



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALZHEİMER TİPİ SENİL DEMANS HASTALARINDA RETİNA SİNİR LİFİ
KATMANINDAKİ DEJENERASYONUN SAPTANMASINDA OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİSİNİN KULLANIMI

Dr. Ceren POROY

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2015



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALZHEİMER TİPİ SENİL DEMANS HASTALARINDA RETİNA SİNİR LİFİ
KATMANINDAKİ DEJENERASYONUN SAPTANMASINDA OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİSİNİN KULLANIMI

Dr. Ceren POROY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet Âli YÜCEL

Bursa-2015

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Demans ve Sınıflaması.....	1
Alzheimer Hastalığı.....	1
Alzheimer Hastalığı ve Görsel Sistem.....	8
Alzheimer Hastalığında Görme Yolları ve Görme Korteksindeki Patolojik Değişiklikler.....	18
Alzheimer Hastalığında Retinal Histopatolojik Değişiklikler.....	19
Retinal in vivo Değişiklikler.....	21
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	32
Tartışma ve Sonuç.....	39
Kaynaklar.....	52
Kısaltmalar.....	61
Teşekkür.....	63
Özgeçmiş.....	64

ÖZET

Önceleri Alzheimer hastalığındaki görme fonksiyon bozuklukları kortikal alanlardaki hasarla ilişkilendirilmişken, günümüzde retinal dejenerasyonun da etkili olduğu kabul görmüştür. Biz çalışmamızda optik koherens tomografisi (OCT) ile yapılmış peripapiller retina sinir lifi tabakası (pRSLT) kalınlığı, makula kalınlığı ve makula hacmi ölçümleri ile hafif-orta evre Alzheimer hastalarında retinal dejenerasyonun olup olmadığını göstermeyi hedefledik.

Aralık 2011– Mayıs 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde muayene edilmiş 21 Alzheimer tipi demans hastasının 35 gözüyle benzer yaş grubundaki kognitif bozukluğu olmayan 56 hastanın 100 gözünün Stratus OCT ile yapılmış olan pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve hacmi ölçümleri karşılaştırıldı.

Alzheimer grubunda ortalama ve superior kadran pRSLT kalınlığı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi (sırasıyla $p=0,017$ ve $p=0,004$). Diğer kadrarlarda iki grupta anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Makula kalınlığı ve hacmi haritasında Alzheimer grubunda fovea kalınlığı ve hacmi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kalın saptandı (her ikisi için de $p=0,008$). İç halkada inferior kadranda makula kalınlığı ve hacmi Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince saptandı (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,004$), diğer kadrarlarda iki grupta anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Dış halkada makula kalınlığı ve hacminde Alzheimer ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda saptanan pRSLT kalınlığı ile ilgili bulgular genelde literatürle uyumluluk gösterirken, makula kalınlığı ve hacim ölçümleri kısmen farklılık göstermiştir.

OCT; pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve hacmi ölçümleri ile Alzheimer hastalığındaki retinal dejenerasyon hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle Alzheimer hastalığında tanıyı kuvvetlendirmek için ve erken tanıda yardımcı metod olarak OCT'nin kullanılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, optik koherens tomografisi, retina sinir lifi tabakası

SUMMARY

Use of Optical Coherence Tomography in Detecting Retinal Nerve Fiber Layer Degeneration in Alzheimer Type Senil Dementia

The deterioration in visual functions of Alzheimer's disease (AD) patients was attributed to nerve degeneration in visual cortex in previous researches. But today there is an increasing evidence of retinal degeneration effecting visual functions as well. The purpose of this study was to state retinal degeneration in mild and moderate AD using measurements of peripapillary retinal nerve fiber thickness (pRNFLT), macular thickness (MT) and macular volume (MV) with optical coherence tomography (OCT).

Thirty five eyes of 21 AD patients and 100 eyes of 56 similar aged cognitively healthy controls who underwent ophthalmologic and OCT examination at University of Uludağ, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology between December 2011- May 2015 were inrolled in this study. Stratus OCT was used to asses pRNFLT, MT and MV in both AD patients and controls.

There was a significant decrease in average and superior quadrant pRNFLT in AD patients compared to the control group (respectively $p=0,017$ and $p=0,004$). No significant difference was found between groups in other peripapillary quadrants ($p>0,05$). Foveal thickness and volume were significantly increased in AD patients comparision with controls (for both $p=0,008$). Macular thickness and MV of inferior inner quadrant were significantly decreased in AD patients compared with controls (respectively $p=0,003$ and $p=0,004$). Macular thickness and MV results of the other inner quadrants and all outer quadrants were statistically nonsignificant in both group ($p>0,005$). Our pRNFLT results are generally in accordance with previous reports, but our increased foveal thickness and volume results partially differ from other researches.

Peripapillary RNFLT, MT and MV measurements of OCT indicates retinal degeneration in AD patients. Thus it can be recommended to use OCT for strengthening the diagnosis of AD. Furthermore OCT can be a usefull marker for early diagnosis in AD.

Key Words: Alzheimer's disease, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer.

GİRİŞ

1. Demans ve Sınıflandırması

Demans erişkin merkezi sinir sisteminin edinsel hasarı sonucu bilinç bulanıklığı olmaksızın, birden fazla kognitif fonksiyonun bozulması (bellek, dikkat, dil, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevler, praksi ve gnozi) ve buna bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesiyle seyreden, kalıcı ve sıklıkla ilerleyici bir klinik tablodur (1). Demans kelimesi Latince mens (akıl) kelimesinden türemiştir ve Latince aklın yitilmesi (demens) anlamına gelmektedir (2).

Demans bir hastalık değil, bir sendromdur. Demans sendromunun nedeni olan birçok hastalık mevcuttur. Bunlar primer (dejeneratif) ve sekonder (nondejeneratif) nedenler olarak ikiye ayrılır (2-4) (Tablo-1). Demans sendromunun en sık nedenini özellikle 65 yaş üzerindeki popülasyonda Alzheimer hastalığı (AH) oluşturmaktadır (2). Vasküler demans, AH'yi takip etmektedir (2).

2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, başta bellek olmak üzere kognitif fonksiyonların etkilendiği ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır.

2.1. Tarihçe

Alzheimer hastalığı, ilk kez 1907'de Alman nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (5). Garip davranışları ve kısa süreli hafıza defektleri olan 51 yaşındaki Auguste D.'nin beyнинin postmortem incelenmesinde Dr. Alzheimer tarafından nörofibriler yumaklar (NFY) ve amiloid plaklar bulunmuştur (5).

Tablo-1: Demansın etyolojik sınıflandırması

DEJENERATİF (PRİMER)	NONDEJENERATİF (SEKONDER)
Kortikal demanslar <ul style="list-style-type: none">• Alzheimer hastalığı	Vasküler demanslar <ul style="list-style-type: none">• Multi infarkt demans• Laküner durum• Binswanger hastalığı• CADASIL
Subkortikal demanslar <ul style="list-style-type: none">• Parkinson hastalığı• Progresif supranükleer palsi• Striatonigral dejenerasyon• Spinocerebellar dejenerasyon• Huntington hastalığı• Wilson hastalığı• Progresif subkortikal gliozis• İdyopatik bazal ganglion kalsifikasyonu	İnfeksiyöz demanslar <ul style="list-style-type: none">• HIV demansı• Whipple hastalığı• Nörosifiliz• Herpes simpleks ensefaliti• Creutzfeld Jacob Sendromu (CJS) ve diğer prion hastalıkları
Karışık (kortikal- subkortikal) demanslar <ul style="list-style-type: none">• Lewy cisimcikli demans• Fronto-temporal demans• Kortikobazal ganglionik dejenerasyon• Lökodistrofiler	Toksik/metabolik bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• Eksiklik durumları (B12, niasin vs.)• Endokrinopatiler (Hipotiroidi)• Kronik alkol-ilaç kullanımı• Kronik karaciğer hastalığı
	Posttravmatik ensefalopati
	Otoimmün-inflammatuar hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Multipl skleroz• Behçet hastalığı• Sarkoidoz• Sistemik vaskülitler
	Normal basınçlı hidrosefali
	Kafa içi yer kaplayan durumlar

2.2. Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığının prevalansı 65 yaş üzerinde yaklaşık %6-10, 85 yaş üzerinde yaklaşık %30-47'dir (5,6). Hastalığın görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artar (5,6). Türkiye'de gerçekleştirilen tek prevalans çalışmasında İstanbul - Kadıköy'de 70 yaş üzeri nüfusta demans prevalansı %20, muhtemel AH prevalansı %11 olarak saptanmıştır ve bu değerlerin Batı ülkelerindeki değerlere yakın olduğu belirtilmiştir (8). Bu çalışmadan elde edilen verilere göre Türkiye'de yaklaşık 250-300 bin Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir (7).

Tüm dünyada 2000 yılında 420 milyon olan 65 yaş üzeri nüfusun 2030 yılında 1 milyara ulaşması, yaşlı nüfusun genel nüfusa oranının ise %7'den %12'ye çıkması beklenmektedir (8,9). Ortalama yaşam süresinin dolayısıyla yaşlı nüfusun artmasıyla demans ve AH'nin önümüzdeki yıllarda daha da önemli bir sağlık sorunu haline geleceği öngörülmektedir. 2010 yılında yaklaşık 35,6 milyon demans hastası mevcutken, bu rakamın her 20 yılda ikiye katlanarak 2030'da yaklaşık 65,7milyona, 2050 yılında ise 115,4 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (10). Bu artışın büyük kısmını ise düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan demans hasta sayısındaki artışın oluşturması beklenmektedir (10).

2.3. Klinik Seyir

Alzheimer hastalığında dejeneratif süreç ilk olarak hipokampus ve entorinal korteksi etkiler (11). Beynin bu bölgeleri bellek işlevinin alt yapısını oluşturdukları için de ilk bozulan işlev bellek olur (11). Daha sonra, hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon ön ve arka asosiasyon kortekslerine doğru yayılır (11). Arka asosiasyon korteksi, yani temporo-parietal korteks, karmaşık görsel-uzaysal becerilere, ön prefrontal asosiasyon korteksi de karmaşık dikkate ve yönetici işlevlere aracılık ettiği için, hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu becerilerde ve işlevlerde giderek artan bozulmalarla karşılaşılır (11).

Alzheimer hastalığı klinik olarak 6 ana döneme ayrılır (12,13):

1. Preseptomatik dönem
2. Preklinik dönem
3. Erken "şüpheli" AH

4. Hafif AH
5. Orta dönem AH
6. Ağır (şiddetli) dönem AH

Alzheimer hastalığına bağlı patolojik değişiklikler klinik bulgular ortaya çıkmadan yıllar önce başlamaktadır. Bu evre presemptomatik dönem olarak adlandırılır (12). Preklinik dönemde ise nöropsikolojik testlerle ortaya konan bellek bozuklukları mevcutken günlük aktivitelerde halen bir bozukluk yoktur (12). Erken “şüpheli” AH evresinde hafif unutkanlık, karar verme yeteneğinde, evdeki, işindeki ve toplumdaki etkinliklerinde hafif bozulma gibi kognitif bozukluklar belirmeye başlar (12). Bu dönemdeki hastaların bir bölümü ‘Hafif Kognitif Bozukluk’ (HKB) tanımlaması içine girerler (13). Daha sonra progresif mental yıkımla beraber amnezi, afazi, apraksi ve agnozi gibi klinik belirtilerin daha belirgin hale geçtiği, günlük yaşam aktivitelerinde belirgin etkilenmenin olduğu hafif, orta ve ağır dönem hastalık görülür (11,14). Orta dönemde davranışsal semptomlar (çeşitli psikiyatrik bozukluklar) belirmeye başlarken, ağır dönemde başlarda hafif olan motor bozukluklar belirgin hale gelir (11,14). Ağır dönemde artık hasta yatağa bağlı duruma gelmiştir ve temel ihtiyaçlarını gidermek için bile başkalarının yardımına muhtaçtır (11,14).

Alzheimer hastalarında kognitif fonksiyonun bozukluğunun ağırlığının ve progresyonunun değerlendirilmesinde mini mental test (MMT) yaygın olarak kullanılmaktadır. Test ilk kez Folstein ve ark. (15) tarafından 1975’te yayınlanmıştır, Molloy ve Standish (16) ise 1997’de testi standardize etmiştir (16). Mini mental test oryantasyon (zaman-mekan), kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama, dil (adlandırma, tekrarlama, okuma, üç aşamalı komut, yazma) ve yapılandırma olmak üzere 6 aşamadan oluşur ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilir (17). Sıfır-9 puan arası ağır, 10-19 puan arası orta, 20-23 puan arası hafif kognitif fonksiyon bozukluğu ile birlikte, 24-30 puan normal kognitif fonksiyon olarak değerlendirilir (18).

2.4. Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri

Alzheimer hastalığı tanısı için 1984 yılında yayınlanmış olan NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and

Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) kriterleri ve 1994'te yayınlanan DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, American Psychiatric Association) kriterleri laboratuvar desteği olmaksızın sadece klinik tanıma dayanan tanı kriterleriydi (1,11,19). Kesin tanının NINCDS- ADRDA kriterlerinde biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatoloji ile koyulabileceği belirtilmekteydi (11,19).

National Institute on Aging - Alzheimer's Association (NIA-AA) tarafından 2011 yılında hastalık prelinik/preseptomatik AH, AH'ye bağlı HKB, AH'ye bağlı demans olacak şekilde 3 evreye ayrılmıştır ve NINCDS- ADRDA kriterleri geliştirilip bu üç evreye özgü 3 farklı kriterler dizisi tanımlanmıştır (19,20). Semptomların olmadığı prelinik evrelerde tanıda biyoişaretleyicilerin önemine dikkat çekilmiş ve ayrıca biyoişaretleyicilerin tanıda spesifiteyi arttıracacağı belirtilmiştir (19,20). Biyoişaretleyiciler, amiloid β (A β) birikim yani amiloidoz işaretleyicileri (BOS A β 42 düzeylerinde düşme ve PET ile amiloid görüntüleme de serebral amiloid yükünün artması) ve nörodejenerasyon işaretleyicileri (BOS'ta yüksek tau ve fosfo-tau düzeyleri, florodeoksiglukoz-PET ile posterior singulat, precuneus ve temporoparietal hipometabolizma, MRG'de temporoparietal atrofi) olarak ikiye ayrılmıştır (19,20).

Amerikan Psikiyatri Derneği ise 2013 yılında yeni DSM kriterlerini (DSM-V) yayınlanmıştır. Alzheimer hastalığına bağlı ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için DSM-V tanı kriterleri Tablo-2'de belirtilmiştir (21).

Tablo-2: Alzheimer hastalığına bağlı ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için DSM-V tanı kriterleri

A.	Ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için tanı kriterleri karşılanmaktadır.
B.	Bir ya da birden çok kognitif alanda, gizlice ve sessizce başlayan yavaş yavaş ilerleyen bir bozulma vardır. (Ağır nörokognitif bozuklukta en az iki alanda bozulma olmalıdır.)
C.	Olası ya da olabilir AH için tanı kriterleri şöyle karşılanmaktadır:

Ağır n6rokognitif bozukluk için:

Aşağıdakilerden 1'i varsa olası/muhtemel AH, yoksa olabilir/m6mk6n AH tanısı konmalıdır.

1. Aile 6yk6s6nden ya da kalıtımsal 6l6mlerden, neden olucu bir AH kalıtımsal değişinimi (genetik mutasyon) kanıtı
2. Aşağıdakilerden her 66:
 - a. Bellek ve 6đrenmede ve en az bir diğer kognitif alanda gerileme olduğunun açık kanıtı. (ayrıntılı 6yk6 ya da bir dizi n6ropsikolojik 6l6mlere g6re)
 - b. Kognitif fonksiyonlarda uzun s6reli duraksama olmadan, s6rekli ilerleyen, aşamalı gerileme.
 - c. Kognitif bozukluklara neden olabilecek karışık etkenler olduğuna dair kanıt olmaması. (Başka n6rojeneratif ya da serebrovask6ler hastalık ya da başka sinirsel, ruhsal ya da sistemik hastalık ya da kognitif gerilemeye katkıda bulabilecek bir durum)

Hafif n6rokognitif bozukluk için:

Aile 6yk6s6nden ya da kalıtımsal 6l6mlerden, neden olucu bir AH kalıtımsal değişinimi (genetik mutasyon) kanıtı varsa olası/muhtemel AH tanısı konur. Yoksa ve aşağıdakilerden her 66 varsa olabilir/m6mk6n AH tanısı konur.

1. Bellek ve 6đrenmede gerileme olduğunun açık kanıtı
2. Kognitif fonksiyonlarda uzun s6reli duraksama olmadan, s6rekli ilerleyen, aşamalı gerileme.
3. Kognitif bozukluklara neden olabilecek başka karışık etkenler olduğuna dair kanıt olmaması. (Başka n6rojeneratif ya da serebrovask6ler hastalık ya da başka sinirsel, ruhsal ya da sistemik hastalık ya da kognitif gerilemeye katkıda bulabilecek bir durum)

D. Bu bozukluk, serebrovask6ler hastalık, başka n6rodejeneratif hastalık, madde ya da başka ruhsal, sinirsel ya da sistemik bozukluğun etkileriyle daha iyi açıklanamaz.

2.5. Alzheimer Hastalığında Patofizyoloji

Alzheimer hastalarının beyinlerinin makroskopik incelemesinde tüm beyinde atrofi, sulkuslarda genişleme, giruslarda küçülme (en belirgin frontotemporal alanlarda ve parahipokampal girusta) ve doku kaybına bağlı olarak ventrikül genişlemesi gözlenir (11,22,23). Mikroskopik bulgular arasında hücre içine yerleşmiş NFY, hücre dışı yerleşimli senil plaklar (SP), granulovakuoler dejenerasyon, Hirano cisimcikleri, A β 'nin serebral arteriollerde birikmesine bağlı amiloid anjiopati, sinaps ve nöron kaybı, gliozis ve inflamasyon vardır (11,22,23).

Alzheimer hastalığı kesin tanısı için NFY ve SP'lerin patolojik olarak saptanması gerekli, ancak yeterli değildir (22,23). Her iki lezyon da normal yaşlanmada olduğu gibi bir dizi başka dejeneratif hastalıkta da görülebilir. Alzheimer hastalığının kesin tanısı için bu iki lezyonun varlığının saptanmasının yanı sıra belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda oldukları da gösterilmelidir (22,23).

Nörofibriler yumakların temel bileşeni hiperfosforile tau proteindir (22,23). Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye proteinler ailesinden bir proteindir (22,23). Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol alır (22,23). Alzheimer hastalığı patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar, tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar (22,23). Bağlanmamış fosforile tau çözülemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY'ler haline gelir (22,23). Nörofibriler yumaklar hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur (22,23).

Alzheimer hastalığındaki ikinci temel nöropatolojik değişiklik, ana bileşeni A β proteini olan, SP'dir (22,23). Amiloid β , bir transmembran protein olan, 19. kromozomda kodlanan amiloid prekürsör proteinden (APP) β -sekretaz ve γ -sekretaz enzimleriyle proteolitik yolla oluşur (22,23). Oluşan A β 'lar 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır. Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik form olup ilk çöken de odur (22,23). Takiben A β öncelikle diffüz plaklar halinde agregate olur. SP'ler gevşek (diffüz)

plaklar dışında katı plaklar (çekirdeğini katlanmış fibriler A β 'nin oluşturduğu plaklar) ve nöritik plaklar (amiloidin şişmiş dejenere nöritlerle çevrelendiği katı plaklar) gibi farklı morfolojik yapılarda da olabilir (22,23).

İnsanlar 60 yaşlarından itibaren neokortikal gevşek plaklar ve limbik NFY'ler geliştirmeye başlar (22,23). Ancak kliniko-anatomik korelasyon çalışmaları NFY'lerin neokorteks, SP'lerin ise nöritik veya sert plak biçimiyle limbik sistemde görünür olmalarının AH için %100'e yaklaşan duyarlılık ve özgülük gösterdiğini ortaya koymuştur (22,23). Nörofibriler yumakların limbik sistemde birikip neokortekse geçişi ve giderek neokortekste yaygınlık göstermeye başlaması ve SP'lerin gevşek plaktan nöritik plağa doğru biçimini değiştirip limbik sistemde görülmeye başlaması normal yaşlanma–HKB–giderek ağırlaşan demans devamlılığının patolojik karşılığıdır (22,23).

Alzheimer hastalığında çeşitli nörotransmitterlerde değişiklikler meydana gelir. Bunların içinde asetilkolin en önemlisidir. Çünkü asetilkolin normal bellek işlevlerinde temel bir role sahiptir (23). Bazal ön beyindeki Meynert çekirdeği normalde bütün korteksin kolinerjik innervasyonu sağlamaktadır (23). Meynert çekirdeğinde yukarıda anlatılan patolojik değişiklikler sonucu kolinerjik nöron kaybı meydana gelir (23). Böylece sürdürülmesinde kolinerjik innervasyonun önem taşıdığı öğrenme ve bellek işlevleri etkilenir (23).

Dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi diğer nörotransmitterlerde de kayıp vardır ve bu kayıpların AH'deki diğer kognitif bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23).

3. Alzheimer Hastalığı ve Görsel Sistem

3.1. Görme Keskinliği

Görme keskinliğinin değerlendirilmesi için rutinde kullanılan yöntemler (Snellen eşeli gibi) hasta iyi kognitif fonksiyonlara sahipse değerlendirmeyi mümkün kılar. Demans hastalarında erişkinde rutinde kullanılan eşellerle zorluk çekildiğinde Teller kartları ve Lea eşeli gibi daha çok çocuklarda tercih edilen testler kullanılabilir (24). Alzheimer hastalığının

özellikle ileri evrelerinde hastalarla koopere olup görme keskinliğini değerlendirmek mümkün olmayabilir. Literatürde Alzheimer hastalarında görme keskinliğinin normal olduğunu belirten çalışmalar (25) olduğu gibi yaş uyumlu kontrollere göre yakın-uzak görme keskinliğinde azalma bildiren çalışmalar da mevcuttur (26). Genel olarak erken evre hastalarda görme keskinliğinin normal olması beklenmektedir (27,28).

3.2. Renk Görme

Alzheimer hastalarında renk görmeyi değerlendiren çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Çalışmalarda renk görme çoğunlukla Ishihara levhaları veya satüre/desatüre sıralama testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Cronin-Golomb ve ark. (29) 1991 yılında yayınladıkları çalışmasında Alzheimer hastalarında baskın olarak mavi aksta renk görme bozukluğu (tritanomali) olduğunu bildirmişken, Pache ve ark. (30) 2003 yılında Alzheimer hastalarında hastalığın ağırlığından bağımsız olarak nonspesifik renk görme bozukluğu saptamışlardır. Karşıt görüş bildiren çalışmalarda saptanan renk görme bozukluklarının AH'ye spesifik olmadığı bildirilmiş ve bozuklukların kognitif fonksiyondan çok ileri yaşla ilişkilendirilmesi üzerinde durulmuştur (31,32). Renk görme bozukluğu saptanmasa da rengin dikkat artırıcı, işaretleyici ya da çeldirici olarak kullanıldığı kognitif sorularda Alzheimer hastalarının kontrollere göre daha az doğru cevap verdiği de bu çalışmalarda bildirilmiştir (33).

3.3. Kontrast Duyarlılık

Alzheimer hastalığında kontrast duyarlılık ile ilgili çalışmaların sonuçları da farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda Alzheimer hastalarında kontrast duyarlılık fonksiyonunda değişiklik olmadığı belirtilmiştir (34). Buna karşılık tüm uzaysal frekanslarda azalmış kontrast duyarlılık olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (35,36). Bazı araştırmacılar ise sadece düşük uzaysal frekanslarda azalmış kontrast duyarlılık göstermiştir (29,37). Neargarder ve ark. (38) farklı sonuçların özellikle değerlendirme metodlarındaki farklılıklar ile ilişkili olabileceğini belirtmiş ve çalışmasında aynı hastalara uygulanan Pelli-Robson, Regan, Vistech ve Freiburg gibi farklı değerlendirme yöntemlerinde bozukluk görülen uzaysal frekans aralığının

değişkenlik gösterdiğini saptamıştır. Kontrast duyarlılıktaki defisitlerin kognitif performans bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmüştür. Gilmore ve ark. (39,40) Alzheimer hastalarında harflerin tanınma süresinin kontrastı arttırınca kısaldığını ve uyaran kontrastının arttırılmasıyla kognitif performansın arttığını göstermişlerdir.

3.4. Derinlik ve Hareket Algısı

Bazı araştırmacılar Alzheimer hastalarında lokal stereopsis, global stereopsis, hareket paralaksı ve monoküler derinlik işaretleri algılaması dahil tüm derinlik algısı unsurlarında bozulma saptamıştır (28,29,41). Buna karşılık kontrol grubuna göre Alzheimer hastalarında derinlik algısında bir farklılık bildirmeyen çalışmalar da mevcuttur (25,29).

Hareket algısının hareketin saptanması, yönünün belirlenmesi, hareket tabanlı yapısal algılama (structure from motion) gibi birçok yönü mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda Alzheimer hastalarında özellikle hareketin yönünün belirlenmesi (42) ve hareket tabanlı yapısal algılama özelliklerinin bozulduğu gösterilmiştir (25,34). Hareketin algısındaki bozukluklar, Alzheimer hastalarında araç sürmeyi tehlikeli hale getirmekte ve kaza riskini arttırmaktadır (43).

3.5. Görme Alanı

Görme alanı, güvenilir sonuçlar elde edilmesi için önemli ölçüde hasta kooperasyonu gerektiren bir testtir. Bu nedenle Alzheimer hastalarında görme alanı testi yapmak zor olabilir. Literatürde Alzheimer hastalarında yapılan görme alanı ile ilgili çok az çalışma vardır. Trick ve ark. (44) Humphery otomatize perimetri (30-2 programı) kullandığı çalışmasında dahil edilen Alzheimer hastalarının % 55,7'sinde güvenilir görme alanı elde edilebilmiştir. Kontrol grubuna göre tüm görme alanında sensitivite azalması ve çoğunlukla alt yarıya lokalize (inferonazal, inferotemporal) arkuat tarzda görme alan defektleri saptanmıştır (44). Ayrıca takiplerde görme alan kaybında progresyon olduğu da gösterilmiştir (27,28).

Görme alanındaki belirli kadranlara lokalize defektler, AH'de retinadaki incelmelerin belirli kadranları ya da primer görme korteksindeki

patolojik değişikliklerin belirli alanları tercihli olarak tutmasıyla ilişkilendirilebilir (28).

3.6. Yüksek Temporal Frekanslı Görsel Uyarı ve Frekans Çiftleme Perimetrisi (Temporal Kontrast Duyarlılık)

Mentis ve ark. (45,46) temporal frekansı kademeli olarak artan görsel flaş uyarılara cevaben oluşan beyin aktivitesini PET ile serebral kan akımını ölçerek değerlendirmiştir. Düşük temporal frekanslarda oluşan cevap kontrollerle aynı iken, orta ve özellikle yüksek temporal frekanslarda Alzheimer hastalarının oluşturduğu cevabın kontrollere göre azalmış olduğu görülmüştür (45,46).

Frekans çiftleme perimetrisi (Frequency Doubling Technology-FDT) magnoselüler yolaktaki retina ganglion hücrelerinin (RGH) frekans çiftleştirme illüzyonu ile değerlendirildiği bir yöntemdir. Frekans çiftleme illüzyonu düşük uzaysal frekanslı sinüzoidal ızgara (<1cpd), yüksek temporal frekanslı zıt fazlı flicker uyarana maruz kalınca oluşur (47). Risacher ve ark. (48) AH'de yüksek temporal frekansta kontrast duyarlılığın düştüğünü FDT ile göstermiştir. Tüm kadranlarda FDT'de defekt görülmekle beraber kontrol grubuna göre en büyük farklılıkların saptandığı yer sağ üst görme alanı olmuştur (48). Frekans çiftleme perimetrisi tabanlı temporal kontrast duyarlılık ölçümünün AH'nin erken değişikliklerine duyarlı olduğu bu nedenle biyoişaretleyici olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür (49).

3.7. Pupilla İşlevleri

Alzheimer hastaları midriyatik damlalara ya da ışığa spesifik paternde pupilla cevabı gösterir. İlk olarak 1994'te Scinto ve ark. (50) kolinerjik antagonist olan tropikamide (%0,01) hipersensitivite tanımlamıştır. Yaş uyumlu kontrollere göre Alzheimer hastalarının pupillalarında %13 daha fazla büyüme gösterilmiştir (50). Dilue tropikamide artmış duyarlılığın nedeninin Alzheimer hastalarındaki kolinerjik sistemdeki anormallik olduğu düşünülmektedir (47,51). Bu özelliğın AH tanısında potansiyel diyagnostik belirteç olabileceği, santral kolinerjik defekti göstermede basit noninvaziv bir test olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür (50). Daha sonra bazı araştırmacılar tropikamid testinin Alzheimer hastaları ile kontroller arasında

anamlı farklılık oluşturmadığı için tanı testi olarak kullanılamayacağını belirtmiştir (52,53). Bir başka çalışma ise Alzheimer hastaları ve kontroller arasında fark saptamakla birlikte kişi içi ve kişiler arası değişkenliğin yüksek olması nedeniyle testin yeteri kadar spesifik olmadığını bildirmiştir (54).

Scinto (55), ApoE allelik değişkenliğin tau hiperfosforilizasyonu aracılığı ile pupil cevabını etkilediğini göstermiştir. Bir başka araştırmasında Scinto (56) midriyatiklere hipersensitif pupilla cevabı olan yaşlı bireylerde önemli kognitif bozukluk geliştirme riskinin 3 kat fazla olduğu, bu riskin Apo E allelik değişkenlikle 4 kata çıktığı bildirmiştir.

Dilue pilokarpin gibi miyotik damlaları takiben de kolinerjik disfonksiyona bağlı artmış pupiller cevap söz konusudur (57).

Alzheimer hastalığında ışığa cevap da kolinerjik defisit nedeniyle anormal olabilir. Alzheimer hastalarında flaş ışığa verilen pupil cevabı kısa latans ve düşük amplitüdü maksimal reaksiyon ile kontrollerden farklılık gösterir (58). Bu durum dinamik pupillometrinin AH'nın erken tanısında yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Pupil cevabının 10 karakteristiği incelendiğinde maksimum konstriksiyon hızı (İng-Maximum constriction acceleration-ACmax) normal grup ve Alzheimer hastaları arasında en önemli belirleyici olarak saptanmıştır (59,60).

Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların da pupiller fonksiyon üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Kolinesteraz inhibitörü olan donezepilin pupillada konstriksiyona neden olduğu, ortalama pupilla çapının 3,9 mm'den 3,6 mm'ye düştüğü gösterilmiştir (61).

Edinger-Westphal nükleusundaki AH'ye özgü patolojik değişiklikler sonucunda meydana gelen nöronal kaybın da pupiller cevaptaki bozuklukları açıklayabileceği bazı araştırmalarda belirtilmiştir (62,63).

3.8. Göz Hareketleri

Fiksasyon AH'de etkilenebilir (27,28). Fiksasyon kontrolü ile ilgili defektler fiksasyon devamlılığını sağlamada önemli olan parietal lobun dejenerasyonu ile ilişkilidir (27,28).

Alzheimer hastalarında bir hedefe doğru olan hızlı göz hareketlerini kontrol eden sakkadik (hızlı atlayıcı) sistemde ve yavaş hareket eden bir

hedefin yakalanmasına yönelik göz hareketlerini kontrol eden smooth pursuit (yavaş takip) sistemde değişiklikler mevcuttur. Frontal ve parietal loblardaki dejenerasyon ve atrofinin bu değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir (27,28).

Sakkadik göz hareketlerinin latansında uzama ve hızında azalma saptanmış ve her iki özelliğin de demansın ağırlığı ile korele olduğu belirtilmiştir (64,65). Hipometrik sakkadlar (%10-30 oranında hedefin uzağında kalır), sakkadik göz hareketlerinin başlatılmasında ve sürdürülmesinde zorluk ve sakkadlar arasında fiksasyon süresinin uzaması Alzheimer hastalarında sakkadik göz hareketleri ile ilgili görülebilecek diğer defektlerdir (27,28,64).

Alzheimer hastalarında yavaş takip göz hareketleri belirgin daha düşük ortalama pik hız değerlerine sahiptir ve fiksasyonu sağlamak için yakalama sakkadları gerektirir (27,28,66).

Sosyal ilişkilerde önemli olan göz kontağı ise Alzheimer hastalarında korunmuştur (67).

3.9. Elektrofizyolojik Testler

Patern ERG (PERG), RGH'nin aktivitesini değerlendirirken, flaş ERG (fERG) fotoreseptörler, bipolar hücreler, Müller ve amakrin hücrelerinin aktivitesini değerlendirmektedir (28).

Alzheimer hastalarında PERG'de amplitüdde azalma ve latansta uzama bildirilmiştir. Anormal PERG bulgularının RGH dejenerasyonu ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir (68-71). Buna karşılık PERG'nin AH'de normal olduğunu savunan yayınlar da mevcuttur (72).

Fotopik ve skotopik fERG'nin ve osilatuar potansiyellerin ise AH'de etkilenmediği görülmüştür (72,73).

Görsel uyarılmış potansiyeller (Vizüel Evoke Potansiyel -VEP) görme yollarının fonksiyonelliğini beyinde oluşan kortikal aktivite ile değerlendirir. Alzheimer hastalarında flaş VEP'in P2 komponentinin latansında uzama olduğunu, fakat 'pattern reversal' VEP'in P100 komponentinin etkilenmediği bildiren çalışmalar mevcuttur (74,75). Bu durum görme korteksinin patern uyarana flaş uyarana göre seçici olarak duyarlı olması ve AH'da

dejenerasyonun magnoselüler hücreleri etkilemesine bağlanmıştır (27). Özellikle düşük kontrastlı ve yüksek uzaysal frekanslı patern uyaran kullanılan 'pattern reversal' VEP'lerde P100 latansında da gecikme saptayan çalışmalar da vardır (76).

3.10. Karmaşık Görsel İşlevler

Okuma Alzheimer hastalarında bozulan karmaşık görsel fonksiyonlardan biridir (28). AH'da semantik aleksi (okunan kelimeleri anlamada yetersizlik), yüzeysel aleksi (telaffuzda zorluk) ve harf harf okuma olmak üzere 3 tip okuma bozukluğu yaygındır (28). Alzheimer hastalarında fiksasyondaki ve göz hareketlerindeki anormallikler de okumayı zorlaştırır (77).

Nesnelerin özelliklerini ve uzaysal konumunu algılanmasını sağlayan görsel-uzaysal (vizüospasyal) fonksiyon da Alzheimer hastalarında bozulmuştur (28). Objeleri tanıma ve isimlendirme, bilinen nesneleri yabancı ortamda bulma, istenilen nesneyi diğer nesnelerin arasından bulma Alzheimer hastalarında bozulmuştur (28). Bu durumlarda uyaran gücünün artırılması (örneğin kontrastın artırılması) AH'de kognitif performansı arttırmaktadır (40).

Bazı olgularda demans bulguları belirmeden belirli görsel semptomların kombinasyonu olan Balint sendromu gelişir (27,28). Okulomotor apraksi (fiksasyon zorluğu), optik ataksi (göz ve el arasındaki koordinasyonun bozulması) ve simultanagnozi (görülen alanı bir bütün olarak algılayamama/değerlendirememe) Balint's sendromunun başlıca belirtileridir (27,28).

Göz kafa koordinasyonunda bozukluk AH'de görülen bir diğer problemdir (28).

Alzheimer hastalarındaki bozulmuş derinlik-hareket algısı, bozulmuş kontrast duyarlılık yani düşük kontrast görme keskinliğinde azalma, görme alanı bozuklukları ve görsel-uzaysal fonksiyonlardaki bozukluklar hastalarda artmış düşme ve çarpma riskini de beraberinde getirmektedir (47).

3.11. Alzheimer Hastalığında Lens

Goldstein ve ark. (78) Alzheimer hastalarının postmortem incelemesinde supranukleer ve derin kortikal lens fibrillerinin sitoplazmasında A β 'nin elektron-dense depositler olarak biriktiğini ve hastalarda ekvatoryal supranukleer opasiteler olduğunu görmüştür. Aynı çalışmada Alzheimer hastalarında hümeör aköz içinde de yüksek konsantrasyonda A β olduğu belirtilmiştir (78). Aköz içinde fazla olarak bulunan A β 'nin ekvatoryal epitelyal hücreler aracılığı ile lens içine transportunun sağlanıyor olabileceği düşünülmüştür (47).

İnsan lens epitel hücrelerinde uyarıldığı zaman hücre içi kalsiyum depolarının mobilizasyonuna neden olan muskarinik reseptörler mevcuttur (79). Hücre içi iyon içeriğinin değişimi yani kalsiyumun selektif artışı ile lens opasiteleri ile sonuçlanmaktadır (79). Alzheimer hastalığı tedavisinde kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımının hücre içi kalsiyum havuzunu hareketlendirerek Goldstein'ın tanımladığı lens opasitelerinin artmasına neden olabileceği düşünülmektedir (80).

Moncaster ve ark. (81) 2008 yılında elektron dense mikroagregatların ışığı saçması, Kerbage ve ark. (82) 2013 yılında A β depositlerine bağlanan floreseinin lazer tarayıcı cihazlarla saptanması esasına dayanan yöntemlerle AH'de lenste A β aracılı meydana gelen değişikliklerin saptanabileceğini ve bu yöntemlerin noninvaziv bir tarama metodu olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Tüm bu çalışmalara karşılık Alzheimer hastalarında lenste A β birikimi olmadığını ileri süren yayınlar da mevcuttur (83,84). Bu farklı görüşlerin nedeni tam olarak belli olmasa da, boyama protokollerindeki farklılıklara bağlanabileceği belirtilmiştir (84).

3.12. Glokom ve Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastaları arasında glokom görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (85,86). Ayrıca glokomu olan Alzheimer hastalarında glokoma bağlı görme kaybı daha hızlı ve agresiftir (87). İki nörodejeneratif sürecin de RGH'yi etkilemesi agresif progresyonu açıklayabilir (47).

AH tedavisinde kullanılan ilaçların göz içi basıncı ve glokom seyri üzerine etkisi vardır. Donezepil, rivastigmin, galantamin gibi kolinesteraz inhibitörleri göz içi basıncını düşürür, böylece RGH'ye koruyucu etkiler gösterir (47,61,88). Fakat bu ilaçların ani kesilmesi ile açığı kapanması glokomu da bildirilmiştir (47). Alzheimer hastalığında kullanılan bir diğer tedavi olan nöroprotektif etkili NMDA(N-metil D-aspartat) reseptör antagonisti memantin ise glokomda kullanıldığında lateral genikulat nukleusta (LGN) hücre kaybını dolayısıyla glokomda progresyonu yavaşlatmaktadır (47).

Tablo-3: Alzheimer hastalığında görsel işlevlerde meydana gelen değişiklikler

	Alzheimer hastalığında değişiklikler	Kaynaklar
Görme keskinliği	Tartışmalı, erken evre AH'de normal	25-28
Renk görme	Tartışmalı, nonspesifik/mavi aksta renk görme bozuklukları	29-33
Kontrast duyarlılık	Tartışmalı, tüm/düşük uzaysal frekanslarda etkilenme	29,34-40
Derinlik ve hareket algısı	Tartışmalı, derinlik ve hareket algısında bozulma	25,28,29,3 4,41-43
Görme alanı	Tüm alanlarda sensitivite kaybı, alt yarıda görme alan defekti	27,28,44
Temporal kontrast duyarlılık	Yüksek temporal frekanslarda etkilenme	45-49
Pupiller işlev	Tartışmalı, dilue tropikamide artmış duyarlılık Miyotiklere artmış duyarlılık Kısa latans ve düşük amplitüdü ışık cevabı	50-63
Göz hareketleri	Fiksasyon, sakkadik göz hareketleri ve yavaş takip hareketlerinde bozulma	27,28,64- 66
PERG	Tartışmalı, amplitüd ve latanslarda uzama	68-72
fERG	Etkilenmez	72,73
VEP	Tartışmalı, 'pattern reversal' VEP'te P100 latansı etkilenmez Flaş VEP'te P2 latansında uzama	74,75
Karmaşık görsel işlevler	Okumada zorluk Objeleri bulma, tanıma, isimlendirmede zorluk Görsel-uzaysal fonksiyonda bozulma Göz kafa koordinasyonunda bozulma	28,77

4. Alzheimer Hastalığında Görme Yolları ve Görme Korteksindeki Patolojik Değişiklikler

Retinadaki büyük çaplı M tipi ganglion hücrelerinin aksonları talamustaki LGN'nin magnoselüler tabaka olarak adlandırılan 1-2, küçük çaplı P tipi ganglion hücrelerinin aksonları ise LGN'nin parvoselüler tabaka olarak adlandırılan 3-6 tabakalarında sonlanır. Burada sinaps yapan lifler optik radyasyo aracılığı ile primer görme korteksine ulaşır. Böylece retinadan başlayıp oksipital kortekse ulaşan iki ana yolak oluşmuş olur. Magnoselüler yolak stereopsis, hareket ve uzaysal algı ile ilişkili iken parvoselüler yolak renk görme ile ilişkilidir (51). Alzheimer hastalarında büyük çaplı ganglion hücrelerinde dejenerasyon ve LGN'deki magnoselüler tabakada SP'ler yani magnoselüler yolakta etkilenme saptanmıştır (47,51,89).

Hareket ve derinlik algısındaki bozukluklar (51), düşük uzaysal yüksek temporal frekanslı uyarana cevabın değerlendirildiği FDT'de bozukluk (45,46), görsel-uzaysal fonksiyonlarda bozulmalar (47) ve flaş VEP'te olan değişiklikler magnoselüler yolaktaki etkilenme ile ilişkilidir (27).

Lateral genikulat nukleustaki patolojik değişiklikler amiloid plaklarla sınırlıdır, NFY ya da nöritik plaklar görülmez (27,28,89).

Alzheimer hastalarında parietal lob atrofisi siktir, nadiren oksipital lobun tamamını kapsayacak kadar yayılır (27,90). Bu nedenle AH'deki patolojik değişiklikler görsel assosiasyon alanlarını (V2-V3) kapsar, primer görme korteksi (V1) korunur (27,90).

Primer görme korteksinde de patolojik değişiklik olduğunu bildiren çalışmalarda, burada SP'lerin çok, NFY'lerin az görüldüğü bir patolojinin hakim olduğu ve nöritik plaklar ve NFY'lerin baskın olduğu görsel assosiasyon alanlarındaki patolojik değişikliklerden farklılık gösterdiği belirtilmiştir (27). Primer görme korteksindeki değişiklikler cuneal kısmında lingual girusa göre daha fazladır (27). Bu durum baskın olarak alt yarıda görme alan defekti olmasını açıklayabilir (27). Serebral glukoz metabolizma hızını PET ile değerlendiren çalışmalar oksipital kortekste de azalmış glukoz metabolizması olduğunu göstererek hem primer görme korteksi hem de

görsel assosiasyon alanlarının AH'de etkilendiğini belirten patolojik çalışmaları desteklemektedir (91).

Refleks göz hareketleri ile ilişkili olan superior colliculusta yüzeysel ve derin tabakalarda SP ve NFY'ler saptanmıştır (89).

Hipotalamusta bulunan ve sirkadiyen ritmi, uyku uyanıklık durumunu düzenleyen suprakiazmatik nukleusta da Alzheimer hastalarında dejenerasyon görülebilir. Suprakiazmatik nukleustaki dejenerasyon AH'deki uyku bozukluklarını açıklayabilir (26,27).

5. Alzheimer Hastalığında Retinal Histopatolojik Değişiklikler

5.1. Retina Ganglion Hücre Dejenerasyonu ve Kaybı

Alzheimer hastalığında retinal dejenerasyonun ilk histopatolojik kanıtları 1986 yılında Hinton ve ark. tarafından sunulmuştur (92). Postmortem inceleme yapılan 10 Alzheimer hastasının 8'inde optik sinirde yaygın aksonal dejenerasyon ve bunlardan retinası da incelenebilen 4 hastanın 3'ünde ise RGH sayısı ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığında azalma bildirilmiştir (92). Morfometrik analizde ise büyük çaplı RGH kaybının (M hücresi) baskın olduğu görülmüştür (93).

Daha sonra 1989 yılında Blank ve ark. (94) AH'de görülen RGH dejenerasyonunun ışık mikroskopik ve yapısal karakteristiklerini ortaya koymuştur. AH'de RGH'deki dejenerasyonun vaküolize, köpüksü bir görünüm ile karakterize olduğu görülmekle beraber Alzheimer hastalarının beyinlerinde saptanan nörofibriller yumak, nöritik plak ya da amiloid anjiopatinin RGH ve optik sinirde saptanmadığı belirtilmiştir (94). Erken evre Alzheimer hastalarında şişmiş mitokondri ve endoplazmik retikulum barındıran soluk sitoplazma ve dağınık kromatin içeren soluk nukleus; geç evrelerde ise vakuolize sitoplazma ve kümelenmiş kromatin görüldüğü bildirilmiştir (94).

Alzheimer hastalarında foveal ve parafoveal retinada ganglion hücre tabakasındaki nöron sayısının postmortem olarak Blank ve ark. tarafından analiz edildiği bir başka çalışmada (95) nöronların total sayısında %25 azalma olduğunu gösterilmiştir. Nöronal dansitede en fazla azalma %43 ile

santral 0-0,5 mm de iken kadran olarak incelendiğinde hem foveal hem de parafoveal alanda temporal bölge en fazla nöronal kaybın saptandığı alan olmuştur (95).

Aynı grubun santral ve periferel retinayı birlikte değerlendirdiği çalışmada (96) özellikle alt ve üst kadranlarda belirgin olacak şekilde tüm retinada yaygın nöronal kayıp (%36,4) olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada Alzheimer hastalarında retinada astrositlerin sayılarında ve astrosit/nöron oranında kontrollere göre artış olduğu da saptanmıştır (96).

Bununla birlikte bu bulgularla çelişen postmortem patoloji çalışmaları da bulunmaktadır. Curcio ve ark. (97) hem Alzheimer hastaları ve hem de yaş uyumlu kontrollerde santral alanda genç kontrollere göre %25 RGH kaybı saptamış, RGH kaybının yaşa bağlı olduğunu ileri sürmüştür. Optik sinirin intraorbital segmentini patolojik olarak inceleyen Davies ve ark. (98) ise myelinize akson sayısının kontrollerden farklı olmadığını söyleyerek AH'deki görsel bozuklukların kortikal disfonksiyona bağlanması gerektiğini belirtmiştir.

5.2. Retina Ganglion Hücrelerinde Amiloid β ve Fosforilize Tau Birikimi

Mutant APP ve presenilin geni taşıyan transgenik Alzheimer fare modellerinde yapılan çalışmalarda, retinal histopatolojik kesitlerde APP ve A β immunoreaktivitesi başta RGH ve RSLT olmak üzere retinanın çeşitli tabakalarında gösterilmiştir (99-101). Fare modellerindeki retinal A β birikiminin yaşla birlikte artma (99,100) ve immunoterapi tedavileri ile azalma gösterdiği (102) saptanmıştır. Ayrıca artmış retinal A β birikiminin retinal nörodejenerasyon ve fonksiyon bozukluğu ile bağlantısı da transgenik fare modellerinde belirtilmiştir (99,100). Alzheimer hastalarının retinalarının transgenik Alzheimer fare modelleriyle benzerlik göstereceği düşünülmüştür (101). Buna karşılık insan retinasında A β ve fosforilize tau birikimi ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Alzheimer hastalarının retinasında beyindeki gibi bir birikimin olmadığını ileri süren çeşitli yayınlar mevcuttur (92,103).

Histopatolojik çalışmalarda saptanan tartışmalı sonuçlar metodolojik farklılıklara (farklı boyama teknikleri vs.) bağlanabilir.

6. Retinal In Vivo Değişiklikler

6.1. Retinal Patolojik Değişikliklerin In Vivo Görüntülenmesi (Amiloid β , Nörofibriler Yumak, Retina Ganglion Hücre Apoptozisi)

Koronyo-Hamaoui ve ark. (104) hem farelerde sistemik curcumin uygulaması ile işaretlenmiş amiloid plakların noninvaziv bir şekilde optik olarak in vivo görüntülenmesini sağlamışlardır hem de aynı yöntemle Alzheimer hastalarının retinalarında postmortem olarak amiloid plakları gösterebilmişlerdir. Alzheimer hastalarında A β birikimi klinik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce başlamaktadır. Bu nedenle farelerde uygulanan noninvaziv retinal A β plak görüntüleme yöntemlerinin insanlara uygulanabilmesi prelinik AH için tanısal biyoışaretleyici olarak umut vericidir (84,102,104).

Schön ve ark. (105) ise transgenik fare retinasında longitudinal lazer tarayıcı oftalmoskop ile in vivo olarak fibriler tau yani NFY'leri göstermiştir, fakat aynı yöntemle insan retinasında sadece hiperfosforilize tau proteinlerini saptamıştır. Retinada NFY ve amiloid plak gözlemediği için önceki çalışmalarda belirtilen retinada A β plaklarının ve NFY'lerin saptanmasının tanısal değeri olduğu görüşüne katılmadıklarının altını çizmiştir (105).

Retina ganglion hücrelerinin apoptozisini in vivo değerlendirmek için DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells) adı verilen, konfokal tarayıcı lazer oftalmoskolla görüntülenebilen floreseinle işaretli annexin 5'i kullanan bir sistem Guo ve ark. tarafından geliştirilmiştir (106). Floreseinle işaretli annexin 5 apoptozise gidecek hücrelerin plazma membranlarındaki fosfatidilserine bağlanır (106). Bu yöntem ile glokom hastalarında RGH apoptozisinin gösterilebileceği ve nöroprotektif tedavilerin etkinliğinin değerlendirilebileceği düşünülmüştür (106,107). Retina ganglion hücre kaybı olan AH'de de bu yöntemin, retinada amiloid birikimi ile ilişkilendirilmiş olan RGH apoptozisini göstermede ve nöroprotektif tedavilerin etkinliklerinin değerlendirmede kullanılabileceği ileri sürülmüştür (107,108).

6.2. Retinal kan akımı değişiklikleri

Alzheimer hastalığında retinal hemodinamiyi lazer doppler kan akım metre ile üst temporal retinal vende damar çapı ve akım hızı ölçülerek değerlendiren Berisha ve ark. (109) yaş uyumlu kontrollere göre ven çapında daralma ve venöz kan akım hızında azalma saptanmıştır. Alzheimer hastalığında serebral kan akımında değişiklikler mevcuttur. Serebral damarların duvarlarında Aβ birikimi (amiloid anjiopati) ve kollajen XVIII birikimi serebral damar lümenlerinde daralmaya yol açan ve serebral kan akımını azaltan mekanizmalar olarak bildirilmiştir (110,111). Retinal kan akımında azalmanın serebral hipoperfüzyonla benzer mekanizmalara dayandığı düşünölmektedir (109,112). Retinal mikrovasküler ağdaki değişiklikleri yine lazer doppler ile değerlendiren Cheung ve ark. (112) benzer şekilde daralmış damarlar saptanmıştır, ek olarak damarları seyrek ve kıvrımlı olarak tanımlamıştır. Alzheimer hastalarında temel retinal vasküler değişikliklerin fundus fotoğraflarının değerlendirilmesiyle saptandığı bir başka çalışmada; vasküler atenuasyon, damar genişliğinin standart sapmasında artma, azalmış dallanma karmaşıklığı, dallanma geometrisinin azalmış optimalliği ve azalmış vasküler tortuozite temel özellikler olarak belirtilmiştir (113). Retinal vasküler değişikliklerin prelinik AH tanısında potansiyel bir biyoışaretleyici olabileceği üzerinde durulmuştur (113).

6.3. Optik disk ve retina sinir lifi tabakası değişiklikleri

6.3.1. Fundus fotoğrafları

Optik sinir ve RSLT bütönlüğü noninvaziv görüntöleme yöntemleri ile değerlendirilebileceği gibi retina fotoğrafları ile de değerlendirilebilir. Fakat ileri evre AH'de elde edilen fotoğraflar hastayla kooperasyon zorluğu olduğu için suboptimal kalitededir. Bu durum özellikle fotoğrafla RSLT'nin değerlendirilmesinin klinik kullanımını kısıtlar (114).

Kırmızı yoksun fotoğraflarla RSLT'nin değerlendirilmesi sonucunda Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre RSLT kaybının daha fazla olduğu ve bu kaybın hastalığın ağırlığı ve süresi ile arttığı bildirilmiştir (114,115). Fundus fotoğraflarında diffüz ya da kama şeklinde RSLT defektleri

ve artmış cup/disk (c/d) oranı tanımlanmıştır (116). Ayrıca fundus fotoğraflarında yüksek soluk alan/disk alanı oranı saptanan hastalarda daha ağır ve daha uzun süreli hastalık olduğunun da altı çizilmiştir (115).

Disk solukluğunun fundus fotoğrafları ya da fundus muayenesi ile takibi progresif aksonal kaybın izlenmesinde faydalıdır. Fakat insan gözü diskteki değişiklikleri %50'den fazla kayıp olduktan sonra ancak algılayabilmektedir. Konvansiyonel renkli fundus fotoğraflarını değerlendirerek optik disk başında hemoglobin analizi yapan ve solukluğu evrelendiren Laguna ONhE (Optic Nerve Head Hemoglobin) adında bir analiz sistemi geliştirilmiştir (117). Bu sistem ile AH'de özellikle nöretinal rimde hemoglobin içeriğinde azalma yani kapiller dansitede azalmanın saptandığı ve buna bağlı disk başı solukluğunun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (117).

6.3.2. Oküler görüntüleme sistemleri

Optik koherens tomografisi (OCT), tarayıcı lazer polarimetre (SLP), konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (cSLO) gibi oküler görüntüleme yöntemleri anterior görme yollarının aksonal bileşenlerinin gözlemlenmesini sağlar. Alzheimer hastalarında daha önceleri görme korteksindeki hasarla ilişkilendiren görme fonksiyon bozukluklarının yapılan postmortem histopatolojik çalışmalar sonucunda aslında retinal bir komponenti olduğu da gösterilmiştir (92-101). Bu çalışmalarda görülen RGH kaybının in vivo olarak oküler görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi fikri öne sürülmüştür. RSLT myelinize olmayan aksonlardan oluştuğu için, RSLT kalınlığının ölçülmesinin aksonal kaybın monitorizasyonunda bir metod olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Nörodegeneratif hastalıklarda beyindekilerle korelasyon gösteren patolojik değişiklikler içeren göz, beyne açılan bir pencere olarak kabul edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında optik görüntüleme yöntemlerinin merkezi sinir sisteminin bir parçasının direkt olarak görüntülenmesini sağladığı söylenebilir (84).

6.3.2.1. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi

Danesh-Meyer ve ark. (123) cSLO kullanarak AH'de optik sinir başında RSLT kalınlığında azalma, nöroretinal rimin alan ve hacminde azalma ve c/d oranında artış gibi değişiklikler belirtmiştir. Bu değişiklikler optik sinir başından geçen liflerin azalmasına bağlanmıştır (118).

Yüksek c/d oranı, yüksek cup hacmi, azalmış rim alanı gibi benzer bulgular saptayan Tsai ve ark. (115) disk parametrelerinde görülen bu değişikliklerinin hastalık ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olduğunun da altını çizmişlerdir. 2014 yılında yapılan bir başka çalışma daha artmış c/d oranını doğrulamıştır (119).

Bu çalışmalar ile çelişen Kurna ve ark.'nın 2014 yılında yayınlanan çalışmasında (120) cSLO kullanılarak elde edilen RSLT ve optik disk parametrelerinde Alzheimer hastalarında kontrollere göre farklılık elde edilmediği bildirilmiştir.

6.3.2.2. Tarayıcı Lazer Polarimetre

Alzheimer hastalarında SLP ile değerlendirme yapan tek çalışma 2001'de Kergoat ve ark. tarafından yapılmıştır (121). Çalışmada Alzheimer hastaları ve kontroller arasında RSLT kalınlığı açısından fark saptanmadığı belirtilmiştir (126).

6.3.2.3. Optik Koherens Tomografisi (OCT)

OCT, retinal yapıları pupilla yoluyla canlı (in vivo) görüntüleyip mikron çözünürlük düzeyinde kesit alan girişimsel olmayan temas gerektirmeyen bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide geri yansıyan ses dalgasının gecikmesi ölçülürken, OCT'de düşük kohorensli interferometre ile geri yansıyan 840 nm dalga boyunda aşırı aydınlatıcı (super luminescent) diod lazerin gecikmesi değerlendirilmektedir (122). İlk defa 1991 yılında Huang ve ark. tarafından Massachusetts Institute of Technology'de geliştirilmiştir (122). Teknolojinin gelişmesiyle OCT I, OCT II, 2002'de zamana bağımlı OCT (Time Domain - TD-OCT) olan OCT III (Stratus OCT), son olarak da 2006'da spektral bağımlı OCT (Spectral Domain - SD-OCT) kullanıma girmiştir. SD-OCT ile çözünürlük ve hız atmış, 3 boyutlu görüntü elde etme olanağı ortaya çıkmıştır (122).

Nörodegeneratif hastalıklarda beyindeki patolojik değişiklikler gözdekilerle ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle göz santral sinir sistemine açılan bir pencere olarak kabul edilebilir. Retina ve optik sinirin direkt olarak değerlendirilebilmesinin, OCT'nin oftalmoloji dışında nörolojide de kullanılmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir. Multipl skleroz, nöromyelitis optika, Parkinson ve AH gibi nörodegeneratif hastalıklarda tanı, takip ve prognozda yardımcı bilgiler verebileceği öne sürülmektedir (123-125).

Önceleri AH'deki görme fonksiyon bozuklukları kortikal alanlardaki hasarla ilişkilendirilmişken, günümüzde retrograd olup olmadığı bilinmemekle beraber prekortikal/retinal bir dejenerasyonun olduğu da kabul görmüştür. OCT peripapiller retina sinir lifi tabakası (pRSLT) kalınlığı ve makula kalınlığı ölçümleri ile dejenerasyon hakkında bilgi verebilir. Bu durumda kesin tanısı histopatolojik olarak yapılabilen, tanıyı kuvvetlendirmek için yeni kılavuzlarda biyoişaretleyicilerin kullanımına dikkat çekilen AH'de OCT'nin de bir biyoişaretleyici olarak kullanılabilmesi öne sürülebilir.

Bizde çalışmamızda OCT ile yapılan pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve makula hacmi ölçümleri ile hafif-orta evre Alzheimer hastalarında retinal dejenerasyonu göstermeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi, Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışma için 09 Haziran 2015 tarihli ve 2015-12/25 sayılı karar ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruk Komitesi onayı alındı. Çalışma süresinde 'Helsinki Deklerasyonu Bildirgesi'ne sadık kalındı. Çalışma Aralık 2011 – Mayıs 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde muayene edilen hastalar arasından saptanan Alzheimer olguları ve yaş uyumlu ancak rastgele seçilen olguların OCT verilerinin karşılaştırılmasıyla yapıldı. Tüm hastaların dosyalarında yaş, cinsiyet, tam oftalmolojik muayene verileri (refraksiyon, görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı, dilate fundus muayenesi) ve nörolojik bozukluk/hastalık verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastanemiz nöroloji polikliniğinde demans tanısı ile takipli olan hastaların nörolojik kayıtları detaylı olarak incelendi. Normal basınçlı hidrosefali, prion hastalığı (CJS), CADASIL ve vasküler demans gibi AH dışı bir nedene bağlı demans tanısı alan olgular, oftalmolojik muayene sırasında ağır kognitif bozukluk nedeniyle kooperasyon kurulamamış bu nedenle muayene ve OCT verileri güvenilir olmayan Alzheimer olguları ve diğer nörolojik tutulumu olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Hastanemizin nöroloji polikliniğinde AH tanısıyla izlenen olgulardan fundus muayenesi yapılmasını engelleyen katarakt, korneal opasite/bulanıklığı olmayan, glokom/glokom şüphesi, retinal vasküler hastalığı bulunmayan, makulası sağlıklı olan hastalar 'Alzheimer grubu' olarak çalışmaya kabul edildi. Benzer yaş grubundaki, dosya verilerinden nörolojik bozukluğu/hastalığı olmadığı saptanan, yukarıda belirtilen oftalmolojik kriterlere uyan olgular 'kontrol grubu' olarak çalışmaya kabul edildi. İki gruptaki hastaların pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve hacmi ölçümlerinin birbiriyle karşılaştırılması planlandı.

Optik Koherens Tomografisi

Peripapiller RSLT kalınlığı verileri eksik olan Alzheimer grubundaki iki hasta dışındaki tüm hastaların Stratus OCT Model 3000 (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, California, USA) ile pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve hacim ölçümleri mevcuttu.

Stratus OCT ile pRSLT kalınlığı taraması Alzheimer ve kontrol grubundaki tüm hastalarda 'Fast RNFL Thickness (3.4)' protokolü ile yapıldı. Bu protokolde optik diski merkezine alan 3,4 mm çapında 3 ardışık dairesel kesit alınmaktadır. Her bir ölçüm yaklaşık 1,92 sn'de alınmakta ve 256 adet A- scan görüntüsünden oluşmaktadır. Ölçümlerin ortalaması RSLT'nin optik disk çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak ya da 12 saat kadranı, 4 kadran ve ortalama pRSLT kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde gösterilmektedir (122).

Stratus OCT ile makula kalınlığı ve hacmi taraması ise 'Macular Thickness Map' protokolü ile yapıldı. Bu protokolde her biri yaklaşık 1 sn'de alınan ve 512 A-scan içeren foveadan geçen 30 derece aralıklı 6 radyal kesit alınmaktadır. Böylece tüm harita toplam 3072 (512x6) A-scan'den oluşmaktadır (122). Elde edilen kesitler 'Retinal Thickness/Volume Tabuler Analysis' protokolü ile değerlendirilmektedir. Sonuçlar ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)'nin belirlediği 9 kadranlı haritada verilmektedir. Bu haritada 1 mm, 3 mm ve 6 mm'lik 3 halka ile santral alan sırasıyla fovea, iç halka ve dış halkaya ayrılmaktadır. Ayrıca iç ve dış halkalar kendi içinde 4 kadrana (superior, inferior, nazal, temporal) daha ayrılarak 9 ana kadranı oluşturmaktadır. Her bir kadran için makula kalınlığı ve hacmi ölçümleri verilmektedir.

Kontrol grubundaki 19 olguda aynı zamanda Spectralis OCT'nin (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) Stratus OCT ile aynı anda kullanılmış olması bu hastalardan elde edilen verilerin yeni ve eski OCT cihazlarının karşılaştırılması ve özellikle daha eski olan Stratus OCT'nin güncelliğinin ve kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi için uygulanan korelasyon analizi yapılmasına olanak sağladı.

Spectralis OCT'de pRSLT kalınlığı için tarama 'Classic Glaucoma Application' protokolü ile yapılmaktadır. Yaklaşık 3,45 mm çaplı daire manuel olarak optik disk üzerine yerleştirilmekte ve sonuçlar Stratus OCT'ye benzer şekilde harita ve grafik halinde sunulmaktadır. Stratus OCT'den farklı olarak 12 saat kadranı kalınlığı değil, 6 kadran kalınlığı (temporal, temporal superior, temporal inferior, nazal, nazal superior, nazal inferior) verilmektedir.

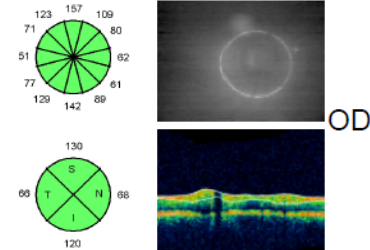
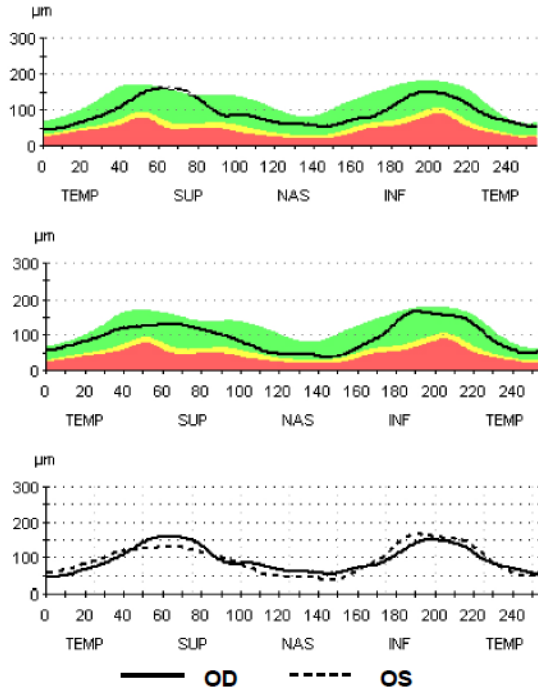
Spectralis OCT'de makula kalınlığı ölçümü taraması 'Fast Retinal Scan' protokolü ile yapılmaktadır. Stratus OCT'deki gibi foveadan geçen 6 radyal kesit alınmaz, 6-6 mm'lik alanda 240 µm aralıklı 25 horizontal raster line kesit ile tarama yapılır. Her kesit 512 A-scan içermektedir, böylece tüm harita 25x512 A-Scan'den oluşmaktadır (126). Sonuçlar Stratus OCT'de olduğu gibi ETDRS'nin belirlediği 9 kadranda verilir.

DOB: 1/21/1942, ID: NA, Male

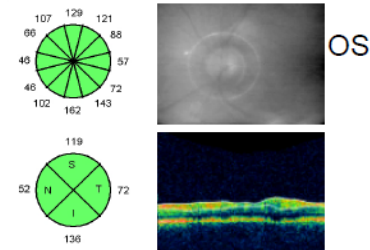
Scan Type: Fast RNFL Thickness (3.4)

Scan Date: 1/21/2013 4:35:51 PM - 1/21/2013
4:38:27 PM

Scan Length: 10.87 mm

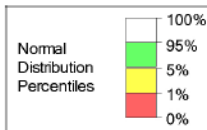


Signal Strength (Max 10)	6
--------------------------	---



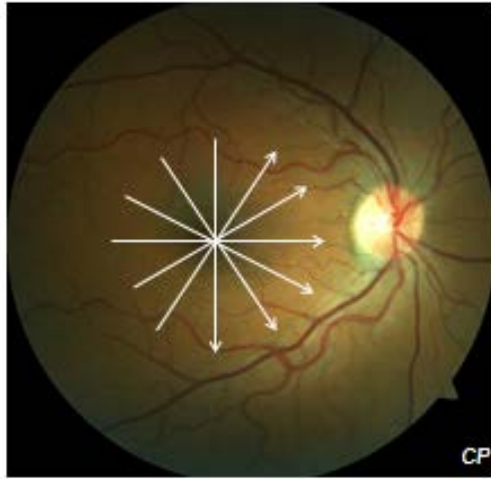
Signal Strength (Max 10)	6
--------------------------	---

OD	Scans used	1,2,3,
OS	Scans used	1,2,3,

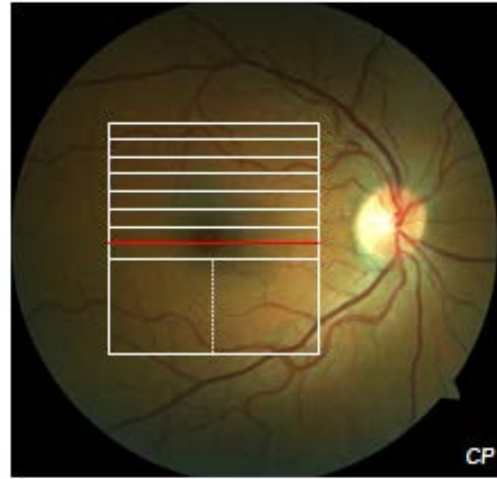


	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
lmax/Smax	0.94	1.27	-0.33
Smax/lmax	1.06	0.79	0.27
Smax/Tavg	2.40	1.82	0.58
lmax/Tavg	2.27	2.32	-0.05
Smax/Navg	2.36	2.51	-0.15
Max-Min	116.00	130.00	-14.00
Smax	160.00	132.00	28.00
lmax	151.00	168.00	-17.00
Savg	130.00	119.00	11.00
lavg	120.00	136.00	-16.00
Avg.Thickness	95.92	94.71	1.21

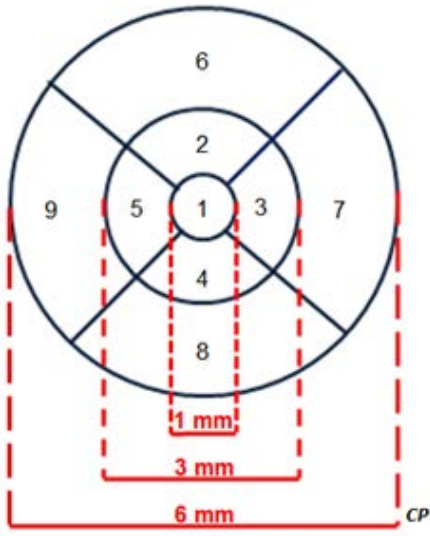
Şekil-1: Alzheimer grubundaki bir hastanın Stratus OCT ile yapılmış pRSLT kalınlığı ölçümü



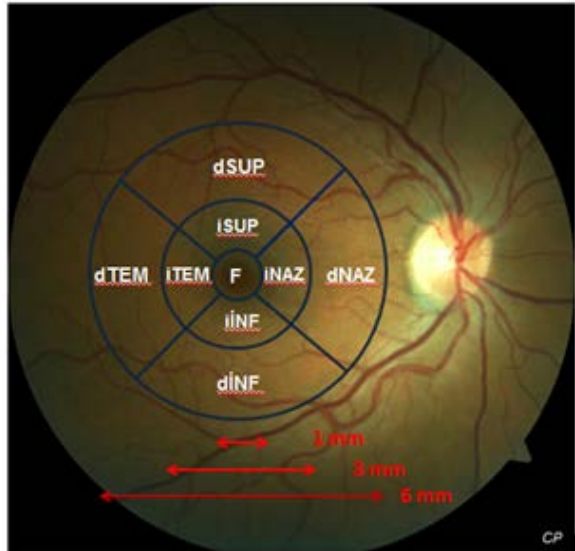
(A)



(B)



(C)



(D)

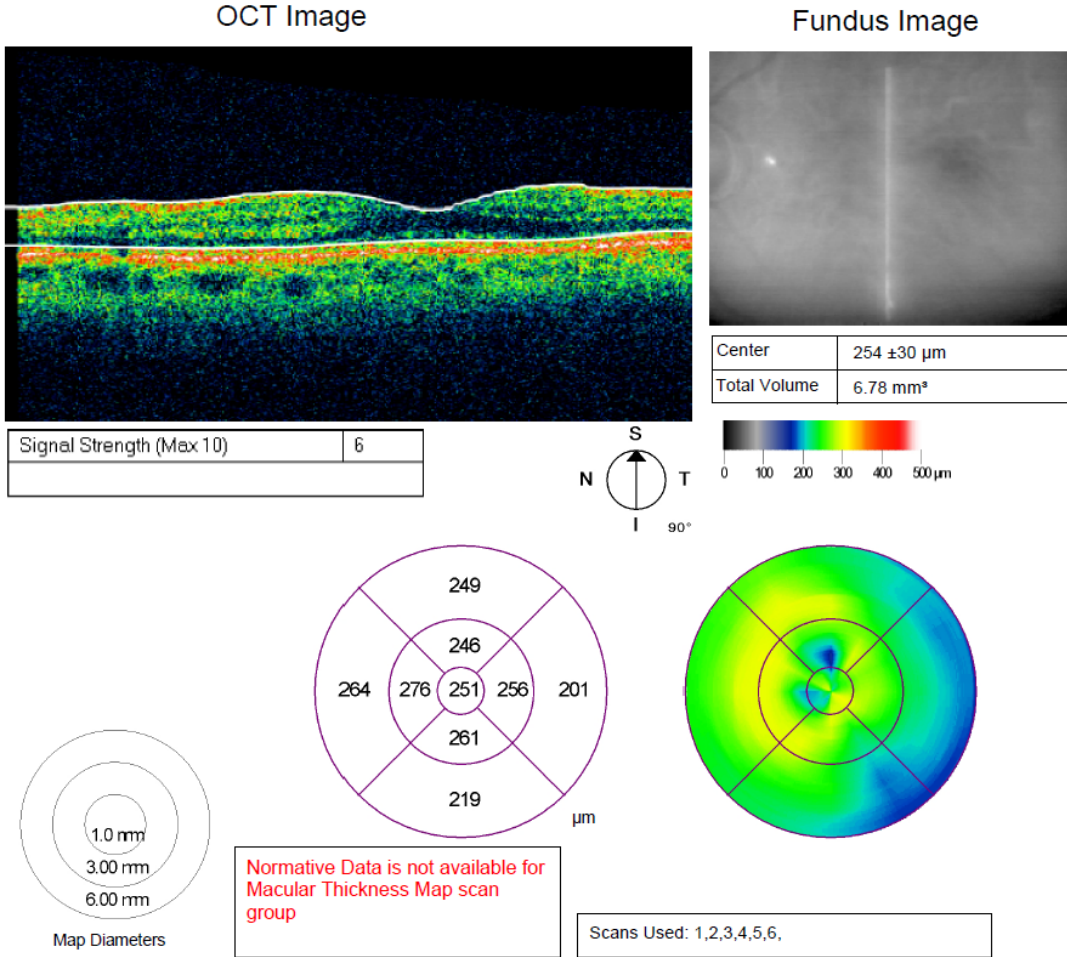
Şekil-2: (a) Stratus OCT'de makula kalınlığı ölçümünde taramada kullanılan radyal kesitler (b) Spectralis OCT'de makula kalınlığı ölçümünde taramada kullanılan raster line kesitler (c) Makula kalınlığı haritasında 3 halka (fovea, iç halka, dış halka) ve 9 ana kadrant (d) 9 ana kadrantın retina üzerinde yerleşimi. **F:** Fovea, **iSUP:** Superior iç, **iNAZ:** Nazal iç, **iINF:** İnferior iç, **iTEM:** Temporal iç, **dSUP:** Superior dış, **dNAZ:** Nazal dış, **dINF:** İnferior dış, **dTEM:** Temporal dış.

DOB: 5/5/1941, ID: NA, Female

Scan Type: Macular Thickness Map OS

Scan Date: 5/5/2014 4:16:17 PM

Scan Length: 6.0 mm



Şekil-3: Kontrol grubundaki bir hastanın Stratus OCT ile yapılmış makula kalınlık haritası ölçümü

İstatiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Aralık 2011 - Mayıs 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde muayene olmuş, dahil etme kriterlerine uyan 21 Alzheimer tipi demans hastasının 35 gözü 'Alzheimer grubu' olarak, benzer yaş grubundaki kognitif bozukluğu olmayan 56 hastanın 100 gözü de 'kontrol grubu' olarak çalışmaya dahil edildi. İki gruptaki hastaların Stratus OCT ile yapılan pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve hacmi ölçümleri birbiriyle karşılaştırıldı. Hem Stratus OCT hem de Spectralis OCT ile pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve hacmi ölçülmüş olan 19 hastanın 32 gözünün verilerinden iki cihazın birbiriyle korelasyonu değerlendirildi.

Alzheimer grubunda ortalama hasta yaşı $71,7 \pm 6$ yıl, kontrol grubunda $72 \pm 11,1$ yıl saptandı. İki grupta yaş açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Alzheimer grubunda 15 hasta (%71,4) kadın, 6 hasta (%28,6) erkekti. Kontrol grubunda ise 22 hasta (%39,3) kadın, 34 hasta (%60,7) erkekti. Alzheimer grubunda kadın hasta oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Alzheimer grubunda çalışmaya dahil edilen gözlerin 19'u sağ (%54,3), 16'sı sol (%45,7) gözdü. Kontrol grubunda ise 48 sağ (%50,4), 52 sol (%49,6) göz mevcuttu. İki grupta gözlerin taraf dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0,05$). (Tablo-4)

Tablo-4: Grupların demografik verilerinin dağılımı

	Kontrol Grubu			Alzheimer Grubu			P
	Ort ± SS/ n-%	Med(Min-Mak)		Ort ± SS/ n-%	Med(Min-Mak)		
Yaş	$71,7 \pm 6,0$	72	58 - 88	$72,0 \pm 11,1$	75	48 - 88	0,837
Cinsiyet	Kadın	22	39,3%	15	71,4%		0,007
	Erkek	34	60,7%	6	28,6%		
Taraf	Sağ	48	50,4%	19	54,3%		0,522
	Sol	52	49,6%	16	45,7%		

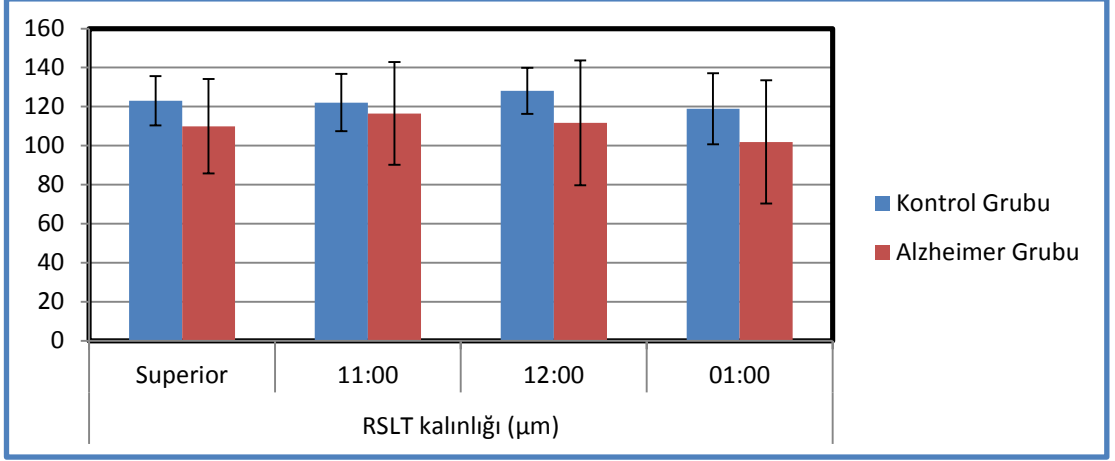
Bağımsız örneklem t testi / Ki-kare test

Alzheimer grubunda ortalama pRSLT kalınlığı $93,3 \pm 15,2 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $100,2 \pm 13,5 \mu\text{m}$ idi. Alzheimer grubunun ortalama pRSLT kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi ($p=0,017$). Dört kadran olarak sinir lifi kalınlığı incelendiğinde Alzheimer grubunda superiora $109,9 \pm 24,2 \mu\text{m}$, nazalde $76,5 \pm 24,1 \mu\text{m}$, inferiora $120,9 \pm 22,8 \mu\text{m}$, temporalde $65,8 \pm 17,4 \mu\text{m}$ kalınlık saptandı. Kontrol grubunda ise superiora $123 \pm 20,9 \mu\text{m}$, nazalde $80,8 \pm 22,7 \mu\text{m}$, inferiora $128,8 \pm 22,8 \mu\text{m}$, temporalde $68,1 \pm 12,6 \mu\text{m}$ kalınlık saptandı. Sayısal veri olarak dört kadranın tümünde Alzheimer grubunda kalınlıklar kontrol grubuna göre daha ince saptanmakla birlikte sadece superior kadran pRSLT kalınlığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı incelmeye bulundu ($p=0,004$) (Tablo-5 ve Şekil- 4-7). Saat kadranslarında pRSLT kalınlığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Alzheimer grubunda sayısal veri olarak saat 09:00 hariç tüm kadranslarda kalınlıklar kontrol grubuna göre daha ince bulundu, fakat sadece saat 12:00, 01:00 ve 07:00 kadransları istatistiksel olarak anlamlı daha ince saptandı (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,005$ ve $p=0,02$) (Tablo-5).

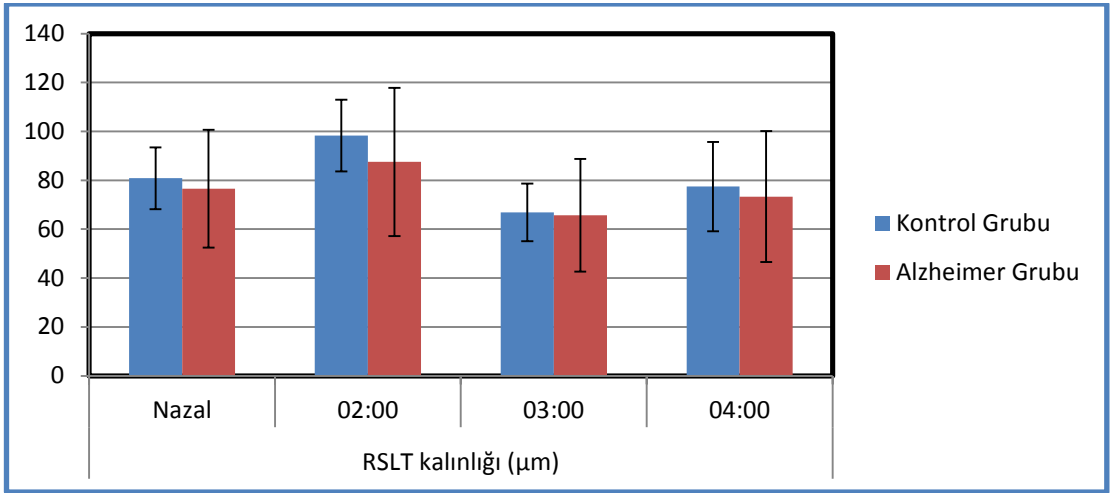
Tablo-5: Alzheimer ve kontrol grubunda peripapiller retina sinir lifi (pRSLT) kalınlığı değerleri

(μm)	Kontrol Grubu (n =100)			Alzheimer Grubu (n =31)			p
	Ort ± SS	Med	(Min-Mak)	Ort ± SS	Med	(Min-Mak)	
Ortalama RSLT	100,2 ± 13,5	100	68 - 135	93,3 ± 15,2	95	56 - 125	0,017
Superior	123,0 ± 20,9	123	65 - 186	109,9 ± 24,2	111	52 - 149	0,004
11:00	122,1 ± 23,9	125	37 - 180	116,5 ± 26,3	121	58 - 166	0,270
12:00	128,1 ± 30,6	127	47 - 214	111,7 ± 32,0	117	33 - 154	0,011
01:00	118,9 ± 28,0	120	63 - 183	101,9 ± 31,6	102	27 - 170	0,005
Nazal	80,8 ± 22,7	80	28 - 145	76,5 ± 24,1	81	26 - 131	0,366
02:00	98,3 ± 29,6	97	43 - 182	87,5 ± 30,3	84	15 - 149	0,080
03:00	66,9 ± 21,8	66	20 - 141	65,7 ± 23,1	62	21 - 117	0,797
04:00	77,4 ± 25,3	75	5 - 152	73,3 ± 26,8	70	24 - 126	0,437
Inferior	128,8 ± 22,8	128	78 - 187	120,9 ± 22,8	119	78 - 172	0,096
05:00	111,3 ± 30,5	109	29 - 223	107,1 ± 34,9	103	27 - 176	0,517
06:00	142,7 ± 31,3	144	72 - 221	135,8 ± 28,5	140	67 - 198	0,281
07:00	132,5 ± 25,0	135	75 - 202	119,7 ± 30,7	125	64 - 187	0,020
Temporal	68,1 ± 12,6	67	38 - 107	65,8 ± 17,4	64	40 - 118	0,426
08:00	69,5 ± 14,6	70	33 - 114	66,4 ± 20,8	65	37 - 131	0,356
09:00	53,2 ± 11,8	53	32 - 95	55,0 ± 13,8	55	34 - 89	0,478
10:00	81,5 ± 18,2	82	48 - 151	79,5 ± 24,1	82	28 - 135	0,614

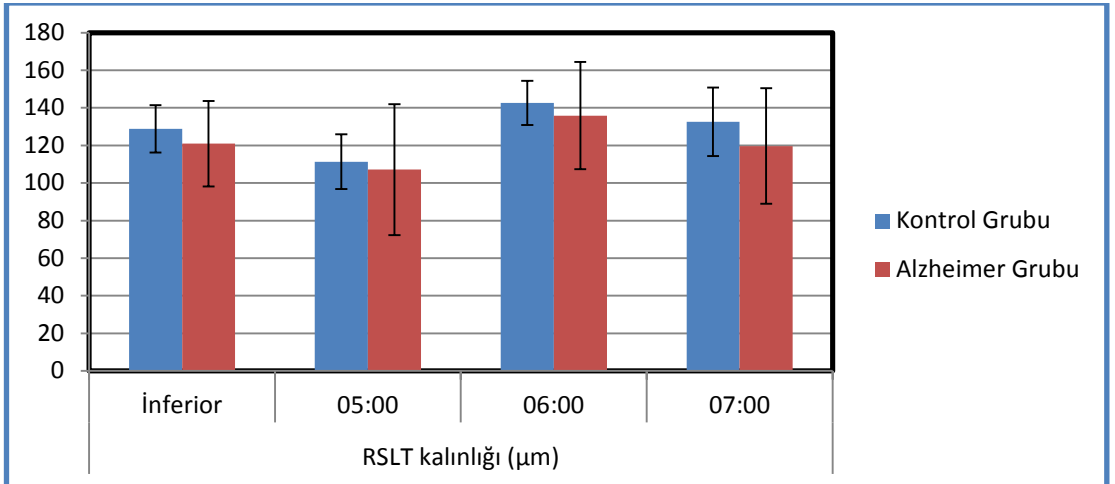
Bağımsız örneklem t testi



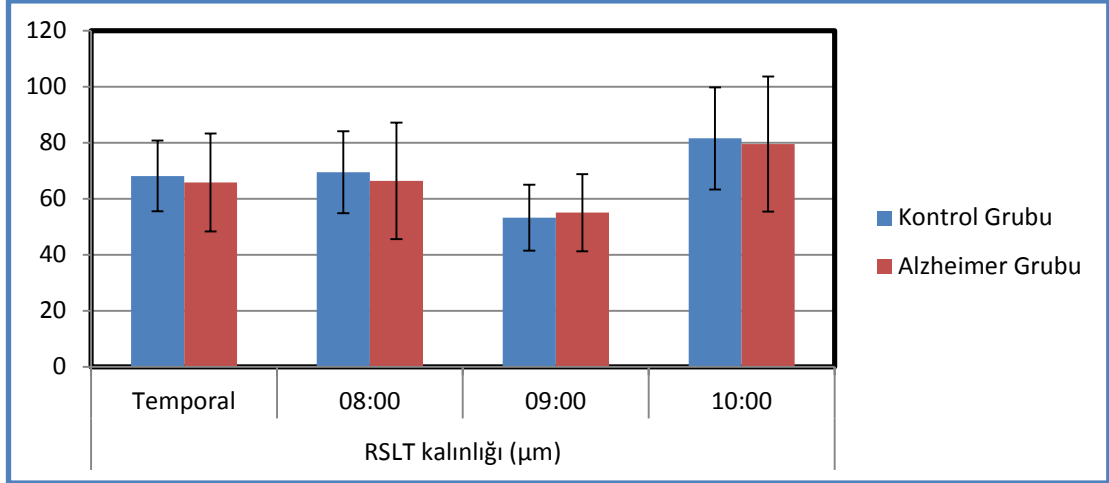
Şekil-4: Alzheimer ve kontrol grubunda superior kadran RSLT kalınlığı



Şekil-5: Alzheimer ve kontrol grubunda nazal kadran RSLT kalınlığı



Şekil-6: Alzheimer ve kontrol grubunda inferior kadran RSLT kalınlığı



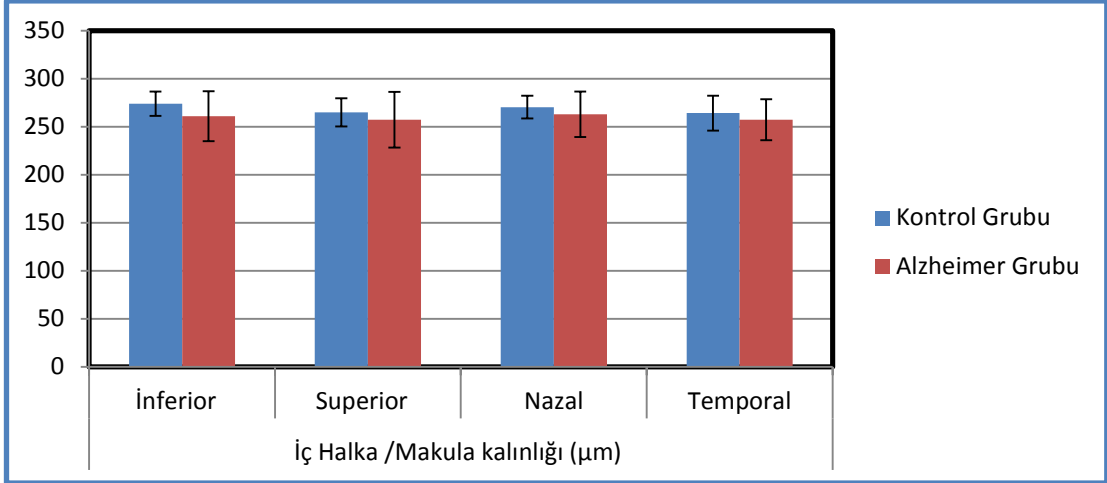
Şekil-7: Alzheimer ve kontrol grubunda temporal kadranda RSLT kalınlığı

Makula kalınlık haritasında Alzheimer grubunda fovea kalınlığı $233,5 \pm 22,8$ μm , kontrol grubunda ise $221,4 \pm 22,7$ μm saptandı. Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kalındı ($p=0,008$). İç halkada inferior kadranda makula kalınlığı Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince saptandı ($p=0,003$), diğer kadranda Alzheimer ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo-6 ve Şekil-8). Dış halkada hiçbir kadranda makula kalınlığı Alzheimer ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo-6 ve Şekil-9).

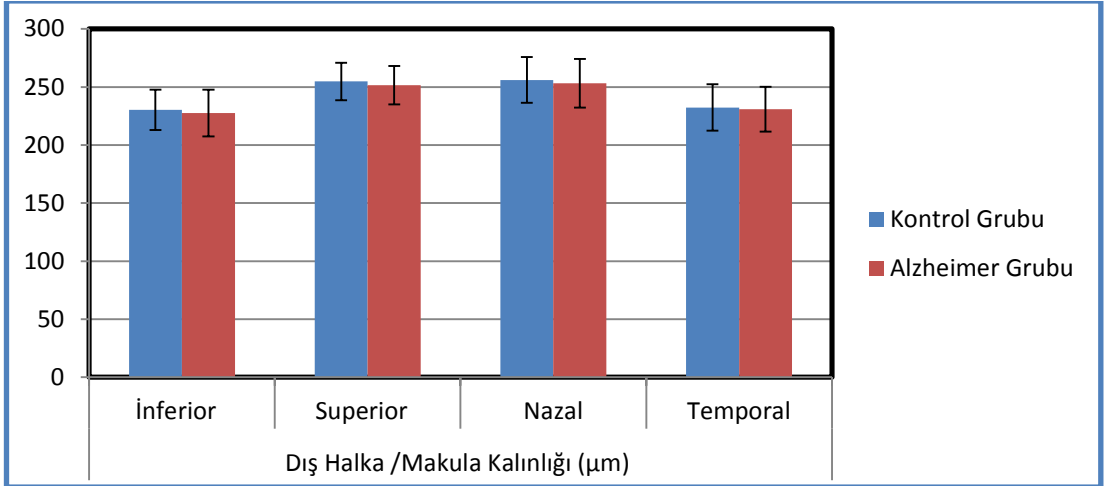
Tablo-6: Alzheimer ve kontrol grubunda makula kalınlığı değerleri

	Kontrol Grubu (n=100)		Alzheimer Grubu (n=35)		P
	Ort ± SS	Med(Min-Mak)	Ort ± SS	Med(Min-Mak)	
Makula Kalınlığı (µm)					
Fovea	221,4 ± 22,7	222 178 - 295	233,5 ± 22,8	235 180 - 284	0,008
Fovea min	204,5 ± 34,9	201 150 - 322	226,1 ± 31,6	224 173 - 293	0,002
İç Halka					
Inferior	273,9 ± 20,1	273 202 - 317	261,0 ± 25,9	267 206 - 300	0,003
Superior	265,0 ± 24,9	264 151 - 315	257,3 ± 29,0	260 194 - 300	0,138
Nazal	270,3 ± 23,8	273 178 - 321	262,8 ± 23,7	267 217 - 303	0,111
Temporal	264,1 ± 22,0	266 166 - 315	257,1 ± 21,3	262 214 - 294	0,105
Dış Halka					
Inferior	230,4 ± 17,5	229 190 - 273	227,7 ± 20,1	229 190 - 283	0,455
Superior	254,8 ± 16,1	254 194 - 293	251,7 ± 16,5	250 218 - 290	0,329
Nazal	256,0 ± 19,7	255 179 - 302	253,2 ± 20,8	251 213 - 318	0,477
Temporal	232,4 ± 20,0	231 181 - 277	230,9 ± 19,4	228 205 - 286	0,708

Bağımsız örneklem t testi



Şekil-8: Alzheimer ve kontrol grubunda iç halka makula kalınlığı



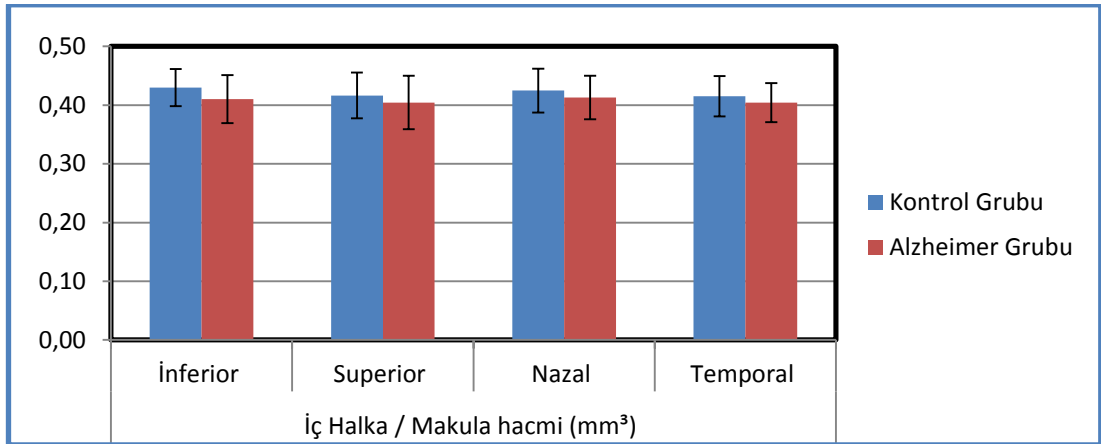
Şekil-9: Alzheimer ve kontrol grubunda dış halka makula kalınlığı

Alzheimer grubunda fovea hacmi $0,18 \pm 0,02 \text{ mm}^3$ saptandı, fovea kalınlığına benzer şekilde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kalındı ($p=0,008$). İç ve dış halkadaki makula hacim değerleri de makula kalınlık değerlerine benzerlik gösteriyordu. İç halkada inferior kadranda makula hacmi Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince saptandı ($p=0,004$), diğer kadranslar Alzheimer ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo-7 ve Şekil 10). Dış halkada hiçbir kadranda makula hacmi Alzheimer ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo-7 ve Şekil 11).

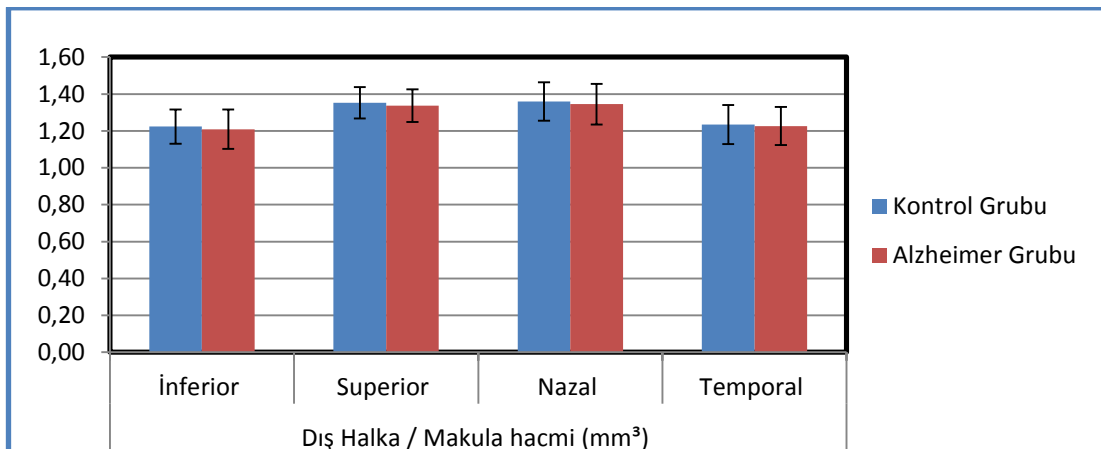
Tablo-7: Alzheimer ve kontrol grubunda makula hacmi değerleri

	Kontrol Grubu (n=100)			Alzheimer Grubu (n=35)			P
	Ort ± SS	Med	(Min-Mak)	Ort ± SS	Med	(Min-Mak)	
Makula hacmi (mm³)							
Toplam makula	7,04 ± 0,42	7,0	5,4 - 8,1	6,94 ± 0,43	6,8	6,2 - 7,8	0,239
Fovea	0,17 ± 0,02	0,2	0,1 - 0,2	0,18 ± 0,02	0,2	0,1 - 0,2	0,008
İç Halka							
İnferior	0,43 ± 0,03	0,4	0,3 - 0,5	0,41 ± 0,04	0,4	0,3 - 0,5	0,004
Superior	0,42 ± 0,04	0,4	0,2 - 0,5	0,40 ± 0,05	0,4	0,3 - 0,5	0,135
Nazal	0,42 ± 0,04	0,4	0,3 - 0,5	0,41 ± 0,04	0,4	0,3 - 0,5	0,110
Temporal	0,42 ± 0,03	0,4	0,3 - 0,5	0,40 ± 0,03	0,4	0,3 - 0,5	0,110
Dış Halka							
İnferior	1,22 ± 0,09	1,2	1,0 - 1,5	1,21 ± 0,11	1,2	1,0 - 1,5	0,448
Superior	1,35 ± 0,09	1,3	1,0 - 1,6	1,34 ± 0,09	1,3	1,2 - 1,5	0,317
Nazal	1,36 ± 0,10	1,4	1,0 - 1,6	1,34 ± 0,11	1,3	1,1 - 1,7	0,494
Temporal	1,23 ± 0,11	1,2	1,0 - 1,5	1,23 ± 0,10	1,2	1,1 - 1,5	0,713

Bağımsız örneklem t testi



Şekil-10: Alzheimer ve kontrol grubunda iç halka makula hacmi



Şekil-11: Alzheimer ve kontrol grubunda dış halka makula hacmi

Stratus OCT ve Spectralis OCT arasında pRSLT kalınlık değerleri, makula kalınlık ve hacim değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$) (Tablo-8).

Tablo-8:

(A) Stratus ve Spectralis OCT pRSLT kalınlığı değerlerinin korelasyonu

<i>RSLT(μm)</i>		Spectralis OCT				
		Ortalama	Superior	Nazal	İnferior	Temporal
Stratus OCT	r	0,877	0,560	0,690	0,505	0,786
	p	0,000	0,001	0,000	0,004	0,000

Pearson Korelasyon

(B) Stratus ve Spectralis OCT makula kalınlığı değerlerinin korelasyonu

<i>Makula Kalınlığı(μm)</i>		Spectralis OCT				
		Fovea	İ			
	Superior		Nazal	İnferior	Temporal	
Stratus OCT	r	0,520	0,693	0,632	0,487	0,339
	p	0,002	0,000	0,000	0,005	0,058
		Dış				
		Superior	Nazal	İnferior	Temporal	
Stratus OCT	r	0,511	0,479	0,519	0,390	
	p	0,003	0,006	0,003	0,027	

Pearson Korelasyon

(C) Stratus ve Spectralis OCT makula hacim değerlerinin korelasyonu

<i>Makula hacmi (mm^3)</i>		Spectralis OCT			
		Fovea	Toplam makula hacmi		
Stratus OCT	r	0,514	0,466		
	p	0,003	0,007		
		İ			
		Superior	Nazal	İnferior	Temporal
Stratus OCT	r	0,695	0,614	0,498	0,335
	p	0,000	0,000	0,004	0,061
		Dış			
		Superior	Nazal	İnferior	Temporal
Stratus OCT	r	0,538	0,474	0,511	0,375
	p	0,002	0,006	0,003	0,035

Pearson Korelasyon

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamıza dahil edilen olguların çok büyük bölümünün retinal kalınlık ölçümleri yalnızca TD-OCT cihazı ile yapılmıştı. Geri kalan olgularda ölçümler kliniğimize daha sonra dahil edilen daha modern SD-OCT ve TD-OCT'nin her ikisiyle birlikte sürdürülmüştü. Time domain-OCT ile yapılan kalınlık ölçümlerinin güncel ve geçerli olup olmadığını değerlendirmek için, iki cihazla da ölçüm yapılan olguların verileri öncelikli olarak karşılaştırıldı. İki cihaz arasında pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve hacmi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgularımız literatürde Stratus OCT ve Spectralis OCT'nin sağlıklı gözlerde pRSLT kalınlığı ölçümlerini (127,128) ve makula ölçümlerini (129) karşılaştırıp her iki cihaz arasında yüksek korelasyon saptayan çalışmalarla uyumludur. Bu yayınlarda ölçümler arasında iyi bir korelasyonla beraber anlamlı farklılık olduğu da gösterilmiştir (127-129). Özellikle makula ölçümlerinde ortaya çıkan yaklaşık 65-70µm'lik farklılık (130-132) Stratus OCT'nin dış sınırı IS/OS bandı olarak kabul ederken Spectralis OCT'nin fotoreseptör dış segmentini ve retina pigment epitelini de ölçüme dahil etmesiyle ilişkilendirilmiştir (131,132), farklı cihaz ölçümlerinde karşılaştırma yapabilmek için özel dönüşüm formülleri gerekliliği belirtilmiştir (129,133). Bu nedenle aynı cihazla yapılan ölçümlerin birbirleriyle karşılaştırılması önerilmiştir (127-129). Bu literatür bilgisine uygun olarak çalışmamıza ölçümlerin çoğunluğu Stratus OCT ile yapıldığı için Spectralis OCT ölçümleri dahil edilmemiştir. Literatürde farklı SD-OCT'lerle (Cirrus, Spectralis gibi) Alzheimer hastalarını değerlendiren çalışmalarda (134-136) da sağlıklı gözlerde yapılan çalışmalara benzer şekilde hem pRSLT hem makula ölçümlerinde anlamlı korelasyon ve anlamlı farklılık saptanmıştır, bu nedenle takip ve karşılaştırma yapmak için ölçümlerinin aynı cihazla yapılması önerilmiştir (135,137).

Literatürde Alzheimer hastalarında OCT ile pRSLT'yi değerlendiren ilk çalışma Parisi ve ark.'nın 2001 yılında yayınlanan TD-OCT kullanan

çalışmasıdır (70). Peripapiller RSLT kalınlığının değerlendiren çalışmaların bazıları Tablo-9'da sıralanmıştır (70,109,116,117,119,134-136,138-145). Araştırmacıların bir kısmı pRSLT kalınlığını TD-OCT ile (Tablo-10; 70,109,116,138-140,142,145), bir kısmı ise SD-OCT ile (Tablo-11; 117,119,134-136,141,143,144) ölçmüştür. Spectral domain-OCT kullanan araştırmacılar, SD-OCT'nin TD-OCT'den farklı olarak göz hareketlerini izleyebilme (eye-tracking) özelliği ve hızlı çekim olanağı ile kognitif fonksiyon bozukluğu, kooperasyon zorluğu ve fiksasyon problemi olan hastalarda kolaylık oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (141,135,136).

Çalışmamızda Alzheimer olguları yaş uyumlu kontrollerle karşılaştırılmıştır. Retina ganglion hücresi ve aksonlarında dolayısıyla RSLT kalınlığında yaşla beraber azalma olduğu genelde kabul görmüş bir bilgidir (146). Alzheimer hastalarında yaş uyumlu kontrollerle yapılan OCT çalışmalarında sadece yaşa yorumlanabilecek değişikliklerden daha fazlası olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda da Alzheimer hastalarında yaş uyumlu kontrollere göre OCT ile saptanan pRSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmıştır ve bulgu literatürle (70,109,116,117,119,134-136,138-145,147-149) uyumludur.

Glokom hastalarında da RSLT kalınlığında azalma söz konusudur. Bu nedenle çalışmamızda glokom tanısı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda göz içi basıncı 20 mmHg altındadır ve glokomatöz optik disk değişiklikleri yoktur. Literatürde glokom hastalarıyla Alzheimer hastalarını karşılaştırılan tek çalışma Berisha ve ark.'nın (148) 2006'da yayınlanan çalışmasıdır. Glokom hastaları, Alzheimer hastaları ve sağlıklı kontrolleri birbiriyle karşılaştıran çalışmada AH grubunda üst kadranda glokom ve kontrol grubuna göre, glokom grubunda ise alt kadranda AH ve kontrol grubuna göre anlamlı inceme görmüştür (148). Bu çalışma OCT ile saptanan bulguların tanı konulamamış bir glokom olmadığına AH'ye özgün değişiklikler olduğuna işaret etmektedir (148).

Çalışmamızda tüm kadrarlarda pRSLT kalınlığı sayısal veri olarak Alzheimer grubunda daha ince saptanmakla birlikte; ortalama pRSLT, superior kadrana pRSLT kalınlığı ve saat kadranı olarak incelendiğinde saat

12:00, 01:00 ve 07:00 kadransları istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince saptanmıştır. Literatürde pRSLT kalınlığını inceleyen çalışmalarda inceleme saptanan kadranslar değişkenlik göstermektedir (70,109,116,117,119,134-136,138-145,147-149). Bazı araştırmacılar tüm kadranslarda inceleme saptamıştır (70,136,138,142,143,149). Sadece ortalama pRSLT kalınlığı değerlerinde inceleme belirten çalışmalar mevcuttur (117,139,144). Bunların dışında çalışmamızla benzer şekilde bazı özgün kadranslarda inceleme saptayan yayınlar da mevcuttur. Kırbaş ve ark.'nın (141) çalışması bizim çalışmamızla uyumlu olarak genel ortalama ve superior kadranda inceleme bildirmiştir. Berisha ve ark. (109) sadece superior kadranda, Kromer ve ark. (119) ise sadece superonazal kadranda anlamlı pRSLT kalınlığında inceleme bildirmiştir. pRSLT kalınlığında incelenen superior ve inferior kadransların ikisini de etkilediğini bildiren araştırmacılar mevcuttur (116,134,135,140,145). Literatürdeki bazı çalışmalarda anlamlı olarak inceleme saptanan kadranslar Tablo-9'da belirtilmiştir. OCT çalışmalarındaki farklı sonuçlar, çalışmalara farklı evrelerdeki hastaların dahil edilmesiyle ilişkilendirilebilir. Ek olarak çalışmalardaki örnek sayılarının düşük olması da sonuçlardaki farklılıklara katkı sağlamış olabilir.

Çalışmamıza hafif-orta evre Alzheimer olguları dahil edilmiştir. Ağır Alzheimer hastaları ve HKB hastaları çalışma dışında tutulmuştur. Bunun nedeni polikliniğimize az sayıda ağır Alzheimer hastasının ve HKB hastasının başvurması, ayrıca ağır Alzheimer hastalarıyla olan kooperasyon zorluğudur. Literatürde HKB hastaları, Alzheimer hastaları ve yaş uyumlu kontrollerin pRSLT kalınlığını karşılaştıran çalışmalar (Tablo-12; 139,140,142-145) ve Alzheimer hastalarını da kendi içinde hafif, orta, ağır evre olarak ayırarak pRSLT kalınlığını değerlendiren çalışmalar (139,145) mevcuttur. Amnestik-HKB hastaları Alzheimer tipi demans için riskli popülasyonu oluşturmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda HKB hastalarında da tıpkı Alzheimer hastaları gibi yaş uyumlu kontrollere göre pRSLT kalınlığında azalma gözlenmiştir (139,140,142-145). Paquet ve ark. (139) ve Liu ve ark. (145) tarafından hafif-orta AH ile HKB hastaları arasında pRSLT kalınlığı açısından fark olmadığı

bildirilmiştir. Ağır AH'de ise HKB hastalarından farklı olarak, başka kadranda da pRSLT incelmene (inferior veya superior kadrane) eklendiği görülmüştür (140,143,145).

Çalışmamıza dahil edilen Alzheimer olgularının ortalama MMT skoru $17,4 \pm 3,5$ saptandı, değerler 12-22 arasında değişmekteydi. Çalışmamızda MMT ile pRSLT kalınlığı, makula kalınlığı ve hacmi arasında korelasyon değerlendirilmemiş olmakla birlikte; literatürdeki çalışmaların bir kısmında pRSLT kalınlığı ile MMT skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (140,142,144,145). Bu durum pRSLT kalınlığının, hastalık ilerledikçe ya da ilerlemiş hastalıkta azalacağına işaret etmektedir. pRSLT kalınlığının azalması ile kognitif bozukluğun ağırlığı arasındaki anlamlı ilişki literatürdeki çalışmaların sonuçlarının farklılığını açıklayabilir. Tüm kadrantlarda pRSLT kalınlığında azalma saptanan çalışmalarda Alzheimer hastalarının MMT skorları tek bir kadranda (örneğin superior) azalma saptanan çalışmalara göre daha düşük saptanmıştır. Örneğin; tüm kadrantlarda incelmeyi bildiren Parisi ve ark.'nın (70) çalışmalarında MMT skorları 11-19 arasında değişmektedir. Tüm kadrantlarda pRSLT kalınlığında incelmeyi saptayan diğer araştırmacılardan Iseri ve ark. (138) ortalama MMT skorunu $18,5 \pm 6,3$ (8-28), Ascaso ve ark. (142) ise $18,3 \pm 7,8$ olarak belirtmiştir. Sadece superior kadranda pRSLT kalınlığında incelmeyi saptayan Berisha ve ark. (109) ve Kromer ve ark. (119) çalışmalarında ortalama MMT skorlarını sırasıyla $23,8 \pm 5,1$ ve $22,59 \pm 5,47$ olarak bildirmiştir. Sadece superior kadranda pRSLT kalınlığında incelmeyi saptayan araştırmacılardan Kırbaş ve ark. (141) ise MMT skorlarının 18-25 arasında dağıldığını belirtmiştir.

Hafif-orta evre Alzheimer olgularını değerlendirdiğimiz çalışmamızda peripapiller kadrantlardan öncelikle superiorun etkilendiği görülmektedir. Literatürdeki yayınlarda da AH'de pRSLT kalınlığında azalmanın öncelikle superior kadranda olduğu ileri sürülmektedir (109,119,141,145). Yapılan görme alanı çalışmalarında saptanan alt yarı görme alan defektleri de superior kadrane pRSLT defektleri olduğu görüşünü desteklemektedir (44). Tam olarak bilinmemekle birlikte, patolojik çalışmalarda SP ve NFY'lerin lingual giristan çok cuneal girusta görülmesi araştırmacılar tarafından

superior kadranın baskın olarak etkilenmesinin nedeni olarak ileri sürülmektedir (27,141,145). Superior retinadan çıkıp cuneal girusa projekte aksonların etkilendiği, inferiordan çıkıp lingual girusa projekte olanların ise korunduğu düşünülmektedir (141,145). Bu durum RSLT kalınlığında incelmenin hem kortikal nöronların kaybıyla beraber retrograd dejenerasyon sonucu hem de RGH hücrelerinin kendisinin dejenerasyonu sonucu meydana geldiği tezini desteklemektedir (103,141,150). İki dejenerasyonun temelini de hem kortikal nöronlara hem retinal nöronlara toksik olan A β oluşturduğu belirtilmektedir (142).

Çalışmamızda inferiorda saat 07:00 kadranda da yaş uyumlu kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı incelmeye saptanmıştır. Bambo ve ark.'nın (134) Cirrus OCT ile yaptığı ölçümler dışında sadece inferior kadranda pRSLT kalınlığında incelmeye bildiren çalışma mevcut değildir. Literatürde daha çok AH'nin ilerlemesi ile dejenerasyonun, superior kadrandan sonra inferior kadrana da etkilenmesinin altı çizilmiştir (145). Liu ve ark. (145) ağır AH'de hafif ve orta AH'den farklı olarak inferior kadranda pRSLT kalınlığında azalma olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda inferiorda saat 07:00 kadranda da yaş uyumlu kontrollere göre anlamlı olarak incelmeye saptanması superiordan sonra inferior kadranın etkilendiği şeklindeki literatür bulgusu ile uyumludur.

Çalışmamızda temporal kadranda pRSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Buna karşılık çeşitli yayınlarda nörodejeneratif hastalıklarda özellikle optik nöritlerde RSLT'nin temporal kadranda etkilenme olduğu belirtilmektedir (135-137). Temporal kadranda liflerinin papillomakuler demetin (PMB) devamı olması bu durumun nedeni olarak ileri sürülmektedir (135,136). Bu nedenle Spectralis OCT'nin pRSLT kalınlığını ölçmek için kullanılan, PMB ve nazal/temporal (N/T) oranını değerlendiren 'N-site axonal' uygulaması (RNFL-N) literatürde nörodejeneratif hastalıklarda özellikle kullanılması önerilen uygulama olarak belirtilmiştir (135). Polo ve ark. (135) araştırmalarda 'N-site axonal' uygulaması ile PMB'de incelmeye ve N/T oranında artış saptamış ve AH'de de diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi temporal kadranda etkilenme

olduğunu ileri sürmüşlerdir (135). Çalışmaların farklılık gösterdiğini ve RSLT parametrelerinin hangisinin AH tanısı için kullanılabileceği ile ilgili kesin bir kılavuz olmadığını belirten Larrosa ve ark. (136) RSLT parametrelerini kullanan regresyon analizleriyle lineer ayrıştırıcı fonksiyon (linear discriminant function - LDF) adı verilen bir değer elde etmiştir. Lineer ayrıştırıcı fonksiyonun diyagnostik özelliğinin OCT parametrelerinin kendisine göre daha yüksek olduğunu ve LDF'nin elde edildiği regresyon analizlerinde daha çok temporal kadran bulgularının kullanıldığı belirtilmiştir (136).

Histopatolojik çalışmalarda makula kalınlığının %35'ini RGH gövdelerinin ve onların aksonlarının oluşturduğu belirtilmiştir (51). Hem TD- hem de SD-OCT'ler pRSLT kalınlığı ölçümü ile AH'de akson niceliğini değerlendirilirken makula kalınlığı ve hacmi ölçümüyle de retinal nöronların gövdesinin niceliğini ve niteliğini değerlendirilebilir. Bu düşünceden yola çıkılarak çalışmamızda OCT ile makula kalınlığı ve hacmi ölçümleri de yapılmıştır.

Çalışmamızda Stratus OCT ile yapılan 'Macular Thickness/Volume Map' ölçümlerinde santral 1mm'lik alanda yaş uyumlu kontrol grubuna göre makula kalınlığı ve hacmi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. İç ve dış halkada ise sadece inferior iç kadranda kalınlık ve hacim kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, diğer kadranda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde AH'de OCT ile makulayı değerlendiren araştırmacıların çoğu makula kalınlığında (135-138,142,151) ve hacminde (138,142,143) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bildirmiştir. Bizim de inferior iç kadranda saptadığımız makula kalınlığı ve hacmindeki kontrol grubuna göre anlamlı azalma makuladaki RGH kaybına işaret edebilir ve histopatolojik çalışmalarda (95) belirtilen ganglion hücre tabakasındaki nöronların total sayısındaki %25 azalma ile uyumluluk göstermektedir. Spectral domain-OCT ile yapılmış olan bazı araştırmalar (137,151) makula kalınlığı ve hacmindeki azalmanın iç retinal tabakalardan (Spectralis için RSLT, RTVue-100 için ganglion hücre kompleksi) kaynaklandığını ve dış retinal tabakalarda etkilenme olmadığını belirtmekte ve RGH'deki etkilenmeye dikkat çekmektedir. Ayrıca makula ölçümlerini

değerlendiren çalışmaların bir kısmı MMT skorları ile makula kalınlığı (151) ve hacmi (138) arasında da tıpkı pRSLT ile olduğu gibi anlamlı korelasyon bildirmiştir. Yani ilerlemiş hastalıkta ya da hastalık ilerledikçe makula kalınlığı ve hacminde azalma beklenmektedir. Ascaso ve ark. (142) ise farklı olarak kontrol grubuna göre HKB hastalarında artmış makula kalınlığı ve hacmi, Alzheimer hastalarında ise azalmış makula kalınlığı ve hacmi bildirmişlerdir. Bu durumun dejenerasyonun erken safhalarındaki glial disfonksiyon sonucu oluşan glial şişme ve nöronal şişme ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (142). Çalışmamızda Alzheimer hastalarında saptanan artmış foveal kalınlık ve hacim de glial şişme ve nöronal şişme ile ilişkili olabilir. Normalde Müller hücreleri ekstraselüler alandaki fazla potasyumu Kir 2.1 kanalları aracılığı ile alır. daha sonra Kir 4.1 kanalları ile nöroretina dışındaki alanlara (kan damarları, vitreus, subretinal aralık) iletir (152). Retinal iskemi, oküler inflamasyon, diyabet, retina dekolmanı gibi tüm patolojik süreçlerde Müller hücrelerinin perivasküler sonlanımlarında bulunan Kir 4.1 potasyum kanalının ekspresyonu azalır ve hücre içinde potasyum konsantrasyonu artar (152,153). Artan hücre içi potasyum sonrası osmotik dengenin sağlanması için damardan Müller hücrelerine sıvı geçişi olur ve böylece Müller hücrelerinde şişme meydana gelir (152,153). Kistoid ödem oluşumunda vasküler sızıntının yanında Müller hücreesindeki bu değişikliklerin de rolü olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (152,153). Alzheimer hastalığında nörodejeneratif süreç sonucunda Müller hücrelerinde meydana gelen bu değişiklikler sonucunda oluşan şişme foveal kalınlık ve hacim artışına katkıda bulunuyor olabilir. Ayrıca AH'de beynin histopatolojik incelenmesinde A β ve tau ile ilişkili nöron dejenerasyonunda nöronların şiştiği ('ballooned phenotype') bildirilmiştir (154). Retina ganglion hücrelerinde de beyindeki nöronlara benzer bir dejenerasyon görülmektedir. Retinal histopatolojik çalışmalarda erken evre Alzheimer hastalarında şişmiş mitokondri ve endoplazmik retikulum barındıran soluk sitoplazma ve dağınık kromatin içeren soluk nükleus; geç evrelerde ise vakuolize sitoplazma ve kümelenmiş kromatin görüldüğü bildirilmiştir (94). Retina ganglion hücreesindeki

histopatolojik değişiklikler de artmış foveal kalınlık ve hacmi açıklamaya yardımcı olabilir.

Çalışmamızda saptanan artmış foveal kalınlık ve hacim nöronlar ve glial hücrelerde meydana gelen değişiklikler ile ilişkilendirilebileceği gibi Alzheimer hastalarında saptanan fiksasyon kaybı (27,28) ile de bağlantılı olabilir.

Literatürde SD-OCT'ler ile incelenebilen koroid kalınlığının da Alzheimer hastalarında yaş uyumlu kontrollere göre inceleme gösterdiği bildirilmiştir (151,155). AH'de saptanan koroidal incelenin Alzheimer hastalarındaki vasküler değişiklikler (koroid damarlarında Aβ birikimi) ile ilişkili olduğu düşünölmüştür (117,151).

Özetlenecek olunursa; çalışmamızda hafif-orta evre Alzheimer olgularında ortalama pRSLT kalınlığı, superior kadran pRSLT kalınlığı ve saat 12:00, 01:00 ve 07:00 kadranslarında pRSLT kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince saptanmıştır. Makula ölçümlerinde kontrol grubuna göre santral 1mm'lik alanda makula kalınlığı ve hacmi Alzheimer grubunda anlamlı olarak daha kalın, inferior iç kadranda ise anlamlı olarak daha ince bulunmuştur, diğer kadranslarda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak; AH'deki görme fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olan retinal bir dejenerasyon mevcuttur. Günümüzde OCT gibi görüntüleme yöntemleri ile dejenerasyonun saptanması mümkündür. Dejenerasyon; OCT ile yapılan ölçümlerde pRSLT'da inceleme, makula kalınlığı ve hacminde azalma/artma şeklinde kendini göstermektedir. Kesin tanı için histopatolojik inceleme gereken AH'de, OCT'nin tanıyı kuvvetlendirmek için ve erken tanıda yardımcı metod olarak kullanılması önerilebilir.

Tablo-9: Literatürdeki bazı çalışmalarda Alzheimer hastaları ve yaş uyumlu kontrollerde pRSLT kalınlığı ve anlamlı inceleme saptanan kadranlar.

PERİPAPİLLER RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞI (µm)														
	SAYI		OCT	ORTALAMA		İNFERİÖR		SUPERİÖR		NAZAL		TEMPORAL		ANLAMLI AZALMA
	AH	Kontrol		AH	Kontrol	AH	Kontrol	AH	Kontrol	AH	Kontrol	AH	Kontrol	
Parisi,2001 (70)	17	14	Stratus	59,5 ±16,7*	99,9 ±9	77,9±26,4*	116,2±9,9	72,1±21,4*	104,6±12,1	50,4±23,2*	93,4±13,7	37,9±17,6*	85,6±8,2	Ort, S, İ, N,T
Iseri,2006 (138)	14(28)	15(30)	Stratus	87,5±23,8*	113,2±6,7	103,1±33,6*	141,6±19,1	112,6±35,3*	137,2±16,5	63,6±19,1*	96±34,4	64,9±17,7	72,3±16,4	Ort, S, İ, N
Berisha,2007 (109)	9	8	Stratus			117±15,3	128,1±11,4	92,2±21,6*	113,6±10,8	65,7±15,1	64,1±7,3	67±15	69,5±11,1	S
Paquet,2007 (139)	14	15	Stratus	(H) 89,2±2,9* (A) 76,6±3,8*	102,2±1,8									Ort
Lu,2010 (116)	22	22	Stratus											Ort, S, İ
Kesler,2011 (140)	30	24	Stratus	84,7±10,6*	94,3±11,3	110,1±19,1*	127±15,5	99±18*	110±16,7	66,8±14,5	76,4±21,8	61,7±10,9	67,8±15,1	Ort, S, İ
Kirbaş,2013 (141)	40	40	Cirrus	65±6,2*	75±3,8	106±11,5	108±8,7	76±6,7*	105±4,8	75±2,8	76±2,7	74±6,7	77±7,3	Ort, S
Bambo,2014 (134)	57	57	Cirrus	89±10,2*	96±9,5	116,6±15,4*	127±16,9	109,1±17,5*	121,1±17,9	69,3±13,1	71,3±12	62,8±10,1	63,9±9,2	Ort, S,İ
			Spectralis(G)	96,2±10,7	100,7±9,4	122,7±17,4*	134,1±16,9	117±18,2	121,7±17,9	74±16,5	77,6±18,2	67,2±18,2	72,6±14,8	İ, İT
			Spectralis(N)	95,8±10,7	98,7±10,1	121,8±14,3*	130,9±13,8	117,3±17,6	121,4±17,6	72,7±17,2	75,4±20,9	68,2±12,4	69,1±9,6	İ, İT
Kromer,2014 (119)	22(42)	22(42)	Cirrus											SN
Polo,2014 (135)	75	75	Cirrus	97,4±11,2	99,2±9,9	122±16,9*	128±15,9	113,6±14,5*	118,6±10,8	71,6±15	72,1±14,5	65±10,2	67±9,2	S, İ
			Spectralis(G)	98,1±10,7*	101,6±9,5	126,3±14,6*	133,9±14,2	120±3,5*	124,9±11,8	77,9±19,8	79±15,7	75,4±11,9	76,4±17,1	Ort, S, İ, İN, İT
			Spectralis(N)	98,5±12,4*	99,6±9	124,5±15,1*	129,7±13,8	117,1±10,6*	122,4±9,1	70,1±11,5	70,9±9,8	71,3±14,6	72±14,7	Ort, S, İ, İN, İT, ST
Larrosa,2014 (136)	151	60	Cirrus	97,6±14,1	100,6±13	120,4±21*	127,4±21	113,2±18,7*	117,8±19	72,7±17,3	74,6±17,3	64,5±21,8*	67,8±20	S, İ,T
			Spectralis(G)	98,2±17,1*	102,7±6,7					88,9±47*	77,5±7,5	67,5±15,5	69,5±10	Ort,N, ST, İN, İT
Ascaso,2014 (142)	18(36)	41(82)	Stratus-OD	64,8±15,2*	103,6±8,9	86,2±25,7*	135,6±17,6	73,2±22*	126,6±13,8	43,3±20,4*	77,8±16,7	56,7±14,9*	75,8±16,6	Ort, S, İ N, T
			OS	65,2±18,6*	102,7±6,9	84,8±26,4*	132,7±13,3	79,9±21,8*	128,2±14,4	45,9±23,4*	75,9±13,3	56,3±17,2*	74,9±13,5	
Gao,2014 (143)	25	21	Cirrus	86±1,9*	98,6±1,7	108,6±2,8*	127,6±2,7	106,1±3,7*	122,3±3	66,2±1,8	69,7±1,6	63,1±2,1*	74,6±2,1	Ort, S, İ, T
Öktem,2014 (144)	35	35	Cirrus	80,6±9,6*	91,5±7,1									Ort
Bambo,2015 (117)	56	56	Cirrus	89,4±10,4*	100,9±11,7	117,1±15,8	129,9±24,8	109,4±17,9	227,6±24,4	70,1±13,2	82,1±10,8	60,9±8,3	64,2±15,2	Ort
Liu,2015 (145)	67	39	Stratus	(H) 91,6±10,1* (O) 91,7±12,4* (A) 87,1±17,1*	100,1±15	(H) 115,1±10,6 (O) 113,2±16,2 (A) 111,4±10,6*	125,7±11,2	(H) 111,8±11,7* (O) 108,9±12,4* (A) 101,6±19,3*	119,1±15,3	(H) 69,8±11,6 (O) 64,4±15,9 (A) 61,1±17,5	80±12,9	(H) 61,2±12,2 (O) 60,4±11,9 (A) 60,4±10,8	67,3±15,3	Ort, S, İ

AH: Alzheimer hastalığı, G: Glukom uygulaması, N: N-site axonal uygulaması, H: Hafif evre AH, O:Orta evre AH, A: Ağır evre AH, Ort: Ortalama, S:Superior, SN: Superonazal, ST: Superotemporal, İ:inferior, İN: Inferonazal, İT: İferotemporal, N: Nazal, T: Temporal, *: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık

Tablo-10: Literatürde TD-OCT ile yapılan bazı çalışmalarda Alzheimer hastaları ve yaş uyumlu kontrollerde pRSLT kalınlığı ve anlamlı inceleme saptanan kadranlar.

TD-OCT		PERİPAPİLLER RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞI (µm)						
		SAYI	ORTALAMA	İNFERİÖR	SUPERİÖR	NAZAL	TEMPORAL	ANLAMLI AZALMA
Parisi,2001 (70)	AH	17	59,5 ±16,7*	77,9±26,4*	72,1±21,4*	50,4±23,2*	37,9±17,6*	Ort, S, İ, N,T
	KONTROL	14	99,9 ±9	116,2±9,9	104,6±12,1	93,4±13,7	85,6±8,2	
Iseri,2006 (138)	AH	14(28)	87,5±23,8*	103,1±33,6*	112,6±35,3*	63,6±19,1*	64,9±17,7	Ort, S, İ, N
	KONTROL	15(30)	113,2±6,7	141,6±19,1	137,2±16,5	96±34,4	72,3±16,4	
Berisha,2007 (109)	AH	9		117±15,3	92,2±21,6*	65,7±15,1	67±15	S
	KONTROL	8		128,1±11,4	113,6±10,8	64,1±7,3	69,5±11,1	
Paquet,2007 (139)	AH	14	(H) (A)	89,2±2,9*				Ort
	KONTROL	15		76,6±3,8*				
Lu,2010 (116)	AH	22						Ort, S, İ
	KONTROL	22						
Kesler,2011 (140)	AH	30		84,7±10,6*	110,1±19,1*	99±18*	66,8±14,5	Ort, S, İ
	KONTROL	24		94,3±11,3	127±15,5	110±16,7	76,4±21,8	
Ascaso,2014 (142)	AH-OD	18		64,8±15,2*	86,2±25,7*	73,2±22*	43,3±20,4*	Ort, S, İ, N, T
	KONTROL-OD	41		103,6±8,9	135,6±17,6	126,6±13,8	77,8±16,7	
	AH-OS	18		65,2±18,6*	84,8±26,4*	79,9±21,8*	45,9±23,4*	
	KONTROL-OS	41		102,7±6,9	132,7±13,3	128,2±14,4	75,9±13,3	
Liu,2015 (145)	AH	67	(H) (O) (A)	91,6±10,1*	115,1±10,6	111,8±11,7*	69,8±11,6	Ort, S, İ
				91,7±12,4*	113,2±16,2	108,9±12,4*	64,4±15,9	
				87,1±17,1*	111,4±10,6*	101,6±19,3*	61,1±17,5	
	KONTROL	39		100,1±15	125,7±11,2	119,1±15,3	80±12,9	

AH: Alzheimer hastalığı, H: Hafif evre AH, O:Orta evre AH, A: Ağır evre AH, OD: Sağ göz, OS: Sol göz, Ort: Ortalama, S:Superior, İ:İnferior, N: Nazal, T: Temporal, **: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık

Tablo-11: Literatürde SD-OCT ile yapılan bazı çalışmalarda Alzheimer hastaları ve yaş uyumlu kontrollerde pRSLT kalınlığı ve anlamlı inceleme saptanan kadranlar.

PERİPAPİLLER RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞI (µm)									
	SD-OCT		SAYI	ORTALAMA	İNFERİÖR	SUPERİÖR	NAZAL	TEMPORAL	ANLAMLILIK
Kırbaş,2013 (141)	Cirrus	AH	40	65±6,2*	106±11,5	76±6,7*	75±2,8	74±6,7	Ort, S
		KONTROL	40	75±3,8	108±8,7	105±4,8	76±2,7	77±7,3	
Bambo,2014 (134)	Cirrus	AH	57	89±10,2*	116,6±15,4*	109,1±17,5*	69,3±13,1	62,8±10,1	Ort, S, İ
		KONTROL	57	96±9,5	127±16,9	121,1±17,9	71,3±12	63,9±9,2	
	Spectralis(G)	AH	57	96,2±10,7	122,7±17,4*	117±18,2	74±16,5	67,2±18,2	İ, İT
		KONTROL	57	100,7±9,4	134,1±16,9	121,7±17,9	77,6±18,2	72,6±14,8	
	Spectralis(N)	AH	57	95,8±10,7	121,8±14,3*	117,3±17,6	72,7±17,2	68,2±12,4	İ, İT
		KONTROL	57	98,7±10,1	130,9±13,8	121,4±17,6	75,4±20,9	69,1±9,6	
Kromer,2014 (119)	Cirrus	AH	22(42)						SN
		KONTROL	22(42)						
Polo,2014 (135)	Cirrus	AH	75	97,4±11,2	122±16,9*	113,6±14,5*	71,6±15	65±10,2	S, İ
		KONTROL	75	99,2±9,9	128±15,9	118,6±10,8	72,1±14,5	67±9,2	
	Spectralis(G)	AH	75	98,1±10,7*	126,3±14,6*	120±3,5*	77,9±19,8	75,4±11,9	Ort, S, İ, İN, İT
		KONTROL	75	101,6±9,5	133,9±14,2	124,9±11,8	79±15,7	76,4±17,1	
	Spectralis(N)	AH	75	98,5±12,4*	124,5±15,1*	117,1±10,6*	70,1±11,5	71,3±14,6	Ort, S, İ, İN, İT, ST
		KONTROL	75	99,6±9	129,7±13,8	122,4±9,1	70,9±9,8	72±14,7	
Larrosa,2014 (136)	Cirrus	AH	151	97,6±14,1	120,4±21*	113,2±18,7*	72,7±17,3	64,5±21,8*	S, İ, T
		KONTROL	60	100,6±13	127,4±21	117,8±19	74,6±17,3	67,8±20	
	Spectralis(G)	AH	151	98,2±17,1*			88,9±47*	67,5±15,5	Ort, N, ST, İN, İT
		KONTROL	60	102,7±6,7			77,5±7,5	69,5±10	
Gao,2014 (143)	Cirrus	AH	25	86±1,9*	108,6±2,8*	106,1±3,7*	66,2±1,8	63,1±2,1*	Ort, S, İ, T
		KONTROL	21	98,6±1,7	127,6±2,7	122,3±3	69,7±1,6	74,6±2,1	
Öktem,2014 (144)	Cirrus	AH	35	80,6±9,6*					Ort
		KONTROL	35	91,5±7,1					
Bambo,2015 (117)	Cirrus	AH	56	89,4±10,4*	117,1±15,8	109,4±17,9	70,1±13,2	60,9±8,3	Ort
		KONTROL	56	100,9±11,7	129,9±24,8	227,6±24,4	82,1±10,8	64,2±15,2	

AH: Alzheimer hastalığı, G: Glukom uygulaması, N: N-site axonal uygulaması, Ort: Ortalama, S: Superior, SN: Superonazal, ST: Superotemporal, İ: Inferior, İN: İnferonazal, İT: İnferotemporal, N: Nazal, T: Temporal, **: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık

Tablo-12: Literatürdeki bazı çalışmalarda HKB, Alzheimer hastaları ve yaş uyumlu kontrollerde pRSLT kalınlığı ve anlamlı incelleme saptanan kadranlar.

PERİPAPİLLER RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞI (µm)										
		SAYI	OCT		ORTALAMA	İNFERİÖR	SUPERİÖR	NAZAL	TEMPORAL	ANLAMLIL AZALMA
Paquet,2007 (139)	HKB	23	Stratus		89,3±2,7*					Ort
	AH	14		(H)	89,2±2,9*					Ort
				(A)	76,6±3,8*					Ort
	KONTROL	15			102,2±1,8					
Kesler,2011 (140)	HKB	24	Stratus		85,8±10*	111,9±16,1*	101,3±15,2	65,9±15,1	64,2±13,9	Ort, İ
	AH	30			84,7±10,6*	110,1±19,1*	99±18*	66,8±14,5	61,7±10,9	Ort, S, İ
	KONTROL	24			94,3±11,3	127±15,5	110±16,7	76,4±21,8	67,8±15,1	
Ascaso,2014 (142)	HKB- OD	21	Stratus		86±7,3*	110,1±17,7*	96,7±14,6*	71±16,8*	66,3±12,1*	Ort, S, İ, N, T
	AH-OD	18			64,8±15,2*	86,2±25,7*	73,2±22*	43,3±20,4*	56,7±14,9*	Ort, S, İ, N, T
	KONTROL-OD	41			103,6±8,9	135,6±17,6	126,6±13,8	77,8±16,7	75,8±16,6	
	HKB-OS	21			87,3±7,2*	111,1±19*	104±15,7*	65,9±17,6*	68,5±16,5	Ort, S, İ, N
	AH-OS	18			65,2±18,6*	84,8±26,4*	79,9±21,8*	45,9±23,4*	56,3±17,2*	Ort, S, İ, N, T
	KONTROL-OS	41			102,7±6,9	132,7±13,3	128,2±14,4	75,9±13,3	74,9±13,5	
Gao,2014 (143)	HKB	26	Cirrus		92,4±1,9*	123,9±3,4	112,1±3,3*	68,5±1,5	66,6±2,4*	Ort, S, T
	AH	25			86±1,9*	108,6±2,8*	106,1±3,7*	66,2±1,8	63,1±2,1*	Ort, S, İ, T
	KONTROL	21			98,6±1,7	127,6±2,7	122,3±3	69,7±1,6	74,6±2,1	
Öktem,2014 (144)	HKB	35	Cirrus		82,5±7,3*					Ort
	AH	35			80,6±9,6*					Ort
	KONTROL	35			91,5±7,1					
Liu,2015 (145)	HKB	26	Stratus		95,4±17,1*	120,2±18	115,1±13,5*	74,8±12,4	63,8±13,2	Ort, S
	AH	67		(H)	91,6±10,1*	115,1±10,6	111,8±11,7*	69,8±11,6	61,2±12,2	Ort, S
				(O)	91,7±12,4*	113,2±16,2	108,9±12,4*	64,4±15,9	60,4±11,9	Ort, S
				(A)	87,1±17,1*	111,4±10,6*	101,6±19,3*	61,1±17,5	60,4±10,8	Ort, S, İ
	KONTROL	39			100,1±15	125,7±11,2	119,1±15,3	80±12,9	67,3±15,3	

AH: Alzheimer hastalığı, H: Hafif evre AH, O:Orta evre AH, A: Ağır evre AH, HKB: Hafif kognitif bozukluk, OD: Sağ göz, OS: Sol göz, Ort: Ortalama, S:Superior, İ:İnferior, N: Nazal, T: Temporal, '*': kontrol grubuna göre anlamlı farklılık

Tablo-13: Literatürdeki bazı çalışmalarda Alzheimer hastaları ve yaş uyumlu kontrollerde makula kalınlığı ve anlamlı incelleme saptanan kadranlar.

	OCT		SAYI	FOVEA	MAKULA KALINLIĞI (µm)								ANLAMLI AZALMA
					İÇ HALKA				DIŞ HALKA				
					İNFERİÖR	SUPERİÖR	NAZAL	TEMPORAL	İNFERİÖR	SUPERİÖR	NAZAL	TEMPORAL	
Iseri,2006 (138)	Stratus	AH	14(28)	200,5±20,7	264,8±34,5	269,6±23,2	265,5±26,6	257,6±21,1	227,8±23,1	245,5±13	245,3±21,8	224,6±17,6	F,iİNF,iNAZ,dİNF,dNAZ,dTEMP
		KONTROL	15(30)	218,3±24,7	280,2±11,8	279,1±12,1	277,2±14,5	268±19,3	241,4±10,3	247,7±9,3	264,9±12,2	233,4±14,2	
Marziani,2013 (137)	Spectralis-T	AH	21	277,5±21,7	322,7±17,1	321,8±22,3	327,9±20	316,6±15,3	280,7±17,8	286,8±18,9	290,8±18,8	267,3±14,8	iç halka, dTEM,dİNF, dNAZ
		KONTROL	21	283,8±27,3	335,9±16	338,9±16,2	342,1±13,1	329,1±13,2	293,6±12,5	299,7±16,3	305±11,4	279,8±13,2	
	İ	AH	21	19,2±3,9	28,1±3,1	28,5±5,7	26,1±5,5	21,3±3	38,2±4,5	37,7±6,3	51,9±9,7	23,3±2,9	F, iç halka, dış halka
		KONTROL	21	24±3,7	32,6±3,8	33,9±3,9	29,7±3,9	25,5±2,9	44,1±6,3	45,8±6	58,5±7,7	29±2,8	
	D	AH	21	258,3±21,2	294,6±17,4	293,3±22,8	301,8±21,2	295,2±16	242,4±16,9	249,1±18,9	239±18,1	244±14,9	(-)
		KONTROL	21	259,8±26,6	303,3±13,7	305,1±17,7	312,4±13,2	303,6±13,9	249,6±13,6	253,9±15,4	246,5±12,1	250,8±13,2	
	RTVue100-T	AH	21	244,1±17,9	295,5±15,8	295,2±18	295,9±15,1	290,2±15,5	251±15,5	254,5±15,5	260,9±14,8	253,4±15,1	iç halka, dış halka
		KONTROL	21	252,3±19,2	311,3±12,2	312,1±11	310,9±11,1	305,6±9,2	261,2±11,1	265,7±10,4	270,8±10,4	266,9±9	
	İ	AH	21	64,5±9,9	110,2±11,2	111,9±11,2	108,4±11,6	104,4±12,2	91,5±7,3	89,3±7,3	94,1±8,5	89,8±7,3	F, iç halka, dış halka
		KONTROL	21	73,9±11,1	125,9±8,6	126,1±8	122,8±8,3	120±7,5	98,4±7,3	98,2±6,1	101,9±5,6	99,8±4,8	
	D	AH	21	179,6±11,6	185,3±12,5	183,3±14,8	187,5±11,6	185,8±13,2	159,5±12,1	165,2±13,2	166,8±9,5	163,6±11,9	(-)
		KONTROL	21	178,4±11,1	185,4±7,9	186±6,9	188±8,1	185,6±6,4	162,8±9,7	167,5±9,3	168,9±8,7	167,1±7,2	
Polo,2014 (135)	Cirrus	AH	75	259±25,8	309,5±25	311,6±24,7	314,2±21,5	304,1±22,7	263,8±23,4	269,7±27,4	288,9±20,7	256,8±23,6	iç halka, dış halka
		KONTROL	75	260,4±22,5	322,5±20,3	324±19,8	320,6±16,9	313,7±21,5	274,2±20,6	283,1±19,6	298±17,9	267±21,1	
	Spectralis	AH	75	278,9±25,8	325,7±20,5	330,2±17,6	342,5±17,8	322,5±17,5	276,1±21,5	290,3±19,6	299±20,1	272,9±21,9	iç halka, dış halka
		KONTROL	75	280,3±18,2	343,4±13,6	344,6±13,8	347±15,1	334,7±14,8	293,3±19,7	301,3±10	314,9±13,5	286,6±14,8	
Larrosa,2014 (136)	Cirrus	AH	151	260,3±22,1	312,1±18,1	321,8±18,1	318,4±17,7	308,9±18,9	263,1±19	270,4±16,9	288,9±18,8	257,4±18	iç halka, dış halka
		KONTROL	60	262,3±19	333,3±17,7	329,2±18	324,6±19	317,5±16,9	280,2±17,4	287,5±15,1	298,1±16,8	271,7±16,2	
	Spectralis	AH	151	277,3±20,8	326,3±20,4	332,8±19	341,9±20	322,4±18	277,6±19,3	292,1±17,7	289,3±19,7	273±18,3	iç halka, dış halka
		KONTROL	60	280±18,6	343,2±16,7	349,4±17,2	347,1±17,9	335,3±16	315,9±18,9	302,5±17,9	310±17,2	287,6±16,1	
Ascaso,2014 (142)	Stratus-OD	AH	18	196,4±19									F, iç halka, dış halka
		KONTROL	41	208,7±24,7									
	OS	AH	18	206,9±26,3									F, iç halka, dış halka
		KONTROL	41	210±22									
Bayhan,2014 (151)	RTVue100-l	AH	31										Ort, S,l
		KONTROL	30										
	D	AH	31										(-)
		KONTROL	30										

AH: Alzheimer hastalığı, F: Fovea, iNAZ: Nazal iç, iİNF: İnförior iç,dNAZ: Nazal dış, dİNF: İnförior dış, dTEM: Temporal dış, T:Tam kat D:Dış retina, İ: İç retina

KAYNAKLAR

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition, Text Revision, DSM-IV-TR, American Psychiatric Association (APA).
2. Hanağası H, Emre M. Demans kavramı ve hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2:1-4.
3. Öztekin N. Demans etiyolojisi. Demans Dizisi 1999;1:19-35.
4. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. Eur J Neurol 2009;16:168-73.
5. Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer hastalığı. Türk Geriatri Dergisi 2010;13.
6. Yazıcı TG, Şahin HA. Alzheimer hastalığı. Klinik Gelişim Dergisi 2010;23:48-52.
7. Gurvit H, Emre M, Tinaz S et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2008;23:67-76.
8. United Nations Organization. World population ageing: 1950-2050. New York: U. N. P. o. Ageing, United Nations; 2001. www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/
9. The Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: trends in aging – United States and worldwide. JAMA 2003;289:1371-1373.
10. Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report, 2009.
11. Altın M. Alzheimer tipi demans hastalarına bakım verenlerde tükenmişlik ve anksiyete. (Uzmanlık Tezi). İstanbul: T.C Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği; 2006.
12. Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi hafif kognitif bozukluk; Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:199–206.
13. Mutluer M, Güney F, İlhan S. Devinime ilişkin kortikal potansiyellerin hafif bilişsel bozukluk ve orta evre Alzheimer hastalığını değerlendirmede nöropsikolojik testler ile korelasyonu. Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50: 9-14.
14. Eker E. Alzheimer hastalığı. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2008;62:85-110.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research 1975; 12:189–198.
16. Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardized mini-mental state examination. Int Psychogeriatr 1997;9: 87-94.
17. Güngen C, Ertan T, Eker E et al. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13:273-281.
18. Can H,İRkeç C, Karakaş S. Demans şiddeti derecelendirme ölçeğine bağlıdır: Kısa durum muayene testi ile Reisberg global bozulma ölçeğinin karşılaştırılması. Klinik Psikiyatri 2009;12: 5-20.
19. Gürvit H. Kognitif bozuklukların ayırıcı tanısına algoritmik yaklaşım. In: Gürvit H (eds) İlerleyici Kognitif Bozukluklar ve Demans, 2014.
20. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's

- Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:257-62.
21. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition, DSM-V, American Psychiatric Association (APA).
 22. Hakan Gürvit. Demans sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. <http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm>.
 23. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2009;22:36-45.
 24. Ciocler Froiman P, Dantas PE. Strabismus. Assessment of visual acuity in patients with dementia using teller acuity cards. 2013;21:93-7.
 25. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J et al. Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2000;38:1157-69.
 26. Uhlmann RF, Larson EB, Koepsell TD et al. Visual impairment and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *J Gen Intern Med* 1991;6:126-32.
 27. Armstrong RA. Alzheimer's disease and the eye. *J Optom* 2009; 2:103–111.
 28. Armstrong RA, Kergoat H. Oculo-visual changes and clinical considerations affecting older patients with dementia. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2015;35:352–376.
 29. Cronin-Golomb A, Corkin S, Rizzo JF et al. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. *Ann Neurol*. 1991;29:41-52.
 30. Pache M, Smeets CH, Gasio PF et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 2003;32:422-6.
 31. Bassi CJ, Solomon K, Young D. Vision in aging and dementia. *Optom Vis Sci* 1993;70:809-13.
 32. Wijk H, Berg S, Bergman B et al. Colour perception among the very elderly related to visual and cognitive function. *Scand J Caring Sci* 2002;16:91-102.
 33. Wood S, Mortel KF, Hiscock M et al. Adaptive and maladaptive utilization of color cues by patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 1997;12:483-9.
 34. Rizzo M, Nawrot M. Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. *Brain* 1998;121:2259-70.
 35. Crow RW, Levin LB, LaBree L et al. Sweep visual evoked potential evaluation of contrast sensitivity in Alzheimer's dementia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:875-8.
 36. Lakshminarayanan V, Lagrave J, Kean ML et al. Vision in dementia: contrast effects. *Neurol Res* 1996;18:9-15.
 37. Ceccaldi M. Vision in Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1996;152:441-6.
 38. Neargarder SA, Stone ER, Cronin-Golomb A et al. The impact of acuity on performance of four clinical measures of contrast sensitivity in Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:54-62.
 39. Gilmore GC, Thomas CW, Klitz T et al. Contrast enhancement eliminates letter identification speed deficits in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Geropsychology* 1996;2:307-320.

40. Gilmore GC, Cronin-Golomb A, Nearing SA et al. Enhanced stimulus contrast normalizes visual processing of rapidly presented letters in Alzheimer's disease. *Vision Res* 2005;45:1013-20.
41. Mendez MF, Cherrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills* 1996;83:987-95.
42. Gilmore GC, Wenk HE, Naylor LA et al. Motion perception and Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994;49:52-7.
43. Rizzo M, McGehee DV, Dawson JD et al. Simulated car crashes at intersections in drivers with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15:10-20.
44. Trick GL, Trick LR, Morris P et al. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995;45:68-74.
45. Mentis MJ, Horwitz B, Grady CL et al. Visual cortical dysfunction in Alzheimer's disease evaluated with a temporally graded "stress test" during PET. *Am J Psychiatry* 1996;153:32-40.
46. Mentis MJ, Alexander GE, Krasuski J et al. Increasing required neural response to expose abnormal brain function in mild versus moderate or severe Alzheimer's disease: PET study using parametric visual stimulation. *Am J Psychiatry* 1998;155:785-94.
47. Valenti DA. Alzheimer's disease: visual system review. *Optometry* 2010;81:12-21.
48. Risacher SL, Wudunn D, Pepin SM et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol Aging* 2013;34:1133-44.
49. Valenti DA. Alzheimer's disease: screening biomarkers using frequency doubling technology visual field. *ISRN Neurol* 2013;989583.
50. Scinto LF, Daffner KR, Dressler D et al. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994;266:1051-4.
51. Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2010;7:3-14.
52. Kurz A, Marquard R, Fremke S et al. Pupil dilation response to tropicamide: a biological test for Alzheimer's disease? *Pharmacopsychiatry* 1997;30:12-5.
53. FitzSimon JS, Waring SC, Kokmen E et al. Response of the pupil to tropicamide is not a reliable test for Alzheimer disease *Arch Neurol* 1997;54:155-9.
54. Reitner A, Baumgartner I, Thuile C et al. The mydriatic effect of tropicamide and its diagnostic use in Alzheimer's disease. *Vision Res* 1997;37:165-8.
55. Scinto LF. ApoE allelic variability influences pupil response to cholinergic challenge and cognitive impairment. *Genes Brain Behav* 2007;6:209-15.
56. Scinto LF. Pupillary cholinergic hypersensitivity predicts cognitive decline in community dwelling elders. *Neurobiol Aging* 2008;29:222-30.
57. Kaneyuki H, Mitsuno S, Nishida T et al. Enhanced miotic response to topical dilute pilocarpine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:802-4.

58. Fotiou F, Fountoulakis KN, Tsolaki M et al. Changes in pupil reaction to light in Alzheimer's disease patients: a preliminary report. *Int J Psychophysiol* 2000;37:111-20.
59. Fotiou DF, Stergiou V, Tsiptsios D et al. Int J Psychophysiol. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: evaluation with pupillometry. *Int J Psychophysiol* 2009;73:143-9.
60. Fotiou DF, Brozou CG, Haidich AB et al. Pupil reaction to light in Alzheimer's disease: evaluation of pupil size changes and mobility. *Aging Clin Exp Res* 2007;19:364-71.
61. Estermann S, Daepf GC, Cattapan-Ludewig K et al. Effect of oral donepezil on intraocular pressure in normotensive Alzheimer patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:62-7.
62. Scinto LF, Wu CK, Firla KM et al. Focal pathology in the Edinger-Westphal nucleus explains pupillary hypersensitivity in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1999;97:557-64.
63. Scinto LF, Frosch M, Wu CK et al. Selective cell loss in Edinger-Westphal in asymptomatic elders and Alzheimer's patients. *Neurobiol Aging* 2001;22:729-36.
64. Fletcher WA, Sharpe JA. Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1986;20:464-71.
65. Yang Q, Wang T, Su N et al. Specific saccade deficits in patients with Alzheimer's disease at mild to moderate stage and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Age (Dordr)* 2013;35:1287-98.
66. Zaccara G, Gangemi PF, Muscas GC et al. Smooth-pursuit eye movements: alterations in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1992;112:81-9.
67. Sturm VE, McCarthy ME, Yun I et al. Mutual gaze in Alzheimer's disease, frontotemporal and semantic dementia couples. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011;6:359-67.
68. Katz B, Rimmer S, Iragui V et al. Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Ann Neurol* 1989;26:221-5.
69. Trick GL, Barris MC, Bickler-Bluth M. Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1989;26:226-31.
70. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1860-7.
71. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol* 2003;18:50-7.
72. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L et al. Visual retinocortical function in dementia of the Alzheimer type. *Gerontology* 2002;48:197-203.
73. Justino L, Kergoat M, Bergman H et al. Neuroretinal function is normal in early dementia of the Alzheimer type. *Neurobiol Aging* 2001;22:691-5.
74. Philpot MP, Amin D, Levy R. Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77:323-9.

75. Wright CE, Harding GF, Orwin A. The flash and pattern VEP as a diagnostic indicator of dementia. *Doc Ophthalmol* 1986;62:89-96.
76. Brodie EE, Allan D, Brooks DN et al. Flash and pattern reversal visual evoked responses in normal and demented elderly. *Cortex* 1992;28:289-93.
77. Lueck KL, Mendez MF, Perryman KM. Eye movement abnormalities during reading in patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:77-82.
78. Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA et al. Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. *Lancet* 2003;361:1258-65.
79. Fatih Aslan. Oküler reseptör Fizyolojisi. <http://www.todnet.org/toddata/seminerler/Receptor.pdf>.
80. Duncan G, Collison DJ. Role of the non-neuronal cholinergic system in the eye: a review. *Life Sci* 2003;72:2013-9.
81. Moncaster JA, Moir RD, Mocofanescu A et al. In vivo early detection of Alzheimer's disease-linked A β peptide accumulation in the lens using quasi-elastic light scattering. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008;49:4080.
82. Kerbage C, Sadowsky CH, Jennings D et al. Alzheimer's disease diagnosis by detecting exogenous fluorescent signal of ligand bound to Beta amyloid in the lens of human eye: an exploratory study. *Front Neurol* 2013;4:62.
83. Michael R, Rosandić J, Montenegro GA et al. Absence of beta-amyloid in cortical cataracts of donors with and without Alzheimer's disease. *Exp Eye Res* 2013;106:5-13.
84. Heaton GR, Davis BM, Turner LA et al. Ocular biomarkers of Alzheimer's disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2015;15:117-25.
85. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2002;47:165-8.
86. Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2006;246:79-83.
87. Bayer AU, Ferrari F. Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. *Eye (Lond)* 2002;16:209-12.
88. Miki A, Otori Y, Morimoto T et al. Protective effect of donepezil on retinal ganglion cells in vitro and in vivo. *Curr Eye Res* 2006;31:69-77.
89. Leuba G, Saini K. Pathology of subcortical visual centres in relation to cortical degeneration in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995;21:410-22.
90. McKee AC, Au R, Cabral HJ et al. Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:621-30.
91. Pietrini P, Furey ML, Graff-Radford N et al. Preferential metabolic involvement of visual cortical areas in a subtype of Alzheimer's disease: clinical implications. *Am J Psychiatry* 1996;153:1261-8.
92. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC et al. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986;315:485-7.
93. Sadun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990;97:9-17.

94. Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA et al. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1989;501:364-72.
95. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging* 1996;17:377-84.
96. Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging* 1996;17:385-95.
97. Curcio CA, Drucker DN. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol* 1993;33:248-57.
98. Davies DC, McCoubrie P, McDonald B et al. Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. *Br J Ophthalmol* 1995;79:596-600.
99. Ning A, Cui J, To E et al. Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5136-43.
100. Perez SE, Lumayag S, Kovacs B et al. Beta-amyloid deposition and functional impairment in the retina of the APP^{swe}/PS1^{DeltaE9} transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:793-800.
101. Chiu K, Chan TF, Wu A et al. Chang RC. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina? *Age (Dordr)* 2012;34:633-49.
102. Koronyo Y, Salumbides BC, Black KL et al. Alzheimer's disease in the retina: imaging retinal a β plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegener Dis* 2012;10:285-93.
103. Ho CY, Troncoso JC, Knox D et al. Beta-amyloid, phospho-tau and alpha-synuclein deposits similar to those in the brain are not identified in the eyes of Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Brain Pathol* 2014;24:25-32.
104. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage* 2011;54:204-17.
105. Schön C, Hoffmann NA, Ochs SM et al. Long-term in vivo imaging of fibrillar tau in the retina of P301S transgenic mice. *PLoS One* 2012;7:e53547.
106. Guo L, Cordeiro MF. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. *Prog Brain Res* 2008;173:437-50.
107. Normando EM, Dehabadi MH, Guo L et al. Real-time imaging of retinal cell apoptosis by confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Methods Mol Biol* 2015;1254:227-37.
108. Guo L, Salt TE, Luong V et al. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13444-9.
109. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2285-9.
110. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813-36.

111. van Horssen J, Wilhelmus MM, Heljasvaara R et al. Collagen XVIII: a novel heparan sulfate proteoglycan associated with vascular amyloid depositions and senile plaques in Alzheimer's disease brains. *Brain Pathol* 2002;12:456-62.
112. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:135-42.
113. Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2013;3:e233.
114. Hedges TR 3rd, Perez Galves R, Speigelman D et al. Retinal nerve fiber layer abnormalities in Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:271-5.
115. Tsai CS, Ritch R, Schwartz B et al. Optic nerve head and nerve fiber layer in Alzheimer's disease. *Arch Ophthalmol* 1991;109:199-204
116. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 2010;480:69-72.
117. Bambo MP, Garcia-Martin E, Gutierrez-Ruiz F et al. Analysis of optic disk color changes in Alzheimer's disease: a potential new biomarker. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;132: 68-73.
118. Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY et al. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology* 2006;67:1852-4.
119. Kromer R, Serbecic N, Hausner L et al. Detection of Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Alzheimer's Disease Using SD-OCT. *Front Psychiatry* 2014;5:22.
120. Kurna SA, Akar G, Altun A et al. Confocal scanning laser tomography of the optic nerve head on the patients with Alzheimer's disease compared to glaucoma and control. *Int Ophthalmol* 2014;34:1203-11.
121. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L et al. An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:187-91.
122. Özçetin H, Baykara M (eds). *Göz hastalıklarında görüntüleme*.1. baskı. Bursa,2013.
123. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE et al. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol* 2010;23:16-23.
124. Simao LM. The contribution of optical coherence tomography in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:521-7.
125. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29:9-25.
126. Duker JS, Waheed NK, Goldman D (eds). *Handbook of retinal OCT: Optical coherence tomography*. USA, 2014.
127. Shin HJ, Cho BJ. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:166-73.
128. Mulak M, Cicha A, Kaczorowski K et al. Using Spectralis and Stratus optical coherence tomography devices to analyze the retinal nerve fiber layer

in patients with open-angle glaucoma – preliminary report. *Adv Clin Exp Med* 2013;22:831-7.

129. Carpineto P, Nubile M, Toto L et al. Correlation in foveal thickness measurements between spectral-domain and time-domain optical coherence tomography in normal individuals. *Eye (Lond)* 2010;24:251-8

130. Chaber S, Helbig H, Gamulescu M. Time domain OCT versus frequency domain OCT: Measuring differences of macular thickness in healthy subjects. *Ophthalmologe* 2010;107:36-40.

131. Ng EYK, Acharya UR, Rangayyan RM, Suri JS (eds). *Ophthalmological Imaging and Applications*. USA, 2014.

132. Grover S, Murthy RK, Brar VS et al. Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2644-2647.

133. Ibrahim MA, Sepah YJ, Symons RC et al. Spectral- and time-domain optical coherence tomography measurements of macular thickness in normal eyes and in eyes with diabetic macular edema. *Eye(Lond)* 2012;26:454-62.

134. Bambo MP, Garcia-Martin E, Pinilla J et al. Detection of retinal nerve fiber layer degeneration in patients with Alzheimer's disease using optical coherence tomography: searching new biomarkers. *Acta Ophthalmologica* 2014;92:e581–e582.

135. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Lond)* 2014;28:680-90.

136. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP et al. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3043-51.

137. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5953-8.

138. Iseri PK, Altinaş O, Tokay T et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006;26:18-24.

139. Paquet C, Boissonnot M, Roger F et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2007;420:97-9.

140. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:523-6.

141. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2013;33:58-61.

142. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol* 2014;261:1522-30.

143. Gao L, Liu Y, Li X et al. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;60:162-7.

144. Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S et al. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci* 2015;36:1141-6.
145. Liu D, Zhang L, Li Z et al. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2015;15: 14.
146. Harwerth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4437-43.
147. Valenti DA. Neuroimaging of retinal nerve fiber layer in AD using optical coherence tomography. *Neurology* 2007;69:1060.
148. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL et al. Localized Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Patients With Early Glaucoma or Alzheimer's Disease. *Investigate Ophthalmology and Visual Science* 2006;47;Abstract No:3379.
149. He XF, Liu YT, Peng C et al. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2012;5:401-5.
150. Pasol J. Neuro-ophthalmic disease and optical coherence tomography: glaucoma look-alikes. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:124-32.
151. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A et al. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol* 2015;43:145-51.
152. Bringmann A, Wiedemann P, Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica* 2012;227:1-19.
153. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;245:627-636.
154. Fujino Y, Delucia MW, Davies P et al. Ballooned neurons in the limbic lobe are associated with Alzheimer type pathology and lack diagnostic specificity. *Neuropathol Appl Neurobiol* 30: 676-682.
155. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F et al. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *J Alzheimers Dis* 2014;40:907-17.

KISALTMALAR

A β : Amiloid beta

AH: Alzheimer hastalığı

APP: Amiloid prekürsor protein

BOS: Beyin omurilik sıvısı

c/d: cup/disk oranı

CJS: Creutzfeld Jacob sendromu

cSLO: Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi (Confocal scanning laser ophthalmoscopy)

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ETRDS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

fERG: Flaş Elektoretinogram

FDT: Frequency doubling technology

HKB: Hafif kognitif bozukluk

IS/OS :İç segment/dış segment

Kir: İçe doğru doğrultucu potasyum kanalı (Inwardly rectifying potassium channel)

LDF: Lineer ayırıştırıcı fonksiyon (Linear discriminant function)

LGN: Lateral genikulat nukleus

MMT: Mini mental test

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NFY: Nörofibriler yumak

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

OCT: Optik koherens tomografisi

PERG: Patern elektoretinogram

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PMB: Papillomaküler demet

pRSLT: Peripapiller retina sinir lifi tabakası

RGH: Retina ganglion hücresi

RNFL: Retinal nerve fiber layer

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

SD-OCT: Spektral bağımlı OCT (Spectral Domain-OCT)

SLP: Tarayıcı lazer polarimetre (Scanning laser polarimetry)

SP: Senil plak

TD-OCT: Zamana bağımlı OCT (Time Domain-OCT)

VEP: Görsel uyarılmış potansiyel (Vizüel evoke potansiyel)

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında yardımlarını, bilgi ve tecrübelerini esirgemediği için Tez Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Âli YÜCEL'e, uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak hekimlik görgü ve becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan sayın hocalarım Prof. Dr. Ahmet Tuncer ÖZMEN, Prof. Dr. Bülent YAZICI, Prof. Dr. Mehmet BAYKARA, Prof. Dr. Berkant KADERLİ, Doç. Dr. Özgür YALÇINBAYIR, Doç. Dr. Meral YILDIZ, Uzm. Dr. Berna AKOVA BUDAK ve Uzm. Dr. Sertaç Argun KIVANÇ'a saygı ve minnetlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım ve çok sevdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline, beni yetiştirip bugüne getiren anneme ve babama, her zaman yanımda olan kardeşim Zehra'ya ve ablam Nergis'e çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Bursa'da doğdum. İlkokulu Özel İnal Ertekin Ana ve İlköğretim Okulu'nda, ortaokul ve liseyi Bursa Anadolu Lisesi'nde okudum. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2010 yılında mezun oldum. Aralık 2010'da yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladım.