



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ADLİ TIP ANABİLİM DALI

ADLİ OTOPSİLERDE HİPOKAMPÜS DOKU ÖRNEKLERİNDE  
SKLEROZ VE DEMİR BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa Numan URAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2016



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ADLİ TIP ANABİLİM DALI

ADLİ OTOPSİLERDE HİPOKAMPÜS DOKU ÖRNEKLERİNDE  
SKLEROZ VE DEMİR BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa Numan URAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Dilek DURAK

BURSA - 2016

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem .....	11
Bulgular.....	15
Tartışma ve Sonuç.....	24
Kaynaklar.....	39
Ekler.....	48
Teşekkür.....	50
Özgeçmiş.....	52

## ÖZET

Genellikle şiddetli hafıza kaybı veya kognitif fonksiyonlarında gerileme şikayeti olan yaşlı bireylerde nadiren otopsilerde tespit edilen hipokampal skleroz hipokampusun subikulum ve cornu ammoniste selektif nöronal hücre kaybı ve astro/fibriler gliozis ile karakterizedir. Demir birikimi ise reaktif oksijen türlerinin aşırı üretilmesine, protein agregasyonuna, DNA ve fosfolipid oksidasyonuna neden olarak etkilenen beyin bölgelerinde hücre hasarı ve nöron dejenerasyonuna sebep olmaktadır. Çalışmamızda hipokampal skleroz ve demir birikimi ile adli otopsilerdeki ölüm nedenleri, yaşlanma, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlandı.

Bu çalışmaya Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nde 2015 yılında yapılan 1650 adli otopsi olgusu içerisinde 109 olgu dahil edildi. Histopatolojik değerlendirme için hazırlanan parafin bloklardan alınan kesitler skleroz için hemotoksilen eozin ile boyandıktan sonra aynı bloklardan alınan yeni kesitlere Perls' metodu ile demir boyama uygulandı.

Olgularımızın 19'unda (%17,4) hipokampal skleroz, 8'inde (%7,3) demir boyanma saptandı. Skleroz ve demir boyanma saptanan olguların yaş ortalaması sırasıyla  $51,57 \pm 20,45$  ve  $54,87 \pm 14,31$  yıl idi. Ayrıca, skleroz saptanan olguların 4'ünde demir boyanma mevcuttu. Çalışmamızdaki 10 olguda depresyon öyküsü bulunmakta olup 3'ünde (%30) hipokampal bölgede demir boyanma saptandı.

Sonuç olarak, çalışmamızda hipokampüste skleroz ve demir birikimi saptanan adli olguların daha yaşlı olduğu ancak ölüm nedenleri ve nörodejeneratif hastalıklar ile skleroz ve demir birikimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Bununla birlikte, depresyon öyküsü bulunan olgularda hipokampal demir birikimi anlamlı olarak yüksek bulundu. Hipokampal skleroz ve demir birikiminin ölüm nedenleri, yaşlanma, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olup olmadığının tespiti için daha geniş olgu serileri ve daha kapsamlı faktörlerin sorgulanması gerektiği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Otopsi, hipokampal skleroz, demir, yaşlanma, depresyon.



## SUMMARY

### **Evaluation of The Hippocampal Sclerosis and Iron Accumulation In Forensic Autopsies**

Hippocampal sclerosis is rarely discovered at autopsy in elder people who has severe memory loss and a decline of cognitive functions. Hippocampal sclerosis is characterized by severe neuron loss with gliosis in the cornu ammonis and subiculum. Iron accumulation causes to overproduction of reactive oxygen species, protein aggregation, Dna and phospholipid oxidation that occurs cell damage and neuronal degeneration in affected brain regions. We aimed to determine the relationship between hippocampus and conditions such as aging, cause of death, neurodegenerative and psychiatric diseases in forensic autopsies.

We selected in 109 of 1650 cases that performed the autopsy in Bursa Morgue Department of Forensic Medicine Institute, in 2015. The sections prepared from paraffin blocks was stained with hematoxylin eosin for sclerosis and Perls' Prussian blue for iron staining.

In our study, we found a total of 19 (17.4%) cases with hippocampal sclerosis and of 8 (7.3%) cases with iron staining that the mean age were  $51.57 \pm 20.45$  and  $54.87 \pm 14.31$  years, respectively. Also, iron staining was detected in 4 of cases with sclerosis. 10 cases had depression and iron staining was observed in 3 of these cases in the hippocampus.

We found that the forensic cases who was detected hippocampal sclerosis and iron staining older than others. However, no significant relationship between sclerosis and iron accumulation with cause of death and neurodegenerative diseases. In addition, the rate of hippocampal iron staining was significantly higher in depression. Consequently, we believe that more comprehensive studies should be conducted to determine whether

hippocampal sclerosis and iron staining associated with aging, cause of death, neurodegenerative and psychiatric diseases.

**Key words:** Autopsy, hippocampal sclerosis, iron, aging, depression.



## GİRİŞ

Hipokampal skleroz (HS) subikulum ve cornu ammoniste selektif nöronal hücre kaybı ve astro/fibriler gliozis (1,2) şeklinde tanımlanmakta olup en belirgin hipokampusun CA1 alanında olmak üzere hilus, CA4 ve CA3 alanlarında gliozis ve nöron kaybı ile karakterizedir. Dentat granül hücre tabakası ve CA2 alanındaki nöronlar nispeten etkilenmez. Ek olarak, çoğu zaman dentat granüler hücre tabakasında bir dağılıma mevcut olup ektopik nöronlar moleküler tabakada bulunurlar (3,4). Aksonal rejenerasyonun eşlik ettiği nöron kaybı hem eksitator hem de inhibitör nöronlarda izlenmektedir (5-9).

HS etyolojisi çoğu durumda belirsizdir ancak hipoksik iskemik hasara ya da CA1 ve subikulum bölgesindeki selektif nöronal yapıların nörodejenerasyonuna bağlı olduğu varsayılmaktadır (1,10). Bilinen yetersiz hipokampal vasküler beslenme hipoksik-iskemik hasarın nedeni olarak düşünülmektedir (11). Bununla birlikte CA1 bölgesindeki hipokampal nöronlar, yüksek glutamat reseptör konsantrasyonları nedeniyle eksitotoksik hücre ölümüne neden olan hipoksiye daha yüksek duyarlılığa sahiptirler (12).

HS tek bir patolojik bulgu olarak izlenmesinin yanında (2), Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve frontotemporal lob dejenerasyonu da dahil olmak üzere çeşitli diğer hastalıklar ve pek çok patolojik durum ile ilişkilendirilebilmektedir (1,2,13,14). Ayrıca hipokampal skleroz temporal lob epilepsisi olan hastalarda tipik olarak görülmektedir (15). HS genellikle şiddetli hafıza kaybı ile seyreden, kognitif fonksiyonlarında gerileme şikayeti olan tanı alamamış yaşlı bireylerde otopsilerde tespit edilmektedir (16,17).



Hipokampus, beyin dokusunun yaşlanmaya dair etkilerini görmek için mutlaka dikkate alınması gereken bir yapıdır. Beynin medial temporal bölgesindeki bu yapının bilgilerin alımı ve depolanmasında önemli görevleri bulunmaktadır. Genellikle, bellek bozukluklarının patofizyolojisinin incelendiği çalışmalarda önemli bir nokta olduğu görülmektedir (18). Hipokampusun CA1 alanında izlenen patoloji ve nöron kaybı, hafıza kaybı ile karakterize önemli bir hastalık olan Alzheimer hastalığının belirteçlerinin görüldüğü ilk beyin alanlarından biridir (19).

Bununla birlikte hipokampus, bellek fizyolojisi ve stresin hafıza üzerine etkileri ile ilgilenen araştırmacılar için önemli bir odak noktasıdır. Çünkü hipokampus feed-back döngüsünün önemli bir elemanıdır ve stres ile uyarılan glukokortikoid salınımının sonlandırılmasından sorumludur. Bu sebeple, kronik stres ve yüksek steroid seviyelerine bağlı artan yaş ile birlikte hipokampüste görülen değişimler büyük ilgi görmektedir (20). Sürekli yüksek düzeyde kalan glukokortikoidler hipokampusta hasara ve atrofiye yol açarak hipokampusün hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksını inhibe etmesini engelleyebilir ve bu durum HPA aksının disinhibisyonu ve HPA aksında stres hormonlarının tümünün kronik yüksekliğiyle sonuçlanır. Bu durum zamanla sadece hipokampal atrofiye değil, aynı zamanda bir anksiyete bozukluğuna ya da major depresif epizodun başlamasına da yol açabilir (21).

Demir hücrelerin fonksiyonu için gerekli olan ve aynı zamanda bu hücreler için önemli risk oluşturan esansiyel bir elementtir. İnsan vücudunda en fazla miktarda bulunan geçiş metali olup birçok metabolik olayda önemli bir role sahiptir (22,23). Enerji metabolizması ve nörotransmitter sentezi, kofaktör olarak demir kullanan enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle, nöron gelişimi ve fonksiyonunda önemli bir role sahip olan demir özellikle oksidatif metabolizma oranı yüksek olan nöronal dokular için önemli bir gerekliliktir (24). Beyin ve sinir sisteminde oksijen transportu, mitokondriyal solunum, protein ve DNA sentezi, myelinizasyon ve nörotransmitter sentezi gibi birçok temel fonksiyonu bulunmaktadır (22,23).

Demir metabolizmasının regülasyonu normal hücre fonksiyonunu korumak için çok önemlidir. Normal fizyoloji için gerekli olan demir dokularda fazla oranda bulunması halinde hücreler için tehdit oluşturmaktadır (24). Demir birikimi reaktif oksijen türlerinin aşırı üretilmesine, protein agregasyonuna, DNA ve fosfolipid oksidasyonuna neden olarak yapısal ve işlevsel hasar oluşturur. Böylece, etkilenen beyin bölgelerinde hücre hasarı ve nöron dejenerasyonuna sebep olmaktadır (24-28).

Literatürde yer alan çalışmalarda beynin farklı alanlarındaki demir içeriğinin bölgelere göre önemli ölçüde değiştiği ve substantia nigra, bazal ganglionlar, hipokampus ve subkortikal beyin bölgelerinde en yüksek seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir (28,29). Beyin dokusunun belirli bölgelerindeki eser element homeostazındaki bozuklukların birçok nörodejeneratif hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (28,30). Ayrıca, çeşitli nörodejeneratif bozukluklardan muzdarip hastaların beyin sinir dokusunda demir birikimi olduğu bildirilmiş, buna bağlı olarak bu geçiş metalinin belirtilen hastalıkların patogeneğinde önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür (31-33).

Adli otopsilerde hipokampus doku örnekleri hipoksik beyin hasarını doğrulamak için histopatolojik olarak incelenmektedir. Bununla birlikte otopsilerde adli açıdan yapılacak değerlendirmelerde hipokampal bölgenin daha işlevsel kullanılabileceği öngörülmektedir. Bu sebeple araştırmamızda adli otopsilerden elde edilen postmortem hipokampus doku örneklerinde hipokampal skleroz ve demir birikimi gibi histopatolojik değişimlerin incelenmesi ile bu değişimlerin ölüm nedenleri, yaşlanma, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olup olmadığının aydınlatılmasına katkıda bulunabilecek verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

## **Hipokampus**

Filogenetik olarak beynin en eski bölümlerinden biri olan hipokampus, dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı cornu ammonis adı ile de anılmıştır (34). Koronal kesitlerinde denizatına benzemesi nedeni ile 1500'lü yılların sonuna doğru anatomist Arantius tarafından "Hippocampus" olarak adlandırılmış olup daha sonraki dönemlerde mısırlı anatomistler tarafından "Ammon's horn" ya da "Cornu Ammonis" olarak tekrar isimlendirme yapılmıştır (35).

### **Gelişimi**

Embriyolojik olarak gelişimin ilk evrelerinde beynin dış kısmına yakın olacak şekilde anteriorda yer alan hipokampus, beyin gelişimi ile birlikte inferomediale yerleşerek son halini almıştır. Hipokampus, koroid fissür kavsinin dış parçasından gelişmektedir. Bu süreç; bölgede bulunan öncü nöronların (nöral progenitörler) çoğalması ve göç etmesi ile başlar. Böylece hemisfer duvarı bir yandan kalınlaşırken, diğer yandan ventrikülün medial kenarına doğru bir çıkıntı yapar. İşte bu çıkıntı hipokampusu meydana getirir (36-39).

### **Anatomisi**

Hipokampus ventriküler yapının temporal hornunun medial tabanı boyunca uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda gri cevher tabakasıdır (40-42). Makroskopik olarak baş, gövde ve kuyruk olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Koronal kesitlerde 'C' harfi şeklinde görülür. Ventrikül boşluğuna bakan yüzü konveks, hemisferin alt yüzüne doğru yönelmiş yüzü konkavdır. Ön tarafı geniş ve düz olup pes hippocampi adını alır. Bu bölümde pençeye benzeyen iki veya üç yüzeysel çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılara digitationes hippocampi adı verilir.

Hipokampusun bütün ventriküler yüzeyi kendi hücrelerinden gelen aksonların oluşturduğu alveus ile örtülüdür. Bu lifler medialde yassı bir bant şeklinde birbirine yaklaşarak fimbria hippocampiyi meydana getirir. Fimbria hippocampinin ön ucu uncus gyri hippocampinin beyaz cevherinde sonlanır. Arka ucu ise alveus ile birlikte crus fornicisi oluşturur. Gyrus dentatus ve

hipokampus arasında bulunan fimbria hipokampi, arkada krus fornicis olarak uzanır (34,40,43-46). Cornu Ammonis'in baş harflerini temsilen CA olarak da ifade edilebilen hipokampus, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür. Bunlardan CA1 subiculum'a, CA4 ise gyrus dentatus'a en yakın olan alandır (47,48).

### **Tabakaları**

Histolojik olarak hipokampusu ait tabakalar ventriküler yüzeyden başlayarak derine doğru şu şekilde sıralanır (47);

1. Alveus: Subikulum ve hipokampusu ait piramidal hücre aksonlarını içerir.
2. Stratum oriens: Esas olarak piramidal hücrelerin bazal dendritleri ile internöronların yerleştiği tabakadır. Buradaki çoğu nöron aksonları alveus liflerine katılır. Diğer hücre aksonları ise, en derinde yer alan moleküler tabakaya kadar uzanır (34,47).
3. Stratum pyramidalis: Karakteristik olarak bu tabakada büyük piramidal ve Golgi tip II hücreleri çoğunluktadır. Piramidal hücrelerin tabanı hipokampusun ventriküler yüzeyine dönüktür ve bazal-apikal dendritleri komşu tabakalara kadar uzanır. Aksonları ise stratum oriens'ten geçerek alveus liflerine katılırlar. Hipokampusu asıl şeklini veren buradaki piramidal hücrelerin dizilimidir (49,50).
4. Stratum lucidum: CA3 alanındaki piramidal hücreler ile bağlantı sağlayan yosunsu lifler içerir. Diğer primatlara göre insanlarda daha belirgin olup CA1 ile CA2 alanlarında bulunmaz (47).
5. Stratum radiatum
6. Stratum lacunosum
7. Stratum moleculare: İnce sinir lifleri ve çok az sayıda nöron içeren 5., 6. ve 7. tabakalar bazı yazarlar tarafından stratum moleculare adı altında tek bir tabaka olarak kabul edilirken, bazı kaynaklarda ise 6. ve 7. tabakalar stratum lacunosum-moleculare ismiyle incelenmektedir (34,43,47,51).

## **Fizyolojisi ve Kimyası**

Hipokampusta monoaminerjik, kolinerjik, GABAerjik afferentler bulunur. Glutamat ve aspartat, hipokampustan en çok salgılanan eksitator transmitter olarak bilinir. Somatostatin-immunoreaktif lifler, stratum lacunosum ve stratum oriente; glutamat dekarboksilaz (GAD)-immunoreaktif lifler, stratum pyramidalis, stratum radiatum ve stratum oriente; kolesistokinin (CCK)-immunoreaktif lifler ise özellikle stratum pyramidaliste gösterilmiştir. Bunun yanında; CA3'e giden yosunsu liflerde bir opioid peptid olan dinorfin, pek çok hipokampal alanlarda ise VIP (vazoaktif intestinal polipeptid) yaygın olarak bulunur (47).

Yakın hafıza olarak tutulan bilgilerin sağlamlaştırılması uykunun REM safhasında meydana gelir. Bu safhada, hipokampusa işaret eden serotonerjik rafe nukleusları aktiftir. Derin uykuda neokorteksteki EEG kayıtları düzenli ve senkronize ritim gösterir iken, hipokampal EEG kayıtları desenkronizedir. Uyanıklık durumunda ise neokortikal kayıtlar desenkronize olmasına rağmen hipokampus yavaş ve düzenli bir ritim gösterir. Hipokampusun EEG dalgaları ritmik sinüzoidal tipteki teta dalgalarıdır. Bu durum yapının spontan aktivitesini ve bilincin değişik devrelerle ilişkili olduğunu göstermektedir (34,49).

Hipokampus uzun süreli bir sinaptik ilişki türü olan LTP (long term potentiation) ve iskemiye seçici duyarlılık gibi konularda oldukça dikkat çeken bir yapıdır. Ayrıca hipokampusun bir diğer özelliği ise hipereksitabilitesidir. Örneğin hafif elektriksel uyarılar hipokampus bölgelerinde uyarı kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere sebep olur. Bu da hipokampusun normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir (52-54).

### **Hipokampal yollar**

Afferent yollar: Hipokampus dolaylı da olsa tüm duyuşsal uyarıları içeren afferentlere sahiptir. Entorinal alandan gelen duyular şu dört yolla hipokampusa iletilir:

1. Perforant yollar: Entorinal korteksten gelen aksonları subikulum boyunca gyrus dentatus'a ilerler ve CA4 alanı hariç tüm hipokampusa dağılır.

2. Yosunsu (mossy) lifler: Gyrus dentatus'dan CA3 alanına giderler.  
3. Schaffer kollateralleri: CA3 ve CA2'den CA1 alanına uzanan piramidal hücre uzantılarıdır.

4. Alvear lifler: Subkortikal alanlardan gelen bu lifler alveustan hipokampusa geçer ve hipokampusun CA1 kısmı ile subikulumun iç tabakasına dağılır (34,43,55-58).

Hipokampus parahipokampal girus korteksinden de uyarılar alır ve bu uyarıları forniks yolu ile corpus mamillare, area septalis ve bazı hipotalamik nukleuslara nakleder (59). Ayrıca hipokampus forniks aracılığı ile nuclei anteriores thalami, area hypothalamica posterior, corpus mamillare, area septalis, substantia innominata, ventral tegmental area, nuclei raphe ve nucleus parabrachialisten lifler alır (34,60).

Efferent yollar: Forniks, hipokampusun en büyük efferent yoludur. Hipokampus ve subikulumdan başlayan ve yaklaşık 1.2 milyon kadar olan miyelinli lifler, alveustan fimbria hippocampiye geçer (47). Bu lifler, splenium corporis callosinin altında crus fornicis, thalamusun arkasında da corpus fornicis olarak devam eder. İki crus arasında çapraz yapan liflere commissura hippocampi (Lyra Davidis, psalterium) adı verilir. Corpus fornicisten sonra, columna fornicis ismiyle uzanan aksonlar, foramen interventriculare önünde kavis yaparak nuclei anteriores thalami ve nucleus dorsalis lateralis thalamiye lifler (postkomissural lifler) verir. Buradan hipotalamusa uzanan liflerin çoğu corpus mamillarede ve hipotalamusun ventromedial nukleusunda sonlanır. Columna fornicisten commissura anterior'a ayrılan az sayıdaki fornix lifleri (prekomissural lifler) ise area septalis, substantia innominata ve area hypothalamica rostralis'e geçerler. (34,36,49).

### **Fonksiyonları**

Hipokampusun hem yapısının karmaşıklığı, hem de beyindeki bir çok bölge ile yakın ilişkisi, fonksiyonunun açıklanmasını güçleştirmektedir (44,61,62). Bu nedenle, hipokampusun tek başına yaptığı fonksiyonları tanımlamak yerine, karmaşık fonksiyonlardaki rolü üzerinde durmak doğru olacaktır (43,49).

Hipokampusun 1948 yılına kadar sadece koku ile ilgili olduğu sanılıyordu (40). Fakat daha sonra koku yollarının gelişmediği bazı insanlarda, hipokampusun normal geliştiği gözlemlendi. Anatomistlerin bu konu üzerinde yaptıkları çalışmalarda da, hipokampus gelişiminin olfaktor bulbusun gelişimine paralel olmadığı gösterildi (43,49).

Hemen her türlü duyuşsal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma, iç organ duyuları vs.), küçük bir alan dahi olsa, hipokampusu aktive eder. Hipokampus da ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, limbik sistemi etkileyen hipokampus, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur (49). Bu sebepten dolayı hipokampusun, gelen duyuşsal sinyalleri içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynadığı düşünülebilir (52,63).

Hipokampusun hafıza, özellikle de kısa süreli hafıza ile ilgili olduğu bilinmektedir (64). Kısa süreli hafıza, yeni bilgilerin depolanma kapasitesini ifade etmektedir. Bu nedenle mekanizma ne olursa olsun sağ ve sol hipokampus olmadan verbal veya sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün değildir (43,49,52). Diğer yandan, sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermekte ve bu bölgelerin lezyonlarında da ilgili hafızalarda kayıp gelişmektedir (65,66).

Hipokampusun endokrin fonksiyonu üzerinde de durulmaktadır. Örneğin, hipokampusun ön bölgesinde östradiolü konsantre eden nöronlar saptanmıştır. Sıçan deneylerinde ise hipokampusun uyarılması ile ovulasyonda inhibisyon meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca forniksin kesilmesi ile ACTH salınımında bozukluk saptanmıştır (36).

Hipokampusun, heyecan uyandıran reaksiyonlar veya heyecanın kontrolü, iç organlara ait aktivitenin düzenlenmesi ve serebral korteks üzerine olan retiküler aktivitenin ayarlanması gibi fonksiyonlara da katıldığı kabul edilmektedir (67).

## Hipokampal formasyon

Hipokampal formasyon dentat girus, hipokampus ve subikulumun oluşturduğu, parahipokampal girus tarafından çevrelenen primitif bir kortikal yapıdır. Bu yapının içinde, ince taraksı bir girus olan dentat girus hipokampüse bilgilerin girdiği bir istasyon vazifesi görmektedir. Subikulum ise parahipokampal girusun medial kesimi olup, içinde bulunan piramidal nöronlar ile hipokampüsten asıl çıktı istasyonudur. Hipokampus sinaptik bağlantıların organizasyonuna göre ve mikroskopik olarak 4 bölgeye ayrılmaktadır. İsimlendirme cornu ammonisten esinlenerek CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak yapılmıştır. CA1 insanlarda en büyük ve piramidal nöronları hipoksik hasara en duyarlı bölgedir. Bir adı da Sommer's sektör olan CA1 aynı zamanda "hassas" sektör olarak da adlandırılmaktadır. CA2 ve CA3 "Spielmeyer" sektör olarak bilinir ve hipoksik hasara dirençli olmaları nedeni ile "dirençli" sektör denilmektedir. CA4 "bratz" sektör olarak adlandırılır ve CA1 gibi hipoksik hasara duyarlıdır. Hipokampus nöronal olarak 2 çeşit nöron yapısı ile organize olmuştur. Principal nöronlar piramidal nöronlardan oluşur ve hipokampüsten veri çıkışında sorumludurlar. İntrinsik nöronlar ise düzensiz şekilli, GABAerjik aktivite gösteren nöronlardır ve sayıları piramidal nöronlara göre çok daha azdır (35,41).

Hipokampal formasyon amigdala, talamus, hipotalamus, limbik kortikal alanlar, entorhinal bölge ve dentat girustan bilgiler almaktadır. Aynı şekilde subikulum ve fornix aracılığı ile aynı yapılara ve mamiller cisimlere bilgi göndermektedir. Bu bağlantılar sayesinde hipokampus, uyanıklık, dikkat, kısa dönem hafıza, davranış ve endokrin fonksiyonlar üzerinde önemli etkilere sahiptir (35,41). Eskiden inanıldığı üzere koku alma duyusu ile hipokampus arasında bağlantı bulunmadığı gösterilmiştir (41). Hipokampus epileptik nöbet için düşük eşik değere sahip olsa da temporal bölgeden başlayan nöbetler genelde jeneralize olmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda hipokampus ve medial temporal yapıların nöbet sonrası oluşan hipoksi ve nöronal hasara en duyarlı bölgeler oldukları saptanmıştır (68-70).



**Papez devresi:**

Hipokampusun dış bağlantılarını genellikle Papez devresi ifade eder. Klasik Papez devresi sırasıyla; hippocampus, fornix, corpus mamillare, tractus mamillothalamicus, nuclei thalamicus anterior, gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis ve hippocampusu geri bağlantılar yapan nöronları kapsar (59,71,72).

Papez devresi içinde uyarıların bilardo toplarının çarpması gibi art arda birbirlerini izlemeleri yaşadığımız bir duygunun giderek şiddetlenmesine ve iz bırakmasına neden olur. Duygusal tepkilerin olabilmesi için bu devrenin sağlam olması gerekir (36,72).

Her iki hipokampus komissural yollarla bağlantı içindedir. Ayrıca dejenerasyon metoduyla yapılan çalışmalarda, hipokampustan neokortekse direkt yollar saptanmıştır (71).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10/02/2015 tarih ve 2015-3/22 Karar No (EK-1) ile onay alındı. İncelenecek doku örnekleri için Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'ndan 12/06/2014 tarih ve B.03.1.ATK.0.01.00.08/37 Sayı ile onay alındı.

Bu çalışmaya Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nde 2015 yılında yapılan 1650 adli otopsi olgusu içerisinde yaş ve histopatolojik uygunluğu bulunan rastgele 109 olgu dahil edildi. Tüm olguların olay yeri inceleme kayıtları ile ölü muayene ve ifade tutanakları incelendi. Tıbbi kayıtları temin edilebilen vakaların özgeçmişleri incelenerek daha önce tanı almış oldukları hastalıklarının yanı sıra herhangi bir psikiyatrik veya nörodejeneratif hastalık öykülerinin bulunup bulunmadığı araştırıldı. Ayrıca kurbanların yakın geçmişlerine ait bilgiler cenaze yakınları ile görüşme yapılarak elde edildi.

Olgular belirlenen yaş aralıklarına göre; 0-24 yaş, 25-44 yaş, 45-64 yaş ve 65 yaş üstü olarak gruplandırıldı. Her yaş grubu için ortalama 25 olgu seçildi. Beyin doku bütünlüğü bozulmuş cesetler ve otopsi yapılmadan önce hastanede yoğun bakım şartlarında beyin ölümü gerçekleşen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca çürümüş, yanmış, sabunlaşmış ve mumyalaşmış cesetler çalışmaya dahil edilmedi.

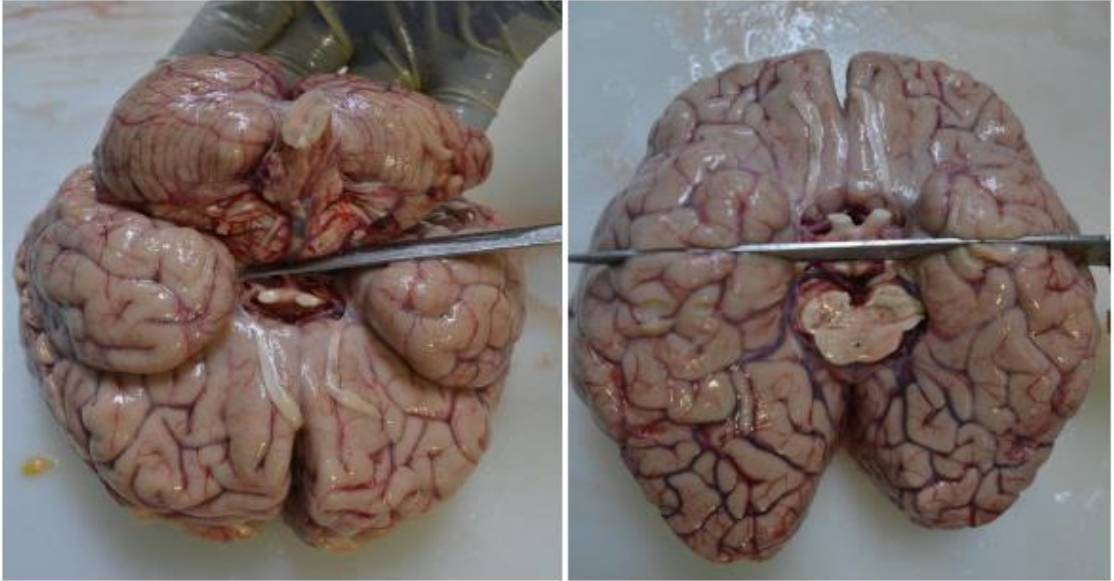
### **Beyin doku kesitlerinin alınması**

Beyin çıkarıldıktan sonra makroskopik olarak incelendi (Şekil 1). Beyin ağırlığı kaydedildi. Beyin diseksiyonu için uzun ince keskin bıçak kullanıldı. Beyincik diseke edildi. Beyin hemisferleri dilimlenmeden önce, orta beyin horizontal olarak kesildi (Şekil 2). Koronal kesitlerde beyin pedinkülüslerinin kapsula interna ile ilişkisi, hipokampus ve yan genikulate cisimciklerin anatomik yapısı incelendi. Hipokampustan, ammon boynuzunun tipik şeklini gösteren bir seviyeden blok alındı (Şekil 3).

**Şekil-1:** Beynin makroskopik olarak incelenmesi.



**Şekil-2:** Beyincik diseksiyonu ve hipokampus kesit seviyesi.



**Şekil-3:** Horizontal kesitte makroskopik olarak hipokampüs görünümü.



### **Histopatolojik inceleme**

Otopsi sırasında inceleme yapılacak hipokampüs doku örnekleri anatomik açıdan medyan noktalardan alındı. Adli otopsi protokolüne göre alınan doku örnekleri rutin histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehid çözeltisi içerisinde en az beş gün süreyle takibe alınarak fiske edildi. Takip işlemi tamamlandıktan sonra çalışmaya uygunluğu belirlenen dokulardan yeni doku kesitleri alınarak parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanmış parafin bloklar 4 mikronluk bölümler halinde kesilerek skleroz için hemotoksilen eozin ile boyama yapıldı. Daha sonra aynı bloklardan alınan yeni kesitlere Perls' metodu ile demir boyama uygulandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra sonuçlar bir patoloji uzmanı tarafından yorumlandı. Histopatolojik değerlendirme için derecelendirme yapıldı.

### **Histopatolojik değerlendirme**

Hipokampal skleroz için Wyler'in (73) derecelendirme sistemine göre 4 gruba ayrıldı;

**Grade 1:** Hipokampal piramidal hücre tabakasında CA1, CA3, ve/veya CA4 bölgelerinde ılımlı bir hasarı içeriyor (%10>nöron kaybı veya etkilenme yok).

**Grade 2:** Hipokampal piramidal hücre tabakasında CA1, CA3 ve/veya CA4 bölgelerinde orta derecede hasarı içeriyor (%10-50 nöron kaybı ile olan gliozis).

**Grade 3:** Hipokampal piramidal hücre tabakasında CA1, CA3, ve CA4 bölgelerinde ciddi nöron kaybı, CA2 relatif olarak korunmuş (%50>nöron kaybı ile olan gliozisi).

**Grade 4:** Hipokampal piramidal hücre tabakasının tüm bölgelerinde ciddi hasar görülür (%50>nöron kaybı ile olan gliozis). Dentat fasya, subikulum ve parahipokampal girus da etkilenebilir.

Demir boyanma saptanan olgularda semi-kantitatif skorlama sistemi kullanılarak yapılan değerlendirmede; **0:** boyama yok, **1:** zayıf, küçük noktasal boyama, **2:** daha geniş boyanma yoğunluğu bulunan birikimler, **3:** Güçlü, koyu gözlenen boyanma, **4:** Çok güçlü, daha koyu gözlenen boyanma şeklinde belirlendi.

### **İstatistiksel değerlendirme**

Verilerin analizi SPSS 20.0 İstatistik paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uygunluk gösterenlerde ortalama ve standart sapma olarak raporlanmıştır. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde değerler olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım bağımsız gruplar için bağımsız iki örneklem t- testi, normal dağılmayan bağımsız gruplar için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Kategorik verilerin analizinde bağımsız gruplar için Ki-kare bağımsızlık testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi yapılmıştır. Yapılan analizlerde anlamlılık düzeyi  $\alpha = 0.05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 109 olgu dahil edildi. Bu olguların 84'ü erkek ve 25'i kadın olup erkeklerin yaş ortalaması  $45,38 \pm 21,79$  yıl, kadınların yaş ortalaması  $41,35 \pm 25,25$  yıl olarak saptandı. Yaş gruplarına göre; 0 - 24 (çocuk ve genç erişkin) yaş grubu yaş ortalaması  $13,05 \pm 9,03$  yıl, 25 - 44 (orta erişkin) yaş grubu yaş ortalaması  $37,10 \pm 5,13$  yıl, 45 - 64 (yaşlı yetişkin) yaş grubu yaş ortalaması  $52,60 \pm 5,97$  yıl, +65 (geriatrik) yaş grubu yaş ortalaması  $73,00 \pm 7,06$  yıl saptandı. Tablo 1'de olguların demografik ve klinik verileri gösterildi.

Çalışmaya dâhil edilen 109 olgunun 19'unda (%17,4) hipokampal skleroz saptandı. Hipokampal skleroz saptanan olguların yaş ortalaması  $51,57 \pm 20,45$  olup skleroz saptanmayan olguların yaş ortalaması  $42,95 \pm 22,82$  idi. Hipokampal skleroz saptanan olgular daha yaşlı bulunmakla birlikte yaş gruplarına göre hipokampal skleroz saptanma oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, artan yaş ile HS şiddetindeki artış oranı arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca erkekler ve kadınlar arasında hipokampal skleroz saptanma oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tablo 2'de HS saptanan olguların demografik, klinik ve histopatolojik verileri gösterildi.

Tüm olguların taze beyin ağırlıkları ölçüldü. HS saptanan olguların ortalama beyin ağırlığı 1393 gram iken HS saptanmayan olguların ortalama beyin ağırlığı 1318 gram idi. HS saptanan olgular ile HS saptanmayan olgular arasında beyin ağırlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubumuzda, antidepresan ilaç kullanımı ve depresyon öyküsü bulunan 10 olgu mevcuttu. Bunun yanında, HS saptanan olgulardan 3'ünde depresyon öyküsü saptandı. Depresyon öyküsü ile HS saptanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca depresyon öyküsü bulunan erkek ve kadın intihar olgularında HS saptanma oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ancak, tüm olgular içerisindeki 23 intihar olgusu ile depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).

Tüm olgular ölüm nedenlerine göre incelendiğinde; 16 olguda ası, 11 olguda ateşli silahla yaralanma, 4 olguda delici-kesici aletle yaralanma, 13 olguda suda boğulma, 19 olguda travmatik nedenler, 11 olguda kalp yetmezliği, 13 olguda koroner damar hastalığı, 9 olguda zehirlenme ve 13 olguda diğer ölüm nedenleri tespit edildi. Ölüm nedenleri ile HS saptanma oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

HS saptanan olgulardaki travmatik ölüm nedenleri yük altında ezilme (n: 3), yüksekten düşme (n: 6) ve trafik kazası (n: 10) idi. Zehirlenmeye bağlı ölüm saptanan olgularda; 2'sinde insektisit zehirlenmesi, 2'sinde CO zehirlenmesi ve birer adet etil alkol, metil alkol, yüksek doz ilaç, uyuşturucu ve toluen zehirlenmesi tespit edildi. Bu olgulardan sadece insektisit ile intihar eden bir olguda HS saptandı. Tüm olgular arasında 20 olguda kalp yetmezliği bulguları vardı. Bu olgulardan 4'ünde hipokampal skleroz saptandı. HS ile kalp yetmezliği bulguları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tüm olgularda hematoksilen eozin ile boyama yapıldıktan sonra prusya mavisi ile perls metodu kullanılarak demir boyama yapıldı. Olguların %7,3'ünde demir boyanma saptanırken, HS pozitif olguların %21,1'inde demir boyanma saptandı. Elde edilen verilere göre, hipokampusta skleroz saptanan olgulardaki demir boyanma oranlarında izlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Çalışmaya dahil edilen 109 olgudan 8'inde hipokampusta zayıf demir boyanma tespit edildi. Demir boyanma saptanan olguların yaş ortalaması  $54,87 \pm 14,31$  olup demir boyanma saptanmayan olguların yaş ortalaması  $43,63 \pm 14,31$  idi. Demir boyanma saptanan olgular daha yaşlı bulunmakla birlikte yaş aralıklarına göre demir boyanma oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Erkekler ve kadınlar arasında demir boyanma açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Tablo 3'te demir boyanma saptanan olguların demografik, klinik ve histopatolojik verileri gösterildi.

Ölüm nedenlerine göre yapılan değerlendirmede tüm olgular arasında 19 adet travmatik ölüm bulunmakta olup travmatik ölümler ile travmatik olmayan ölümler arasında demir boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubumuzda depresyon öyküsü bulunan 10 olgu bulunmakta olup bunlardan 3'ünde (%30) hipokampal bölgede demir boyanma mevcuttu. Bu verilere göre, depresyon öyküsü bulunan olgular ile demir boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte, depresyon öyküsü bulunan intihar olguları ile demir boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).



**Tablo-1:** Tüm olguların demografik ve klinik verileri.

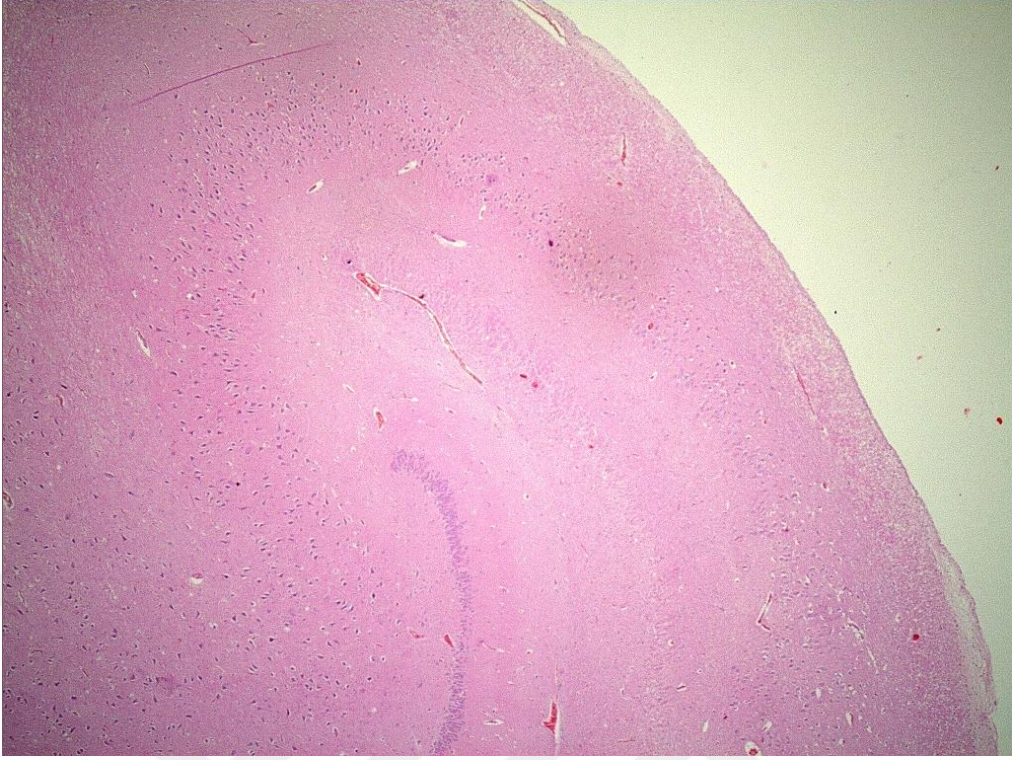
	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	109		
Erkek		84	76.1
Kadın		25	22.9
<b>Yaş gruplarına göre dağılım (yıl)</b>	109		
0-24		25	22.9
25-44		29	26.6
45-64		28	25.7
65 üstü		27	24.8
<b>Ölüm nedenleri</b>	109		
Ası		16	14.7
Ateşli silahla yaralanma		11	10.1
Delici - kesici alet		4	3.7
Suda boğulma		13	11.9
Travmatik nedenler		19	17.4
Kalp yetmezliği		11	10.1
Koroner hastalık		13	11.9
İntoksikasyon		9	8.3
Diğerleri		13	11.9
<b>Orjin</b>	109		
İntihar		23	21.1
Cinayet		12	11.0
Kaza		34	31.2
Doğal ölüm		40	36.7
<b>Psikiyatrik hastalık</b>	17		
Depresyon		10	9.1
Anksiyete bozukluğu		6	5.5
Psikotik bozukluk		1	0.9
<b>Nörodejeneratif hastalık</b>	5		
Alzheimer		2	1.8
Epilepsi		3	2.8

**Tablo-2:** Hipokampal skleroz saptanan olguların demografik, klinik ve histopatolojik verileri.

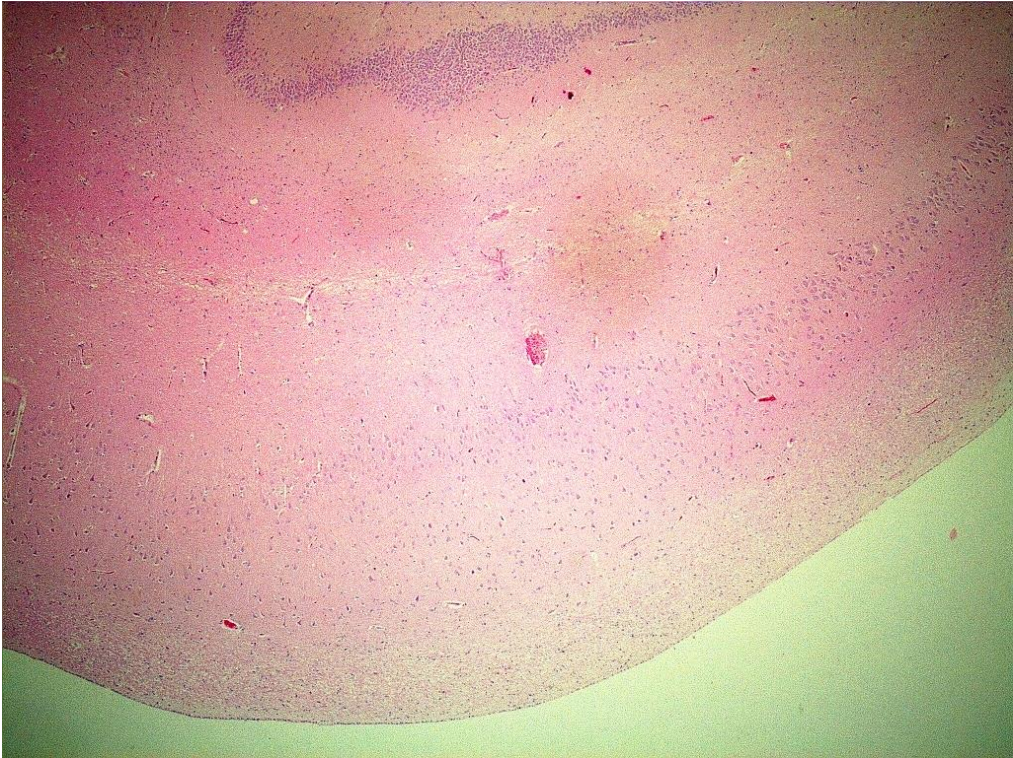
Olgu	Yaş	Cinsiyet	HS şiddeti	Beyin ağırlığı (g)	Beyin patolojisi	Ölüm nedeni	Orjin	Psikiyatrik öykü	KY bulguları
10	67	erkek	+	1287	aterom plak	kalp yetmezliği	doğal	-	+
11	68	erkek	+++	1453	aterom plak	yüksekten düşme	kaza	-	-
13	70	erkek	++	1200	aterom plak laküner infarkt	ası	intihar	depresyon	-
14	70	erkek	++	1413	aterom plak laküner infarkt	trafik kazası	kaza	-	-
16	77	erkek	+	1305	aterom plak laküner infarkt	kalp yetmezliği	kaza	-	+
17	72	erkek	++	1394	aterom plak laküner infarkt	suda boğulma	intihar	depresyon	-
19	73	erkek	+	1494	aterom plak laküner infarkt	ası	intihar	-	-
25	79	erkek	++	1244	aterom plak	yüksekten düşme	intihar	-	-
33	46	erkek	++	1520	laküner infarkt	koroner hastalık	doğal	depresyon	+
37	49	erkek	++	1408	-	koroner hastalık	doğal	-	+
44	51	erkek	+	1682	aterom plak laküner infarkt	zehirlenme	intihar	-	-
48	50	erkek	+	1446	aterom plak laküner infarkt	ateşli silah	kaza	-	-
65	34	kadın	+	1216	-	yüksekten düşme	intihar	psikotik bozukluk	-
68	35	erkek	+	1355	-	delici-kesici alet	cinayet	-	-
72	38	erkek	+	1597	-	trafik kazası	kaza	-	-
82	44	kadın	+	1239	-	ateşli silah	cinayet	-	-
99	16	erkek	+	1347	-	trafik kazası	kaza	-	-
102	19	erkek	+	1338	-	suda boğulma	kaza	-	-
105	22	erkek	+	1545	-	trafik kazası	kaza	-	-

**Tablo-3:** Demir boyanma saptanan olguların demografik, klinik ve histopatolojik verileri.

olgu	Yaş	Cinsiyet	Demir şiddeti	Beyin ağırlığı (g)	Ölüm nedeni	Orjin	Psikiyatrik öykü	KY Bulguları
11	68	erkek	+	1453	yüksekten düşme	kaza	-	-
13	70	erkek	+	1200	ası	intihar	depresyon	-
16	77	erkek	+	1305	Kalp yetmezliği	Kaza	-	+
31	45	kadın	+	1144	ateşli silah	cinayet	depresyon	-
33	46	erkek	+	1520	Koroner hastalık	doğal	depresyon	+
39	49	erkek	+	1665	Kalp yetmezliği	doğal	-	+
77	41	kadın	+	1250	Kalp yetmezliği	doğal	-	+
81	43	erkek	+	1162	ası	intihar	-	-

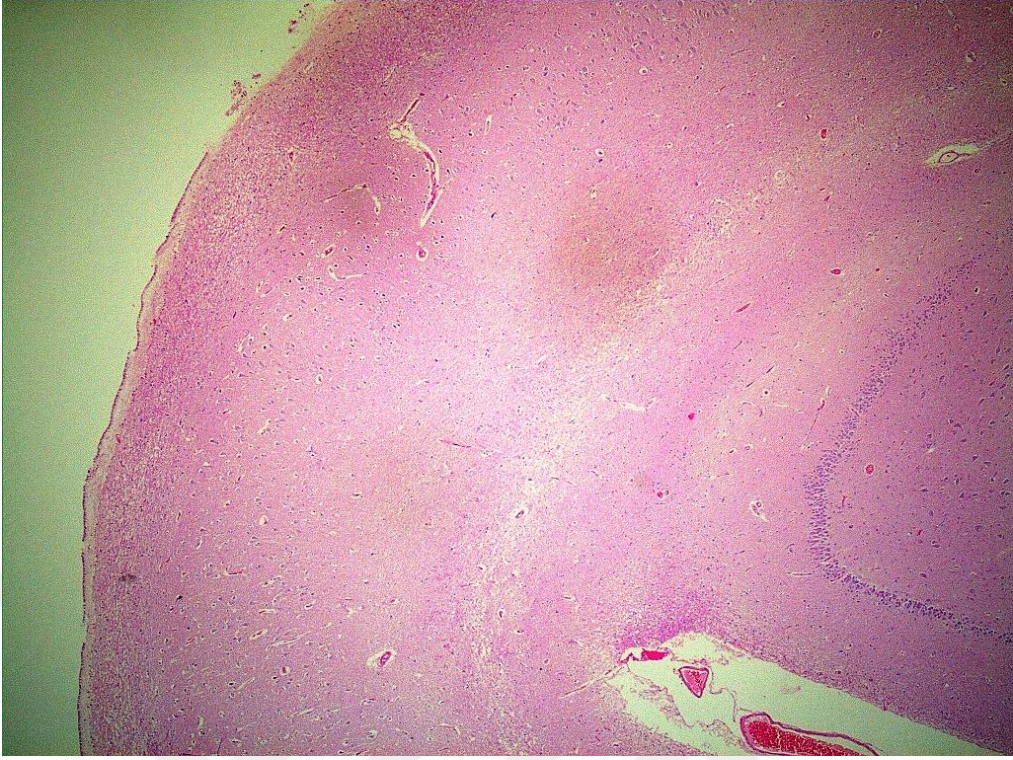


**Şekil-4:** Hematoksilen eozin boyanan sağlıklı hipokampüs doku kesiti.

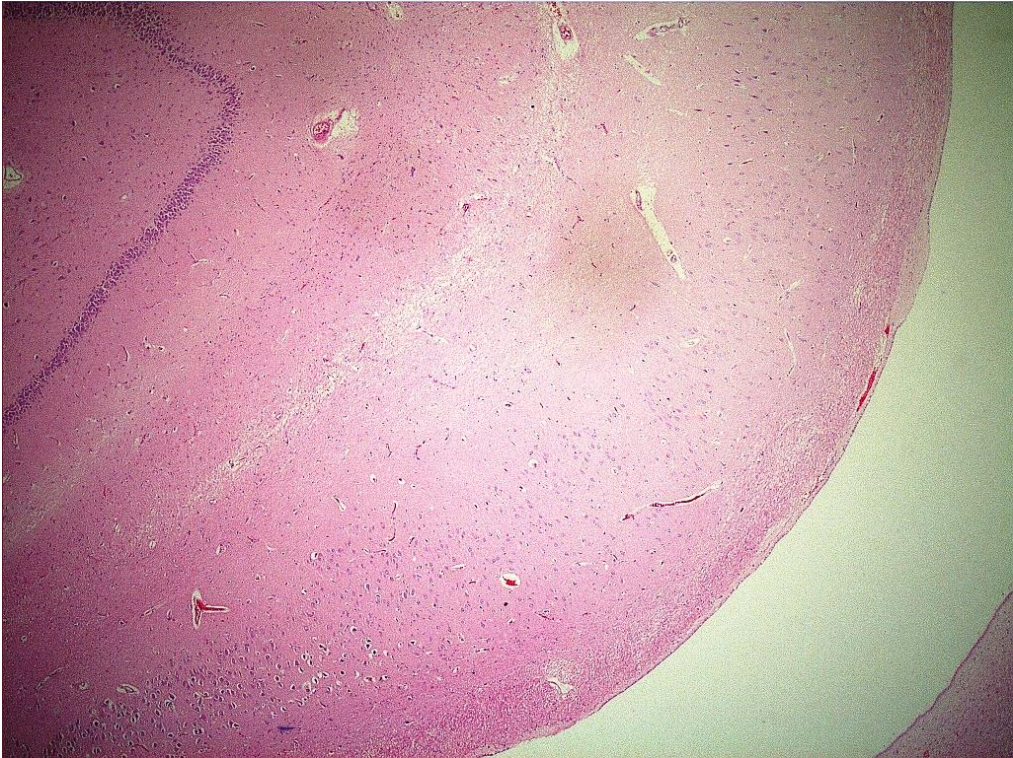


**Şekil-5:** Hematoksilen eozin boyanan hipokampüste (+) skleroz.



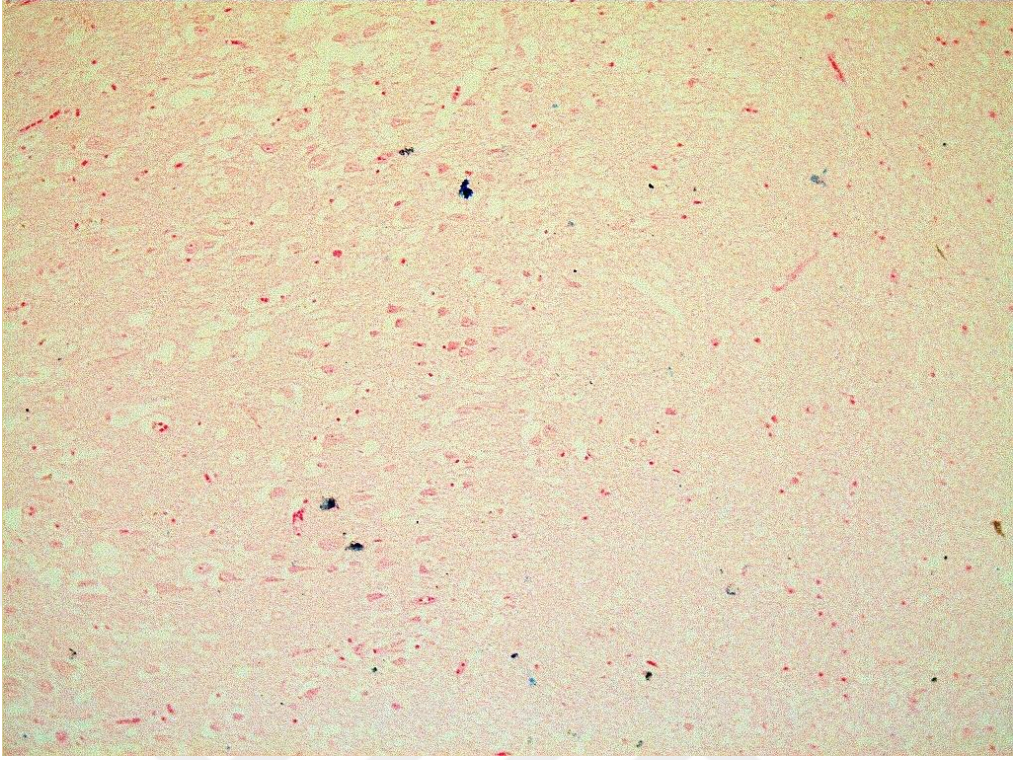


**Şekil-6:** Hematoksilen eozin boyanan hipokampüste (++) skleroz.



**Şekil-7:** Hematoksilen eozin boyanan hipokampüste (+++) skleroz.





**Şekil-8:** Perls' metodu ile (+) demir boyanma saptanan hipokampüs kesiti.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipokampal skleroz patolojisi altta yatan birçok farklı nedenle ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, yaşlanma ile hipokampal skleroz ilişkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan otopsi çalışmalarında yaşlılarda HS prevalansı %0,4 ile %26 arasında değişmektedir (74-76).

Zarow ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (76), subkortikal iskemik damar hastalığı (IVD) ve Alzheimer hastalığı bulunanlar ile bilişsel fonksiyonlarında patoloji bulunmayan bireylerin beyin doku örneklerini incelemişlerdir. Doku örnekleri 1997 ile 2007 yılları arasında otopsisi yapılan ve yaşları 63-97 olan 130 olgudan elde edilmiştir. Hipokampal skleroz için numuneler hematoksilen eozin ile boyandıktan sonra değerlendirilmiştir. Hipokampal tutulum derecesine göre; boyanma yok, fokal boyanma ve tam boyanma şeklinde HS skorlaması yapılmıştır. Çalışmalarındaki 130 hastadan 65'inde Alzheimer, 28'inde iskemik vasküler demans, 7'sinde diffüz Lewy cisimcikli hastalık, 7'sinde saf skleroz, 2'sinde frontotemporal lob dejenerasyonu, birer âdetinde multiple skleroz, progresif supranükleer palsi, amiloid anjiopati ve 18'inde normal patoloji saptandığı belirtilmiştir. Yapılan histopatolojik değerlendirme sonucunda 31 (%23,8) vakada hipokampal skleroz saptanmıştır. Bu olgular, herhangi bir patolojik değişiklik bulunmayan 18 olgu ve skleroz dışında nöropatolojik tanıları bulunan 81 olgu ile karşılaştırıldığında daha yaşlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ayrıca erkek ve kadın oranları karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışma grubumuzda 19 (%17,4) olguda hipokampal skleroz saptanmıştır. Hipokampal skleroz saptanan olgular HS saptanmayan olgulardan daha yaşlı bulunmuş ancak yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede yaş grupları ile HS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, cinsiyet ile hipokampal skleroz arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Nelson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (74), ileri yaş bireylerde yaşlanma ile ilişkili hipokampal skleroz araştırılmıştır. Olgular, üç büyük otopsi merkezinden toplam 1110 vaka arasından seçilmiştir. Tüm olguların nöropatolojik değerlendirmesi Kentucky Üniversitesi'nde yapılmış ve 106 olguda hipokampal skleroz tanımlanmıştır. Bu çalışmada 95 yaş üstü vaka sayısı 179 olup 95 yaş üstünde artan her yaş için hipokampal skleroz patolojisi yaygınlığında artış, Alzheimer hastalığı patolojisi yaygınlığında azalma görülmüştür. Bizim çalışma grubumuzda ise, geriatric grupta 27 olgu bulunmakta olup en yüksek yaş 91 idi. Yaş gruplarına göre incelendiğinde artan yaş ile hipokampal skleroz saptanma oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca HS saptanan olgulardaki skleroz şiddeti ile yaşlanma arasında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Zarow ve arkadaşları yapmış oldukları bir otopsi çalışmasında (75), iskemik vasküler demans ile Alzheimer hastalarının hipokampus CA1 alanındaki nöronların sayısı ve boyutunu karşılaştırmışlardır. Hipokampustaki nöron sayısı ve hacmini stereolojik yöntemlerle tek taraflı olarak hesaplamışlardır. Çalışmalarında 13 kadın, 15 erkek olmak üzere toplam 28 olgu yer almaktadır. En düşük yaş 68, en yüksek yaş 94 olup tüm olguların yaş ortalaması  $83,6 \pm 6,9$  yıl olarak hesaplanmıştır. 21 olgunun histopatolojik incelemesi sonucunda patolojik tanılar belirlenmiş, 7 olgu kontrol grubu olarak seçilmiştir. Belirlenen patolojik tanılar arasında 9 adet Alzheimer, 6 adet iskemik vasküler demans ve 2 adet miks tip olgu ile Alzheimer kriterlerini karşılamayan kognitif bozukluk saptanmış 4 adet olgu bulunmaktadır. Çalışma grubundaki 9 olguda hipokampal skleroz tespit edilmiş ancak kontrol grubundaki olgularda hiç saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada, beyin dokularını kafatası içinden bütün halinde çıkardıktan sonra ağırlıklarını tartmışlar ve ortalama taze beyin ağırlığını 1210 gram saptamışlardır. Zarow ve arkadaşlarının yaptıkları diğer çalışmada (76), HS saptanan olguların beyin ağırlıkları HS dışında nöropatolojik değişimleri bulunan 81 olgunun beyin ağırlıkları ile karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Başka bir çalışmada ise HS Demans olgularının beyin ağırlığı ( $1130 \pm 100$ ) FTLD olgularının beyin ağırlığından ( $868 \pm 130$ ) daha fazla saptanmıştır (77).



Bizim çalışmamızda, tüm olguların taze beyin ağırlıkları ölçülmüş olup HS saptanan olguların ortalama beyin ağırlığı 1393 gram iken HS saptanmayan olguların ortalama beyin ağırlığı 1318 gram olarak saptanmıştır.

Corrado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (78), 90 yaş ve üstü bireylerdeki yaşlanma, demans bulguları ve nöropatolojik değişimleri incelemek için toplum temelli özel bir çalışma grubu oluşturmuşlardır. Bu çalışma grubunda, yaş ortalaması 94 (yaş aralığı 90 - 107 yıl) olan %78'i kadın 961 katılımcı bulunmaktadır. Otopsi için beyin bağışında bulunan yaş ortalaması 97,9 olan 104 olgunun (yaş aralığı 92 - 106 yıl) demografik ve patolojik verilerini de incelemişler ve olguların %61'ine demans bulguları saptamışlardır. Nörofibriler düğüm, nöritik ve diffüz plak, lewy cisimcikleri, serebral infarkt ve hipokampal skleroz gibi demans ile ilişkili pek çok patolojik bulgu yaşlı bireylerde yaygın olarak izlenmiştir. Otopsilerin %17'sinde (n: 11) tespit edilen hipokampal skleroz, demans tanılı (n: 63) otopsi olgularında saptanmıştır. Bizim çalışma grubumuzda elde ettiğimiz tıbbi kayıtlara göre demans tanılı olgu mevcut olmamakla birlikte tüm olguların (n: 109) %17,4'sinde hipokampal skleroz saptanmıştır.

Amador-Ortiz ve arkadaşları (77), Mayo Kliniği Beyin Bankası'nda demans ve dejeneratif nöropatoloji tanıları bulunan 1487 olgunun Alzheimer tipi patolojileri yanı sıra makroskopik ve mikroskopik bulgularını incelemişlerdir. Toplam 103 olguda (%6,9) hipokampal skleroz saptamışlardır. Olguların 95'i (%92) Alzheimer ve frontotemporal lob dejenerasyonu (FTLD) gibi primer dejeneratif bir hastalık ile ilişkili olup 8 olguda benzer nörodejeneratif patoloji tespit edilmemiştir. Ayrıca, bu araştırmada daha ileri bir çalışma için 18 olgu seçilmiş ve iki grup halinde incelenmiştir. Birinci grupta çoğunluğu serebrovasküler hastalıklar ile ilişkili olan HS Demansı tanılı 8 olgu (6 erkek, 2 kadın), ikinci grupta ise herhangi bir serebrovasküler hastalık ya da patolojik bulgu olmayan FTLD ilişkili 10 HS olgusu (6 erkek, 4 kadın) tanımlanmıştır. HS Demansı (84 yıl) olan olguların ölüm yaşı FTLD (65 yıl) olan olguların ölüm yaşından daha yüksek bulunmuştur (p= 0.001). Demanslı hastalar arasında HS saptananların daha yaşlı olduğu görülmüştür.

Hipokampus iskemiye duyarlı bir beyin bölgesi olup genellikle beyin iskemik hasarları hipokampusta nöron kaybı ile sonuçlanır. Yapılan geniş örneklemlili çalışmalarında hipertansiyon, geçici iskemik atak ve sigara gibi sistemik kardiyovasküler risk faktörlerinin artmış insidansı ile yaşlılardaki HS arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak, HS saptanan olguların beyinlerinde izlenen laküner infarklar ile HS arasında bulunan zayıf ilişkinin iskemik hasarın bazı yaşlı hastalardaki HS patogenezinine katkısı olabileceğini düşündürmektedir (74). Başka bir çalışmada, hipokampal hacimlere vasküler risk (hipertansiyon) katkısını incelemek için hipertansif ve normotansif yaşlı erişkinlerde bölgesel hipokampus hacimleri karşılaştırılmış ve hipertansif hastalarda daha küçük boyutlarda olduğu tespit edilmiştir (77). Bizim çalışmamızda, kalp yetmezliği bulguları bulunan 20 olgunun %20'sinde (n: 4) hipokampal skleroz saptanmıştır. Kalp yetmezlik bulguları ile skleroz arasından anlamlı bir fark saptanmamış ancak hipokampal skleroz saptanan olgulardan 8'inde (%42,1) yapılan makroskopik değerlendirme sonucu beyin dokusunda laküner infarkt alanları görülmüştür. Hipokampal skleroz saptanan olguların 10'unda (%52,6) beyin tabanındaki Willis poligonu çevresinde aterom plakları izlenmiştir.

Amador-Ortiz ve arkadaşlarının çalışmasında (77), HS demans tanılı sekiz olgunun yedisinde beyin tabanındaki büyük damarlarda ateroskleroz izlenmiştir. Olguların 3 tanesinde minimal, 1 tanesinde hafif derece (%50'den daha az) ve 3 tanesinde orta derece (%50 ila %75 arasında) tıkanıklık tespit edilmiştir. Minimal ateroskleroz saptanan olgulardan 2'sinde koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği öyküsü, diğerinde ise muhtemelen temporal alanda bulunan porencefalik kiste bağlı epilepsi öyküsü bulunmaktadır. Ayrıca, bu sekiz HSD olgusunun altısında iskemik beyin hasarı saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da, beyin tabanında aterom plak izlenen olgulardan 2'sinde kalp yetmezliği öyküsü olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Alzheimer hastalığında genellikle hipokampal piramidal nöronlarda bir miktar kayıp izlenebilirken, nadiren ciddi nöronal kayıplar olabilir ve hipokampal sklerozu taklit edebilir. Alzheimer hastalarında izlenen nöron kaybının AH ve HS 'un kombine etkisine bağlı olup olmadığı ya da sadece Alzheimer patolojisi ile meydana gelip gelmediği tartışmalı bir konudur (79). Bizim çalışma grubumuzda Alzheimer tanılı sadece iki olgu olup bu olgulardan daha genç olan olguda (yaş: 79) hipokampal skleroz saptanırken diğerinde (yaş: 86) skleroz saptanmamıştır.

Literatürde yer alan çalışmalarda, ileri yaş geriatrik olgularda AH dışındaki patolojik değişimlerin demans patogenezinde daha önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir (80-82). Ayrıca, geriatrik olgular yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında demans ve AH patolojisi arasındaki ilişkinin ileri yaş geriatrik gruplarda daha zayıf olduğu gösterilmiştir (80,83). Zarow ve arkadaşları (75), Alzheimer hastalarındaki nöron sayısının iskemik vasküler demans ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğunu ( $p<0.02$ ), ancak nöron boyutunda anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır. Bununla birlikte, histopatolojik inceleme sonucu hipokampal skleroz saptanan olgular arasında Alzheimer ile birlikte iskemik vasküler demans bulunan iki olguda yüksek oranda nöronal kayıp olduğunu tespit etmişlerdir.

Hipokampus, duygu durum bozukluklarında hem emosyonel hem de kognitif açıdan önemli bir role sahiptir (84,85). Birçok histopatolojik çalışma ile duygu durum bozukluklarının glial patolojiler ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan araştırmalarda, depresif hastaların anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde astro- ve oligodendroglial hücre yoğunluklarında azalma görülmüştür (86-88).

Koolschijn ve arkadaşları (89), beyin yapıları ve davranış bozuklukları arasındaki muhtemel ilişki nedeniyle 8 - 17 yaş arası çocuk ve ergenlerin hipokampus ve amigdala hacimlerini ölçmüşlerdir. Yaş ve veriler dikkate alınmaksızın incelendiğinde içselleştirme davranış bozukluğu saptanan olguların daha düşük hipokampal hacimlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Daha spesifik bir tespit yapıldığında, sol hipokampus hacimleri

daha küçük olan olguların yoksunluk ve anksiyete/depresyon sendromu skorlaması daha yüksek saptanmıştır. Cinsiyetler arasında herhangi anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, amigdala hacimleri ile içselleştirme davranış bozukluğu arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu araştırmaları ile depresyon ve anksiyete açısından risk altında olan bireylerdeki muhtemel hipokampal tutulum kavramına destek sağlamışlardır. Bizim çalışma grubumuzda depresyon öyküsü bulunan 10 hasta mevcuttu. Bununla birlikte, depresyon ile hipokampal skleroz saptanma oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Chen ve arkadaşları (90), depresyon için yüksek risk altında bulunan ergen kızlarda düşük hipokampal hacimlerin saptandığını bildirmişlerdir. De Geus ve arkadaşları da (91), depresyon ve anksiyete riski taşıyan sağlıklı erişkin ikizlerin sol taraf hipokampuslerinin daha küçük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmaların tersine erken dönem ergen olguların yer aldığı bir çalışmada, ergen depresif belirtileri ile hipokampus ve amigda hacimleri arasında bir ilişki bulunamadığı da belirtilmiştir (92).

İlk atak depresyon tanısı alan hastalardaki düşük hipokampus hacminin varlığının tespit edildiği çalışmalarda, bu patolojik değişimin depresyonun bir sonucu olmaktan ziyade hastalık için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (93-95).

Frodl ve arkadaşları (93), 30 adet ilk atak majör depresyon hastası ile 30 adet sağlıklı kontrol grubunu hipokampal gri ve beyaz madde hacimleri arasındaki farklılıklar açısından karşılaştırmışlardır. Majör depresyon tanılı erkek olguların hipokampus hacimlerinin sağlıklı erkek grubuna göre daha küçük olduğunu saptamışlardır. Hem erkek hem kadın hastalarda önemli derecede sol-sağ asimetric değişiklikleri ile sağ ve sol hipokampal beyaz cevher liflerinde belirgin azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Hipokampal ölçümler ile hastalığın başlangıç yaşı, süresi ya da depresyonun şiddeti gibi klinik değişkenler arasında anlamlı bir ilişkili bulunmadığını ve bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Kronmüller ve arkadaşları (94), çalışmalarında ilk atak major depresyon hastaları, tekrarlayan major depresyon hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu hipokampal hacim farklılıkları açısından yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile incelenmiştir. İlk atak majör depresyonu olan erkek hastaların sol taraf hipokampus hacimlerinin kontrol grubundaki erkeklere göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu hastaların hipokampal hacimlerinde belirgin derecede sol-sağ asimetrisi bulunmuştur. Kadın hastalarda hipokampal hacimler arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Sonuçlar, hipokampusun özellikle erkek hastalardaki erken faz majör depresyon patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu hipotezini desteklemektedir. Postmortem hipokampus doku örnekleri ile yapılan çalışmamızda ise hipokampal skleroz saptanan erkek olgular ile depresyon arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MacMaster ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (95), ailesel major depresyon hastalığı (en az bir birinci derece akraba) saptanan pediatrik hastalarda amigdala ve hipokampus boyutlarını incelemiştir. 8 - 21 yaş arası otuz iki (12 erkek ve 20 kadın) ailesel MD hastası ile 35 (13 erkek ve 22 kadın) sağlıklı katılımcının hipokampus ve amigdala hacimleri MRG kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ailesel MDB olan hastaların sol ve sağ hipokampus hacimleri kontrol grubuna göre daha küçük bulunmuştur. Gruplar arasında amigdala hacimleri açısından farklılık izlenmemiş olup demografik ya da klinik değişkenler için de anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Elde ettikleri verilere göre, azalmış hipokampal hacimlerin MDB gelişimi için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda depresyon öyküsü bulunan olguların ailesel verileri elde edilemediği için herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Hipokampus hacimleri ile majör depresif ataklar ve artmış intihar eğilimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmese de rağmen major depresyon hastalarındaki intihar eğilimi ile arasındaki bağlantılar hala belirsizliğini korumaktadır. Eğer hipokampusta izlenebilen patolojik değişimler depresyon hastalarındaki intihar eğilimini gösteren bir belirteç olarak değerlendirilirse, intiharları önleme konusunda yararlı olabilir.

Gos ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (96), hipokampus CA1 bölgesindeki glial patolojiler ve S100B-immünopozitif boyanma arasındaki korelasyonun tespiti için, major depresyon ve bipolar bozukluk tanıları bulunan otopsiler ile nöropsikiyatrik olarak sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Major depresyon ve bipolar bozukluk bulunan hastaların hipokampus CA1 piramidal tabakasındaki S100B-immünopozitif astrositlerin sayısal yoğunluğunda bilateral olarak azalma saptamışlardır. 13 sağlıklı ve 15 otopsi olgusunun yer aldığı araştırmalarında 9 olguda major depresyon, 6 olguda bipolar bozukluk saptanmıştır. Major depresyon olgularının yaş ortalaması  $49,6 \pm 11,0$  olup ölüm nedenlerine göre incelendiğinde 7 olguda intihara bağlı ölüm belirtilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda 23 olguda intihara bağlı ölüm mevcut olup depresyon öyküsü bulunan olgulardan 6'sının (%60) intihar ederek öldüğü tespit edilmiştir. Depresyon öyküsü bulunan olgularda intihar oranı yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, intihara bağlı ölümlerde hipokampal skleroz saptanma oranı anlamlı değildir.

Gos ve arkadaşlarının çalışmasında (96) major depresyondaki intihar oranı doğal nedenlere bağlı ölüm oranı ile karşılaştırıldığında daha yüksektir ancak astrositlerin sayısal yoğunluğundaki azalmanın major depresyon olgularının suisidalitesini gösteren önemli bir faktör olup olmadığı hususunda daha net değerlendirme yapılabilmesi için daha geniş gruplarla yeni çalışmalar yapılmasının uygun olduğu belirtilmiştir. Bizim sonuçlarımız da bu çalışma grubu ile uyumlu olup daha geniş gruplarla yeni çalışmalar yapılmasının uygun olacağı hipotezini desteklemektedir.

Colle ve arkadaşları (97) yaptıkları çalışma ile intihar girişiminde bulunan major depresyon hastalarındaki hipokampus boyutlarını incelemişlerdir. MR görüntüleme zamanı ile intihar girişim zamanını kontrollü olarak ilk defa değerlendirmişlerdir. Araştırmalarında yer alan 63 major depresyon hastasından 24'ünün intihar girişiminde bulunduğu bildirilmiştir. Klinik özellikler ve sosyo-demografik açıdan anlamlı bir farklılık olmasa da, örneklem büyüklüğü nispeten sınırlı olmasına rağmen kadınlarda ve son bir ay içinde intihar girişiminde bulunan olgularda anlamlı farklılıklar görülmüştür. Özellikle akut (<1ay) intihar girişiminde bulunan olguların hipokampus

hacimlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Sonuçlara göre, hipokampus hacminin iyi bir biyobelirteç olarak klinisyenlere major depresyon hastalarının intihar girişimi tahmininde yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir.

Yaptığımız taramaya göre, literatürde zehirlenme ile intihar olgularında hipokampal patolojilerin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamakla birlikte Yasushi ve arkadaşları (98), aşırı dozda ilaç alımı ile intihar girişiminde bulunan bir olgu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın aşırı dozda ilaç alımı ile bağlantılı hipokampal enfarktüsün tanımlandığı ilk olgu sunumu olduğu ifade edilmiştir.

Yasushi ve arkadaşlarının olgu sunumunda (98), 64 yaşındaki japon kadının bilinmeyen dozda herbisit etkili ilaç alarak intihara teşebbüs ettiği bildirilmiştir. şahsın yakın zamanda işini kaybettiği ve depresif şikyetlerinin olduğu fakat antidepresan ilaç kullanmadığı belirtilmiştir. Başvuru sırasında intihar girişimini hatırladığı ancak bir süre sonra intihar girişimini hatırlamayan şahısta ani başlangıçlı hafıza kaybı olduğu, bununla birlikte deliryum, konfüzyon ve şiddetli anksiyete bulguları olduğu tespit edilmiştir. Yaklaşık on gün sonra çekilebilen beyin difüzyon MRG'de sol hipokampal gövdesinin dorsal kısmında küçük bir alanda yüksek yoğunluklu lezyon saptanmıştır. Hipokampal enfarktüs tanısı konan ve yaklaşık 80 gün hastanede yatışı ve takibi olan hastanın taburculuk ncesi MRG takiplerinde hiçbir anormallik bulunamamış ancak yaklaşık 6 ay boyunca başka bir tıbbi merkezde uygulanan rehabilitasyona rağmen hafıza bozukluklarının kalıcı olduğu görülmüştür. Bizim alışma grubumuzda da insektisit zehirlenmesi saptanan iki olgudan bir tanesinde hipokampal skleroz saptanmıştır. HS saptanan olgunun (51 yaş) intihar amacıyla tarım ilacı kullandığı tespit edilmiştir. HS saptanmayan diğer olguda (63 yaş) ise evinde ilaçlama yaptıktan sonra fenalaştığı ve hastanede yatarak tedavi gördüğü dönemde akciğerlerde dem ve kalp yetmezliğinde artış sonucu öldüğü saptanmıştır. Bu sonuçlar intihar amacı ile yüksek doz insektisit alımının hipokampuste histopatolojik değişimlere neden olabileceği hipotezini desteklediğini düşünmekteyiz.

Araştırmacılar (74) hipokampal skleroz için immünohistokimyal yöntemler ile daha ileri çalışmalar yapmışlardır. TAR DNA protein 43 ile hipokampal skleroz pozitif hastalarda %89,9 ve hipokampal skleroz negatif hastalarda %9,7 pozitif boyanma saptanmıştır. Elde ettikleri verilere göre hematoksilen eozin boyama ile net olarak saptanamayan hipokampal skleroz patolojilerinde, hastalığın genellikle iki taraflı olduğunu göstermek için TAR DNA protein 43 ile boyama yapılabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, tüm vakalarda hematoksilen eozin ile boyama yapıldıktan sonra prusya mavisi ile perls metodu kullanılarak demir boyama yapılmıştır. Tüm vakaların %7,3 'ünde pozitif boyanma saptanırken, HS pozitif olguların %21,1'inde demir boyanma saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, hipokampusta demir birikimi saptanan olgular ile skleroz saptanan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

Demir, normal hücrenel fonksiyonu ile DNA ve nörotransmitter sentezi için gerekli esansiyel bir eser elementtir (99). Demir elementinin görev aldığı hücrenel düzeyde meydana gelen sistemik metabolik olayların ve fizyolojik mekanizmaların aydınlatılması, demir eksikliği veya fazlalığında izlenecek tedavi protokollerinin düzenlenmesinde olumlu sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir (100,101).

Yaşam boyu çeşitli gelişim aşamalarında önemli bir rol oynayan bu kofaktör eksikliği ya da fazlalığının potansiyel bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (102). Normal fizyoloji için gerekli olan demir dokularda fazla oranda bulunması halinde hücreler için tehdit oluşturmaktadır (24). Anormal hücre demir içeriği çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Alzheimer hastalığı (103), Parkinson hastalığı (104), Amyotrofik lateral skleroz (105) ve yaşla ilişkili maküler dejenerasyon (106) dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif bozukluklardan muzdarip hastaların beyin sinir dokusunda demir birikimi olduğu bildirilmiş, buna bağlı olarak bu geçiş metalinin belirtilen hastalıkların patogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünölmüştür (31-33).

Demir metabolizmasının insan vücudundaki etkisi üzerine birçok araştırma yapılmışken, infant ve neonatal bebeklerde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (100,101,107-109).



Ani fetal ölümlerde ve oksidatif strese maruz kalmış yenidoğan ölümlerinde beyin sapı ve serebellumda hemosiderin konsantrasyonlarında artış izlenebileceği vurgulanmıştır (108). Türkmen İnanır ve arkadaşlarının otopsi çalışmasında, fetal stres ve prematüre olgularının %75'inde (n: 3) beyin korteks ve beyincik parankiminde hemosiderin birikimleri saptanmıştır. Erken neonatal dönemde (yaşamın ilk birkaç günü) ölen 17 olguda, beyin (n: 12) ve beyincikte (n: 13) prusya mavisi ile pozitif boyanma tespit edilmiştir. Serebral ve serebellar boyanma skorları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Boyama skorları arasındaki korelasyon eksikliğinin kan-beyin bariyerinin olgunlaşma derecesi ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, yaş ve serebral hemosiderin dağılım puanları arasında istatistiksel olarak negatif bir korelasyon saptanmıştır (110). Postmortem hipokampal bölgelerdeki interstisyel alan ve nöronların incelendiği çalışmamızda, 1 yaş altında 5 olgu bulunmakta olup hiçbirinde demir boyanma saptanmamıştır.

Birçok çalışmada hemosiderin birikiminin sıklıkla interstisyel alanlar ve nöronlar içerisinde gözlendiği belirtilmiştir (24,108,110-112). Bebekler ile yapılan başka bir çalışmada, demir birikiminin beyaz cevherdeki oligodendroglial hücrelerde destrüktif değişikliklerin gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (113). Bununla birlikte, Lavezzi ve arkadaşları beyinde hemosiderin birikiminin yansıması olarak ani bebek ölümü sendromu (SIDS) olgularında kan-beyin bariyeri ile ilişkili kapiller endotel hücrelerinde hemosiderin birikimi saptandığını ifade etmişlerdir (108). Yenidoğan dönemindeki immatür kan-beyin bariyeri varlığının, erken neonatal dönemdeki demir eksikliği ya da beyaz cevherdeki oligodendroglial hücrelerde hemosiderin birikiminde temel etyolojik faktör olabileceği iddia edilmiştir (100,108). Bizim çalışmamızda, hipokampal bölgedeki interstisyel alan ve nöronlar incelenmiştir.

Yaşlanma süreci ile birlikte çeşitli beyin yapılarında demir birikiminin görülebileceği ifade edilmektedir. Özellikle yaş ile birlikte bazal ganglionlarda artan demir yükünün stres şiddetini arttırdığı ve endojen oksidatif stres için

yatkınlık oluşturduğu, ayrıca nörodejeneratif süreçlerin gelişiminde önemli bir etken olduğu belirtilmiştir (24).

Araştırmacılar radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanarak yaptıkları bir çalışmada, yaş grupları ve bazal ganglionlardaki hemosiderin birikimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu, özellikle nörodejeneratif süreçler ve yaşla birlikte demir birikimindeki değişikliklerin izlenmesinde radyolojik yöntemlerin değerli olduğunu iddia etmişlerdir (114). Bizim çalışmamızda, olguların %7,3'ünde (n: 8) perls metodu ile hipokampusta demir boyanma izlenmiştir. Olgular demir boyanma açısından yaş gruplarına göre kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, cinsiyet ve demir boyanma arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bartzokis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (115), nörodejeneratif hastalıkları bulunan erkek olgularda bazal ganglionlarda hemosiderin birikimi olduğu bildirilmiş, ayrıca amnezi ile demir birikiminde artış olduğunu ifade edilen Alzheimer hastaları arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Ancak, bizim çalışmamızdaki iki adet Alzheimer olgusunda hipokampal bölgede demir boyanma izlenmemiştir.

Türkmen ve arkadaşlarının (109) yaşları 6 ay ile 6 yıl arasında değişen olgularla yaptıkları bir çalışmada, retiküloendotelyal sistem organlarında travma ile ilişkili olarak hemosiderin birikimi saptanmıştır. Darrow ve arkadaşları (116) subependimal intraventriküler kanama izlenen prematüre bebeklerde makrofajlar ve astroglial hücrelerde saptanan hemosiderin birikimlerinin intraserebral kanama tespitinde marker olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Wu ve arkadaşlarının (117) travmatik intraserebral kanama olguları ile yaptıkları bir çalışmada ise, ferritin gibi ilişkili proteinlerde izlenen değişikliklerin ve bazal ganglionlardaki demir birikiminin 4 haftaya kadar uzayabilen süreçlerde belirgin hale gelebileceği ifade edilmiştir. Travmatik süreçler ve serebral demir birikimi ile ilgili olarak, kanamalardan sonra demir iyonlarının neden olduğu oksidatif stres bulgularının ortaya çıkışı açıklanamamıştır. Bizim çalışmamızda, travmatik ölümler ve travmatik olmayan ölümler arasında demir boyanma ile ilgili

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda 19 adet travmatik ölüm olgusu bulunmakta ve sadece uzun süreli KOAH tanısı olan bir olguda demir boyanma izlenmiştir. Travmatik ölüm olgularımızda demir boyanma oranındaki düşüklüğün travma ile ölüm arasında 48 saatten daha kısa bir süre olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Demir, çinko, magnezyum, lityum ve kalsiyum gibi eser elementlerin depresyon ve anksiyete üzerindeki etkileri gösteren klinik ve prelinik birçok çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda, özellikle depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklarda esansiyel elementlerin rolü ile ilgili değerli bilgiler sağlanmıştır. Esansiyel elementlerin eksikliğinin depresif ve anksiyojenik davranış bozukluklarına neden olduğu, yapılacak takviyelerin de anksiyolitik ve antidepresanların terapötik etkisini arttırabileceği belirtilmiştir (118).

Rao ve arkadaşları (119) deneysel çalışmalarında, demir eksikliği şartlarında hipokampal nöronlarda hipoksiye duyarlı demir-pozitif hücrelerin sayısında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliği yaygın bir hastalık olup erkek ve kadın popülasyonları ile yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bebeklik döneminde şiddetli ve kronik demir eksikliği bulunan 10 yaş ve üstü bir grup çocukta düşük mental ve motor fonksiyon kapasiteleri yanı sıra sosyal sorunları, anksiyete ve depresyon belirtileri olduğu görülmüştür. Demir ile özellikle mental ve motor fonksiyon gelişimi arasında önemli bir ilişki olduğu ancak nedensellik bağı ve altta yatan mekanizmaların anlaşılmasının zor olduğu vurgulanmıştır (120). Başka bir çalışma grubunda, demir ile tedavi edilen anemik anneler ve kontrol grubu hastalarında depresif şikayetlerde azalma olduğu gösterilmiştir (121).

Anormal demir düzeylerinin depresyonu bulunan kişilerde gözlenen benzer ruh ve davranış değişikliklerine neden olabileceği belirtilmiştir (118). Huang ve Lee tarafından yapılan bir çalışmada, majör depresyon tanısı olan ve olmayan kronik hemodiyaliz hastalarında serum albümin ve ferritin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Depresif hastalarda serum albümin seviyelerinde anlamlı bir azalma ve serum ferritin düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir (122).

Yu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (123), psikolojik stresin beyinde demir depozitlerinin oluşmasına neden olduğu ve bu oksidatif stresin süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini azalttığı, glutatyon'un (GSH) indirgenerek antioksidan etkisinin zarar gördüğü kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda, depresyon öyküsü bulunan 10 olgu bulunmakta olup bunlardan 3'ünde (%30) hipokampal bölgede demir boyanma izlenmiştir. Depresyon öyküsü bulunan olguların demir boyanma oranlarında anlamlı bir artış saptanmıştır. Çalışmamız ile hipokampal bölgedeki demir birikiminin depresyonun bir göstergesi olabileceği desteklenmektedir.

Depresyonun patofizyolojisinde çinko katılımının olduğunu gösteren bulgular da mevcuttur. Çinko GPR39 reseptörlerinin doğal agonisttir (124). GPR39, grelin reseptör ailesine ait olup yaygın olarak merkezi sinir sisteminde eksprese olmaktadır (125). İntihar kurbanlarının hipokampus ve frontal kortekslerinde GPR39 reseptörünün down regülasyonu saptanmıştır (126). Bizim çalışma grubumuzda, depresyon tanılı intihar olgularında hipokampal bölgede saptanan demir boyanma anlamlı değildir.

Klinik veriler magnezyum eksikliği saptanan hastaların duygu-durum bozuklukları ve çeşitli sağlık sorunlarına daha yatkın olduklarını göstermektedir. İntihar eğilimli majör depresyonun magnezyum eksikliğinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak, klinik araştırmalarda düşük serum magnezyum seviyeleri ile majör depresyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup depresyon tedavisinde magnezyum kullanılmıştır (127). Ayrıca, intihar eğilimleri olan depresif hastaların beyin omurilik sıvılarındaki magnezyum düzeylerinin de daha düşük olduğu belirtilmiştir (128).

Çalışmamızda tespit edilen hipokampal skleroz oranları literatürde bulunan diğer otopsi çalışmaları ile benzerdir. Hipokampal skleroz saptanan olguların daha yaşlı olduğu görülmekle birlikte yaşlanma ile skleroz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasının çalışma grubumuzun yaş aralığının geniş olması ve ileri yaş olgu sayısının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Literatürde daha çok ileri yaş grupları ile otopsi çalışmaları yapıldığı görülmekte olup çalışmamızda literatürden farklı olarak daha genç olgularda hipokampal skleroz saptanması hipokampal skleroz için genç ve erişkin gruplarda yeni çalışmalar yapılmasının literatüre katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca adli olaylara bağlı ölümlerin yer aldığı bu çalışmada, ölüm nedenleri ve nörodejeneratif hastalıklar ile hipokampüste skleroz ve demir boyanma arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Nörodejeneratif hastalıklar ile hipokampüste izlenen histopatolojik değişimlerin değerlendirilmesi için yeterli sayıda olgu elde edilememesi çalışmamızın geliştirilmesi gereken yönlerinden biridir.

Çalışmamız ile depresyon öyküsü bulunan olgularda anlamlı olarak yüksek bulunan hipokampal demir birikimi literatür ile uyumludur. Ayrıca bu çalışma, tıbbi verileri ve klinik takibi yeterli intihar eğilimli major depresyonu bulunan daha geniş olgu grupları ile yapılacak yeni araştırmalarda tespit edilecek hipokampal patolojilerin adli tıp ve otopsiler için yol gösterici önemli bir yardımcı kaynak olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, hipokampal skleroz ve demir birikiminin ölüm nedenleri, yaşlanma, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olup olmadığının tespiti için daha geniş olgu serileri ve daha kapsamlı faktörlerin sorgulanması ile yapılacak yeni çalışmaların faydalı olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Barker WW, Luis CA, Kashuba A et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:203-12.
2. Jellinger K. Pure hippocampal sclerosis: a rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;55:739-40.
3. Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1990;535:195-204.
4. Houser CR, Swartz BE, Walsh GO, Delgado-Escueta AV. Granule cell disorganization in the dentate gyrus: possible alterations of neuronal migration in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;9:41-8.
5. de Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ, Spencer DD. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1989;495:387-95.
6. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321-30.
7. Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991;42:351-63.
8. Sloviter RS. Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the 'dormant basket cell' hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 1991;1:41-66.
9. Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Leite JP. Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. *J Neurosci* 1995;15:3990-4004.
10. Zarow C, Vinters HV, Ellis WG et al. Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Ann Neurol* 2005;57:896-903.
11. Chui H. Neuropathology lessons in vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:45-52.
12. Olney JW, Collins RC, Sloviter RS. Excitotoxic mechanisms of epileptic brain damage. *Adv Neurol* 1986;44:857-77.
13. Ala TA, Beh GO, Frey WH. 2nd Pure hippocampal sclerosis: a rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:843-8.
14. Leverenz JB, Agustin CM, Tsuang D et al. Clinical and neuropathological characteristics of hippocampal sclerosis: a community-based study. *Arch Neurol* 2002;59:1099-106.

15. Honavar M, Meldrum BS. Epilepsy. In: Graham DI, Lantos PI (eds). Greenfield's neuropathology. 6th edition. London: Arnold; 1997. 931-71.
16. Zarow C, Sitzer T, Chui H. Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:363-70.
17. Zarow C, Wang L, Weiner MW, Csernansky JG. Hippocampal sclerosis can be distinguished from Alzheimer disease on MRI. *Int J Alzheimers Dis* 2011;483972.
18. Panegyres PK. The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory. *Q J Med* 2004;97:555-67.
19. West MJ, Kawas CH, Stewart WF, Rudow GL, Troncoso JC. Hippocampal neurons in pre-clinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004;25:1205-12.
20. Miller DB, O'Callaghan JP. Effects of aging and stress on hippocampal structure and function. *Metabolism* 2003;52:17-21.
21. Stahl SM (eds). Antipsikotik ilaçlar. İ Tayfun Uzbay, çeviri editörü. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2012. 338-9.
22. Fraga CG. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol Aspects Med* 2005;26:235- 44.
23. Zheng W, Monnot AD. Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2012;133:177-88.
24. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:863-73.
25. Moos T, Morgan EH. The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: review. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:14-26.
26. Qian ZM, Ke Y. Brain iron metabolism: neurobiology and neurochemistry. *Prog Neurobiol* 2007;83:149-73.
27. MacKenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:997-1030.
28. Rivera-Mancia S, Perez-Neri I, Rios C, Tristan-Lopez L, Rivera-Espinosa L, Montes S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. *Chem Biol Interact* 2010;186:184-99.
29. András E, Igaz S, Szoboszlai N, Farkas É, Ajtony Z. Several methods to determine heavy metals in the human brain. *Spectrochim Acta B* 1999;54:819-25.
30. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* 2010;345:91-104.

31. Sayre LM, Perry G, Harris PL, Liu Y, Schubert KA, Smith MA. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals. *J Neurochem* 2000;74:270-9.
32. Gotz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2004;1012:193-208.
33. Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *J Neural Transm* 2011;118:301-14.
34. Barr ML, Klernam JA (eds). *The Human Nervous System*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp; 1988. 266-9.
35. Afifi AK, Bergman RA (eds). *Functional Neuroanatomy Text and Atlas*. 2th Edition. 2005.
36. Aktan ZA. Limbik Sistem. *Sendrom* 1997;9:65-9.
37. Sadler TW (eds). *Langman's Medical Embryology*. 6th Edition. Baltimore: Williams & Wilkins Press; 1990. 356.
38. Collins P (eds). *Embryology and Development*. In: Williams PL, editor. *Gray's Anatomy*. 38th Edition. London: Churchill Livingstone; 1995. 249.
39. Moore KL, Persaud TVN (eds). *The Developing Human*. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. 477.
40. Arıncı K, Elhan A (editörler). *Anatomi 2*. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 1995. 338-408.
41. Waxman SG (eds). *Physiology of specialized cortical regions*. in: *Correlative neuroanatomy*. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, New York; 2002. 145-7.
42. Rhoton AL. *Microanatomy of Brain: Supratentorial cranial space and Posterior cranial fossa*. *Neurosurgery* 2002;1:375-410.
43. Carpenter MB, Sutin J (eds). *Human Neuroanatomy*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Press; 1983. 237.
44. Nolte J (eds). *The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy*. 2nd ed. Toronto: C.V. Mosby Company; 1988.
45. Guyton AC, Hall JE (eds). *Tıbbi Fizyoloji*. 9. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1996. 752-3.
46. Lokkegaard A, Nyengaard JR, West MJ. Stereological estimates of number and length of capillaries in subdivisions of the human. *Hippocampus* 2001;11:726-40.
47. Barry M, Bannister LH, Standring SM (eds). *Nervous System*. In: Williams PL, editor. *Gray's Anatomy*. 38th edition. London: Churchill Livingstone; 1995. 1121-5.
48. Mayer A (ed). *Historical Aspects of Cerebral Anatomy*. 2nd edition. London: Oxford University Press; 1971. 230.
49. Brodal H (ed). *Neurological Anatomy*. 3th edition. Oxford: Oxford University Press; 1981.
50. Raisman G, Covan WM, Powell TPS. The extrinsic afferent, commissural and association of the hippocampus. *Brain* 1965;88:963-6.



51. Colonnier M (ed). The Structural Design of the Neocortex. In: Eccles JC, The Brain and Conscious Experience. Berlin: Springer Verlag; 1966.
52. Guyton AC, Hall JE (eds). Tıbbi Fizyoloji. 9. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1996. 757-8.
53. Wieraszko A, Ball GF. Long-term potentiation in the avian hippocampus does not require activation of the n-methyl-d-aspartate (nmda) receptor. *Synapse* 1993;13:173-8.
54. Cizkova D, Vonicky I, Gottlieb M, Marsala J. Ischemic damage in the hippocampus: a silver impregnation and immunocytochemical study in the rat. *Archives Italiennes de Biologie* 1996;134:279-90.
55. Bliss T, Lomo T. Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant pathways. *J Physiol* 1973;232:331-56.
56. Szekely AD, Krebs JR. Efferent connectivity of the hippocampal formation of the zebra finch (*Taenopygia guttata*): an anterograde pathway tracing study using phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J Comp Neurology* 1996;368:198-214.
57. Gaarskjaer FB. The hippocampal mossy fiber system of the rat studied with retrograde tracing techniques. correlation between topographic organisation and neurogenetic gradients. *J Comp Neurology* 1981;203:717-35.
58. Witter MP, Van Hoesen GW, Amaral DG. Topographical organisation of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci* 1989; 9:216-28.
59. Noback CR, Demarest RJ (eds). The Nervous System. 3th edition. New York: Mc Graw-Hill Book Comp; 1986. 265-266.
60. Steward O, Scoville SA. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *J Comp Neurology* 1976;169:347-70.
61. Cooper LN (ed). Distributed Memory in The Central Nervous System: Possible Test of Assumptions in Visual Cortex. In: Schmitt FO, Worden FG, Adelmar G, Dennis SG, editors. The Organisation of The Cerebral Cortex. 2nd ed. Cambridge: MIT Press; 1981. 479-503.
62. Kandel ER (ed). Cellular Insights into Behavior and Learning. In: The Harvey Lectures. Volume 73. New York: Academic Press Inc. 1979. 19-92.
63. O'Keefe J, Coway DH. Hippocampal place units in the freely moving rat. in: why they fire where they fire? *Exp Brain Res* 1978;31: 573-90.
64. Green JD (ed). The Hippocampus. In: Field J. editor. Handbook of Physiology. 1st edition (vol 2). Washington: American Physiological Society. 1960. 1373-89.
65. Taner D (ed). Fonksiyonel Nöroanatomi. 2. Baskı. Ankara: METU Press; 1999. 231.
66. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). Principles of Neural Science. 4th edition. New York: Mc Graw-Hill Comp. 2000. 1233.
67. Green JD, Shimamota T. Hippocampal seizures and their propagation. *Arch Neurol Psychiatry* 1953;70:687-702.

68. Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? *An Acad Bras Cienc* 2009;81:345-65.
69. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RS, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods* 2008;172:143-57.
70. Löscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2002;50:105-23.
71. Amaral DG, Insausti R (eds). Hippocampal Formation. In: Paxinos G, editor. *The Human Nervous System*. 2nd Edition. California: Academic Press Inc; 1990.
72. Burt Alvin M (ed). *Textbook of Neuroanatomy*. An HBJ International Edition. 1993. 479.
73. Wyler AR, Hermann BP, Somers G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995;37:982-91.
74. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain* 2011;134:1506-18.
75. Zarow C, Vinters HV, Ellis WG et al. Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Ann Neurol* 2005;57:896-903.
76. Zarow C, Weiner MW, Ellis WG, Chui HC. Prevalence, laterality, and comorbidity of hippocampal sclerosis in an autopsy sample. *Brain Behav* 2012;2:435-42.
77. Amador-Ortiz C, Ahmed Z, Zehr C, Dickson DW. Hippocampal sclerosis dementia differs from hippocampal sclerosis in frontal lobe degeneration. *Acta Neuropathol* 2007;113:245-52.
78. Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:709-17.
79. Hatanpaa KJ, Raisanen JM, Herndon E et al. Hippocampal sclerosis in dementia, epilepsy, and ischemic injury: differential vulnerability of hippocampal subfields. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73:136-42.
80. Haroutunian V, Schnaider-Beeri M, Schmeidler J et al. Role of the neuropathology of Alzheimer disease in dementia in the oldest-old. *Arch Neurol* 2008;65:1211-7.
81. Crystal HA, Dickson D, Davies P, Masur D, Grober E, Lipton RB. The relative frequency of "dementia of unknown etiology" increases with age and is nearly 50% in nonagenarians. *Arch Neurol* 2000;57:713-9.

82. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, et al. Neuropathological Correlates of Dementia in Over-80-Year-Old Brain Donors from the Population-Based Cambridge City over-75s Cohort (CC75C) Study. *J Alzheimers Dis* 2009;18:645-58.
83. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009;360:2302-7.
84. Femenia T, Gomez-Galan M, Lindskog M, Magara S. Dysfunctional hippocampal activity affects emotion and cognition in mood disorders. *Brain Research* 2012;1476:58-70.
85. Small SA, Schobel SA, Buxton RB, Witter MP, Barnes CA. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2011;12:585-601.
86. Muller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, Hoogendijk WJ, Holsboer F, Swaab DF. Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *European Journal of Neuroscience* 2001;14:1603-12.
87. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & Neurological Disorders- Drug Targets* 2007;6:219-33.
88. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia Research* 2004;67:269-75.
89. Koolschijn PC, van IJendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Crone EA. Hippocampal volume and internalizing behavior problems in adolescence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:622-8.
90. Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:270-6.
91. de Geus EJ, van't Ent D, Wolfensberger SP et al. Intrapair differences in hippocampal volume in monozygotic twins discordant for the risk for anxiety and depression. *Biol Psychiatry* 2007;61:1062-71.
92. Yap MB, Whittle S, Yucel M et al. Interaction of parenting experiences and brain structure in the prediction of depressive symptoms in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1377-85.
93. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1112-8.
94. Kronmüller KT, Schröder J, Köhler S et al. Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res* 2009;174:62-6.
95. MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR et al. Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:385-90.

96. Gos T, Schroeter ML, Lessel W et al. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: a postmortem study. *J Psychiatr Res* 2013;47:1694-9.
97. Colle R, Chupin M, Cury C et al. Depressed suicide attempters have smaller hippocampus than depressed patients without suicide attempts. *Journal of Psychiatric Research* 2015;61:13-8.
98. Nishiyori Y, Nishida M, Shioda K, Suda S, Kato S. Unilateral hippocampal infarction associated with an attempted suicide: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014;8:219.
99. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis* 2012;46:1-18.
100. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics* 2009;123:1208-16.
101. Moos T. Brain iron homeostasis. *Dan Med Bull* 2002;49:279-301.
102. Georgieff MK. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus. *Biochem Soc Trans* 2008;36:1267-71.
103. Collingwood J, Dobson J. Mapping and characterization of iron compounds in Alzheimer's tissue. *J Alzheimers Dis* 2006;10:215-22.
104. Miwa H, Okawa M, Kajimoto Y, Kondo T. Transcranial sonography of the substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2007;254:15-20.
105. Carri MT, Ferri A, Cozzolino M, Calabrese L, Rotilio G. Neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: the role of oxidativestress and altered homeostasis of metals. *Brain Res Bull* 2003;61:365-74.
106. Wong RW, Richa DC, Hahn P, Green WR, Dunaief JL. Iron toxicity as a potential factor in AMD. *Retina* 2007;27:997-1003.
107. Lipiński P, Styś A, Starzyński RR. Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:23-38.
108. Lavezzi AM, Mohorovic L, Alfonsi G, Corna MF, Maturri L. Brain iron accumulation in unexplained fetal and infant death victims with smoker mothers - the possible involvement of maternal methemoglobinemia. *BMC Pediatr* 2011;11:62.
109. Türkmen N, Eren B, Fedakar R, Akgöz S. The significance of hemosiderin deposition in the lungs and organs of the mononucleated macrophage resorption system in infants and children. *J Korean Med Sci* 2008;23:1020-6.
110. Türkmen İnanır N, Eren F, Akgöz S et al. The importance of hemosiderin deposition in the infant brain: an autopsy study. *Hippokratia* 2015;19:164-71.

111. Rouault TA, Zhang DL, Jeong SY. Brain iron homeostasis, the choroid plexus, and localization of iron transport proteins. *Metab Brain Dis* 2009;24:673-84.
112. Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005;43:286-96.
113. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:153-61.
114. Aquino D, Bizzi A, Grisoli M et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology* 2009;252:165-72.
115. Bartzokis G, Lu PH, Tingus K et al. Gender and iron genes may modify associations between brain iron and memory in healthy aging. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:1375-84.
116. Darrow VC, Alvord EC Jr, Mack LA, Hodson WA. Histologic evolution of the reactions to hemorrhage in the premature human infant's brain. A combined ultrasound and autopsy study and a comparison with the reaction in adults. *Am J Pathol* 1988;130:44-58.
117. Wu J, Hua Y, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT, Xi G. Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34:2964-9.
118. Młyniec K, Davies CL, de Agüero Sánchez IG, Pytka K, Budziszewska B, Nowak G. Essential elements in depression and anxiety. Part I. *Pharmacol Rep.* 2014;66:534-44.
119. Rao R, de Ungria M, Sullivan D et al. Perinatal brain iron deficiency increases the vulnerability of rat hippocampus to hypoxicischemic insult. *J Nutr* 1999;129:199-206.
120. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:51.
121. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr* 2005;135:267-72.
122. Huang T-L, Lee C-T. Low serum albumin and high ferritin levels in chronic hemodialysis patients with major depression. *Psychiatry Res* 2007;152:277-80.
123. Yu S, Feng Y, Shen Z, Li M. Diet supplementation with iron augments brain oxidative stress status in a rat model of psychological stress. *Nutrition* 2011;27:1048-52.
124. Holst B, Egerod KL, Schild E et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007;148:13-20.
125. Depoortere I. GI functions of GPR39: novel biology. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:647-52.

126. Młyniec K, Doboszevska U, Szewczyk B et al. The involvement of the GPR39-Zn sensing receptor in the pathophysiology of depression. Studies in rodent models and suicide victims. *Neuropharmacology* 2014;79:290-7.
127. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 2006;67:362-70.
128. Eby GA, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses* 2010;74:649-60.



## EKLER

**EK-1a:** Etik Kurul Kararı 1. sayfası.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	<b>Adli Otopilerde Hipokampus Doku Örneklerinde Skleroz ve Demir Birikiminin Değerlendirilmesi</b>			
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	<b>ETİK KURULUN ADI</b>	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	<b>AÇIK ADRESİ:</b>	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat. I Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa		
	<b>TELEFON</b>	0.224. 295 00 20		
	<b>FAKS</b>	0.224. 295 00 29		
	<b>E-POSTA</b>	uukaek@uludag.edu.tr		
<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI</b>	Prof.Dr.Dilek Durak		
	<b>SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ</b>	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp		
	<b>YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI</b>	1-Doç.Dr.Bülent Eren 2-Dr.Mustafa Numan Ural		
	<b>YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ</b>	1-Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi 2-Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp		
	<b>DESTEKLEYİCİ</b>	UÜBAP'a başvurulacaktır.		
	<b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>	Kesitsel çalışma		
	<b>ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI</b>	Uzmanlık tez çalışması		
	<b>ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ</b>	05.03.2015 / 1 yıl		
	<b>DOSYA/ SAYISI</b>	20		
	<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	<b>TEK MERKEZ</b> <input checked="" type="checkbox"/>	<b>ÇOK MERKEZLİ</b> <input type="checkbox"/>	<b>ULUSAL</b> <input checked="" type="checkbox"/>
<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Dili</b>	
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	02.02.2015	Türkçe	
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Açıklama</b>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih:02.02.2015		
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih:02.02.2015		
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 02.02.2015		
	SONUÇ ÖZET RAPORU	<input type="checkbox"/>		
<b>DİĞER:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Araştırma ilk başvuru ön yazısı (02.02.2015), sorumlu araştırmacı ögeçmişisi, araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür.			



Ek-1b: Etik Kurul Kararı 2. sayfası.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Adli Otopilerde Hipokampüs Doku Örneklerinde Skleroz ve Demir Birikiminin Değerlendirilmesi				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2015-3/22		Tarih : 10 Şubat 2015			
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak tekrar değerlendirildi.					
	1-Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna, 2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine. 3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine oybirliği ile karar verildi.					
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI		Prof.Dr.Mine Sibel GÜRÜN				
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile İlişki	Katılım*	İmza
Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN Başkan	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan Yardımcısı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Needet KARLI Üye	Nöroloji	U.Ü.T.F. Nöroloji AD.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ehif BAŞAĞAN MOĞOL Üye	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehmet CANSEV Üye	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji AD.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Alpistan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Gorevli
Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Tuna GÜLTEN Üye	Tıbbi Genetik	U.Ü.T.F. Tıbbi Genetik AD.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	İzinli
Yrd.Doç.Dr.Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü. Hukuk Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Engin SAĞDILEK Raportör	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Sezer ERER Üye	Tıp Tarihi ve Etik	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Üz.Dr.Serhat YALÇINKAYA Üye	Göğüs Cerrahisi	Bursa Yüksek İhtisas EAH Göğüs Cerrahisi Kliniği	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Üz.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Ecz.Zeynep Gözde SÖZER Üye	Eczacı	UU SUAM	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Ahmet GÖREN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbet Meslek	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
* Toplantıda Bulunma						



## TEŞEKKÜR

Mesleki becerilerimi kazanmamda katkısı olan, tecrübelerini ve bilgisini bizimle paylaşan saygıdeğer tez danışmanım, hocam Prof. Dr. Dilek DURAK'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca sadece gönül verdiğim Anabilim Dalımızda değil akademik camiada da saygın bir hoca olduğunu hissettiğim, bilgisiyle, çalışkanlığıyla, mesleğine duyduğu aşkla beni her zaman şevklendiren, her daim örnek alabileceğim hocam Prof. Dr. Recep FEDAKAR'a,

İnsanlığı ve fedakarlığı ile uzmanlık sürecimizi keyifli hale getiren, tezimin düşünce aşamasında desteklerini esirgemeyen, fikirleri ve bilgileriyle desteğini her zaman yanımda hissettiğim hocam, meslek büyüğüm Prof. Dr. Nursel TÜRKMEN İNANIR'a,

Beraber çalışma fırsatı bulamasam da babacanlığı ve samimiyetiyle ben de iz bırakan Anabilim Dalımızın kurucusu, Emekli Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Atınç ÇOLTU'ya,

Mesleki hayatı boyunca edindiği bilgi ve tecrübelerini benimle cömertçe paylaşan, asistanlık eğitimim boyunca iyi bir uzman olmanın gereklerini zihinlerimize işleyen, bilgisinden faydalanabildiğim, insanlığını ve kişiliğiyle örnek bir insan olan, sevgili abim, Sayın Uzm. Dr. Okan AKAN'a,

Akademik çalışmalarındaki maddi ve manevi katkısını asla unutamayacağım ve bu konuda her zaman yanımda hissettiğim, sevgili abim, Sayın Doç. Dr. Bülent EREN ve eşi Uzm. Dr. Filiz EREN'e,

Anabilim Dalında beraber çalışmış olduğum arkadaşlarımdan daima katkılarını gördüğüm Yrd. Dr. Selçuk ÇETİN, Uzm. Dr. Ertuğrul GÖK, Uzm. Dr. Murat Serdar GÜRSES, Dr. Eser BAYRAKTAR, Dr. Gökay ÇETİNKAYA, Dr. Merve KOCAMAN, Dr. Furkan TEMEL, Dr. Taner AYDOĞDU ve Anabilim Dalımızın değerli personeline,

Başta Erol DUYAR ve Ferhat FEDAI olmak üzere tezimin yürütülmesinde önemli katkıları bulunan Bursa Adli Tıp Grup Başkanlığı'nda görevli morg ve patoloji departmanı personeline,

Bursa Adli Tıp Grup Başkanlığı'nda çalışan bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Evren ŞAHİN, Uzm. Dr. N. Esra SAKA, Uzm. Dr. Okan YILDIZ, Uzm. Dr. Ersin ANNAK ve değerli personeline,

Yaşam boyu desteklerini arkamda hissedeceğim, uzun süren eğitim hayatım boyunca her türlü zahmet ve zorlukta bana destek olan, başta Annem ve Babam olmak üzere canım Aileme,

Hayat yolculuğunda iyi bir yol arkadaşı, evimin huzuru, gönlümün sultanı olan sevgili eşim Esra'ya ve çekirdek aile kontenjanını tamamlayan, evimizin neşesi, şirin ve tatlı oğlum Orhan'a teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Ankara'da doğdum. Eğitim hayatıma İzmir Ertuğrul Gazi İlkokulu'nda başladım. İlk 3 seneyi İzmir'de geçirip 4. sınıfa Çankırı'da devam ettikten sonra İstanbul'da Büyükşehir İlkokulu'nda 5. sınıfı bitirdim. Ortaokulu 1995-1999 yılları arasında İstanbul Beylikdüzü Büyükşehir Hüseyin Yıldız Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Lise eğitimime 1999-2001 yılları arasında Burdur Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi'nde başladıktan sonra 2002 yılında Özel İstanbul Beykent Anadolu Lisesi'nde burslu olarak tamamladım.

Tıp eğitimimi 2002-2009 yılları arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım ve 2011 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladıktan kısa bir süre sonra istifa ettim. 20.07.2012 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda yeniden uzmanlık eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaktayım.