

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABET HASTALARINDA HİPOKAMPUS HACİMLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Ali GÜNER

**ANATOMİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İbrahim TEKDEMİR**

ANKARA

2018

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABET HASTALARINDA HİPOKAMPUS HACİMLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Ali GÜNER

**ANATOMİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İbrahim TEKDEMİR**

ANKARA

2018

ONAY SAYFASI

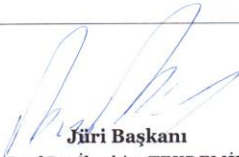
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

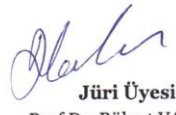
I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Mehmet Ali Güner	Sınav tarihi: 06 / 07 / 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: Anatomi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. İbrahim TEKDEMİR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: DİYABET HASTALARINDA HİPOKAMPÜS HACİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	


Jüri Başkanı
Prof.Dr. İbrahim TEKDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı


Jüri Üyesi
Prof.Dr. Bülent YALÇIN
Sağlık Bilimleri Ü. Gülhane Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı


Jüri Üyesi
Doç.Dr. Tülin ŞEN ESER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Diyabet çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biridir. Hastalık seyri esnasında vücuttaki temel dengeleri bozduğu için hemen hemen tüm sistemlerde hasara yol açmaktadır. Bu açıdan hastalığın sinir sistemine verdiği zarar onarım mekanizmalarının yetersizliği sebebiyle dramatik olmaktadır. Bilgilerin hippocampus aracılığı ile bellekte tutulması ise en önemli sinir sistemi işlevlerindendir. Söz konusu süreç metabolik olarak son derece aktif hücreler aracılığı ile yürütülmektedir. Dolayısı ile diyabet ile hippocampus arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulması büyük önem arz etmektedir. Böylece olası etkileri bertaraf etmek mümkün olabilecektir.

Bu çalışma vesilesi ile uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda görevli tüm hocalarıma şükranlarımı arz ederim. Ayrıca bu çalışmada bana danışmanlık yapan Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ ve Prof. Dr. Memet İlhan ERDEN ile Prof. Dr. İbrahim TEKDEMİR'e minnettarlığımı bildirmek isterim. Yine hippocampus histolojisi konusunda beni aydınlatan Araş. Gör. Pınar BAYRAM'a, istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Araş. Gör. Emrah Gökay ÖZGÜR'e, kayıtların tasnifinde emeği geçen Dr. Burak KUTLU'ya, aynı bölümü paylaştığım Uzm. Dr. M. Cenk YILMAZ'a, Dr. Alican KORMAZ ile Dr. Mehmet YILMAZ'a ve radyolojik görüntüler için sürekli başını ağrıttığım Uzm. Dr. Elif PEKER'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni bu günlerime getiren tüm hocalarıma, aileme ve biricik eşim Elif'e gönül borcumu anlatacak kelime bulamadığı ifade etmek istiyorum.

İyi ki varsınız...

Dr. Mehmet Ali GÜNER

Ankara, 2018

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hippocampus'un Evrimi ve Tarihçesi.....	2
2.2. Hippocampus'un Embriyolojisi	3
2.3. Hippocampus'un Anatomik Yapısı	4
2.4. Hippocampus'un Histolojik Yapısı	9
2.5. Bellek Fizyolojisi ve Hippocampus	11
2.6. Hippocampus İlişkili Hastalıklar.....	13
2.7. Hippocampus'un MR ile Görüntülenmesi	15
2.8. Diabetes Mellitus.....	17
2.9. İnsülin, DM ve Hippocampus İlişkisi.....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	22
3.1. Etik Kurul Onayı	22
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	22
3.3. MR Görüntülerinin Çekim Protokolü.....	22
3.4. Görüntü Değerlendirme Yöntemi.....	23
3.5. Hacim Hesaplamaları İle Oranların Oluşturulması	34
3.6. Diğer Hasta Bilgilerinin Kayıt Altına Alınması.....	34
3.7. İstatistiksel Analizler	34
4. BULGULAR	35
4.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	35
4.2. Gruplar Arasında APG'nin Analizi	35
4.3. Gruplar Arasında İKH'nin Analizi	35
4.4. Gruplar Arasında HHr, HHI ve HHo'nun Analizi	36
4.5. HHr/İKH, HHI/İKH ve HHo/İKH Oranlarının Analizi.....	36
4.6. DM+ grubunda Hastalık Süresi ile İlgili Korelasyon Analizleri.....	37

4.7. Eşlik Eden Diğer Hastalıkların Analizi	38
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	43
ÖZET.....	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46
EKLER.....	50
EK-1. Etik Kurul Kararı	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

AH	: Alzheimer Hastalığı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DM	: Diabetes mellitus
HC	: Hippocampus, hipokampus
MR	: Manyetik rezonans
mm³	: Milimetre küp
mm	: Milimetre
cm	: Santimetre
CA	: Cornu Ammonis
CA1	: Cornu Ammonis 1
CA2	: Cornu Ammonis 2
CA3	: Cornu Ammonis 3
CA4	: Cornu Ammonis 4
IKH	: İntrakraniyal hacim
HH	: Hippocampus hacmi
HHr	: Sağ hippocampus hacmi
HHl	: Sol hippocampus hacmi
HHo	: Ortalama hippocampus hacmi
APG	: Açlık plazma glikozu
mg	: miligram
dl	: desilitre
MODY	: Maturity-Onset Diabetes of Young
T	: Tesla
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
3B	: Üç boyutlu
px	: Piksel
ms	: Milisaniye
GD	: Gri değeri

ark. : Arkadaşları
DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine
n : Vaka sayısı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Macar bilim adamı László Seress'in hippocampus ve fornix yapılarını denizati ile kıyasladığı 1980 yılındaki sunumundan bir görüntü	3
Şekil 2.2.	Sol lobus temporalis'teki hippocampus'un katlanma aşamaları	4
Şekil 2.3.	Hippocampus'un Terminologia Anatomica'daki hiyerarşisi	5
Şekil 2.4.	Hippocampus'un yerleşimi ve yapıları	6
Şekil 2.5.	Sol hippocampus'un frontal kesiti (CA: cornu Ammonis)	7
Şekil 2.6.	Hippocampus ve fornix	8
Şekil 2.7.	A. Cornu Ammonis'in histolojik bölümleri	9
Şekil 2.8.	Hippocampus'un histolojik tabakaları	10
Şekil 2.9.	Yosunsu lifler (mossy fibers).	11
Şekil 2.10.	Kısa, orta ve uzun süreli bellek sınıfları.....	12
Şekil 2.11.	Açıklayıcı ve beceri belleğinin şifrelenmesi ve depolanmasına katılan beyin alanları	12
Şekil 2.12.	Koronal kesitte sağ gyrus parahippocampalis ile subiculum arasındaki tasarı sınırlar	16
Şekil 3.1.	Sağ hippocampus'un transvers plandaki segmentasyonu.	25
Şekil 3.2.	Sağ hippocampus (pembe) ile sol hippocampus (turuncu)'un frontal plandaki segmentasyonu.	25
Şekil 3.3.	Sağ hippocampus'un sagittal plandaki segmentasyonu	26
Şekil 3.4.	Yazılımdaki gri görüntü paleti (üstte) ve GD spektrum görüntüsü (altta). İmleç sağ hippocampus'un üzerindedir.	27
Şekil 3.5.	Sağ hippocampus modelinin MR kesiti ile kombine görünüşü (üstten) .	28
Şekil 3.6.	Sağ hippocampus (pembe) ve sol hippocampus (sarı) 3B modellemesi (üst-önden görünüş).....	28
Şekil 3.7.	Sağ hippocampus'un 3B modellemesi (izometrik yakın plan)	29
Şekil 3.8.	İKH'ye glandula pituitaria dahil edilmemiştir.	30
Şekil 3.9.	İKH'ye cavum trigeminale dahil edilmemiştir.....	31
Şekil 3.10.	İKH'nin 3B modellemesi (alttan görünüm)	32
Şekil 3.11.	İKH'nin 3B modellemesi (arkadan görünüm)	33
Şekil 3.12.	İKH'nin 3B modellemesi (lateralden görünüm)	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Hippocampus proprius'un histolojik tabakarı ve içerdikleri yapılar	10
Tablo 2.2.	Hippocampus'un radyolojik sınırları	17
Tablo 2.3.	Diyabet tanı kriterleri.....	17
Tablo 3.1.	MR görüntülerinin çekim parametreleri.	23
Tablo 3.2.	Hippocampus'un elle yapılan segmentasyonunda kullanılan anatomik işaretler.....	24
Tablo 4.1.	Yaş ve cinsiyet dağılımı.....	35
Tablo 4.2.	Gruplar Arasında APG'nin Analizi (mg/dl)	35
Tablo 4.3.	Gruplar Arasında İKH'nin Analizi	36
Tablo 4.4.	Gruplar Arasında HHr, HHI ve HHo'nun Analizi.....	36
Tablo 4.5.	HHr/İKH, HHI/İKH ve HHo/İKH Oranlarının Analizi	36
Tablo 4.6.	DM+ grubundaki hastalık süreleri ile vaka sayıları.....	37
Tablo 4.7.	DM+ grubunda Hastalık Süresi ile İlgili Korelasyon Analizleri	37
Tablo 4.8.	Gruplarda eşlik eden diğer hastalıklar	38
Tablo 5.1.	Bazı çalışmalardaki sağ ve sol hippocampus ölçümleri.	40

1. GİRİŞ

Hippocampus hafıza başta olmak üzere birçok kognitif fonksiyon ile ilişkili beyin bölümüdür. Bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe taşınmasında yani bilginin depolanmasında önemlidir. Hippocampus, öğrenme ve belleğin pekiştirilmesinden sorumlu Papez devresinin de başlangıcını oluşturmaktadır (1). Gyrus parahippocampalis'ten ventriculus lateralis'in cornu temporale'sinin tabanına kadar uzanır (2).

Bu bölümde yer alan nöronların Alzheimer Hastalığı (AH) ve şizofreni gibi birçok hastalıkta zarar gördüğü bilinmektedir. Hippocampus formasyonunun bilateral lezyonlarında da anterograd amnezi gözlenmektedir. Ayrıca medial temporal lob olarak da ifade edilen ve hippocampus'u de içeren alanın kompleks fokal nöbetlerin ortaya çıkmasında etkili olduğu bilinmektedir (3).

Alzheimer Hastalığı ise demansın en büyük alt tipi olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna ek olarak yapılan çalışmalarda diyabetik popülasyonun Alzheimer hastalığına yakalanma riskinin arttığı bildirilmiştir (4,5). Ancak glikoz metabolizmasındaki bozulma ile hippocampus atrofisi arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır (6,7). Dolayısı ile Alzheimer Hastalığı başta olmak üzere demansa yol açabilecek risk faktörlerinin belirlenmesinde diyabetin yeri aydınlatılmalıdır.

Bu nedenlerle çalışmamızın amacı diyabetin, intrakraniyal ve hippocampus hacimleri ile olan ilişkisini araştırmak olarak belirlenmiştir. Literatür taramalarında Türkiye'deki erişkin diyabetik popülasyonun hippocampus hacimlerinin araştırılması açısından sağlıklı bir veri bulunamamaktadır. Benzer şekilde Türkiye'deki sağlıklı bireylerin hippocampus hacimleri hakkında da sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu bağlamda çalışmamız esas olarak diyabetik olan ve olmayan popülasyonlardaki hippocampus hacimlerinin araştırılmasına ve söz konusu gruplardaki hacim farklılıklarını tespit etmeye odaklanmıştır.

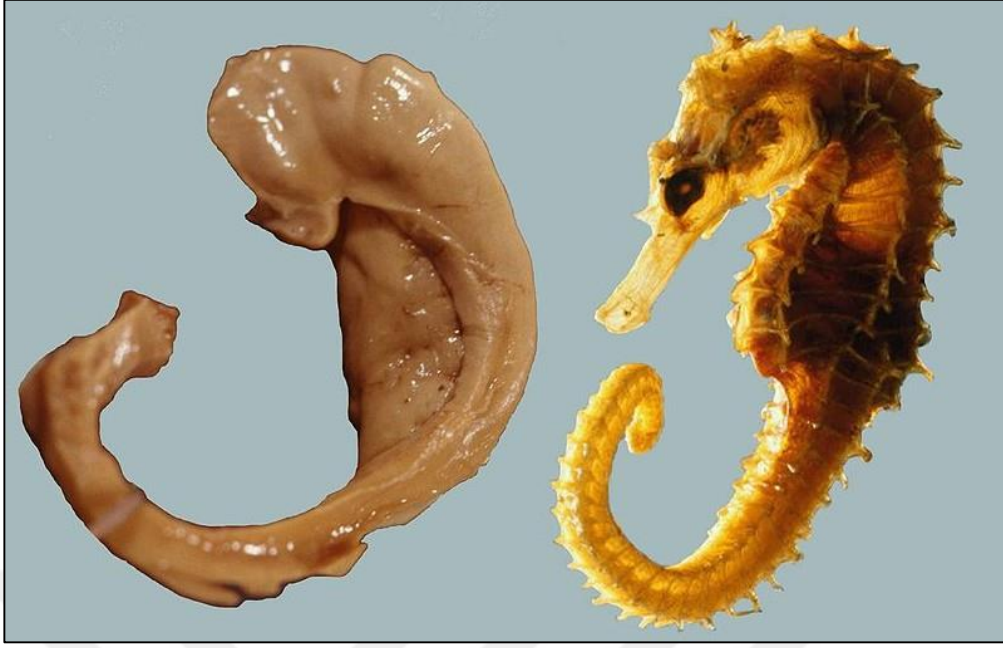
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hippocampus'un Evrimi ve Tarihçesi

Hippocampus tüm omurgalılarda bulunur ve beyin korteksine ait bir yapıdır. Bu yapı uzun bir evrimsel tarihe sahiptir. Evrimsel süreçte bazı görevleri korunmuş bir kısım görevleri ise farklılaşmıştır. Örneğin bazı hayvanlarda uzamsal bellek ve yön bulma ile ilişkili iken diğerlerinde eylemsel bellek ile ilgili görevler üstlenmektedir.

Hippocampus'un yapısı birçok memeli türünde benzerdir. Ancak hippocampus boyutu vücut büyüklüğüne oranlandığı zaman, primatların ornitorenklere göre iki kat büyük bir orana sahip oldukları görülmektedir. Bununla birlikte hippocampus'un neokortekse oranına bakıldığında kemirgenlerin insanlara kıyasla daha büyük bir orana eriştikleri anlaşılmaktadır (8). Tüm bunlar uzamsal bellek canlının yaşamını sürdürmesindeki önemi ile ilişkilendirilebilir.

İnsanda hippocampus'a ilişkin ilk tanımlama 1587 yılında Venedikli anatomist Julius Caesar Aranzi tarafından “ventriculus lateralis'in cornu temporale'sinin tabanında uzanan yükselti” şeklinde yapılmıştır. Aranzi bu yapıyı önce ipek böceğine daha sonra ise denizatına benzetmiştir. Latince'de hippocampus Yunanca kökenli olup hippos (at) ve campus (deniz canavarı) sözcüklerinin birleşmesinden meydana gelmektedir (Şekil 2.1). Daha sonra 1732 yılında Danimarkalı anatomist Jacob Winsløw aynı yapı için “koç boynuzu” tanımlamasını önermiş ve kendisinden 10 yıl sonra Parisli cerrah Rene Jacques Croissant de Garengo eski Mısır tanrılarından Amon'un boynuzlarına ithafen “cornu Ammonis” tabirini kullanmıştır (9). Söz konusu yapı 1895'ten beri Nomina Anatomica'da hippocampus olarak yer almış ve güncel literatürde de bu şekilde isimlendirilmektedir. Ancak cornu Ammonis tabiri hippocampus'un barındırıldığı histolojik yapılar içinde yerini korumaktadır.



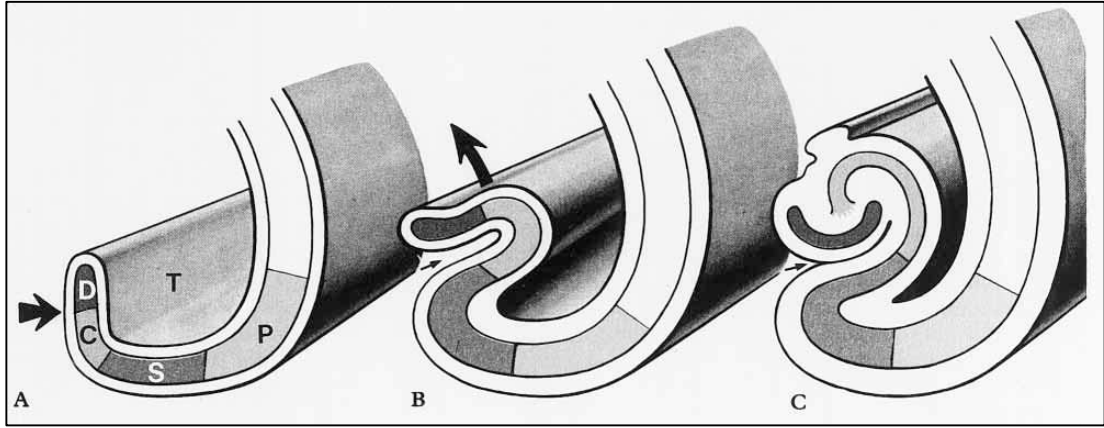
Şekil 2.1. Macar bilim adamı László Seress'in hippocampus ve fornix yapılarını denizati ile kıyasladığı 1980 yılındaki sunumundan bir görüntü (10).

2.2. Hippocampus'un Embriyolojisi

Lobus lymbicus, cortex cerebri'nin ilk farklılaşan bölümüdür. Başlangıçta tekerlek benzeri kesintisiz bir şerit şeklinde beyin yarımkürelerinin medial ve inferior yüzlerinde yer alır. Bu şerit altta ve önde tractus olfactorius'un bağlandığı cortex piriformis'in de bir kısmını oluşturur (1).

Formatio hippocampi, fissura choroidea kavsinin dış bölümünden meydana gelir. Bu bölgedeki öncül nöronlar çoğalarak göç ederler. Böylece beyin yarımkürelerinin duvarı kalınlaşarak ventrikül içine doğru sokulan bir yükseklik oluşturmaya başlar. Söz konusu bu yükseklik hippocampus'u meydana getirir. Başlangıçta yarımkürelerin medial yüzünde iken yavaş yavaş polus temporalis'e doğru kıvrılıarak cortex piriformis ile birleşir. Hippocampus'un medialdeki sınır bölgesi ise gyrus dentatus'u oluşturacak nöronlar tarafından kaplanır.

15 ve 16. haftalarda gyrus dentatus ve cornu Ammonis içe doğru katlanmaya başlar. 18 ile 20. haftalar arasında ise hemen hemen doğumdaki hippocampus görünümünü kazanmış olur (Şekil 2.2) (11).



Şekil 2.2. Sol lobus temporalis'teki hippocampus'un katlanma aşamaları (koronal plandan gösterim) A. Erken evre B. 15-16 haftalar arası C. 20. haftadan sonra. Gyrus dentatus (D), cornu Ammonis (C), subiculum (S) ve gyrus parahippocampalis (P), cornu temporale (T) (11).

2.3. Hippocampus'un Anatomik Yapısı

Hippocampus, gyrus parahippocampalis'in derininde yaklaşık 5 cm uzunluğunda ve "C" harfi şeklindeki hemispherium cerebri bölümüdür. Ventriculus lateralis'in cornu temporale'sinin tabanında yer alır. Makroskopik olarak baş, gövde ve kuyruk kısımlarına ayrılabilir (12).

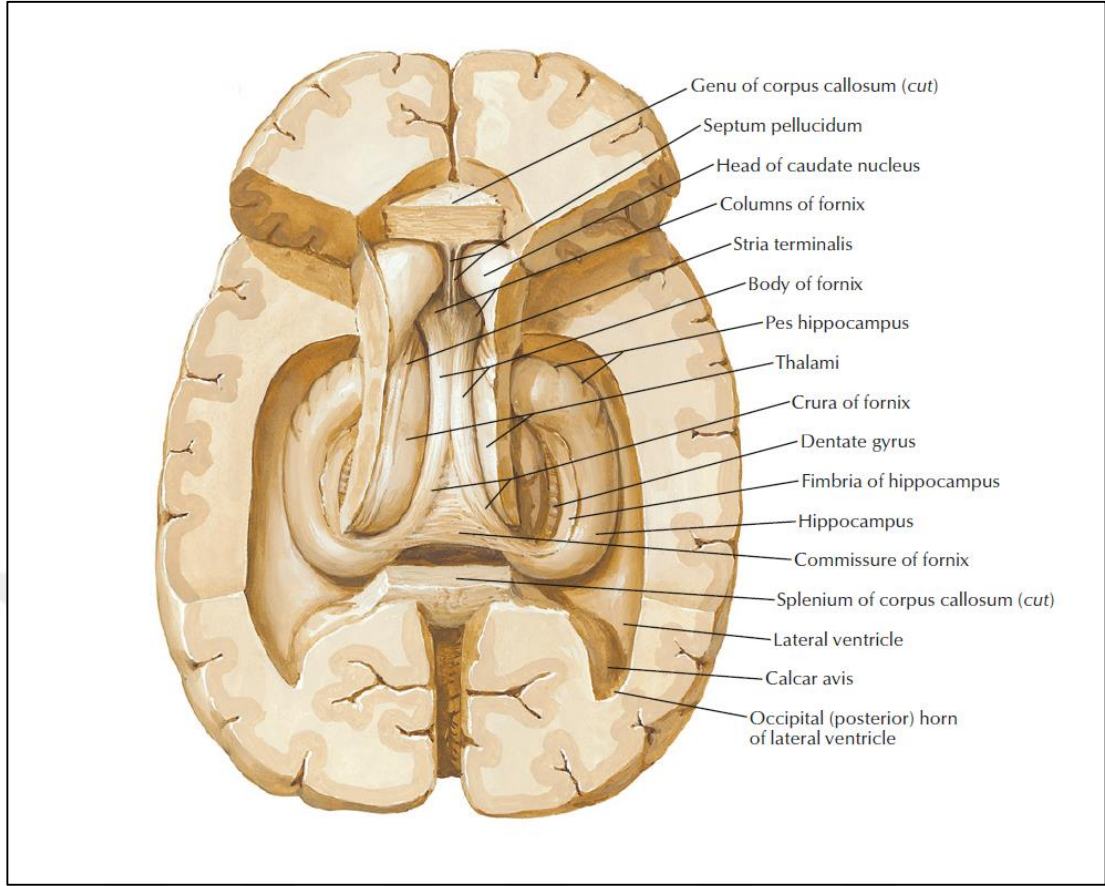
Hippocampus'un anatomik tarifi ve kapsamı kaynaklarda çeşitlilik göstermektedir. Birçok temel kaynakta açık bir şekilde hippocampus'un sınırları belirtilmemiştir. Bu durum yapılan tariflerin çeşitliliğini anlaşılır kılmaktadır. Hippocampus'e ek olarak hipokampus formasyonu veya kompleksi gibi tanımlamalar da mevcuttur. Hippocampus bazı temel kaynaklarda hippocampus proprius yani sadece gri cevher yapısı olarak tanımlanmıştır. Ancak Terminologia Anatomica'da görüldüğü gibi hippocampus; hippocampus proprius (cornu Ammonis), gyrus dentatus, subiculum gibi gri cevher yapıları ile fimbria hippocampi ve alveus hippocampi adındaki beyaz cevher yapılarını da kapsamaktadır (Şekil 2.3). Hipokampus formasyonu ise yukarıda sayılan yapılara ek olarak fornix ve entorhinal korteksi de içermektedir (1). Bu hali ile hipokampus formasyonu daha çok fizyolojik bir bütünlüğü ifade eder.

TA98 Hierarchy		
A01.0.00.000		corpus humanum
A14.0.00.000		systema nervosum
A14.1.00.001		pars centralis
A14.1.03.001		encephalon
A14.1.03.006		prosencephalon
A14.1.03.008		telencephalon
A14.1.09.002		hemispherium cerebri
A14.1.09.230		lobus limbicus
A14.1.09.321		hippocampus
A14.1.09.322		parasubiculum
A14.1.09.323		pes hippocampi
A14.1.09.324		digitationes hippocampi
A14.1.09.325		presubiculum
A14.1.09.326		subiculum
A14.1.09.327		hippocampus proprius
A14.1.09.328		regio I hippocampi proprii
A14.1.09.329		regio II hippocampi proprii
A14.1.09.330		regio III hippocampi proprii
A14.1.09.331		regio IV hippocampi proprii
A14.1.09.332		fimbria hippocampi
A14.1.09.333		alveus hippocampi
A14.1.09.334		strata hippocampi
A14.1.09.335		stratum lacunosum moleculare
A14.1.09.336		stratum oriens
A14.1.09.337		stratum pyramidale
A14.1.09.338		stratum radiatum
A14.1.09.339		gyrus dentatus
A14.1.09.340		strata gyri dentati
A14.1.09.341		stratum moleculare
A14.1.09.342		stratum granulare
A14.1.09.343		stratum multiforme

Date: 27.06.2013

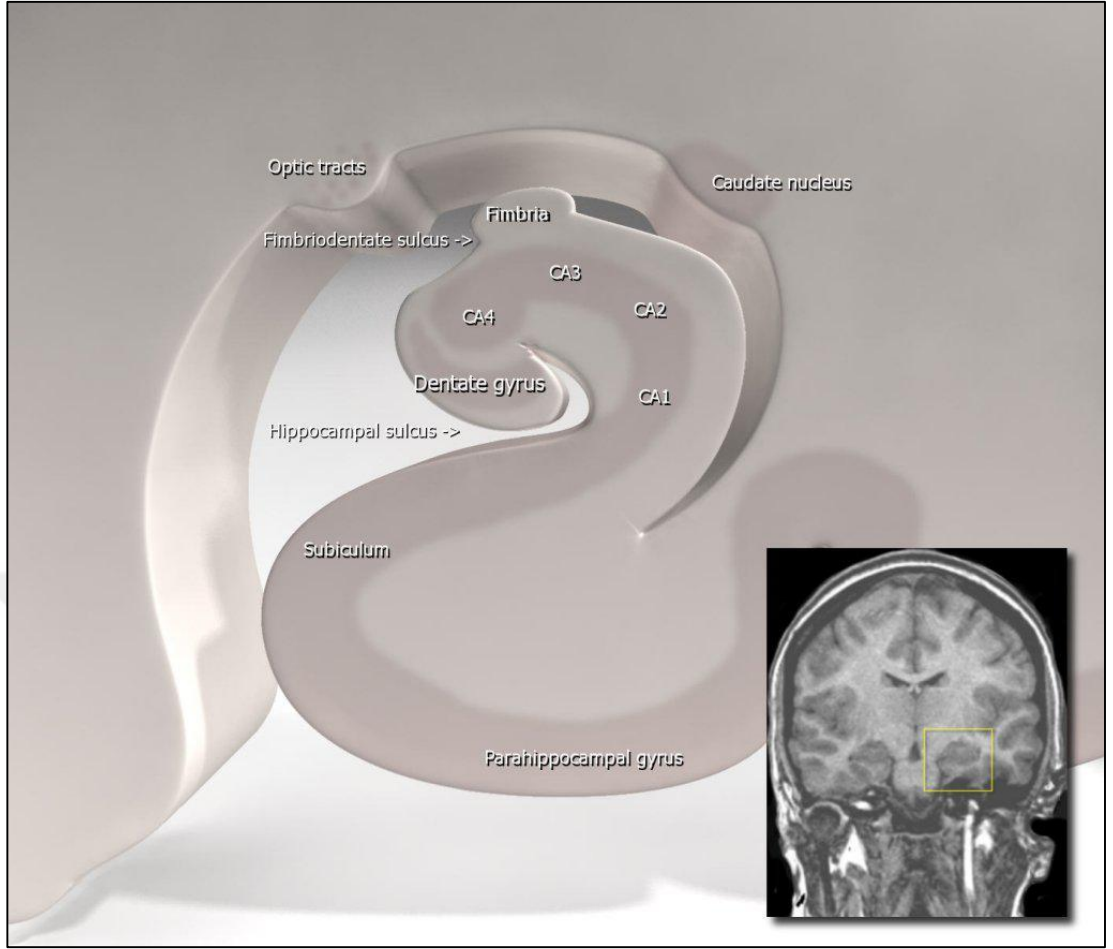
Şekil 2.3. Hippocampus'un Terminologia Anatomica'daki hiyerarşisi (13).

Hippocampus'un, pes hippocampi denilen genişlemiş ön kısmında 2-3 adet küçük çıkıntı mevcuttur (14). Bu çıkıntılara digitationes hippocampi denilmektedir. Alt yüzünde ise sulcus hippocampi adında belirsiz bir yarık bulunur. Sulcus hippocampi medialde, subiculum ve gyrus parahippocampalis ile hippocampus arasındaki sınırı oluşturur (Şekil 2.4). Bu yarık uncus'a doğru kaybolur.



Şekil 2.4. Hippocampus'un yerleşimi ve yapıları (15).

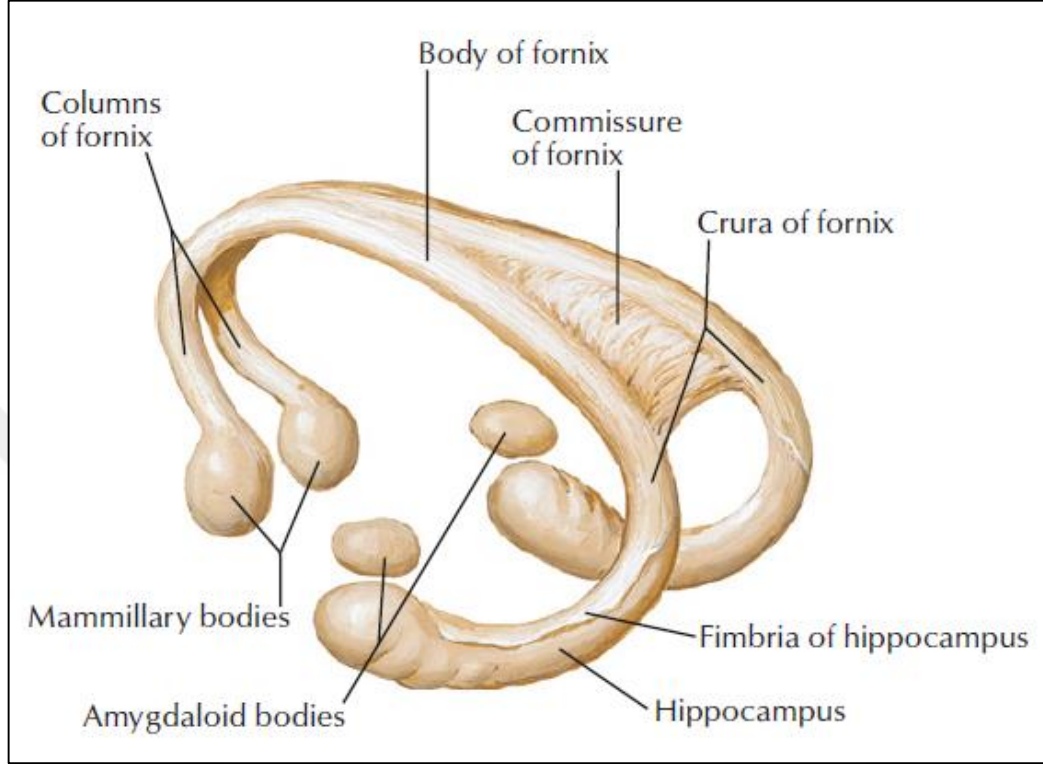
Hippocampus ventriküle bakan tarafında alveus hippocampi denilen ince bir beyaz cevher yapısı ile kaplıdır. Alveus, hippocampus'taki nöronların miyelinli aksonları ile meydana gelir. Bu lifler hippocampus'un medial kenarı boyunca uzanarak fimbria hippocampi'yi oluştururlar (3). Gyrus dentatus ve hippocampus arasında bulunan fimbria hippocampi arka üst tarafta crus fornicis olarak devam eder. Üstte ve medialde, gyrus dentatus ile fimbria hippocampi belirsiz bir olukla birbirinden ayrılır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Sol hippocampus'un frontal kesiti (CA: cornu Ammonis) (16).

Hippocampus'un gövdesinden ayrılan fornix kendi üzerinde mediale doğru kıvrılarak thalamus'un üzerinde seyreder. Alveus'un devamı niteliğindeki bu beyaz cevher lifleri her iki tarafta fornix'i oluşturduktan sonra orta hatta birleşir. Fornix, sırası ile crus, commissura, corpus ve columna bölümlerine sahiptir. Her iki tarafın transvers yönde bulunan liflerine commissura fornicis adı verilir ve bu lifler iki taraftaki hippocampus'u birbirine bağlamış olur (2). Corpus fornicis üçüncü ventrikülün tavanı üzerine oturur ve septum pellucidum'un alt kenarına yapışır. Daha sonra for. interventriculare'nin ön tarafından tekrar her iki taraf lifleri birbirleri ile ayrılır ve columna fornicis'i oluşturur. Bu lifler corpus mamillare'lerde sonlarak hippocampus hücrelerini büyük oranda corpus mamillare'ye bağlarlar (Şekil 2.6). Fornix'in bir kısım lifleri commissura anterior'un önünden diğer kısmı ise arkasından geçer. Fibrae precommissurales denilen ön bölüm area septalis'e, fibrae

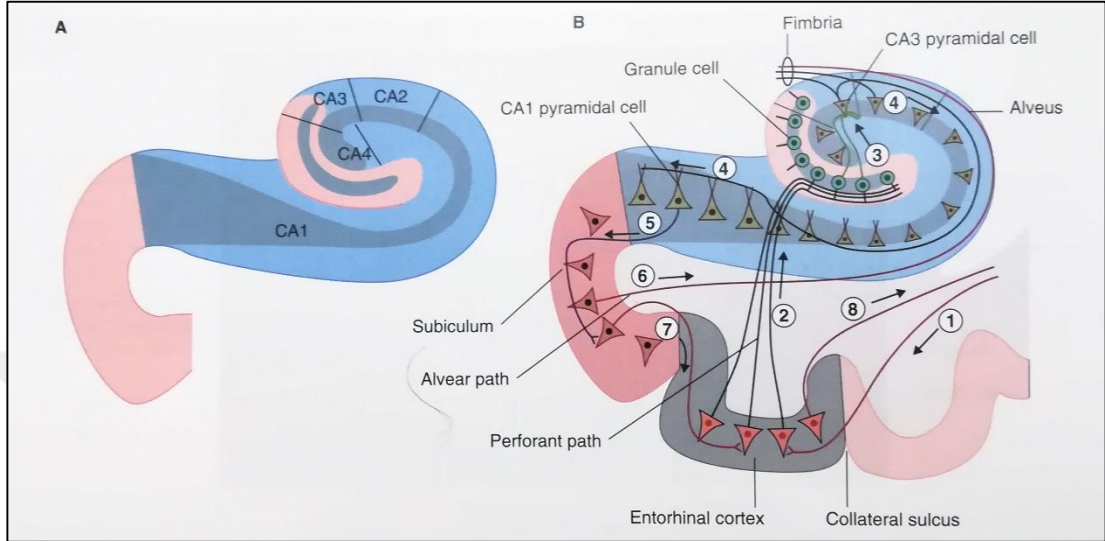
postcommissurales denilen arka kısmı ise hypothalamus çekirdekleri ile corpus mamillare'de sonlanır (1).



Şekil 2.6. Hippocampus ve fornix (15)

Hippocampus birçok afferent ve efferent lifle sahiptir. En büyük afferentleri entorhinal korteksten çıkan ve gyrus dentatus'ta sonlanan perforan liflerdir (Şekil 2.7). Gyrus supramarginalis (Brodmann 40) kaynaklı kişisel veya çevresel alan ile ilgili işitsel bilgiler kodlanarak hippocampus'a iletilir. Yine beynin occipitotemporal bölümünden nesnelerin rengi ve şekli ile ilintili bilgiler entorhinal korteksin hemen lateralinden buraya taşınır. Bahsedilen liflerin dışındaki birçok afferent daha çok fornix aracılığı ile hippocampus'a ulaşır (17). Nucleus septalis'ten gelen hafıza ile ilişkili kolinerjik lifler, locus caeruleus kaynaklı noradrenerjik lifler, nuclei raphes'ten başlayan serotonerjik lifler ile tegmentum gelen dopaminerjik lifler buna örnek olarak verilebilir.

Hippocampus'un en büyük efferent lifleri entorhinal korteks aracılığı ile assosiasyon merkezlerine giden geniş projeksiyon lifleridir. Diğer büyük lifler fornix içinde yol alır.



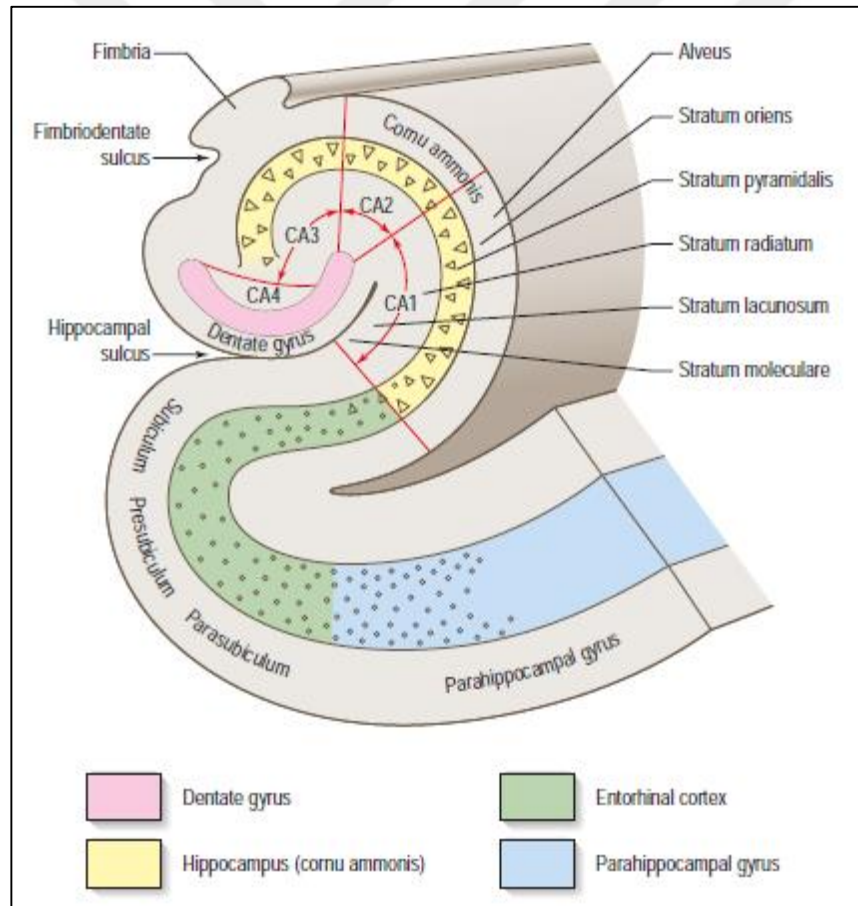
Şekil 2.7. A. Cornu Ammonis'in histolojik bölümleri B. Hippocampus'un afferent ve efferent lifleri: 1. Duyusal assosiasyon merkezlerinden gelen lifler 2. Gyrus dentatus'a giden perforan lifler 3. Gyrus dentatus'tan CA3'e giden lifler 4. CA3'ten fimbria ve CA1'e giden lifler 5. CA1'den subiculum'a giden lifler 6. Subiculum'dan fimbria'ya giden aksonlar 7. Subiculum'dan entorhinal kortekse giden lifler 8. Entorhinal korteksten duyusal assosiasyon merkezlerine giden lifler (3).

2.4. Hippocampus'un Histolojik Yapısı

Hippocampus'un anatomik bölümleri histolojik olarak farklı tabaka ve hücrelerden meydana gelmektedir. Hippocampus proprius'ta ventrikül komşuluğundan itibaren alveus, stratum oriens, stratum pyramidalis, stratum lucidum, stratum radiatum ve stratum lacunosum-moleculare tabakaları bulunmaktadır (Şekil 2.8). Ayrıca hippocampus proprius (cornu Ammonis) barındırdığı piramidal hücrelere göre CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere dört farklı alt bölüme ayrılır (1). Stratum lucidum insanlarda belirgin değildir ve CA1 ile CA2 kısımlarında bulunmaz. Söz konusu tabakaların içerdikleri hücre ve yapılar Tablo 2.1'deki gibidir:

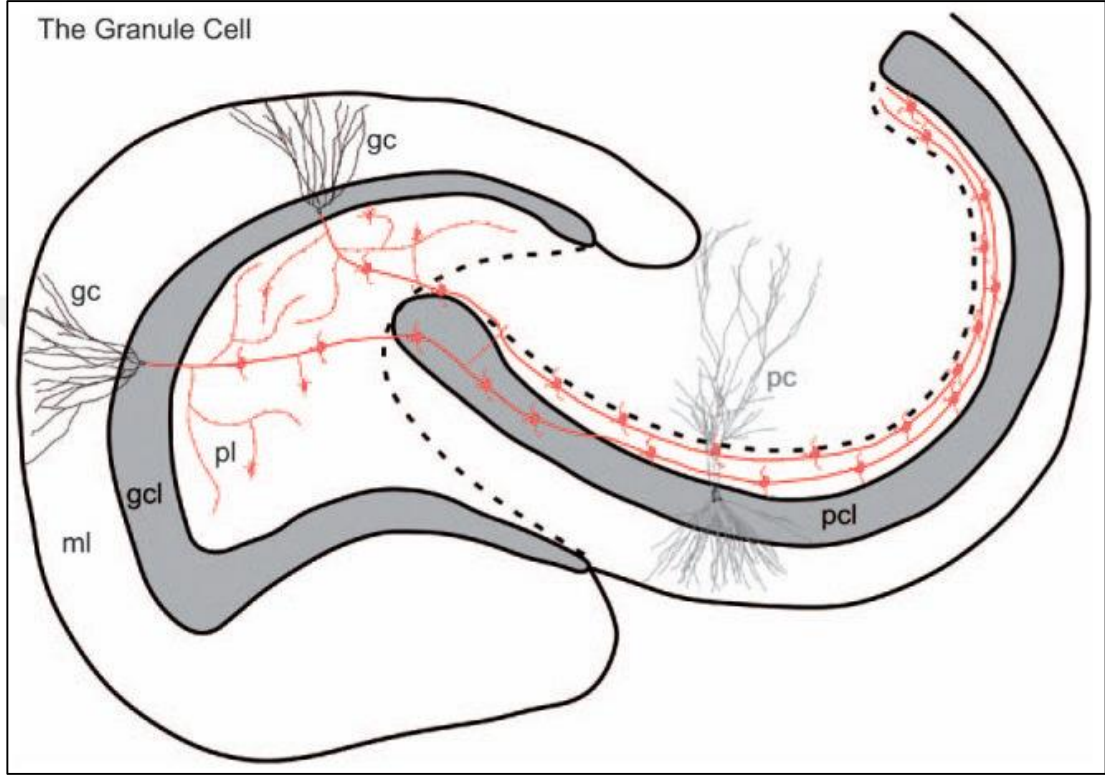
Tablo 2.1. Hippocampus proprius'un histolojik tabakarı ve içerdikleri yapılar

Alveus	Piramidal hücrelerin aksonları
Stratum oriens	Piramidal hücrelerin dentritleri ve bazı ara nöronlar
Stratum pyramidalis	Büyük piramidal hücreler ve ara nöron gövdeleri
Stratum lucidum	Yosunsu (mossy) lifler
Stratum radiatum	İnce sinir lifleri ve bazı ara nöronlar
Stratum lacunosum-moleculare	Perforan liflerin sinapsları



Şekil 2.8. Hippocampus'un histolojik tabakaları (1)

Gyrus dentatus ise üç tabakdan oluşur: stratum moleculare, stratum granulare ve stratum multiforme. Gyrus dentatus'un ana hücreleri stratum granulare'ye ismini veren granüler nöronlardır. Bu hücrelerin aksonları yosunsu lifler (mossy fibers) olarak bilinmektedir (Şekil 2.9) (18).



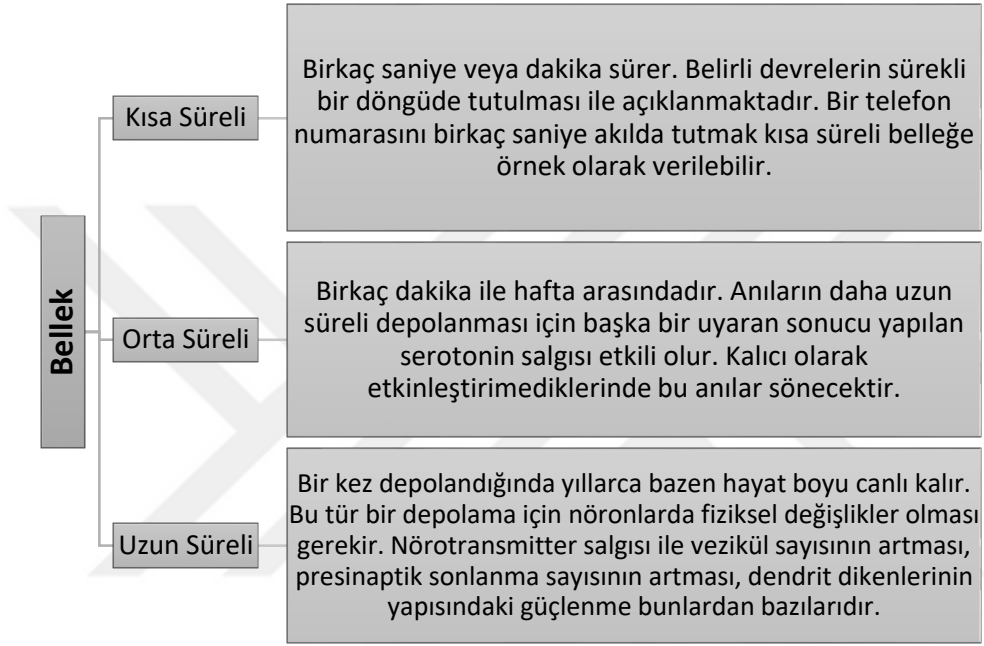
Şekil 2.9. Yosunsu lifler (mossy fibers): Granüler nöronlardan çıkan ve stratum multiforme'de dağılarak CA3'te sonlanan aksonlar. GC: Granüler nöron, PL: Stratum multiforme, ML: Stratum moleculare, PC: Piramidal nöron, PCL: Stratum pyramidalis, GCL: Stratum granulare (17).

2.5. Bellek Fizyolojisi ve Hippocampus

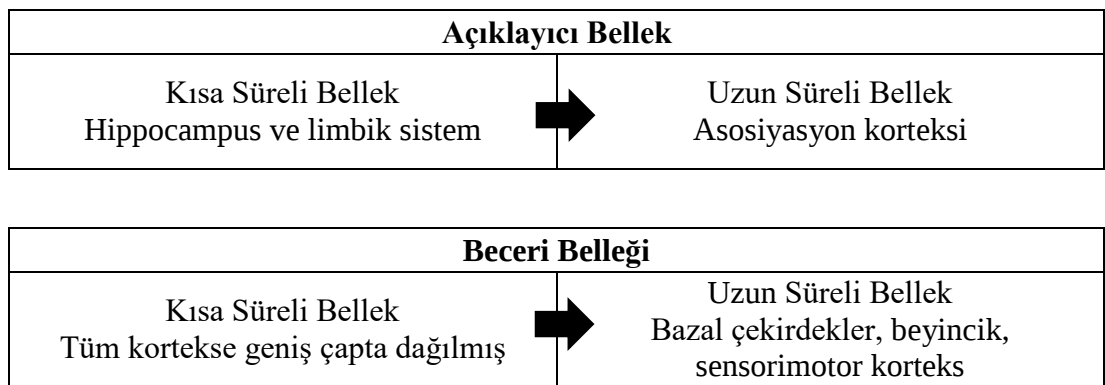
Anılar beyinde nöronların sinaptik bağlantıları ile depolanır. Gerçekleşen sinirsel iletimler sinapslar arasındaki duyarlılığın değişmesini ve bir sonraki yolakların daha kolay işlenmesini sağlar. Bu yollara bellek izleri denir ve seçici bir biçimde aktive edilen bellek izleri ile zihinde anılar yeniden canlandırılabilir. Söz konusu bellek izleri sinir sisteminin pek çok bölümünde ortaya çıkarılabilse de zihinsel süreçlerin ilişkilendirildiği hatıraların çoğu cortex cerebri'de yer alır (19).

Belleğin Sınıflandırılması

Anıların zihinde depolanmasına göre temel olarak üç sınıfta toplanmaktadır: Kısa süreli bellek, orta süreli bellek ve uzun süreli bellek (Şekil 2.10). Ayrıca depolanan bilginin türüne göre açıklayıcı (dekleratif) ve beceri (prosedürel) belleği olarak da sınıflama yapılabilir (Şekil 2.11) (20).



Şekil 2.10. Kısa, orta ve uzun süreli bellek sınıfları.



Şekil 2.11. Açıklayıcı ve beceri belleğinin şifrelenmesi ve depolanmasına katılan beyin alanları (20).

Belleğin Pekiştirilmesi

Psikolojik araştırmalar aynı bilginin zihinde çok kez yenilenmesinin kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesini güçlendirdiğini göstermektedir (19). Pekiştirme işleminin sırasında yeni anılar sınıflarına göre şifrelenmektedir. Yeni bilgiler ile var olan bilgiler kıyaslanarak benzerlikler ve aykırılıklar çerçevesinde yeni bir örgü oluşturulur.

Epilepsi tedavisi amacıyla her iki taraf hippocampus'u cerrahi olarak çıkarılmış bireylerde eski bilgiler hafızada korunurken girişimden sonraki bilgilerin orta ve uzun süreli belleğe alınamadığı görölmüşür. Bu durum hippocampus'un ödül-ceza mekanizmaları ile hangi bilginin uzun süreli belleğe alınacağına karar verdiğini düşündürmektedir. Ancak hippocampus'u çıkarılan kişiler fiziksel becerilerin öğrenilmesinde zorluk çekmemektedir (3).

Uzamsal Bellek

Organizmanın çevresi ve uzamsal oryantasyonu için özelleşmiş bir bellek türüdür. Her insanlarda hem de hayvanlarda var olduğu bilinmektedir. Uzamsal belleğin çevresel bilginin zihinde bir harita şeklinde depolanması şekilde olduğu düşünülmektedir (kaynak). Bu bağlamda hem kısa süreli bellek hem de uzun süreli bellek ile yakından ilişkilidir.

Hippocampus söz konusu haritanın depolandığı temel beyin bölümüdür (21). Organizmanın özellikle beden dışı uzamsal bilgileri burada yer almaktadır (22). Böylece uzun süreli hafıza oluşturulurken uzamsal konum ve lokasyon bilgileri için bir referans noktası oluşturulmaktadır (23).

2.6. Hippocampus İlişkili Hastalıklar

Alzheimer Hastalığı

Demans bilinç bozukluğu olmaksızın kognitif işlevlerin ciddi bir biçimde zarar görmesi olarak tanımlanmaktadır. Alzheimer Hastalığı ise demansın en yaygın sebebi olup yetmişli yaşlarda %5, doksanlı yaşlarda ise %20 oranında görülmektedir (3).

Manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde cortex cerebri’de yaygın atrofi, sulcus ve ventriküler sistemde genişlemeler dikkati çekmektedir. Primer duyuşal ve motor alanlar nispeten korunurken, hippocampus ve entorhinal korteks yapıları önemli ölçüde zarar görmektedir. Tüm beyinde özellikle piramidal nöronların yaygın kaybı söz konusudur ki bu nöronlar hippocampus’ta yoğun olarak bulunmaktadır. Postmortem çalışmalarda hippocampus’ta amiloid plaklar ile nörofibriler yumaklar gözlenebilir (24).

Hippocampus formasyonundaki büzölme hastalarda anterograd amnezi ile kendini göstermektedir. Yine uzamsal bellek sorunları sebebi ile kişi yolunu ve adresini çıkaramamaya başlar. Aynı şekilde odaklanma sorunları da hippocampus işlevlerinin yerine getirilememesi ile ilişkilidir.

Bilgilerin uzun süreli belleğe alınması işleminde hippocampus bilhassa da gyrus dentatus tartışılmaz bir öneme sahiptir. Söz konusu süreç bellek izlerinin kuvvetlendirilmesini kapsamaktadır. Yapılan deneylerde uzun süreli potansiyel artışında perforan liflerler, gyrus dentatus ve CA1 bölümlerinin bağlantılarının katkıları kanıtlanmıştır. Bu süreçler noradrenalin ve dopamin salınımları ile pekiştirilmektedir. Benzer bir şekilde hippocampus’teki kolinerjik aktivite de öğrenme için önemlidir. Klinik olarak hipokampal kolinerjik aktivite Alzheimer Hastalığı’nda ciddi bir biçimde azalmıştır.

Anterograd Amnezi

Hippocampus formasyonunun anterior bölümü bilateral olarak hasar gördüğünde anterograd amnezi ortaya çıkmaktadır. Ancak bu durumda bile bilindik nesnelerin ismi sorgulandığında hastaların nesneleri isimlendirebildiği görülmektedir ki uzun süreli bellekten bilgilerin çağrılmasında hippocampus’un anterioru görev almamaktadır. Ancak hippocampus yukarıda da izah edildiği gibi yeni bilgilerin uzun süreli belleğe aktarılmasında kilit rol üstlenmektedir (3).

Şizofreni

Şizofreni tüm popülasyonun yaklaşık olarak %1’inde görülmektedir. Hastalığın genetik altyapısı sebebiyle hasta bireylerin aile fertlerinde şizofreninin görülme

ihtimali artmaktadır. Hastalığın seyri esnasında pozitif (genellikle sesli halüsinasyonlar, sanrılar, dezorganize düşünceler vb.) ve negatif bulgular (kendine bakımın azalması, anhedonia, duygulanımda azalma vb.) görülmektedir.

MR görüntüleme ile yapılan çalışmalarda lateral ventriküllerde genişleme ile birlikte ağırlıklı olarak temporal ve frontal korteks yapıları ile hippocampus ve thalamus'ta atrofi gözlenmiştir. Hasta bireylerde lobus temporalis'in sağ-sol farkında değişiklikler ve ilgili hacimlerde azalma belirtilmektedir. Ancak diğer patolojilerden farklı olarak söz konusu hacim değişiklikleri nöronların kaybından ziyade var olan nöronların küçülmesinden kaynaklanmaktadır.

Temporal Lob Epilepsisi

Kompleks fokal nöbetler ile karakterize olan temporal lob epilepsisi öncelikle temporal lob içindeki bir elektriksel aktivite ile başlar. Bu aşamada görsel veya işitsel halüsinasyonların olabildiği bir aura dönemi yaşanmaktadır. Daha sonra elektriksel aktiviteler kortekse yayılarak ikincil bir tonik-klonik nöbete sebebiyet verir.

Temporal lob epilepsisine neden olan odak cerrahi olarak bloke edilerek veya çıkarılarak nöbetler durdurulabilmektedir. Çıkarılan örnekler patolojik olarak incelendiğinde hipokampal skleroz gözlenmektedir. Özellikle CA2 ve CA3 alanlarındaki nöron kaybı dikkati çekmektedir.

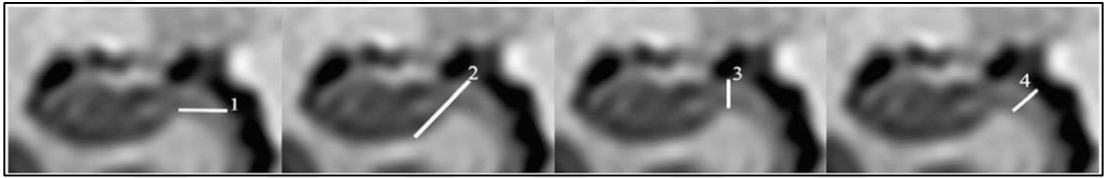
2.7. Hippocampus'un MR ile Görüntülenmesi

Günümüz görüntüleme yöntemleri beyin incelemelerinde ayrıntılı teşhis ve ölçüm yapma imkanı vermektedir. MR görüntüleri ile beynin spesifik bölümleri incelemekte özellikle gri-beyaz cevher, dural, ventriküler sistemler ile damarlara yönelik değerlendirmeler yapılabilmektedir.

Çeşitli hastalıkların araştırılmasında hippocampus'un MR görüntüleri ile değerlendirilmesi, hacim ve boyutlarının ölçülmesi uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak literatürdeki çalışmalarda MR kesitlerinde hippocampus'un sınırları konusunda kesinleşmiş kılavuzlar mevcut değildir. Birçok çalışmada hippocampus'un takibi sadece tek bir plandan yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda da koronal (frontal) plan kullanıldığı görülmektedir. Bu sebeple MR görüntülerinden

hippocampus'un anatomik sınırlarını çözümlmek güçleşmektedir. Ancak son yıllarda daha yaygın bir biçimde kullanılan ve her üç planda da görüntü sağlayan yüksek Tesla (T) kapasitesine sahip cihazların kullanılması ile hippocampus incelemeleri daha kolay hale gelmiştir. Hippocampus görüntülemelerinde daha T1 veya T2 ağırlıklı çekimler kullanılabilmekle birlikte anatomik değerlendirmeler daha çok T1 ağırlıklı kesitler ile yapılmaktadır (25).

MR kesitlerinden hippocampus'un alt bölümlerini tam olarak belirlemek güçtür. Özellikle subiculum ile gyrus parahippocampalis'in ayrımını net olarak yapmak imkansız olduğundan birçok araştırmacı çeşitli tasarı çizgilerle bu ayrımı yapmaktadır (Şekil 2.12) (26). Dolayısı ile radyolojik olarak hippocampus, gyrus dentatus, cornu Ammonis, fibria, alveus ile subiculum'un bir kısmını kapsamaktadır.



Şekil 2.12. Koronal kesitte sağ gyrus parahippocampalis ile subiculum arasındaki tasarı sınırlar: 1. Hippocampus'un inferior sınırının mediale doğru düz bir şekilde uzatılması 2. Hippocampus'un en alt noktasından 45°'lik bir açı ile mediale çizilen çizgi 3. Gyrus parahippocampalis'e ait beyaz cevherin dorsomedialdeki en üstü noktasından çizilen dik çizgi 4. Hippocampus'un gyrus parahippocampalis'e doğru kıvrıldığı dönüm noktasından geçen çizgi (26).

İstenen bölümlerin kesit görüntülerinden işaretlenerek ayrıştırılması işlemine segmentasyon denmektedir. Hippocampus'un MR kesitlerinden segmentasyonu elle (manuel) yapılabildiği gibi bu işlem için özelleştirilmiş yazılımlar marifeti ile otomatik olarak da yapılabilmektedir. Her iki durumda da MR görüntülerinin çekim protokolü ve anatomik sınırların tespiti sağlıklı bir sonuç almak için kilit öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda en çok kabul gören anatomik işaretler Tablo 2.2'de belirtilmiştir:

Tablo 2.2. Hippocampus'un radyolojik sınırları

Sınır	Anatomik İşaretler
Anterior	Alveus Cornu temporale (BOS) Corpus amygdaloideum
Posterior	Ventriculus lateralis'in atrium'u Crus fornix Colliculus superior
Superior	Alveus Ventriculus lateralis (BOS)
Inferior	Gyrus parahippocampalis'in beyaz cevheri
Lateral	Ventriculus lateralis (BOS)
Superomedial	Cisterna ambiens (BOS) Fimbria Gyrus dentatus
Inferomedial	Sulcus hippocampalis

2.8. Diabetes Mellitus

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre diabetes mellitus (DM); insülin salınımı, etkinliği veya her ikisinin sonucu olarak, kronik hiperglisemi ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki dengesizliklerle karakterize kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (27). Hastalığın karakteristik belirtileri ağız kuruluğu, polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk olarak sıralanabilir. DM tanısı için Tablo 2.3'te belirtilen kriterlerden birinin tespit edilmesi yeterlidir (28).

Tablo 2.3. Diyabet tanı kriterleri

Açlık plazma glikozu (APG)	≥ 126 mg/dl
DM semptomları ile birlikte rastlantısal plazma glikozu	≥ 200 mg/dl
75 g oral glikoz alımı ile yapılan glikoz tolerans testinde ikinci saat plazma glikozu	≥ 200 mg/dl
HbA1c	$\geq \%6,5$

Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

Diyabet, tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ile diğer spesifik tipler olarak dört ana sınıfta incelenebilir. Her sınıfın izlem, takip ve tedavileri kendi içinde değiştiğinden söz konusu sınıflandırma önem arz etmektedir. Tip 1 DM'de genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreas β -hücre yıkımı vardır. Tip 2 DM ise insülin direnci, görece insülin yetmezliği ve insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti ile karakterizedir. Tip 2 DM tüm diyabet vakalarının yaklaşık olarak %90'ını oluşturur. Gestasyonel DM'de ise gebelik sırasında tanımlanan karbonhidrat intoleransı mevcuttur. Diğer spesifik tipler olarak sınıflandırılabilen DM tipleri genetik defektlerden ilaç ve kimyasallarla oluşan alt tiplere kadar geniş bir etiyolojiye sahiptir (Tablo 2.4). Bu sınıftan Maturity-Onset Diabetes of Young (MODY) olarak adlandırılan ve tüm diyabet olgularının yaklaşık olarak %1'ini oluşturan tip önem arz etmektedir. MODY otozomal dominant geçiş gösteren β -hücre defekti ve insülin salgısında bozuklukla giden ve orta derecede klinik diabetle seyreden bir hastalıktır.

Tablo 2.4. Diğer Spesifik DM Tiplerinin Etiyolojisi (28)

Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri	MODY - HNF-4 α (MODY 1) - Glukokinaz enzim eksikliği (MODY 2) - HNF-1 α (MODY 3) - IPF-1 (MODY 4) - HNF-1β (MODY 5) - NeuroD1 (MODY 6)
	Mitokondrial DNA defekti
İnsülin etkisinin genetik defektleri	Tip A insülin direnci Leprechaunism Rabson-Mendenhall Sendromu Lipoatrofik diyabet
Endokrinopatiler	Akromegali Cushing Sendromu Glukagonoma Feokromasitoma Hipertiroidi Somatostatinoma Aldosteronoma
İlaç ve kimyasal maddelerle oluşan diyabet	Vakor Pentamidin Nikotinik asit Glukokortikoidler Tiroid hormonları Diazoksid β -adrenerjik agonistler Tiazid diuretikler Antipsikotik ilaçlar Dilantin γ -interferon
İnfeksiyonlar	Konjenital kızamıkçık Sitomegalovirus
İmmün ilişkili diyabetin sık olmayan formları	Stiff-man” Sendromu Antiinsülin reseptör antikoru
Diyabetle birlikte görülebilen diğer genetik sendromlar	Down Sendromu Klinefelter Sendromu Turner Sendromu Wolfram Sendromu

DM'nin Komplikasyonları

DM'nin hastalık süresine göre akut ve kronik komplikasyonları mevcuttur. Akut komplikasyonlar ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, özellikle tedaviye bağlı gelişen hipoglisemi olarak özetlenebilir. Kronik komplikasyonlar ise hastalık süresi ve kan glikozu seviyelerine göre şiddetlenmektedir. Bu komplikasyonlar arasında kronik böbrek hastalığı, nöropatiler, retinopati ve anjiyopatiler kritik önem arz etmektedir.

DM'nin Merkezi Sinir Sisteminde Oluşturduğu Hasarlar

Yapılan çalışmalarda hem tip 1 hem de tip 2 DM'nin merkezi sinir sisteminde önemli bozukluklara yol açtığı kanıtlanmıştır. Söz konusu bozuklukların en önemli nedeni merkezi sinir sistemindeki damarların tahribatı olarak gösterilmektedir (29). Özellikle mikrovasküler bozuklukların laküner infarklar ve kanamalarla kendini gösterdiği bilinmektedir. Buna ek olarak kan beyin bariyerinin zedelenmesi, mikrosirkülasyon değişiklikleri ve transport faaliyetlerindeki bozulmalar suçlanan diğer önemli faktörlerdir.

Kanamalar ilgili beyin merkezlerini çalışmaz hale getirebilmektedir. Bu sebeple motor ve duyuşal sorunlar, konuşma güçlükleri, dışkılama problemleri ve bilişsel bozukluklar görülebilmektedir. Tip 2 DM hastalarının %10'undan fazlasında orta dereceli kognitif bozukluklardan demansa kadar değişen derecelerde disfonksiyonların görüldüğü bildirilmektedir (30). Kan-beyin bariyerinin kontrolsüz glikoz metabolizması ve buna bağlı komplikasyonlar sebebiyle bütünlüğü bozulmaktadır. Benzer bir etki kan-retina bariyerinde de görülmektedir. Bu sebeple hastalık süresi 20 yıl üzerinde olan hastalarda diyabetik retinopati prevalansı %60'ın üzerindedir. Kanama odaklarının dışında mikrovasküler yapıların bozulması ile tüm beyinde gözlenebilen atrofi ve hacim kayıpları dikkati çekmektedir.

2.9. İnsülin, DM ve Hippocampus İlişkisi

İnsülinin kan beyin bariyerini geçtiği ve dolayısı ile beyinde insülin reseptörlerinin bulunduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu sebeple hem

kontrolsüz glikoz metabolizması hem de insülin direnci ile birlikte giden DM'de hücrel düzeyde spesifik hasarların görülmesi mümkündür. Beyinde insülin reseptörlerinin en çok bulunduğu yerlerden biri de hippocampus'tur. Bulbus olfactorius, cerebellum ve hypothalamus'ta da insülin reseptörleri mevcuttur.

Ratların ventriculus tertius'una insülin verilmesiyle, salin kullanılan kontrol grubuna göre hafıza testlerinin daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (31). Yine aile öyküsünde diyabet olmayan 30 bireye uygulanan insülin enjeksiyonuyla, kongnitif fonksiyonların iyileştirilebileceği gösterilmiştir (32). Beyindeki insülin reseptör sinyalinin disregülasyonunun (insülin eksikliği veya direnci) nörodejeneratif hastalıklar, demans ve depresyon ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (33).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16 Nisan 2018 tarih 07-451-18 sayılı onayı ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada hasta grubu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde 01 Nisan 2018 tarihinden önce Tip 2 DM tanısı almış ve 01 Nisan 2018 – 01 Ocak 2016 tarihleri arasında çeşitli sebeplerle hastanelerimiz Radyoloji Anabilim Bilim Dalı'na başvurarak Beyin MR görüntüleri elde edilmiş 16 (8 kadın – 8 erkek) yetişkin bireyin MR görüntüleri ve hasta kayıtları kullanılarak oluşturulmuştur.

Çalışmadaki diğer grup ise DM tanısı olmayıp hastane kayıtlarında beyin MR çekimleri ile birlikte istemi yapılan ve normal açlık plazma glikozu (<100 mg/dl) değeri bulunan bireylerden seçilmiştir. DM olmayan grupta da yine 16 (8 kadın - erkek) yetişkin birey bulunmaktadır ve vakalar hasta grubuna göre ortalama yaş grupları benzer olacak şekilde seçilmiştir.

Söz konusu grupları oluşturabilmek için yaklaşık olarak iki bin hasta dosyası taranmıştır ve tüm araştırma retrospektif olarak sürdürülmüştür.

Taranan vakalarda MR raporlarında belirtilen beyinde yer kaplayıcı lezyon, operasyon geçirme, mikro infarktlar dışındaki infarktlar, kanama, travma öyküsü vb. tanılara sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. MR raporlarında bulunduğu yaşa göre mikroinfark haricinde herhangi bir patoloji rastlanmayan veya normal olarak rapor edilen hastaların görüntüleri çalışmaya dahil edilmiştir. Benzer bir şekilde nörolojik defisitleri, demans, AH, nöbet geçirme veya nörolojik muayene pozitiflikleri bulunan vakalar da çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3. MR Görüntülerinin Çekim Protokolü

Tüm MR görüntüleri *Siemens Magnetom Verio™* (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) 3T MR cihazı ile elde edilmiş olup çekim protokolü bilgileri

Tablo 3.1’de sunulmuştur. Görüntüler 3B, izotropik, yüksek çözünürlüklü ve T1 ağırlıklı olarak çekilmiştir.

Tablo 3.1. MR görüntülerinin çekim parametreleri. *Kesit sayısı hastaya göre değişmektedir.

Manyetik Alan Kuvveti	3T
Kesit kalınlığı	1 mm
Piksel Boyutu	0,5 mm
Kesit Sayısı	144-176*
En x Boy	512 x 512 px
Tekrarlama Zamanı	1900 ms
İnversiyon Zamanı	900 ms
Eko Zamanı	2,19
Döndürme Açısı	9°

3.4. Görüntü Değerlendirme Yöntemi

Elde edilen MR görüntüleri Anatomi Anabilim Dalı’nda 17Ö0230001 No’lu Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) kapsamında temin edilen *Materialize Mimics Innovation Suite™* (Versiyon 21.0.0.406, Leuven/Belçika) yazılımı ile değerlendirilmiştir. Yazılıma aktarılan DICOM görüntüleri üzerinden her vaka için segmentasyon yapılmıştır. Segmentasyon işleminde anatomik referans noktaları baz alınarak hippocampus ve intrakranial alanlar seçilmiştir. Segmente edilen alanlar 3 boyutlu (3B) olarak modellenerek hacim ölçümleri elde edilmiştir.

Hippocampus’un El İle Segmentasyonu ve 3B Modellenmesi

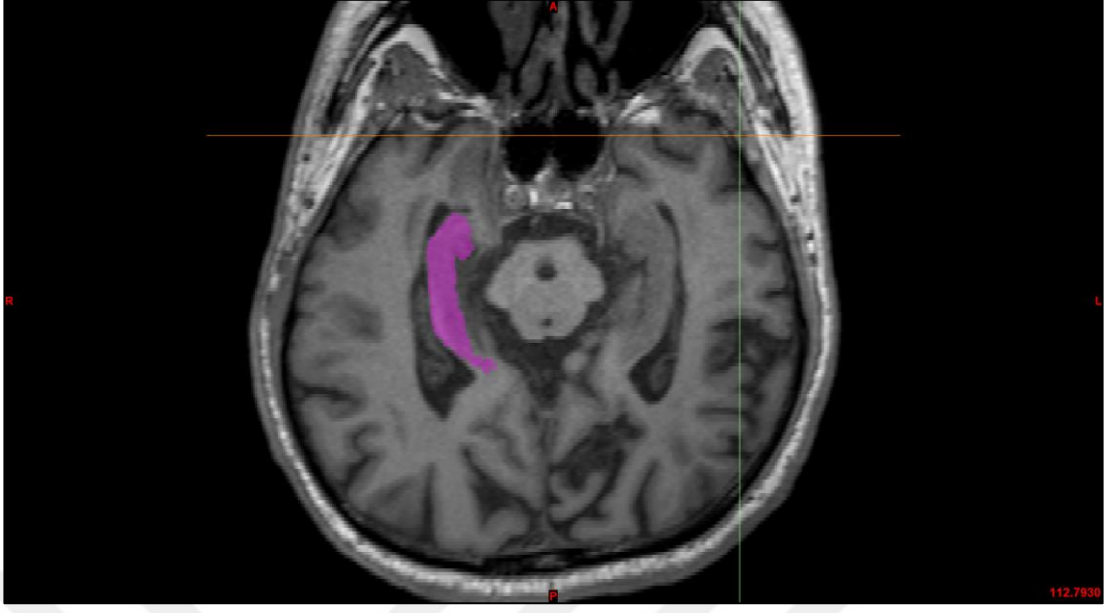
Hippocampus her üç plandaki uygun anatomik işaretlere göre elle segmente edilmiştir (Şekil 3.1-3). Referans alınan anatomik işaretler Tablo 3.2’de sunulmuştur.

Tablo 3.2. Hippocampus'un elle yapılan segmentasyonunda kullanılan anatomik işaretler.

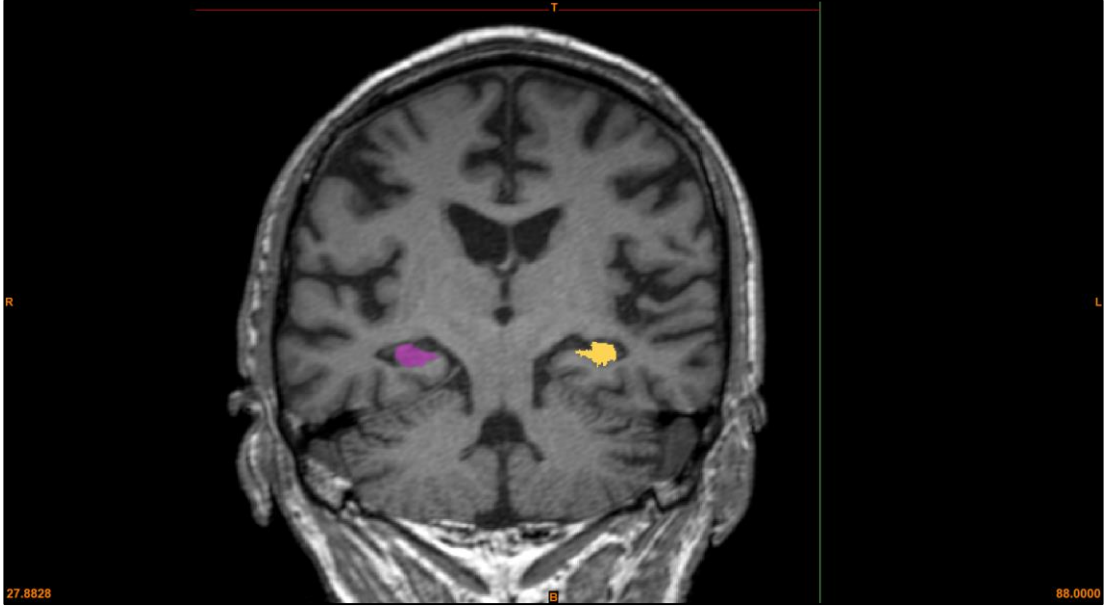
	Sagittal Plan	Frontal Plan	Transvers Plan
Anterior	Alveus Cornu temporale Corpus amygdaloideum	Alveus	Alveus Cornu temporale Corpus amygdaloideum
Posterior	Atrium Splenium corporis callosi	Atrium Crus fornix Splenium corporis callosi	Atrium Crus fornix Splenium corporis callosi
Superior	Alveus Ventriculus lateralis	Alveus Ventriculus lateralis Corpus amygdaloideum	Alveus Ventriculus lateralis
Inferior	Gyrus parahippocampalis'in beyaz cevheri	Gyrus parahippocampalis'in beyaz cevheri	Gyrus parahippocampalis'in beyaz cevheri
Lateral	Ventriculus lateralis	Ventriculus lateralis	Ventriculus lateralis
Superomedial	Cisterna ambiens Fimbria hippocampi Gyrus dentatus	Cisterna ambiens Fimbria hippocampi Gyrus dentatus	Cisterna ambiens Fimbria hippocampi Gyrus dentatus
Inferomedial	Sulcus hippocampalis Tasarı çizgi*	Sulcus hippocampalis Tasarı çizgi*	Sulcus hippocampalis Tasarı çizgi*

*Tasarı çizgi: Hippocampus'un takip edilebilen medial ve inferior sınırının cisterna ambiens'e doğru düz bir şekilde uzatılması ile oluşan çizgi.

Yukarıdaki anatomik işaretlere göre hippocampus'e dahil edilen yapılar şu şekildedir: Hippocampus proprius (cornu Ammonis), gyrus dentatus, alveus, fimbria hippocampi ve subiculum'un bir kısmı. Subiculum ile gyrus hippocampalis'in arasındaki sınır net olarak MR görüntülerinden ortaya konamadığından bu sınır tasarı bir çizgi ile oluşturulmuştur. Söz konusu tasarı çizgi frontal planda hippocampus'un takip edilebilen medial ve inferior sınırının cisterna ambiens'e doğru düz bir şekilde uzatılması ile oluşturulmuştur.



Şekil 3.1. Sağ hippocampus'un transvers plandaki segmentasyonu.

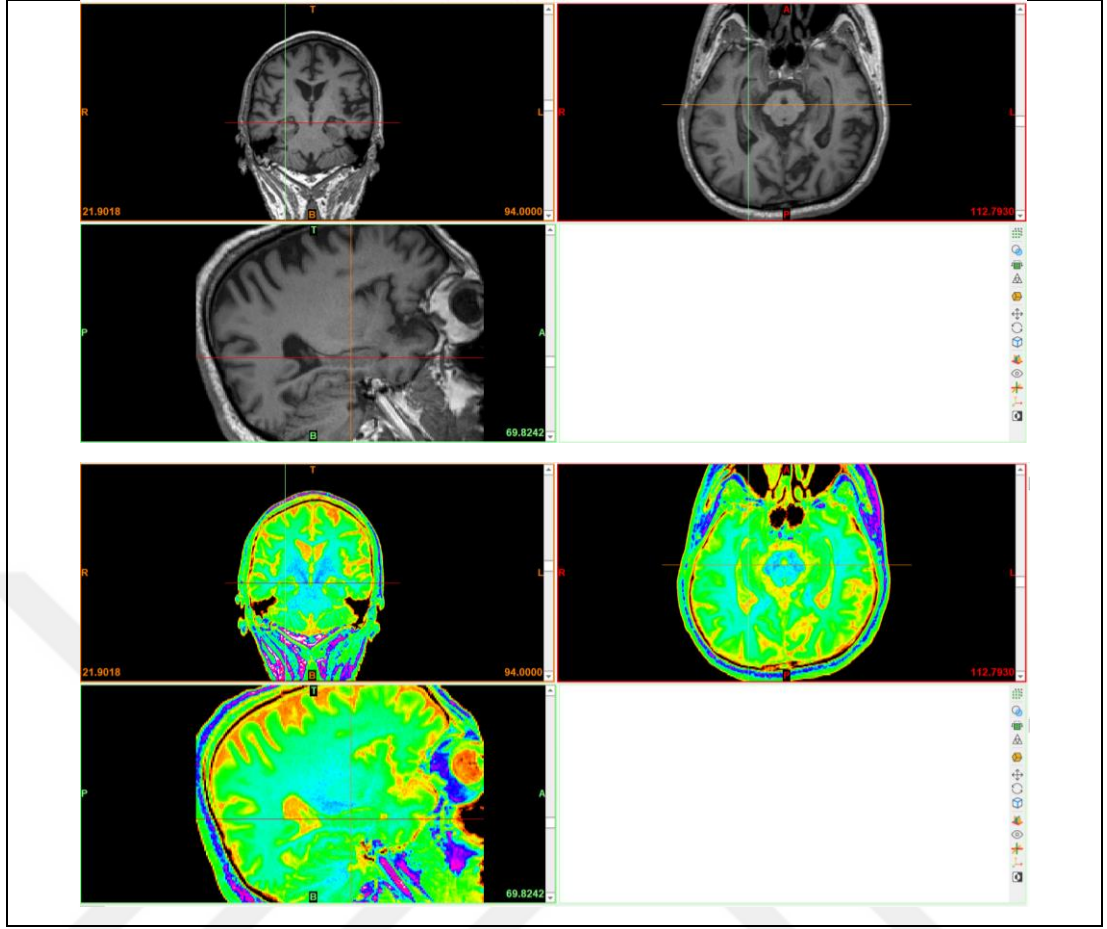


Şekil 3.2. Sağ hippocampus (pembe) ile sol hippocampus (turuncu)'un frontal plandaki segmentasyonu.



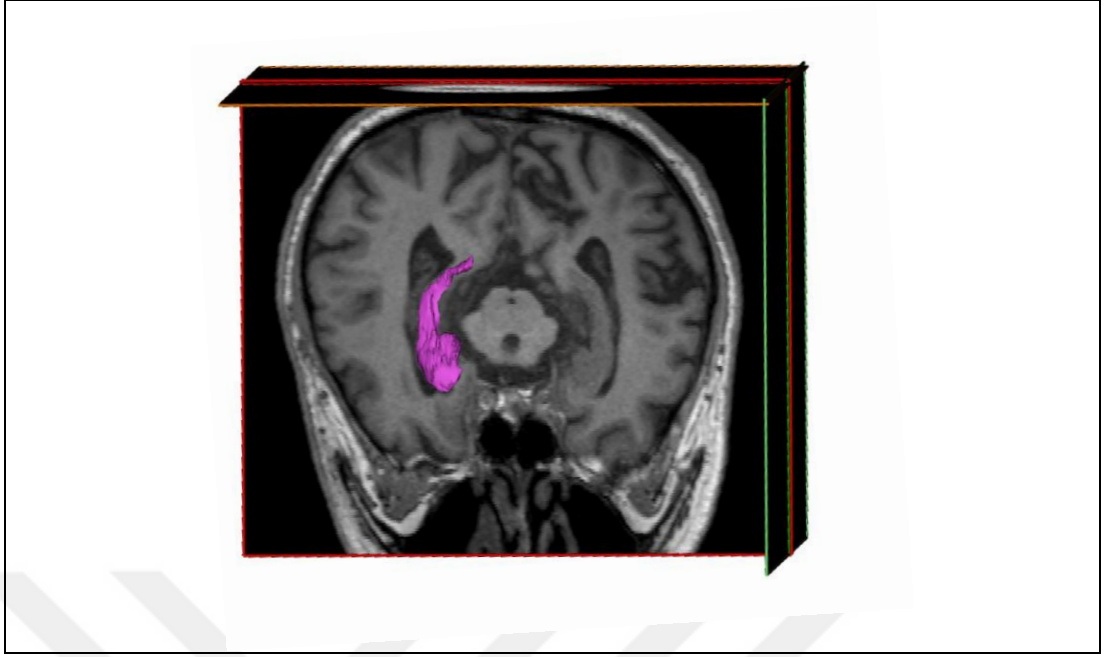
Şekil 3.3. Sağ hippocampus'un sagittal plandaki segmentasyonu

Elle yapılan işaretleme işleminde herhangi bir kaymayı önlemek için yazılımın gri değerine (GD) göre otomatik işaretleme aracı seçilmiş ve çıplak gözle ayırmda zorlanılan noktalar bu araç ile değerlendirilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Yazılımdaki gri görüntü paleti (üstte) ve GD spektrum görüntüsü (altta). İmleç sağ hippocampus'un üzerindedir.

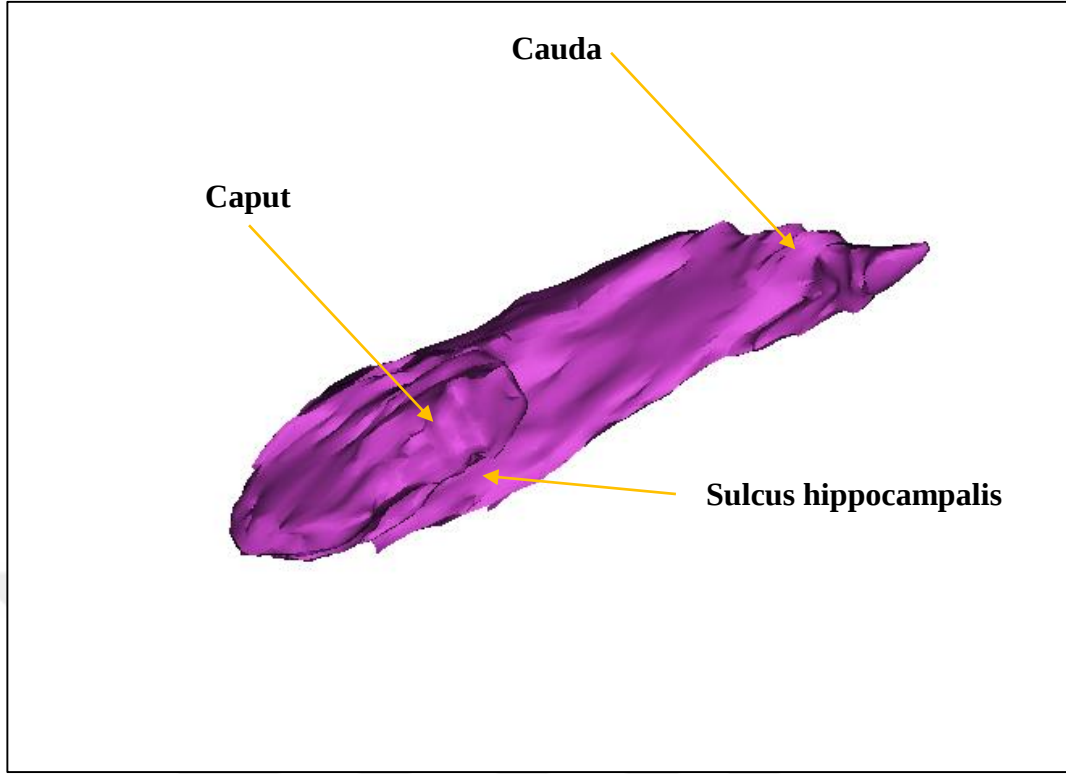
Elde edilen görüntüler anatomik tutarlılık bakımından kontrol edilerek 3B olarak modellenmiştir (Şekil 3.5-7). Ardından sağ ve sol hippocampus (HHr ve HHI) hacimleri ayrı ayrı ölçülmüştür.



Şekil 3.5. Sağ hippocampus modelinin MR kesiti ile kombine görünüşü (üstten)



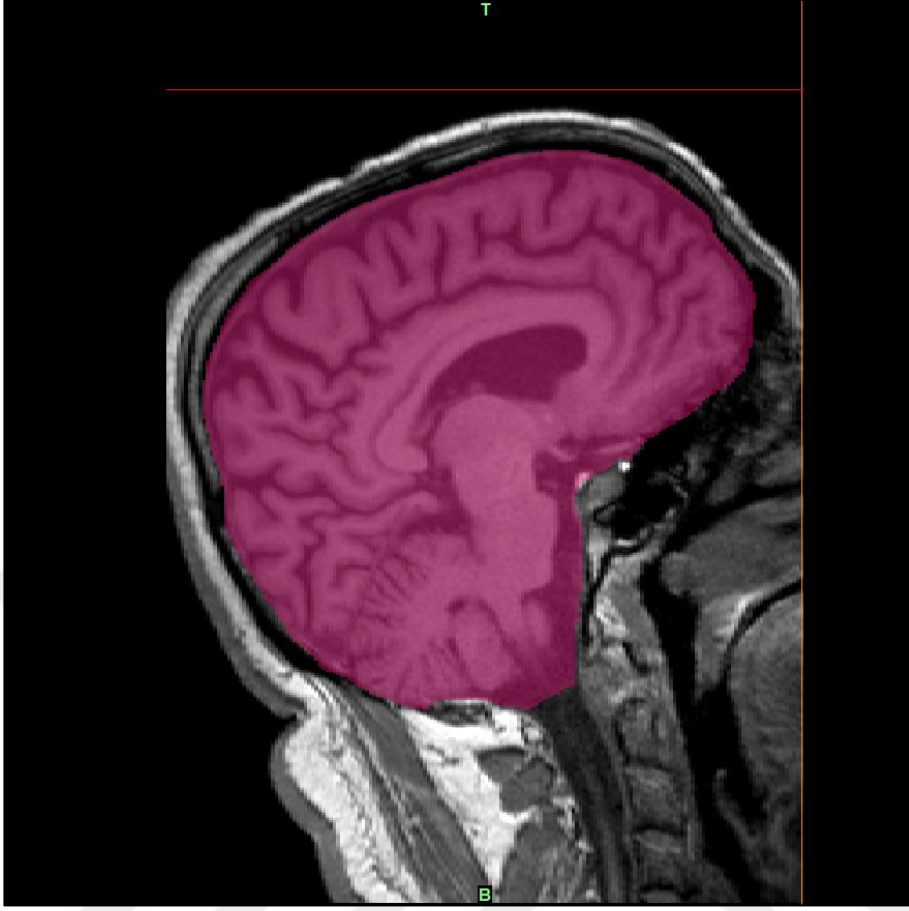
Şekil 3.6. Sağ hippocampus (pembe) ve sol hippocampus (sarı) 3B modellemesi (üst-önden görünüş)



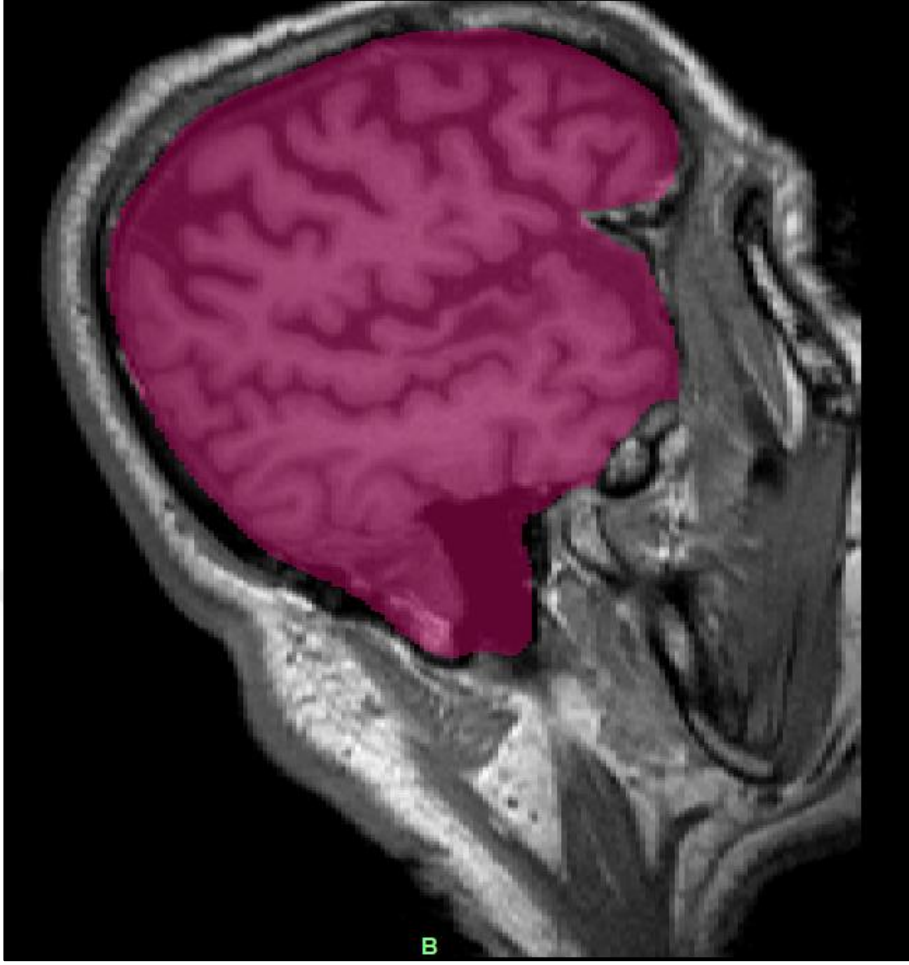
Şekil 3.7. Sağ hippocampus'un 3B modellemesi (izometrik yakın plan)

İntrakraniyal Hacmin El İle Segmentasyonu ve 3B Modellenmesi

İntrakraniyal hacim (İKH) dura mater'in dış yaprağı referans alınarak her üç plandaki uygun anatomik işaretlere göre elle segmente edilmiştir. Sinus sagittalis superioris, sinus sigmoideus söz konusu hacme dahil edilirken glandula pituitaria (Şekil 3.8), cavum trigeminale (Şekil 3.9) ve sinus cavernosus dahil değildir. İntrakraniyal hacim için alt sınır olarak condylus occipitalis'lerin tam olarak görülebildiği transvers plan görüntüsü kullanılmıştır.



Şekil 3.8. İKH'ye glandula pituitaria dahil edilmemiştir.



Şekil 3.9. İKH'ye cavum trigeminale dahil edilmemiştir.

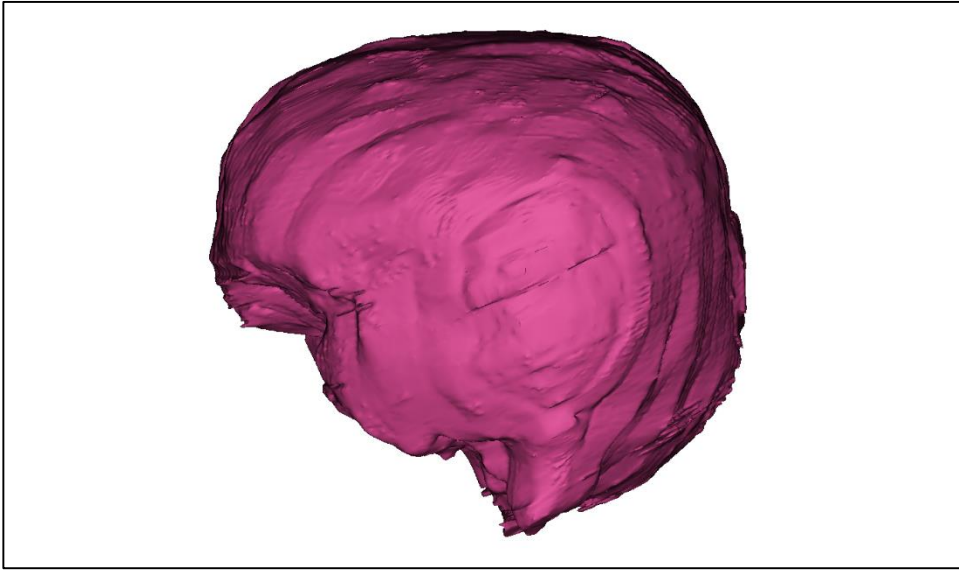
Elde edilen görüntüler anatomik tutarlılık bakımından kontrol edilerek 3B olarak modellenmiştir (Şekil 3.10-11). Ardından İKH ölçümü yapılmıştır.



Şekil 3.10. İKH'nin 3B modellemesi (alttan görünüm)



Şekil 3.11. İKH'nin 3B modellemesi (arkadan görünüm)



Şekil 3.12. İKH'nin 3B modellemesi (lateralden görünüm)

3.5. Hacim Hesaplamaları İle Oranların Oluşturulması

HHr, HHI ve İKH hacimler her bir vaka için ayrı ayrı hesaplanarak kayıt edilmiştir. Bu işlemten sonra yine her bir vaka için ayrı ayrı olarak ortalama hippocampus hacmi (HHo) ile HHr/İKH, HHI/İKH ve HHo/İKH oranları hesaplanarak kayıt altına alınmıştır.

3.6. Diğer Hasta Bilgilerinin Kayıt Altına Alınması

Hastane kayıtlarında her vaka için yaş, APG, eşlik eden hastalık bilgileri ile tip 2 DM tanılı hastaların hastalık süreleri kayıt altına alınmıştır. APG değeri MR çekimleri ile birlikte istem yapılan kayıtlardan elde edilmiştir. Hastalık süreleri MR tarihi ile tanı konulan tarih arasındaki farkın ay olarak hesaplanması ile belirlenmiştir.

3.7. İstatistiksel Analizler

Analizlerin istatistiksel değerlendirmesi için *IBM SPSS™* (Versiyon 22, New York/ABD) programı kullanıldı. DM (DM+) ve DM olmayan (DM-) gruplar arasında yaş, cinsiyet, HHr, HHI, HHo, İKV, HHr/İKH, HHI/İKH ve HHo/İKH parametreleri bakımından kıyaslamaları için student-t testi kullanılmıştır. APG'nin gruplar arasında kıyaslanması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. DM+ grubu için hastalık süreleri ile HHr, HHI, HHo, HHr/İKH, HHI/İKH ve HHo/İKH parametrelerinin korelasyonları için Pearson testi kullanılmıştır. Sonuçlar için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

DM+ ve DM- gruplar arasında sayı, yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık yoktur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaş ve cinsiyet dağılımı

	DM- (n=16)	DM+ (n=16)	p
Yaş Ortalaması	55,19±17,085	55,00±13,211	0,973
Cinsiyet (K/E)	8/8	8/8	1,0

4.2. Gruplar Arasında APG'nin Analizi

DM+ ve DM- gruplar arasında APG bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$) (Tablo 4.2). APG değerleri DM+ grupta daha yüksek olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. Gruplar Arasında APG'nin Analizi (mg/dl)

	Median	Minimum	Maksimum
DM- (n=16)	88,50	75	99
DM+ (n=16)	138,00	96	291
Toplam (n=32)	98,50	75	291

4.3. Gruplar Arasında İKH'nin Analizi

DM+ ve DM- gruplar arasında İKH bakımından anlamlı farklılık yoktur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gruplar Arasında İKH'nin Analizi

	DM- (n=16)	DM+ (n=16)	p
İKH (mm³)	1553457,740 ± 131302,4693	1549798,151 ± 146949,4654	0,941

4.4. Gruplar Arasında HHr, HHI ve HHo'nun Analizi

DM+ ve DM- gruplar arasında HHr ve HHo bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,027, p=0,041) (Tablo 4.4). HHr ve HHo değerleri DM+ grupta daha düşük olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4. Gruplar Arasında HHr, HHI ve HHo'nun Analizi

	DM- (n=16)	DM+ (n=16)	p
HHI (mm³)	2754,5719 ± 328,88741	2522,1188 ± 400,15066	0,083
HHr (mm³)	2893,0544 ± 321,05514	2577,5881 ± 438,21608	0,027
HHo (mm³)	2823,8131 ± 315,35522	2549,8534 ± 403,31716	0,041

4.5. HHr/İKH, HHI/İKH ve HHo/İKH Oranlarının Analizi

DM+ ve DM- gruplar arasında HHI/İKH, HHr/İKH ve HHo/İKH oranları bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,048, p=0,015, p=0,022) (Tablo 4.5). Söz konusu oranlar DM+ grupta daha düşük olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.5. HHr/İKH, HHI/İKH ve HHo/İKH Oranlarının Analizi

	DM- (n=16)	DM+ (n=16)	p
HHI / İKH	0,0017836910 ± 0,0002143622	0,0016246579 ± 0,0002211978	0,048
HHr / İKH	0,0018729739 ± 0,0002061563	0,0016627946 ± 0,0002534332	0,015
HHo / İKH	0,0018283326 ± 0,0002042832	0,0016437263 ± 0,0002259886	0,022

4.6. DM+ grubunda Hastalık Süresi ile İlgili Korelasyon Analizleri

DM+ grubunda hastalık süreleri ile HHI, HHr, HHo, HHI/İKH, HHr/İKH ve HHo/İKH parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. DM+ grubundaki hastalık süreleri ile vaka sayıları

Hastalık Süresi	Vaka Sayısı
24 ay	1
36 ay	2
48 ay	2
60 ay	2
102 ay	1
110 ay	1
120 ay	1
180 ay	1
192 ay	1
248 ay	1
300 ay	2
371 ay	1

Tablo 4.7. DM+ grubunda Hastalık Süresi ile İlgili Korelasyon Analizleri

	Hastalık Süresi	p
HHI	-0,466	0,069
HHr	-0,364	0,116
HHo	-0,429	0,098
HHI/İKH	-0,350	0,184
HHr/İKH	-0,221	0,410
HHo/İKH	-0,296	0,266

4.7. Eşlik Eden Diğer Hastalıkların Analizi

HT olan vakaların DM+ grubunda daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 4.8). Aynı zamanda DM+ grubunda 3 aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) olan ve 2 romatoid artrit (RA) hastası birey bulunmaktadır.

Tablo 4.8. Gruplarda eşlik eden diğer hastalıklar. HT: Hipertansiyon, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı RA: Romatoid artrit

Hastalıklar	DM-	DM+
HT	2	10
ASKH	0	3
RA	0	2

5. TARTIŞMA

Hippocampus boyutlarının MR görüntüleri üzerinden doğrudan tespit edilmesinin güvenilir olmayabileceği ve mutlaka hacim değerlerinin elde edilmesi gerektiği çeşitli çalışmalarda dile getirilmiştir (26,34,35). Özellikle sağ ve sol hippocampus asimetrisinin fark edilmesi açısından çalışmamızda kullanılan 3B modelleme ve hacimsel hesaplama yöntemleri daha işlevsel inceleme imkanı sunmaktadır.

Hacim ölçümü yapılacak hippocampus bölümleri karşılaştırmaların sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Hippocampus'un el ile yapılan segmentasyonunda anatomik sınırlar ve işaretlerden faydalanılmaktadır. Özellikle inferomedial sınır ile hippocampus'un kaudal bölümünü posteriorda hangi sınıra kadar takip edileceği tartışma konusu olmaktadır.

Birçok araştırmacı hippocampus'un kaudal bölümünün ventriculus lateralis'in inferomedialinde yer aldığını ve corpus callosi'nin splenium bölümüne kadar takip edilmesi gerektiğini aksi halde cauda'nın hippocampus hacmine eksik olarak ekleneceğini söylemiştir (26). Çalışmamızda posterior sınır olarak ventriculus lateralis'in atrium'u ile splenium corporis callosi kullanılmıştır. Diğer tartışmalı sınır olan inferomedial'de hippocampus'un takip edilebilen medial ve inferior sınırının cisterna ambiens'e doğru düz bir şekilde uzatılması ile oluşan tasarı çizgi kullanılmıştır.

Farklı ölçüm yöntemleri de hippocampus hacmi ölçümü üzerinde etki sahibidir. Son yıllarda otomatik segmentasyon yazılımları daha fazla kullanılmaya başlasa da hippocampus ölçümlerinde manuel segmentasyon altın standart olarak kabul edilmektedir (26). Tablo 5.1'de diğer araştırmacıların hippocampus hacim bilgileri sunulmuştur. Çalışmamızda 16 bireylik DM- grupta ortalama HHL değeri 2,76 cm³ ve HHr değeri 2,89 cm³ olarak bulunmuştur.

Tablo 5.1. Bazı çalışmalardaki sağ ve sol hippocampus ölçümleri.

Araştırmacı	Vaka Sayısı	HHr (cm ³)	HHI (cm ³)
Wies ve ark. (36)	25*	3,16	3,02
Sim ve ark. (37)	19*	3,28	3,13
Hogan ve ark. (38)	15*	3,19	2,80
Horvath ve ark. (39)	40*	2,12	2,07
Sencer ve ark. (40)	17**	4,04	3,04

* Normal bireyler ** Temporal skleroz olguları

Çalışmamız kapsamında hem HH ve İKH değerleri ölçülmüştür. DM+ ve DM- gruplar sadece HH açısından kıyaslandığında sol tarafta anlamlı fark oluşmazken sağ tarafta DM+ grubun aleyhine olacak şekilde anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. Böylece diyabet grubunda sağ hippocampus'un sol taraftan daha fazla etkilendiği yorumu yapılabilir. Normal popülasyonda sağ hippocampus'un soldan daha büyük olduğu ve muhtemelen metabolik olarak daha aktif olduğu sebebi ile DM'den daha çok etkilendiği söylenebilir. Aynı zamanda insülin reseptörlerinin ve insülin reseptör direncinin etkisi de bu duruma sebebiyet verebilir. Söz konusu hususlar literatürdeki diğer çalışmalarla da benzer şekilde yorumlanmaktadır (33). Benzer şekilde diyabet kaynaklı kortikal kalınlık azalışı da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (30).

HH değerleri her vakada İKH bölünerek HHI/İKH ve HHr/İKH değerleri de hesaplanmıştır. Böylece her vaka için İKH'ye göre bir düzeltme yapılarak kıyaslamalar gruplar arasında tekrarlanmıştır. Söz konusu düzeltme beyin boyutundaki değişikliklerin HH'lerini kıyaslamayı zorlaştırması sebebi ile önem arz etmektedir (41). Yapılan çalışmalarda toplam beyin hacmi ile HH arasında nispi bir orantı gösterilmiştir. Gruplar arasında hem HHI/İKH hem de HHr/İKH oranlarında anlamlı farklılık bulunmuştur. DM+ grubunda söz konusu oranlar daha düşük olarak hesaplanmaktadır. Dolayısı ile tip 2 DM'nin hem sağ da hem de solda hippocampus'u olumsuz olarak etkilediği açıkça gösterilmiştir. Oluşturulan gruplar hem yaş hem de

İKH açısından anlamlı farklılık taşımadıklarından bu yorumu yapmak daha kolay hale gelmiştir. Böylece tip 2 DM hipokampal atrofi için bir risk faktörü olarak sayılabilir. Bu açıdan demans ve AH gibi hippocampus işlev bozuklukları ile giden hastalıkların da tip 2 DM ile birlikte görülme sıklığında artması anlamlandırılabilir.

DM+ grubunda hastalık süresi ile HHr, HHI, HHr/İKH ve HHI/İKH parametreleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş ancak vaka sayısının yetersiz olması sebebiyle anlamlılık oluşmamıştır. Hastalık süresinin uzaması hem olası APG ve insülin düzensizliklerine yol açması hem de getirdiği komplikasyonlar ve ek hastalıklar ile hippocampus üzerindeki atrofi baskısına katkı sağladığı söylenebilir.

Çalışmamızdaki HHI, HHr ve HHo değerleri diğer çalışmalarla kıyaslandığında özellikle otomatik hesaplama yöntemlerine göre daha düşük hacim sonuçlarına sahip olduğumuz gözlenebilir. Bu hususun temel olarak iki sebebi vardır. İlk olarak çalışmamızda elde ettiğimiz HH değerleri daha çok hippocampus'un gri cevheri üzerinden hesaplanmaktadır. Her ne kadar alveus ve fimbria hippocampi gibi beyaz cevher yapıları çalışmamızda HH'ye dahil edilmişse de hippocampus'un manuel segmentasyonu özellikle inferior ve posterior sınırlarda beyaz ve gri cevher yapılarının ayrımı marifeti ile yapılmaktadır. Ayrıca gyrus parahippocampalis ile subiculum arasında tasarı çizgi ile yapılan ayırım subiculum'un bir kısmının HH'ne dahil edilememesi sorununu ortaya çıkarmaktadır. İkinci olarak çalışmamızda hacimler hesaplanmamış 3B modellemeler üzerinden ölçülerek kayıt altına alınmıştır. Yani işaretlenen piksellerden 3B bir hacim oluşturulmuştur. Oysa otomatik yazılımlar çalışma prensipleri gereği çeşitli söz konusu hacimleri oluştururken bir hesaplama algoritması izlemektedirler. Dolayısı ile söz konusu yazılımların daha büyük hacim hesaplamaları yapabildiği yapılan çalışmalarda da vurgulanmıştır. Söz konusu hata payının anatomik işaretlerin kaybolduğu veya yerlerinin değiştiği atrofik vakalarda da artması olasıdır. Bu sebeple otomatik yazılımlar ile yapılan hesaplamalarda diyabet ve HH ilişkisi daha müphem şekilde de sonuçlanabilmektedir.

Gruplar arasında görülen ek hastalıklara bakıldığında hipertansiyonun toplam 12 vakada görüldüğü bunlardan 10 tanesinin DM+ grubunda olduğu anlaşılmaktadır. Yine aterosklerotik kalp hastalığı vakaları (n=3) ile romatoid artrit (n=2) vakalarının da sadece DM+ grubunda görüldüğü dikkati çekmektedir. Hastalığın yapısı gereği HT'nin hippocampus ve beyin üzerinde ek yük getireceği bu yüzden HH'lerdeki

düşüşte katkısı olacağı düşünülebilir. Bu husus çalışmamızın kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmadaki ölçümlerin tek bir gözlemci tarafından yapılmış olmasıdır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda tip 2 DM'nin hem sağda hem de solda hippocampus'u olumsuz olarak etkilediği açıkça gösterilmiştir. Böylece tip 2 DM hipokampal atrofi için bir risk faktörü olarak sayılabilir. Dolayısı ile diyabetik popülasyonun hippocampus ilişkili hastalıklar açısından da takip edilmesi gerekli olduğu söylenebilir. Bu anlamda erken tanı açısından özellikle uzun süreli kontrolsüz APG ve insülin değerleri olan bireylerde kranial MR incelemeleri faydalı olabilir.

Sonraki çalışmalarda klinik olarak düzenlenebilecek hafıza testleri ile hippocampus'e yönelik spesifik muayeneler yapılarak söz konusu atrofinin klinik yansımalarının araştırılmasının tespiti mümkün kılabilir. Dolayısı ile bu konuda vaka sayıları ile araştırmacı sayılarının artırılması ve erken dönem klinik korelasyonun hedeflenmesi gerekmektedir.

ÖZET

Diyabet Hastalarında Hipokampus Hacimlerinin Araştırılması

Hippocampus hafıza başta olmak üzere birçok kognitif fonksiyon ile ilişkili beyin bölümüdür. Bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe taşınmasında yani bilginin depolanmasında önemlidir. Bu bölümde yer alan nöronların Alzheimer Hastalığı ve şizofreni gibi birçok hastalıkta zarar gördüğü bilinmektedir. Buna ek olarak yapılan çalışmalarda diyabetik popülasyonun Alzheimer Hastalığına yakalanma riskinin arttığı bildirilmiştir. Ancak diyabet ile hippocampus atrofisi arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenlerle çalışmamızın amacı diyabetin, beyin ve hippocampus hacimleri ile olan ilişkisini araştırmak olarak belirlenmiştir.

Çalışmada hasta grubu (DM+) Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanısı almış ve beyin MR görüntüleri elde edilmiş 16 (8 kadın – 8 erkek) yetişkin birey ile DM tanısı olmayan (DM-) yine 16 (8 kadın -8 erkek) yetişkin bireyden oluşmaktadır. Vakalar, hasta grubuna göre ortalama yaşlar benzer olacak şekilde seçilmiştir.

Elde edilen MR görüntüleri Anatomi Anabilim Dalı'nda 17Ö0230001 No'lu Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) kapsamında temin edilen *Materialize Mimics Innovation Suite™* yazılımı ile değerlendirilmiştir ve hippocampus ile intrakraniyal alanlar manuel olarak segmente edilmiştir. Ardından her bir hippocampus ve intrakraniyal hacim 3 boyutlu olarak modellenerek gruplar arasında hacim ölçüleri ile hippocampus'lerin intrakraniyal hacme oranları (HHr/İKH, HHI/İKH) kıyaslanmıştır.

Yapılan analizlerde DM+ ile DM- arasında sağ hippocampus hacmi ile HHr/İKH ve HHI/İKH oranları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Gruplara arasında ise yaş ve İKH açısından fark tespit edilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda tip 2 DM'nin hem sağda hem de solda hippocampus'u olumsuz olarak etkilediği açıkça gösterilmiştir. Böylece tip 2 DM hipokampal atrofi için bir risk faktörü olarak sayılabilir. Dolayısı ile diyabetik popülasyonun hippocampus ilişkili hastalıklar açısından da takip edilmesi gerekli olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: hippocampus, intrakraniyal, hacim hesaplama, volümetrik analiz, diyabet, 3B modelleme

SUMMARY

Investigation of Hippocampus Volumes in Diabetic Patients

Hippocampus is a part of brain associated with many cognitive functions, mainly memory. It is known that neurons in this section are damaged in many diseases such as Alzheimer's disease and schizophrenia. In addition, studies have reported increased risk of Alzheimer's disease in the diabetic population. However, the relationship between diabetes and hippocampus atrophy has not been fully elucidated. For these reasons, our study was designed to investigate the relationship between diabetes mellitus (DM) and hippocampus volumes.

The study group consisted of 16 adults (DM+) who were diagnosed with type 2 diabetes mellitus and 16 adults (8 female - 8 male) who were non-DM patients (DM-). The cases were selected according to the DM+ so that the average age groups would be similar.

Obtained MR images were assessed by the Materialize Mimics Innovation Suite™ software provided within the scope of the Scientific Research Project (PN:17Ö0230001) in the Department of Anatomy. The intracranial and hippocampal areas were manually segmented. Then, each hippocampus (HV) and intracranial volume (ICV) were modeled as 3D. Volume measurements and intracranial volume ratios (HV_r / ICV , HV_l / ICV) of hippocampus were compared between the groups.

Significant differences were found between the right hippocampus volume, HV_r / ICV and HV_l / ICV ratios between DM + and DM- groups in the statistical analyzes performed. There was no difference between the groups in terms of age and ICV.

In conclusion, our study clearly showed that type 2 DM adversely affects the hippocampus both on the right and left side. Thus, type 2 DM can be considered as a contributing factor for hippocampal atrophy. Therefore, it can be said that it is necessary to follow the diabetic population in terms of hippocampus related diseases.

Key Words: hippocampus, intracranial, volume measurement, volumetric analysis, diabetes, 3D modeling

KAYNAKLAR

1. Standring S, editor. Gray's Anatomy 41th edition. Elsevier. 2016.
2. Arıncı K, Alaittin E. Anatomi. 5th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014.
3. Fitzgerald MJT, Gruener G, Mtui E. Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. 6th ed. 2012. Elsevier; 2012.
4. Standring S, Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P, et al. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults: The Framingham offspring study. Diabetes Care. 6th ed. 2014;34(8):1766–70.
5. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006;5(1):64–74.
6. Samaras K, Lutgers HL, Kochan NA, Crawford JD, Campbell L V., Wen W, et al. The impact of glucose disorders on cognition and brain volumes in the elderly: The Sydney Memory and Ageing Study. Age (Omaha). 2014;36(2):977–93.
7. Wisse LEM, De Bresser J, Geerlings MI, Reijmer YD, Portegies MLP, Brundel M, et al. Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes. J Neurol Sci. 2014;344(1–2):32–6.
8. Robertson S. Hippocampus Evolution [Internet]. news-medical.net. 2015 [cited 2018 Jun 8]. Available from: <https://www.news-medical.net/health/Hippocampus-Evolution.aspx>
9. Pearce J. Ammon's horn and the hippocampus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Sep;71(3):351.
10. Hippocampus - Wikipedia [Internet]. Wikipedia. 2010 [cited 2018 Jun 21]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>
11. Kier EL, Kim JH, Fulbright RK, Bronen RA. Embryology of the human fetal hippocampus: Mr imaging, anatomy, and histology. Am J Neuroradiol. 1997;18(3):525–32.
12. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 5th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014.

13. Fipat FIP on AT. Terminologia Anatomica [Internet]. 2011. p. 304. Available from:
http://www.thieme.com/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=1314&category_id=13&option=com_virtuemart&Itemid=53
14. Paulsen F, Waschke J. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. 23rd ed. München: Urban & Fischer; 2010. 37 p.
15. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Elsevier Heal Sci. 2014;
16. Gaillard F. No Title [Internet]. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Incdiopedia. [cited 2018 Jun 8]. Available from: Radiopaedia.org
17. Amaral DG, Scharfman HE, Lavenex P. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). Prog Brain Res. 2007;163:3–22.
18. Amaral DG, Lavenex P. Hippocampus. Oxford Univ Press. 2007;(1587):37–114.
19. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. Surg Neurol Int. 2017;
20. Widmayer E p., Raff H, Strang KT. Vander's Human Physiology. Igarss 2014. 2014.
21. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res. 1971 Nov 12;34(1):171–5.
22. Squire LR. Memory and the Hippocampus : A Synthesis From Findings With Rats , Monkeys , and Humans. 1992;99(2):195–231.
23. Liu P, Bilkey DK. The effect of excitotoxic lesions centered on the hippocampus or perirhinal cortex in object recognition and spatial memory tasks. Behav Neurosci. 2001;115(1):94–111.
24. Kumar. Robbins Basic Pathology, 8th ed. Elsevier. 2007.
25. Price EB, Moss HE. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. Neuro-Ophthalmology. 2014;
26. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL. Defining the human

hippocampus in cerebral magnetic resonance images-An overview of current segmentation protocols. NeuroImage. 2009.

27. WHO. No Title [Internet]. Available from: <https://icd.who.int/dev11/f/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F465177735>
28. Yılmaz T, Kaya A, Balcı MK, Bayraktar F, Dağdelen S, Şahin İ, et al., editors. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 7th ed. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2017. 148 p.
29. Mooradian AD. Central nervous system complications of diabetes mellitus - A perspective from the blood-brain barrier. Brain Res Rev. 1997;23(3):210–8.
30. Li C, Li C, Yang Q, Wang B, Yin X, Zuo Z, et al. Cortical thickness contributes to cognitive heterogeneity in patients with type 2 diabetes mellitus. Medicine (Baltimore). 2018;97(21):e10858.
31. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. Physiol Behav. 2000;68(4):509–14.
32. Kern W, Fruehwald-schultes B, Deininger E, Born J, Fehm L. Improving Influence of Insulin on. Clin Neuroendocrinol. 2001;74:270–80.
33. Yanagita T, Nemoto T, Satoh S, Yoshikawa N, Maruta T, Shiraishi S, et al. Neuronal Insulin Receptor Signaling: A Potential Target for the Treatment of Cognitive and Mood Disorders. Tech. 2013;11:264–87.
34. Reutens DC, Stevens JM, Kingsley D, Kendall B, Moseley I, Cook MJ, et al. Reliability of visual inspection for detection of volumetric hippocampal asymmetry. Neuroradiology. 1996;38(3):221–5.
35. Imer M, Yavuz C, Sencer A, İzgi N. Hidrosefali Tedavisinde Ventrikülo-Peritoneal Sant Yönteminin Degerlendirilmesi 460 Olgunun Retrospektif Analizi Evaluation of Ventriculo Peritoneal Shunting in the Treatment of Hydrocephalus A Retrospective Analysis of 460 Cases. 2003;
36. Weiss AP, Dewitt I, Goff D, Ditman T, Heckers S. Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. Schizophr Res. 2005;73(1):103–12.
37. Sim K, Dewitt I, Ditman T, Zalesak M, Greenhouse I, Goff D, et al. Hippocampal and parahippocampal volumes in schizophrenia: A structural

- MRI study. Schizophr Bull. 2006;32(2):332–40.
38. Hogan RE, Wang L, Bertrand ME, Willmore LJ, Bucholz RD, Nassif AS, et al. MRI-based high-dimensional hippocampal mapping in mesial temporal lobe epilepsy. Brain. 2004;127(8):1731–40.
 39. Horvath K, Kover F, Kovacs N, Kallai J, Nagy F. [Volumetric measurements of the hippocampus and amygdala with MRI in healthy adults]. Orv Hetil. 2002 Sep;143(37):2145–51.
 40. Sencer S, Kınay D, Gürses C, Kurt BB, Poyanlı A, Gökyiğit A, et al. Cerrahi uygulanan mezial temporal skleroz olgularında klinik ve MRG bulgular. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2003;9:171–5.
 41. Maclaren J, Han Z, Vos SB, Fischbein N, Bammer R. Reliability of brain volume measurements: A test-retest dataset. Sci Data. 2014;1:1–9.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabet Hastalarında Hipokampus Hacimlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicene.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.İbrahim TEKDEMİR			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anatomi			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Vaka Kontrol Araştırması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabet Hastalarında Hipokampus Hacimlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGİLER	Belge Adı	Tarihi	Yerleşim Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGİLER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİ İLİK BİLDİRİMİLERİ	☐		
KARAR BELGİLERİ	Karar No:07-451-18	Tarih:16 Nisan 2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına topafora katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Klinik Uygulamaları Kanunu
BASKANIN UNVANI/ADI/ SOYADI:	Prof. Dr. Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	İzmirlik Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Karar *	İmza
Prof. Dr. Mehmet MELLİ	Farmakoloji	AÜ Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	M. Melli
Prof. Dr. İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	AÜ Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	M. Soykan
Prof. Dr. Serdar ÖZTÜRK	Genel Tıp	AÜ Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	S. Öztürk
Prof. Dr. İsmet YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	AÜ Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	I. Yazıcıoğlu
Prof. Dr. Şükri SENGÜL	Nefroloji	AÜ Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	S. Sengül
Prof. Dr. Ayhan HAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	AÜ Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	A. Han
Prof. Dr. Serap NİVRELİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	HÜ Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	S. Nivrelî
Prof. Dr. Zeynep ŞENOLCAN	Çocuk	AÜ Halk Sağlığı Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	Z. Şenolcan
Prof. Dr. Hakan ÇAKIR	Halk Sağlığı	HÜ Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	H. Çakır
Doç. Dr. Derya GÖKMELEN	Biyoistatistik	AÜ Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	D. Gökmen
Doç. Dr. Şahin Kaya ÖZKAN	Hematoloji	AÜ Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	S. Kaya
Doç. Dr. Nergis KUTLUAY	İç Hastalıkları	AÜ Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	N. Kutluay
Doç. Dr. Ali Dursun DURSUN	Fizyoloji	AÜ Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	A. Dursun
Doç. Dr. Önder YILMAZ	Tıp Tarihi ve Etik	HÜ Tıp Fakültesi	☒ E ☐ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	O. Yılmaz
Prof. Dr. R. KAYA	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	☐ E ☒ K	☐ H ☒ İ	☐ H ☒ İ	R. Kaya

* Eksperte Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ
İmza:

M. Melli

Funda BAKAR KILIÇ
AÜTF-Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Aslı Gökçü

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