

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

ALZHEIMERLİ HASTALARDA CEREBELUM'UN KANTİTATİF
ANALİZİ: MR TEMELLİ MORFOMETRİK ÇALIŞMA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MUHAMMED EMRE YÜZER

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ZÜMRÜT DOĞAN
2. DANIŞMAN
DOÇ. DR. ALİ HAYDAR BAYKAN

ADİYAMAN, 2024

ÖZET

ALZHEİMERLİ HASTALARDA CEREBELUM'UN KANTİTATİF ANALİZİ: MR TEMELLİ MORFOMETRİK ÇALIŞMA

Muhammed Emre YÜZER

Anatomi Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Aralık/2024, Sayfa: 60

Danışman: Doç. Dr. Zümrüt DOĞAN

2. Danışman: Doç. Dr. Ali Haydar BAYKAN

Günümüzde gelişen yaşam koşulları yaşlı nüfusun artmasına neden olmaktadır. Artan yaşlı nüfusa bağlı olarak nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı da artmaktadır. En sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalık ise demansın en yaygın şekli olan Alzheimer hastalığıdır. Alzheimer hastalığı (AH) dünya çapında 50 milyondan fazla insanı ve aile yakınlarını etkileyen yaşam standardını bozan bir hastalıktır. AH fonksiyonel ve bilişsel birçok semptom gösterir. İnsan hayatını bu denli tehdit eden AH'nin kesin bir tedavi ve tanı yöntemi bulunmamaktadır. Ayrıca son zamanlarda yapılan araştırmalar AH'nin beynin çeşitli bölgelerinde patofizyolojik ve anatomik değişikliklere neden olduğunu ispatlamıştır. Biz de bu çalışma ile AH tanısı almış kişiler ile sağlıklı bireylerin manyetik rezonans (MR) görüntüleri üzerinden cerebellar hacim ve kalınlık karşılaştırılması yaptık. Böylece AH'nin beynin önemli bir bölümü olan cerebellum'da neden olabileceği anatomik değişiklikleri ortaya koymaya çalıştık. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, hasta grubu AH tanısı almış 65 yaş ve üzeri 30 (otuz) bireyden oluşmaktadır. Kontrol grubu 65 yaş ve üzeri AH dışı bir neden ile MR tetkiki yapılan 60 (altmış) olgu arasından seçilmiştir. AH olan grup ve kontrol grubu; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşlılık sınıflandırılmasına göre toplam 6 alt gruba, cinsiyete göre toplam 4 alt gruba ayrılmıştır. Bu 90 olgunun VolBrain yazılımı ile cerebellum'una ait hacimsel ölçümleri yapılmış ve korteks cerebelli kalınlığı tespit edilmiştir. AH olan grup ve kontrol grubu arasındaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Cerebellum; Alzheimer; Hacim; VolBrain; MRG.

ABSTRACT

QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE CEREBELUM IN ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS: MRI BASED MORPHOMETRIC STUDY

Muhammed Emre YÜZER

Department of Anatomy

Adiyaman University, Graduate Education School, December/2024, Page: 60

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Zümrüt DOĞAN

2nd Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ali Haydar BAYKAN

Nowadays, developing living conditions lead to an increase in the elderly population. The incidence of neurodegenerative diseases is also increasing due to the increasing elderly population. The most common neurodegenerative disease is Alzheimer's disease, the most common form of dementia. Alzheimer's disease (AD) is a disease that affects more than 50 million people and their relatives worldwide and impairs the standard of living. AD shows many functional and cognitive symptoms. There is no definitive treatment and diagnosis method for AD, which threatens human life so much. In addition, recent studies have proved that AD causes pathophysiological and anatomical changes in various regions of the brain. In this study, we compared the cerebellar volume and thickness on magnetic resonance (MR) images of healthy individuals with AD. Thus, we tried to reveal the anatomical changes that AD may cause in the cerebellum, an important part of the brain. Our study was a retrospective study and the patient group consisted of 30 (thirty) individuals aged 65 years and over diagnosed with AD. The control group was selected from 60 (sixty) subjects aged 65 years and over who underwent MRI examination for a reason other than AD. The AD group and the control group were divided into 6 subgroups according to the World Health Organisation (WHO) classification of old age and 4 subgroups according to gender. Volumetric measurements of the cerebellum of these 90 patients were made with VolBrain software and cortex cerebelli thickness was determined. Statistically significant differences were found in the measurements between the group with AD and the control group.

Keywords: Cerebellum; Alzheimer; Volume; VolBrain; MRI.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini bana aktararak eğitimime her anlamda önemli katkılarda bulunan ve anatomi alanında yetişmemi sağlayan, tezin planlanmasında, geliştirilmesinde, bitirilmesinde bana ışık olan ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam, birinci tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Zümrüt DOĞAN 'a ve tez sürecinde bilgi ve görüşlerini aldığım ikinci tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ali Haydar BAYKAN 'a;

Tezin biyoistatistik analizinde destek olan Sayın Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ hocamıza;

Çalışmamızda yer alan olguların seçiminde bizlere destek olan Sayın Doç. Dr. Erman ALTUNIŞIK hocamıza;

Eğitimim boyunca teorik ve pratik bilgileriyle bize yol gösteren bizi yetiştiren ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın; Prof. Dr. Ali AYDIN'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet TÜRK, Sayın Arş. Gör. Dr. Büşra ZENCİRCİ, Sayın Arş. Gör. Dr. Seda ÇETİN ve Uzm. Fzt. İlknur SARI'ya;

Hayatımın her döneminde yanımda olan, maddi ve manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, beni her daim destekleyen ve onlara sahip olmaktan mutluluk duyduğum aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Muhammed Emre YÜZER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GÖRSELLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sinir Sistemi ve Sinir Sistemi Anatomisi	4
2.1.1. Encephalon	5
2.1.1.1. Prosencephalon.....	5
2.1.1.2. Mesencephalon.....	7
2.1.1.3. Rhombencephalon	8
2.1.2. Cerebellum.....	9
2.1.2.1. Cerebellum'un lobları ve lobulesleri	13
2.1.2.2. Korteks cerebelli ve cerebellum'un iç yapısı.....	13
2.1.2.3. Cerebellum'un çekirdekleri.....	14
2.1.2.4. Cerebellum'un damarları.....	15
2.1.2.5. Cerebellum'un fonksiyonel anatomisi	15
2.1.2.6. Cerebellum'un bilişsel fonksiyonu.....	16
2.2. Yaşlanma, Nörodejeneratif Hastalıklar ve Demans	17
2.2.1. Alzheimer hastalığı	18
2.2.1.1. Alzheimer hastalığı tarihçesi	19
2.2.1.2. Alzheimer hastalığının epidemiyolojisi	20
2.2.1.3. Alzheimer hastalığının etiyojisi.....	20

2.2.1.4. Alzheimer hastalığı tanı yöntemleri.....	21
2.2.1.5. Alzheimer hastalığının klinik özellikleri ve belirtileri	22
2.2.1.6. Alzheimer hastalığı tedavisi ve ilaç girişimleri	22
2.2.1.7. Alzheimer hastalığında anatomik bozulmalar.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	25
3.1. MRG Temelli VolBrain Yöntemi	26
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR.....	31
5. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	43
5.1. Sonuç	43
5.2. Tartışma.....	43
5.3. Öneriler.....	47
KAYNAKÇA	48
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4. 1. Cerebellum hacimlerinin AH grubu ve kontrol grubuna ait ölçümleri	33
Tablo 4. 2. Corteks cerebelli kalınlığının AH grubu ve kontrol grubuna ait ölçümleri.....	34
Tablo 4. 3. DSÖ yaşlılık sınıflandırmasıyla AH tanısı olan grup ile kontrol grubunun toplam cerebellum hacminin verileri	36
Tablo 4. 4. Corteks cerebelli kalınlığının DSÖ yaşlılık sınıflandırmasına göre AH grubu ve kontrol grubundaki verileri.....	37
Tablo 4. 5. Toplam cerebellum hacminin cinsiyete göre verileri	38
Tablo 4. 6. Corteks cerebelli kalınlığının cinsiyete göre verileri.....	39
Tablo 4. 7. ROC analiz sonuçları.....	39
Tablo 4. 8. Anlamlılık testi ve diskriminant analizi için korelasyon istatistikleri	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Nöronun bölümleri	4
Şekil 2.2. Encephalon ve alt anatomik bölümler	5
Şekil 2.3. Diencephalon (renklendirilmiş alan) ve bölümlerinin şematik görünüşü	6
Şekil 2.4. Beyin hemisferleri ve fissura longitudinalis cerebri	6
Şekil 2.5. Midsagittal kesiden mesencephalon'un yerleşimi	7
Şekil 2.6. Mesencephalon'un alttan görünümü	7
Şekil 2.7. Rhombencephalon'un bölümleri ve truncus encephali	8
Şekil 2.8. Cerebellum, pons ve bulbus'un lateralinden görünümü	8
Şekil 2.9. Cerebellum'un dorsosuperior görünümü	9
Şekil 2.10. Cerebellum'un dorsoinferior görünümü	9
Şekil 2.11. Hemispherium cerebelli ve vermis cerebelli	10
Şekil 2.12. Corteks cerebelli ve corpus medullare cerebelli	10
Şekil 2.13. Beynin midsagittal kesitinden arbor vitae cerebelli'nin görünümü	11
Şekil 2.14. Cerebellum ve pedunculusların ventralden görünümü	11
Şekil 2.15. Cerebellum'un pedunculusları, pons ve medulla oblongata	12
Şekil 2. 16. Kafa tabanı iç yüzünden tentorium cerebelli'nin görünüşü	12
Şekil 2. 17. Hemispherium cerebelli bölümlerinin vermis cerebelli'deki karşılıkları	13
Şekil 2. 18. Cerebellum'un çekirdekleri.....	14
Şekil 2. 19. Cerebellum'u besleyen arterler	15

Şekil 2. 20.	Auguste Deter'deki erken ve geç evre NFY patolojisine ilişkin çizim.....	19
Şekil 2. 21.	Alzheimer hastalığının neden olduğu morfolojik değişiklikler	23
Şekil 3. 1.	MRG temelli VolBrain yazılımına giriş	27
Şekil 3. 2.	VolBrain yazılımı 'pipeline' seçenekleri	27
Şekil 3. 3.	VolBrain yazılımı veri analizi ve cerebellum segmentasyonu	28
Şekil 3. 4.	VolBrain yazılımı; Brain 'pipeline'; volBrain	29
Şekil 3. 5.	VolBrain yazılımı; Cerebellum 'pipeline'; CERES	29



GÖRSELLER DİZİNİ

	Sayfa
Görsel 3. 1. Çalışma gruplarının demografik bilgileri	25
Görsel 4. 1. Cerebellum hacimleri (toplam, sağ ve sol).....	31
Görsel 4. 2. Cerebellum'un midsagittal kesitsel makro yapı segmentasyonu	31
Görsel 4. 3. Doku segmentasyonu ile elde edilen hacimler	32
Görsel 4. 4. Corteks cerebelli kalınlıkları	34
Görsel 4. 5. DSÖ yaşlılık sınıflandırılmasına göre toplam cerebellum hacmi	35
Görsel 4. 6. DSÖ yaşlılık sınıflandırılmasına göre corteks cerebelli kalınlığı.....	36
Görsel 4. 7. Cinsiyete göre toplam cerebellum hacmi	37
Görsel 4. 8. Cinsiyete dayalı corteks cerebelli kalınlığı	38
Görsel 4. 9. Toplam cerebellum hacminin ROC analizi	40
Görsel 4. 10. Toplam cerebellar GM hacminin ROC analizi	40
Görsel 4. 11. Toplam cerebellar BM hacminin ROC analizi.....	41
Görsel 4. 12. Ortalama corteks cerebelli kalınlığının ROC analizi	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.	: Arteria
ACh	: Asetilkolin
AD	: Alzheimer's Disease
AH	: Alzheimer Hastalığı
APOE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
Ark.	: Arkadaşları
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve)
BM	: Beyaz Madde
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CI	: Güven Aralığı (Confidence interval)
Cm	: Santimetre
Cm ³	: Santimetre Küp
DICOM	: Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GM:	: Gri Madde – Gri Cevher
GYA	: Günlük Yaşam Aktivitesi
Mm	: Milimetre
MR	: Manyetik Rezonance

MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NFY	: Nörofibriller Yumaklar
Nifti	: Nörogörüntüleme Bilişim Teknolojisi Girişimi
NMDA	: N-Metil-Daspartik Asit
Nuc	: Nucleus
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
ROC	: Alıcı Çalışma Karakteristiği
Sd	: Standart Deviasyon
V.	: Venae
WHO	: Wolrd Health Organisation
β	: Beta
γ	: Gama
ε	: Epsilon

1. GİRİŞ

Günümüzde tıp dünyasındaki bilimsel ilerlemeler ve teknolojik gelişmeler insanlara sunulan sağlık hizmetlerinin giderek iyileşmesini sağlamaktadır. Gelişen sağlık hizmetleri sayesinde artan ortalama yaşam süresi yaşlı nüfusun artmasına neden olmuştur. Yaşlı nüfusun sürekli olarak artması özellikle ilerlemiş yaşla ilişkili olan fiziksel, bilişsel ve biyolojik birçok hastalığın prevalansını kaçınılmaz olarak arttırmıştır. Yaşlanmaya bağlı olarak prevalansında artış görülen hastalık gruplarından biri de nörodejeneratif hastalıklardır [1-3] .

Nörodejeneratif hastalıklar genel itibariyle sinisi başlangıçlı olup nöron ve sinaps hasarı, hatta kaybı ile karakterizedir. Buna ek olarak beynin anatomik yapı ve fonksiyonlarında bozulmalar görülebilir. Demans, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı ve Amiyotrofik Lateral Skleroz başlıca karşılan nörodejeneratif hastalıklardır. En sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalık ise demans hastalığının bir türü olan AH'dir [4-7]. Genel olarak demans hastalığının temelinde bellek kaybı ve bilişsel bozukluk vardır. Demansın bilinen birçok türü bulunmakla birlikte en yaygın tipi ise AH'dir [8,9].

AH ilk defa Alman psikiyatr ve nöropatolog Alois Alzheimer tarafından 1907'de rapor edilmiştir. AH, beynin erken yaşlanması olarak tanımlanmaktadır. Yaşlılık, AH için ciddi bir risk faktörüdür. Yapılan bilimsel çalışmalar yaşlı nüfusundaki artışın AH'nin prevalansında artışa neden olacağını öngörmektedir. AH her ne kadar yaşlanmayla bağlantılı olsa da orta yaşlarda başlayabilir ve kısa sürede hastada ciddi defektlere neden olabilir. AH bellek kaybı, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ve duygu durum değişiklikleri ile karakterizedir. Hastaların yaşam kalitesini düşürür ve ortalama yaşam süresine de etki edebilir. Alzheimer hastalarının yaşam süreleri 5-20 yıl arasında değişmektedir. Bu süreç içerisinde hastanın durumu giderek ağırlaşır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte hastalar günlük yaşam aktivitelerini yapabilmek için çevreye bağımlı hale gelirler. Bundan sonraki aşamada ise hastanın ölümüyle sonuçlanabilir [9-12].

Tüm bu süreç içerisinde AH, beynin çeşitli kısımlarında patofizyolojik, biyolojik ve morfolojik birçok değişiklik meydana getirmektedir [13,14]. Yapılan çalışmalarla AH'ye bağlı olarak korteks cerebri, systema limbicus, hippocampus, korteks entorhinalis, amygdala, subkortikal çekirdeklerde bir takım morfolojik değişiklikler meydana geldiği net bir şekilde ortaya konulmuştur [15-18]. Bütün bu anatomik yapılar ve yapılarda meydana gelen bozulmalar insan hayatı için kritik önem taşımaktadır. Bunların dışında insan yaşamı için hayati önem arz eden beynin bir diğer kısmı da cerebellum'dur. Toplam beyin hacminin

%10'u kadar olan cerebellum sinir sisteminin diğer kısımlarıyla bağlantılıdır ve içerisinden birtakım yolaklar geçer. Bütün beyin nöronlarının %50'den fazlasını barındıran cerebellum; çeşitli motor fonksiyonlar, dil fonksiyonları, bilişsel işlevler, duygu durum, bellek ve hafıza işlevleri üzerinde etkilidir. Cerebellum'un sahip olduğu bu işlevler AH tanısı olan bir kişide, amacına uygun ve düzgün bir şekilde yapılamamaktadır [18,19].

Ancak AH'nin cerebellum üzerindeki etkileri henüz net olarak ortaya konulamamıştır; yani bu işlevlerdeki bozulmanın bir cerebellum defektinden kaynaklandığı henüz ispatlanmamıştır. Cerebellum bu konu özelinde çok fazla çalışılmadığından dolayı yapılacak yeni çalışmalara da açık olan anatomik bir yapıdır.

AH üzerine yapılan her çalışma kritik önem arz etmektedir. Çünkü hastalık üzerine yapılan araştırmaların giderek artmasına karşın; insan hayatını bu denli tehdit eden ve yaşam kalitesini düşüren AH için kesin bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Tedaviye yönelik kullanılan ilaçlar ise sadece hastalığın belirtilerini hafifletmiştir [8,12].

AH'nin kesin tanısının konulmasında en etkili yöntem postmortem yapılan çalışmalar olsa da; günümüzde gelişen teknolojiyle birlikte birçok yeni tanı koyma yöntemi de ortaya çıkmıştır. Bu yöntemler arasında; genetik testler, nörolojik-psikiyatrik değerlendirme testleri, kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ya da dokudan alınan doku analizleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri sayılabilir. Bu görüntüleme yöntemlerinden en sık kullanılanları bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir [20,21].

Manyetik rezonans (MR), manyetizma ve radyo dalgaları kullanarak bir hastanın vücudunun kesitsel görüntülerini üretip bu görüntüleri Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim- " digital imaging and communications in medicine (DICOM) " formatında depolayan ve arşivleyen bir tekniktir [22]. DICOM formatını dünya üzerinde yaygın olarak kullanan görüntüleme programları ve yazımları mevcuttur [23,24]. Bu görüntüleme yazılımlarından biri de bizim kullandığımız VolBrain'dir. Genel olarak VolBrain, MRG temelli beyin hacim sistemidir. Dünya genelindeki araştırmacıların kendi internet ağlarında hiçbir altyapıya ihtiyaç duymadan, serebral ve serebellar volümetrik analizleri otomatik olarak elde etmelerine yardımcı olmayı amaçlamaktadır [25,26].

Bizim de bu çalışmadaki amacımız; nörolojik bir hastalık olan AH'nin hareketlerin amaca uygun yapılması, koordinasyonun sağlanması, postürün korunması, bilişsel fonksiyonlar, emosyonel işlevler ve dengenin sağlanabilmesi için önemli bir saha olan cerebellum'da neden olabileceği morfolojik değişiklikleri ortaya çıkarmaktır. Bu sebeple çalışmamızda AH tanısı almış kişiler ile sağlıklı bireylerin MR görüntüleri üzerinden

serebellar hacim ve cortex cerebelli kalınlığı karşılaştırılması yapılmıştır. Cerebellum hacimleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca yapılan morfometrik ölçüm verilerimiz ROC analizi ve Diskriminant analizinde kullanılmıştır. Bu analizlerle henüz kesin bir tanı yöntemi bulunmayan AH'ye tanımlayıcı farklı bir bakış açısı geliştirilmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen bulguların ışığında; öncelikle literatürde sıklıkla gözden kaçırılan cerebellum ve AH ilişkisi incelenecek olup farklı yaş ve cinsiyet gruplarındaki risk faktörlerinin hastalıkla bağıntısı sunulacaktır. Bu sayede AH'nin tanı ve takibine yönelik farklı bir yaklaşım ortaya konulacaktır.

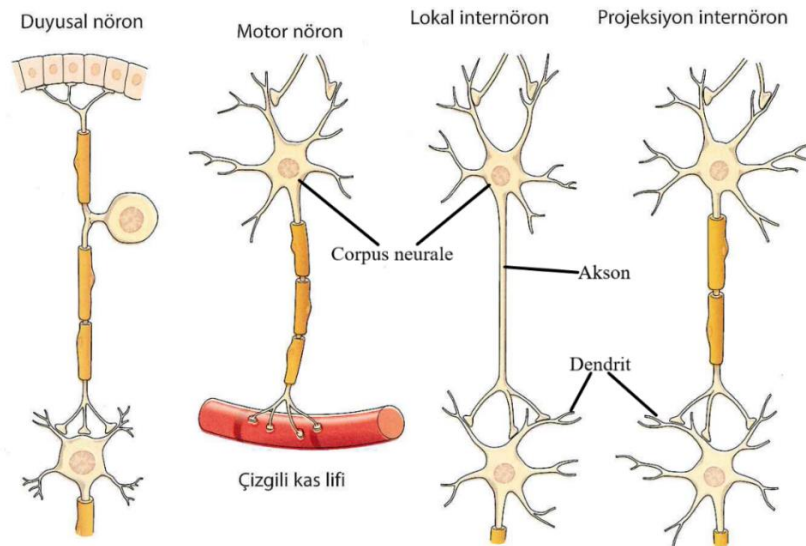


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sistemi ve Sinir Sistemi Anatomisi

Canlılara iç ve dış ortamdan gelen uyarıları algılayan, değerlendiren ve bir cevap uyarı (impuls) oluşturan sinir sistemi, embriyonel hayatın başlarında ektodermden gelişir. Embriyonun sırt tarafında bulunan ektodermin kalınlaşması nöral plağı oluşturur. 3. haftaya gelindiğinde bu plaktan önce sulcus neuralis gelişir. Sulcus neuralis geliştikten sonra yine nöral plaktan tubus neuralis (nöral tüp) gelişir. Çeşitli nöron türleri ve glial hücreler de nöral tüpün farklılaşmasıyla oluşmuştur [27,28].

Nöroglia hücreleri; sinir sisteminin en küçük ve en temel hücresi olan nöronların beslenmesini, korunmasını ve desteklenmesini sağlayan hücrelerdir. Nöronlar, soma (perikaryon), dendrit ve akson olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır. Corpus neurale olarak da isimlendirilebilen somada nöroplazma, nucleus ve organeller bulunur. Corpus neurale'den çıkan ve uyarı almak üzere özelleşmiş kısa uzantılara dendrit, uyarıları diğer nöronlara aktaran en uzun dendrite ise akson denir (Şekil 2.1.). Nöronlar uzantılarına ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılır. Fonksiyonlarına göre nöronlar; motor nöronlar, internöronlar ve duysal nöronlar olarak sınıflandırılmaktadır. Uzantılarına göre; unipolar nöron, pseudo-unipolar nöron, bipolar nöron, multipolar nöron olarak sınıflandırılmakta olup nöronlar uzantıları aracılığıyla birbirleriyle bağlantı kurarlar [29].

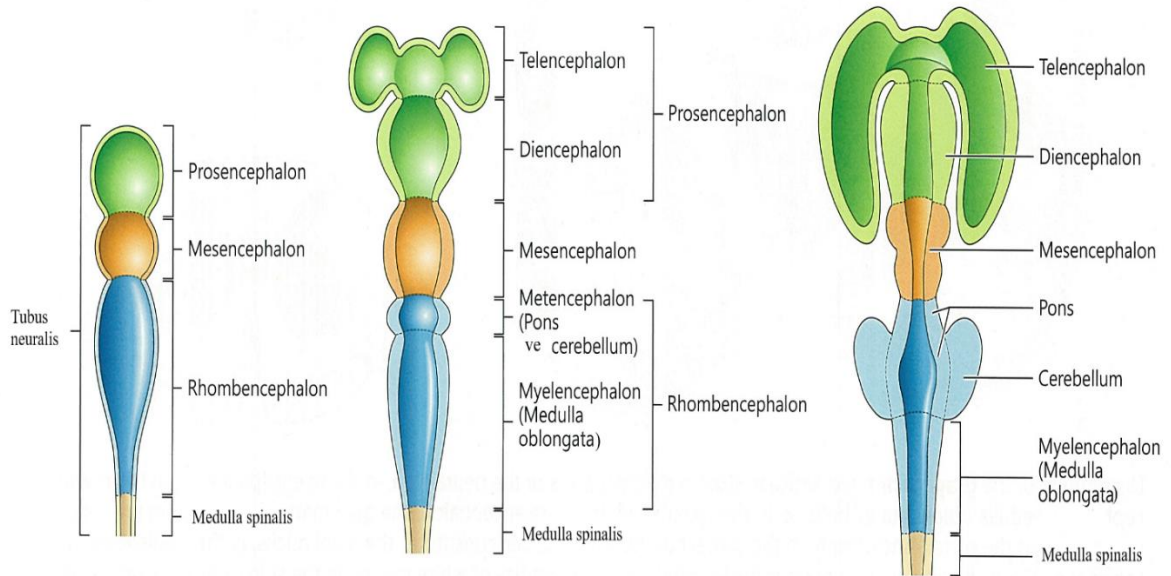


Şekil 2.1. Nöronun bölümleri [30]

Nöronların uzantıları aracılığıyla kurdukları bağa sinaps denir. Sinaps genellikle akson-dendrit ve akson-soma arasında görülür. Ancak akson-akson veya dendrit-dendrit arasında da sinaps gerçekleşebilir. Bu sinapslar sayesinde sinir sistemi hem periferden merkeze hem de merkezden perifer bilgi aktarımı gerçekleştirir. Buradan da anlaşılacağı üzere sinir sistemi merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Canlılara vücutlarından veya çevreden gelen uyarılar reseptörler tarafından algılanır. Reseptörlerce algılanan bu uyarılar afferent lifler aracılığıyla MSS'deki çeşitli merkezlere iletilir. Bu merkezlerden alınmış olan cevap uyarılar ise efferent lifler aracılığıyla periferde bulunan hedef doku veya organlara iletilir. Bu döngüde görev yapan MSS ve MSS'ye ait yapılar canlılığın devamı için hayati önem arz etmektedir. MSS; encephalon ve medulla spinalis olmak üzere iki temel yapıdan oluşmaktadır [28,29].

2.1.1. Encephalon

Encephalon; prosencephalon, mesencephalon, rhombencephalon olmak üzere üç kısımda incelenir. Bu yapılar da kendi içerisinde anatomik bölümlere ayrılır [31] (Şekil 2.2.).

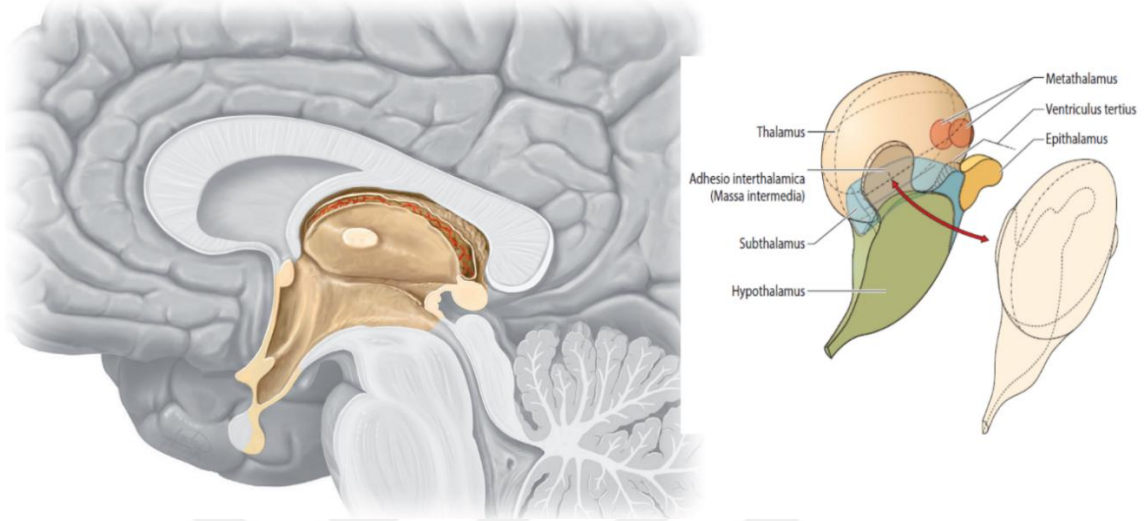


Şekil 2.2. Encephalon ve alt anatomik bölümler [32]

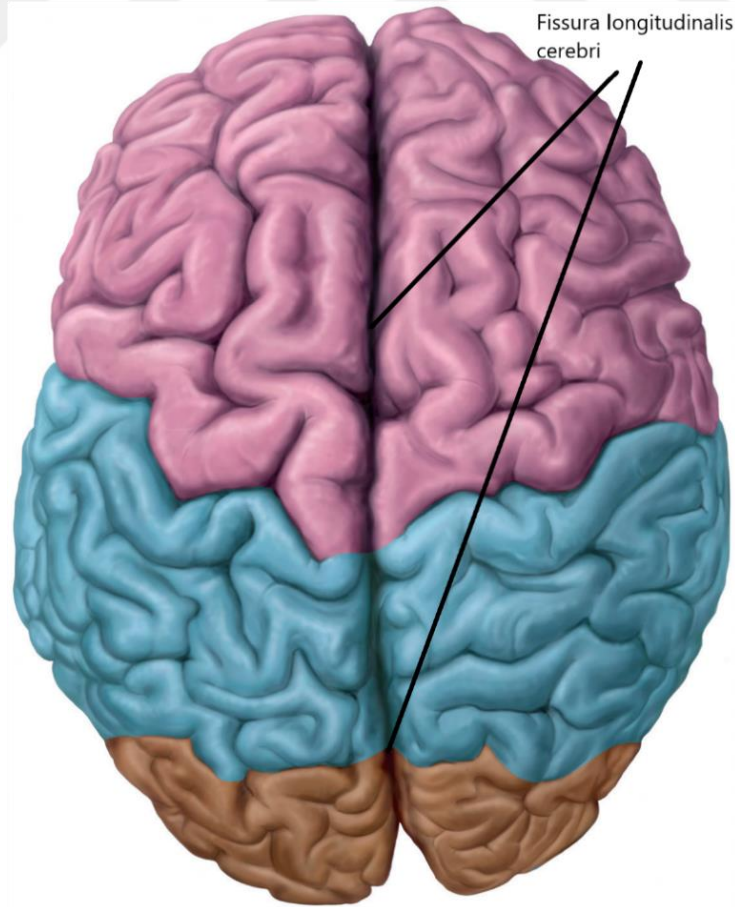
2.1.1.1. Prosencephalon

Prosencephalon; telencephalon ve diencephalon'dan oluşmaktadır. Diencephalon genel olarak thalamus, hypothalamus, subthalamus ve epithalamus olarak dört kısımda

incelenebilir (Şekil 2.3.). Telencephalon ise MSS'nin en büyük parçasıdır. Telencephalon iki beyin hemisferi ve bu hemisferleri birbirine bağlayan yapılardan oluşurken hemisferler birbirinden fissura longitudinalis cerebri adı verilen oluk ile ayrılır [28,29] (Şekil 2.4.).



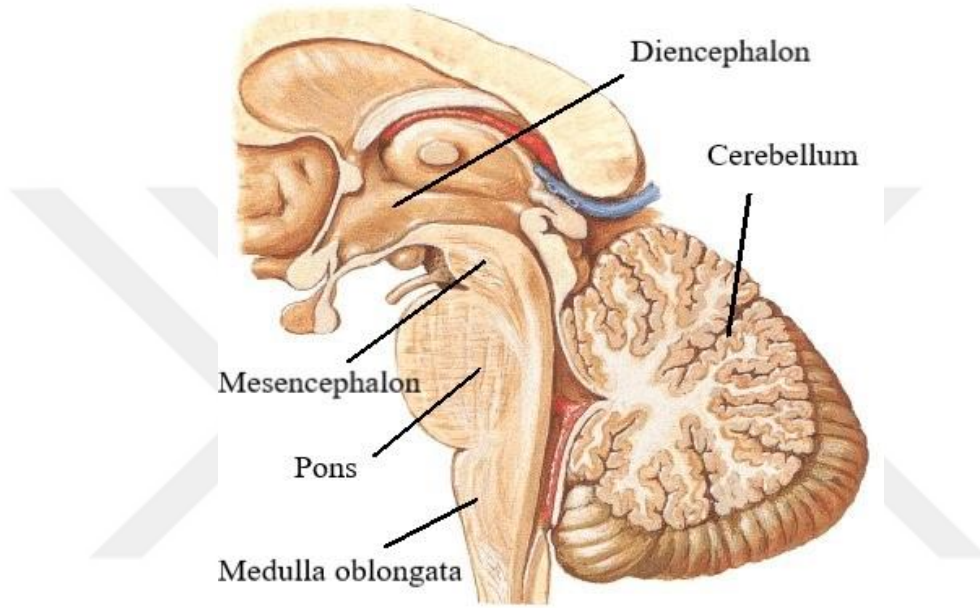
Şekil 2.3. Diencephalon (renklendirilmiş alan) ve bölümlerinin şematik görünüşü [30]



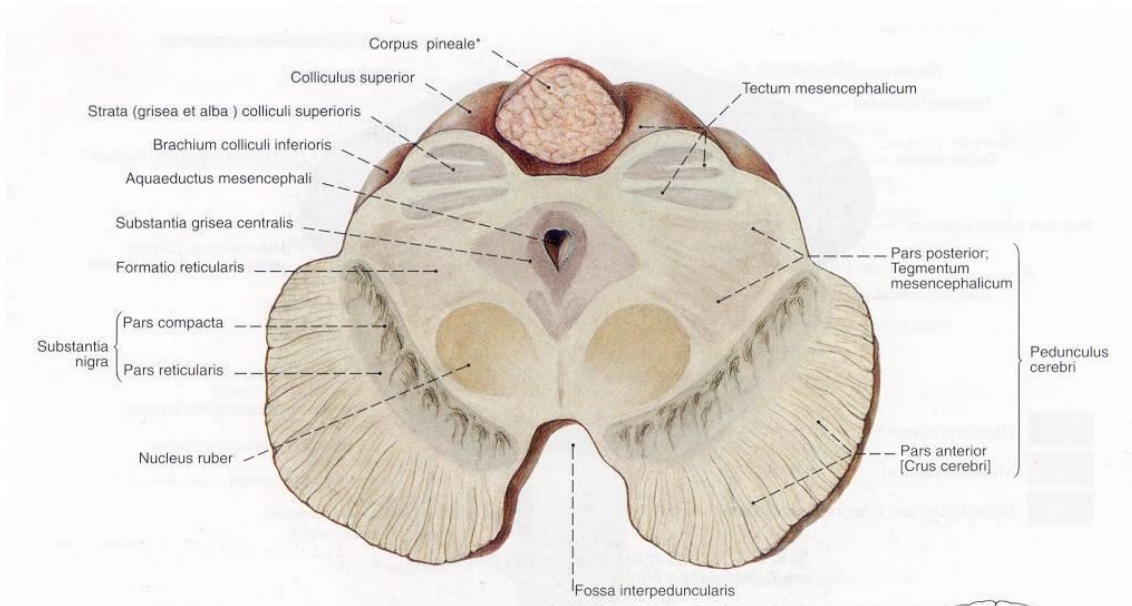
Şekil 2.4. Beyin hemisferleri ve fissura longitudinalis cerebri [30]

2.1.1.2. Mesencephalon

Mesencephalon; yukarıda diencephalon, aşağıda pons, arkada cerebellum ile komşudur ve truncus encephali'nin (beyin sapı) oluşumuna katılır (Şekil 2.5.). Truncus encephali'nin en kısa parçası olan mesencephalon'un uzunluğu ve genişliği 2,5 santimetre (cm) civarındadır. Mesencephalon önden arkaya doğru crus cerebri, tegmentum ve tectum olmak üzere üç kısımda incelenir [28] (Şekil 2.6.).



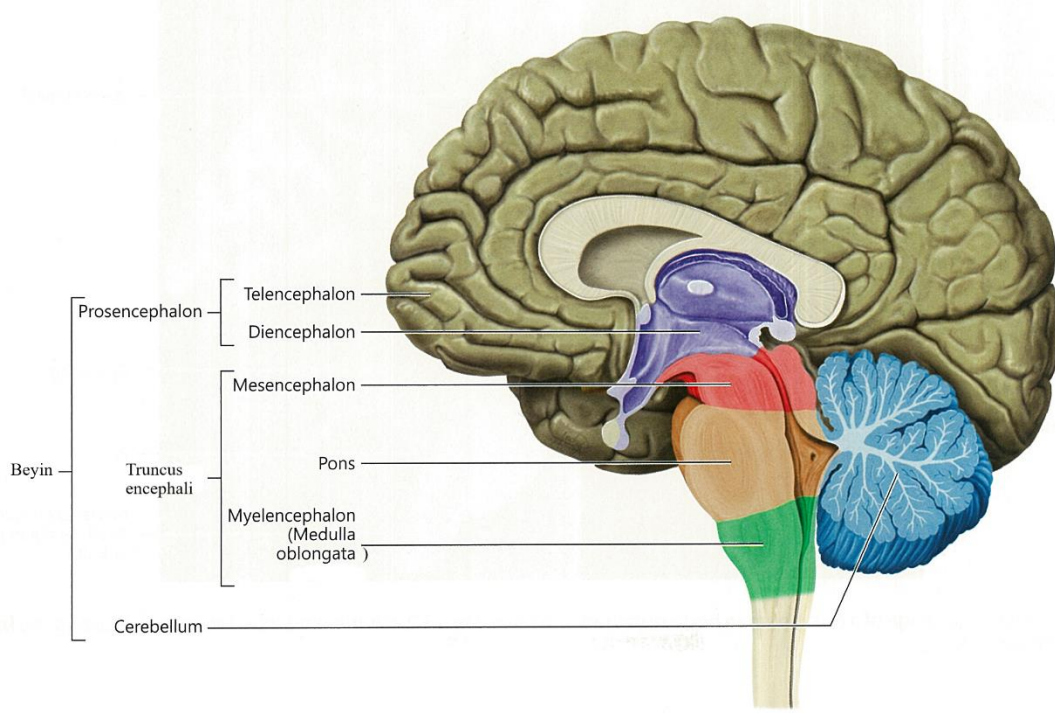
Şekil 2.5. Midsagittal kesiden mesencephalon'un yerleşimi [33]



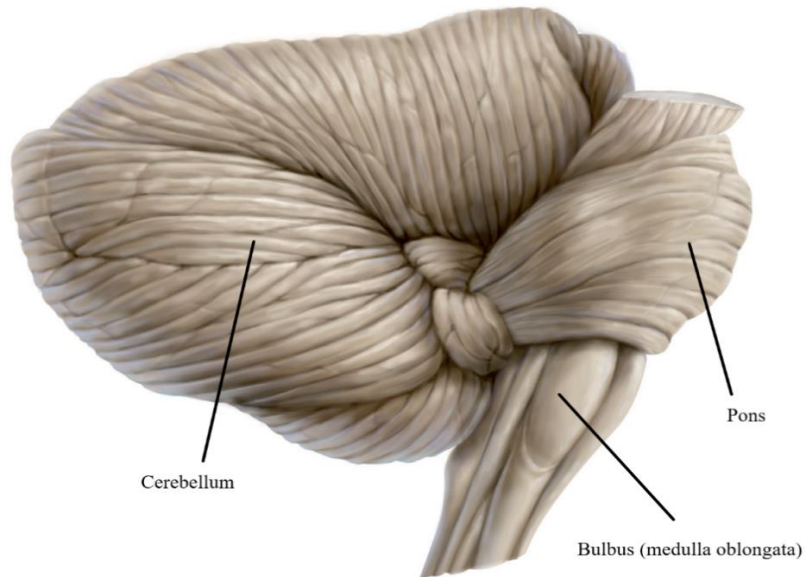
Şekil 2.6. Mesencephalon'un alttan görünümü [34]

2.1.1.3. Rhombencephalon

Rhombencephalon'dan; ilk önce myelencephalon ve metencephalon gelişir. Myelencephalon'dan bulbus (medulla oblongata) gelişirken; metencephalon'dan pons ve cerebellum gelişir. Bu yapılardan ise pons ve bulbus; mesencephalon ile birlikte truncus encephali'yi oluşturur ancak cerebellum bu oluşuma katılmaz [29,35] (Şekil 2.7., Şekil 2.8.).



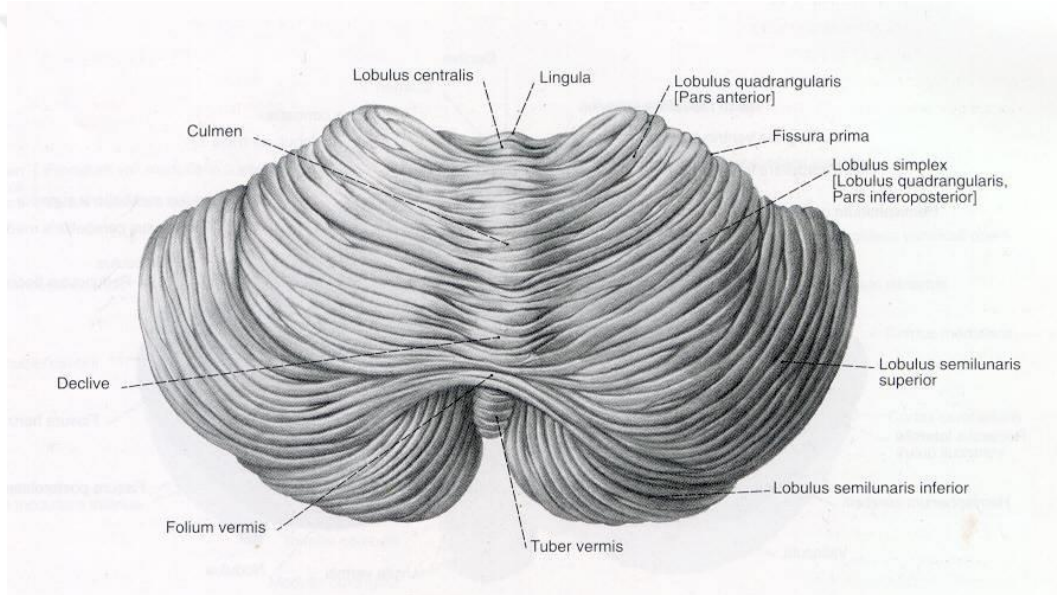
Şekil 2.7. Rhombencephalon'un bölümleri ve truncus encephali [30]



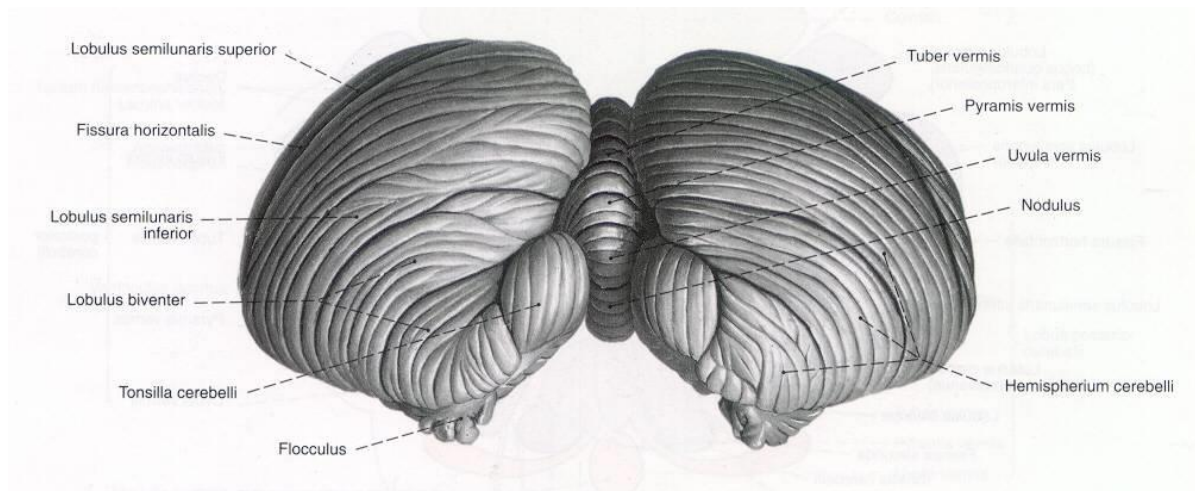
Şekil 2.8. Cerebellum, pons ve bulbus'un lateralden görünümü [30]

2.1.2. Cerebellum

Cerebellum, rhombencephalon'un metencephalon parçasından gelişmiştir. Gelişimin 40- 45. günlerinde oluşmaya başlayan cerebellum, fossa cranii posterior'da bulunan fossa cerebellaris'te yer alır. Cerebellum beyinden fissura transversa cerebri adı verilen oluk ile ayrılır. Yukarıdan basık, oval bir şekle sahip olan cerebellum'un transvers yöndeki çapı daha geniştir. Ayrıca üst yüzü alt yüzüne göre daha konkavdır (Şekil 2.9., Şekil 2.10.). Ağırlığı yaklaşık olarak 150 gram olan ve toplam beyin sinir hücrelerinin yarısından fazlasını içeren cerebellum yetişkinlerde toplam beyin hacminin %10'u kadardır. Çocuklarda ise bu oran %20'dir [29,36].

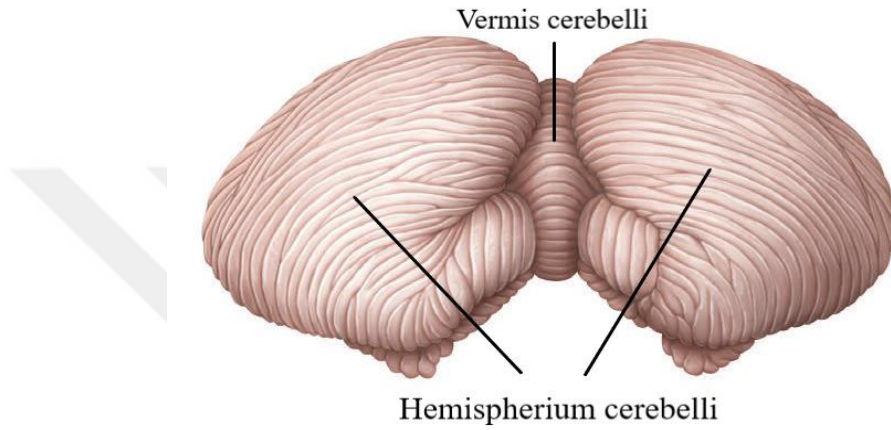


Şekil 2.9. Cerebellum'un dorsosuperior görünümü [34]



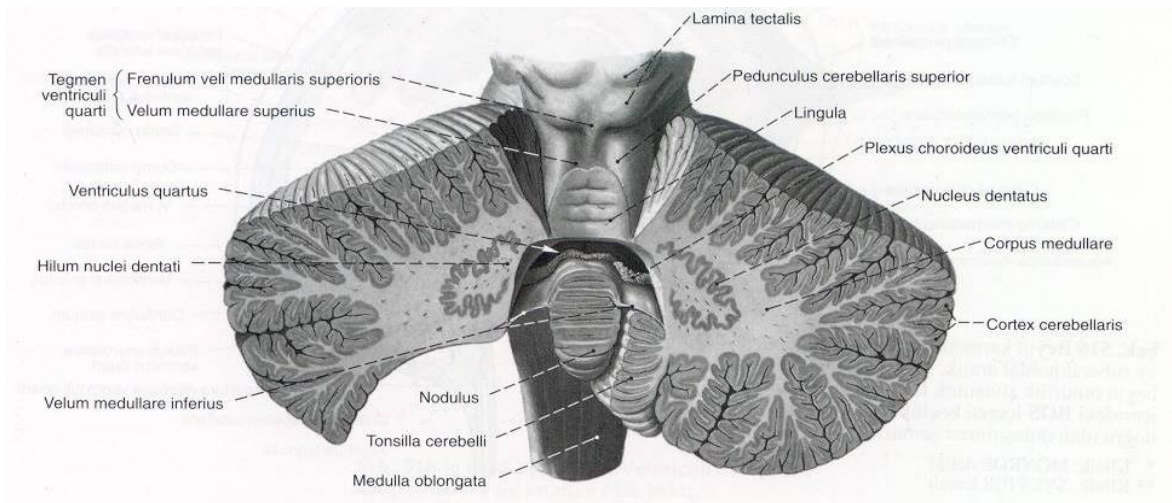
Şekil 2.10. Cerebellum'un dorsoinferior görünümü [34]

Cerebellum, hemispherium cerebelli ve vermis cerebelli olmak üzere iki anatomik kısımdan oluşur. Vermis cerebelli sağ ve sol hemispherium cerebellileri birbirine bağlar (Şekil 2.11.). Cerebellum'un sağ hemisferi ve sol hemisferi arasında ön tarafta incisura cerebelli anterior, arka tarafta incisura cerebelli posterior denilen 2 çentik yer alır. Cerebellum'un alt tarafında da vallecula cerebelli olarak adlandırılan geniş bir aralık bulunmaktadır [19,37].



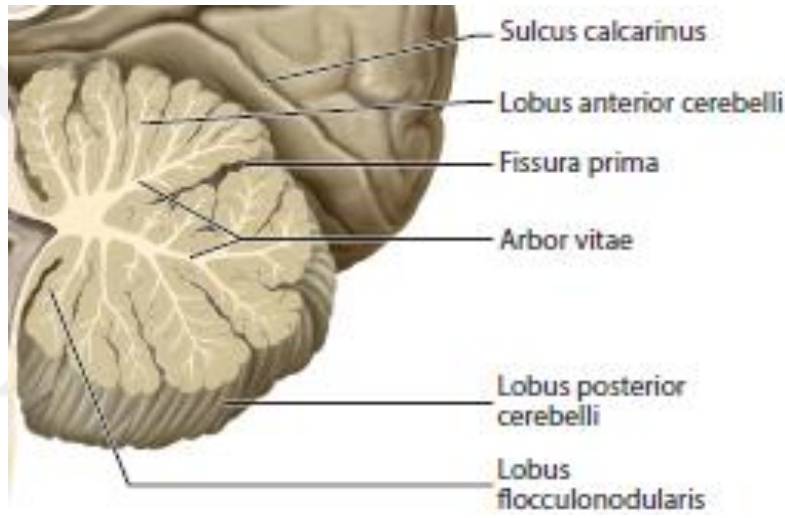
Şekil 2.11. *Hemispherium cerebelli ve vermis cerebelli* [38]

Beyinde olduğu gibi cerebellum'un üzerinde de oluklar (fissura cerebelli) ve çıkıntılar (folia cerebelli) vardır. Fissura cerebelliler, folia cerebellilerin arasında bulunur. Bu olukların bazıları daha derindir. Cerebellum iki tabakalıdır. Dışta cortex cerebelli içte ise corpus medullare cerebelli (beyaz madde (BM)) bulunmaktadır [39] (Şekil 2.12.).

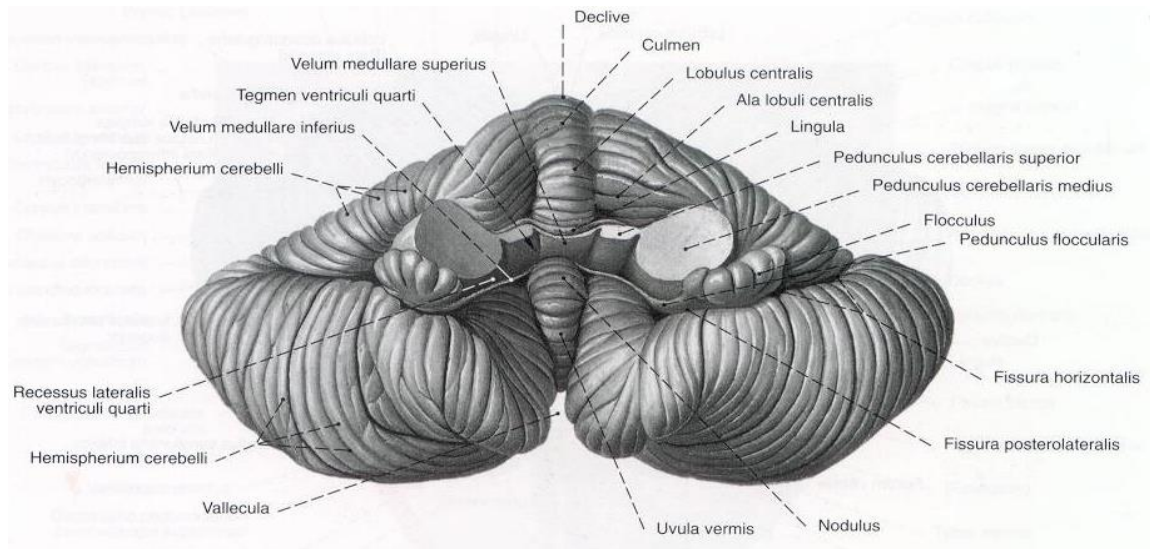


Şekil 2.12. *Cortex cerebelli ve corpus medullare cerebelli* [34]

Corteks cerebelli, çeşitli nöron gruplarını içerir. Corpus medullare cerebelli (BM) ise cerebellum'un afferent ve efferent liflerinin geçtiği aksonları içerir ve cerebellum'un çekirdekleri yerleşmiştir. Orta hat üzerinden yapılmış olan cerebellum kesitlerinde corpus medullare cerebelli (BM) bir ağaç şeklinde görülmektedir. Buna hayat ağacı anlamına gelen arbor vitae cerebelli denilir (Şekil 2.13.). Arbor vitae cerebelli'nin her bir yaprağına laminae albae denilir. Cerebellum sinir sisteminin çeşitli bölümleriyle bağlantılıdır ve komşuluk yapmaktadır. Cerebellum, beyin sapına pedunculus cerebellaris (Şekil 2.14.) denilen 3 çift bağlantı ile bağlanmıştır ki bu pedunculuslardan çok sayıda afferent ve efferent yollar geçmektedir [28,29].

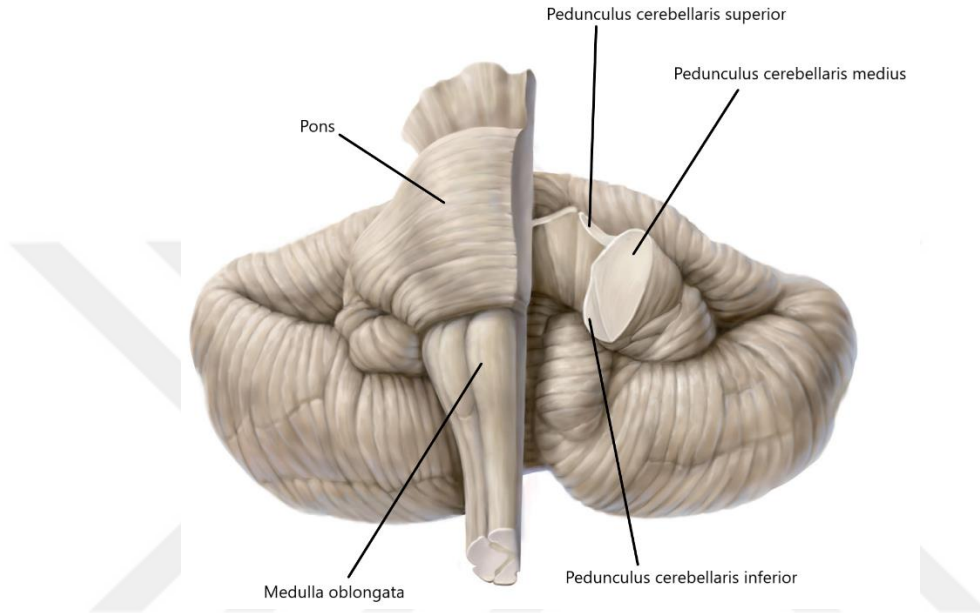


Şekil 2.13. Beynin midsagittal kesitinden arbor vitae cerebelli'nin görünümü [30]

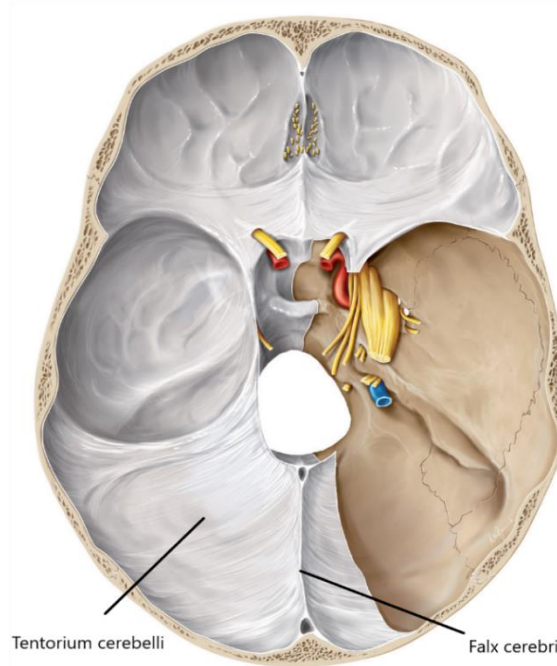


Şekil 2.14. Cerebellum ve pedunculusların ventralden görünümü [34]

Pedunculus cerebellaris superior cerebellum ve mesencephalon'u; pedunculus cerebellaris medius pons ve cerebellum'u; pedunculus cerebellaris inferior ise medulla oblongata ve cerebellum'u birbirine bağlamaktadır (Şekil 2.15.). Tentorium cerebelli (Şekil 2.16.), yukarısında yer alan lobus occipitalis ile; ön tarafında bulunan ventriculus quartus ise pons ve medulla oblongata ile komşuluk yapmasını sağlar [28,29].



Şekil 2.15. Cerebellum'un pedunculusları, pons ve medulla oblongata [32]

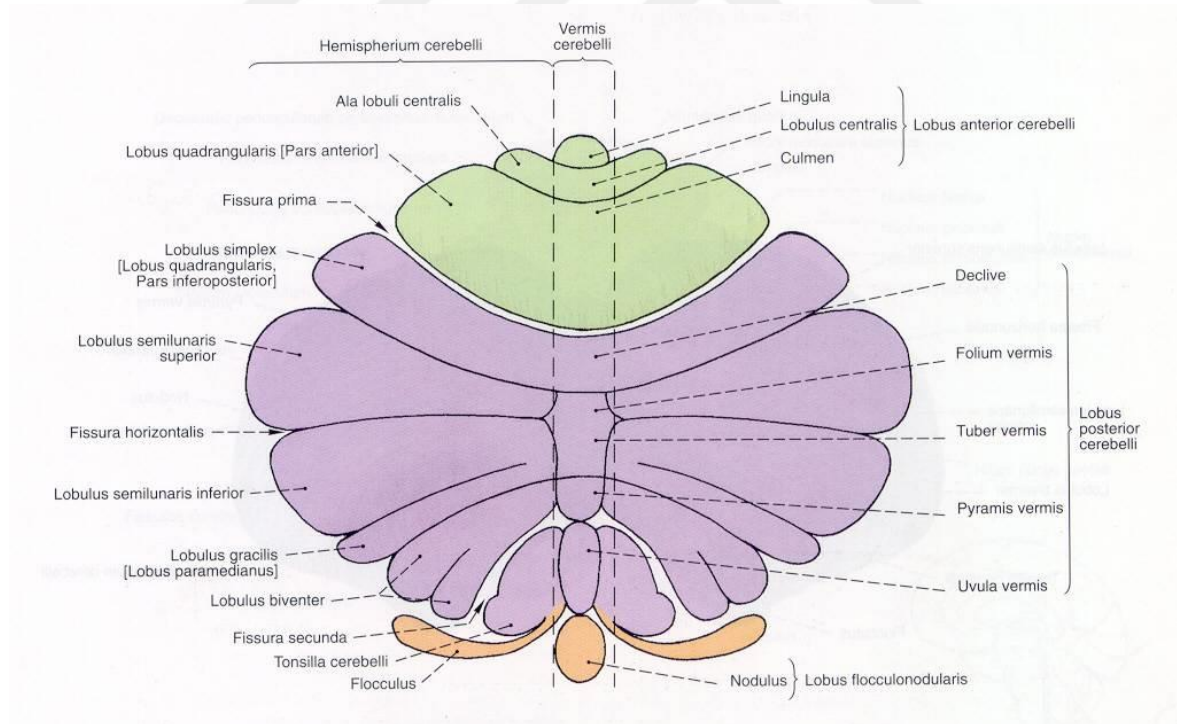


Şekil 2. 16. Kafa tabanı iç yüzünden tentorium cerebelli'nin görünüşü [30]

2.1.2.1. Cerebellum'un lobları ve lobulesleri

Cerebellum üç lobdan oluşmaktadır. Bu loblar; lobus cerebelli anterior, lobus flocculonodularis ve lobus cerebelli posterior olarak isimlendirilir. Üzerinde çok sayıda fissur ve folia bulundurur. Bu fissurların bazıları daha derindir. Cerebellum'un üzerinde bulunan derin fissurlardan fissura prima; lobus cerebelli anterior ve lobus cerebelli posterior'u birbirinden ayırır. Fissura posterolateralis (dorsolateralis); lobus cerebelli posterior ve lobus flocculonodularis'i birbirinden ayırmaktadır. [28,29]

Cerebellum'un lobları da çeşitli fissurlarla lobuluslara ayrılmaktadır. Lobulus semilunaris inferior ile lobulus semilunaris superior arasında bulunan fissura horizontalis; cerebellum'un alt ve üst yüzlerini birbirinden ayırır. Fissura secunda cerebelli ise tonsilla cerebelli ve lobulus biventer arasında yer almaktadır. Cerebellum'un vermis cerebelli'deki her kısmının hemispherium cerebelli'de bir karşılığı vardır (Şekil 2.17.). Ancak vermis cerebelli'de bulunan lingula cerebelli'nin hemispherium cerebelli'de karşılığı yoktur [28,29].



Şekil 2. 17. Hemispherium cerebelli bölümlerinin vermis cerebelli'deki karşılıkları [34]

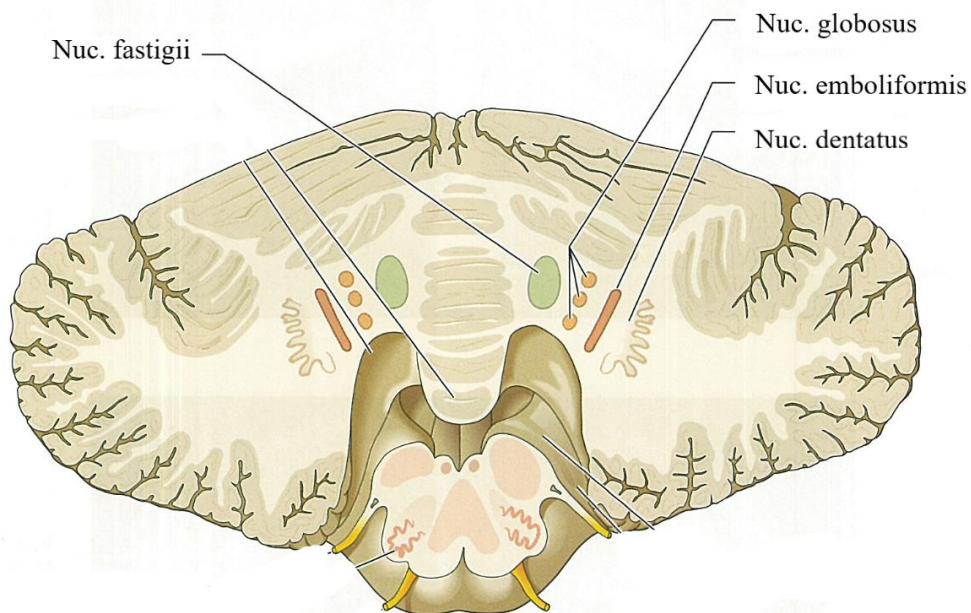
2.1.2.2. Corteks cerebelli ve cerebellum'un iç yapısı

Cerebellum'un dış yüzeyini saran gri cevhere (GM) kitlesine corteks cerebelli denir. Corteks cerebelli dıştan içe; stratum moleculare (pleksiforme), stratum purkinjense

(neuronorum piriformium), stratum granulosum olmak üzere üç tabakadan oluşur. Cerebellum'un nöronlarının büyük bir çoğunluğu corteks cerebelli'de yer almaktadır. Corteks tabakasının altında yer alan corpus medullare cerebelli ise üç tip lif içerir. Bu lifler afferent, efferent ve ara nöronlara aittir. Ara nöronlara ait lifler cerebellum'u terk etmezler ve cerebellum'un içerisinde bağlantı sağlarlar. Corpus medullare cerebelli'nin büyük bir kısmını afferent lifler oluşturur. Afferent lifler pedunculuslar aracılığıyla cerebellum'a girer ve corteks cerebelli'de sonlanırlar. Efferent lifler ise corteks cerebelli'den başlar ve pedunculuslardan geçerek cerebellum'u terk ederler. Efferent liflerin çoğu cerebellum'un çekirdeklerinde (nuclei cerebelli) nöron değiştirirler [27,35,40].

2.1.2.3. Cerebellum'un çekirdekleri

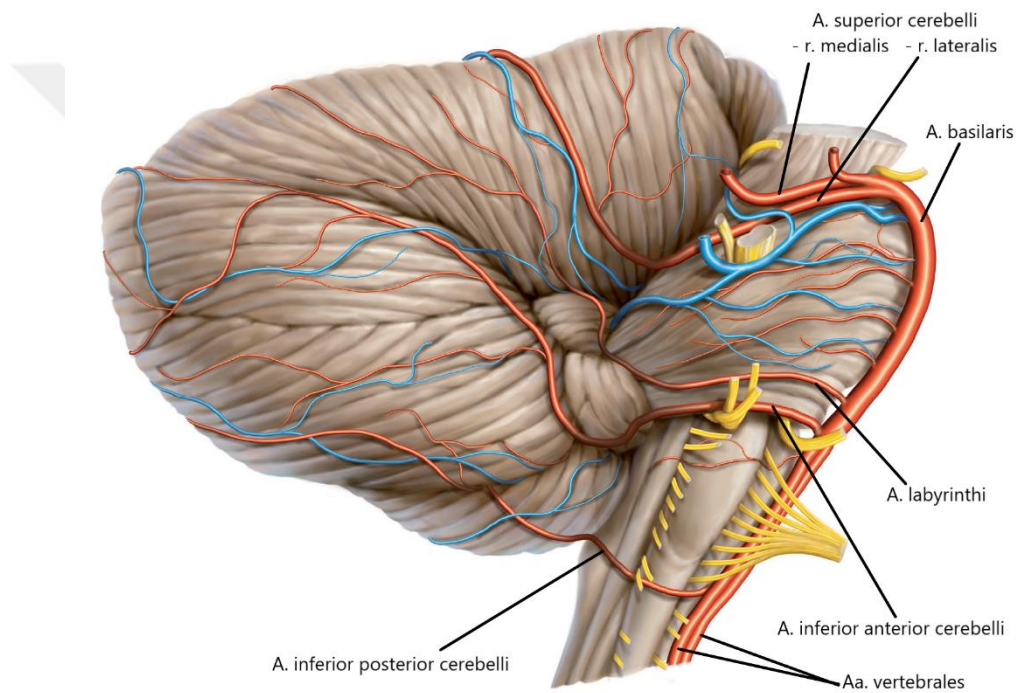
Corpus medullare cerebelli'ye gömülü olan gri cevher (GM) kitlelerine cerebellum'un çekirdeleri (nuclei cerebelli) denilir. Cerebellum'un nucleus (nuc) globosus, nuc dentatus, nuc fastigii ve nuc emboliformis olarak adlandırılan 4 çift çekirdeği vardır (Şekil 2.18.). Nuc. fastigi, ventriculus quartus'un tavanına yakın olarak bulunur ve filogenetik olarak en eskisidir. Nuc. fastigi archicerebellum ile bağlantılıdır. Nuc. globosus, cerebellum'un anteromedialinde yer alır. Nuc. emboliformis, cerebellum'un ön tarafında yer alır. Dişli görünümlü bir çekirdek olan nuc. dentatus cerebellum'un en büyük ve en yeni çekirdeğidir. Neocerebellumun efferent lifleri bu çekirdekten başlamaktadır [28,41,42].



Şekil 2. 18. Cerebellum'un çekirdekleri [30]

2.1.2.4. Cerebellum'un damarları

Cerebellum'un beslenmesini arteria (a.) basilaris'in dalları olan a. superior cerebelli ve a. inferior anterior cerebelli; a. Vertebralis'in dalı olan a. inferior posterior cerebelli sağlanmaktadır (Şekil 2.19.). Cerebellum'un venöz drenajı ise; venae (v.) superior cerebelli, v. inferior cerebelli, v. superior vermis, v. inferior vermis ile v. magna cerebri'ye buradan da sinüs rectus'a açılır. Bunun dışında sinüs petrosus superior, sinüs transversus, sinüs sigmoideus'a da açılırlar. Cerebellum'un alt kısmında yer alan venleri ise spinal venlere dökülür [29,43].



Şekil 2. 19. Cerebellum 'u besleyen arterler [32]

2.1.2.5. Cerebellum'un fonksiyonel anatomisi

Cerebellum archicerebellum, paleocerebellum, neocerebellum olmak üzere filogenetik olarak üç bölümden oluşmaktadır [44,45].

Archicerebellum, cerebellum'un en eski kısmı olup vestibulocerebellum da denir. Lobus flocculonodularis'i kapsar. Vestibular çekirdekler ve vestibular sistemle bağlantılıdır. Denge, kas tonusu ve göz hareketleri üzerine etki eder [44].

Spinocerebellum olarak da bilinen paleocerebellum'a; vermis cerebelli ve hemispherium cerebelliler katılır. Gövde ve ekstremitelerden aldığı uyarılar aracılığı ile kas

tonusunu sağlar ve istemli hareketin her aşamasının kontrollü bir şekilde yapılmasında görev alır [45].

Neocerebellum, filogenetik olarak cerebellum'un en yeni kısmıdır. Cerebrocerebellum ya da pontocerebellum da denmektedir. Hemispherium cerebelli'nin lateral kısımları ve lobus cerebelli posterior'u kapsamaktadır. İnce motor hareketlerin başlatılması, kontrol altında sürdürülmesi ve durdurulabilmesini sağlar. Bu sayede meydana gelen hareketler koordineli ve akıcı bir şekilde açığa çıkarılmış olur [19, 46].

2.1.2.6. Cerebellum'un bilişsel fonksiyonu

Motor fonksiyonlar üzerindeki rolü uzun zamandır bilinen cerebellum'un son yıllara kadar bilişsel işlevler üzerindeki rolü net olarak anlaşılamamıştı. Cerebellum'un bilişsel işlevler üzerinde etkin olmadığı ya da çok az etkinliği olduğu düşünülüyordu. Bu nedenle cerebellum'un bilişsel işlevlerdeki fonksiyonu göz ardı ediliyordu. Ancak son yıllardaki nörobilimsel keşifler ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde cerebellum'un bilişsel işlevler üzerindeki rolü net bir şekilde ortaya konulmuştur [47-49].

Sağlıklı insanlarla yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında cerebellum'un en büyük çekirdeği olan nuc. dentatus'un hem motor hem de bilişsel fonksiyonlarda rol oynadığı ve bilişsel fonksiyonlardaki aktivasyonunun motor fonksiyonlardaki aktivasyonundan daha yüksek olduğu ispatlanmıştır [50]. Cerebellum'un bazı lobüllerinin bilişsel fonksiyonları desteklediği ve sinir sisteminin çeşitli bölümlerinden cerebellum'a bilgi akışının sağlandığı belirtilmektedir [51]. Literatürde çocuk ve yetişkin bireylerde cerebellum hacmi ve genel zekâ katsayısı arasında bir bağ olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur [52].

Bilişsel işlevlerdeki rolünün yanı sıra sinir sisteminin çeşitli kısımlarıyla olan bağlantısı göz önüne alındığında, beyni etkileyen çeşitli hastalıkların cerebellum'u etkilemesi kaçınılmazdır. Bu hastalıklardan biri olan AH normal yaşlanmadan daha ciddi seviyelerde bilişsel işlev bozukluğu gösterir ve bu da anlama, problem çözme, hafıza, öğrenme, düşünme, dil ve muhakeme algısı, zaman ve mekân algısını etkileyebilmektedir. Bunların yanı sıra AH'ye dikkat eksikliği, şizofreni gibi birtakım psikolojik rahatsızlıklar eşlik etmektedir. Yapılan çalışmalar da dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm hastalığında vermiş cerebelli hacminin anormal olarak azaldığı gözlenmiştir. Yine dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna bağlı olarak cerebellum'un loblarında hacimsel bir azalma da saptanmıştır [53-58]. Dil ve konuşma

bozuklukları üzerine yapılan bazı çalışmalar ise cerebellum'da meydana gelecek bir fonksiyon bozukluğunun, dil ve muhakeme algısını bozabildiğini göstermektedir. Dil becerilerinde, yürütücü işlevlerde, görsel uzamsal alanda ve duygusal düzensizlikle karakterize olan Cerebellar Kognitif Afektif Sendrom da cerebellum'un akıl ve duyguları etkilediğine yönelik bir kanıttır [41,59,60].

2.2. Yaşlanma, Nörodejeneratif Hastalıklar ve Demans

Yaşlanma organizmadaki birçok sistemi etkileyen; mental, biyolojik ve fiziksel değişiklikleri barındıran evrensel bir süreçtir [1]. Bu tanımlamanın dışında yaşlılığın çok çeşitli tanımlamaları bulunmaktadır. Herhangi bir hastalık tanısı olsun veya olmasın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 65 yaş ve üzeri kişileri yaşlı olarak kabul eder. DSÖ 65-74 yaş aralığını “genç yaşlı”, 75-84 yaş aralığını orta yaşlı, 85 yaş ve üzerini ise “ileri yaşlı” olarak gruplandırmaktadır [61,62]. İnsan ömrünün uzaması ve azalan doğum oranları Dünya çapındaki yaşlı nüfusun artmasına neden olmaktadır [1,62]. 2050 yılı için öngörülen 60 yaş üstü kişi sayısı 1,25 milyardır [63]. Dünya nüfusunun bu kadar hızlı bir şekilde yaşlanması sosyal ve ekonomik birçok probleme neden olmaktadır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte çeşitli sağlık problemleri de görülebilmektedir. Genel itibariyle yaşlı nüfusta çeşitli kanser türlerinin, kalp ve damar hastalıklarının, diyabetin, solunum problemlerinin, iskelet ve kas hastalıklarının, metabolik rahatsızlıkların, immün sisteme ait çeşitli bozuklukların prevalansında artış görülür. Bütün bu sağlık problemlerinin haricinde yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar için de çok ciddi bir risk faktörü olarak bilinmektedir [1,62,64].

Nöronların ölümü, yapı veya fonksiyonlarındaki kayba nörodejenerasyon denmektedir. Nörodejenerasyon bir süreç olmakla birlikte bu süreçte ortaya çıkan hastalıklara da nörodejeneratif hastalıklar denilmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların nöron ve sinaps hasarı, bilişsel problemler, çeşitli psikolojik problemler, kişinin bağımsız hareket etmesini kısıtlayan fonksiyonel problemler gibi ortak özellikleri olsa dahi kendilerine özgü semptomları olduğu da bilinmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar sinsi başlangıçlı olup hastanın ölümüyle sonuçlanabilmektedir [3-6]. En sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalık demans hastalığının bir türü olan AH'dir [7].

Bilişsel işlevlerdeki belirgin azalmaya demans denir ve demans belirli bir hastalıktan ziyade bir sendrom olarak tanımlanır [65]. İleri yaşlarda insidansı artar ancak bu durum demansın, yaşlanmanın doğal bir sonucu olduğu anlamına gelmez. Yani yaşlanan herkes demans hastası değildir. Demans hastası kişilerde; bilişsel fonksiyonlarda azalma, bellek

yıkımı, çeşitli davranış bozuklukları, psikolojik problemler, sosyal yeteneklerin gerilemesi ve günlük yaşam aktivitesini (GYA) bağımsız olarak yapamaması görülebilir [65,66].

Demansın 65 yaş ve üzeri kişilerde görülme oranı %6,5'dur. Dünya genelindeki demans hastalarının sayısı 2010 yılı için 35,6 milyon iken bu sayının 2030 yılı için 65,7 milyon, 2040 yılı için 81,1 milyon, 2050 yılı için ise 115,4 milyon olacağı öngörülmektedir [63,67,68]. Demans hastalığının giderek yaygınlaşması ekonomik ve sosyal açıdan ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu sebeple demans grubu patolojilerin ve nedenlerinin çalışılması önem arz etmektedir. Demansın; karışık demans, Lewy cisimcikli demans, Parkinson hastalığı, frontotemporal demans, Creutzfeldt-Jacob hastalığı, normal basınçlı hidrosefali, AH gibi tipleri vardır. Bunlardan en sık görüleni ise AH'dir [8,65].

2.2.1. Alzheimer hastalığı

Demans patolojilerinin çoğunluğunu oluşturan AH, sinisi başlangıçlı ve yavaş seyirli olan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır [69,70]. Nörodejenerasyon aşamasında zarar gören nöronlar bilişsel problemleri ortaya çıkarır. Bu nöronlar hastalığın ileri aşamasında hasarlı hale gelirler ve yok olabilirler [4]. Çeşitli psikolojik problemler, GYA yapamama, sosyal ve mesleki işlevlerde bozulmalar açığa çıkaran bu durum mevcut semptomların da giderek ağırlaşmasına neden olur. AH'nin en temel belirtisi bilişsel fonksiyonlarda görülen kayıptır. Bunun dışında klinik ve patolojik birçok belirtisi vardır. Genel olarak AH'nin belirtileri arasında bilişsel fonksiyonlarda azalma, anlama ve konuşma problemleri, hafıza bellek problemleri, öğrenme yeteneğinde kayıp, psikolojik problemler, duyu durum bozukluğu, işitme ve görme problemleri, zaman mekân farkındalığında azalma ve iletişim kurma becerilerinde kayıp sayılabilir. Alzheimer hastalığının ilerlemesine bağlı olarak mevcut semptomlar giderek ağırlaşabilir ve yeni semptomlar açığa çıkabilir [14,69-72].

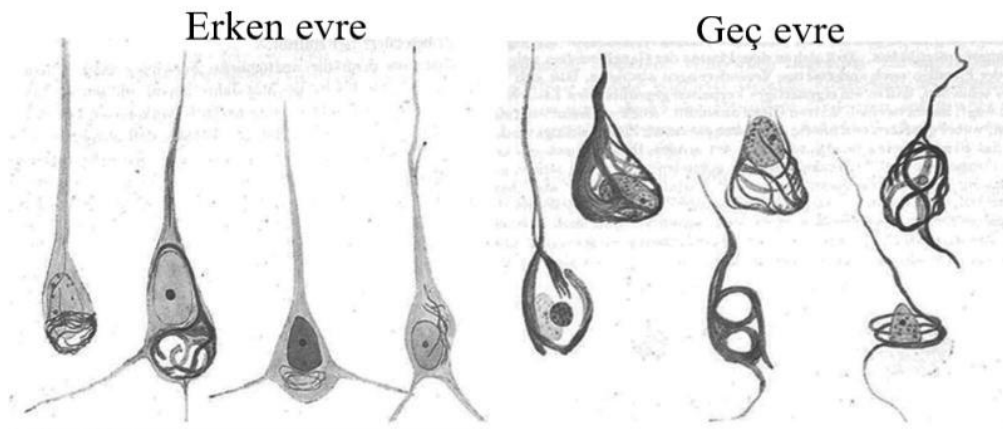
Alzheimer hastalarının beyinlerinde; nöron ve sinaps kaybı, beynin farklı bölgelerinde atrofi, lateral ventriküllerde ve sulcuslarda genişleme, beyin korteksinde incelme gibi çeşitli anatomik deformasyonlar görülebilmektedir. Bunların yanı sıra AH bazı nörotransmitter sistemlerde de dejenerasyona neden olabilmektedir. Nöron ve sinaps kayıpları dikkat düzeyini artıran ve öğrenmede önemli bir görev üstlenen asetilkolin (Ach) miktarında azalmaya neden olur. AH'nin yaşlanma, amiloid prekürsör protein (APP), tau proteinin hiperfosforilasyonu, nörofibriller yumaklar (NFY), nöronal sinapsların kaybı, oksidatif hasar, beyin hücrelerinin ölümü, kişinin yaşam tarzı, genetik yatkınlık ve gen mutasyonları ile bağlantılı olduğunu ortaya koyan çeşitli çalışmalar mevcuttur [13,71-77].

Alzheimer hastalarında görülen yapısal deformiteler geri döndürülemez ve ilerlemesi durdurulamaz. Çünkü AH'nin kesin bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Günümüzde tıbbi ve sosyal yardım ile hastalığın semptomları sadece hafifletilebilmektedir. AH'nin kesin bir tedavi yöntemi bulunmadığı gibi kesinleşmiş bir tanı yöntemi de yoktur. Bununla birlikte çeşitli görüntüleme yöntemleri ve histolojik bulgular ışığında AH tanısı konulabilmektedir. Radyolojik görüntülerde tespit edilen beyin doku kayıpları hastalığın tanısının konulabilmesini sağlar. Ayrıca histolojik bulgulara beyin korteksinde nöron kaybının yaygın olarak izlenmesi de hastalığın başka bir tanı yöntemi olabilmektedir [22,72,73,78].

AH tanısı konulduktan sonra kişinin yaşam süresi ortalama 8,1 yıldır [12]. Dünya genelindeki ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inme ilk üç sırayı alırken AH bunların ardından dördüncü sırada yer almaktadır. AH dünya genelinde 35 milyondan fazla insanda görülmektedir. Ancak ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak daha fazla insanı tehdit etmektedir [79-82]. Alzheimer hastası kişilerin sayısı her 5 senede 2 kat artmaktadır [83].

2.2.1.1. Alzheimer hastalığı tarihçesi

Alman bir psikiyatrist olan Alois Alzheimer 51 yaşındaki hastası Auguste D.'de halüsinasyonlar, bilişsel problemler, GYA yapamama gibi çeşitli demans belirtileri tespit etti. Doktor Alzheimer, Auguste D.'nin ölümünün ardından hastanın beyin otopsisini üzerinde incelemeler yaptı. Auguste D.'nin beyninde histolojik boyama yöntemleri kullanılarak yapılan mikroskopik incelemeler neticesinde NFY ve senil plakları gördü (Şekil 2.20.). Her ne kadar senil plaklar diğer yaşlılarda görülmüş olsa bile NFY ilk defa tanımlanıyordu. NFY'nin bulgusu o ana dek tanımlanmamış yeni bir hastalığı işaret ediyordu [12,72,84,85].



Şekil 2. 20. Auguste Deter'deki erken ve geç evre NFY patolojisine ilişkin çizim [86]

Bu olgu 1906'da düzenlenen bir kongrede ‘‘Cerebral Corteksin Tuhaf Bir Hastalığı’’ ismiyle sunulmuştur. 1907 yılına gelindiğinde ise ‘‘Cerebral Corteksin Özgün Bir Hastalığı’’ başlığıyla yayınlanmış ve presenil demansın bir türü olduğu düşünülmüştür. 1910 yılında psikiyatrist Emil Kraepelin, Klinik Psikiyatri isimli kitabında Senil Beyin Hasarı başlığının ardından ilk kez AH terimini kullanarak hastalığa Alzheimer ismini veren kişi olmuştur [12].

2.2.1.2. Alzheimer hastalığının epidemiyolojisi

AH'nin en önemli risk faktörü yaşlanmadır. AH'nin 60-65 yaş arasındaki kişilerde görülme oranı %1'in altında iken bu oran 85 yaşından sonra %40'ın üzerine çıkmaktadır [10,87]. 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise dünyada 35 milyondan fazla Alzheimer hastasının olduğu belirtilmiştir [82]. Bu sayıya her yıl 5-7 milyon yeni vaka eklenmesi beklenmektedir [88]. 2050 yılına gelindiğinde dünya üzerinde 110 milyondan daha fazla kişinin Alzheimer hastası olacağı düşünülmektedir [89].

Türkiye'de AH'nin prevalansı batı ülkeleri ile benzerlik göstermektedir. 2011-2017 yılları arasındaki istatistiksel verilere bakıldığında Türkiye'de AH'den dolayı ölen yaşlıların oranında artış görülmektedir. Bu oran 2011 yılında %2,9 oranında bildirilirken 2015 yılında %4,3 ve 2017 yılında %4,6 olarak bildirilmiştir [66,72]. Yine ülkemizde AH nedeniyle yaşanan ölümler erkek cinsiyetinde 2015 yılında %3,5 olarak hesaplanmış olup 2017 yılında ise %3,6'a yükseldiği tespit edilmiştir. Kadınlarda bu oran; 2015 yılında %5,2 olarak hesaplanmış 2017 yılında %5,6'a yükselmiştir [72]. Ortalama yaşam süresinin arttığı ülkelerde Alzheimer hastası kişilerin sayısının 20 yıl içerisinde 2 katına çıkması beklenmektedir [13].

2.2.1.3. Alzheimer hastalığının etiyolojisi

Yaşlanma AH'nin doğal bir sebebi değildir ancak büyük bir risk faktörüdür. AH'de beyinde amiloid plak birikimi, nörofibriller yumak oluşumu, sinaps ve nöron kaybı sonucu ilerleyici bilişsel işlev bozukluğu oluşur. Yapılan çalışmalar AH patogenezi ile β ve γ sekretazın sürekli aktiviteleri sonucunda APP'den meydana gelen amiloid β birikimi arasında bir ilişki olduğunu açığa çıkarmaktadır. Çözülebilir amiloid β oligamerleri sinaps kaybına ve bilişsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Artmış amiloid β seviyesi hem sporadik hem de ailesel AH ile ilişkilidir [9,72].

AH'nin birçok nedeni olduğu gibi genetik geçişli olarak da ortaya çıkabilir. Aile üyeleri arasındaki Alzheimer hastası kişi sayısı doğru orantılı olarak Alzheimer hastası olma riskini de artırır [90,91]. Genlerdeki otozomal dominant mutasyonların sebep olduğu ailesel AH, sıklıkla insan yaşamının ilk 50 yılında görülmektedir. Mutasyon APP'nin yanı sıra Presenilin 1 ve Presenilin 2 genlerinde de görülür [92-94]. Daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkan AH'nin sporadik formu için risk faktörleri yaşlanma, Apolipoprotein E (APOE) ε4 alleli taşıyıcılığı ve birinci derece akrabalarda AH görülmesidir. APOE kandaki kolesterolü taşımakla görevlidir. APOE'nin; ε2, ε3, ε4 olmak üzere üç formu mevcuttur. Bu üç formdan ε4 formu en sık görüleni değildir ancak insanların %5-35'lik bir kesiminde bu genin bir veya iki kopyası mevcuttur. İki kopyasını taşıyanların Alzheimer hastası olma ihtimali tek kopyasını taşıyanlara göre daha fazladır. Genç yaşta AH'ye yakalanma ihtimali de ε4 genini taşıyanlarda artmaktadır [72,90,91,95,96].

Diyabet, virüs enfeksiyonları, Down Sendromu, tiroid hastalıklar, nörotoksinler, kardiyovasküler problemler, metabolik lezyonlar, yüksek tansiyon, kafa travmaları, sedanter yaşam biçimi, düşük eğitim düzeyi, alkol ve sigara alışkanlıkları AH riskini arttırmaktadır. Bütün bu patolojiler klinik semptomların oluşmasına yol açan şiddetli nörodejenerasyona neden olurlar. Bunların yanı sıra kişinin eğitim düzeyinin yüksek olması, yaşamı boyunca devam ettirdiği bilişsel aktiviteler, spor yapması, sosyal bir hayata sahip olmasının ise AH riskini azalttığı öngörülmektedir. Yapılan çalışmalar, sağlıklı beslenmenin de AH riskini azalttığını ortaya koymuştur. Akdeniz tipi diyet yapmak bu riski düşürür. Özellikle B12 vitaminleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antioksidanlar, doymamış yağ asitleri, meyve ve sebze tüketimi önem arz etmektedir [71,72,77,83,97,98].

2.2.1.4. Alzheimer hastalığı tanı yöntemleri

AH tanısının konulabilmesi için kabul edilen kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. AH'nin kesin tanısı için otopsi veya biyopsi gerekmektedir. Yani kesin tanı postmortem konulabilir. Klinik muayenede bilişsel işlev bozukluğu gibi AH semptomlarının tespit edilmesi önem arz etmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi, difüzyon tensor görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak olguların beyinlerinde tespit edilen doku kayıpları da AH belirtisi olabilir. Ayrıca hastalığa özgü biyobelirteçler ve gen mutasyonları hastalığın teşhisi için oldukça önem arz etmektedir. Bütün bu yöntemlere rağmen hastalığın kesin tanısında

kullanılabilecek olan ortak kriterlerin belirlenememesi yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir [12,72].

2.2.1.5. Alzheimer hastalığının klinik özellikleri ve belirtileri

Sinsi ve yavaş başlangıçlı bir hastalık olan AH'de, nörodejenerasyonun başlamasından yaklaşık olarak 25 yıl sonra klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır [99]. AH sadece bilişsel bozuklukların görülmediği aynı zamanda çeşitli psikolojik problemlerin eşlik ettiği ve motor fonksiyonlarda da kayıpların yaşandığı bir hastalıktır. AH beyindeki patolojinin etkilediği bölgeye göre değişebilen çeşitli klinik belirtiler gösterebilir. Hafıza kaybı, bilişsel işlev bozuklukları, ajitasyon, depresyon, halüsinasyon, sanrı, psikoz, konuşma bozuklukları, saldırganlık, öfori, idrar ve dışkı tutmada zorlanma, irritabilite, uyku bozukluğu, zaman ve mekân farkındalığında bozulma, motor anomaliler, yürüme bozuklukları, algıda kayıp, yeni şeyler öğrenememe gibi klinik belirtileri olan hastalığın son aşamasında hastalar GYA'yı bireysel olarak yapamazlar ve yatağa bağımlı hale gelebilirler. Hastalığa ait bu belirtilerin şiddeti sabit değildir ve giderek ağırlaşabilir [53-56,68,75,100]. Ayrıca literatürde AH'nin görme ve solunum fonksiyonlarında değişikliklere neden olabileceğini öngören bazı çalışmalar da mevcuttur [101,102].

2.2.1.6. Alzheimer hastalığı tedavisi ve ilaç girişimleri

AH'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır [74]. Hastalara uygulanan farmakolojik olmayan yaklaşımların yanı sıra kolinerjik hipotezi esas alan bazı ilaç tedavi uygulamaları mevcuttur ancak bu tedaviler hastalığın ilerlemesini durduramaz ve mevcut nöron hasarını onaramaz [103,104]. Bu ilaçlar sadece kullanıldıkları süre boyunca etkinliği olan ilaçlardır ve etkinlikleri kişiden kişiye farklılık gösterir. Alzheimer hastalarına yönelik tedavi planlaması yapılırken sadece hasta ile sınırlı kalınmamalı hasta yakınları ve hasta bakıcıları da destek programlarına dahil edilmelidir [55,74,105].

Hastalığın erken ve orta dönemlerinde kullanılan donapezil, tacirrin, rivastgmin, galantamin, gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri asetilkolin konsantrasyonunun artmasını sağlar. Hastalığın orta ve ağır dönemlerinde kullanılan memantin gibi N-metil-Daspartik asit (NMDA) reseptör antagonistleri ise glutamat nörotoksitesini azaltmaktır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistlerinin birlikte kullanılabildiği tedaviler de orta ve ileri şiddetli bunama görülen hastalara yarar sağlayabilir [7,106-108].

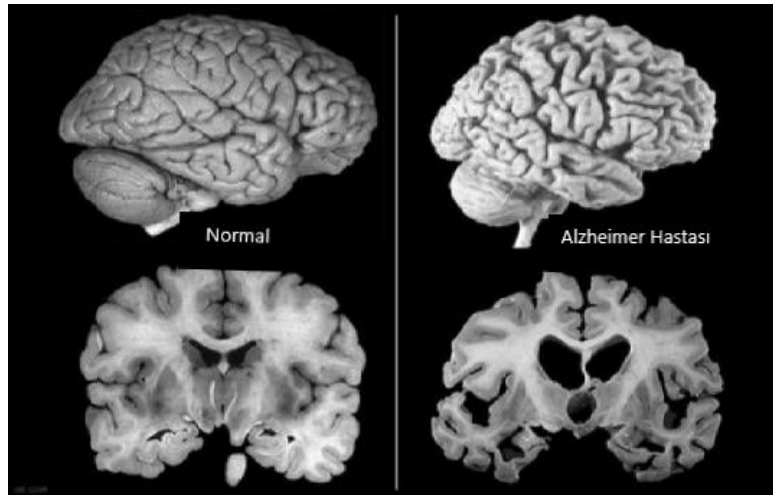
Ayrıca anti amiloid hedefli amiloid β aşıları da karşılaştığımız terapötik stratejiler arasındadır [83].

AH'nin mevcut semptomları arasında yer alan psikolojik problemler için de antidepresan ilaçlar kullanılabilir. Bütün bu tedavi yaklaşımlarına rağmen farmakolojik olsun ya da olmasın hiçbir tedavinin AH'de kalıcı bir iyileşme sağlayamadığını görmekteyiz [8,76].

2.2.1.7. Alzheimer hastalığında anatomik bozulmalar

AH'ye bağlı olarak gelişen dejenerasyonun klinik bulgulardan ortalama 25 yıl önce gerçekleştiği öngörülmektedir [99]. AH beyinde anatomik bölgeleri etkileyerek hafıza ve bellekte hasara neden olmaktadır [109,110]. Dolayısıyla hastalığın semptomları da etkilenen bölgelerin işlevi ile bağlantılı olarak ortaya çıkmaktadır. İlk etkilenen beyin bölgeleri öğrenme ve hafızadan sorumlu olan hippocampus ve neocorteks'tir [15,111]. Bu bölgelerden sonra ise amygdala, korteks entorhinalis, lobus parietalis, lobus temporalis ve lobus frontalis etkilenebilir [111].

AH'nin en çok etkilediği bölgeler medial temporal lob ve korteks entorhinalis'dir [112]. Korteks entorhinalis, systema limbicus oluşumlarında meydana gelen doku kayıplarının ilk olarak başladığı bölgedir. Hastalığın ilerlemesi ile subkortikal çekirdekler de etkilenir ve beyinde atrofi meydana gelir [111]. Bazı çalışmalar AH'nin cerebrum'da ve korteks cerebri'de atrofiye neden olduğunu belirtmiştir [10,75]. Ayrıca AH'ye bağlı olarak sulcus cerebri, ventriculus cerebri ve özellikle ventriculus lateralis genişler [113,114] (Şekil 2.21.).



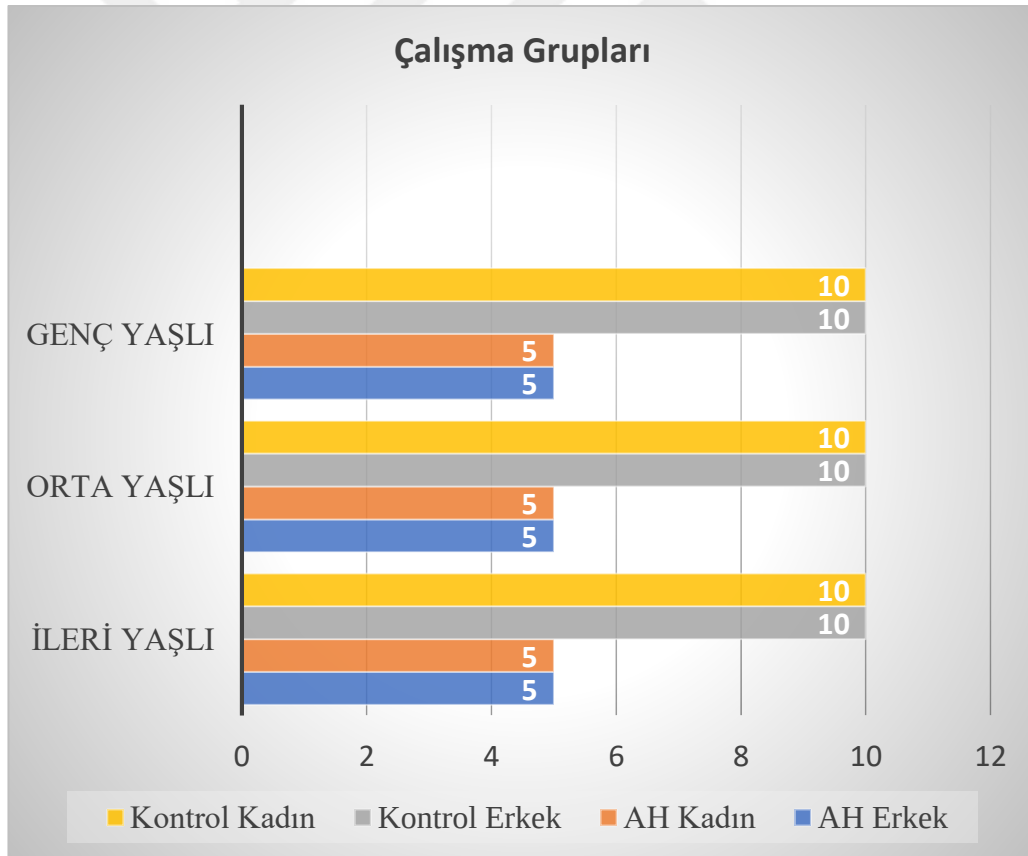
Şekil 2. 21. Alzheimer hastalığının neden olduğu morfolojik değişiklikler [115,116]

Ancak AH'ye bağlı olarak cerebellum'da meydana gelen değişiklikler üzerine yapılan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Konu özelinde literatürde bulunan çalışmalar da birbiri ile aynı sonuçları verememiştir [117,118]. Bu sebeple yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, hasta grubu; AH tanısı almış 65 yaş ve üstü 30 (otuz) olgudan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 65 yaş ve üstü AH dışı bir neden ile MR tetkiki yapılan ve Diabetes Mellitus, nörodejenaratif hastalık, demans, travma, kanser gibi kronik hastalık öyküsü bulunmayan 60 (altmış) olgudan oluşmaktadır. Tez çalışmamızda yer alan 90 olgunun 45'i kadın 45'i erkektir. Ayrıca bu 90 olgunun da 30'u ileri yaşlı (85 yaş ve üzeri), 30'u orta yaşlı (75-84 yaş arası), 30'u ise genç yaşlıdır (65-74 yaş arası). AH tanısı olan grubumuzdaki bireylerin; 5'i erkek 5'i kadın olmak üzere 10'u ileri yaşlı, 5'i erkek 5'i kadın olmak üzere 10'u orta yaşlı, 5'i erkek 5'i kadın olmak üzere 10'u genç yaşlıdır. Kontrol grubumuzdaki bireylerin 10'u erkek 10'u kadın olmak üzere 20'si ileri yaşlı, 10'u erkek 10'u kadın olmak üzere 20'si orta yaşlı, 10'u erkek 10'u kadın olmak üzere 20'si genç yaşlıdır (Görsel 3.1.).



Görsel 3. 1. Çalışma gruplarının demografik bilgileri

Tüm olgular Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı 01 Ocak 2000 – 01 Ocak 2022 yılları arasında beyin MR tetkiki olan

bireylerin kayıtlarından elde edilmiştir. Hastane otomasyon sisteminden AH tanısı almış hastalar süzölmüş ve radyoloji arşivindeki beyin MR görüntüleri incelenmiştir. Akut sinonazal hastalık, nonspesifik baş ağrısı gibi beyni ve cerebellum'u global etkilemeyen hastalık grupları görmezden gelinmiştir. Cerebellar volüm ölçümü hasta ve kontrol grubu için 3D T1 ağırlıklı bir MR sekansı üzerinden yapılmıştır. Görüntüleme ait volümetrik analizler ise VolBrain isimli yazılım kullanılarak elde edilmiştir.

Çalışmamızdaki olguların ölçüm sonuçları AH tanısı olan grup ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldı. Ayrıca AH grubu ve kontrol grubunun DSÖ yaşlılık sınıflandırmasına uygun olacak şekilde gruplara ayrıldı. Bizim çalışmamızda da hem AH grubu hem de kontrol grubu DSÖ yaşlılık sınıflandırmasına uygun bir şekilde genç yaşlı AH, orta yaşlı AH, ileri yaşlı AH, ileri yaşlı kontrol, orta yaşlı kontrol, genç yaşlı kontrol olmak üzere toplam 6 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında toplam cerebellum hacmi ve ortalama cerebellar korteks kalınlığı ölçülmüştür.

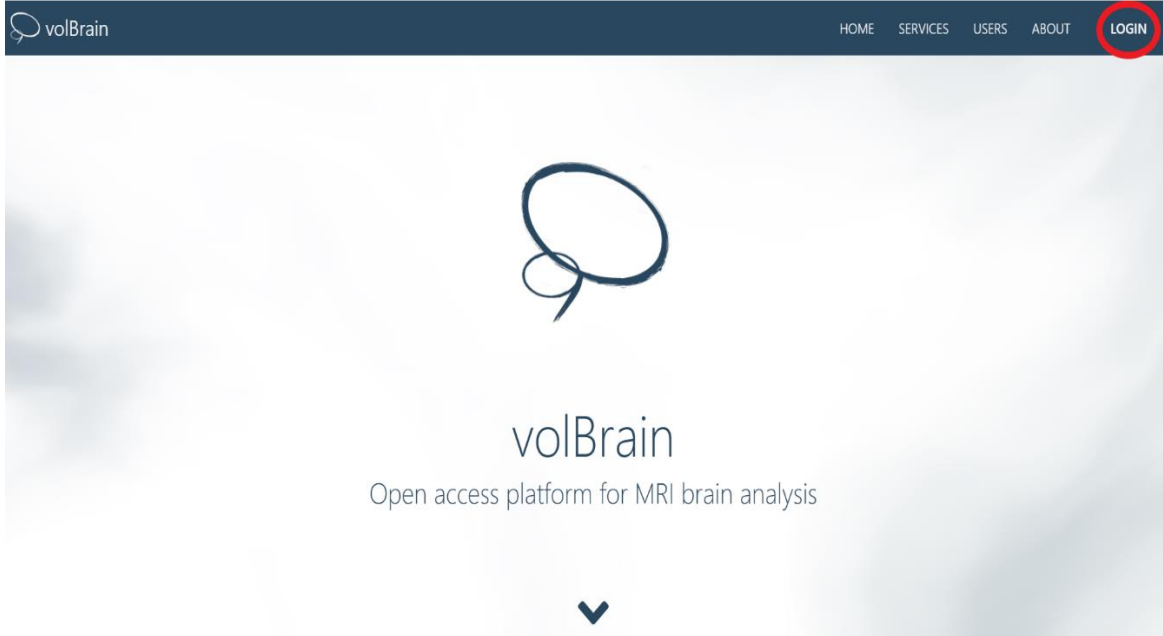
Literatürde yer alan bazı çalışmalar erkek ve kadın cinsiyet arasında birtakım yapısal farklılıkları konu almışlardır [119,120]. Biz de AH ve cinsiyete bağlı cerebellum hacminde ve korteks cerebelli kalınlığında meydana gelebilecek morfolojik değişiklikleri elde edebilmek için AH olan grup ve kontrol grubunu cinsiyete göre gruplara ayırdık. AH kadın, AH erkek, kontrol kadın ve kontrol erkek olmak üzere toplamda 4 grup oluşturuldu. Bu gruplar arasında toplam cerebellum hacmi ve ortalama korteks cerebelli kalınlığı karşılaştırılmıştır.

3.1. MRG Temelli VolBrain Yöntemi

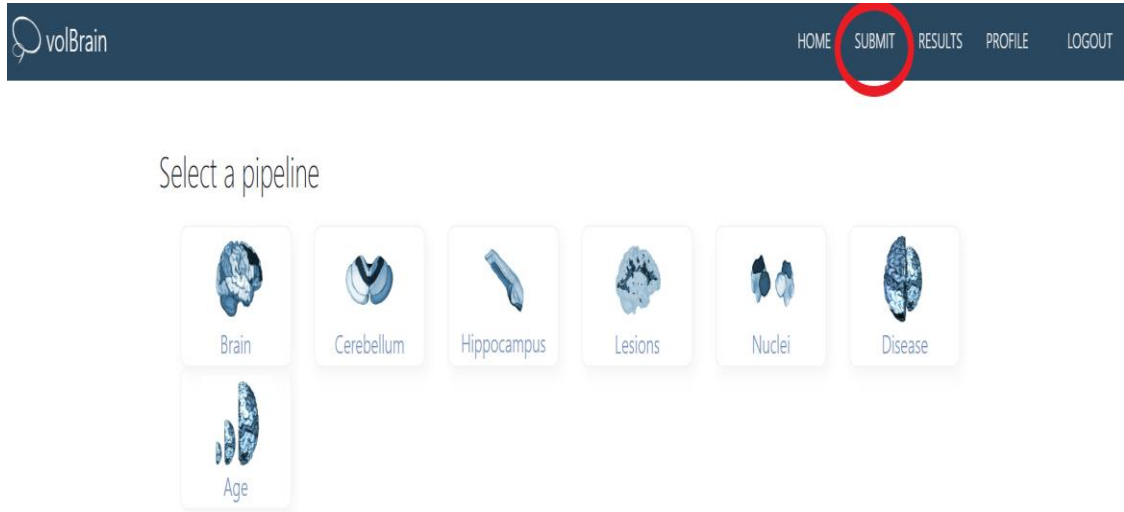
MR temelli beyin görüntü analizleri, bazı nörodejeneratif hastalıkların teşhis edilmesinde ve teşhis sonrası takip sürecinde kullanılmaktadır [121,122]. AH özelinde yapılmış olan birçok çalışmada hastalığın MR görüntüleri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda MRG'nin, hacimsel morfolojik farklılığı göstermekte etkili olduğu görülmüştür [121,123-126]. MRG kullanılarak yapılacak olan alan, hacim ve kalınlık ölçümleri sırasında VolBrain, HOROS ve OsiriX gibi programlar ve yazılımlar bizlere büyük kolaylıklar sağlamaktadır [25,127,128].

Bizim kullanacağımız yazılım olan VolBrain; HOROS ve OsiriX'le benzerdir hatta işlevsel olarak aynıdır. Ancak günümüze kadar çok fazla kullanılmamış, literatürde sık rastlanılmayan, son zamanlarda araştırmacıların segmentasyon, alan, hacim, asimetri ve kalınlık ölçümleri için kullandıkları yeni bir programdır [129,130].

Genel olarak VolBrain MRG temelli çevrimiçi bir sistemdir (Şekil 3.1.). Tüm dünyadaki araştırmacılar kendi yerel sitelerinde herhangi bir altyapıya ihtiyaç duymadan bu sistemi kullanabilmektedir. VolBrain sahip olduğu brain, cerebellum, hippocampus, lesions, nuclei, disease, age; ‘pipeline’ (Şekil 3.2.) seçenekleriyle kullanıcılara çeşitli sahalara ait veriler sunmaktadır [25] .

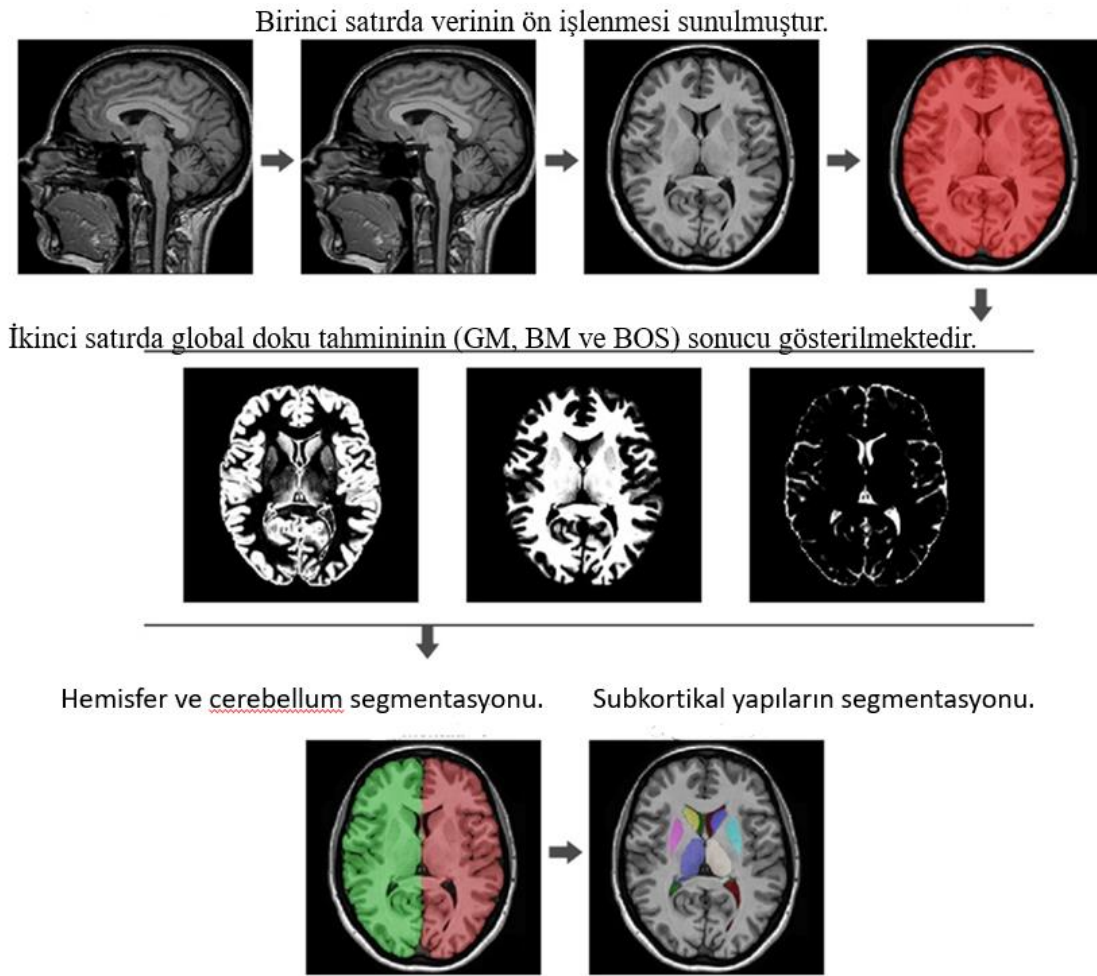


Şekil 3. 1. MRG temelli VolBrain yazılımına giriş [25]



Şekil 3. 2. VolBrain yazılımı ‘pipeline’ seçenekleri [25]

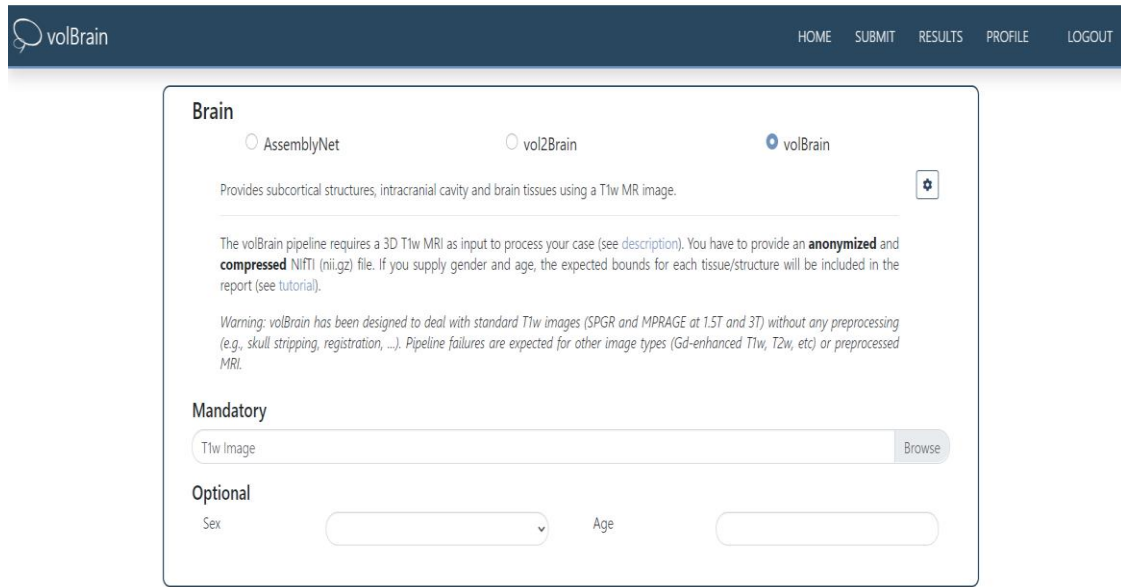
VolBrain yazılımı, MR verilerini kullanarak hacimsel beyin bilgilerinin otomatik bir şekilde elde edilmesini sağlamaktadır (Şekil 3.3.). Volümetrik ölçümün yanı sıra segmentasyon, asimetri ve kalınlık ölçümleri için de kullanılabilir. Hastaya ait yaş ve cinsiyet bilgileri de sisteme manuel olarak girilebilir [25]. VolBrain kullanılarak yapılan bir çalışma da 47 hastanın MR görüntüleri kullanılarak toplam kafa içi beyin gri ve beyaz cevher hacimleri ölçülmüştür [131]. Pediatrik olgular üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise cerebellum'un lobüler segmentasyonu VolBrain yazılımı aracılığıyla otomatik bir şekilde elde edilmiştir [130].



Şekil 3. 3. VolBrain yazılımı veri analizi ve cerebellum segmentasyonu [25]

VolBrain yazılımı kullanılmadan önce alınan MR görüntülerinin Dicom formatından Nörogörüntüleme Bilişim Teknolojisi Girişimi (Nifti) formatına dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu dönüşüm öncesi yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olan Dicom görüntüleri dönüşüm sonrasında herhangi bir çözünürlük kaybına uğramamaktadır [22].

Hastaya ait cinsiyet ve yaş bilgileri de VolBrain yazılımına manuel olarak girilmiştir. Bu 90 olgunun cerebellum hacmi (sağ, sol ve toplam), cerebellar gri madde hacimleri (sağ, sol ve toplam), cerebellar medulla (beyaz madde) hacimleri (sağ, sol ve toplam) VolBrain yazılımı, Brain ‘‘pipeline’’, VolBrain seçeneğiyle hesaplanmıştır (Şekil 3.4.). Yine cerebellar corteks kalınlığı (sağ, sol ve ortalama) VolBrain yazılımı, Cerebellum ‘‘pipeline’’, CERES seçeneğiyle hesaplanmıştır (Şekil 3.5.). Sistem tarafından otomatik olarak elde edilen bu ölçümlerin tamamı her bir hasta için yaklaşık olarak 3 dakika sürmüştür.



Brain

☐ AssemblyNet ☐ vol2Brain ☒ volBrain

Provides subcortical structures, intracranial cavity and brain tissues using a T1w MR image.

The volBrain pipeline requires a 3D T1w MRI as input to process your case (see [description](#)). You have to provide an **anonymized** and **compressed** NIFTI (.nii.gz) file. If you supply gender and age, the expected bounds for each tissue/structure will be included in the report (see [tutorial](#)).

Warning: volBrain has been designed to deal with standard T1w images (SPGR and MPAGE at 1.5T and 3T) without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, ...). Pipeline failures are expected for other image types (Gd-enhanced T1w, T2w, etc) or preprocessed MRI.

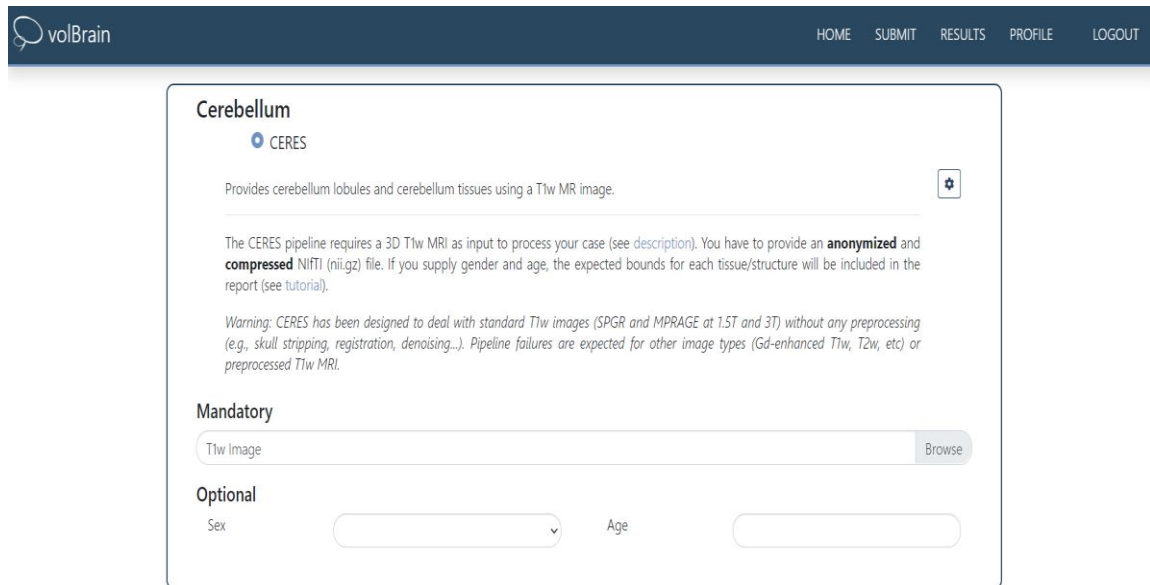
Mandatory

T1w Image

Optional

Sex Age

Şekil 3. 4. VolBrain yazılımı; Brain ‘‘pipeline’’; volBrain [25]



Cerebellum

☒ CERES

Provides cerebellum lobules and cerebellum tissues using a T1w MR image.

The CERES pipeline requires a 3D T1w MRI as input to process your case (see [description](#)). You have to provide an **anonymized** and **compressed** NIFTI (.nii.gz) file. If you supply gender and age, the expected bounds for each tissue/structure will be included in the report (see [tutorial](#)).

Warning: CERES has been designed to deal with standard T1w images (SPGR and MPAGE at 1.5T and 3T) without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, denoising...). Pipeline failures are expected for other image types (Gd-enhanced T1w, T2w, etc) or preprocessed T1w MRI.

Mandatory

T1w Image

Optional

Sex Age

Şekil 3. 5. VolBrain yazılımı; Cerebellum ‘‘pipeline’’; CERES [25,132]

Bu çalışmada cerebellum'un anatomik bölgelerinde kesitsel ve hacimsel farklılıkları ortaya koyabilmek için MR ile elde edilen görüntüleri VolBrain yazılımının farklı "pipeline" seçeneklerini kullanarak analiz ettik.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Geriye yönelik dosya taraması olduğu için örneklem büyüklüğünü belirlerken power analizine gerek duyulmamıştır. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 versiyonunda (IBM Inc., Chicago, IL, United States) yapıldı ve Medcalc v20 versiyonu kullanıldı. Tek Örnek Shapiro Wilk Testi ile verilerin normal dağılışa uygunluğu değerlendirildi. Varyans homojenlik testi olarak Leven's istatistiği kullanıldı. Hastalık ve kontrol gruplarımızın sağ ve sol cerebellum hacimleri, toplam cerebellum hacmi, sağ ve sol GM hacimleri, toplam GM hacmi, sağ ve sol BM hacimleri, toplam BM hacmi, sağ ve sol korteks cerebelli kalınlığı ve ortalama korteks cerebelli kalınlığı ölçümlerinin değerlendirilmesinde Bağımsız İki Örnek T Testi kullanıldı.

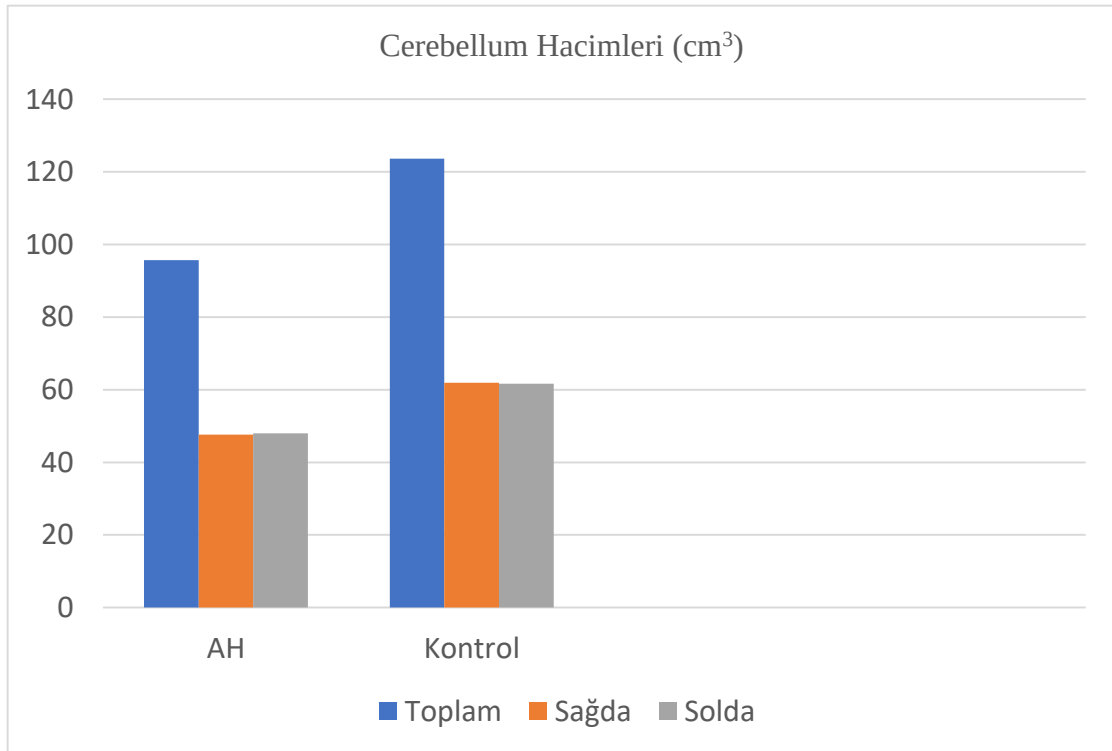
DSÖ yaşlılık gruplamasına uygun olacak şekilde yaptığımız gruplama yöntemine göre toplam cerebellum hacminin ve korteks cerebelli kalınlığının verileri Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılarak değerlendirildi. Yine erkek ve kadın cinsiyete göre ayırdığımız AH grubu ve kontrol grubu verileri de Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılarak değerlendirildi. Anova testi sonucunda anlamlı çıkan grupların karşılaştırılmasında Tukey HSD ikili karşılaştırılma testi yapılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak verildi. Anlamlılık seviyesi en az $P < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmamızda AH'yi saptamak için Alıcı Çalışma Karakteristiği (ROC) analizi yapıldı. Bu analizde toplam cerebellum hacmi, toplam cerebellar GM hacmi, toplam cerebellar BM hacmi ve ortalama korteks cerebelli kalınlığı verileri kullanıldı. Kesme değerlerini belirlemek amacıyla ROC eğrisi ve Youden indeksi [maksimum (duyarlılık + seçicilik - 1)] kullanıldı ve ROC eğrisi altında kalan alanın 0,5'in üzerinde olması anlamlı kabul edildi.

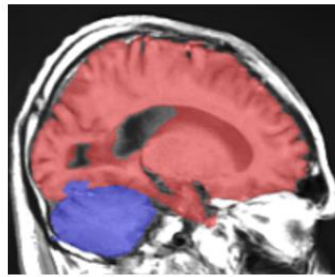
Diskriminant Analizi, genel olarak ayırma işlevine sahip bir istatistiksel analiz yöntemidir. Hatalı sınıflandırma riskini en aza indirmek için kullanılabilir. Bu analiz; elde edilen verileri kullanarak bir diskriminant fonksiyonu geliştirir. Bu fonksiyonla bir olgunun hangi grupta yer alması gerektiğini tahmin eder. Yani diskriminant analizi kullanılarak bir olgunun hastalık grubunda mı kontrol grubunda mı olması gerektiği öngörülür [133].

4. BULGULAR

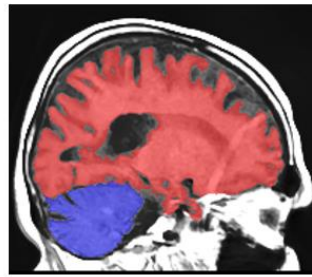
Çalışma verilerimize göre toplam cerebellum hacminin ortalama değeri AH tanısı olan grupta 95,65 cm³ olup kontrol grubunda 123,61 cm³ olarak elde edilmiştir. Sağda cerebellum hacmi AH tanısı olan grupta 47,62 cm³ olup kontrol grubunda 61,95 cm³'dür. Solda cerebellum hacmi AH tanısı olan grupta 48,02 cm³ olup kontrol grubunda 61,66 cm³'dür (Görsel 4.1., Görsel 4.2.).



Görsel 4. 1. Cerebellum hacimleri (toplam, sağ ve sol)



A. Kontrol - 1



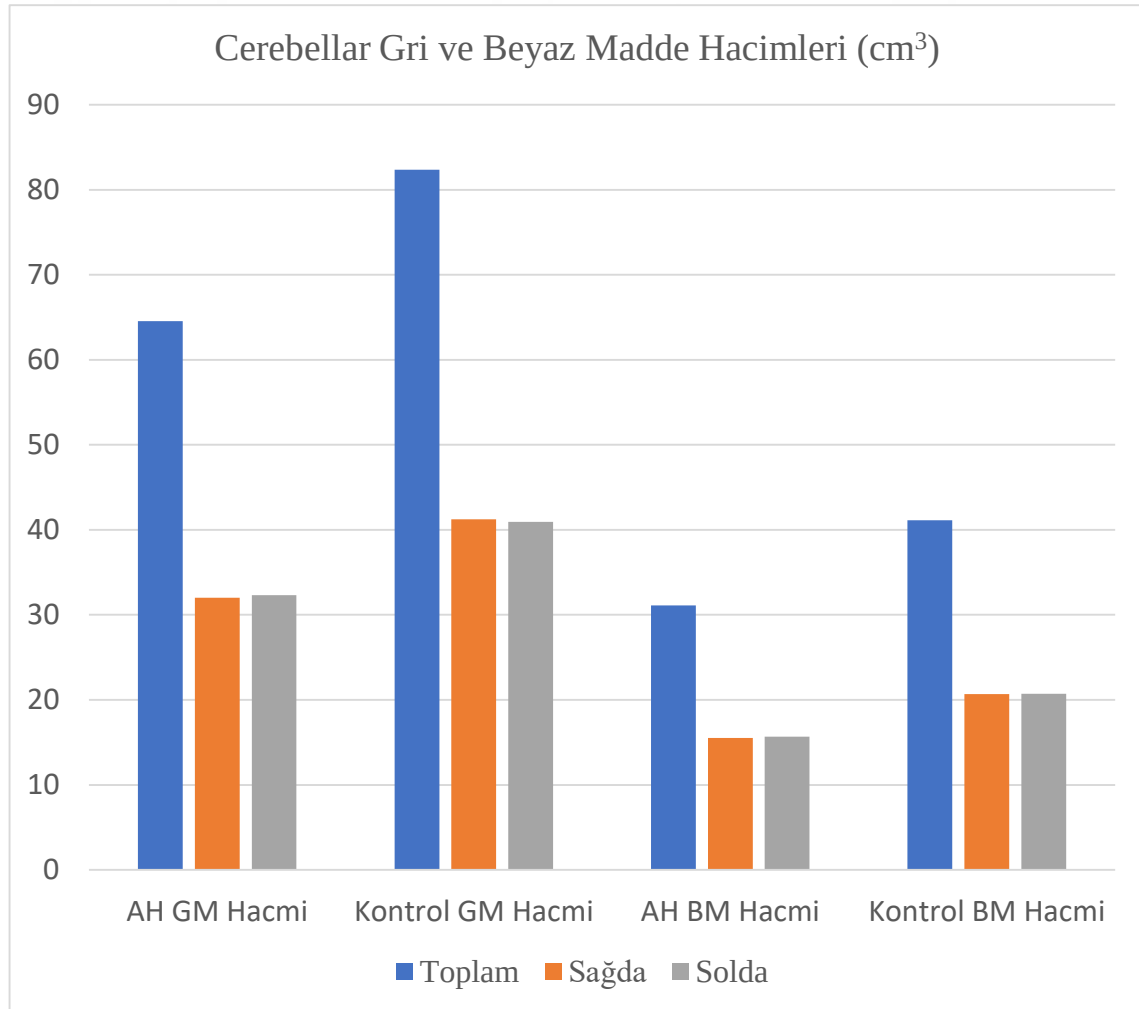
B. AH - 1

Görsel 4. 2. Cerebellum'un midsagittal kesitsel makro yapı segmentasyonu

Cerebellum'un toplam GM hacminin ortalama değeri AH tanısı olan grupta 64,54 cm³ olup kontrol grubunda 82,38 cm³'dür. Cerebellum'un toplam BM hacminin ortalama değeri AH tanısı olan grupta 31,10 cm³ olup kontrol grubunda 41,14 cm³'dür (Görsel 4.3.).

Sağda cerebellum'un GM hacmi AH tanısı olan grupta 32,00 cm³ olup kontrol grubunda 41,25 cm³'dür. Sağda cerebellum'un BM hacmi AH tanısı olan grupta 15,51 cm³ olup kontrol grubunda 20,68 cm³'dür (Görsel 4.3.).

Solda cerebellum GM hacmi AH tanısı olan grupta 32,33 cm³ olup kontrol grubunda 40,95 cm³'dür. Solda cerebellum BM hacmi AH tanısı olan grupta 15,68 cm³ olup kontrol grubunda 20,71 cm³'dür (Görsel 4.3.).



Görsel 4. 3. Doku segmentasyonu ile elde edilen hacimler

Cerebellum'un toplam hacmi, sağ ve soldaki hacimleri, cerebellum'un toplam GM ve BM hacimleri, sağ ve soldaki GM ve BM hacimleri AH tanısı olan grup ile kontrol grubu

arasında yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucuna göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Ayrıntılar Tablo 1’de verilmiştir.

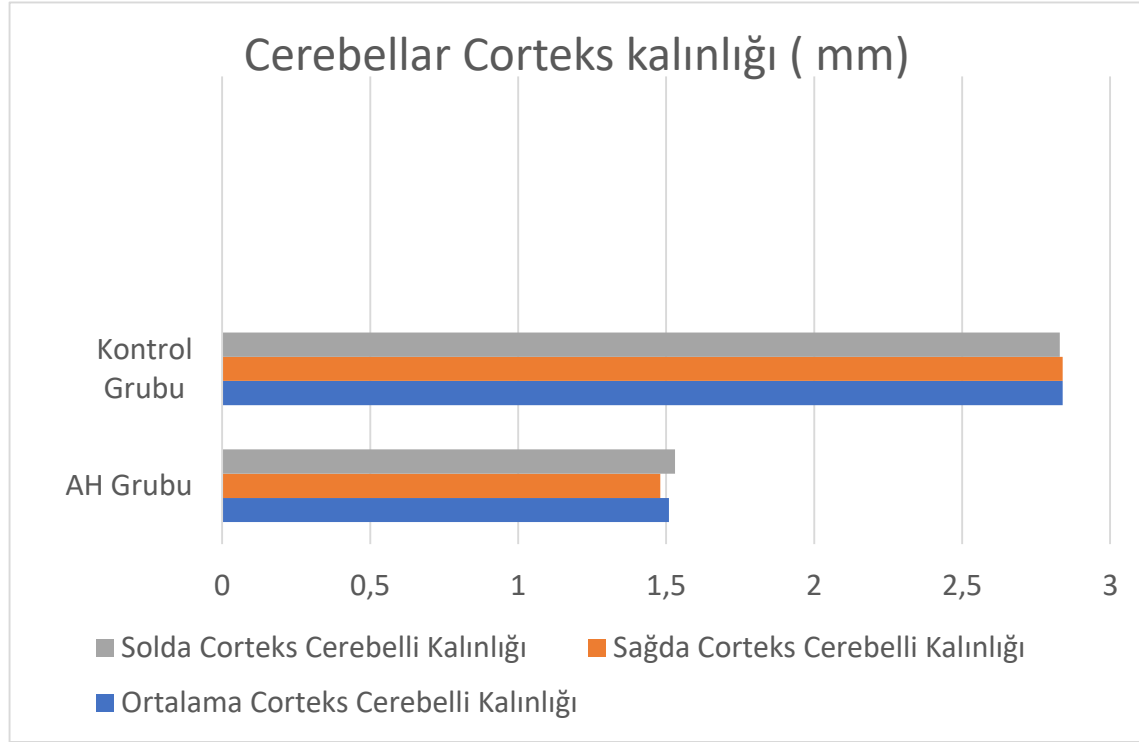
Tablo 4. 1. *Cerebellum hacimlerinin AH grubu ve kontrol grubuna ait ölçümleri*

cm ³	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	P ⁰ Değeri
Toplam Hacim (cm ³)	AH	30	95,6540	8,77904	1,60283	
	Kontrol	60	123,6178	13,09208	1,69018	<0,0001
Toplam GM Hacmi (cm ³)	AH	30	64,5470	9,49267	1,73312	
	Kontrol	60	82,3812	10,55554	1,36271	<0,0001
Toplam BM Hacmi (cm ³)	AH	30	31,1073	6,01862	1,09884	
	Kontrol	60	41,1468	9,16369	1,18303	<0,0001
Sağda Cerebellum Hacmi (cm ³)	AH	30	47,6263	5,82730	1,06392	
	Kontrol	60	61,9513	6,88332	0,88863	<0,0001
Sağda Cerebellar GM Hacmi (cm ³)	AH	30	32,0070	5,30457	0,96848	
	Kontrol	60	41,2558	5,59790	0,72269	<0,0001
Sağda Cerebellar BM Hacmi (cm ³)	AH	30	15,5190	3,41457	0,62341	
	Kontrol	60	20,6875	4,51166	0,58245	<0,0001
Solda Cerebellum Hacmi (cm ³)	AH	30	48,0287	6,13724	1,12050	
	Kontrol	60	61,6665	6,55116	0,84575	<0,0001
Solda Cerebellar GM Hacmi (cm ³)	AH	30	32,3370	6,02525	1,10006	
	Kontrol	60	40,9547	5,51690	0,71223	<0,0001
Solda Cerebellar BM Hacmi (cm ³)	AH	30	15,6887	3,40099	0,62093	
	Kontrol	60	20,7115	4,93941	0,63767	<0,0001

⁰: Bağımsız iki örnek t testi kullanıldı

Corteks cerebelli kalınlığının ortalaması AH tanısı olan grupta ortalama 1,51 mm iken kontrol grubunda 2,84 mm’dir. Sağda corteks cerebelli kalınlığı AH tanısı olan grupta 1,48

mm olup kontrol grubunda 2,84 mm'dir. Solda corteks cerebelli kalınlığı AH tanısı olan grupta 1,53 mm olup kontrol grubunda 2,83 mm'dir (Görsel 4.4.).



Görsel 4. 4. Corteks cerebelli kalınlıkları

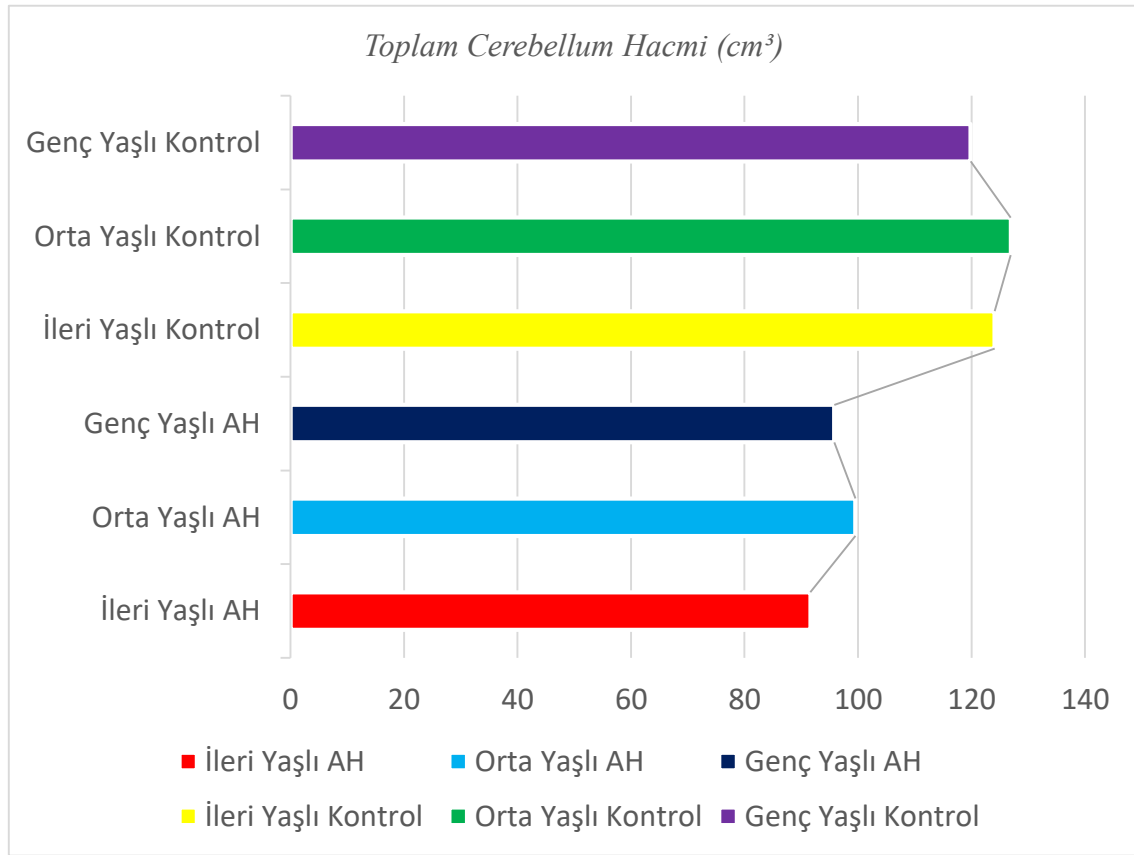
AH tanısı olan gruptaki corteks cerebelli kalınlığı, sağ corteks cerebelli kalınlığı ve sol corteks cerebelli kalınlığı kontrol grubunun yaklaşık olarak yarısı kadardır. Ortalama corteks cerebelli kalınlığı, sağ ve sol corteks cerebelli kalınlıkları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Ayrıntılar Tablo 2’de verilmektedir.

Tablo 4. 2. Corteks cerebelli kalınlığının AH grubu ve kontrol grubuna ait ölçümleri

(mm)	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	P ^o Değeri
Corteks Kalınlığı	AH	30	1,5147	0,48147	0,08790	<0.0001
	Kontrol	60	2,8410	0,97557	0,12595	
Sağ Corteks Kalınlığı	AH	30	1,4817	0,45085	0,08231	<0.0001
	Kontrol	60	2,8483	0,98193	0,12677	
Sol Corteks Kalınlığı	AH	30	1,5373	0,51552	0,09412	<0.0001
	Kontrol	60	2,8325	0,97668	0,12609	

^o: Bağımsız iki örnek t testi kullanıldı.

Çalışmamızın yaşa dayalı verileri incelendiğinde genç yaşlı AH grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 95,80 cm³, orta yaşlı AH grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 99,53 cm³, ileri yaşlı AH grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 91,62 cm³, genç yaşlı kontrol grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 119,85 cm³, orta yaşlı kontrol grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 126,91 cm³, ileri yaşlı kontrol grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 124,07 cm³ olarak ölçülmüştür. Ayrıntılar Görsel 4.5’de verilmektedir.



Görsel 4. 5. *DSÖ yaşlılık sınıflandırılmasına göre toplam cerebellum hacmi*

Toplam cerebellum hacmi Tukey HSD ikili karşılaştırma testiyle değerlendirilmiştir. 6 grup içerisinde toplam cerebellum hacim ortalamasının en düşük olduğu grup ileri yaşlı AH grubu olurken toplam cerebellum hacim ortalamasının en yüksek olduğu grup orta yaşlı kontrol grubu olmuştur. Kontrol grubunun alt grupları içerisinde en düşük toplam cerebellum hacim ortalaması genç yaşlı kontrol grubunda elde edilmiştir. AH olan grubun alt grupları içerisinde en yüksek toplam cerebellum hacim ortalaması orta yaşlı AH grubunda ölçülmüştür.

Toplam cerebellum hacim ortalamasının istatistiksel analizine bakıldığı zaman; ileri yaşı AH, orta yaşı AH, genç yaşı AH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu 3 grup da ileri yaşı kontrol, orta yaşı kontrol ve genç yaşı kontrol gruplarının her biriyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). İleri yaşı kontrol, orta yaşı kontrol ve genç yaşı kontrol grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıntılar Tablo 3'te verilmiştir.

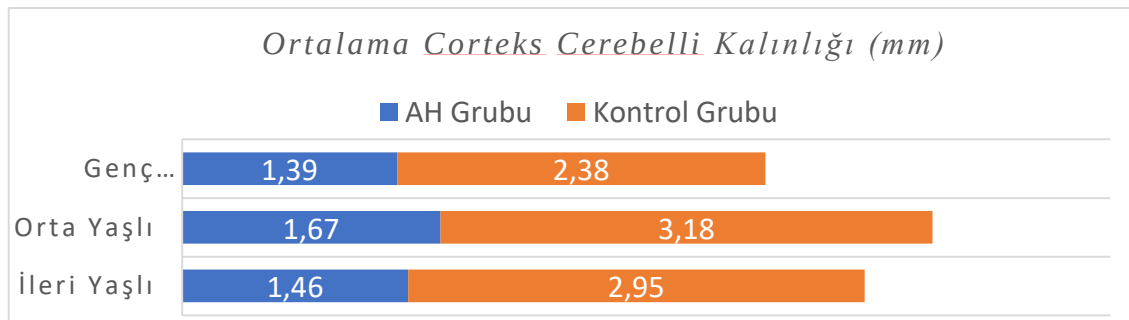
Tablo 4. 3. *DSÖ yaşlılık sınıflandırmasıyla AH tanısı olan grup ile kontrol grubunun toplam cerebellum hacminin verileri*

Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	P ⁰ Değeri
İleri yaşı AH	10	91,6230 ^{b*}	13,37106	<0,0001
Orta yaşı AH	10	99,5340 ^{b*}	4,40331	
Genç yaşı AH	10	95,8050 ^{b*}	3,91923	
İleri yaşı Kontrol	20	124,0775 ^{a*}	13,49487	
Orta Yaşı Kontrol	20	126,9190 ^{a*}	13,05440	
Genç Yaşı Kontrol	20	119,8570 ^{a*}	12,37495	
TOPLAM	90	114,2966	17,73315	

*, abc: Tukey HSD testi sonucunda aynı sütunda üst simgeleri farklı olan ortalamalar önemli ölçüde farklıdır ($P<0,05$).

⁰: Tek Yönlü Varyans Analizi

Çalışmamızın yaşa dayalı verileri incelendiğinde korteks cerebelli kalınlığı; genç yaşı AH grubunda 1,39 mm, orta yaşı AH grubunda 1,67 mm, ileri yaşı AH grubunda 1,46 mm, genç yaşı kontrol grubunda 2,38 mm, orta yaşı kontrol grubunda 3,18 mm, ileri yaşı kontrol grubunda 2,95 mm olarak ölçülmüştür (Görsel 4.6.).



Görsel 4. 6. *DSÖ yaşlılık sınıflandırmasına göre korteks cerebelli kalınlığı*

Bu 6 grup içerisinde korteks cerebelli kalınlığının en düşük olduğu grup genç yaşı AH grubu olurken en yüksek olduğu grup orta yaşı kontrol grubu olmuştur. Kontrol grubunun alt grupları içerisinde en düşük korteks cerebelli kalınlığı genç yaşı kontrol grubunda elde

edilmiştir. AH grubunun alt grupları içerisinde en yüksek korteks cerebelli kalınlığı orta yaşlı AH grubunda ölçülmüştür.

DSÖ yaşlılık sınıflandırmasına bağlı olarak yapmış olduğumuz grupların korteks cerebelli kalınlığı Tukey HSD ikili karşılaştırma testiyle istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Grupların yaşa dayalı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Ayrıntılar Tablo 4'te verilmiştir.

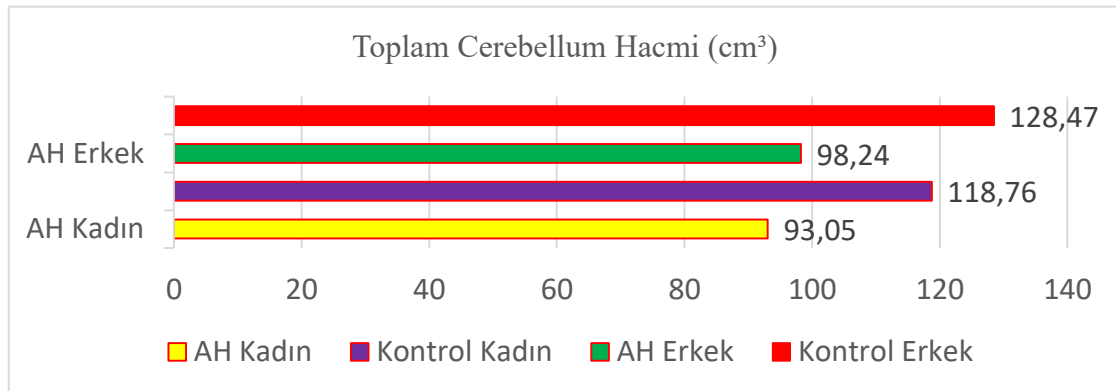
Tablo 4. 4. *Corteks cerebelli kalınlığının DSÖ yaşlılık sınıflandırmasına göre AH grubu ve kontrol grubundaki verileri*

Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	P ⁰ Değeri
İleri yaşlı AH	10	1,4660 ^{bc*}	0,41966	<0,0001
Orta yaşlı AH	10	1,6790 ^{bc*}	0,55698	
Genç yaşlı AH	10	1,3990 ^{c*}	0,46163	
İleri yaşlı Kontrol	20	2,9520 ^{a*}	0,98205	
Orta Yaşlı Kontrol	20	3,1860 ^{a*}	0,69069	
Genç Yaşlı Kontrol	20	2,3850 ^{ab*}	1,07554	
TOPLAM	90	2,3989	1,04966	

*; ^{abc}: Tukey HSD testi sonucunda aynı sütunda üst simgeleri farklı olan ortalamalar önemli ölçüde farklıdır ($P<0,05$).

⁰: Tek Yönlü Varyans Analizi

Çalışmamızın cinsiyete dayalı verilerinde AH kadın grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 93,05 cm³, AH erkek grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 98,24 cm³, kontrol kadın grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 118,76 cm³, kontrol erkek grubunun toplam cerebellum hacim ortalaması 128,47 cm³ olarak ölçülmüştür (Görsel 4.7.).



Görsel 4. 7. *Cinsiyete göre toplam cerebellum hacmi*

Cinsiyete dayalı gruplandırmamızda toplam cerebellum hacmi Tukey HSD ikili karşılaştırma testiyle değerlendirilmiştir. Toplam cerebellum hacim ortalamasının en düşük olduğu grup AH kadın grubu olurken en yüksek olduğu grup ise kontrol erkek grubu olmuştur. Ayrıca AH erkek grubu toplam cerebellum hacim ortalaması kontrol kadın grubunun toplam cerebellum hacim ortalamasından daha düşük olduğu görülmüştür.

Yapılan istatistiksel analizde AH Kadın ve AH Erkek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. AH kadın, AH erkek gruplarının ikisi de kontrol kadın ve kontrol erkek gruplarının her biriyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Ayrıntılar Tablo 5'te verilmiştir.

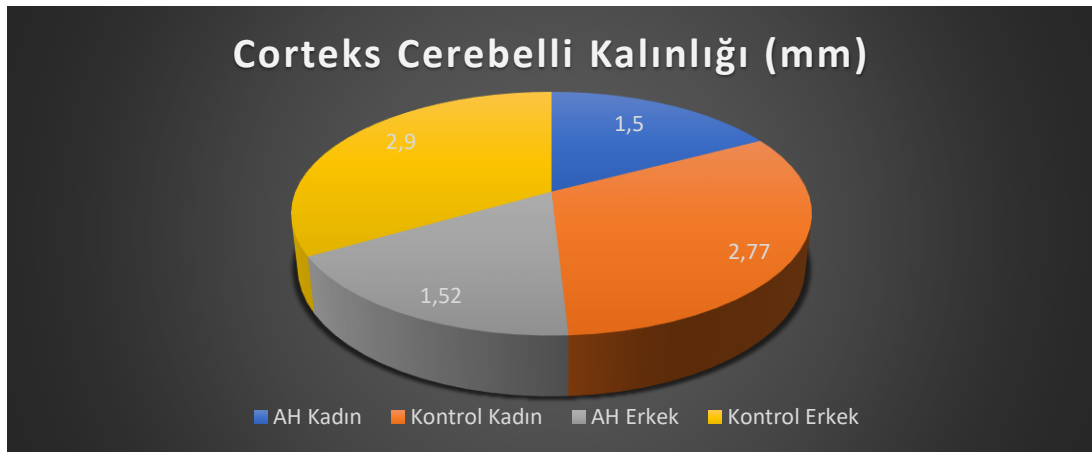
Tablo 4. 5. Toplam cerebellum hacminin cinsiyete göre verileri

Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	P ^θ Değeri
AH Kadın	15	93,0587 ^{c*}	8,90013	<0,0001
AH Erkek	15	98,2493 ^{c*}	8,12417	
Kontrol Kadın	30	118,7610 ^{b*}	12,13185	
Kontrol Erkek	30	128,4747 ^{a*}	12,35837	

*: abc: Tukey HSD testi sonucunda aynı sütunda üst simgeleri farklı olan ortalamalar önemli ölçüde farklıdır ($P < 0,05$).

^θ: Tek Yönlü Varyans Analizi

Cinsiyete dayalı gruplandırmamızda AH kadın grubunun korteks cerebelli kalınlığı 1,50 mm, AH erkek grubunun korteks cerebelli kalınlığı 1,52 mm, kontrol kadın grubunun korteks cerebelli kalınlığı 2,77 mm, kontrol erkek grubunun korteks cerebelli kalınlığı 2,90 mm olarak elde edilmiştir (Görsel 4.8.).



Görsel 4. 8. Cinsiyete dayalı korteks cerebelli kalınlığı

Corteks cerebelli kalınlığının en düşük olduğu grup AH kadın grubu olurken en yüksek olduğu grup kontrol erkek grubu olmuştur. Bu grupların corteks cerebelli kalınlığı Tukey HSD ikili karşılaştırma testiyle istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. 4 grup arasında yapılan istatistiksel analizde AH kadın ve AH erkek gruplarının ikisi de kontrol kadın ve kontrol erkek gruplarının her ikisiyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Ancak hem kontrol grupları hem de AH grupları kendi içerisinde anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıntılar Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 4. 6. Corteks cerebelli kalınlığının cinsiyete göre verileri

Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	P ⁰ Değeri
AH Kadın	15	1,5093 ^{b*}	0,50256	<0,0001
AH Erkek	15	1,5200 ^{b*}	0,47702	
Kontrol Kadın	30	2,7770 ^{a*}	0,95844	
Kontrol Erkek	30	2,9050 ^{a*}	1,00460	

*: abc: Tukey HSD testi sonucunda aynı sütunda üst simgeleri farklı olan ortalamalar önemli ölçüde farklıdır ($P<0,05$).

⁰: Tek Yönlü Varyans Analizi

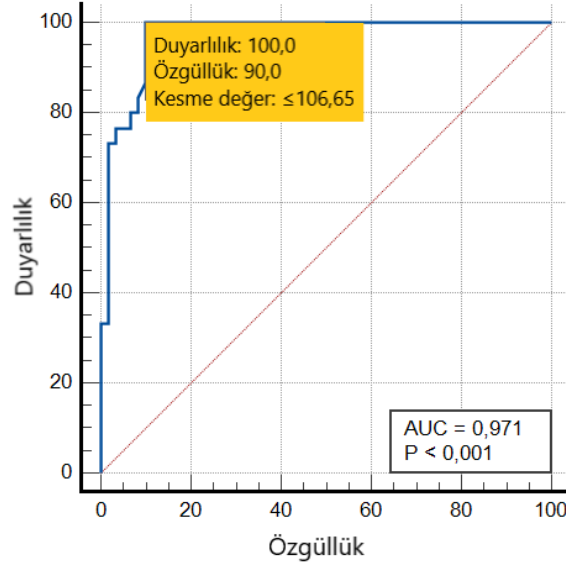
Toplam cerebellum hacmi, toplam cerebellar GM hacmi, toplam cerebellar BM hacmi ve ortalama corteks cerebelli kalınlığı kullanılarak yapılan ROC analiz sonuçları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 4. 7. ROC analiz sonuçları

Hacim (cm ³) Kalınlık (mm)	Kesme (Eşik) Değer	AUC* [%95 Güven Aralığı**]	Duyarlılık [%95 Güven Aralığı**]	Özgüllük [%95 Güven Aralığı**]	Youden indeksi	P
Toplam Cerebellum hacmi	≤106,65	0,971 [0,912- 0,995]	100 [88,4- 100,0]	90 [79,5- 96,2]	0,9000	P<0.0001
Toplam cerebellar GM hacmi	≤70,37	0,894 [0,811-0,949]	73,33 [54,1- 87,7]	86,67 [75,4- 94,1]	0,6000	P<0.0001
Toplam BM hacmi	≤36,41	0,813 [0,716- 0,887]	86,67 [69,3 - 96,2]	68,33 [55,0- 79,7]	0,5500	P<0.0001
Ortalama Corteks Cerebelli kalınlığı	≤1,42	0,885 [0,801- 0,943]	70,00 [50,6- 85,3]	91,67 [81,6- 97,2]	0,6167	P<0.0001

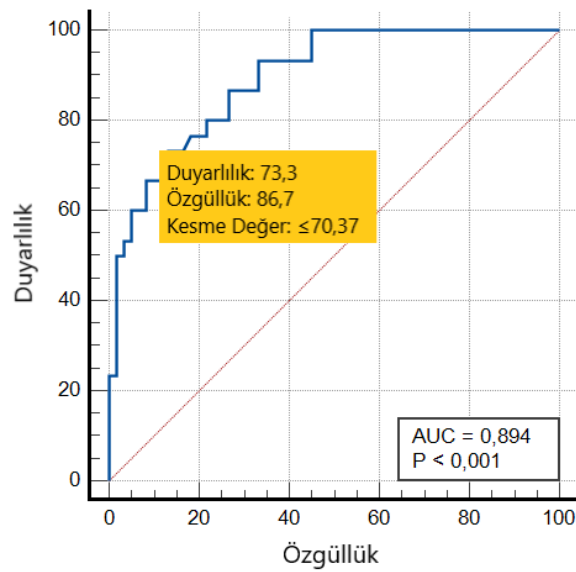
*: Eğri altında kalan alan (area under the curve (AUC)) **: Güven aralığı (Confidence interval (CI))

ROC analizinde, toplam cerebellum hacminin 106,65 cm³ kesme değeri için AH'nin varlığını %100 (%95 güven aralığı: 88,4-100) duyarlılık ve %90,0 (%95 güven aralığı: 79,5-96,2) özgüllükle saptayabildi (AUC: 0,971, %95 CI: 0,912-0,995, p<0,001) (Görsel 4.9.).



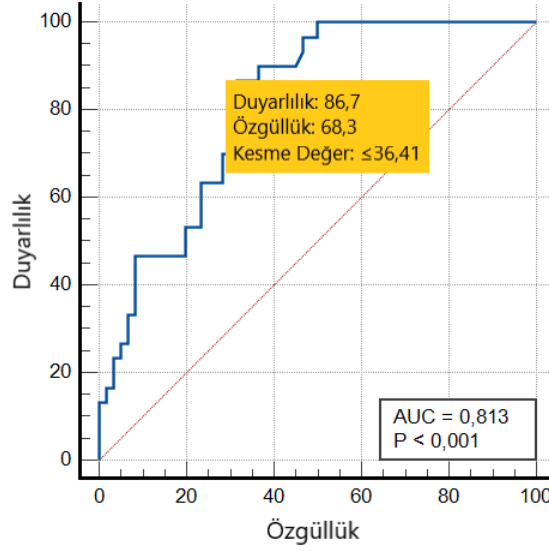
Görsel 4. 9. Toplam cerebellum hacminin ROC analizi

Toplam GM hacminin 70,37 cm³ kesme değeri için AH'nin varlığını %73,33 (%95 güven aralığı: 54,1-87,7) duyarlılık ve %86,67 (%95 güven aralığı: 75,4-94,1) özgüllükle saptayabildi (AUC: 0,894, %95 CI: 0,811-0,949, p<0,001) (Görsel 4.10.).



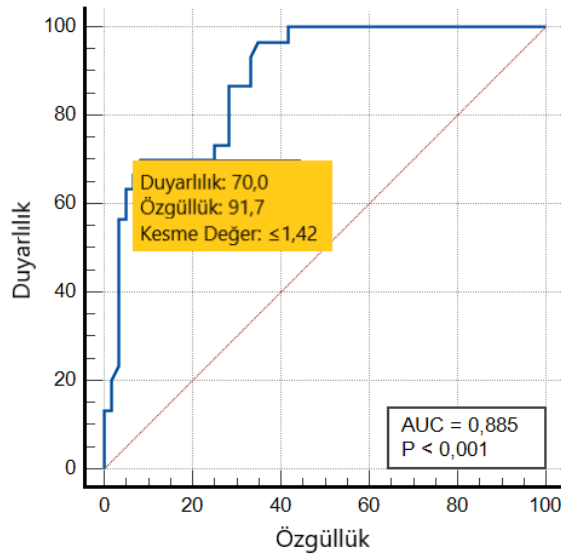
Görsel 4. 10. Toplam cerebellar GM hacminin ROC analizi

Toplam BM hacminin 36,41 kesme değeri için AH'nin varlığını %86,67 (%95 güven aralığı: 69,3-96,2) duyarlılık ve %68,33 (%95 güven aralığı: 55,0-79,7) özgüllükle saptayabildi (AUC: 0,813, %95 CI: 0,716-0,887, $p < 0,001$) (Görsel 4.11.).



Görsel 4. 11. *Toplam cerebellar BM hacminin ROC analizi*

Ortalama korteks cerebelli kalınlığının 1,42 mm kesme değeri için AH'nin varlığını %70 (%95 güven aralığı: 50,6-85,3) duyarlılık ve %91,67 (%95 güven aralığı: 81,6-97,2) özgüllükle saptayabildi (AUC: 0,885, %95 CI: 0,801-0,943, $p < 0,001$) (Görsel 4.12.).



Görsel 4. 12. *Ortalama korteks cerebelli kalınlığının ROC analizi*

Kontrol grubu ile AH grubu tayini için yapılan diskriminant analizinin standart kanonik ayırt edici fonksiyon katsayısı kullanılarak elde edilen formülü;

Diskriminant Fonksiyonu= $9,016 - (0,354 \times \text{Toplam Hacim}) + (0,126 \times \text{Toplam GM Hacmi}) + (0,275 \times \text{Toplam BM Hacmi}) - (0,060 \times \text{Sağ Lob Hacmi}) + (0,227 \times \text{Sağ GM Hacmi}) + (0,077 \times \text{Sağ BM Hacmi}) + (0,144 \times \text{Sol GM Hacmi}) + (2,001 \times \text{Corteks Kalınlığı}) - (2,317 \times \text{Sağ Corteks Kalınlığı})$ şeklindedir.

Formülün grup merkezi değerleri AH grubu için (+) 1,686; kontrol grubu için (-) 0,843'tür. Yapılan diskriminant analizinde hacimsel ve kalınlık ölçümlerinin sınıflandırma sonuçlarının AH grubunda %93,3; kontrol grubunda %95 oranında tahmin edebildiği tespit edilmiştir. Anlamlılık testi ve diskriminant analizi için korelasyon istatistikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 4. 8. Anlamlılık testi ve diskriminant analizi için korelasyon istatistikleri

Özdeğer	% Varyans	Kanonik Korelasyon	Wilks' Lambda	X ²	Anlamlılık
1,453 ^a	100	0,770	0,480	74,921	<0,001

5. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

5.1. Sonuç

Bu çalışma sonucu açıkça göstermektedir ki; cerebellum hacimlerinde ve korteks cerebelli kalınlığında, AH'ye bağlı değişiklikler meydana gelmektedir. Ayrıca VolBrain yazılımının doku segmentasyonu ile elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak cerebellar GM ve BM hacimlerinde de AH'ye bağlı olarak değişiklikler meydana geldiğini söylemek mümkündür.

Cerebellum'un bilişsel ve motor fonksiyonlardaki rolünün yanı sıra çalışma neticesinde elde ettiğimiz veriler göz önüne alınırsa Alzheimer hastalarında gözlenen semptomların nedeni atrofik ve disfonksiyone bir cerebellum olabilir.

Her ne kadar yaşa bağlı olarak insanlarda birtakım morfolojik değişiklikler görüldüğü bilinse de çalışmamıza ait cerebellum verilerinden net olarak bu sonuç çıkarılamamaktadır. Bu da yaşlanmanın haricinde hastalığın şiddetini etkileyen çeşitli faktörler olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma verilerimizin VolBrain yazılımıyla kısa bir süre içerisinde otomatik olarak elde edilmesi bu yazılımın işlevselliğini kanıtlar nitelikte olup klinikte hastalığın tanı ve takibine katkı sağlayabilir.

Verilerimizin literatürde mevcut olan diğer çalışmaları desteklemesinin bu anatomik alana olan ilgiyi ve farkındalığı arttırabileceği kanaatindeyiz.

5.2. Tartışma

AH'ye bağlı olarak beyinin birçok morfolojik sahasında atrofik değişiklikler ve kognitif bozukluklar görülebilmektedir. Hasta ve hasta yakınlarının yaşam standardını bozan, günlük yaşam aktivitelerini oldukça kısıtlayan bu durum çok fazla araştırmaya konu olmuştur. Beyindeki doku kayıpları ve hacim azalmalarının belirlenebilmesi hastalığın takibinde önem arz etmektedir. Araştırmalarda büyük çoğunlukla; serebral korteks ve limbik sisteme dahil olan hafıza - bellek merkezlerinde oluşabilecek atrofiler üzerinde durulmuştur. Motor kontrol ve denge mekanizmasında rol alan cerebellum ise daha az ilgi odağı olmuştur [134]. Oysa ki cerebellum sahip olduğumuz nöronların yarısından fazlasını içermekte ve hem motor hem de bilişsel işlevler açısından önemli bir saha olarak bilinmektedir [19,60].

Cerebellum'un motor ve bilişsel işlevlerdeki rolü göz önüne alınarak; apraksi, dil ve konuşma bozuklukları, denge kaybı, ekstremitelerde rijidite, yürüme bozuklukları, hafıza

zayıflığı, bilişsel işlev kaybı gibi AH semptomlarının muhtemel bir cerebellum hasarıyla ilişkili olabileceği düşünülerek bu çalışmada cerebellum'a ait bazı morfometrik veriler sunulmuştur [21,135-137]. Sunduğumuz bu veriler ile hastalığın ayırıcı tanısına katkı sağlamaya çalıştık.

Çalışma verilerimizin en açık bulgusu; Alzheimer hastalarının toplam cerebellum hacminin kontrol grubundan daha düşük olmasıydı. Cerebellum'da bir dizi morfometrik ölçümleri kapsayan bu çalışmada kontrol grubuna göre Alzheimerlı bireylerin cerebellumlarının hem sağ hem sol taraflarında belirgin bir atrofi gözlenmiştir. Bu bulgu hastalığa bağlı olarak beyin birçok morfolojik sahasında atrofi oluşabileceği yargısını da desteklemektedir. Wegiel ve ark [118] yaptıkları bir çalışmayla kontrol grubuna göre Alzheimer hastası bireylerin toplam cerebellum hacminde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Baş ve ark [138] ise, MR görüntülerini kullandıkları kontrol ve Alzheimer hastalarının; cerebellum hacimlerini aksiyal ve sagittal planda ölçerek hastalığa bağlı cerebellar hacimlerde önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir. Weigel ve Baş'ın verileri sonuçlarımızla örtüşmekle birlikte bizim çalışma verilerimize dayanarak da AH'de cerebrum gibi cerebellar doku kayıplarının da olduğunu söylemek mümkündür.

Bazı çalışmalarda, tüm yaş grupları için erkeklerin cerebellum hacminin kadınlardan daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [139,140]. Erkeklerin aynı yaştaki kadınlardan daha büyük bir beyinciğe sahip olduğu ve bu farklılıkların vücut yapısındaki cinsel dimorfizmi de yansıtabileceği bildirilmiştir [140,141]. Bizim çalışmamızın cinsiyete dayalı verilerinde kontrol erkek ve kadın grupları arasında cerebellum hacim farkı saptanmıştır. Ancak Alzheimer hastası erkek ve Alzheimer hastası kadın bireylerin cerebellum hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Yine toplam cerebellum hacmi ele alındığında, Alzheimer hastası erkek ve kadın gruplarıyla; kontrol grubu erkek ve kadın grupları arasında tespit edilen istatistiksel anlamlı farkın hastalığın neden olduğu dejenerasyondan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ölçümlerimiz karşılaştırmalı incelendiğinde, her iki cinsiyette de kontrol grubuna kıyasla hasta gruplarının cerebellum hacimlerinde belirgin oranda doku kayıplarının olması dikkat çekiciydi. Bu sonuçlarımızla; AH'nin oluşturduğu atrofının cinsiyete dayalı olmamakla birlikte her iki cinsiyeti de cerebellar doku kayıpları yönünden etkilediğini belirtebiliriz.

Tüm bu verilere ek olarak; cinsiyete ve yaşa bağlı olmadan yapılan incelemelerde kontrol grubuna göre hasta grubunda toplam cerebellar BM ve GM hacimlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Bu anlamlı farklılık cerebellum'un

hem sağ hem de sol GM ve BM hacimlerinde tespit edilmiştir. Tonioli ve ark [142] yapmış oldukları bir çalışmada Amnestik hafif bilişsel bozukluğa sahip hastalar, Alzheimer hastaları ve sağlıklı bireyler arasında serebellar GM analizi yapmışlar ve Alzheimer hastalarında hem Amnestik hafif bilişsel bozukluğa hem de sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı olan GM atrofisini tespit etmişlerdir. Yapılan benzer bir çalışmada ise Colloby ve ark [143] Lewy cisimcikli demans, AH ve sağlıklı yaşlı bireylerin oluşturduğu üç grup arasında serebellar GM ve BM değişikliklerini araştırmış olup sağlıklı yaşlı bireylerin oluşturduğu gruba göre Alzheimer hastalarında serebellar GM ve BM kaybının anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamız neticesinde ortaya koyduğumuz bu sonuçların geçmiş literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Yapmış olduğumuz kapsamlı taramada AH olan bireylerin cerebellar GM ve BM hacimleri üzerine yapılmış az sayıda çalışma bulunduğunu söyleyebiliriz. Hastalığın erken tanısına bu açıdan yaklaşan yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır. Ayrıca Baykara ve ark'nın [144] AH'dan bağımsız olarak yaptıkları bir çalışmaya ait kontrol grubu GM ve BM hacimlerinin de bizim çalışmamızda yer alan kontrol grubu verileriyle oldukça yakın sonuçlar göstermesi; çalışma verilerimizin güvenilirliği açısından da önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz bulgular; korteks cerebelli kalınlığının karşılaştırmalı ve detaylı olarak ortaya koyan bir çalışma olup literatüre katkı sağlamaktadır. Ek olarak sağlıklı ve hasta bireylerde korteks cerebelli kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup klinik önem arz edebileceğini savunuyoruz. Kontrol grupları ve hastalık grupları arasındaki istatistiksel anlamlı farkın AH'nin korteks cerebelli'de neden olduğu dejenerasyondan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Cerebellum'daki nöron gövdelerinin büyük çoğunluğunun korteks cerebelli'de olduğu düşünülecek olursa Alzheimerda görülen nörodejenerasyonun radyolojik/morfolojik bir göstergesi olduğu söylenebilir. Korteks cerebelli'de oluşması muhtemel bir atrofinin beyaz cevherdeki afferent ve efferent yollarda da atrofiyi tetikleyerek beynin başka bölgeleriyle cerebellum arasında nörosinaptik kayıplara neden olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Cinsiyete dayalı yaptığımız incelemede ise kontrol erkek ve kadın grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Kontrol erkek ve kadın gruplarına kıyasla AH erkek ve kadın gruplarında korteks cerebelli kalınlığında anlamlı bir inceleme tespit edilmiştir. Ancak AH erkek ve kadın grupları arasında; toplam cerebellum hacminde olduğu gibi korteks cerebelli kalınlığında da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Hem hacim hem de kalınlık ölçümlerinde AH erkek ve AH kadın grupları arasında cinsiyete dayalı fark bulunmaması verilerin kendi içinde kör

kontrolü olarak kabul edilebilir. Literatürde korteks cerebelli kalınlığının ölçüldüğü bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Wegiel ve ark [118] Alzheimer hastalarının cerebellar korteks hacmini kontrol grubunda yer alan ve demansı olmayan olgularla karşılaştırmış olup AH'nin korteks cerebelli'de istatistiksel olarak anlamlı hacimsel kaybın olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma bize AH'nin korteks cerebelli'de bir atrofiye neden olduğunu göstermektedir. Clouston ve ark [145] ise yapmış olduğu çalışmada bilişsel bozukluğa bağlı olarak cerebellar korteks kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir incelmanın olduğunu ifade etmiştir. Bu çalışmalar bilişsel bozukluğun giderek şiddetlendiği AH'de cerebellar korteks hacminin ve kalınlığının atrofiye uğrayabileceğini düşündürmektedir.

DSÖ yaşlılık sınıflandırmasına göre yapmış olduğumuz gruplandırmada toplam cerebellum hacmi ve korteks cerebelli kalınlığı açısından ne AH grupları ne de kontrol grupları kendi içerisinde anlamlı bir farklılık göstermemiştir. AH grupları içerisinde en düşük hacim ileri yaşlı AH grubunda tespit edilmiştir. Bu durum yaşlanmanın AH'de ciddi bir risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir. Verilerimizden elde edilen Orta yaşlı AH grubunun toplam cerebellum hacminin genç yaşlı AH olan gruptan daha yüksek olması ise hastalığın şiddetinin sadece yaşlanmaya bağlı olmadığını düşündürebilir. Literatür incelendiğinde de hastalığın şiddetini etkileyen çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin olduğunu söylemek mümkündür [146].

Yapmış olduğumuz ROC Analizi ve Diskriminant Analizinde AH grubunu ve kontrol gruplarını birbirinden çok yüksek yüzdelere ayırabildik. Bu yönüyle tedavi seçenekleri henüz tam anlamıyla netleşmemiş, hastanın ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini büyük oranda bozan bu dejenerasyonu erken dönemde cerebellum hacimlerindeki atrofiye göre belirlemek mümkün olabilir mi? Bunu söyleyebilmek için henüz çok erken ancak daha ince kesit kalınlığında daha net görüntülerde yeni teknikler ve belki de yapay zekâ kullanılarak yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulduğunu söylemek mümkündür.

Çalışmamız gerek konusuyla gerek kullanılan programla literatüre çok yeni ve spesifik veriler sunmaktadır. Son olarak bu çalışma sinir sisteminin önemli yapılarından olan cerebellum'un Alzheimer hastalarındaki ve kontrol grubundaki bireylerin morfometrik ölçümlerini sunmaktadır. Ortaya koyduğumuz bu verilerin hastalığın tanı ve takibinde kliniğe farklı yaklaşımlar ve kolaylıklar sunabileceğini düşünmekteyiz.

5.3. Öneriler

Bu konu için hastalık şiddetinin ve kliniğinin bilindiği daha geniş deney gruplarını içeren yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Vermis cerebelli ve hemispherium cerebellilerin segmentasyonu ile elde edilecek veriler konu özelinde daha detaylı sonuçlar açığa çıkarabilir. Ayrıca cerebellum'un sağ ve soldaki verileri üzerinden yapılacak bir asimetri çalışması hastalığın kliniğine katkı sağlayabilir. Bütün bu çalışmalar için bizim kullandığımız VolBrain veya benzeri yazılım ve programlar araştırmacılara kolaylıklar sağlayabilmektedir.

Yapmış olduğumuz literatür taramasında çalışmamızla benzerlik gösteren az sayıda çalışma bulunduğu için çalışmamızın konusu, ölçüm sahaları, ölçüm yöntemleri ve deney grupları açısından özgün bir değer taşıdığını düşünüyoruz. Çalışmamız, konusu özelinde yapılacak yeni çalışmalara referans olabilir.

KAYNAKÇA

- [1]. Soyuer F. ve Soyuer A. (2008). "Yaşlılık ve Fiziksel Aktivite". İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 15(3), 219-224.
- [2]. Erdoğan S. ve Bozkurt H. (2008). "Türkiye’de Yaşam Beklentisi-Ekonomik Büyüme İlişkisi: Ardl Modeli ile Bir Analiz". Bilgi Ekonomisi ve Yönetimi Dergisi, 3(1), 25-38.
- [3]. Heemels M. T. (2016). "Neurodegenerative Diseases". Nature, 539(7628), 179. doi:10.1038/539179a
- [4]. Taylor J. P., Hardy J. and Fischbeck K. H. (2002). "Toxic Proteins in Neurodegenerative Disease". Science (New York, N.Y.), 296(5575), 1991-1995. doi:10.1126/science.1067122
- [5]. Caselli R. J. (2003). "Current Issues in The Diagnosis and Management of Dementia". Seminars in Neurology, 23(3), 231-240. doi:10.1055/s-2003-814743
- [6]. Knopman D. S., Boeve B. F. and Petersen R. C. (2003). "Essentials of The Proper Diagnoses of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Major Subtypes of Dementia". Mayo Clinic Proceedings, 78(10), 1290-1308. doi:10.4065/78.10.1290
- [7]. Scheltens P., Blennow K., Breteler M. M., De Strooper B., Frisoni G. B., Salloway S. and Van Der Flier W. M. (2016). "Alzheimer's Disease". Lancet (London, England), 388(10043), 505-517. doi:10.1016/s0140-6736(15)01124-1
- [8]. Loera-Valencia R., Piras A., Ismail M. a. M., Manchanda S., Eyjolfssdottir H., Saido T. C., Johansson J., Eriksdotter M., Winblad B. and Nilsson P. (2018). "Targeting Alzheimer's Disease with Gene and Cell Therapies". Journal of Internal Medicine, 284(1), 2-36. doi:10.1111/joim.12759
- [9]. Koca R. O., Gormus Z. I. S., Solak H., Koc A., Kılınç İ., İyisoy S. and Kutlu S. (2021). "Neurokinin 3 Receptor Effects on Cognitive Behaviour in A Rat Model of Alzheimer's Disease". Research Square, 481-498. doi:10.1007/s00726-023-03241-0
- [10]. Öztürk G. B. ve Karan M. A. (2009). "Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi". Klinik Gelişim, 22(3), 36-45.
- [11]. Chu L. W. (2012). "Alzheimer's Disease: Early Diagnosis and Treatment". Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi, 18(3), 228-237.
- [12]. Selekler K. (2010). "Alois Alzheimer and Alzheimer's Disease". Turkish Journal of Geriatrics, 13(3), 9-14.
- [13]. Kocahan S. and Doğan Z. (2017). "Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-Methyl-D-Aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors". Clinical Psychopharmacology and Neuroscience : The Official Scientific Journal of The Korean College of Neuropsychopharmacology, 15(1), 1-8. doi:10.9758/cpn.2017.15.1.1

- [14]. Masters C. L., Bateman R., Blennow K., Rowe C. C., Sperling R. A. and Cummings J. L. (2015). "Alzheimer's Disease". *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 1-18. doi:10.1038/nrdp.2015.56
- [15]. Spires-Jones T. L. and Hyman B. T. (2014). "The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease". *Neuron*, 82(4), 756-771. doi:10.1016/j.neuron.2014.05.004
- [16]. Beckerman M. (2009). *Cellular Signaling in Health and Disease*. New York: Springer.
- [17]. Mattson M. P. and Limke T. L. (2005). *Developmental Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases of The Nervous System*. In *Developmental Neurobiology* (pp. 349-364): Springer.
- [18]. Andersen K., Andersen B. B. and Pakkenberg B. (2012). "Stereological Quantification of The Cerebellum in Patients with Alzheimer's Disease". *Neurobiology of Aging*, 33(1), 197.e111-120. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.013
- [19]. Roostaei T., Nazeri A., Sahraian M. A. and Minagar A. (2014). "The Human Cerebellum: A Review of Physiologic Neuroanatomy". *Neurologic Clinics*, 32(4), 859-869. doi:10.1016/j.ncl.2014.07.013
- [20]. Waldemar G., Dubois B., Emre M., Georges J., Mckeith I. G., Rossor M., Scheltens P., Tariska P. and Winblad B. (2007). "Recommendations for The Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease and Other Disorders Associated with Dementia: Efn's Guideline". *European Journal of Neurology*, 14(1), e1-26. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01605.x
- [21]. Hane F. T., Robinson M., Lee B. Y., Bai O., Leonenko Z. and Albert M. S. (2017). "Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment". *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 57(3), 645-665. doi:10.3233/jad-160907
- [22]. Öziç M., Özbay Y. ve Ekmekçi A. (2014). "Beyin MR Görüntülerinde Alzheimer Hastalığının Özneliklerinin Çıkarılması". *Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi*, 25-27 Eylül, Kapadokya.
- [23]. Alañón Fernández F. J., Alañón Fernández M., Alañón Cárdenas F., Marín González B. and Cueva-López V. (2021). "Improvements in Planning Lacrimal Surgery Using Dicom Horos® Viewer 3d Images". *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 96(10), 509-514. doi:10.1016/j.oftale.2020.12.010
- [24]. Williams A., Tillett C., Wong Y. H., Yeong C. H. and Sun Z. (2023). "How 3d Printing Software Enhances and Rewards Student Learning of Brain Anatomy". *Australasian Medical Journal*, 16(3), 552-555.
- [25]. Manjón J. V. and Coupé P. (2016). "Volbrain: An Online Mri Brain Volumetry System". *Frontiers in Neuroinformatics*, 10, 30. doi:10.3389/fninf.2016.00030

- [26]. Woźniak M. M., Zbroja M., Matuszek M., Pustelniak O., Cyranka W., Drelich K., Kopyto E., Materniak A., Słomka T., Cebula M. and Brodzisz A. (2022). "Epilepsy in Pediatric Patients-Evaluation of Brain Structures' Volume Using Volbrain Software". Journal of Clinical Medicine, 11(16), 4657. doi:10.3390/jcm11164657
- [27]. Taman F. D. (2011). Cerebellum Hacminin Manyetik Rezonans Görüntülerinde Stereolojik Olarak Değerlendirilmesi (Yüksek Lisans Tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.,
- [28]. Arifoğlu Y. (2022). Her Yönüyle Nöroanatomî. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- [29]. Arıncı K. and Alaittin E. (2016). Anatomi 2. Cilt: Dolaşım Sistemi, Periferik Sinir Sistemi, Merkezi Sinir Sistemi, Duyu Organları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- [30]. Büyükmumcu M., Aydın Kabakçı A. D., Bobuş A., Yılmaz A., Cömert A., Çiçekcibaşı A. E., Fırat A., Özdemir M. B., Yalçın B. ve Bilecenoğlu B. (2018). İnsan Anatomi Atlası 3. Cilt. (Çev.: Mustafa Büyükmumcu). Konya: Atlas Yayınevi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (2018).
- [31]. Snell R. S. (2001). Clinical Neuroanatomy for Medical Students. United States: Lippincott Williams & Wilkins.
- [32]. Anastasi G., Gaudio E., Tacchetti C. and Mtui E. (2019). Human Anatomy: Atlas. Italy: Edi-Ermes.
- [33]. Felten D. L., O'banion M. K. and Maida M. E. (2015). Netter's Atlas of Neuroscience. The Netherlands: Elsevier Health Sciences.
- [34]. Sobotta J. (2001). Sobotta Atlas of Human Anatomy. United States: Lippincott Williams & Wilkins. .
- [35]. Taner D., Atasever A. ve Durgun B. (2008). Fonksiyonel Nöroanatomî. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı.
- [36]. Moore K. L. and Persaud T. (2002). Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. (Çev.: Mehmet Yıldırım, İmer Okar, Hakkı Dalçık). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (2002).
- [37]. Laing F. C., Frates M. C., Brown D. L., Benson C. B., Di Salvo D. N. and Doubilet P. M. (1994). "Sonography of The Fetal Posterior Fossa: False Appearance of Mega-Cisterna Magna and Dandy-Walker Variant". Radiology, 192(1), 247-251.
- [38]. Schuenke M., Schulte E., Schumacher U., Macpherson B. and Stefan C. (2016). Head, Neck, and Neuroanatomy (Thieme Atlas of Anatomy) 2nd Edn. Germany: Thieme.
- [39]. Arifoğlu Y. (2021). Her Yönüyle Anatomi 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- [40]. Gökmen F. G. (2003). Sistematik Anatomi. İzmir: Güven Bilimsel Yayınları.

- [41]. Schmähmann J. D. (2019). "The Cerebellum and Cognition". *Neuroscience Letters*, 688, 62-75. doi:10.1016/j.neulet.2018.07.005
- [42]. Ekiz Y. (2014). *Afrika Irkında Cerebellum Ak ve Gri Madde Miktarının Cinsiyetler Arasında Stereolojik Yöntemlerle Karşılaştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [43]. Savoiardo M., Bracchi M., Passerini A. and Visciani A. (1987). "The Vascular Territories in The Cerebellum and Brainstem: Ct and Mr Study". *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 8(2), 199-209.
- [44]. Ito M. (1982). "Cerebellar Control of The Vestibulo-Ocular Reflex-Around The Flocculus Hypothesis". *Annual Review of Neuroscience*, 5, 275-296. doi:10.1146/annurev.ne.05.030182.001423
- [45]. Robinson F. R. and Fuchs A. F. (2001). "The Role of The Cerebellum in Voluntary Eye Movements". *Annual Review of Neuroscience*, 24, 981-1004. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.981
- [46]. Voogd J. and Glickstein M. (1998). "The Anatomy of The Cerebellum". *Trends in Neurosciences*, 21(9), 370-375. doi:10.1016/s0166-2236(98)01318-6
- [47]. Leggio M. and Olivito G. (2018). "Topography of The Cerebellum in Relation to Social Brain Regions and Emotions". *Handbook of Clinical Neurology*, 154, 71-84. doi:10.1016/b978-0-444-63956-1.00005-9
- [48]. Stoodley C. J., Valera E. M. and Schmähmann J. D. (2012). "Functional Topography of The Cerebellum for Motor and Cognitive Tasks: An Fmri Study". *NeuroImage*, 59(2), 1560-1570. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.065
- [49]. Stoodley C. J. and Schmähmann J. D. (2018). "Functional Topography of The Human Cerebellum". *Handbook of Clinical Neurology*, 154, 59-70. doi:10.1016/b978-0-444-63956-1.00004-7
- [50]. Küper M., Dimitrova A., Thürling M., Maderwald S., Roths J., Elles H. G., Gizewski E. R., Ladd M. E., Diedrichsen J. and Timmann D. (2011). "Evidence for A Motor and A Non-Motor Domain in The Human Dentate Nucleus--An Fmri Study". *NeuroImage*, 54(4), 2612-2622. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.028
- [51]. Stoodley C. J. and Schmähmann J. D. (2009). "Functional Topography in The Human Cerebellum: A Meta-Analysis of Neuroimaging Studies". *NeuroImage*, 44(2), 489-501. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.039
- [52]. Pangelinan M. M., Zhang G., Vanmeter J. W., Clark J. E., Hatfield B. D. and Haufler A. J. (2011). "Beyond Age and Gender: Relationships Between Cortical and Subcortical Brain Volume and Cognitive-Motor Abilities in School-Age Children". *NeuroImage*, 54(4), 3093-3100. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.021

- [53]. Burns A., Jacoby R. and Levy R. (1990). "Psychiatric Phenomena in Alzheimer's Disease. I: Disorders of Thought Content". *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 157, 72-76, 92-74. doi:10.1192/bjp.157.1.72
- [54]. Burns A. and Iliffe S. (2009). "Alzheimer's Disease". *BMJ (Clinical Research)*, 338, b158. doi:10.1136/bmj.b158
- [55]. Barage S. H. and Sonawane K. D. (2015). "Amyloid Cascade Hypothesis: Pathogenesis and Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease". *Neuropeptides*, 52, 1-18. doi:10.1016/j.npep.2015.06.008
- [56]. Szot P. (2012). "Common Factors Among Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Epilepsy: Possible Role of The Noradrenergic Nervous System". *Epilepsia*, 53 Suppl 1, 61-66. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03476.x
- [57]. Glaser P. E., Surgener S. P., Grondin R., Gash C. R., Palmer M., Castellanos F. X. and Gerhardt G. A. (2006). "Cerebellar Neurotransmission in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Does Dopamine Neurotransmission Occur in The Cerebellar Vermis?". *Journal of Neuroscience Methods*, 151(1), 62-67. doi:10.1016/j.jneumeth.2005.09.019
- [58]. Bledsoe J., Semrud-Clikeman M. and Pliszka S. R. (2009). "A Magnetic Resonance Imaging Study of The Cerebellar Vermis in Chronically Treated and Treatment-Naïve Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Combined Type". *Biological Psychiatry*, 65(7), 620-624. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.030
- [59]. Tavano A., Grasso R., Gagliardi C., Triulzi F., Bresolin N., Fabbro F. and Borgatti R. (2007). "Disorders of Cognitive and Affective Development in Cerebellar Malformations". *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 10), 2646-2660. doi:10.1093/brain/awm201
- [60]. Koziol L. F., Budding D., Andreasen N., D'arrigo S., Bulgheroni S., Imamizu H., Ito M., Manto M., Marvel C., Parker K., Pezzulo G., Ramnani N., Riva D., Schmahmann J., Vandervert L. and Yamazaki T. (2014). "Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition". *Cerebellum (London, England)*, 13(1), 151-177. doi:10.1007/s12311-013-0511-x
- [61]. Psychogeriatric WHO. (1972). "Report of A Who Scientific Group". *World Health Organ Tech Rep Ser*, 507, 1-48.
- [62]. Beğer T. ve Yavuzer H. (2012). "Yaşlılık ve Yaşlılık Epidemiyolojisi". *Klinik Gelişim*, 25(3), 1-3.
- [63]. Ferri C. P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P. R., Rimmer E. and Sczufca M. (2005). "Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study". *Lancet*, 366(9503), 2112-2117. doi:10.1016/s0140-6736(05)67889-0
- [64]. Culig L., Chu X. and Bohr V. A. (2022). "Neurogenesis in Aging and Age-Related Neurodegenerative Diseases". *Ageing Research Reviews*, 78, 101636. doi:10.1016/j.arr.2022.101636

[65]. Gale S. A., Acar D. and Daffner K. R. (2018). "Dementia". The American Journal of Medicine, 131(10), 1161-1169. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022

[66]. Gurvit H., Emre M., Tinaz S., Bilgic B., Hanagasi H., Sahin H., Gurol E., Kvaloy J. and Harmançi H. (2008). "The Prevalence of Dementia in An Urban Turkish Population". American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®, 23(1), 67-76.

[67]. Busfield F. and Goate A. M. (1995). The Genetics of Alzheimer's Disease and Mutations in The Amyloid B-Protein Precursor Gene. Alison M. Goate, Frank Ashall (Ed). Pathobiology of Alzheimer's Disease (Pp. 59-78). The Netherlands: Elsevier Health Sciences.

[68]. Akgül M. F. (2019). Behavioral Effects of Pinus Brutia Ten. (Turkish Pine) Essential Oil on Scopolaminated Alzheimer Type Demantia Rat Model. Yüksek Lisans Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

[69]. Kumar A., Singh A. and Ekavali. (2015). "A Review on Alzheimer's Disease Pathophysiology and Its Management: An Update". Pharmacological Reports: PR, 67(2), 195-203. doi:10.1016/j.pharep.2014.09.004

[70]. Hane F. T., Lee B. Y. and Leonenko Z. (2017). "Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 1: Pathology". Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 57(1), 1-28. doi:10.3233/jad-160882

[71]. Blennow K., De Leon M. J. and Zetterberg H. (2006). "Alzheimer's Disease". Lancet, 368(9533), 387-403. doi:10.1016/s0140-6736(06)69113-7

[72]. Çam S. A. (2019). Deneysel Alzheimer Hastalık Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Nigella Sativa I. ve Timokinon'un Etkileri. Doktora Tezi. Ankara: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[73]. Çınar R. and Nazıroğlu M. (2023). "Trpm2 Channel Inhibition Attenuates Amyloid B42-Induced Apoptosis and Oxidative Stress in The Hippocampus of Mice". Cellular and Molecular Neurobiology, 43(3), 1335-1353.

[74]. Lane C. A., Hardy J. and Schott J. M. (2018). "Alzheimer's Disease". European Journal of Neurology, 25(1), 59-70. doi:10.1111/ene.13439

[75]. Trillo L., Das D., Hsieh W., Medina B., Moghadam S., Lin B., Dang V., Sanchez M. M., De Miguel Z., Ashford J. W. and Salehi A. (2013). "Ascending Monoaminergic Systems Alterations in Alzheimer's Disease. Translating Basic Science into Clinical Care". Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 37(8), 1363-1379. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.05.008

[76]. Ballard C., Gauthier S., Corbett A., Brayne C., Aarsland D. and Jones E. (2011). "Alzheimer's Disease". Lancet, 377(9770), 1019-1031. doi:10.1016/s0140-6736(10)61349-9

- [77]. Alzheimer's A. (2015). "2015 Alzheimer's Disease Facts and Figures". Alzheimer's & Dementia: The Journal of The Alzheimer's Association, 11(3), 332-384. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.003
- [78]. Koca R. Ö. (2019). Nörokinin 3 Reseptörünün Sıçan Deneysel Alzheimer Modelinde Kognitif Davranışlar Üzerine Etkisi. Doktora Tezi. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [79]. Sun Y., Zhang J. R. and Chen S. (2017). "Suppression of Alzheimer's Disease-Related Phenotypes by The Heat Shock Protein 70 Inducer, Geranylgeranylacetone, in App/Ps1 Transgenic Mice Via The Erk/P38 Mapk Signaling Pathway". Experimental and Therapeutic Medicine, 14(6), 5267-5274. doi:10.3892/etm.2017.5253
- [80]. Zeng Q., Siu W., Li L., Jin Y., Liang S., Cao M., Ma M. and Wu Z. (2019). "Autophagy in Alzheimer's Disease and Promising Modulatory Effects of Herbal Medicine". Experimental Gerontology, 119, 100-110. doi:10.1016/j.exger.2019.01.027
- [81]. Liu Y., Lin X., Li Q., Wang M., Zhou M., Wang Z., Peng S., Ren R., Yuan E. and Ren J. (2019). "Identification of Two Novel Peptides with Antioxidant Activity and Their Potential in Inhibiting Amyloid-B Aggregation in Vitro". Food & Function, 10(2), 1191-1202. doi:10.1039/c8fo01491d
- [82]. Bellozi P. M., Lima I. V., Dória J. G., Vieira É L., Campos A. C., Candelario-Jalil E., Reis H. J., Teixeira A. L., Ribeiro F. M. and De Oliveira A. C. (2016). "Neuroprotective Effects of The Anticancer Drug Nvp-Bez235 (Dactolisib) on Amyloid-B 1-42 Induced Neurotoxicity and Memory Impairment". Scientific Reports, 6, 25226. doi:10.1038/srep25226
- [83]. Dalvi A. (2012). "Alzheimer's Disease". Disease-A-Month: DM, 58(12), 666-677. doi:10.1016/j.disamonth.2012.08.008
- [84]. Ramirez-Bermudez J. (2012). "Alzheimer's Disease: Critical Notes on The History of a Medical Concept". Archives of Medical Research, 43(8), 595-599. doi:10.1016/j.arcmed.2012.11.008
- [85]. Maurer K., Volk S. and Gerbaldo H. (1997). "Auguste D and Alzheimer's Disease". The Lancet, 349(9064), 1546-1549.
- [86]. Bondi M. W., Edmonds E. C. and Salmon D. P. (2017). "Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future". Journal of The International Neuropsychological Society: JINS, 23(9-10), 818-831. doi:10.1017/s135561771700100x
- [87]. Evans D. A., Funkenstein H. H., Albert M. S., Scherr P. A., Cook N. R., Chown M. J., Hebert L. E., Hennekens C. H. and Taylor J. O. (1989). "Prevalence of Alzheimer's Disease in A Community Population of Older Persons. Higher Than Previously Reported". Jama, 262(18), 2551-2556.

- [88]. Sosa-Ortiz A. L., Acosta-Castillo I. and Prince M. J. (2012). "Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease". *Archives of Medical Research*, 43(8), 600-608. doi:10.1016/j.arcmed.2012.11.003
- [89]. Hooijmans C. R. and Kiliaan A. J. (2008). "Fatty Acids, Lipid Metabolism and Alzheimer Pathology". *European Journal of Pharmacology*, 585(1), 176-196. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.081
- [90]. Farrer L. A., Cupples L. A., Haines J. L., Hyman B., Kukull W. A., Mayeux R., Myers R. H., Pericak-Vance M. A., Risch N. and Van Duijn C. M. (1997). "Effects of Age, Sex, and Ethnicity on The Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease. A Meta-Analysis. Apoe and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium". *Jama*, 278(16), 1349-1356.
- [91]. Lautenschlager N. T., Cupples L. A., Rao V. S., Auerbach S. A., Becker R., Burke J., Chui H., Duara R., Foley E. J., Glatt S. L., Green R. C., Jones R., Karlinsky H., Kukull W. A., Kurz A., Larson E. B., Martelli K., Sadovnick A. D., Volicer L., Waring S. C., Growdon J. H. and Farrer L. A. (1996). "Risk of Dementia Among Relatives of Alzheimer's Disease Patients in The Mirage Study: What is in Store for The Oldest Old?". *Neurology*, 46(3), 641-650. doi:10.1212/wnl.46.3.641
- [92]. Goate A., Chartier-Harlin M. C., Mullan M., Brown J., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., James L. and Et Al. (1991). "Segregation of A Missense Mutation in The Amyloid Precursor Protein Gene with Familial Alzheimer's Disease". *Nature*, 349(6311), 704-706. doi:10.1038/349704a0
- [93]. Campion D., Flaman J. M., Brice A., Hannequin D., Dubois B., Martin C., Moreau V., Charbonnier F., Didierjean O., Tardieu S. and Et Al. (1995). "Mutations of The Presenilin I Gene in Families with Early-Onset Alzheimer's Disease". *Human Molecular Genetics*, 4(12), 2373-2377. doi:10.1093/hmg/4.12.2373
- [94]. Sherrington R., Froelich S., Sorbi S., Campion D., Chi H., Rogaeva E. A., Levesque G., Rogaev E. I., Lin C., Liang Y., Ikeda M., Mar L., Brice A., Agid Y., Percy M. E., Clerget-Darpoux F., Piacentini S., Marcon G., Nacmias B., Amaducci L., Frebourg T., Lannfelt L., Rommens J. M. and St George-Hyslop P. H. (1996). "Alzheimer's Disease Associated with Mutations in Presenilin 2 Is Rare and Variably Penetrant". *Human Molecular Genetics*, 5(7), 985-988. doi:10.1093/hmg/5.7.985
- [95]. Saul A. and Wirths O. (2017). "Endogenous Apolipoprotein E (Apoe) Fragmentation is Linked to Amyloid Pathology in Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease". *Molecular Neurobiology*, 54(1), 319-327. doi:10.1007/s12035-015-9674-4
- [96]. Ward A., Crean S., Mercaldi C. J., Collins J. M., Boyd D., Cook M. N. and Arrighi H. M. (2012). "Prevalence of Apolipoprotein E4 Genotype and Homozygotes (Apoe E4/4) Among Patients Diagnosed with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Neuroepidemiology*, 38(1), 1-17. doi:10.1159/000334607
- [97]. Association A. S. (2019). "2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures". *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 321-387.

[98]. Association A. S. (2020). "2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures." *Alzheimer's & Dementia : The Journal of The Alzheimer's Association*. 16, 391-460. doi:10.1002/alz.12068

[99]. Pinho B. R., Ferreres F., Valentão P. and Andrade P. B. (2013). "Nature As A Source of Metabolites with Cholinesterase-Inhibitory Activity: An Approach to Alzheimer's Disease Treatment". *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(12), 1681-1700. doi:10.1111/jphp.12081

[100]. Huang, H. Z., Ai, W. Q., Wei, N., Zhu, L. S., Liu, Z. Q., Zhou, C. W., Deng, M. F., Zhang, W. T., Zhang, J. C., Yang, C. Q., Hu, Y. Z., Han, Z. T., Zhang, H. H., Jia, J. J., Wang, J., Liu, F. F., Li, K., Xu, Q., Yuan, M., Man, H., ... Liu, D. (2024). "Senktide Blocks Aberrant RTN3 Interactome to Retard Memory Decline and Tau Pathology in Social Isolated Alzheimer's Disease Mice." *Protein & cell*, 15(4), 261–284. <https://doi.org/10.1093/procel/pwad056>

[101]. Guo X., Waern M., Sjögren K., Lissner L., Bengtsson C., Björkelund C., Ostling S., Gustafson D. and Skoog I. (2007). "Midlife Respiratory Function and Incidence of Alzheimer's Disease: A 29-Year Longitudinal Study in Women". *Neurobiology of Aging*, 28(3), 343-350. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.008

[102]. Pelak V. S. and Hills W. (2018). "Vision in Alzheimer's Disease: A Focus on The Anterior Afferent Pathway". *Neurodegenerative Disease Management*, 8(1), 49-67. doi:10.2217/nmt-2017-0030

[103]. Keleş E. ve Özalevli S. (2018). "Alzheimer Hastalığı ve Tedavi Yaklaşımları". *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(2), 39-42.

[104]. Alim I., Teves L., Li R., Mori Y. and Tymianski M. (2013). "Modulation of Nmdar Subunit Expression by Trpm2 Channels Regulates Neuronal Vulnerability to Ischemic Cell Death". *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience*, 33(44), 17264-17277. doi:10.1523/jneurosci.1729-13.2013

[105]. Özkan S. ve Özbabalık D. (2009). "Alzheimer Hastalığı'nda Nonfarmakolojik Tedavi Yaklaşımları". *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*, 2(1), 75-80.

[106]. Birks J. (2006). "Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006(1), Cd005593. doi:10.1002/14651858.cd005593

[107]. Mcshane R., Areosa Sastre A. and Minakaran N. (2006). "Memantine for Dementia". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), Cd003154. doi:10.1002/14651858.CD003154.pub5

[108]. Schmidt R., Hofer E., Bouwman F. H., Buerger K., Cordonnier C., Fladby T., Galimberti D., Georges J., Heneka M. T., Hort J., Laczó J., Molinuevo J. L., O'brien J. T., Religa D., Scheltens P., Schott J. M. and Sorbi S. (2015). "Efns-Ens/Ean Guideline on Concomitant Use of Cholinesterase Inhibitors and Memantine in Moderate to Severe

Alzheimer's Disease". *European Journal of Neurology*, 22(6), 889-898. doi:10.1111/ene.12707

[109]. Martins R. N., Villemagne V., Sohrabi H. R., Chatterjee P., Shah T. M., Verdile G., Fraser P., Taddei K., Gupta V. B., Rainey-Smith S. R., Hone E., Pedrini S., Lim W. L., Martins I., Frost S., Gupta S., O'bryant S., Rembach A., Ames D., Ellis K., Fuller S. J., Brown B., Gardener S. L., Fernando B., Bharadwaj P., Burnham S., Laws S. M., Barron A. M., Goozee K., Wahjoepramono E. J., Asih P. R., Doecke J. D., Salvado O., Bush A. I., Rowe C. C., Gandy S. E. and Masters C. L. (2018). "Alzheimer's Disease: A Journey From Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker Technologies and Disease Prevention Strategies-Gains from Aibl and Dian Cohort Studies". *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 62(3), 965-992. doi:10.3233/jad-171145

[110]. Nelson P. T., Braak H. and Markesbery W. R. (2009). "Neuropathology and Cognitive Impairment in Alzheimer Disease: A Complex but Coherent Relationship". *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68(1), 1-14. doi:10.1097/NEN.0b013e3181919a48

[111]. Ay H. F. (2022). Çeşitli Bitkisel Ekstraktların Terapötik Etkilerinin Alzheimer Hastalık Modelinde in Vitro İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

[112]. Sánchez M. Á., Catasús C. a. S., Ibañez I. P., Bringas M. L. and Sánchez A. P. (2011). Alzheimers Disease–the New Actors of an Old Drama. In Suzanne De La Monte (Eds.), *Alzheimer's Disease Pathogenesis-Core Concepts, Shifting Paradigms and Therapeutic Targets* (Pp. 3-20). Croatia: Intechopen.

[113]. Büyükmert A. (2018). Alzheimer Hastalarında Beyin Ventrikül Harimlerinin Stereolojik Yöntemler ile Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[114]. Yücel F., Yaman S. O., Ozbabalık D., Ozkan S., Ortuğ G. and Ozdemir G. (2014). "Morphometric Measurements of MRI Findings in Patients with Alzheimer's Disease". *Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ Wroclaw Medical University*, 23(1), 91-96.

[115]. Bagad M., Chowdhury D. and Khan Z. (2013). "Towards Understanding Alzheimer's Disease-an Overview". *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(4), 286-298.

[116]. Morales I., Fariás G. and Maccioni R. B. (2010). "Neuroimmunomodulation in The Pathogenesis of Alzheimer's Disease". *Neuroimmunomodulation*, 17(3), 202-204. doi:10.1159/000258724

[117]. Murphy D. G., Decarli C. D., Daly E., Gillette J. A., Mcintosh A. R., Haxby J. V., Teichberg D., Schapiro M. B., Rapoport S. I. and Horwitz B. (1993). "Volumetric Magnetic Resonance Imaging in Men with Dementia of The Alzheimer Type: Correlations with

Disease Severity". *Biological Psychiatry*, 34(9), 612-621. doi:10.1016/0006-3223(93)90153-5

[118]. Wegiel J., Wisniewski H. M., Dziwiakowski J., Badmajew E., Tarnawski M., Reisberg B., Mlodzik B., De Leon M. J. and Miller D. C. (1999). "Cerebellar Atrophy in Alzheimer's Disease-Clinicopathological Correlations". *Brain Research*, 818(1), 41-50. doi:10.1016/s0006-8993(98)01279-7

[119]. Lewis D. A., Kamon E. and Hodgson J. L. (1986). "Physiological Differences Between Genders. Implications for Sports Conditioning". *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 3(5), 357-369. doi:10.2165/00007256-198603050-00005

[120]. Ficke J. and Varacallo M. (2023). *Anatomy, Head and Neck: Foramen Magnum*. Treasure Island Florida: Companies StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.

[121]. Chandra A., Dervenoulas G. and Politis M. (2019). "Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment". *Journal of Neurology*, 266(6), 1293-1302. doi:10.1007/s00415-018-9016-3

[122]. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roqué-Figuls M., Ciapponi A., Sanchez-Perez E., Giannakou A., Pedraza O. L., Bonfill Cosp X. and Cullum S. (2021). "Mini-Mental State Examination (Mmse) for The Early Detection of Dementia in People with Mild Cognitive Impairment (Mci)". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), Cd010783. doi:10.1002/14651858.CD010783.pub3

[123]. Feng Q. and Ding Z. (2020). "Mri Radiomics Classification and Prediction in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Review". *Current Alzheimer Research*, 17(3), 297-309. doi:10.2174/1567205017666200303105016

[124]. Frizzell T. O., Glashutter M., Liu C. C., Zeng A., Pan D., Hajra S. G., D'arcy R. C. N. and Song X. (2022). "Artificial Intelligence in Brain MRI Analysis of Alzheimer's Disease Over The Past 12 Years: A Systematic Review". *Ageing Research Reviews*, 77, 101614. doi:10.1016/j.arr.2022.101614

[125]. Matsuda H. (2016). "Mri Morphometry in Alzheimer's Disease". *Ageing Research Reviews*, 30, 17-24. doi:10.1016/j.arr.2016.01.003

[126]. Tang X., Cai F., Ding D. X., Zhang L. L., Cai X. Y. and Fang Q. (2018). "Magnetic Resonance Imaging Relaxation Time in Alzheimer's Disease". *Brain Research Bulletin*, 140, 176-189. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.05.004

[127]. Mandel M., Li Y., Figueiredo E. G., Teixeira M. J. and Steinberg G. K. (2022). "Presurgical Planning with Open-Source Horos Software for Superficial Brain Arteriovenous Malformations". *World Neurosurgery*, 157, 3-12. doi:10.1016/j.wneu.2021.09.081

[128]. Durnea C. M., Siddiqi S., Nazarian D., Munneke G., Sedgwick P. M. and Doumouchsis S. K. (2021). "3d-Volume Rendering of The Pelvis with Emphasis on

Paraurethral Structures Based on MRI Scans and Comparisons Between 3d Slicer and Osirix®. *Journal of Medical Systems*, 45(3), 27. doi:10.1007/s10916-020-01695-3

[129]. Harkey T., Baker D., Hagen J., Scott H. and Palys V. (2022). "Practical Methods for Segmentation and Calculation of Brain Volume and Intracranial Volume: A Guide and Comparison". *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 12(7), 3748-3761. doi:10.21037/qims-21-958

[130]. Turamanlar O., Kundakci Y. E., Saritas A., Bilir A., Atay E. and Gökaslan C. O. (2023). "Automatic Segmentation of The Cerebellum Using Volbrain Software in Normal Paediatric Population". *International Journal of Developmental Neuroscience : The Official Journal of The International Society for Developmental Neuroscience*, 83(4), 323-332. doi:10.1002/jdn.10259

[131]. Öz F., Acer N., Katayıfçı N., Aytaç G., Karaali K. and Sindel M. (2021). "The Role of Lateralisation and Sex on Insular Cortex: 3d Volumetric Analysis". *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(3), 1240-1248. doi:10.3906/sag-2010-137

[132]. Romero J. E., Coupé P., Giraud R., Ta V. T., Fonov V., Park M. T. M., Chakravarty M. M., Voineskos A. N. and Manjón J. V. (2017). "Ceres: A New Cerebellum Lobule Segmentation Method". *NeuroImage*, 147, 916-924. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.11.003

[133]. Sevindik S. and Şiray G. Ü. (2018). "Discriminant Analysis and Some Alternative Regression Analysis". *Çukurova Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 35(39), 117-125.

[134]. Fjell A. M., Mcevoy L., Holland D., Dale A. M. and Walhovd K. B. (2014). "What Is Normal in Normal Aging? Effects of Aging, Amyloid and Alzheimer's Disease on The Cerebral Cortex and The Hippocampus". *Progress in Neurobiology*, 117, 20-40. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.02.004

[135]. Almkvist O. (1996). "Neuropsychological Features of Early Alzheimer's Disease: Preclinical and Clinical Stages". *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 165, 63-71. doi:10.1111/j.1600-0404.1996.tb05874.x

[136]. Rudolph S., Badura A., Lutz S., Pathak S. S., Thieme A., Verpeut J. L., Wagner M. J., Yang Y. M. and Fioravante D. (2023). "Cognitive-Affective Functions of The Cerebellum". *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience*, 43(45), 7554-7564. doi:10.1523/jneurosci.1451-23.2023

[137]. Palasí A., Gutiérrez-Iglesias B., Alegret M., Pujadas F., Olabarrieta M., Liébana D., Quintana M., Álvarez-Sabín J. and Boada M. (2015). "Differentiated Clinical Presentation of Early and Late-Onset Alzheimer's Disease: Is 65 Years of Age Providing a Reliable Threshold?". *Journal of Neurology*, 262(5), 1238-1246. doi:10.1007/s00415-015-7698-3

[138]. Bas O., Acer N., Mas N., Karabekir H. S., Kusbeci O. Y. and Sahin B. (2009). "Stereological Evaluation of The Volume and Volume Fraction of Intracranial Structures in Magnetic Resonance Images of Patients with Alzheimer's Disease". *Annals of Anatomy*

Anatomischer Anzeiger: Official Organ of The Anatomische Gesellschaft, 191(2), 186-195.
doi:10.1016/j.aanat.2008.12.003

[139]. Raz N., Dupuis J. H., Briggs S. D., McGavran C. and Acker J. D. (1998). "Differential Effects of Age and Sex on The Cerebellar Hemispheres and The Vermis: A Prospective Mr Study". *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 19(1), 65-71.

[140]. Baykan A. H., Karabaş S. A., Doğan Z., Solgun S., Özcan G., Şahin Ş., Erbay F., Aydın A., Üçkardeş F. and İnan İ. (2019). "Assessment of Age-and Sex-Dependent Changes of Cerebellum Volume in Healthy Individuals Using Magnetic Resonance Imaging". *Journal of Surgery and Medicine*, 3(7), 481-484.

[141]. Raz N., Torres I. J., Spencer W. D., White K. and Acker J. D. (1992). "Age-Related Regional Differences in Cerebellar Vermis Observed in Vivo". *Archives of Neurology*, 49(4), 412-416. doi:10.1001/archneur.1992.00530280106030

[142]. Toniolo S., Serra L., Olivito G., Marra C., Bozzali M. and Cercignani M. (2018). "Patterns of Cerebellar Gray Matter Atrophy Across Alzheimer's Disease Progression". *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 430. doi:10.3389/fncel.2018.00430

[143]. Colloby S. J., O'brien J. T. and Taylor J. P. (2014). "Patterns of Cerebellar Volume Loss in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Vbm-Dartel Study". *Psychiatry Research*, 223(3), 187-191. doi:10.1016/j.psychresns.2014.06.006

[144]. Baykara S., Atmaca M. and Yıldırım H. (2017). "Comparison of Cerebellum Volumes of The Patients with Healthy Controls' in Conversion Disorder". *KSU Medical Journal*, 12(3), 12-18.

[145]. Clouston S. A., Kritikos M., Huang C., Kuan P.-F., Vaska P., Pellecchia A. C., Santiago-Michels S., Carr M. A., Gandy S. and Sano M. (2022). "Reduced Cerebellar Cortical Thickness in World Trade Center Responders with Cognitive Impairment". *Translational Psychiatry*, 12(1), 107.

[146]. Breijyeh Z. and Karaman R. (2020). "Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment". *Molecules*, 25(24). doi:10.3390/molecules25245789