler gibi görevleri sürdürebilirler. Nörolojik fonksiyonlar çoğunlukla normaldir (Tahami Monfared ve ark., 2022; Veitch ve ark., 2022).

2.1.5.4. Orta dönem Alzheimer hastalığı

Hastalar, bu evrede giderek daha bağımlı hale gelirler. Hastalık başlangıcından yaklaşık 4-7 yıl sonra orta evreye geçiş yaparlar. Yeni öğrenilen bilgiler yavaş yavaş unutulmaya başlar. Eski olaylar hatırlanabilir ancak hafızadaki belirgin kusurlar dikkat çeker. Orta evredeki bir Alzheimer hastası, geçmişte vefat etmiş birini hayatta zannedebilir ve bu şekilde ifade edebilir. Bu evredeki hastalar, yakınlarının kim olduğunu tanımlamakta zorlanır ve tanıdık bir ortamda bile kaybolma riski taşırlar. Problem çözme ve muhakeme yetenekleri ciddi şekilde bozulur. Karmaşık becerileri yerine getiremeyebilirler, uygun giysileri seçemez ve kişisel bakımlarını bağımsız olarak yapamazlar. Genellikle, bu dönemde hastalar, kendilerine bakan birine ihtiyaç duyarlar (Tahami Monfared ve ark., 2022; Veitch ve ark., 2022).

2.1.5.5. Ağır (geç/ciddi) dönem Alzheimer hastalığı

Bu evre, Alzheimer hastalarının tamamen bakıma muhtaç hale geldikleri aşamadır. Hastalar, çekirdek ailelerinin kimliklerini tanımlamakta zorlanabilir, ancak duygusal farkındalık gösterebilirler. Konuşmaları, kelime tekrarları ve kopuk cümlelerle sınırlıdır. Bu aşamada, hastaların anlaması sadece yüzeysel kelimelerle sınırlıdır. Ekstrem davranışlar, özellikle çılgılık atma gibi, bu evrede görülebilir; ancak hastanın kişiliğinin diğer özellikleri gibi bu davranışlar da zamanla kaybolur. Problemlerli davranışlar özellikle geceleri artar ve bu durum bakım verenler için zorluklar yaratır. Son evreye yaklaştıkça nörolojik belirtiler ortaya çıkar, hareket yeteneği azalır ve yürüme bozuklukları gelişir. Zamanla tüm vücutta katılık ve fleksiyon postürü oluşur. Hasta, bu evrede neredeyse hiçbir şeyi anlamaz ve tamamen yatağa bağımlı hale gelir. Kilo kaybı ve yutma zorlukları tipiktir. Ölüm genellikle zatürree, pulmoner emboli, aspirasyon, ürosepsis veya beslenememe gibi uzun süreli yatak bağımlılığından kaynaklanan komplikasyonlar nedeniyle meydana gelir (Tahami Monfared ve ark., 2022; Veitch ve ark., 2022).

2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), güçlü mıknatıslarla oluşturulmuş yüksek manyetik alanlar ve elektromanyetik radyo frekans dalgaları kullanarak vücut içindeki sinyalleri görüntüye dönüştüren bir tekniktir (Oyar ve Gülsoy, 2003). Paul Lauterbur, 1973 yılında bu teknolojiyi kullanarak insan vücudundaki organ ve dokuların görüntülenebileceğini kanıtlamıştır. İlk MRG modeli 1981 yılında geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. MRG'nin sağlık alanındaki kullanımı 1984 yılına kadar uzanmaktadır (Bernsen ve ark., 2020).

Vücudumuzun temel bileşenleri su ve yağ molekülleridir ve bu bileşenlerin çoğunda hidrojen atomları bulunur. MRG, vücudu büyük ölçüde oluşturan hidrojen atomlarının (%63) güçlü manyetik alanlar içinde rezonansa girmesini sağlamak amacıyla radyofrekans (RF) dalgaları kullanır. Bu yöntemde, yağ ve su moleküllerinin uyarılması sonucu ortaya çıkan sinyaller görüntüye dönüştürülür ve görüntü kontrastı en yüksek seviyede elde edilir (Bernsen ve ark., 2020; Guo ve ark., 2010).

MRG cihazlarındaki güçlü mıknatıslar, vücuttaki atom çekirdeklerine titreşimler uygulayarak, protonların mıknatısların yönüne paralel ve çapraz olarak yerleşmesini sağlar. Hastanın hareketsiz bir şekilde manyetik alan içine yerleştirilmesiyle, mevcut protonlar belirli bir düzen içinde döner. Radyofrekans titreşimleri, hidrojen atomlarının yer değiştirmesine neden olur. Bu hareketli moleküllere uygulanan radyo dalgaları, moleküllerin titreşimlerini artırır. Titreşimler sonucu atomlar radyo dalgaları yaymaya başlar. Radyofrekans dalgaları azalınca, protonlar eski konumlarına döner ve bu süreçte aldığı enerjiyi geri yansıtır. Bu enerji, alıcı bir mekanizma aracılığıyla sinyallere dönüştürülür. Farklı dokular ve yapılar, protonların eski konumlarına dönme sürelerinde değişiklikler gösterir, bu değişiklikler görüntünün oluşturulmasında kullanılır. Bu sinyal farklılıkları, güçlü bir bilgisayar aracılığıyla işlenerek hareketli veya hareketsiz 3 boyutlu görüntüler elde edilir (Bernsen ve ark., 2020; Guo ve ark., 2010).

MRG, yumuşak dokuların kontrast çözümü kapasitesinin en yüksek olduğu görüntüleme yöntemi olarak hem anatomik farklılıkların belirlenmesini hem de fonksiyonel görüntülemelerin yapılmasını sağlar. MRG'de, görüntüleme parametreleri, titreşimlerin iletim sıklığı veya radyofrekans sinyallerinin aralıkları değiştirilerek çeşitli görüntü türleri elde edilebilir. Bu sekanslar genellikle T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar olarak sınıflandırılır ve elde edilen görüntülerin kullanım alanları ile amaçları farklılık gösterir.

T1 ağırlıklı görüntüler, yumuşak doku kontrastı sağlayarak anatomik analizleri mümkün kılarken, T2 ağırlıklı görüntüler patolojik değişikliklerin tespitinde kullanılır (Edelman ve Wielopolski 1996; Müller 2002; Oyar 2008; Manjón ve ark., 2022).

T1 ağırlıklı MRG çekimlerinde, yağlar genellikle parlak renkte görünürken sıvılar koyu renkli olarak gözlemlenir. Buna karşın, T2 ağırlıklı MRG çekimlerinde yağlar gri tonlarında ve koyu, sıvılar ise parlak bir şekilde görünür. Örneğin, BOS, T1 ağırlıklı görüntülerde siyah renkte görünürken, T2 ağırlıklı görüntülerde beyaz olarak görünür (Bernsen ve ark., 2020; Manjón ve ark., 2022).

T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüler, özellikle nöral yapılar üzerindeki dejeneratif hastalıkların anatomik farklılıklarını değerlendirmek için kullanılır (Miller ve ark., 2013). Son yıllarda, güvenilir, otomatik ve matematiksel olarak volümetrik değerlendirmeler yapabilen MRG uygulamaları, pek çok nörolojik hastalığın görüntülenmesinde, tanısında ve hastalığın anatomik yapısının açıklanmasında önemli bir rol oynamaktadır (Bernsen ve ark., 2020; Manjón ve Coupé, 2016).

2.3. Mini Mental Test Skoru

MMTS, 1975 yılında Folstein ve ekibi tarafından tasarlanmış olan bu kısa değerlendirme aracı, kognitif tarama için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. MMTS, bilişsel bozuklukları tespit etme, hastalığın ilerlemesini ve tedavi süreçlerini takip etme, demansın erken belirtilerini belirleme ve nörolojik hastalıkların etkilerini değerlendirme açısından oldukça kullanışlı ve hızlı bir uygulamadır (Folstein ve ark., 1983). MMTS, maksimum 30 puanlık bir skala ile değerlendirilir ve 10 puanlık zaman ve mekân oryantasyonu, 3 puan kayıt ve 3 puan hatırlama dahil olmak üzere toplamda 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekânsal işlevleri ölçen bileşenlerden oluşur. 24-30 puan arası normal olarak kabul edilirken, 18-23 puan hafif demans, 12-17 puan orta şiddetli demans ve 12 puan altı ciddi demans ile uyumlu olarak değerlendirilir (Kerola ve ark., 2011).

Mental durum muayenesi, temel kognitif testleri içermelidir. Bu muayenede hastanın dikkat ve konsantrasyonu hakkında bilgi edinilir. Hafıza testleri sırasında hastadan birkaç kelimeyi hemen tekrar etmesi istenir. Dikkat değerlendirmesi, hastadan rakamları geriye doğru sayması, ayları veya günleri geriye doğru sıralaması ya da 100'den 7 çıkararak geriye sayması gibi görevlerle yapılır. Kısa süreli hafıza kontrolü için kayıt hafızasında tekrarlanan kelimeleri tekrar etmesi istenir. Hastaya basit nesnelere gösterilir ve bu nesnelere adlarını söylemesi istenerek değerlendirme yapılır. Ayrıca, cümle tekrar etme, anlama, okuma ve yazma testleri uygulanır. Görsel-uzaysal işlevleri test etmek amacıyla hastadan saat kadranı çizmesi veya asimetrik bir şekli taklit etmesi istenir. Zaman ve mekân değerlendirmesi, bireyin oryantasyonunu ölçerken; üç cismin hafızada tutulmasını gerektiren sorular anlık belleği test eder; dikkat ve hesaplama gerektiren görevler dikkat ve konsantrasyonu değerlendirir ve frontal lob ile ilişkilidir. Önceden söylenen üç cismin adının tekrar edilmesi, yakın hafızayı ölçer ve dominant hipokampal bölge ile ilişkilidir. Gösterilen nesnelere adlandırılması, dominant temporoparietal alanla; kelimelerin tekrar edilmesi ise dominant parietal lobla bağlantılıdır. Üç aşamalı komutların uygulanması frontal lob ile, okuma ve yazma ise dominant temporoparietal alanla ilişkilidir; şekil kopyalama ise nondominant parietal alanla ilişkilidir (Kaplan ve Sadock, 1995).

2.4. Klinik Demans Değerlendirme Derecesi

Klinik Demans Değerlendirme Derecesi (CDR), demansın şiddetini belirlemek için kullanılan bir ölçektir ve bu ölçekte puanlama, bireyin bilişsel ve işlevsel durumunu altı temel alanda değerlendirir: hafıza, oryantasyon, yargılama, problem çözme, günlük işlevsellik ve sosyal ilişkiler. Puanlama, 0'dan 3'e kadar değişen bir ölçek kullanılarak yapılır (Morris, 1993).

Puan 0- Normal: Bu puan, bireyin herhangi bir bilişsel veya işlevsel bozulma göstermediğini ifade eder. Kişi, hafıza, oryantasyon, dikkat ve diğer bilişsel fonksiyonlarda normal seviyede performans sergiler ve günlük aktivitelerde tamamen bağımsızdır (McKhann ve ark., 2011). Örneğin, birey tüm tarihsel bilgileri doğru

hatırlayabilir, yön bulma sorunları yaşamaz ve sosyal ilişkilerde herhangi bir bozulma göstermez.

Puan 0.5- Hafif Bozulma: Bu puan, hafif ve genellikle fark edilebilir olmayan bilişsel bozulmalar anlamına gelir. Birey, günlük işlevlerinde bazı zorluklar yaşayabilir, ancak bu zorluklar bağımsız yaşama yeteneğini önemli ölçüde etkilemez (McKhann ve ark., 2011). Örneğin, birey bazı kısa süreli hafıza sorunları yaşayabilir veya bazı karmaşık görevlerde zorluk çekebilir, ancak genel olarak kendi başına yaşamını sürdürebilir.

Puan 1- Hafif Demans: Hafif demans, bireyin bilişsel işlevlerinde belirgin bir bozulma yaşadığını ve bu durumun günlük yaşam aktivitelerini etkilediğini gösterir. Birey bazı alanlarda yardıma ihtiyaç duymaya başlayabilir, ancak genellikle bağımsızlığını korur (McKhann ve ark., 2011). Örneğin, kişi hafıza kaybı nedeniyle sık sık yön bulma sorunları yaşayabilir veya karmaşık görevleri yerine getirmekte zorluk çekebilir, fakat temel günlük işlerini bağımsız olarak sürdürebilir.

Puan 2- Orta Demans: Orta demans, bireyin önemli ölçüde bilişsel ve işlevsel bozulma yaşadığını ve çoğu günlük etkinlikte yardıma ihtiyaç duyduğunu belirtir. Bu aşamada, birey bağımsız olarak yaşamakta zorlanır ve sürekli bakım gerektirebilir (McKhann ve ark., 2011). Örneğin, birey sık sık unutkanlık yaşayabilir, yön bulma problemleri belirginleşir ve kişisel bakım, yemek yapma gibi aktiviteler belirgin bir şekilde etkilenir.

Puan 3- Şiddetli Demans: Şiddetli demans, bireyin ciddi derecede bilişsel ve işlevsel bozulma yaşadığını ve temel günlük işlevleri yerine getiremediğini ifade eder. Bu aşamada, sürekli ve kapsamlı bakım gereklidir (McKhann ve ark., 2011). Örneğin, kişi hafıza, oryantasyon ve diğer bilişsel işlevlerde önemli ölçüde kayıp yaşar, kendine bakım ve günlük yaşam aktivitelerini yapma yeteneğini tamamen kaybedebilir.

CDR, demansın şiddetini belirlemek ve tedavi sürecini yönlendirmek için bu detaylı puanlama sistemini kullanır. Her puan seviyesi, bireyin bilişsel ve işlevsel durumunu açıkça ifade eder ve klinik uygulamalar için önemli bir araç sağlar.

2.5. VolBrain

VolBrain, T1 ağırlıklı beyin MR görüntülerinden beyin hacmini otomatik olarak ölçen bir yazılımdır. Bu uygulama, beyin hacmi ölçümleri için kullanılan verilerin otomatik bir şekilde analiz edilmesini sağlayan ücretsiz, çevrimiçi ve web tabanlı bir veri işleme aracıdır. VolBrain, hem araştırmalar hem de klinik uygulamalarda son derece yararlı ve güvenilir bir platform sunmaktadır. Çeşitli çalışmalar, volBrain benzeri beyin hacmi ölçüm araçlarının, beynin yapısını anlamamıza ve hastalıkların teşhis ve tedavisinde daha etkili yöntemler geliştirmemize yardımcı olduğunu göstermektedir (Manjón ve Coupé, 2016).

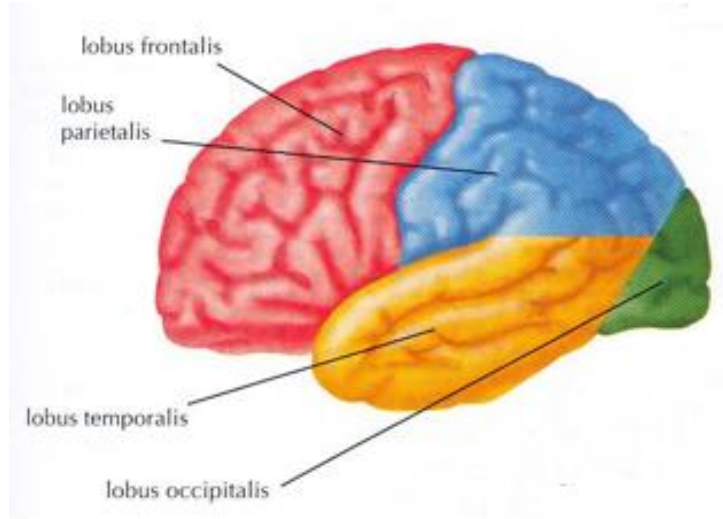
Hastaların MR görüntüleri taranıp, T1 görüntüleri seçilir. Bu görüntüler, DICOM formatında dışa aktarılır ve masaüstünde ayrı bir klasöre kaydedilir. MRICron programı üzerinden dcm2niiGUI dosyası açılır. DICOM uzantılı resimlerin bulunduğu klasör, dcm2nii yazılımına sürüklenir. Çıktı formatı olarak Compressed FSL (4D NifTI nii) tercih edilir. DCM2NII, DICOM resimlerini beyin görüntüleme araçlarının kullandığı NifTI formatına dönüştürür. Sonrasında NifTI dosyası WinRAR ile sıkıştırılır ve arşivlenir. Arama motoruna volBrain yazılır ve dosya seçim kısmından arşivlenmiş NifTI dosyası seçilerek, yaş ve cinsiyet bilgileri girilir. Bu işlemlerden sonra, sonuçlar kullanıcının e-posta adresine pdf formatında gönderilir (Manjón ve Coupé, 2016).

2.6. Lobus Temporalis

2.6.1. Lobus temporalis anatomisi

Prosensefalonun yan kısımları olarak tanımlanan temporal lob, kortikal alanların yanı sıra insan beyinde bu lobun iç kısmında yer alan hippocampus ve amigdala gibi yapıları da kapsar. Lateral ventriküllerin alt kısmını barındıran temporal lob, yalnızca primatlarda bulunmakta ve insanlarda en büyük boyutlara sahiptir (Kiernan, 2012). Temporal lobun dış yüzeyinde, önden arkaya doğru uzanan iki sulcus yer alır. Üstteki sulcus temporalis superior, alttaki ise sulcus temporalis inferior olarak adlandırılmaktadır. Bu iki sulcus, temporal lobun dış yüzeyinde sırasıyla gyrus temporalis superior, gyrus

temporalis medius ve gyrus temporalis inferior adında üç girus oluşturur. Temporal lobun lobus insularisi kaplayan medial yüzeyine operculum temporale denir (Arıncı K. ve Elhan A., 2014).



Şekil 2.2. Lobus temporalisin lateralden görünümü (Netter, 2015)

2.6.2. Lobus temporalis fonksiyonu

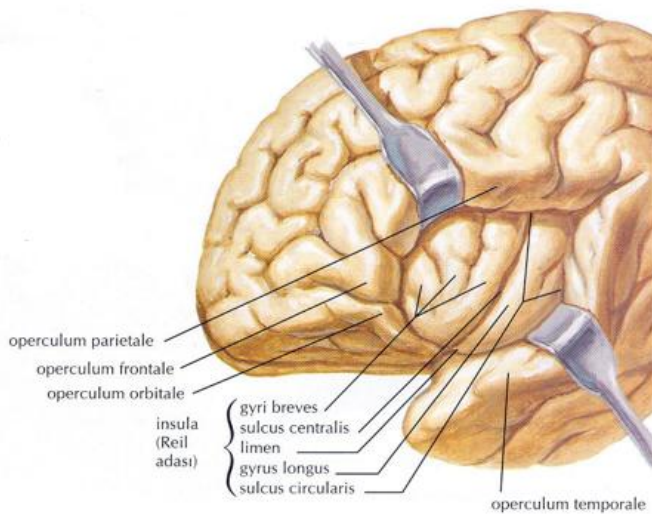
İnsan serebral korteksinin yaklaşık %17'sini oluşturan temporal lob, işitme, koku alma, hafıza, denge, görsel algı ve konuşma ile ilgili alanları içermektedir. Maymunlar üzerinde yapılan araştırmalarda, iki taraflı temporal lobektomi sonrası kişilik değişiklikleri gözlemlenmiştir (Kiernan, 2012). Primer işitme merkezini (Brodmann'ın 41 ve 42. alanları) barındıran transvers temporal giruslar (Heschl gyrusları), gyrus temporalis superiorun sulcus lateralis bakan üst kısmında yer almaktadır. Sekonder işitme merkezi (Brodmann'ın 22a ve 22b alanları, Wernicke sahası) ise primer işitme merkezinin arkasında bulunur ve işitilen seslerin ya da kelimelerin önceden öğrenilmiş anlamlarını depolayan hafıza merkezidir (Arıncı K. ve Elhan A., 2014).

2.7. Insula

2.7.1. Insula anatomisi

İlk kez 1796 yılında Alman nörolog Johann Reil tarafından tanımlanan insula, beyin hemisferlerine dışarıdan bakıldığında gözlemlenmemektedir; ancak sulcus lateralis cerebri (Sylvian fissure) açıldığında ortaya çıkmaktadır. Reil adası olarak da bilinen bu yapı, beynin beşinci lobu olup lobus insularis olarak adlandırılmaktadır (Nieuwenhuys, 2012).

Insula, neredeyse sirküler bir yapıya sahip olan sulcus periinsularis tarafından çevrelenmektedir ve sulcus centralis insulae ile morfolojik olarak anterior ve posterior iki bölüme ayrılır. Anterior bölümde üç adet kısa gyrus (gyri breves insulae) yer alırken, posterior kısımda iki uzun gyrus (gyri longi insulae) bulunmaktadır (Allman ve ark., 2011). Gyri insulares farklılıklar gösterebilir de anterior bölümde gyrus transversus ve gyrus accessorius gibi yapıların varlığı da bildirilmiştir. Lobus frontalis, temporalis ve parietalisin insulayı örten yüzeylerine operculum denir. Bu operculumlardaki sulcus ve gyruslar, insuladaki yapılarla büyük ölçüde örtüşmekte ve insulanın farklı bölümlerine ulaşmada önemli noktalar teşkil etmektedir. Insula tepesi, öne ve aşağıya doğru uzanan piramit biçiminde bir korteks parçasıdır; tepe kısmından hemisferlerin bazal yüzlerine kadar uzanan bölüme ise limen insula adı verilmektedir (Standring ve ark., 2005).



Şekil 2.3. Insulanın operculum parietale ve operculum temporale aralandıktan sonra lateralden görünümü (Netter,2015)

2.7.2. Insula fonksiyonu

Insulanın işlevsel özellikleri, özellikle son 20 yılda gerçekleştirilen pet scan araştırmaları sayesinde daha fazla ortaya çıkmıştır (Fahrioğlu ve Ilgi, 2019). Hem deneysel hem de klinik çalışmalar, insulanın hafıza, duygusal durum, otonomik kontrol, kardiyak düzenleme, iğrenme hissi, koku ve tat algısında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bunun yanı sıra insulanın daha birçok işlevi bulunduğu düşünülmektedir (Standring ve ark., 2005; Bossaerts, 2010).

Agranler korteks yapısına sahip anterior insula, anterior gyrus cinguli, prefrontal korteksin dorsolateral kısmı, striatum ve corpus amygdaloideum ile olan karşılıklı bağlantıları sayesinde duygusal, bilişsel ve motivasyonel işlevlerin otonomik ve visseral entegrasyonunu sağlamaktadır. Öte yandan, granüler yapıda bulunan posterior insula, thalamus aracılığıyla beyin sapı, medulla spinalis, parietal, temporal ve occipital kortekslerden gelen impulsları alarak çeşitli sinirsel işlevlere katkıda bulunur (Gogolla, 2017; Frank ve ark., 2013).

2.8. Hippocampus

2.8.1. Hippocampus anatomisi

Limbik sistemin ana yapılarından biri olan hippocampus, temporal lobun medialinde, lateral ventrikülün alt boynuzunun tabanı boyunca uzanan, üzerine katlanmış çift yapılı bir formdadır. Yaklaşık 1,5-2 mm kalınlığında, 6-7 mm uzunluğunda ve ortalama 3-3,5 cm³ hacminde bir gri madde tabakasını oluşturur (Embong ve ark., 2013; Arıncı K. ve Elhan A., 2014).

Yunancada "hippos" at, "kampos" ise deniz anlamına gelir. Hippocampus, beyin kesitlerine nden bakıldığında 'C' harfi şeklinde görünür ve denizatıyla olan benzerliği nedeniyle bu adla anılmıştır (Embong ve ark., 2013).

Hippocampusun alt kısma bakan yüzeyi konkav, ventriküle bakan yüzeyi ise konveks bir yapıya sahiptir. Hippocampusun n kısmına pes hippocampi adı verilir.

Ventriküler yüzeylerinin tamamı, aksonlardan oluşan ince bir beyaz lif tabakası olan alveus ile kaplıdır. Bu yapılar birleşerek hippocampusun fimbrialarını (fimbria hippocampi) meydana getirir ve fimbrialar fornix ile devam eder (Arıncı K. ve Elhan A., 2014).

Hippocampusta bulunan bölgeler, hücre yapısındaki farklılıklara dayanarak, Cornu Ammonis teriminin baş harfleri (CA) kullanılarak CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak adlandırılmıştır. Bu bölgelerden CA1, subiculuma yakinken, CA4, gyrus dentatusa yakın alanı ifade eder. CA2 ve CA3 ise bu iki bölge arasında kalan alanlardır (Arıncı K. ve Elhan A., 2014).

2.8.2. Hippocampus fonksiyonu

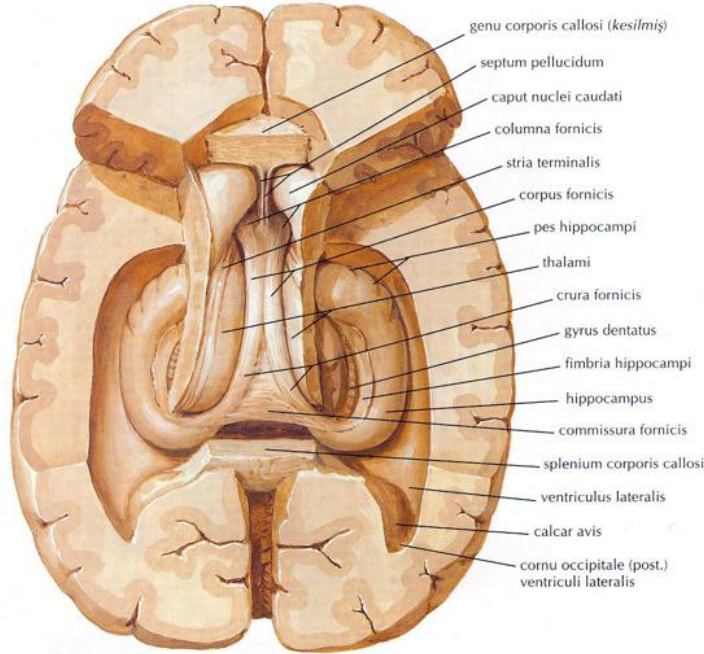
Hippocampus, karmaşık yapısı ve beynin farklı bölgeleriyle geniş bağlantıları nedeniyle oldukça komplike bir yapı olarak kabul edilir. Bu yüzden uzun süredir araştırmalara konu olsa da işlevi tam anlamıyla netleştirilememiştir.

1948 yılına kadar, hippocampusun yalnızca koku işleviyle ilişkili olduğu düşünülüyordu çünkü doğrudan bulbus olfactoriustan lifler alıyordu. Ancak, hippocampusun gelişiminin bulbus olfactorius ile örtüşmemesi ve koku yolları gelişmeyen bireylerde bile hippocampusun normal bir şekilde bulunması bu görüşü değiştirdi. Bugün, hemen her duyunun (görme, tat, işitme, dokunma, iç organ duyuları, koku vb.) hippocampusu aktive ettiği bilinmektedir (Zhang ve ark., 2014).

Kısa süreli hafıza, bilgilerin depolanma kapasitesi hippocampus tarafından sağlanır. Sağ hippocampus, görsel işlevlerde; sol hippocampus ise sözel işlevlerde daha fazla etkindir. Bu bölgelerden herhangi birinin eksikliği, uzun süreli anıların oluşumunda zorluklar yaratabilir. Günlük yaşantıların kayıt altına alınmasını ifade eden epizodik hafızada, hippocampusun özellikle CA3 bölgesi kritik bir rol oynar (Wixted ve ark., 2014).

Hippocampusun duyuşal işlevler üzerinde de etkili olduğu belirtilmiştir. James Papez tarafından geliştirilen papez devresi, gyrus cinguliden çıkan duyuşal impulsların

hippocampus üzerinden geçerek hipotalamusa geri dönmesini sağlayarak, serebral korteksin duyguları kontrol edebilme yeteneğini ortaya koyar (Papez, 1937).



Şekil 2.4. Beynin üstten diseke edilmiş horizontal kesitinden hippocampus görünümü (Netter, 2015)

2.9. Gyrus Parahippocampalis

2.9.1. Gyrus parahippocampalis anatomisi

Gyrus parahippocampalis, temporal lobun medial yüzeyinde, hippocampusun hemen çevresinde yer alan kıvrımlı bir yapı olup makroskopik olarak dikkat çekici birkaç anatomik özelliğe sahiptir. Bu yapı, hippocampusun en dış tabakası olan entorhinal area ile örtüşür ve beyin tabanında sulcus collateralis ile sınırlandırılmıştır (Duvernoy ve ark., 2005).

Gyrus parahippocampalisin ön kısmı, entorhinal areayı içerir ve bu bölge, hipokampal formasyon ile kortikal alanlar arasında bir bağlantı noktasıdır. Sulcus rhinalis ile medial temporal korteksten ayrılır. Posterior kısmında ise gyrus lingualis ve gyrus fusiformis ile birleşir ve bu alanlar görsel ve mekânsal süreçlerle ilişkilidir. Gyrus

parahippocampalis, komşu yapılar olan hippocampus, amigdala ve fornix ile sinirsel bağlantılar kurar. Ayrıca, sulcus parahippocampalis adı verilen bir girinti tarafından sınırlandırılmış olup, gyrus dentatus ile yakın bir komşuluk gösterir (Duvernoy ve ark., 2005; Nolte, 2008).

2.9.2. Gyrus parahippocampalis fonksiyonu

Gyrus parahippocampalis, beynin limbik sisteminin önemli bir elemanı olarak, özellikle hafıza ve öğrenme süreçlerinde kilit rol oynar. Bu yapı, hipokampal formasyon ile yakından ilişkili olup, anterior kısmında entorhinal area (BA 28) ile birleşir. Entorhinal area, neokortikal ve hipokampal yapılar arasında bir köprü görevi görür, dolayısıyla gyrus parahippocampalis de bu bağlantının sağlanmasında görev alır. Posterior bölgede ise retrosplenial korteks ile bağlantı gösterir. Ayrıca, beyindeki duyuusal bilgilerin işlenip belleğe aktarılmasında önemli bir katkı sağlar. Gyrus parahippocampalisin alt bölümleri, özellikle entorhinal alanın altındaki perirhinal korteksle birlikte çalışarak obje tanıma ve mekânsal hafıza işlevlerinde görev alır (Duvernoy ve ark., 2005; Nolte, 2008).

2.10. Entorhinal Area

2.10.1. Entorhinal area anatomisi

Entorhinal area, anterior parahippocampal girusta yer alır ve Broadman'ın 28. alanında bulunur. Neokortikal duyuusal ve çoklu modlu bağlantı bölgeleriyle birlikte, subkortikal yapılarla da etkileşim halindedir. Entorhinal area, hippocampusa yönelik güçlü kortikal afferentlerin kaynağını oluşturur ve amigdala ile önemli bağlantılara sahiptir. Anatomik olarak hippocampus ile yakın bir ilişki içinde bulunması, bu yapılar arasında fonksiyonel bir bağ olduğu düşüncesini destekler. Günümüzde hala, bu iki yapının işlevlerinin birbirinden bağımsız olup olmadığı üzerine derinlemesine araştırmalar yapılmaktadır (Lane ve ark., 2020).

2.10.2. Entorhinal area fonksiyonu

Entorhinal areaya gelen anterior projeksiyonlar, özellikle orbitofrontal ve infralimbik korteksten kaynaklanır ve bu projeksiyonların işlevi, ödül, ceza ve diğer hedefle ilişkili yanıtların oluşturulmasıdır. Posterior projeksiyonlar ise önce orbitofrontal korteksten insüler kortekse gelir, burada tat duyusuyla (gustator) ilgili bilgiler işlendikten sonra perirhinal kortekse aktarılır. Bu iki bölge, entorhinal areayı yoğun şekilde innerve eder. Singulat korteks de entorhinal areayı yoğun bir şekilde innerve eder; bu innervasyonun kaybı hafızayı, özellikle de gecikmiş yanıt gerektiren görevleri etkiler. Son olarak, hippocampus ile entorhinal area arasında uzanan subikulum, hem entorhinal hem de perirhinal kortekse yoğun projeksiyonlar sağlar. Bu subiküler hücrelerin intrinsek ateşlenme özelliklerine bakıldığında, bu hücrelerin hippocampus ve entorhinal areaya güçlü bir amplifikasyon sağladığı düşünülmektedir (Lane ve ark., 2020).

2.11. Araştırmanın Hipotezleri

Çalışmamızın hipotezleri şunlardır:

H₁-a Hipotezi: Alzheimer hastalarında beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis ve insula bölgelerindeki hacimsel azalmada cinsiyete bağlı farklılık vardır.

H₁-b Hipotezi: Alzheimer hastalarında beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis ve insula bölgelerinde hacimsel değişiklik oranında yaşa bağlı farklılık vardır.

H₁-c Hipotezi: Alzheimer hastalarında beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis ve insula bölgelerindeki hacimsel değişiklik ile Mini Mental Test Skoru ve Klinik Demans Değerlendirme Derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.09.2021 tarih ve 17 sayılı (E-60116787-020-106405) kurul toplantısında söz konusu çalışmamızın yapılmasında etik açıdan bir sakınca olmadığına karar verildi (Ek-2).

Ayrıca ilk başvuruda planlanan arşiv kaynağı Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği ve Radyoloji ABD iken arşiv görüntülerinin 3D sekansta olmadığı anlaşıldıktan sonra arşiv kaynağının OASIS (Open Access Series of Imaging Studies) veri tabanı olarak değiştirilmesi ile ilgili başvurumuz hakkında 26.04.2022 tarih ve 07 sayılı (E-60116787-020-202119) kurul toplantısında söz konusu değişikliğin yapılmasında etik açıdan bir sakınca olmadığına karar verildi (Ek-3).

3.1. Arşiv Kaynağı

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızın arşiv kaynağı olarak OASIS veri tabanı kullanılmıştır. OASIS, Alzheimer tanısı alan hastaların ve sağlıklı bireylerin beyin görüntüleme veri kümelerini ve aynı zamanda deneklerin demografik, bilişsel ve klinik bilgilerini bilim camiasına ticari kar beklentisi gütmeyen sunmayı amaçlayan bir veri tabanı platformudur.

Yaşlanma ve hastalık süreçlerine ilişkin araştırmaların sürdürülmesini teşvik etmek ve bu süreçlerin incelenmesine yönelik iyileştirilmiş yöntemlerin geliştirilmesini desteklemek amacıyla açık kullanıma sunulmuştur.

Washington Üniversitesi Alzheimer Hastalığı Araştırma Merkezi (ADRC) tarafından anonimleştirilmiş olan bu verilerin paylaşılması için tüm deneklerden onay alınmıştır. Çalışmamız için de tarafımızca OASIS'ten onay alınmıştır (Ek-4).

3.2. Denekler

Yaşları 60 ile 96 arasında değişen 64 Alzheimer tanılı, 72 sağlıklı olmak üzere toplam 136 denek çalışmaya dahil edilmiştir. Her denek için en az 2 ayrı ölçüm ve değerlendirme yapılmış olup ölçümler arasında ortalama olarak 719 gün bulunmaktadır.

Tüm denekler sağ ellerini dominant olarak kullanmaktaydı. Çalışma dışı olan kriterler; aktif nörolojik veya psikiyatrik hastalıkları olanlar, ciddi kafa travması olanlar, klinik olarak anlamlı inme öyküsü olanlar, psikoaktif ilaç kullananlar, MR görüntülerinde belirgin anatomik anomaliler (örn; büyük lezyonlar, tümörler) olanlardı.

3.3. Görüntüleme Prosedürü

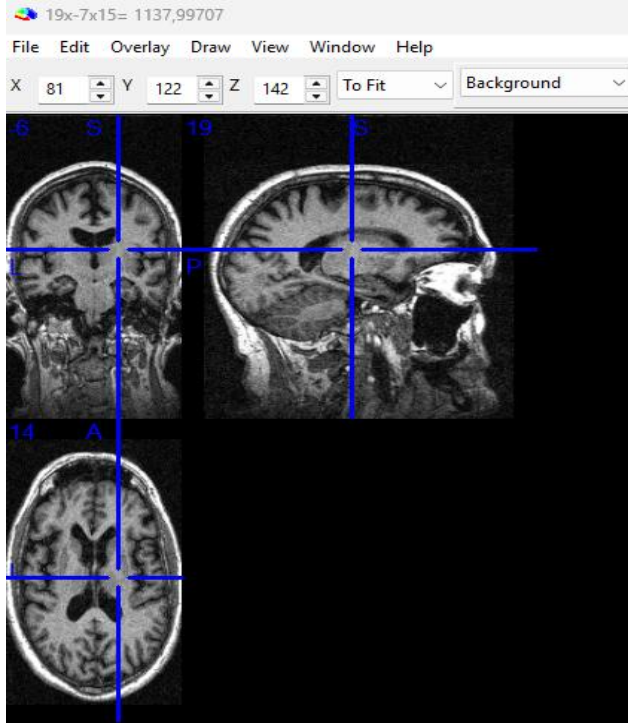
Her denek için 1,5 T Vision tarayıcıda (Siemens, Erlangen, Almanya) T1 ağırlıklı, 3D, manyetizasyon hazırlıklı hızlı gradyan eko (MP-RAGE) görüntüsü elde edildi. Baş hareketi yastıklama ve termoplastik yüz maskesi ile en aza indirildi.

T1 ağırlıklı MP-RAGE sekansı: Sagittal, TR (Repetition time, tekrarlamaya süresi) = 9.7 msec, TE (Echo time, yankı süresi) = 4.0 msec, FOV (Resolution, kontrast çözünürlüğü) = 256x256 mm², GAP (Thickness, kesit kalınlığı) = 1.25 mm, Flip açısı = 10° parametreleri kullanıldı.

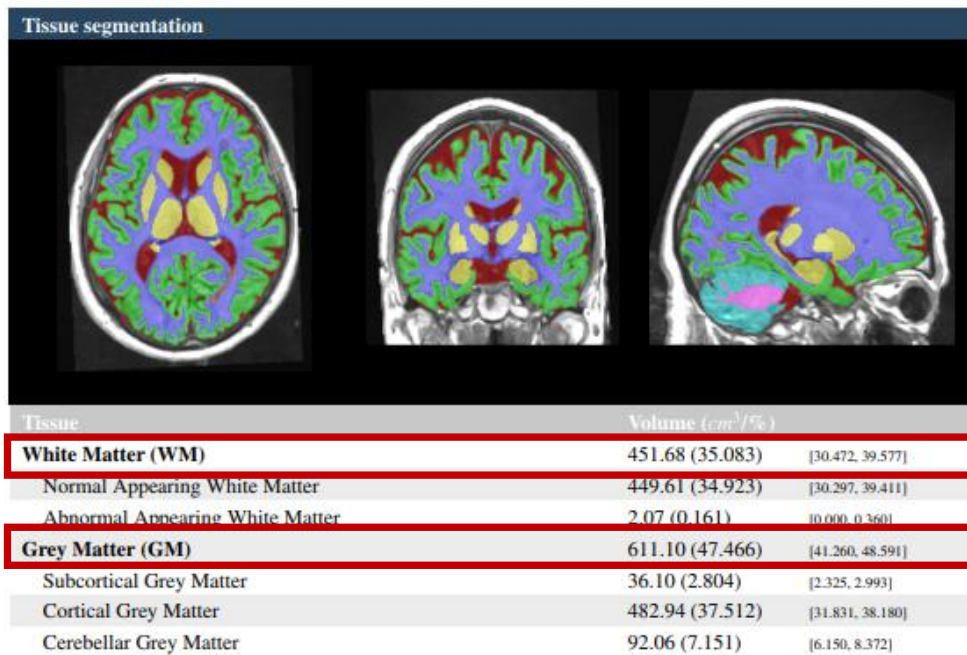
3.4. Görüntüleme Analizi ve Hacim Ölçümü

Çalışmamızda beyin yapılarının hacimlerini ölçmek için kullandığımız çevrimiçi uygulama olan volBrain programının vol2Brain versiyonu tercih edildi. DICOM (Digital images and communication in medicine) formatlı radyolojik görüntüler MRICron programıyla “nifti” uzantısına dönüştürüldü (Şekil 3.1.). Uygun formata çevrilen görüntüler vol2Brain otomatize segmentasyon modülüne ön işleme ve volüm

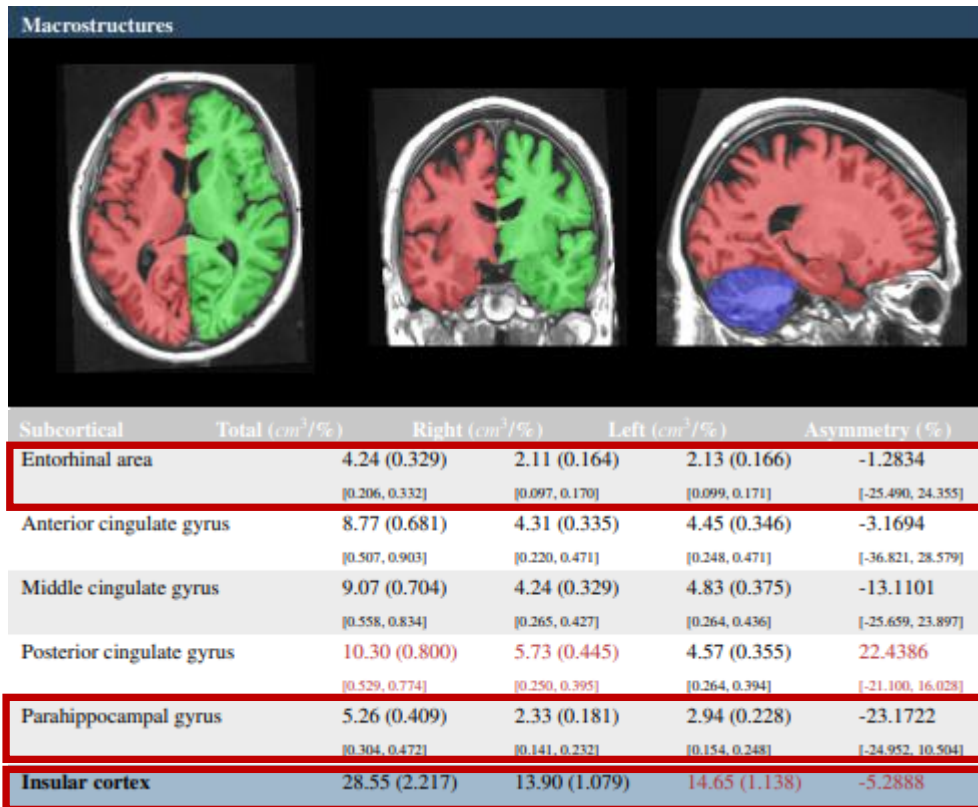
ölçümlerinin yapılması amacıyla yüklendi. Sonuçlar (Şekil 3.2., 3.3., 3.4.) pdf formatında alındı.



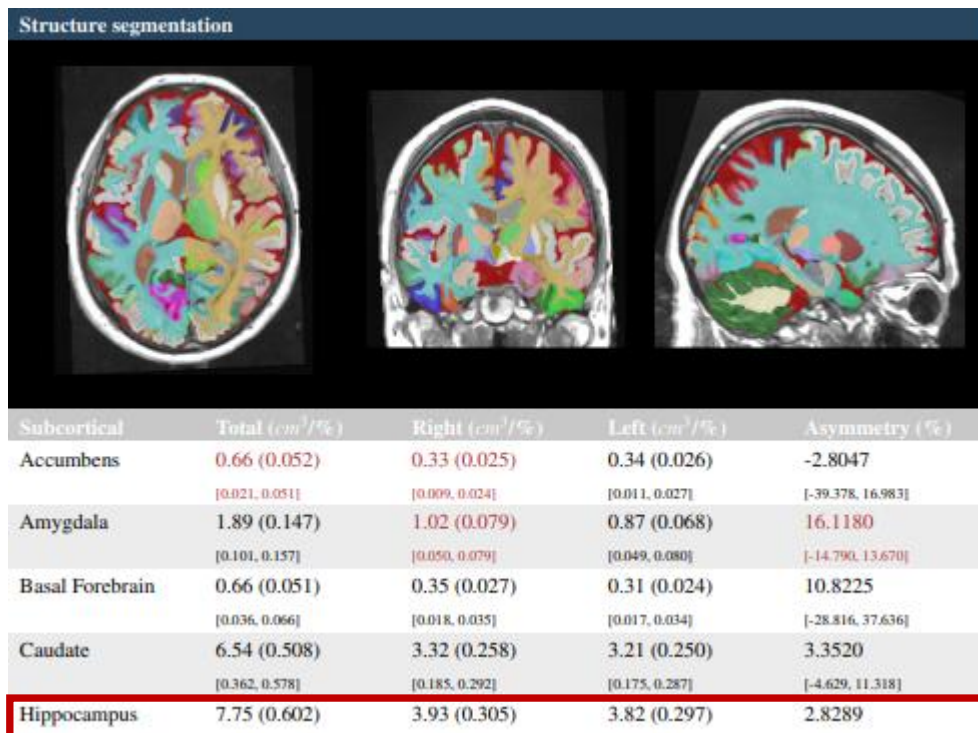
Şekil 3.1. Radyolojik görüntünün MRIcron programıyla “nifti” uzantısına dönüştürülmesi



Şekil 3.2. Vol2Brain uygulamasında beyaz cevher ve gri cevher örnek hacim ölçüm sonucu



Şekil 3.3. Vol2Brain uygulamasında entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula örnek hacim ölçüm sonucu



Şekil 3.4. Vol2Brain uygulamasında hippocampus örnek hacim ölçüm sonucu

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software - Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı ile analiz edildi. Hacim verilerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları cm^3 cinsinden değerlendirildi. Volumetrik ölçümlerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov ve diğer normal dağılıma uygunluk testleri ile değerlendirildi. Parametrik test değerlerini karşılayan bağımsız iki grup, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile, bağımlı gruplar ise bağımlı gruplarda iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ile analiz edildi. İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile analizlerde varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Parametrik test değerlerini karşılayan bağımlı ikiden fazla grup, tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans testi (tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi) ile analiz edildi. Küresellik varsayımı Mauchly Küresellik İstatistiği ile değerlendirildi. Küresellik varsayımının bozulduğu durumlarda Greenhouse-Geiser düzeltmeli p değerine göre değerlendirme yapıldı. Anlamlı farklılık çıktıında gruplar Benferroni yöntemi ile ikişerli karşılaştırıldı. Korelasyon ve regresyon testleri Pearson Correlation testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

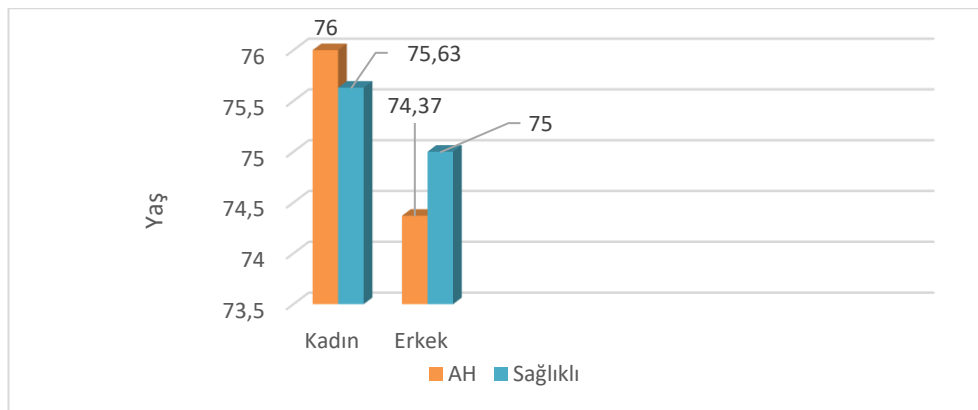
4. BULGULAR

Analize 60-96 yaş arasında 64 Alzheimer tanılı, 72 sağlıklı birey dahil edildi. Dahil edilen bireylerin en az bir yıl ara ile çekilmiş 2 ölçümü üzerinden analiz yapıldı. 15 AH'nin en az iki yıl ara ile çekilmiş üç ölçümü de ayrı olarak analiz edildi. 14 birey başlangıçta sağlıklı iken ikinci ölçümlerinde Alzheimer tanısı almış oldukları ve 1 tane sağlıklı bireyin de tek ölçümü olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Alzheimer tanılı bireylerin yaş ortalaması $75,10 \pm 6,73$ yıl, sağlıklı bireylerin yaş ortalaması $75,43 \pm 8,23$ yıldır. Alzheimer tanılı bireylerin %54,7'si (n=35) erkek, %45,3'ü (n=29) kadın, sağlıklı bireylerin %31,9'u (n=23) erkek, %68,1'i (n=49) kadındı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin cinsiyete göre yaş ortalaması tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. AH ve sağlıklı bireylerin yaşlarının aritmetik ortalamaları

		Alzheimer Tanılı Birey (n=64)	Sağlıklı Birey (n=72)	
		AO \pm SS	AO \pm SS	p değeri
Yaş	Kadın	76,00 \pm 6,30	75,63 \pm 8,74	0,83
	Erkek	74,37 \pm 7,07	75,00 \pm 7,18	0,74

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma



Şekil 4.1. Her iki grubun cinsiyete göre yaş ortalamalarının grafiği (AH: Alzheimer Hastalığı)

4.1. Alzheimer Tanılı Bireylerin ve Sağlıklı Bireylerin Beyin Bölgeleri Hacim Ortalamalarının Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen bireylerin beynin beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, temporal lob, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacimsel ölçümlerinin ortalaması gruplar arası karşılaştırıldı. Karşılaştırılan tüm beyin bölgelerinin hacimsel ortalamaları sağlıklı bireylerde AH'dan daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Verilere ait bilgiler tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. AH ve sağlıklı bireylerin beyin bölgeleri hacimlerinin aritmetik ortalamalarının karşılaştırılması

		AH Grup	Sağlıklı Grup	
		AO \pm SS	AO \pm SS	p Değeri
B. Cevher 1	Total	428,27 \pm 63,66	445,37 \pm 61,58	<u>0,001</u>
B. Cevher 2	Total	418,62 \pm 62,43	437,59 \pm 61,02	<u>0,001</u>
G. Cevher 1	Total	619,19 \pm 65,26	643,34 \pm 68,54	<u>0,038</u>
G. Cevher 2	Total	608,54 \pm 65,10	635,12 \pm 66,97	<u>0,021</u>
Hippocampus 1. Ölçüm	Total	6,74 \pm 1,33	7,64 \pm 1,03	<u>0,001</u>
	Sağ	3,42 \pm 0,76	3,90 \pm 0,53	<u>0,001</u>
	Sol	3,32 \pm 0,62	3,73 \pm 0,52	<u>0,001</u>
Hippocampus 2. Ölçüm	Total	6,50 \pm 1,39	7,49 \pm 1,05	<u>0,001</u>
	Sağ	3,31 \pm 0,79	3,83 \pm 0,55	<u>0,001</u>
	Sol	3,18 \pm 0,65	3,68 \pm 0,57	<u>0,001</u>
Temporal Lob 1. Ölçüm	Total	96,74 \pm 12,65	103,99 \pm 12,41	<u>0,001</u>
	Sağ	48,31 \pm 6,65	52,02 \pm 6,41	<u>0,001</u>
	Sol	48,41 \pm 6,52	51,96 \pm 6,10	<u>0,001</u>

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma, B.Cevher: Beyaz Cevher, G.Cevher: Gri Cevher, *Değerler cm^3 cinsinden verilmiştir.

Tablo 4.2. Devam

		AH Grup	Sağlıklı Grup	
		AO ± SS	AO ± SS	p Değeri
Temporal Lob 2. Ölçüm	Total	94,05 ± 13,20	102,47 ± 11,93	<u>0,001</u>
	Sağ	46,13 ± 8,67	51,27 ± 6,20	<u>0,001</u>
	Sol	47,09 ± 6,78	51,19 ± 5,87	<u>0,001</u>
Entorhinal Area 1. Ölçüm	Total	3,58 ± 0,76	4,13 ± 0,55	<u>0,001</u>
	Sağ	1,81 ± 0,42	2,07 ± 0,28	<u>0,001</u>
	Sol	1,75 ± 0,40	2,06 ± 0,36	<u>0,001</u>
Entorhinal Area 2. Ölçüm	Total	3,49 ± 0,81	4,08 ± 0,55	<u>0,001</u>
	Sağ	1,77 ± 0,44	2,04 ± 0,30	<u>0,001</u>
	Sol	1,71 ± 0,43	2,03 ± 0,36	<u>0,001</u>
Parahippocampal Gyrus 1. Ölçüm	Total	5,10 ± 0,89	5,72 ± 0,88	<u>0,001</u>
	Sağ	2,45 ± 0,47	2,78 ± 0,45	<u>0,001</u>
	Sol	2,65 ± 0,51	2,94 ± 0,48	<u>0,001</u>
Parahippocampal Gyrus 2. Ölçüm	Total	4,92 ± 0,93	5,63 ± 0,86	<u>0,001</u>
	Sağ	2,36 ± 0,50	2,74 ± 0,44	<u>0,001</u>
	Sol	2,54 ± 0,52	2,89 ± 0,47	<u>0,001</u>
Insula 1. Ölçüm	Total	26,83 ± 3,33	28,27 ± 3,54	<u>0,016</u>
	Sağ	13,18 ± 1,65	13,75 ± 1,61	<u>0,045</u>
	Sol	13,65 ± 1,75	14,31 ± 1,90	<u>0,039</u>

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma, *Değerler cm³ cinsinden verilmiştir.

Tablo 4.2. Devam

		AH Grup	Sağlıklı Grup	
		AO ± SS	AO ± SS	p Değeri
Insula 2. Ölçüm	Total	26,38 ± 3,27	27,68 ± 3,31	<u>0,024</u>
	Sağ	12,94 ± 1,62	13,55 ± 1,55	<u>0,027</u>
	Sol	13,43 ± 1,74	14,12 ± 1,83	<u>0,028</u>

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma, *Değerler cm³ cinsinden verilmiştir.

4.2. Grup İçi Cinsiyete Göre Hacimsel Karşılaştırma

Çalışmaya dahil edilen bireylerin beynin beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, temporal lob, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacimsel ölçümleri grup içinde cinsiyete göre karşılaştırıldı. AH grupta sağ entorhinal areanın her iki ölçümünde de cinsiyete göre istatistiksel bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Erkeklerin değerlendirmeye alınan beynin diğer bölgelerinde ölçülen hacim miktarlarının kadınlardan daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilere ait bilgiler tablo 4.3'te gösterildi.

Sağlıklı bireylerde ise entorhinal areanın tüm ölçümleri, parahippocampal gyrusun hem ilk hem ikinci ölçümlerinde total ve sağ lob hacimsel ölçümlerindeki cinsiyete göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sağlıklı bireylerde değerlendirilen beynin diğer bölgelerinde erkeklerin hacim miktarlarının kadınlardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilere ait bilgiler tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3. Grup içi ölçülen beyin hacimlerinin aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması

		AH Grup			Sağlıklı Grup		
		Kadın	Erkek	p	Kadın	Erkek	p
		AO ± SS	AO ± SS	Değeri	AO ± SS	AO ± SS	Değeri
B. Cevher 1	Total	407,31± 52,19	445,65 ±67,67	<u>0,015</u>	425,24±53,22	487,10±56,52	<u>0,001</u>
B. Cevher 2	Total	396,48±50,18	436,96±66,22	<u>0,009</u>	420,07±56,05	474,15±55,38	<u>0,001</u>
G. Cevher 1	Total	591,11.±51,17	642,45.±67,12	<u>0,001</u>	621,82±56,63	688,41±69,36	<u>0,001</u>
G. Cevher 2	Total	579,47±52,85	632,62±65,07	<u>0,001</u>	614,35±55,63	678,48±68,93	<u>0,001</u>
Hippocampus 1. Ölçüm	Total	6,28 ± 0,96	7,13 ± 1,48	<u>0,011</u>	7,41 ± 0,83	8,11 ± 1,23	<u>0,020</u>
	Sağ	3,19. ± 0,55	3,62. ± 0,85	<u>0,019</u>	3,79 ± 0,44	4,14 ± 0,62	<u>0,022</u>
	Sol	3,09 ± 0,45	3,50 ± 0,67	<u>0,005</u>	3,62 ± 0,41	3,97 ± 0,64	<u>0,024</u>
Hippocampus 2. Ölçüm	Total	5,95 ± 0,96	6,95 ± 1,54	<u>0,003</u>	7,28 ± 0,85	7,92 ± 1,29	<u>0,039</u>
	Sağ	3,04 ± 0,56	3,54 ± 0,88	<u>0,009</u>	3,72 ± 4,05	4,05 ± 0,67	<u>0,044</u>
	Sol	2,90 ± 0,44	3,41 ± 0,71	<u>0,001</u>	3,59 ± 0,50	3,87 ± 0,65	0,087
Temporal Lob 1. Ölçüm	Total	91,23 ± 8,43	101,31±13,81	<u>0,001</u>	100,29±10,71	111,91±12	<u>0,001</u>
	Sağ	45,23 ± 4,81	50,89 ± 6,92	<u>0,001</u>	50,03 ± 5,47	56,29 ± 6,12	<u>0,001</u>
	Sol	46 ± 4,16	50,41 ± 7,44	<u>0,004</u>	50,25 ± 5,32	55,61 ± 6,03	<u>0,001</u>
Temporal Lob 2. Ölçüm	Total	87,97 ± 8,71	99,09 ± 14,24	<u>0,001</u>	98,95 ± 10,56	109,81±11,47	<u>0,001</u>
	Sağ	43,56 ± 4,98	49,69 ± 7,32	<u>0,001</u>	49,34 ± 5,45	55,32 ± 5,80	<u>0,001</u>
	Sol	44,40 ± 4,31	49,31 ± 7,65	<u>0,002</u>	49,61 ± 5,23	54,49 ± 5,87	<u>0,001</u>

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma, B.Cevher: Beyaz Cevher, G.Cevher: Gri Cevher, *Değerler cm³ cinsinden verilmiştir.

Tablo 4.3. Devam

		AH Grup			Sağlıklı Grup		
		Kadın	Erkek	p	Kadın	Erkek	p
		AO ± SS	AO ± SS	Değeri	AO ± SS	AO ± SS	Değeri
Entorhinal Area 1.	Total	3,34 ± 0,58	3,78 ± 0,83	<u>0,022</u>	4,06 ± 0,53	4,27 ± 0,58	0,144
	Sağ	1,73 ± 0,34	1,88 ± 0,47	0,157	2,03 ± 0,25	2,16 ± 0,32	0,057
	Sol	1,61 ± 0,29	1,88 ± 0,45	<u>0,008</u>	2,03 ± 0,37	2,10 ± 0,34	0,454
Entorhinal Area 2.	Total	3,26 ± 0,63	3,69 ± 0,90	<u>0,035</u>	4,02 ± 0,54	4,21 ± 0,57	0,173
	Sağ	1,68 ± 0,34	1,85 ± 0,50	0,132	1,99 ± 0,29	2,13 ± 0,32	0,090
	Sol	1,57 ± 0,33	1,84 ± 0,47	<u>0,013</u>	2,01 ± 0,37	2,08 ± 0,33	0,442
Parahippocampal Gyrus 1. Ölçüm	Total	4,76 ± 0,77	5,38 ± 0,90	<u>0,005</u>	5,60 ± 0,81	5,99 ± 0,97	0,075
	Sağ	2,30 ± 0,42	2,57 ± 0,47	<u>0,020</u>	2,74 ± 0,43	2,88 ± 0,48	0,251
	Sol	2,46 ± 0,46	2,80 ± 0,50	<u>0,006</u>	2,85 ± 0,44	3,11 ± 0,52	<u>0,030</u>
Parahippocampal Gyrus 2. Ölçüm	Total	4,56 ± 0,77	5,23 ± 0,95	<u>0,004</u>	5,52 ± 0,81	5,88 ± 0,94	0,104
	Sağ	2,19 ± 0,42	2,50 ± 0,52	<u>0,012</u>	2,71 ± 0,43	2,81 ± 0,46	0,385
	Sol	2,33 ± 0,45	2,72 ± 0,51	<u>0,002</u>	2,80 ± 0,43	3,06 ± 0,51	<u>0,030</u>
Insula 1. Ölçüm	Total	25,44 ± 2054	27,98±3,50	<u>0,002</u>	27,28 ± 3,13	30,41 ± 3,41	<u>0,001</u>
	Sağ	12,53 ± 1,21	13,72±1,77	<u>0,003</u>	13,31 ± 1,47	14,70 ± 1,47	<u>0,001</u>
	Sol	12,91 ± 1,38	14,26±1,81	<u>0,002</u>	13,86 ± 1,79	15,28 ± 1,85	<u>0,003</u>
Insula 2. Ölçüm	Total	25 ± 2,48	27,52±3,44	<u>0,002</u>	26,77 ± 2,92	29,57 ± 3,34	<u>0,001</u>
	Sağ	12,29 ± 1,21	13,48±1,73	<u>0,003</u>	13,11 ± 1,37	14,47 ± 1,53	<u>0,001</u>
	Sol	12,71 ± 1,34	14,03±1,82	<u>0,002</u>	13,65 ± 1,64	15,10 ± 1,85	<u>0,001</u>

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma, *Değerler cm³ cinsinden verilmiştir.

4.3. Gruplar Arası Cinsiyete Göre Hacimsel Karşılaştırma

Çalışmaya dahil edilen bireylerin beyin beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, temporal lob, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacimsel ölçümleri gruplar arası cinsiyete göre sağ-sol lob ve total hacimleri karşılaştırıldı. Değerlendirilen tüm beyin bölgelerinde, sağlıklı erkeklerin hacimsel ölçümlerinin Alzheimer'lı erkeklerin hacimsel ölçümlerinden daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kadınlarda da belirlenen tüm beyin bölgelerinin ölçümleri sağlıklı grupta, Alzheimer'lı gruba göre daha yüksekti. Kadınların beyaz cevher hem birinci hem de ikinci ölçümlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Diğer tüm beyin bölgelerinde sağlıklı kadınların hacimsel ölçümlerinin, Alzheimer'lı kadınların hacimsel ölçümlerinden daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilere ait bilgiler tablo 4.4'te gösterildi.

Tablo 4.4. Gruplar arası ölçülen beyin hacimlerinin aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması

		Erkek			Kadın		
		AO \pm SS (cm ³)			AO \pm SS (cm ³)		
		AH Grup	Sağlıklı Grup	p Değeri	AH Grup	Sağlıklı Grup	p Değeri
		n=35	n=23		n=29	n=49	
B.	Total	445,65 \pm 67,67	487,10 \pm 56,52	<u>0,018</u>	407,31 \pm 52,19	425,24 \pm 53,22	0,152
	Cevher 1						
B.	Total	436,96 \pm 66,22	474,15 \pm 55,38	<u>0,030</u>	396,48 \pm 50,18	420,07 \pm 56,05	0,067
	Cevher 2						
G.	Total	642,45 \pm 67,12	688,41 \pm 69,36	<u>0,015</u>	591,11 \pm 51,17	621,82 \pm 56,63	<u>0,019</u>
	Cevher 1						
G.	Total	632,62 \pm 65,07	678,48 \pm 68,93	<u>0,013</u>	579,47 \pm 52,85	614,35 \pm 55,63	<u>0,008</u>
	Cevher 2						

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma, B.Cevher: Beyaz Cevher, G.Cevher: Gri Cevher

Tablo 4.4. Devam

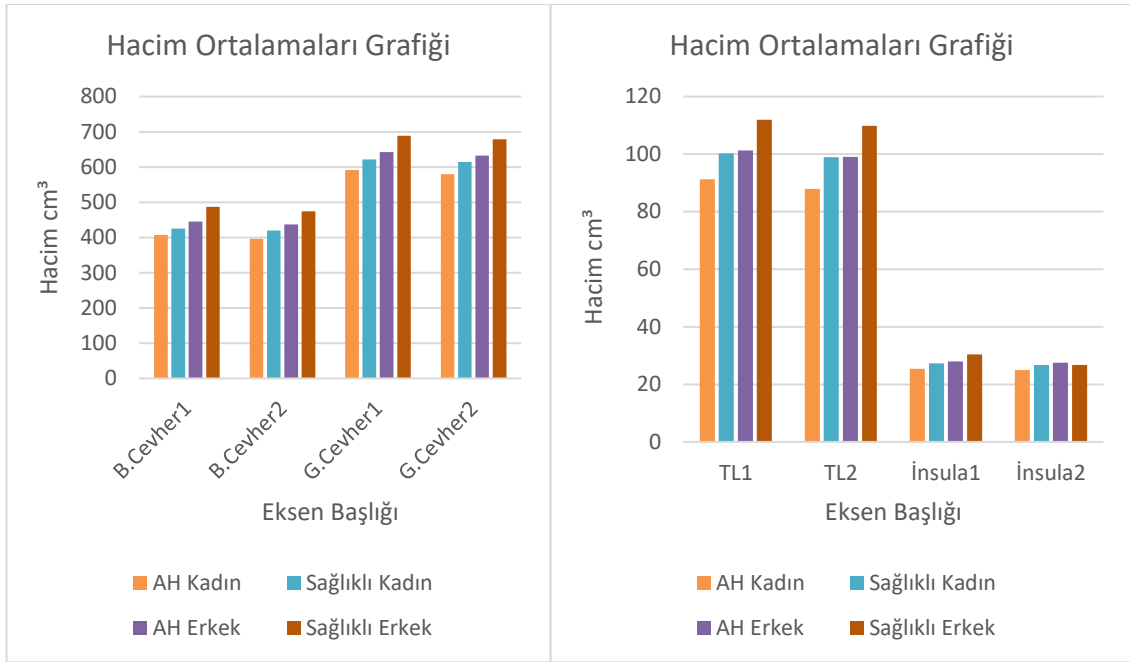
		Erkek			Kadın		
		AO ± SS (cm ³)			AO ± SS (cm ³)		
		AH Grup	Sağlıklı Grup	p Değeri	AH Grup	Sağlıklı Grup	p Değeri
		n=35	n=23		n=29	n=49	
Hippocampus 1.	Total	7,13 ± 1,48	8,11 ± 1,23	<u>0,011</u>	6,28 ± 0,96	7,41 ± 0,83	<u>0,001</u>
	Sağ Ölçüm	3,62 ± 0,85	4,14 ± 0,62	<u>0,015</u>	3,19 ± 0,55	3,79 ± 0,44	<u>0,001</u>
	Sol Ölçüm	3,50 ± 0,67	3,97 ± 0,64	<u>0,012</u>	3,09 ± 0,45	3,62 ± 0,41	<u>0,001</u>
Hippocampus 2.	Total	6,95 ± 1,54	7,92 ± 1,29	<u>0,016</u>	5,95 ± 0,96	7,28 ± 0,85	<u>0,001</u>
	Sağ Ölçüm	3,54 ± 0,88	4,05 ± 0,67	<u>0,023</u>	3,04 ± 0,56	3,72 ± 0,45	<u>0,001</u>
	Sol Ölçüm	3,41 ± 0,71	3,87 ± 0,65	<u>0,016</u>	2,90 ± 0,44	3,59 ± 0,50	<u>0,001</u>
Temporal Lob 1.	Total	101,31±13,81	111,91±12	<u>0,004</u>	91,23 ± 8,43	100,29 ± 10,71	<u>0,001</u>
	Sağ Ölçüm	50,89 ± 6,92	56,29 ± 6,12	<u>0,004</u>	45,23 ± 4,81	49,98 ± 5,52	<u>0,001</u>
	Sol Ölçüm	50,41 ± 7,44	55,61 ± 6,03	<u>0,007</u>	46 ± 4,16	50,22 ± 5,37	<u>0,001</u>
Temporal Lob 2.	Total	99,09±14,24	109,81±11,47	<u>0,004</u>	87,97 ± 8,71	98,95 ± 10,56	<u>0,001</u>
	Sağ Ölçüm	48,26 ± 10,41	55,32 ± 5,80	<u>0,005</u>	43,56 ± 4,98	49,34 ± 5,45	<u>0,001</u>
	Sol Ölçüm	49,31 ± 7,65	54,49 ± 5,87	<u>0,008</u>	44,40 ± 4,31	49,61 ± 5,23	<u>0,001</u>
Entorhinal Area	Total	3,78 ± 0,83	4,27 ± 0,58	<u>0,018</u>	3,34 ± 0,58	4,06 ± 0,53	<u>0,001</u>
	Sağ 1. Ölçüm	1,88 ± 0,47	2,16 ± 0,32	<u>0,016</u>	1,73 ± 0,34	2,03 ± 0,25	<u>0,001</u>
	Sol 1. Ölçüm	1,88 ± 0,45	2,10 ± 0,34	<u>0,046</u>	1,61 ± 0,29	2,03 ± 0,37	<u>0,001</u>
Entorhinal Area	Total	3,69 ± 0,90	4,21 ± 0,57	<u>0,009</u>	3,26 ± 0,63	4,02 ± 0,54	<u>0,001</u>
	Sağ 2. Ölçüm	1,85 ± 0,50	2,13 ± 0,32	<u>0,013</u>	1,68 ± 0,34	1,99 ± 0,29	<u>0,001</u>
	Sol 2. Ölçüm	1,84 ± 0,47	2,08 ± 0,33	<u>0,037</u>	1,57 ± 0,33	2,01 ± 0,37	<u>0,001</u>

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma

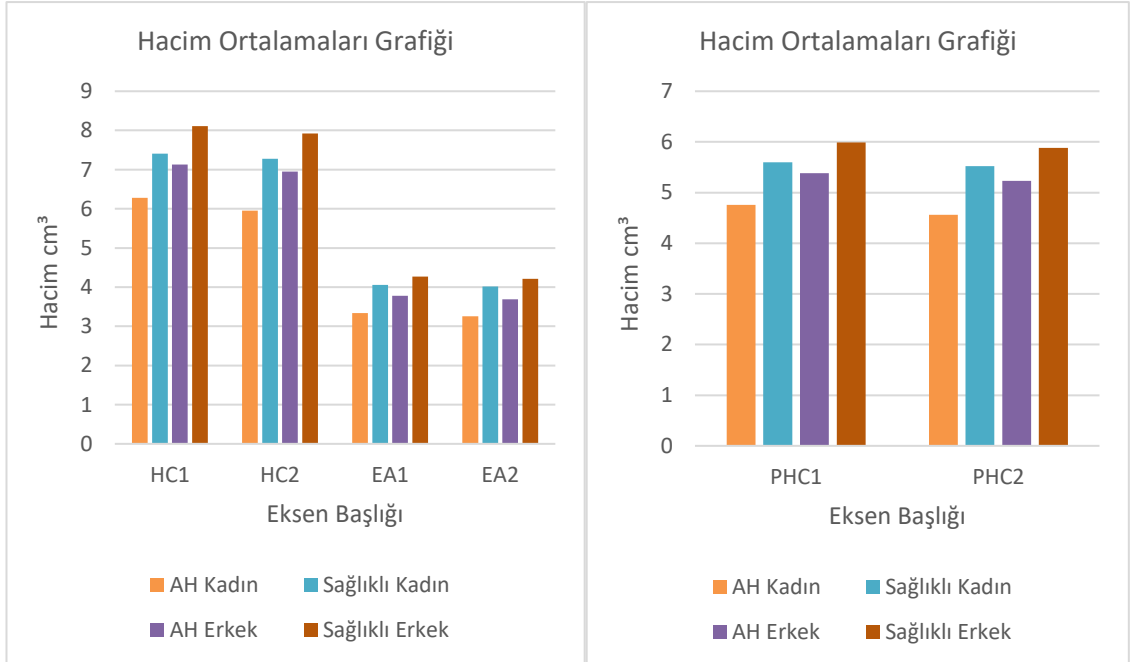
Tablo 4.4. Devam

		Erkek			Kadın		
		AO ± SS (cm ³)			AO ± SS (cm ³)		
		AH Grup	Sağlıklı Grup	p Değeri	AH Grup	Sağlıklı Grup	p Değeri
		n=35	n=23		n=29	n=49	
Parahippocampal Gyrus 1. Ölçüm	Total	5,38 ± 0,90	5,99 ± 0,97	<u>0,018</u>	4,76 ± 0,77	5,60 ± 0,81	<u>0,001</u>
	Sağ	2,57 ± 0,47	2,88 ± 0,48	<u>0,024</u>	2,30 ± 0,42	2,74 ± 0,43	<u>0,001</u>
	Sol	2,80 ± 0,50	3,11 ± 0,52	<u>0,026</u>	2,46 ± 0,46	2,85 ± 0,44	<u>0,001</u>
Parahippocampal Gyrus 2. Ölçüm	Total	5,23 ± 0,95	5,88 ± 0,94	<u>0,014</u>	4,56 ± 0,77	5,52 ± 0,81	<u>0,001</u>
	Sağ	2,50 ± 0,52	2,81 ± 0,46	<u>0,027</u>	2,19 ± 0,42	2,71 ± 0,43	<u>0,001</u>
	Sol	2,72 ± 0,51	3,06 ± 0,51	<u>0,016</u>	2,33 ± 0,45	2,80 ± 0,43	<u>0,001</u>
Insula 1. Ölçüm	Total	27,98 ± 3,50	30,41 ± 3,41	<u>0,012</u>	25,44 ± 2,54	27,28 ± 3,13	<u>0,009</u>
	Sağ	13,72 ± 1,77	14,70 ± 1,47	<u>0,033</u>	12,53 ± 1,21	13,31 ± 1,47	<u>0,018</u>
	Sol	14,26 ± 1,81	15,28 ± 1,85	<u>0,043</u>	12,91 ± 1,38	13,86 ± 1,74	<u>0,015</u>
Insula 2. Ölçüm	Total	27,52 ± 3,44	29,57 ± 3,34	<u>0,029</u>	25 ± 2,48	26,77 ± 2,92	<u>0,008</u>
	Sağ	13,48 ± 1,73	14,47 ± 1,53	<u>0,031</u>	12,29 ± 1,21	13,11 ± 1,37	<u>0,009</u>
	Sol	14,03 ± 1,82	15,10 ± 1,85	<u>0,035</u>	12,71 ± 1,34	13,65 ± 1,64	<u>0,011</u>

Bağımsız gruplarda t testi, AO: aritmetik ortalama, n: birey sayısı, SS: standart sapma



Şekil 4.2. Cinsiyete göre AH ve sağlıklı bireylerin beyin bölgeleri hacimlerinin aritmetik ortalamalarının grafiği (B.Cevher: Beyaz Cevher, G.Cevher: Gri Cevher, TL: Temporal Lob)



Şekil 4.2. Devam (HC: Hippocampus, EA: Entorhinal Area, PHC: Parahippocampal Gyrus)

4.4. Alzheimer Tanılı Bireylerin Longitudinal Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

AH'nin beyin beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, temporal lob, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin ilk ölçümleri, en az bir yıl sonra yapılan ikinci ölçümleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Her iki cinsiyette de sağ ve sol entorhinal areanın ikinci ölçülen hacimlerinin ilk ölçüme göre daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Karşılaştırılan diğer beyin bölümlerinin her iki cinsiyette de ilk ölçümlerine göre ikinci ölçümlerindeki hacimsel azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Verilere ait bilgiler tablo 4.5'te gösterildi.

Tablo 4.5. AH'li bireylerin birer yıl arayla yapılan iki longitudinal hacim ölçümünün aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması

		Erkek (cm ³)			Kadın(cm ³)		
		AO ± SS			AO ± SS		
		Ölçüm 1	Ölçüm 2	p	Ölçüm 1	Ölçüm 2	p
		Değeri			Değeri		
Beyaz Cevher	Total	445,65±67,67	436,96±66,22	<u>0,012</u>	407,31±52,19	396,48±50,18	<u>0,001</u>
Gri Cevher	Total	642,45±67,12	632,62±65,07	<u>0,001</u>	591,11±51,17	579,47±52,85	<u>0,001</u>
Hippocampus	Total	7,13 ± 1,48	6,95 ± 1,54	<u>0,001</u>	6,28 ± 0,96	5,95 ± 0,96	<u>0,001</u>
	Sağ	3,62 ± 0,85	3,54 ± 0,88	<u>0,002</u>	3,19 ± 0,55	3,04 ± 0,56	<u>0,001</u>
	Sol	3,50 ± 0,67	3,41 ± 0,71	<u>0,001</u>	3,09 ± 0,45	2,90 ± 0,44	<u>0,001</u>
Temporal Lob	Total	101,31±13,81	99,09±14,24	<u>0,001</u>	91,23 ± 8,43	87,97 ± 8,71	<u>0,001</u>
	Sağ	50,89 ± 6,92	48,26± 10,41	0,064	45,23 ± 4,81	43,56 ± 4,98	<u>0,001</u>
	Sol	50,41 ± 7,44	49,31 ± 7,65	<u>0,001</u>	46 ± 4,16	44,40 ± 4,31	<u>0,001</u>

Bağımlı gruplarda t testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, * $p<0,05$ gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, B.Cevher: Beyaz Cevher, G.Cevher: Gri Cevher

Tablo 4.5. Devam

		Erkek (cm ³)			Kadın(cm ³)		
		AO ± SS			AO ± SS		
		Ölçüm 1	Ölçüm 2	p Değeri	Ölçüm 1	Ölçüm 2	p Değeri
Entorhinal Area	Total	3,78 ± 0,83	3,69 ± 0,90	<u>0,046</u>	3,34 ± 0,58	3,26 ± 0,63	<u>0,038</u>
	Sağ	1,88 ± 0,47	1,85 ± 0,50	0,358	1,73 ± 0,34	1,68 ± 0,34	0,056
	Sol	1,88 ± 0,45	1,84 ± 0,47	0,058	1,61 ± 0,29	1,57 ± 0,33	0,068
Parahippocampal Gyrus	Total	5,38 ± 0,90	5,23 ± 0,95	<u>0,001</u>	4,76 ± 0,77	4,56 ± 0,77	<u>0,001</u>
	Sağ	2,57 ± 0,47	2,50 ± 0,52	<u>0,013</u>	2,30 ± 0,42	2,19 ± 0,42	<u>0,001</u>
	Sol	2,80 ± 0,50	2,72 ± 0,51	<u>0,001</u>	2,46 ± 0,46	2,33 ± 0,45	<u>0,001</u>
Insula	Total	27,98 ± 3,50	27,52 ± 3,44	<u>0,015</u>	25,44 ± 2,54	25 ± 2,48	<u>0,008</u>
	Sağ	13,72 ± 1,77	13,48 ± 1,73	<u>0,009</u>	12,53 ± 1,21	12,29±1,21	<u>0,006</u>
	Sol	14,26 ± 1,81	14,03 ± 1,82	<u>0,026</u>	12,91 ± 1,38	12,71±1,34	<u>0,018</u>

Bağımlı gruplarda t testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, *p<0,05 gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, B.Cevher: Beyaz Cevher, G.Cevher: Gri Cevher

4.5. Sağlıklı Bireylerin Longitudinal Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Sağlıklı bireylerin beyin beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, temporal lob, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin ilk ölçümleri, en az bir yıl sonra yapılan ikinci ölçümleri ile cinsiyete göre karşılaştırıldı. Her iki cinsiyette de entorhinal area total, sağ ve sol loblarının, erkeklerin sağ parahippocampal gyrusunun, insulanın total ve sol loblarının ikinci ölçülen hacimlerinin ilk ölçüme göre daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Karşılaştırılan diğer beyin bölümlerinin her iki cinsiyette de ilk ölçümlerine göre ikinci ölçümlerindeki hacimsel azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Verilere ait bilgiler tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.6. Sağlıklı bireylerin birer yıl arayla yapılan iki longitudinal hacim ölçümünün aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması

		Erkek			Kadın		
		AO ± SS (cm ³)			AO ± SS (cm ³)		
		Ölçüm 1	Ölçüm 2	p	Ölçüm 1	Ölçüm 2	p
B. Cevher	Total	487,10±56,52	474,15±55,38	<u>0,04</u>	425,24±53,22	420,07±56,05	<u>0,016</u>
G. Cevher	Total	688,41±69,36	678,48±68,93	<u>0,001</u>	621,74±57,23	614,35±55,63	<u>0,001</u>
Hippocampus	Total	8,11 ± 1,23	7,92 ± 1,29	<u>0,001</u>	7,41 ± 0,83	7,28 ± 0,85	<u>0,001</u>
	Sağ	4,14 ± 0,62	4,05 ± 0,67	<u>0,001</u>	3,79 ± 0,44	3,72 ± 0,45	<u>0,001</u>
	Sol	3,97 ± 0,64	3,87 ± 0,65	<u>0,001</u>	3,62 ± 0,41	3,59 ± 0,50	0,573
Temporal Lob	Total	111,91±12	109,81±11,47	<u>0,001</u>	100,29 ± 10,71	98,95± 10,56	<u>0,001</u>
	Sağ	56,29 ± 6,12	55,32 ± 5,80	<u>0,008</u>	50,03 ± 5,32	49,34 ± 5,45	<u>0,001</u>
	Sol	55,61 ± 6,03	54,49 ± 5,87	<u>0,001</u>	50,25 ± 5,32	49,61 ± 5,23	<u>0,001</u>
Entorhinal Area	Total	4,27 ± 0,58	4,21 ± 0,57	0,309	4,06 ± 0,53	4,02 ± 0,54	0,168
	Sağ	2,16 ± 0,32	2,13 ± 0,32	0,264	2,03 ± 0,25	1,99 ± 0,29	0,154
	Sol	2,10 ± 0,34	2,08 ± 0,33	0,498	2,03 ± 0,37	2,01 ± 0,37	0,200
Parahippocampal Gyrus	Total	5,99 ± 0,97	5,88 ± 0,94	<u>0,025</u>	5,60 ± 0,81	5,52 ± 0,81	<u>0,002</u>
	Sağ	2,88 ± 0,48	2,81 ± 0,46	0,055	2,74 ± 0,43	2,71 ± 0,43	<u>0,049</u>
	Sol	3,11 ± 0,52	3,06 ± 0,51	<u>0,028</u>	2,85 ± 0,44	2,80 ± 0,43	<u>0,001</u>
Insula	Total	30,41 ± 3,41	29,57±3,34	0,110	27,25 ± 3,13	26,77 ± 2,92	<u>0,002</u>
	Sağ	14,70 ± 1,47	14,47±1,53	<u>0,039</u>	13,29 ± 1,47	13,11 ± 1,37	<u>0,003</u>
	Sol	15,28 ± 1,85	15,10±1,85	0,087	13,85 ± 1,74	13,65 ± 1,64	<u>0,003</u>

Bağımlı gruplarda t testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, p<0,05 gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart Sapma, B.Cevher: Beyaz Cevher, G.Cevher: Gri Cevher

4.6. Alzheimer Tanılı Bireylerin Ortalama İki Yıl Arayla Ölçülen Üç Hacimsel Değerin Birbiri ile Karşılaştırılması

Toplam 15 AH'nin beynin beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, temporal lob, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin ortalama iki yıl ara ile ölçülen üç farklı ortalama hacimsel değerleri karşılaştırıldı.

Beyaz cevherin ilk ölçülen total hacminin, ikinci ölçülen total hacminden büyük olması; beyaz cevherin ilk ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Beyaz cevherin ikinci ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Gri cevherin ilk ölçülen total hacminin ikinci ölçülen total hacminden büyük olması; gri cevherin ilk ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gri cevherin ikinci ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hippocampusun ilk ölçülen total hacminin ikinci ölçülen total hacminden büyük olması; hippocampusun ilk ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacminden büyük olması; hippocampusun ikinci ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sağ hippocampusun ilk ölçülen hacminin ikinci ölçülen hacminden büyük olması; sağ hippocampusun ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacminden büyük olması; sağ hippocampusun ikinci ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sol hippocampusun ilk ölçülen hacminin ikinci ölçülen hacminden büyük olması; sol hippocampusun ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacminden büyük olması; sol hippocampusun ikinci ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Temporal lobun ilk ölçülen total hacminin ikinci ölçülen total hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Temporal lobun ilk ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacminden büyük olması; ikinci ölçülen total hacminin

üçüncü ölçülen total hacminden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sağ temporal lobun ilk ölçülen hacminin ikinci ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sağ temporal lobun ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sağ temporal lobun ikinci ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sol temporal lobun ilk ölçülen hacminin ikinci ölçülen hacimden büyük olması; sol temporal lobun ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sağ temporal lobun ikinci ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Entorhinal areanın ilk ölçülen total hacminin ikinci ölçülen total hacimden büyük olması; entorhinal areanın ilk ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Entorhinal areanın ikinci ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sağ entorhinal areanın hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sol entorhinal areanın ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Parahippocampal gyirusun ilk ölçülen total hacminin ikinci ölçülen total hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Parahippocampal gyirusun ilk ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacimden büyük olması; parahippocampal gyirusun ikinci ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sağ parahippocampal gyirusun ilk ölçülen hacminin ikinci ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sağ parahippocampal gyirusun ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması; sağ parahippocampal gyirusun ikinci ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sol parahippocampal gyrusun ilk ölçülen hacminin ikinci ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sol parahippocampal gyrusun ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması; sol parahippocampal gyrusun ikinci ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Insulanın ilk ölçülen total hacminin üçüncü ölçülen total hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer ölçümler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sağ insulanın ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer ölçümler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sol insulanın ilk ölçülen hacminin ikinci ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sol insulanın ilk ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması; sol insulanın ikinci ölçülen hacminin üçüncü ölçülen hacimden büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Verilere ait bilgiler tablo 4.7’de, grafiği şekil 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.7. AH’li bireylerin ortalama iki yıl arayla yapılan üç longitudinal hacim ölçümünün aritmetik ortalamasının karşılaştırılması

AH Grup (n=15)					
	Yaş	Hacim	p değeri	p değeri	p değeri
	AO ± SS	AO ± SS	1.ve 2. Ölçümlerin karşılaştırılması	1.ve3. Ölçümlerin karşılaştırılması	2.ve3. Ölçümlerin karşılaştırılması
B. Cevher Toplam	74,60 ± 6,03	1	428,284 ± 68,85		
	76,46 ± 6,23	2	416,04 ± 68,52	<u>0,001</u>	<u>0,003</u>
	78,53 ± 6,69	3	409,70 ± 62,31		0,199

Tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

Tablo 4.7. Devam

		AH Grup (n=15)					
	Yaş	AO ± SS	Hacim	AO ± SS	p değeri	p değeri	p değeri
					1.ve 2. Ölçümlerin karşılaştırılması	1.ve3. Ölçümlerin karşılaştırılması	2.ve3. Ölçümlerin karşılaştırılması
G. Cevher	74,60 ± 6,03	1	616,64 ± 64,60				
	76,46 ± 6,23	2	606,62 ± 68,53	<u>0,030</u>	<u>0,015</u>	0,339	
	78,53 ± 6,69	3	599,61 ± 63,20				
Hippocampus	74,60 ± 6,03	1	6,98 ± 1,30				
	76,46 ± 6,23	2	6,77 ± 1,39	<u>0,013</u>	<u>0,001</u>	<u>0,009</u>	
	78,53 ± 6,69	3	6,57 ± 1,32				
Hippocampus Sağ	74,60 ± 6,03	1	3,57 ± 0,71				
	76,46 ± 6,23	2	3,42 ± 0,78	<u>0,031</u>	<u>0,001</u>	<u>0,040</u>	
	78,53 ± 6,69	3	3,32 ± 0,74				
Hippocampus Sol	74,60 ± 6,03	1	3,45 ± 0,63				
	76,46 ± 6,23	2	3,35 ± 0,67	<u>0,021</u>	<u>0,002</u>	<u>0,008</u>	
	78,53 ± 6,69	3	3,25 ± 0,64				
Temporal Lob	74,60 ± 6,03	1	97,80 ± 11,12				
	76,46 ± 6,23	2	95,50 ± 11,55	<u>0,021</u>	0,357	0,593	
	78,53 ± 6,69	3	86,76 ± 23,16				
Temporal Lob Sağ	74,60 ± 6,03	1	48,95 ± 5,73				
	76,46 ± 6,23	2	44,31 ± 12,11	0,476	<u>0,011</u>	0,340	
	78,53 ± 6,69	3	42,63 ± 5,79				

Tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

Tablo 4.7. Devam

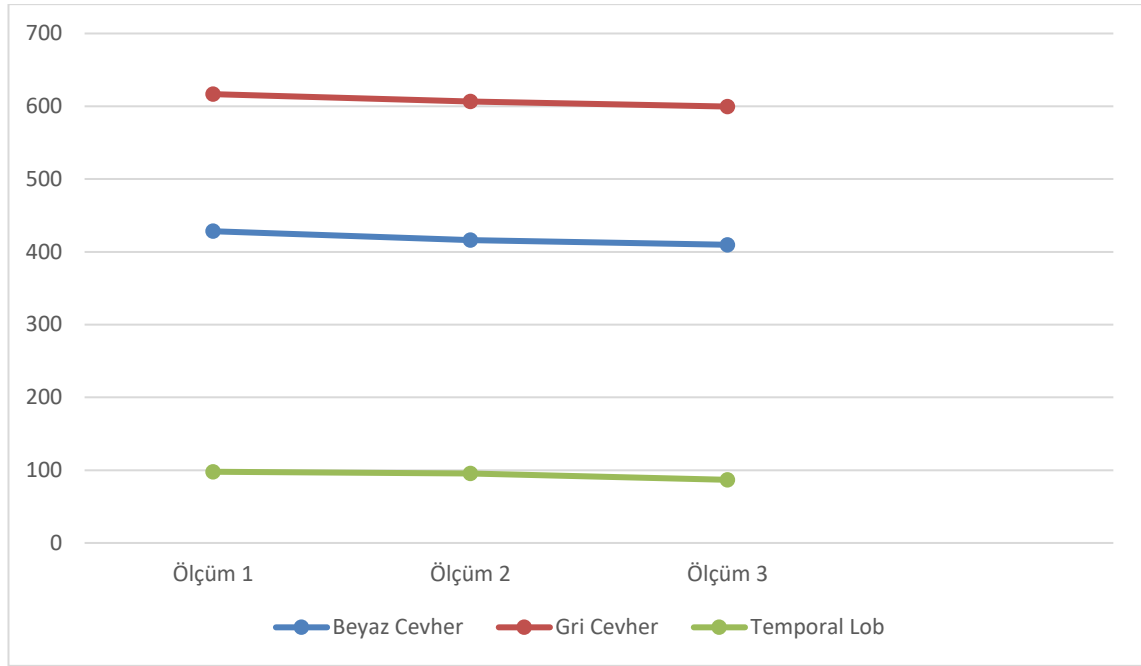
		AH Grup (n=15)						
		Yaş		Hacim		p değeri	p değeri	p değeri
		AO ± SS		AO ± SS		1.ve 2.	1.ve3.	2.ve3.
						Ölçümlerin	Ölçümlerin	Ölçümlerin
						karşılaştırılması	karşılaştırılması	karşılaştırılması
Temporal Lob	Sol	74,60 ± 6,03	1	48,84 ± 6,10				
		76,46 ± 6,23	2	47,65 ± 6,71		<u>0,025</u>	<u>0,003</u>	0,442
		78,53 ± 6,69	3	46,79 ± 6,05				
Entorhinal Area	Toplam	74,60 ± 6,03	1	3,78 ± 0,85				
		76,46 ± 6,23	2	3,60 ± 0,85		<u>0,001</u>	<u>0,001</u>	0,494
		78,53 ± 6,69	3	3,53 ± 0,92				
Entorhinal Area	Sağ	74,60 ± 6,03	1	1,89 ± 0,46				
		76,46 ± 6,23	2	1,82 ± 0,41		0,590	0,542	1
		78,53 ± 6,69	3	1,81 ± 0,45				
Entorhinal Area	Sol	74,60 ± 6,03	1	1,85 ± 0,48				
		76,46 ± 6,23	2	1,78 ± 0,48		0,062	<u>0,003</u>	0,074
		78,53 ± 6,69	3	1,71 ± 0,49				
Parahippocampal Gyrus	Toplam	74,60 ± 6,03	1	5,23 ± 0,84				
		76,46 ± 6,23	2	5,14 ± 0,94		0,298	<u>0,001</u>	<u>0,009</u>
		78,53 ± 6,69	3	4,89 ± 0,89				
Parahippocampal Gyrus	Sağ	74,60 ± 6,03	1	2,57 ± 0,48				
		76,46 ± 6,23	2	2,53 ± 0,57		0,827	<u>0,003</u>	<u>0,023</u>
		78,53 ± 6,69	3	2,40 ± 0,53				

Tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

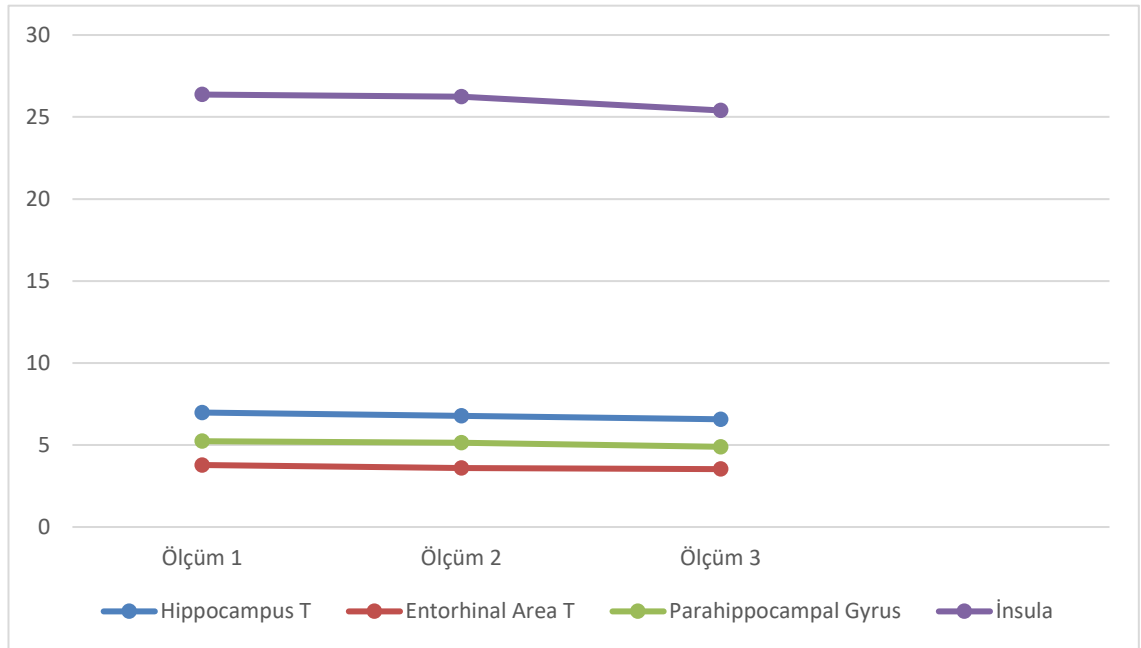
Tablo 4.7. Devam

		AH Grup (n=15)				
		Yaş	Hacim	p değeri	p değeri	p değeri
		AO ± SS	AO ± SS	1.ve 2.	1.ve3.	2.ve3.
				Ölçümlerin	Ölçümlerin	Ölçümlerin
				karşılaştırılması	karşılaştırılması	karşılaştırılması
Parahippocampal Gyrus Sol		74,60 ± 6,03	1	2,66 ± 0,44	0,364	<u>0,001</u>
		76,46 ± 6,23	2	2,61 ± 0,46		
		78,53 ± 6,69	3	2,49 ± 0,44		
Insula Toplam		74,60 ± 6,03	1	26,37 ± 3,24	1	<u>0,017</u>
		76,46 ± 6,23	2	26,24 ± 3,41		
		78,53 ± 6,69	3	25,40 ± 2,89		
Insula Sağ		74,60 ± 6,03	1	12,88 ± 1,53	1	<u>0,046</u>
		76,46 ± 6,23	2	12,78 ± 1,63		
		78,53 ± 6,69	3	12,45 ± 1,47		
Insula Sol		74,60 ± 6,03	1	13,48 ± 1,78	1	<u>0,009</u>
		76,46 ± 6,23	2	13,45 ± 1,88		
		78,53 ± 6,69	3	12,94 ± 1,52		

Tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma



Şekil 4.2. AH'nin üç ölçümde beyin bölgeleri hacimsel azalmasının grafikte gösterimi



Şekil 4.2. Devam

4.7. Alzheimer Hastaları ve Sağlıklı Bireylerin En Az İki Yıl Ara ile Değerlendirilen Birinci ve İkinci Mini Mental Test Skorlarının Grup İçi Karşılaştırılması

Kadın AH'nin ikinci ölçülen MMTS'sinin ($23,86 \pm 4,02$) ilk ölçülen MMTS'den ($25,37 \pm 3,12$) daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). AH erkeklerin ikinci ölçülen MMTS'sinin ilk ölçülen MMTS'den daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Verilere ait bilgiler tablo 4.8'de gösterildi.

Tablo 4.8. MMTS'nin iki farklı zamandaki ölçümünün aritmetik ortalamasının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek			Kadın		
	MMTS 1	MMTS 2	p Değeri	MMTS 1	MMTS 2	p Değeri
	AO \pm SS	AO \pm SS		AO \pm SS	AO \pm SS	
AH	$25,34 \pm 3,49$	$24,57 \pm 4,65$	0,124	$25,37 \pm 3,12$	$23,86 \pm 4,02$	<u>0,014</u>
Sağlıklı Birey	$28,86 \pm 1,09$	$29,04 \pm 1,02$	0,539	$29,35 \pm 0,66$	$29,14 \pm 0,96$	0,133

Bağımlı gruplarda t testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

4.8. Alzheimer Hastaları ve Sağlıklı Bireylerin En Az İki Yıl Ara ile Değerlendirilen Birinci ve İkinci Mini Mental Test Skorlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Sağlıklı bireylerin hem ilk ölçülen hem ikinci ölçülen MMTS'leri AH'lerin MMTS'lerinden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Verilere ait bilgiler tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9. MMTS'nin iki farklı zamandaki ölçümünün aritmetik ortalamasının gruplar arası karşılaştırılması

AH		Sağlıklı Birey		AH		Sağlıklı Birey	
MMTS 1	MMTS 1	p Değeri	MMTS 2	MMTS 2	p Değeri		
AO ± SS	AO ± SS		AO ± SS	AO ± SS			
25,34 ± 3,49	29,19 ± 0,85	<u>0,001</u>	24,25 ± 4,36	29,11 ± 0,97	<u>0,001</u>		

Bağımsız gruplarda t testi, p değeri: istatistiksel anlamlılık, AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

4.9. Alzheimer Hastalarının Beynin Hacimsel Ölçümleri ile Mini Mental Test Skorları ve Klinik Demans Derecesi Arasındaki İlişkisi

AH'li bireylerin, beynin beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, temporal lob, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacimsel ölçümleri ile mini mental test skorları ve klinik demans derecesi arasındaki ilişkiye bakıldı. Buna göre;

1. Beyaz cevher hacim ortalaması ile MMTS ve CDR arasında korelasyon bulunmadı ($p > 0,005$).
2. Gri cevherin hacim ortalaması ile MMTS arasında pozitif yönlü, zayıf, anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,05$, $r = 0,306$). Gri cevher hacim ortalaması ile CDR arasında korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$).
3. Hippocampusün hacim ortalaması ile MMTS arasında pozitif yönlü, zayıf, anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,05$, $r = 0,356$). Hippocampusün hacim ortalaması ile CDR arasında negatif yönlü, zayıf, anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,05$, $r = -0,259$).
4. Temporal lob hacim ortalaması ile MMTS arasında pozitif yönlü, orta düzey, anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,05$, $r = 0,465$). Temporal lob hacim ortalaması ile CDR arasında negatif yönlü, zayıf düzey, anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,05$, $r = -0,296$).
5. Entorhinal area hacim ortalaması ile MMTS arasında orta düzey, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,05$, $r = 0,486$). Entorhinal area hacim ortalaması ile CDR arasında negatif yönlü, zayıf düzey, anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,05$, $r = -0,316$).

6. Parahippocampal gyrusun hacim ortalaması ile MMTS ikinci ölçümü arasında pozitif yönlü, orta düzey, anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$, $r=0,571$). Parahippocampal gyrusun hacim ortalaması ile CDR arasında orta düzey, negatif yönlü, anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$, $r=-0,624$).
7. Insula hacim ortalaması ile MMTS arasında zayıf, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişkisi vardır ($p<0,05$, $r=0,272$). Insula hacim ortalaması ile CDR arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Tüm verilere ait bilgiler tablo 4.9’da gösterildi.

Tablo 4.10. AH’nin longitudinal beyin hacimsel ölçümleri ile MMTS ve CDR arasındaki ilişkisi

	MMTS1	MMTS2	CDR1	CDR2
Beyaz Cevher1	$r=0,029$ $p=0,819$	$r=0,155$ $p=0,220$	$r=-0,190$ $p=0,132$	$r=-0,061$ $p=0,630$
Beyaz Cevher2	$r=-0,001$ $p=0,994$	$r=0,123$ $p=0,334$	$r=0,171$ $p=0,176$	$r=-0,052$ $p=0,683$
Gri Cevher1	$r=0,215$ $p=0,087$	<u>$r=0,296$</u> <u>$p=0,018$</u>	$r=0,069$ $p=0,588$	$r=-0,206$ $p=0,103$
Gri Cevher2	$r=0,189$ $p=0,134$	<u>$r=0,306$</u> <u>$p=0,014$</u>	$r=-0,110$ $p=0,385$	$r=-0,209$ $p=0,098$
Hippocampus 1	$r=0,201$ $p=0,112$	<u>$r=0,356$</u> <u>$p=0,004$</u>	$r=0,070$ $p=0,582$	<u>$r=-0,259$</u> <u>$p=0,039$</u>
Hippocampus 2	$r=0,153$ $p=0,229$	<u>$r=0,331$</u> <u>$p=0,007$</u>	$r=0,068$ $p=0,593$	<u>$r=-0,253$</u> <u>$p=0,044$</u>
Temporal Lob 1	<u>$r=0,415$</u> <u>$p=0,001$</u>	<u>$r=0,462$</u> <u>$p=0,001$</u>	$r=-0,034$ $p=0,791$	<u>$r=-0,296$</u> <u>$p=0,018$</u>
Temporal Lob 2	<u>$r=0,383$</u> <u>$p=0,002$</u>	<u>$r=0,465$</u> <u>$p=0,001$</u>	$r=-0,001$ $p=0,991$	<u>$r=-0,296$</u> <u>$p=0,018$</u>

Pearson Correlation Testi, MMTS: Mini Mental Test Skoru, CDR: Klinik Demans Değerlendirme Derecesi

Tablo 4.10. Devam

	MMTS1	MMTS2	CDR1	CDR2
Entorhinal Area	<u>r=0,343</u>	<u>r=0,466</u>	r=0,078	<u>r=-0,316</u>
1	<u>p=0,006</u>	<u>p=0,001</u>	p=0,538	<u>p=0,011</u>
Entorhinal Area	<u>r=0,357</u>	<u>r=0,486</u>	r=0,75	<u>r=-0,307</u>
2	<u>p=0,004</u>	<u>p=0,001</u>	p=0,553	<u>p=0,014</u>
Parahippocampal	r=0,211	<u>r=0,403</u>	r=0,072	<u>r=-0,256</u>
Gyrus 1	p=0,094	<u>p=0,001</u>	p=0,573	<u>p=0,041</u>
Parahippocampal	r=0,161	<u>r=0,571</u>	r=-0,157	<u>r=-0,624</u>
Gyrus 2	p=0,566	<u>p=0,026</u>	p=0,576	<u>p=0,013</u>
Insula 1	r=0,152	r=0,194	r=0,174	r=-0,133
	p=0,231	p=0,124	p=0,168	p=0,296
Insula 2	r=0,189	<u>r=0,272</u>	r=0,165	r=-0,176
	p=0,134	<u>r=0,030</u>	p=0,192	p=0,165

Pearson Correlation Testi, MMTS: Mini Mental Test Skoru, CDR: Klinik Demans Değerlendirme Derecesi

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalarında MR görüntüleri üzerinden retrospektif olarak beyin kognitif fonksiyonları ile ilgili (beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis, insula) bölgelerinde volumetrik ölçümler yapılarak elde edilen verilerin cinsiyetle, ilerleyen yaşla, Mini Mental Test Skoru ve Klinik Demans Değerlendirme Derecesi sonuçları ile ilişkisi araştırıldı. Verileri grup içi ve gruplar arası cinsiyete göre, sağ-sol loba göre hacimsel farklılıkları ve klinik testler ile ilişkileri karşılaştırıldı.

AH'nin incelenen beyin bölgelerinin hacim ortalamalarının sağlıklı yaşlılarından daha düşük olması anlamlı bulundu. AH'de erkeklere göre kadınların hacminin daha az olması anlamlı bulundu. AH'de MMTS'nin sağlıklı bireylerden daha düşük olması, hacimle birlikte azalma eğilimindedir. Bu azalma oranının sağlıklı bireylerden daha fazla olması anlamlı bulundu. AH'nin incelenen beyin bölgelerinin hacim ortalamaları ile MMTS arasında pozitif, CDR arasında negatif ilişki bulundu.

Demans türleri, genellikle nörodejenerasyon ve nöron kaybı nedeniyle beyin dokusunda atrofiye yol açar. Bu durumun teşhisi için, çeşitli bilişsel testler ve laboratuvar incelemelerinin yanı sıra, PET ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılır (Korolev, 2014).

VolBrain gibi otomatik yazılımlar, T1 ağırlıklı üç boyutlu manyetik rezonans (MR) görüntülerini analiz ederek, nörodejeneratif hastalıklarda, beyin bölgesindeki hacim değişikliklerini tespit etmekte kullanılır. Bu yazılımlar, beyin yapısındaki değişiklikleri daha doğru bir şekilde belirlemek ve izlemek amacıyla, özellikle AH tanısında yardımcı olabilir (Manjón ve Coupé, 2016).

AH'nin en belirgin risk faktörü yaşlılık olarak kabul edilmektedir. Genç bireylerde bu hastalık oldukça nadir görülürken, çoğu Alzheimer vakası 65 yaş ve sonrasında gelişen geç evre başlangıçlarıyla ortaya çıkar. Yaşlanma, beyin hacminin ve

kütlesinin azalması, sinapsların kaybı, bazı bölgelerde ventriküllerin genişlemesi, senil plakların birikmesi ve nörofibriler yumakların oluşması gibi birçok değişikliği içeren karmaşık, geri dönüşü olmayan bir süreçtir. Bu değişiklikler, normal yaşlanma sürecinde de görülmekte olup, erken başlangıçlı Alzheimer vakalarının teşhisinde zorluklar yaratmaktadır (Breijyeh ve Karaman, 2020). Normal yaşlanma sürecindeki bu hacimsel azalmanın gruplar arası karşılaştırmada yaş farkından dolayı oluşabilecek farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubun yaş ortalamasının yakın olmasına özen gösterilmiştir.

Yaş faktöründen sonra, cinsiyet, AH gelişiminde en belirgin risk etmenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. AH tanılı bireylerin %65'inden fazlası kadındır. Kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek AH görülme oranının, bazı genetik ve biyolojik faktörlerin kadınlar üzerinde daha güçlü etkiler yaratmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Örneğin, apolipoprotein E ϵ 4 aleline (+APOE- ϵ 4) sahip olmak, kadınlarda erkeklere göre daha fazla Alzheimer gelişme riski taşımaktadır. Bir araştırmada, apoe- ϵ 4 alleli taşıyan altmış yaşlarındaki kadınların, aynı allel varlığına sahip erkeklere kıyasla AH'ye yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Subramaniapillai ve ark., 2021). Çalışmamızda AH grupta kadınların sayısı erkeklerden daha az bulunmaktaydı. Çalışmamızın veri kaynağı OASİS arşividir. Bu arşiv oluşturulurken AH dışında birincil demans nedeni (örn. vasküler demans, primer progresif afazi), aktif nörolojik veya psikiyatrik hastalığı (örn. majör depresyon), ciddi kafa travması, klinik olarak anlamlı inme öyküsü ve psikoaktif ilaç kullanımı olan denekler ile MR görüntülerinde belirgin kaba anatomik anormallikleri (örn. büyük lezyonlar, tümörler) olan denekler hariç tutulmuş. Bununla birlikte, yaşa bağlı tipik beyin değişiklikleri (örn. hafif atrofi, lökoaraioz) olan denekler kabul edilmiş. Kadın denek sayısının erkek denek sayısından az olmasının sebebinin bu hariç tutma kriterlerinin olabileceği düşünülmektedir.

AH'de hippocampus bölgesinde gözlemlenen nöropatolojik değişimlerin, cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği belirtilmektedir. Hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü, sol hemisferin kadınlarda patolojiye daha yatkın olduğu ve bu durumun cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Di Carlo ve ark., 2002; Hajszan ve ark., 2007). Bu çalışmamızda katılımcıların hem ilk ziyaretlerinde hem de ikinci ziyaretlerinde yapılan ölçümlerde hippocampusun hacimsel ortalamasının erkeklerde kadınlardan daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki

cinsiyette de sağ hippocampal hacmin soldan daha büyük olduğu görüldü. Bai ve ark. (2009), hem AH grupta hem de kontrol grubunda kadınların hippocampus hacminin erkeklerden daha düşük olduğunu ve erkeklerde sol hippocampus hacmin sağdan daha büyük olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine aynı çalışma sonucuna göre klinik grupta, atrofi derecesi açısından cinsiyete göre farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada Bai ve ark. tarafından farklı sonuç bulunmasının örneklem grubu ve onların normalize edilmiş hipokampal hacim değerleri (hippocampus hacim/toplam intrakranial hacim x 1000) ile analiz yapılmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Koran ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada AH grupta hippocampusun kadınlarda erkeklere oranla daha fazla atrofiye uğradığını belirtmişlerdir.

Önceki çalışmalar, AH'deki erken nöropatolojik değişikliklerin parahippocampal gyrusun anteriorunda bulunan entorhinal area'da ortaya çıktığını göstermiştir (Braak ve ark., 1990). Son yıllarda, birkaç MRG çalışması, hastalığın erken bir evresinde AH'yi tespit etmede, entorhinal areanın hacim ölçümlerinin hippocampusün hacim ölçümlerinden daha yüksek hassasiyet sağladığını öne sürmüşlerdir (De-Toledo-Morrell ve ark., 2004; Pennanen ve ark., 2004; Setti, 2022, Igarashi, 2023). Yapılan çalışmada bu bölgeler değerlendirildi. Parahippocampal gyrus ve entorhinal area toplam, sağ ve sol hacim ortalamalarının AH'li bireylerde sağlıklı bireylerden daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bununla birlikte bireylerin ikinci ziyaretlerinde alınan görüntüde bu bölgelerin hacimsel ortalamalarının azaldığı, ilk yapılan ölçüme göre de bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Her iki bölge ve ölçümde de hacimsel azalma sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu. AH'de bu iki bölgenin grup içi cinsiyete göre karşılaştırılmasında hem erkeklerde hem de kadınlarda parahippocampal gyrusun toplam, sağ ve sol hacim ortalamalarının ikinci ölçümün ilk ölçüme göre daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Entorhinal areanın ise hem kadın hem erkeklerde toplam hacim ortalamaları ikinci ölçümlerinde ilk ölçüme göre daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sağ ve sol entorhinal areanın ikinci ölçümleri birinci ölçümlerine göre daha az olmasına karşın, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Echevarri ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada gyrus parahippocampalis ön-orta ve arka bölüme ayrılarak hacimsel ölçüm yapılmıştır. Buna göre ön bölümdeki hacimsel farklılık daha fazla bulunmuştur. Bu sebeple AH'nin klinik öncesi evresinde parahippocampal gyrusun hippocampusten daha iyi ayırt edici olabileceği öne sürülmüştür. Parahippocampal

gyrusun, AH'yi erken bir aşamada tespit etmek için hassas bir belirteç olduğu, entorhinal area hakkındaki önceki çalışmalarla paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Ren ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada AH kadın ve erkek grupları arasında sağ ve sol gyrus parahippocampalis ile sol hippocampus hacimlerinde anlamlı bir farklılık bulunmazken, sağ hippocampus hacminin erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda her katılımcıdan en az 12 ay ara ile alınan görüntüler grup içi, gruplar arası, cinsiyete göre ve ölçümler arası analiz edildi. Buna göre incelenen tüm beyin bölgelerinde hacimsel azalma gözlemlendi, bu hacimsel azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bozzalli ve ark. (2006) tarafından prelinik (şüpheli) aşamadaki Alzheimer hastaları 28 ay süreyle izlenerek, bu evreden hafif evreye geçen bireylerde beynin kortikal ve subkortikal bölgelerinde, özellikle gri maddede belirgin atrofi gözlemlendiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda AH grupta, kontrol grubuna göre beyaz cevher hacminin daha düşük olduğu gözlemlendi. Busatto ve ark. (2003), Thompson ve ark. (2003), Chaim ve ark. (2007), Salat ve ark. (2009), Ansen (2020) Alzheimer ve sağlıklı bireyler arasında yaptıkları karşılaştırmada, beyaz cevher hacminin Alzheimer hastalarında sağlıklı gruba göre daha az olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hippocampus, insula ve temporal lob bölgelerinde, AH grupta kontrol grubuna göre belirgin şekilde hacimsel azalma gözlemlendi. Guo ve ark. (2010) AH'nin sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında, özellikle hippocampus, gyrus cinguli, insula, gyrus temporalis superior ve inferior bölgelerinin hacimlerinde belirgin şekilde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ansen (2020), yaptığı çalışmada AH'de hippocampus, lobus temporalis ve insular korteks bölgelerinin hacimlerini incelemiş ve hippocampus ile lobus temporalis bölgelerinde hacim kaybı gözlemlerken, insular kortekste anlamlı fark olmadığını belirtmiştir. Ansen'in çalışmasının aksine bizim çalışmamızda insular kortekste farklılık bulunmasının örneklem grubumuzun daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. AH'da insula hacminin azalmasını anlamlı bulan çalışmalar da vardır (Kurth ve ark., 2010; Mueller ve ark., 2010).

Çalışmamızda insulanın toplam, sağ ve sol insular hacim ortalamaları hem sağlıklı hem hasta bireylerde azalmıştır. Bu azalma hasta bireylerde sağlıklı bireylerden daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca çalışmamızda her deneğin iki farklı

ziyaretinden elde edilen sonuçlar da karşılaştırılmış olup, yine deneklerin ikinci ziyaretlerinde insulanın toplam, sağ ve sol hacimleri hem ilk ziyarete göre hem de sağlıklı bireylere göre azalmış olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ohnishi ve ark. (2001) yaptıkları araştırmada insular kortekste oluşan atrofinin AH'nin patolojik bir süreci olmaktan ziyade yaşa bağlı normal bir değişiklik olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ohnishi ve ark., çalışmalarında sağlıklı katılımcıları gruplayarak analize dahil etmişlerdir. Bununla birlikte kurulan hipotez farklılık arz etse de AH grubunun örneklem sayısı çalışmamıza göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hem sağda hem de solda entorhinal hacim ortalamasının AH grupta sağlıklı gruba göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yamashita ve ark. (2022) AH grupta entorhinal area hacminin, sağlıklı guruba göre hem sağda hem de solda anlamlı bir şekilde daha az olduğunu belirtmişlerdir. Setti ve ark. (2022) yaptıkları çalışma ile entorhinal areadaki hacimsel azalmanın yaşlanmaya bağlı olduğunu fakat AH'de oluşan hacimsel değişiklikte en erken değişikliğin olduğu bölgenin entorhinal area olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda total beyin hacimlerinin MMTS ile ilişkisi incelendi. Hippocampus ile MMTS arasında pozitif yönlü, zayıf, entorhinal area ile MMTS arasında pozitif yönlü, orta düzey, temporal lob hacim ortalamasının azalması ile MMTS arasında pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki bulundu. Yamashita ve ark. (2022) AH grupta kontrol grubuna göre sağ sol hippocampus hacimleri ve sağ entorhinal area hacmi ile MMTS arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Peng ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada AH grupta hippocampus ve temporal lob hacimlerinin azalmasıyla, MMTS arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada beyaz cevher ve gri cevher hacim ortalamalarının AH grupta sağlıklı gruba göre daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gri cevher hacmi ile MMTS arasında pozitif yönlü, zayıf anlamlı ilişki varken beyaz cevher hacmi ile MMTS arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Niemantsverdriet ve ark. (2018) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada bilateral beyaz cevher ve gri cevher hacimlerinin AH grupta sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha az olduğunu ve hacimle MMTS arasında pozitif anlamlı bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Dicks ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada AH grupta kontrol grubuna göre gri cevher hacimleri ve MMTS değerleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda katılımcıların iki farklı zamanda yaptıkları ziyarette uygulanan MMT skorları vardı. Her iki cinsiyette de, ikinci ziyaretlerindeki skor ilk skora göre daha düşüktü. Yaptığımız analizde yalnızca kadınlarda ikinci ölçülen MMTS'nin ilk ölçülen MMTS'den düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tschanz ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada her iki cinsiyette de MMTS'de düşüş olduğunu fakat kadınların MMTS'lerinin daha hızlı düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir. Bai ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada MMTS'nin kadınlarda daha fazla azaldığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda parahippocampal gyrusun hacim ortalaması ile MMTS arasında pozitif yönlü, orta düzey, insula hacim ortalaması ile MMTS arasında zayıf, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki bulundu. Bilindiği kadarıyla insula ve parahippocampal gyrus ile MMTS arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın analizinden elde ettiğimiz sonuçlar, çalışmamızın hazırlık evresinde kurduğumuz: “Alzheimer hastalarında beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis ve insula bölgelerindeki hacimsel azalmada cinsiyete bağlı farklılık vardır.”, “Alzheimer hastalarında beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis ve insula bölgelerinde hacimsel değişiklik oranında yaşa bağlı farklılık vardır.”, “Alzheimer hastalarında beyaz cevher, gri cevher, hippocampus, lobus temporalis, entorhinal area, gyrus parahippocampalis ve insula bölgelerindeki hacimsel değişiklik ile Mini Mental Test Skoru ve Klinik Demans Değerlendirme Derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.” hipotezlerini destekler niteliktedir.

6. SONUÇLAR

1. AH'nin beynin beyaz cevher, gri cevher, temporal lob, hippocampus, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacim ortalamaları sağlıklı yaşlılarından daha düşüktür.
2. AH erkeklerin beynin beyaz cevher, gri cevher, temporal lob, hippocampus, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacim ortalamaları AH kadınlardan daha yüksektir.
3. AH erkeklerin beynin beyaz cevher, gri cevher, temporal lob, hippocampus, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacim ortalamaları sağlıklı erkek yaşlılarından daha düşüktür.
4. AH kadınların beynin beyaz cevher, gri cevher, temporal lob, hippocampus, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacim ortalamaları sağlıklı kadın yaşlılarından daha düşüktür.
5. AH'nin beynin beyaz cevher, gri cevher, temporal lob, hippocampus, entorhinal area, parahippocampal gyrus ve insula bölümlerinin hacim ortalamaları, aralarında ortalama iki yıl bulunan diğer ölçümlerinde giderek azalmıştır. Bu azalma oranı sağlıklı bireylerden daha fazladır.
6. Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan MMTS AH'da sağlıklı bireylerden daha düşüktür ve aralarında ortalama iki yıl bulunan diğer ölçümlerinde giderek azalmıştır. Bu azalma oranı sağlıklı bireylerden daha fazladır.
7. AH'nin gri cevher, temporal lob, hippocampus, entorhinal area, parahippocampal gyrus, insula bölümlerinin hacim ortalamaları ile MMTS arasında pozitif ilişki vardır. AH'nin temporal lob, hippocampus, entorhinal area, parahippocampal gyrus bölümlerinin hacim ortalamaları ile CDR arasında negatif ilişki vardır.

AH'nin hafıza kaybı ve bilişsel işlevlerde gerileme gibi sonuçları yaşam kalitesini ciddi oranda düşürerek kişileri bağımlı hale getirmektedir. Bu sebeple erken tanı konularak uygulanan tedavi bu sonuçların ortaya çıkmasını yavaşlatarak kişilerin iyilik hali süresini artırabilir. Tanı koyma ve hastalığı izleme açısından MRG büyük bir öneme sahiptir bununla birlikte PET taramaları, BOS'taki amiloid-beta ve tau proteinleri gibi biyomarkerler tanıda kritik öneme sahiptir. Ancak, bu biyomarkerlerin tespiti için invaziv işlem yapılması gereklidir.

Volumetrik biyomarkerler, PET ve BOS biyobelirteçleri ile benzer doğruluk seviyelerine ulaşabildiği ve non-invaziv bir yöntem olduğu için daha avantajlı olabilir. Bu sebeple son dönemde güvenilir nörogörüntüleme yöntemlerinden biri olan, Vol2brain ile AH'nin beynin farklı bölgelerinin hacimlerine olan etkisini ve hacimsel değişikliğin klinikle olan ilişkisini incelediğimiz çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Hastaların klinik testleriyle birlikte hacimlerinin değerlendirilmesi, bu bölgelerin fonksiyonlarıyla ilişkilendirilerek klinik evrelemeye yardımcı olabilir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguların, bundan sonra yapılacak olan volümetrik çalışmalara referans olacağını düşünmekteyiz. Gelecekteki çalışmalarda örneklem büyüklüğünün artırılması, hastaların kaç yıldır Alzheimer tanısı aldığı, bireylerin standart zaman aralıklarında ölçümlerinin alınması gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

- Allman, J. M., Tetreault, N. A., Hakeem, A. Y., Manaye, K. F., Semendeferi, K. ve Erwin, J. M. (2011). The von Economo neurons in the fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225(1), 59-71. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06011.x>
- Alzheimer's Disease International (2024) World Alzheimer Report 2024 <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2024/>
- Ansen, G. (2020). *Alzheimer ve diğer yetişkin demanslarda corpus amygdaloideum, hippocampus, insula ve temporal lob hacimlerinin değerlendirilmesi* [Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü].
- Arıncı, K. ve Elhan, A. (ed) (2006). *Anatomi 2*, Güneş Tıp Kitabevi.
- Bai, F., Zhang, Z., Watson, D. R., Yu, H., Shi, Y., Zhu, W. ve Qian, Y. (2009). Absent gender differences of hippocampal atrophy in amnesic type mild cognitive impairment. *Neuroscience letters*, 450(2), 85-89. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.055>
- Beach, T. G., Kuo, Y.-M., Spiegel, K., Emmerling, M. R., Sue, L. I., Kokjohn, K. ve Neurogy, E. (2000). The cholinergic deficit coincides with A β deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 59(4), 308-313. <https://doi.org/10.1093/jnen/59.4.308>
- Bernsen, M. R., van Straten, M., Kotek, G., Warnert, E. A., Haeck, J. C., Ruggiero, A. ve Krestin P. G. (2020). Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Recent Results Cancer Res*, 2023(219) 31-110. doi: 10.1007/978-3-031-35166-2_13
- Bitan, G., Kirkitadze, M. D., Lomakin, A., Vollers, S. S., Benedek, G. B. ve Teplow, D. B. (2003). Amyloid β -protein (A β) assembly: A β 40 and A β 42 oligomerize through distinct pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 330-335. <https://doi.org/10.1073/pnas.222681699>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C. ve Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 818-831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Bossaerts, P. (2010). Risk and risk prediction error signals in anterior insula. *Brain Structure and Function*, 214, 645-653. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0253-1>
- Bozzali, M., Filippi, M., Magnani, G., Cercignani, M., Franceschi, M., Schiatti, E. ve Scotti, G. J. (2006). The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 67(3), 453-460. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000228243.56665.c2>
- Braak, H. ve Braak, E. (1990). Neurofibrillary changes confined to the entorhinal region and an abundance of cortical amyloid in cases of presenile and senile dementia. *Acta Neuropathologica*, 80(5), 479-86. <https://doi.org/10.1007/BF00294607>
- Breijyeh, Z. ve Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules* 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Burgmans, S., Van Boxtel, M. P., Van Den Berg, K. E., Gronenschild, E. H., Jacobs, H. I., Jolles, J. ve Uylings, H. B. (2011). The posterior parahippocampal gyrus is preferentially affected in age-related memory decline. *Neurobiology of aging*, 32(9), 1572-1578. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.09.008>

- Busatto, G. F., Garrido, G. E., Almeida, O. P., Castro, C. C., Camargo, C. H., Cid, C. G. ve Bottino, C. M. (2003). A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 221-231. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00084-2](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00084-2)
- Chaim, T. M., Duran, F. L., Uchida, R. R., Périco, C. A., de Castro, C. C., ve Busatto, G. F. (2007). Volumetric reduction of the corpus callosum in Alzheimer's disease in vivo as assessed with voxel-based morphometry. *Psychiatry research*, 154(1), 59-68. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.04.003>
- Chen, S. T., Siddarth, P., Saito, N. Y., Rueda, F., Haight, T., Ercoli, L. M. ve Merrill, D. A. (2014). Psychological well-being and regional brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(4), 362-369. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.09.002>
- De Toledo-Morrell, L., Stoub, T. R., Bulgakova, M., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Leurgans, S. ve Turner, D. A. (2004). MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiology of aging*, 25(9), 1197-1203. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.12.007>
- Di Carlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L., Lepore, V., Bracco, L. ve Maggi, S. (2002). Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(1), 41-48. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50006.x>
- Dicks, E., Vermunt, L., van der Flier, W. M., Visser, P. J., Barkhof, F. ve Scheltens, P. (2019). Modeling grey matter atrophy as a function of time, aging or cognitive decline show different anatomical patterns in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 22, 101786. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101786>
- Duvernoy, H. M., Cattin, F. ve Risold, P.-Y. (2005). *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Springer.
- Echavarrri, C., Aalten, P., Uylings, H. B., Jacobs, H. I. L., Visser, P. J., Gronenschild, E. H. B. M. ve Burgmans, S. (2011). Atrophy in the parahippocampal gyrus as an early biomarker of Alzheimer's disease. *Brain Structure and Function*, 215, 265-271. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0283-8>
- Eker, E. (2005). Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 1(29), 3-16.
- Embong, M. F., Yaacob, R., Abdullah, M. S., Karim, A. H. A., Ghazali, A. K., Mar, W. ve Jalaluddin, S. (2013). MR volumetry of hippocampus in normal adult malay of age 50 years old and above. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 20(4), 25.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L. ve Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences*, 108(7), 3017-3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Fahrioğlu, S. L. ve İlgi, S. (2019). Saklı Ada: Insula. *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi*, 1(1), 57-63. <https://doi.org/10.35365/ctjpp.19.1.07>
- Ferretti, M. T., Martinkova, J., Biskup, E., Benke, T., Gialdini, G., Nedelska, Z. ve Schmidt, R. (2020). Sex and gender differences in Alzheimer's disease: current challenges and implications for clinical practice: Position paper of the Dementia and Cognitive Disorders Panel of the European Academy of Neurology. *European journal of neurology*, 27(6), 928-943. <https://doi.org/10.1111/ene.14174>
- Fleisher, A., Grundman, M., Jack, C. R., Petersen, R. C., Taylor, C., Kim, H. T. ve Thal, L. J. (2005). Sex, apolipoprotein E ϵ 4 status, and hippocampal volume in mild

- cognitive impairment. *Archives of neurology*, 62(6), 953-957. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.953>
- Folstein, M. F., Robins, L. N. ve Helzer, J. E. (1983). The mini-mental state examination. *Archives of general psychiatry*, 40(7), 812-812. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790060110016>
- Frank, S., Kullmann, S. ve Veit, R. (2013). Food related processes in the insular cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 499. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00499>
- Galimberti, D. ve Scarpini, E. (2012). Progress in Alzheimer's disease. *Journal of neurology*, 259, 201-211. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6145-3>
- Gao, S., Hendrie, H. C., Hall, K. S. ve Hui, S. (1998). The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 55(9), 809-815. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.9.809>
- Gogolla, N. (2017). The insular cortex. *Current Biology*, 27(12), R580-R586.
- Guo, X., Wang, Z., Li, K., Li, Z., Qi, Z., Jin, Z. ve Chen, K. (2010). Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 468(2), 146-150. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.10.086>
- Hardman, R. J., Kennedy, G., Macpherson, H., Scholey, A. B. ve Pipingas, A. (2016). Adherence to a Mediterranean-style diet and effects on cognition in adults: a qualitative evaluation and systematic review of longitudinal and prospective trials. *Frontiers in nutrition*, 3, 212467. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00022>
- Hajszan, T., Milner, T. A. ve Leranath, C. (2007). Sex steroids and the dentate gyrus. *Progress in brain research*, 163, 399-816. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63023-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63023-4)
- Hill, K. D., LoGiudice, D., Lautenschlager, N. T., Said, C. M., Dodd, K. J. ve Suttanon, P. (2009). Effectiveness of balance training exercise in people with mild to moderate severity Alzheimer's disease: protocol for a randomised trial. *BMC geriatrics*, 9, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-29>
- Hoffstaedter, F., Grefkes, C., Caspers, S., Roski, C., Palomero-Gallagher, N., Laird, A. R. ve Eickhoff, S. B. (2014). The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control: evidence from functional connectivity analyses. *Human brain mapping*, 35(6), 2741-2753. <https://doi.org/10.1002/hbm.22363>
- Huang, L. K., Chao, S. P. ve Hu, C. J. (2020). Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of biomedical science*, 27, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0609-7>
- Igarashi K. M. (2023). Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease. *Trends in neurosciences*, 46(2), 124–136. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.006>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W. ve Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119-128. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70299-6)
- Kaplan, H. I. ve Sadock, B. J. (Ed.). (1995). *Comprehensive textbook of psychiatry/VI* (Vol. 2). Williams & Wilkins.
- Karp, A., Paillard-Borg, S., Wang, H. X., Silverstein, M., Winblad, B. ve Fratiglioni, L. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(2), 65-73. <https://doi.org/10.1159/000089919>
- Kerola, T., Hiltunen, M., Kettunen, R., Hartikainen, S., Sulkava, R., Vuolteenaho, O. ve Nieminen, T. (2011). Mini-Mental State Examination score and B-type natriuretic

- peptide as predictors of cardiovascular and total mortality in an elderly general population. *Annals of medicine*, 43(8), 650-659. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.526137>
- Kiernan, J. A. (2012). Anatomy of the temporal lobe. *Epilepsy research and treatment*, 2012(1), 176157. <https://doi.org/10.1155/2012/176157>
- Koenig, L. N., Day, G. S., Salter, A., Keefe, S., Marple, L. M., Long, J. ve Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2020). Select Atrophied Regions in Alzheimer disease (SARA): An improved volumetric model for identifying Alzheimer disease dementia. *NeuroImage: Clinical*, 26, 102248. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102248>
- Koran, M. E. I., Wagener, M., Hohman, T. J. ve Alzheimer's Neuroimaging Initiative. (2017). Sex differences in the association between AD biomarkers and cognitive decline. *Brain imaging and behavior*, 11, 205-213. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9523-8>
- Korolev, I. O. (2014). Alzheimer's disease: a clinical and basic science review. *Medical Student Research Journal*, 4(1), 24-33.
- Kurth, F., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K. ve Amunts, K. (2010). Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cerebral cortex*, 20(6), 1448-1461. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp208>
- LaMontagne, P. J., Benzinger, T. L., Morris, J. C., Keefe, S., Hornbeck, R., Xiong, C. ve Marcus, D. (2019). OASIS-3: longitudinal neuroimaging, clinical, and cognitive dataset for normal aging and Alzheimer disease. *medrxiv*, 2019-12. <https://doi.org/10.1101/2019.12.13.19014902>
- Lane, G., Zhou, G., Noto, T. ve Zelano, C. (2020). Assessment of direct knowledge of the human olfactory system. *Experimental neurology*, 329, 113304. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113304>
- Larner, A. ve Storton, K. (2011). Clinical review-Alzheimer's disease. <https://www.gponline.com/clinical-review-alzheimers-disease/neurology/neurology/article/1050723>
- Larson, E. B., Wang, L. I., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P. ve Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of internal medicine*, 144(2), 73-81. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004>
- Li, J., Wang, Y. J., Zhang, M., Xu, Z. Q., Gao, C. Y., Fang, C. Q. ve Zhou, H. D. (2011). Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76(17), 1485-1491. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7a4>
- Lin, K. A. ve Doraiswamy, P. M. (2015). When Mars versus Venus is not a cliché: gender differences in the neurobiology of Alzheimer's disease. *Frontiers in neurology*, 5, 288. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00288>
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M. B. ve Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(5), S4.
- Manjón, J. V. ve Coupé, P. (2016). volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Frontiers in neuroinformatics*, 10, 30. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
- Manjón, J. V., Romero, J. E., Vivo-Hernando, R., Rubio, G., Aparici, F., de la Iglesia-Vaya, M. ve Coupé, P. (2022). vol2Brain: a new online pipeline for whole brain MRI analysis. *Frontiers in neuroinformatics*, 16, 862805. <https://doi.org/10.3389/fninf.2022.862805>

- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H. ve Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mesulam, M. M. (1996). The systems-level organization of cholinergic innervation in the human cerebral cortex and its alterations in Alzheimer's disease. *Progress in brain research*, 109, 285-297. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62112-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62112-3)
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR) current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412-2412. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.11.2412-a>
- Morris, M. C., Brockman, J., Schneider, J. A., Wang, Y., Bennett, D. A., Tangney, C. C. ve van de Rest, O. (2016). Association of seafood consumption, brain mercury level, and APOE ε4 status with brain neuropathology in older adults. *JAMA*, 315(5), 489-497. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.19451>
- Mueller, S. G., Schuff, N., Yaffe, K., Madison, C., Miller, B. ve Weiner, M. W. (2010). Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human brain mapping*, 31(9), 1339-1347. <https://doi.org/10.1002/hbm.20934>
- Netter, F.H. (2015). İnsan Anatomisi Atlası. Cumhuriyet, M. (Ed.). Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Nichols, E., Szeoke, C. E., Vollset, S. E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J. ve Murray, C. J. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(1), 88-106.
- Niemantsverdriet, E., Ribbens, A., Bastin, C., Benoit, F., Bergmans, B., Bier, J. C. ve Engelborghs, S. (2018). A retrospective Belgian multi-center MRI biomarker study in Alzheimer's disease (REMEMBER). *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(4), 1509-1522. <https://doi.org/10.3233/JAD-171140>
- Nieuwenhuys, R. (2012). *Chapter 7-The insular cortex: A review*. Progress in brain research. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F. ve Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología*, 32(8), 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.02.009>
- Nolte, J. (2008). *The Human Brain E-Book: with STUDENT CONSULT Online Access*. Elsevier Health Sciences.
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., Asada, T. ve Uno, M. (2001). Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process?. *American Journal of Neuroradiology*, 22(9), 1680-1685.
- Oyar, O. ve Gülsoy, U. K. (ed.) (2003). *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*, Ankara Baskı Reklam.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 38(4), 725-743. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003>
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P. ve Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of aging*, 25(3), 303-310. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00084-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00084-8)
- Peng, G. P., Feng, Z., He, F. P., Chen, Z. Q., Liu, X. Y., Liu, P. ve Luo, B. Y. (2015). Correlation of hippocampal volume and cognitive performances in patients with

- either mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*, 21(1), 15-22. <https://doi.org/10.1111/cns.12317>
- Raji, C. A., Ho, A. J., Parikshak, N. N., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H. ve Thompson, P. M. (2010). Brain structure and obesity. *Human brain mapping*, 31(3), 353-364. <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>
- Ren, C., Wang, W., Li, H., Li, B., Shi, K., Yang, L. ve Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2024). Valuing the importance of sex differences in prodromal Alzheimer's disease based on structural magnetic resonance imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 13872877241289790. <https://doi.org/10.1177/13872877241289790>
- Ronnemaa, E., Zethelius, B., Sundelof, J., Sundstrom, J., Degerman-Gunnarsson, M., Berne, C. ve Kilander, L. (2008). Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 71(14), 1065-1071. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310646.32212.3a>
- Saka, E. (2009). Alzheimer Hastalığı'nda Patolojik ve Nörokimyasal Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*, 2(1), 20-24.
- Salat, D. H., Greve, D. N., Pacheco, J. L., Quinn, B. T., Helmer, K. G., Buckner, R. L., ve Fischl, B. (2009). Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 44(4), 1247-1258. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.030>
- Scinto, L. F. ve Daffner, K. R. (Ed.). (2000). *Early diagnosis of Alzheimer's disease*. Totowa, NJ: Humana press.
- Setti, S. E. ve Reed, M. N. (2022). Network activity changes in the pathophysiology of Alzheimer's disease: the role of aging and early entorhinal cortex dysfunction. *Metabolic brain disease*, 37(2), 289-298. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00848-8>
- Shoelson, S. E., Herrero, L. ve Naaz, A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 132(6), 2169-2180. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.059>
- Standring, S., Ellis, H., Healy, J., Johnson, D., Williams, A., Collins, P. ve Wigley, C. (ed) (2005). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. American journal of neuroradiology.
- Subramaniapillai, S., Almey, A., Rajah, M. N. ve Einstein, G. (2021). Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 60, 100879. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100879>
- Sun, H., Yushkevich, P. A., Zhang, H., Cook, P. A., Duda, J. T., Simon, T. J. ve Gee, J. C. (2007). Shape-based normalization of the corpus callosum for DTI connectivity analysis. *IEEE transactions on medical imaging*, 26(9), 1166-1178. <https://doi.org/10.1109/TMI.2007.900322>
- Şentürk, G. (2013) *Hafif kognitif bozukluk ve erken evre alzheimer hastalarında içgörü mekanizmalarının nöropsikolojik testler ve volumetrik MR dataları ile karşılaştırmalı olarak araştırılması* [Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü].
- Tahami Monfared, A. A., Byrnes, M. J., White, L. A. ve Zhang, Q. (2022). Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression. *Neurology and therapy*, 11(2), 553-569. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00338-8>
- Thangavel, R., Van Hoesen, G. W. ve Zaheer, A. (2008). Posterior parahippocampal gyrus pathology in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 154(2), 667-676. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.077>

- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., De Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J. ve Toga, A. W. (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience*, 23(3), 994-1005. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00994.2003>
- Trevisan, K., Cristina-Pereira, R., Silva-Amaral, D. ve Aversi-Ferreira, T. A. (2019). Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2019(1), 9171424. <https://doi.org/10.1155/2019/9171424>
- Tschanz, J. T., Corcoran, C. D., Schwartz, S., Treiber, K., Green, R. C., Norton, M. C., Mielke, M. M., Piercy, K., Steinberg, M., Rabins, P. V., Leoutsakos, J. M., Welsh-Bohmer, K. A., Breitner, J. C., ve Lyketsos, C. G. (2011). Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: the Cache County Dementia Progression study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(6), 532-542. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181faec23>
- Türkiye İstatistik Kurumu (2023) İstatistiklerle Yaşlılar. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=%C4%B0statistiklerle-Ya%C5%9Fl%C4%B1lar-2023-53710&dil=1>
- Türkiye Alzheimer Derneği (2024) Alzheimer Hakkında <https://www.alzheimerdernegi.org.tr>
- Veitch, D. P., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Beckett, L. A., DeCarli, C., Green, R. C. ve Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2022). Using the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative to improve early detection, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 18(4), 824-857. <https://doi.org/10.1002/alz.12422>
- Wixted, J. T., Squire, L. R., Jang, Y., Papesh, M. H., Goldinger, S. D., Kuhn, J. R. ve Steinmetz, P. N. (2014). Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(26), 9621-9626. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408365111>
- Xu, W. L., von Strauss, E., Qiu, C. X., Winblad, B. ve Fratiglioni, L. (2009). Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 52, 1031-1039. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1323-x>
- Yamashita, K., Kuwashiro, T., Ishikawa, K., Furuya, K., Harada, S., Shin, S. ve Noguchi, T. (2022). Right entorhinal cortical thickness is associated with Mini-Mental State Examination scores from multi-country datasets using MRI. *Neuroradiology*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02767-y>
- Zhang, S. J., Ye, J., Couey, J. J., Witter, M., Moser, E. I. ve Moser, M. B. (2014). Functional connectivity of the entorhinal-hippocampal space circuit. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1635), 20120516. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0516>

EKLER

Morphology in the last 10 years: a bibliometric analysis

Son 10 yılda morfoloji: bibliyometrik bir analiz

Danış Aygün, Şahika Pınar Akyer, Fikri Türk, Gülizar Tuğba İpor

Posted date:14.05.2024

Acceptance date:30.09.2024

Abstract

Purpose: Morphology is the science of structure, function and development. Many different disciplines work in this field of science.

Bibliometric analysis is a method that examines the productivity, efficiency and performance of factors such as author, country and university.

Materials and methods: In this study, the researches conducted in the field of morphology in the last 10 years were analyzed bibliometrically.

Results: It was analyzed that 83214 studies were conducted in the last 10 years, the most studies were conducted at the Temerty Faculty of Medicine of the University of Toronto, the United States of America as the country and SCI-Expanded index. Elsevier publishing house is the most used publishing house and neuroscience is the field of science with the highest number of publications.

Conclusion: Studies in the field of morphology, which has shed light on other branches of science throughout history, have been increasing in the last 10 years. In our study, it is aimed to guide scientists who will conduct research in the field of morphology in the future.

Keywords: Morphology, bibliometric analysis, medicine.

Aygün D, Akyer SP, Türk F, İpor GT. Morphology in the last 10 years: a bibliometric analysis. Pam Med J 2024;17:784-795.

Öz

Amaç: Morfoloji yapı, fonksiyon ve gelişme bilimidir. Bu bilim alanında pek çok farklı disiplin çalışmaktadır.

Bibliyometrik analiz yazar, ülke, üniversite gibi faktörlerin üretkenliğini, etkililiğini ve performansını inceleyen bir yöntemdir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada son 10 yılda morfoloji alanında yapılan araştırmalar bibliyometrik olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Son 10 yılda 83214 çalışmanın yapıldığı, ülke olarak en fazla çalışmanın Amerika Birleşik Devletleri Toronto Üniversitesi Temerty Tıp Fakültesi'nde yapıldığı ve SCI-Expanded indeksi analiz edildi. Elsevier yayınevi en çok kullanılan yayınevi olup sinir bilimi ise en fazla yayına sahip bilim alanıdır.

Sonuç: Tarih boyunca diğer bilim dallarına ışık tutan morfoloji alanında yapılan çalışmalar son 10 yılda artış göstermektedir. Çalışmamızda gelecekte morfoloji alanında araştırma yapacak bilim insanlarına yol gösterilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Morfoloji, bibliyometrik analiz, tıp.

Aygün D, Akyer ŞP, Türk F, İpor GT. Son 10 yılda morfoloji: bibliyometrik bir analiz. Pam Tıp Derg 2024;17:784-795.

Ek-2. Etik kurul onayı.

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.09.2021-E.106405



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-60116787-020-106405
Konu : Başvurunuz Hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şule ONUR

İlgi : 09/09/2021 tarihli dilekçeniz. *10.241.211.56*
49

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz *28.09.2021* "**Alzheimer Hastalarında Beyin Yapılarındaki Morfolojik Değişikliklerin Beyin Fonksiyonları ile İlişkinin Değerlendirilmesi: Radyolojik Anatomi Çalışması**" konulu çalışmanız **21.09.2021** tarih ve **17** sayılı kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan

Ek-3. Etik kurul veri tabanı değişiklik onayı.

Evrak Tarih ve Sayısı: 05.05.2022-E.202119



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-60116787-020-202119
Konu : Başvurunuz Hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şule ONUR

İlgi : 11/04/2022 tarihli dilekçeniz. *192.168.88.163*
49

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz *10.05.2022* "Alzheimer Hastalarında Beyin Yapılarındaki Morfolojik Değişikliklerin Beyin Fonksiyonları ile İlişkinin Değerlendirilmesi: Radyolojik Anatomi Çalışması " konulu çalışmanızda istenilen değişiklik talebiniz **26.04.2022 tarih ve 07 sayılı** kurul toplantımızda görülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanızda istenilen değişikliklerinizin yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan