



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**RETİNAL NÖRODEJENERASYON HAFİF BİLİŞSEL
BOZUKLUK VE ALZHEİMER HASTALIĞI İÇİN BİR
BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

Dr. Leyli Can AYNAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**RETİNAL NÖRODEJENERASYON HAFİF BİLİŞSEL
BOZUKLUK VE ALZHEİMER HASTALIĞI İÇİN BİR
BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

Dr. Leyli Can AYNAL

Danışmanlar

Doç. Dr. H. Hayat GÜVEN

Uzm. Dr. Özlem BİZPINAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım; klinik şefimiz Prof. Dr. Selim Selçuk ÇOMOĞLU'na, tez danışmanlarım; bu süreçte desteğini ve yardımını esirgemeyen; Doç. Dr. Huriye Hayat GÜVEN'e ve Uzm. Dr. Özlem BİZPINAR MUNİS'e, klinik eğitim görevlilerimiz; Doç. Dr. Mehmet Fevzi ÖZTEKİN'e ve Doç. Dr. Bilge KOÇER'e, hastanemiz Göz Hastalıkları Bölümünden Uzm. Dr. Osman ÇELİKAY ve Uzm. Dr. Numan ERASLAN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başasistan, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma; kliniğimiz hemşire ve personeline,

Rotasyonlarım sırasında değerli mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma;

Öğrenim hayatım ve asistanlık eğitimim boyunca, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Leyli Can AYNAL

Ankara-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DEMANS VE SINIFLANDIRMASI.....	3
2.2. ALZHEİMER HASTALIĞI	3
2.2.1. Tarihçe.....	3
2.2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.3. Klinik Seyir	4
2.2.4. Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri.....	6
2.2.4.1. Olası AH demansı temel klinik kriterler.....	7
2.2.4.2. Mümkün AD demansı için temel klinik kriterler.....	8
2.2.5. Alzheimer Hastalığında Patofizyoloji.....	10
2.3. HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK.....	11
2.3.1. Hafif Kognitif Bozukluk Alt Tipleri.....	12
2.3.2. HBB’de Patolojizyoloji.....	14
2.4. ALZHEİMER HASTALIĞI VE GÖRSEL SİSTEM.....	14
2.4.1. Görme Keskinliği.....	14
2.4.2. Renk Görme.....	15
2.4.3. Kontrast Duyarlılık.....	15
2.4.4. Derinlik ve Hareket Algısı.....	16
2.4.5. Görme Alanı.....	16
2.4.6. Pupilla İşlevleri.....	17
2.4.7. Göz Hareketleri.....	18

2.4.8. Elektrofizyolojik Testler.....	19
2.4.9. Karmaşık Görsel İşlevler.....	19
2.5. ALZHEİMER HASTALIĞINDA GÖRME YOLLARI VE GÖRME KORTEKSİNDEKİ PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	20
2.6. ALZHEİMER HASTALIĞINDA RETİNAL HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	22
2.6.1. Retina Ganglion Hücre Dejenerasyonu ve Kaybı.....	22
2.6.2. Retina Ganglion Hücrelerinde Amiloid β ve Fosforilize Tau Birikimi.....	23
2.7. RETİNAL IN VİVO DEĞİŞİKLİKLER.....	23
2.7.1 Retinal Patolojik Değişikliklerin In Vivo Görüntülenmesi (Amiloid β , Nörofibriler Yumak, Retina Ganglion Hücre Apoptozisi).....	23
2.7.2. Retinal Kan Akımı Değişiklikleri.....	24
2.7.3. Optik Disk ve Retina Sinir Lifi Tabakası Değişiklikleri.....	25
2.7.3.1. Fundus fotoğrafları.....	25
2.8. OKÜLER GÖRÜNTÜLEME SİSTEMLERİ.....	25
2.8.1. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi.....	26
2.8.2. Tarayıcı Lazer Polarimetre (SLP).....	26
2.8.3. Optik Koherens Tomografisi (OKT).....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	28
3.2. OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ.....	29
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	55
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	71
EKLER.....	73
Ek-1 Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı.....	73

KISALTMALAR

ADAMS	: The Aging, Demographics and Memory Study
AH	: Alzheimer Hastalığı
aHBB	: Amnestik Hafif Bilişsel Bozukluk
AP	: Amiloid Plak
APOE4	: Apolipoprotein Gen E4
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
Aβ	: Amiloid β
ChAT	: Kolin Asetil Transferaz
cSLO	: Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskop
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association
DSM-V	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, American Psychiatric Association
FDT	: Frequency Doubling Technology
FERG	: Flaş Elektoretinogram
GH-İPT	: Ganglion Hücresi-İç Pleksiform Tabaka
GHK	: Ganglion Hücre Kompleksi
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
LGN	: Lateral Genikulat Nükleus
MMT	: Mini Mental Test

NFY : Nörofibriler Yumaklar

NIA-AA : National Institute on Aging - Alzheimer's Association

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

OKT : Optik Koherans Tomografi

PERG : Pattern Elektretinogram

RGH : Retina Ganglion Hücresi

RSLT : Retinal Sinir Lifi Tabakası

SLP : Tarayıcı Lazer Polarimetre

SP : Senil Plaklar

VEP : Vizüel Evoked Potansiyel

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Alzheimer Hastalığı'na bağlı ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için DSM-V tanı kriterleri.....	9
Tablo 2: Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarının demografik özellikleri ve MMT puanları.....	34
Tablo 3: Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında OKT ile değerlendirilen göz sayıları.....	34
Tablo 4: Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında GHK kalınlıkları	35
Tablo 5: Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre HBB ve orta evre AH'nin GHK kalınlıkları üzerine etkileri.....	36
Tablo 6: Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında HBB grubuna göre kontrol ve orta evre AH'nin GHK kalınlıkları üzerine etkileri.....	37
Tablo 7: Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında RSLT kalınlıkları.....	38
Tablo 8: Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre HBB ve orta evre AH'nin RSLT kalınlıkları üzerine etkileri.....	41
Tablo 9: Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında HBB grubuna göre kontrol ve orta evre AH'nin RSLT kalınlıkları üzerine etkileri.....	42
Tablo 10: Her iki gözü değerlendirmeye alınabilen olgular içerisinde gruplara ve taraflara göre olguların GHK kalınlıkları	44
Tablo 11: Her iki gözü değerlendirmeye alınabilen olgular içerisinde gruplara ve taraflara göre olguların RSLT kalınlıkları.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: OKT de RSLT kalınlık haritası, sekizli sektör ve dörtlü kadranlar sağ göze göre gösterilmiştir.....	31
Şekil 2: Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarının inferior kadran RSLT kalınlıkları.....	39
Şekil 3: Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarının inferior temporal sektör RSLT kalınlıkları.....	40
Şekil 4: Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH gruplarında sağ ve sol göz superior GHK kalınlıkları.....	44
Şekil 5: Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH gruplarında sağ ve sol göz superior temporal sektör RSLT kalınlıkları.....	47
Şekil 6: Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH gruplarında sağ ve sol göz inferior temporal sektör RSLT kalınlıkları.....	48

ÖZET

Amaç: Son yıllardaki gelişmeler optik koherans tomografi (OKT) incelemesinin Alzheimer Hastalığını (AH) da içeren nörodejeneratif hastalıkların tanısında önemli bir rol oynayabileceğini, bu hastalıkların erken tanı ve izleminde belirteç işlevi görebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, orta evre AH ve hafif bilişsel bozukluk (HBB) hastalarında retinal nörodejenerasyon belirteci olabilecek OKT bulgularının değerlendirilmesi ve bu bulguların normal bilişsel işlevlere sahip sağlıklı kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Orta evre AH, amnestik tip HBB tanısı konulan hastalar ve kontrol grubu olarak bilişsel açıdan sağlıklı gönüllüler çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler eğitim durumlarına göre belirlenmiş nöropsikolojik testler ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık durumları ile değerlendirildi. Tüm çalışma katılımcılarının ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri ve OKT incelemeleri yapıldı. OKT ile her iki göz ganglion hücre kompleksi (GHK) ve retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıkları ölçülerek, gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Sonuçlar: HBB tanısı konulan 70 hasta [28 kadın, 42 erkek; yaş ortalaması 72.5 (10.00)], orta evre AH tanısı konulan 54 hasta [34 kadın, 20 erkek; yaş ortalaması 77 (16.00)] ve kontrol grubu olarak 54 bilişsel açıdan sağlıklı birey [32 kadın, 22 erkek; yaş ortalaması 68 (9.25)] çalışmaya alındı. HBB olan grupta 138 göz, orta evre AH grubunda 91 göz ve kontrol grubunda 105 göz değerlendirildi. Orta evre AH, HBB ve kontrol grupları arasında ortalama, superior ve inferior GHK kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Orta evre AH grubunda kontrol ve HBB grubuna göre inferior kadran RSLT kalınlığı daha ince bulundu (sırasıyla, $p=0.014$ ve $p=0.020$). Orta evre AH grubunda kontrol ve HBB grubuna göre inferior temporal sektör RSLT kalınlığında azalma saptandı (sırasıyla, $p=0.002$ ve $p=0.021$). Yaş ve cinsiyete göre istatistiksel düzeltmeler yapıldığında; orta evre AH grubunda kontrol grubuna göre inferior ve inferior temporal RSLT daha ince (sırasıyla, $p=0.030$ ve $p=0.008$), nazal kadran ve nazal alt sektörde RSLT daha kalın bulundu (sırasıyla, $p=0.024$ ve $p=0.017$). Orta evre AH grubunda HBB

grubuna göre inferior kadran ve inferior temporal sektörde RSLT kalınlığında azalma saptandı (sırasıyla, $p=0.016$ ve $p=0.007$).

Yorum: Çalışmamızın sonuçları AH’de retinal akson kaybının gelişebileceğine, bu kaybın fokal özellik gösterebileceğine ve inferior temporal bölgenin seçici bir duyarlılığa sahip olabileceğine işaret etmiştir. OKT’nin AH’deki nöropatolojik süreci yansıtabileceği; hastaların tanı ve izleminde katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Öte yandan, HBB’si olan hastalar ve sağlıklı kişiler arasında OKT bulguları açısından farklılık saptanmamış ve bilişsel bozukluk gelişimi için öngörücü bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, optik koherans tomografi, ganglion hücre kompleksi, retinal sinir lifi tabakası

ABSTRACT

Background/Aim: Developments in recent years suggest that optic coherence tomography (OCT) examination may play an important role in the diagnosis of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's Disease (AD), and may act as a marker in the early diagnosis and follow-up of these diseases. In this study, it was aimed to evaluate the OCT findings that may be a marker of retinal neurodegeneration in patients with moderate AD and mild cognitive impairment (MCI) and to compare these findings with healthy individuals with normal cognitive functions.

Methods: Patients diagnosed with moderate AD, amnesic type MCI and cognitively healthy volunteers as control group were included in the study. The individuals in the patient and control groups were evaluated with neuropsychological tests determined according to their educational status and dependency status in daily life activities. Detailed ophthalmological examinations and OCT examinations of all study participants were performed. Comparison was made between the groups by measuring the thickness of both eye ganglion cell complex (GCC) and retinal nerve fiber layer (RNFL) with OCT.

Results: 70 patients diagnosed with MCI [28 females, 42 males; mean age 72.5 (10.00)], 54 patients diagnosed with moderate AD [34 females, 20 males; mean age is 77 (16.00)] and 54 cognitively healthy individuals as control group [32 females, 22 males; The average age was 68 (9.25)]. 138 eyes in MCI group, 91 eyes in moderate AD group and 105 eyes in control group were evaluated. There was no statistically significant difference between Moderate AD, MCI and control groups in terms of mean, superior and inferior GCC thicknesses. In Moderate AD group, inferior quadrant RNFL thickness was found thinner than control and MCI group ($p = 0.014$ and $p = 0.020$, respectively). In the moderate AD group, there was a decrease in RNFL thickness in the inferior temporal sector compared to the control and MCI groups ($p = 0.002$ and $p = 0.021$, respectively). When statistical corrections are made according to age and gender; In moderate AD group, inferior and inferior temporal

RNFL was thinner ($p = 0.030$ and $p = 0.008$, respectively), RNFL was thicker in the nasal quadrant and nasal lower sector ($p = 0.024$ and $p = 0.017$, respectively). In the Moderate AD group, there was a decrease in RNFL thickness in the inferior quadrant and inferior temporal sector compared to the MCI group ($p = 0.016$ and $p = 0.007$, respectively).

Conclusion: The results of our study indicated that retinal axon loss may develop in AH, this loss may be focal and the selective sensitivity of the inferior temporal region. OCT can reflect the neuropathological process in AH; It is thought that it can contribute to the diagnosis and follow-up of patients. On the other hand, no difference was found between patients with MCI and healthy individuals in terms of OCT findings and was not predictive for the development of cognitive impairment.

Key Words: Alzheimer's disease, ganglion cell complex, mild cognitive impairment, optic coherence tomography, retinal nerve fiber layer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer Hastalığı (AH), beyinde nöropatolojik olarak intrasellüler hiperfosforile tau proteini içeren nörofibriller yumaklar ve ekstrasellüler amiloid β ($A\beta$) proteini birikimi ile karakterize, klinik olarak demansla sonuçlanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu nöropatolojik değişikliklerin demansın klinik olarak gelişiminden 15-20 yıl önce başladığı kabul edilmektedir. Hafif bilişsel bozukluk (HBB), objektif bilişsel problemlerin olduğu, ancak işlevsel kaybın gözlenmediği AH'nin prodromal evresini tanımlar. AH'de nöron kaybı tipik olarak limbik sistemde, entorinal kortekste başlayıp yavaş yavaş diğer limbik ve paralimbik bölgelere, heteromodal asosiasyon kortekslerine, ardından homomodal asosiasyon kortekslerine ve en son primer duyuşal ve motor kortekse yayılır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar nörodejeneratif hastalıklarda retinada patolojik değişikliklerin geliştiğini ortaya koymuştur. Retina, embriyolojik gelişim sürecinde diensefalondan köken alması ve yüksek yoğunlukta nöronal hücre ve lif içermesi nedeniyle nörodejeneratif hastalıkların erken tanısı için bir inceleme olanağı sunabilir. Retina ve beyin patolojilerinin birlikte bulunma olasılığı; ortak embriyolojik kökenlerinin yanı sıra kan-oküler ve kan-beyin bariyerlerinin benzerliğinden, ortak immünolojik yanıtlara ve hasara karşı benzer duyarlılığa sahip olmalarından kaynaklanır (1). AH fare modelinde retinal ganglion hücrelerinde, pre-emptomatik evreden itibaren, amiloid- β plakları, tau düğümleri, nörodejenerasyon ve astrogliosis saptanmıştır (2). Postmortem çalışmalarda da AH'de retinada ganglion hücre sayısında azalma ve sinir lifi tabakasında incelme gösterilmiştir (3). AH'de, retinal ganglion hücre aksonlarının retrograd dejenerasyonuna bağlı olarak retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığının azalabileceği ileri sürülmüştür (4) ve retinadaki bu değişikliklerin bellek etkilenmesi olmadan önce ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (5).

Optik Koherans Tomografi (OKT); yüksek uzamsal çözünürlüğü ile retina sinir dokusunu biyopsi benzeri duyarlılıkla görselleştirilerek, nöro-aksonal dejenerasyonun saptanmasına olanak veren, kolay uygulanabilen ve non-invazif bir

incelemedir. AH hastalarında sağlıklı kontrollere göre retinal nörodejenerasyon ile uyumlu OKT bulguları saptanmıştır, ancak HBB hastalarında OKT bulgularının değerlendirildiği çalışmaların sayısı görece azdır (6). Öte yandan nörodejeneratif hastalığı olmayan bireylerde, bazal değerlendirmede RSLT inceliğinin bilişsel işlevlerin daha kötü olmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu bireylerde gelecekte bilişsel bozukluk gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiş, retinal nörodejenerasyonun demans için preklinik bir biyobelirteç olabileceğine işaret edilmiştir (7,8).

Sağlıklı yaşlılarda retina değişiklikleri ve yaşlanma ile ilişkili beyin süreçleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesi ve retinada meydana gelen AH ile ilişkili patolojik değişikliklerden ayrılması; AH'nin asemptomatik evresinden semptomatik pre-demans evresine veya semptomatik pre-demans evresinden demans evresine geçişin tanımlanması için belirteçlerin tanımlanması önemli bir gereksinimdir. OKT incelemesi ilerleyen yıllarda bu gereksinimin karşılanmasında katkı sağlayabilecektir.

Bu çalışmada; orta evre AH ve HBB hastalarında retinal nörodejenerasyon belirteci olabilecek OKT bulgularının değerlendirilmesi ve bu bulguların normal bilişsel işlevlere sahip sağlıklı kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMANS VE SINIFLANDIRMASI

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, gnozi) ve buna bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesiyle seyreden, kalıcı ve sıklıkla ilerleyici bir klinik tablodur (9). Demans kelimesi Latince mens (akıl) kelimesinden türemiştir ve Latince aklın yitirilmesi (demens) anlamına gelmektedir (10).

Demans bir hastalık değil, bir sendromdur. Demans sendromunun nedeni olan birçok hastalık mevcuttur. Bunlar primer (dejeneratif) ve sekonder (nondejeneratif) nedenler olarak ikiye ayrılır (10,11). Demans sendromunun en sık nedenini özellikle 65 yaş üzerindeki popülasyonda Alzheimer hastalığı (AH) oluşturmaktadır (10). Vasküler demans, AH'yi takip etmektedir (10).

2.2. ALZHEİMER HASTALIĞI

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

2.2.1. Tarihçe

Alzheimer hastalığı, ilk kez 1907'de Alman nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (12). Aguste D adlı 51 yaşındaki hastada garip davranışlar ve kısa süreli hafıza defektleri mevcuttur. Hastanın beyнинin postmortem incelenmesinde ise Dr. Alzheimer tarafından nörofibriler yumaklar (NFY) ve amiloid plaklar bulunmuştur (12). Klinikopatolojik özellikleri ayrıntılı olarak tanımlanan bu tabloya sonradan Emil Kraepelin'in önerisi ile Alzheimer'in adı verilmiştir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık görülen hastalık olan AH'na dünyanın her yerinde rastlanmaktadır. Değişik ülkelerde yapılan prevalans çalışmaları birbirine benzer sonuçlar göstermiş, hastalığın ilerleyen yaşla ilişkisi ortaya konmuştur.

Yıllık insidans ve prevalans yaş ile birlikte hızla artmaktadır. İnsidansı 65-69 yaşta %0,4 iken, 90 yaşında %10'lara çıkmakta, prevalansı 65-69 yaş aralığında %2 iken, 90 yaş üstünde %25'lerin üzerine çıkmaktadır. Prevalans 65 yaş üstünde her 5 yılda iki katına çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri her 10 kişiden birinde, 85 yaş ve üzerinde ise 1/3 olguda demansiyel bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir (12-16). İstanbul Kadıköy'de yapılan bir çalışmada, diğer çalışmalara benzer olarak 70 yaş üstü Türk popülasyonunda olası AH prevalansı %11, demans prevalansı %20 olarak saptanmıştır (17). Uluslararası Alzheimer Derneği'nin 2010 yılında yaptığı çalışmada demanslı hasta sayısının 2010 yılında 35 milyona yaklaştığı ve bunun da 2/3'ünün AH olduğu saptanmıştır. 2050 yılında prevalansın 4 kat artarak 106,8 milyona ulaşması beklenmektedir (18).

AH gelişiminde yaş, en büyük risk faktörü olmasına rağmen tek başına AH gelişimine neden olmaz. Diğer majör risk faktörleri; apolipoprotein gen E4 alelleri (APOE4) varlığı, düşük eğitim düzeyi, aile öyküsü, orta ya da şiddetli kafa travmaları ve kardiyovasküler risk faktörleridir (19). AH kadınlarda daha sık görülmektedir. Olguların 2/3'ü kadındır. The Aging, Demographics and Memory Study (ADAMS) çalışma grubunun verilerine göre 71 yaş üstü bireylerde demans prevalansı kadınlarda %16, erkeklerde %11'dir. Kadınlarda yaşam süresinin daha uzun olmasının yanı sıra, düşük eğitim düzeyi, hormonal nedenler, genetik ve sosyal faktörler rol oynamaktadır (20).

2.2.3. Klinik Seyir

Alzheimer hastalığında dejeneratif süreç ilk olarak hipokampus ve entorinal korteksi etkiler (21). Beynin bu bölgeleri bellek işlevinin alt yapısını oluşturdukları için de ilk bozulan işlev bellek olur. Daha sonra, hastalığın ilerlemesi ile

dejenerasyon ön ve arka asosiasyon kortekslerine doğru yayılır (22). 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 bozulmalara neden olur (22,23).

Alzheimer hastalığı klinik olarak 6 ana döneme ayrılır (24,25):

1. Preseptomatik dönem
2. Preklinik dönem
3. Erken 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 preseptomatik dönem olarak adlandırılır. Preklinik dönemde ise nöropsikolojik testlerle ortaya konan bellek bozuklukları mevcutken günlük aktivitelerde halen bir bozukluk yoktur (24).

Erken AH evresinde hafif unutkanlık, karar verme yeteneğinde, evdeki, işindeki ve toplumdaki etkinliklerinde hafif bozulma gibi kognitif bozukluklar belirmeye başlar (24,25). 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 (23).

Orta dönemde davranışsal semptomlar (çeşitli psikiyatrik bozukluklar) belirmeye başlarken, ağır dönemde başlarda hafif olan motor bozukluklar belirgin hale gelir (23,26).

Ağır dönemde artık hasta yatağa bağlı duruma gelmiştir ve temel ihtiyaçlarını gidermek için bile başkalarının yardımına muhtaçtır (23,26).

Alzheimer hastalarında kognitif fonksiyonun bozukluğunun ağırlığının ve progresyonunun değerlendirilmesinde mini mental test (MMT) yaygın olarak kullanılmaktadır. Test ilk kez Folstein ve ark. (27) tarafından 1975'te yayınlanmıştır, Molloy ve Standish (28) ise 1997'de testi standardize etmiştir (28). 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 (29). 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 (30).

2.2.4. 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 (9,31). Kesin tanının NINCDS- ADRDA kriterlerinde biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatoloji ile koyulabileceği belirtilmekteydi (32).

National Institute on Aging - Alzheimer's Association (NIA-AA) tarafından 2011 yılında hastalık prelinik/preseptomatik AH, AH'ye bağlı HBB, AH'ye bağlı demans olacak şekilde 3 evreye ayrılmıştır ve NINCDS-ADRDA kriterleri geliştirilip bu üç evreye özgü 3 farklı kriterler dizisi tanımlanmıştır (33). Semptomların olmadığı prelinik evrelerde tanıda biyoişaretleyicilerin önemine dikkat çekilmiş ve ayrıca biyoişaretleyicilerin tanıda spesifiteyi arttıracığı belirtilmiştir (33). Biyoişaretleyiciler, amiloid β ($A\beta$) birikim yani amiloidoz işaretleyicileri (BOS $A\beta$ 42 düzeylerinde düşme ve PET ile amiloid görüntülemeye 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 (33).

2011’de yayınlanan NIA-AA kriterlerinde AH'nin neden olduğu demansı olan bireyleri sınıflandırmak için aşağıdaki terminoloji önerilmiştir (34).

- 1) Olası AH demansı,
- 2) Mümkün AH demansı
- 3) AH patofizyolojik sürecinin kanıtı olan kuvvetle olası veya olası AH demansı.

İlk ikisi tüm klinik ortamlarda kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Üçüncüsü şu anda araştırma amaçlıdır.

2.2.4.1. Olası AH demansı temel klinik kriterler;

Daha önce bildirilen demans kriterlerini karşılar ek olarak aşağıda tanımlanan özelliklere sahiptir.

- A. Sinsi başlangıç, Semptomların aşamalı olarak başlaması aylar veya yıllar boyunca ani değil;
- B. Bildiri veya gözlem yoluyla bilişsel işlevlerin kötüleşmesi hakkında açık bir hikaye
- C. Başlangıçtaki ve en belirgin kognitif defisit muayene ve anamnezde aşağıdaki kategorilerden birinde en belirgindir;

a. Amnestik prezentasyon:

AD demansının en sık sendromik prezentasyonudur. Defisitler öğrenme bozukluğunu ve yakın zamanda öğrenilen bilgileri hatırlamayı içermelidir. Ayrıca, en az bir başka bilişsel alanda bilişsel işlev bozukluğuna dair kanıtlar olmalıdır.

b. Amnestik olmayan prezentasyonlar;

- Dil prezentasyonu: En belirgin açıklar kelime bulmadadır, ancak diğer bilişsel alanlardaki açıklar mevcut olmalıdır.
- Görsel-uzamsal prezentasyon: En belirgin eksiklikler, nesne agnozu, bozulmuş yüz tanıma, eşzamanlılık ve alexia dahil olmak üzere mekansal biliştedir. Diğer bilişsel alanlardaki açıklar mevcut olmalıdır.

- Yürütücü işlev disfonksiyonu: En belirgin eksiklikler muhakeme, yargılama ve problem çözmedir. Diğer bilişsel alanlarda eksiklikler olmalıdır.

Geçici olarak bilişsel bozukluğun başlangıcı veya kötüleşmesi ile ilişkili bir inme öyküsü ile tanımlanan önemli eşlik eden serebrovasküler hastalık; veya çoklu veya geniş enfarktların veya şiddetli beyaz madde hiperintensite yükünün varlığı; veya demans dışında, Lewy cisimcikli demansın temel özellikleri; veya davranışsal varyant frontotemporal demansın belirgin özellikleri; veya semantik varyant primer progresif afazi veya akıcı / agramatik varyant primer progresif afazinin belirgin özellikleri; veya eşzamanlı, aktif başka bir nörolojik hastalık için kanıt, veya nörolojik olmayan tıbbi bir komorbidite veya biliş üzerinde önemli bir etkisi olabilecek ilaç kullanımı varlığında olası AH demans tanısı konulmamalıdır.

2.2.4.2. Mümkün AD demansı için temel klinik kriterler;

Aşağıdaki paragraflarda belirtilen durumlardan birinde olası AD demans tanısı konulmalıdır.

a) Atipik seyir;

Atipik seyir, AH demansı için bilişsel eksikliklerin doğası bakımından temel klinik kriterleri karşılar, ancak ya ani bir bilişsel bozulmaya başlar veya progresif düşüşün yetersiz öyküsü veya objektif bilişsel dokümantasyonunu gösterir.

b) Etiyolojik olarak karışık prezentasyon

Etiyolojik olarak karışık prezentasyon, AH demansı için tüm temel klinik kriterleri karşılar, ancak geçici olarak bilişsel bozukluğun başlangıcı veya kötüleşmesi ile ilişkili inme öyküsü ile tanımlanan, eşlik eden serebrovasküler hastalık kanıtı vardır; veya birden fazla veya geniş enfarktların veya şiddetli beyaz cevher hiperintensite yükünün veya demansın kendisi dışında demans dışındaki Lewy cisimcikli demans özelliklerinin varlığı, veya başka bir nörolojik hastalık ya da biliş üzerinde önemli bir etkisi olabilecek nörolojik olmayan tıbbi komorbidite veya ilaç kullanımına ilişkin kanıtlara sahiptir.

Amerikan Psikiyatri Derneği ise 2013 yılında yeni DSM kriterlerini (DSM-V) yayınlamıştır. Alzheimer hastalığına bağlı ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için DSM-V tanı kriterleri Tablo 1’de belirtilmiştir (35).

Tablo 1. Alzheimer Hastalığı’na 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 mümkün AH için tanı kriterleri şöyle karşılanmaktadır: Ağır nörokognitif bozukluk için: Aşağıdakilerden 1’i varsa olası/muhtemel AH, yoksa olabilir/mümkün AH tanısı konmalıdır. 1. Aile öyküsünden ya da kalıtsal ölçümlerden, neden olucu bir AH kalıtsal değişimini (genetik mutasyon) kanıtı 2. Aşağıdakilerden her üçü: a. Bellek ve öğrenmede ve en az bir diğer kognitif alanda gerileme olduğunun açık kanıtı. (ayrıntılı öykü ya da bir dizi nöropsikolojik ölçümlere göre) b. Kognitif fonksiyonlarda uzun süreli duraksama olmadan, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme. c. Kognitif bozukluklara neden olabilecek karışık etkenler olduğuna dair kanıt olmaması. (Başka nörojeneratif ya da serebrovasküler hastalık ya da başka sinirsel, ruhsal ya da sistemik hastalık ya da kognitif gerilemeye katkıda bulabilecek bir durum) Hafif nörokognitif bozukluk için: Aile öyküsünden ya da kalıtsal ölçümlerden, neden olucu bir AH kalıtsal değişimini (genetik mutasyon) kanıtı varsa olası/muhtemel AH tanısı konur. Yoksa ve aşağıdakilerden her üçü varsa olabilir/mümkün AH tanısı konur. 1. Bellek ve öğrenmede gerileme olduğunun açık kanıtı 2. Kognitif fonksiyonlarda uzun süreli duraksama olmadan, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme. 3. Kognitif bozukluklara neden olabilecek başka karışık etkenler olduğuna dair kanıt olmaması. (Başka nörojeneratif ya da serebrovasküler hastalık ya da başka sinirsel, ruhsal ya da sistemik hastalık ya da kognitif gerilemeye katkıda bulabilecek bir durum)
D. Bu bozukluk, serebrovasküler hastalık, başka nörojeneratif hastalık, madde ya da başka ruhsal, sinirsel ya da sistemik bozukluğun etkileriyle daha iyi açıklanamaz

2.2.5. 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 ventriküllerde genişleme gözlenir (22,23). Mikroskopik bulgular arasında hücre içine yerleşmiş NFY, hücre dışı yerleşimli senil plaklar (SP), granulovakuoler dejenerasyon, Hirano cisimcikleri, A β 'nın serebral arteriollerde birikmesine bağlı amiloid anjiopati, sinaps ve nöron kaybı, gliosis ve inflamasyon vardır (21-23).

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 (21-23). Bağlanmamış fosforilize tau çözölemeyen 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 (21,22,36). 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 agregre olur. SP'ler gevşek (diffüz) plaklar dışında katı plaklar (çekirdeğini katlanmış fibriler

Aβ'nın 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 özgüllük 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, HBB, 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 (23,37). Bazal ön beyindeki Meynert çekirdeği normalde bütün korteksin kolinerjik innervasyonunu sağlamaktadır. Meynert çekirdeğinde yukarıda anlatılan patolojik değişiklikler sonucu kolinerjik nöron kaybı meydana gelir (37). Böylece sürdürülmesinde kolinerjik innervasyonun önem taşıdığı öğrenme ve bellek işlevleri etkilenir (37). Dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi diğer nörotransmitterlerde de kayıp vardır ve bu kayıpların AH'deki diğer kognitif bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (37).

2.3. HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK

Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) normal bilişsel işlevlerle demans arasında bir geçiş aşamasını tanımlar (38). Bu kişilerde bir ya da birkaç zihinsel işlev alanında, yaş ve eğitim durumundan beklenene oranla hafif bir bozulma mevcuttur. Ancak bu kognitif bozulma günlük yaşam aktivitelerini anlamlı bir şekilde etkilemez, dolayısıyla demans tanısı için yeterli değildir (39). Alzheimer hastalığının tanı ve tedavisine yönelik gelişmelerin artması, demansın habercisi olabilen hafif bilişsel bozukluk üstündeki ilgiyi arttırmıştır.

HBB kriterlerinin gelişmesi belirli bir süreci takip etmiştir. Başlangıçta sadece bellek bozukluğu üzerine odaklanılmış, sonradan bellek bozukluğu olsun veya olmasın tek veya multipl kognitif alanlarda oluşan bozuklukları içerecek şekilde genişletilmiştir (40,41). HBB' nin ilk işlevsel kriterleri ve klinik özellikleri Petersen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (42).

HBB kriterleri şunlardır:

- a) **Kişinin subjektif olarak bir bilişsel bozukluk** (genellikle unutkanlık) şikayeti olmalıdır. Hasta genelde kayıplarının farkındadır, ancak hasta yakını tarafından doğrulanması faydalıdır.
- b) **Objektif olarak bilişsel bozukluğun gösterilmesi**; hastalar kognitif işlev testlerinde yaş ve eğitim düzeyleri için belirlenen performans düzeyinin altında kalırlar. Bazı bireyler testlerde normal sınırlar içinde kalabilir ancak hekim kişinin önceki işlevsellik seviyesine göre gerileme olduğunu düşünerek HBB tanısı koyabilir.
- c) **Genel işlevselliğin ve günlük yaşam aktivitelerinin korunmuş olması**; günlük yaşamın gerektirdiği karmaşık aktivitelerde bazı küçük yetersizlikler olsa da genel olarak kognitif performans yeterlidir.
- d) **Demans tablosunun olmaması**; hekimin bireyin bilişsel ve işlevsel performansının demans kriterlerini karşılamadığı yönünde kanaatinin olması gerekir.

Özetle, bu kişiler toplumda bağımsız olarak işlev görebilir ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilirler (40).

2.3.1. Hafif Kognitif Bozukluk Alt Tipleri

İlk tanımında bellek bozukluğu ön planda olan unutkanlık şikayetleri ve objektif bellek bozukluğu olmasını zorunlu kılan HBB kavramı zaman içerisinde değiştirilmiş ve diğer bilişsel alanlarda, günlük yaşam aktivitelerini bozmayacak ölçüdeki bozulmalar bu kavramın içine girmiştir (40,43). Orijinal tanımdaki HBB sonradan amnestik HBB olarak isimlendirilmiş olup belirgin bellek bozukluğu ile karakterizedir (38).

Amnestik HBB (aHBB) en sık görülen tiptir. Etiyolojisi sıklıkla dejeneratif olan amnestik HBB hastalarının büyük çoğunluğu zaman içinde Alzheimer tipi demansa dönüşür (38,43).

İkinci tip “çoklu alan HBB” dir ve birden fazla bilişsel alanda bozulma ile karakterizedir. Bellek, görsel mekansal işlevler, yürütücü işlevler, dil ve dikkat gibi kognitif alanlardan birkaçı bozulmuştur (41). Çoklu alan HBB bellek bozukluğu olup olmamasına göre “çoklu alan amnestik HBB” ve “çoklu alan non-amnestik HBB” olmak üzere iki alt gruba ayrılır (38,40,41). Bu hastalarda karmaşık günlük yaşam aktivitelerinde bozukluk olabilse de bulgular demans olarak nitelendirilecek ölçüde değildir. Bu tipteki olgular zamanla Alzheimer tipi demansa, diğer dejeneratif demanslara (örneğin Levy cisimcikli demans) veya vasküler demansa dönüşebilir (38).

Üçüncü tip HBB ise bellek bozukluğu ön planda olmayan, tek bir bilişsel alanda bozukluk olan tablodur. Bu hastalarda yürütücü işlevler, görsel mekansal işlevler ya da dil ön planda tutulabilir ve sırasıyla Frontotemporal demansa, Levy cisimcikli demansa ve Primer progresif afaziye dönüşebilir (38,43).

HBB tablosu klinik olarak heterojen olduğu gibi etyolojik olarak da heterojendir(43). Etiyolojide dejeneratif, vasküler, metabolik ve travmatik faktörler yer alabilir. HBB olgularının farklı türlerde demansa dönüşebilmeleri için bazı risk faktörleri vardır. Bir çalışmada ApoE ε4 taşıyıcısı olmak, semantik ipuçlarından yararlanamamak, gecikmiş hatırlama testinde düşük performans, global kognitif bozukluk ve epizodik bellek defisiti varlığı, zaman oryantasyonu ve saat çizme testi bozukluğu ve düşük hippocampal volümün demansa dönüşüm riskini arttırdığı bildirilmiştir (44).

HBB insidansı ve prevalansını değerlendiren popülasyon tabanlı çalışmalarda geniş ölçüde farklılıklar izlenmektedir. Bu yüksek olasılıkla tanısal kriterlerdeki farklılıkları yansıtmaktadır. HBB insidansı 65 yaş ve üstü popülasyonda yılda %1-6 arasında değişmekteyken, prevalansı %3-22 arasındadır. HBB prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artarken, bu durum diğer çalışmalarda gösterilen AH prevalansı ile

benzerlik göstermektedir. Toplumda AH'nın genel prevalansının %10 olduğu tahmin edilmektedir (38).

2.3.2. HBB'de Patolojizyoloji

Patolojik olarak HBB'li olguların beyni çok erken AH olan olgulara benzer özellikler göstermektedir. Bu hipokampus ve entorhinal kortekste nörofibriller yumakların birikimi ile karakteristiktir (40,43). Amiyloid plaklar geç dönemde oluşmaktadır. Yapılan otopsi serilerinde, erken dönemde NFY'ları hipokampus, entorhinal ve trans-entorhinal, medial temporal lob bölgelerine sınırlıdır ve nöritik plakların ise nadir olduğu bulunmuştur. AH ilerledikçe patoloji lateral temporal kortekse yayılım göstermektedir (103).

Antemortem psikometrik performansın otopsi bulgularıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, bellek bozukluğunun nörofibriller patoloji entorinal korteksten hipokampusa yayıldığında görüldüğü, temporal ve frontal neokortikal progresif tutulumda daha fazla global kognitif bozukluk ortaya çıktığı kaydedilmiştir (45). Kolinerjik bazal ön beyin nöronları, serebral korteks ve hipokampusun kolinerjik inervasyonunun majör kaynağını oluşturur. Bu nöronlar ileri evre AH'da seçici ve şiddetli olarak harabiyete uğramaktadır. Kolin asetil transferaz (ChAT) aktivitesi kolinerjik fonksiyon için güvenilir nörokimyasal göstergedir (46). ChAT kaybı AH için gösterge olarak kabul edilmiştir. HBB'da netlik kazanmamıştır, çalışmaların bir kısmında normal sınırlarda saptanmışken bir kısmında artma görülmüştür (46,47).

2.4. ALZHEİMER HASTALIĞI VE GÖRSEL SİSTEM

2.4.1. 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

(48). Alzheimer hastalığının özellikle ileri evrelerinde hastalarla koopere olup görme keskinliğini değerlendirmek mümkün olmayabilir. Literatürde Alzheimer hastalarında görme keskinliğinin normal olduğunu belirten çalışmalar (49) olduğu gibi yaş uyumlu kontrollere göre yakın-uzak görme keskinliğinde azalma bildiren çalışmalar da mevcuttur (50). Genel olarak erken evre hastalarda görme keskinliğinin normal olması beklenmektedir (51,52).

2.4.2. 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. 1991 yılında yayınladıkları çalışmasında Alzheimer hastalarında baskın olarak mavi aksta renk görme bozukluğu (tritanomali) olduğunu bildirmişken, Pache ve ark. 2003 yılında Alzheimer hastalarında hastalığın ağırlığından bağımsız olarak nonspesifik renk görme bozukluğu saptamışlardır (53,54). Karşıt görüş bildiren çalışmalarda saptanan renk görme bozukluklarının AH'ye spesifik olmadığı bildirilmiş ve bozuklukların kognitif fonksiyondan çok ileri yaşla ilişkilendirilmesi üzerinde durulmuştur (55,56). 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 (57).

2.4.3. Kontrast Duyarlılık

Alzheimer hastalığında kontrast duyarlılık ile ilgili çalışmaların sonuçları da farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda Alzheimer hastalarında kontrast duyarlılık fonksiyonunda değişiklik olmadığı belirtilmiştir (58). Buna karşılık tüm uzaysal frekanslarda azalmış kontrast duyarlılık olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (59,60). Bazı araştırmacılar ise sadece düşük uzaysal frekanslarda azalmış kontrast duyarlılık göstermiştir (53,61). Neargarder ve ark. farklı sonuçların özellikle

değerlendirme metodlarındaki farklılıklar ile ilişkili olabileceğini belirtmiş ve çalışmalarında aynı hastalara uygulanan Pelli-Robson, Regan, Vistech ve Freiburg gibi farklı değerlendirme yöntemlerinde, bozukluk görülen uzaysal frekans aralığının değişkenlik gösterdiğini saptamışlardır (62). Kontrast duyarlılıktaki defisitlerin kognitif performans bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmüştür (63,64). Alzheimer hastalarında harflerin tanınma süresinin kontrastı arttırınca kısaldığını ve uyaran kontrastının arttırılmasıyla kognitif performansın arttığını göstermişlerdir.

2.4.4. 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 (52,53,65). Buna karşılık kontrol grubuna göre Alzheimer hastalarında derinlik algısında bir farklılık bildirmeyen çalışmalar da mevcuttur (49,53).

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 ve hareket tabanlı yapısal algılama özelliklerinin bozulduğu gösterilmiştir (49,58,66). Hareketin algısındaki bozukluklar, Alzheimer hastalarında araç sürmeyi tehlikeli hale getirmekte ve kaza riskini arttırmaktadır (67).

2.4.5. 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'nın Humphery otomatize perimetri (30-2 programı) kullandığı çalışmasında dahil edilen Alzheimer hastalarının %55,7'sinde güvenilir görme alanı elde edilebilmiştir (68). Kontrol grubuna göre tüm görme alanında sensitivite azalması ve çoğunlukla alt yarıya lokalize (inferonazal,

inferotemporal) arkuat tarzda görme alan defektleri saptanmıştır (68). Ayrıca takiplerde görme alan kaybında progresyon olduğu da gösterilmiştir (51,52).

Görme alanındaki belirli kadrana lokalize defektler, AH'de retinadaki incelmelerin belirli kadrana ya da primer görme korteksindeki patolojik değişikliklerin belirli alanları tercihi olarak tutmasıyla ilişkilendirilebilir (52).

2.4.6. Pupilla İşlevleri

Alzheimer hastaları midriyatik damlalara ya da ışığa spesifik paternde pupilla cevabı gösterir. İlk olarak 1994'te Scinto ve ark. kolinerjik antagonist olan tropikamide (%0,01) hipersensitivite tanımlamıştır (69). Yaş uyumlu kontrollere göre Alzheimer hastalarının pupillalarında %13 daha fazla büyüme gösterilmiştir (69). Dilue tropikamide artmış duyarlılığın nedeninin Alzheimer hastalarındaki kolinerjik sistemdeki anormallik olduğu düşünülmektedir (70,71). Bu özelliğin AH tanısında potansiyel diyagnostik belirteç olabileceği, santral kolinerjik defekti göstermede basit noninvaziv bir test olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (69). Daha sonra bazı araştırmacılar tropikamid testinin Alzheimer hastaları ile kontroller arasında anlamlı farklılık oluşturmadığı için tanı testi olarak kullanılamayacağını belirtmiştir (72,73). Bir başka çalışma ise Alzheimer hastaları ve kontroller arasında fark saptamakla birlikte kişinin kendisinde ve kişiler arası değişkenliğin yüksek olması nedeniyle testin yeteri kadar spesifik olmadığını bildirmiştir (74). Scinto, ApoE allelik değişkenliğin tau hiperfosforilasyonu aracılığı ile pupil cevabını etkilediğini göstermiştir (75). Bir başka araştırmasında Scinto 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 (76). Dilue pilokarpin gibi miyotik damlaları takiben de kolinerjik disfonksiyona bağlı artmış pupiller cevap söz konusudur (77).

Alzheimer hastalığında ışığa cevap da kolinerjik defisit nedeniyle anormal olabilir. Alzheimer hastalarında flaş ışığa verilen pupil cevabı kısa latans ve düşük amplitüdlü maksimal reaksiyon ile kontrollerden farklılık gösterir (78). 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 (79,80). 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 (81).

Edinger-Westphal nukleusundaki AH'ye özgü patolojik değişiklikler sonucunda meydana gelen nöronal kaybın da pupiller cevaptaki bozuklukları açıklayabileceği de bazı araştırmalarda belirtilmiştir (82,83).

2.4.7. Göz Hareketleri

Fiksasyon AH'de etkilenebilir (51,52). Fiksasyon kontrolü ile ilgili defektler fiksasyon devamlılığını sağlamada önemli olan parietal lobun dejenerasyonu ile ilişkilidir (51,52).

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 (51,52).

Sakkadik göz hareketlerinin latansında uzama ve hızında azalma saptanmış ve her iki özelliğin de demansın ağırlığı ile korele olduğu belirtilmiştir (84,85). 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 (51,52,84).

Alzheimer hastalarında yavaş takip göz hareketleri belirgin daha düşük ortalama pik hız değerlerine sahiptir ve fiksasyonu sağlamak için yakalama

sakkadları gerektirir (51,52,86). Sosyal ilişkilerde önemli olan göz kontağı ise Alzheimer hastalarında korunmuştur (87).

2.4.8. Elektrofizyolojik Testler

Patern ERG (PERG), retinal ganglion hücrelerinin aktivitesini değerlendirirken, flaş ERG (FERG) fotoreseptörler, bipolar hücreler, Müller ve amakrin hücrelerinin aktivitesini değerlendirmektedir (52).

Alzheimer hastalarında PERG’de amplitüdde azalma ve latansta uzama bildirilmiştir. Anormal PERG bulgularının RGH (retina ganglion hücresi) dejenerasyonu ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir (88-91). Buna karşılık PERG’nin AH’de normal olduğunu savunan yayınlar da mevcuttur (92). Fotopik ve skotopik FERG’nin ve osilatuar potansiyellerin ise AH’de etkilenmediği görülmüştür (92,93).

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 (94,95). Bu durum görme korteksinin patern uyarana flaş uyarana göre seçici olarak duyarlı olması ve AH’da dejenerasyonun magnoselüler hücreleri etkilemesine bağlanmıştır (51). Özellikle düşük kontrastlı ve yüksek uzaysal frekanslı patern uyarın kullanılan ‘pattern reversal’ VEP’lerde P100 latansında da gecikme saptayan çalışmalar da vardır (96).

2.4.9. Karmaşık Görsel İşlevler

Okuma Alzheimer hastalarında bozulan karmaşık görsel fonksiyonlardan biridir (52). AH’da semantik aleksi (okunan kelimeleri anlamada yetersizlik), yüzeyel aleksi (telaffuzda zorluk) ve harf harf okuma olmak üzere 3 tip okuma bozukluğu yaygındır (52). Alzheimer hastalarında fiksasyondaki ve göz hareketlerindeki anormallikler de okumayı zorlaştırır (97).

Nesnelerin özelliklerini ve uzaysal konumunu algılanmasını sağlayan görsel-uzaysal (vizüospasyal) fonksiyon da Alzheimer hastalarında bozulmuştur (52). Objeleri tanıma ve isimlendirme, bilinen nesneleri yabancı ortamda bulma, istenilen nesneyi diğer nesnelerin arasından bulma Alzheimer hastalarında bozulmuştur (52). Bu durumlarda uyaran gücünün artırılması (örneğin kontrastın artırılması) AH'de kognitif performansı arttırmaktadır (64). Bazı olgularda demans bulguları belirmeden belirli görsel semptomların kombinasyonu olan Balint sendromu gelişir (51,52). 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 (51,52).

Göz kafa koordinasyonunda bozukluk AH'de görülen bir diğer problemidir (52).

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 (70).

2.5. ALZHEİMER HASTALIĞINDA GÖRME YOLLARI VE GÖRME KORTEKSİNDEKİ PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Retinadaki büyük çaplı M tipi ganglion hücrelerinin aksonları talamustaki lateral genikulat nükleus (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 (71). Alzheimer hastalarında büyük çaplı ganglion hücrelerinde dejenerasyon ve LGN'deki magnoselüler tabakada SP'ler yani magnoselüler yolakta etkilenme saptanmıştır (70,71,78).

Hareket ve derinlik algısındaki bozukluklar; düşük uzaysal yüksek temporal frekanslı uyarana cevabın değerlendirildiği Frequency Doubling Technology (FDT)'de bozukluk, görsel-uzaysal fonksiyonlarda bozulmalar ve flaş VEP'te olan değişiklikler magnoselüler yolaktaki etkilenme ile ilişkilidir (51,70,71,79,80). Lateral genikulat nukleustaki patolojik değişiklikler amiloid plaklarla sınırlıdır, NFY ya da nöritik plaklar görülmez (51-53).

Alzheimer hastalarında parietal lob atrofi siktır, nadiren oksipital lobun tamamını kapsayacak kadar yayılır (51,98). Bu nedenle AH'deki patolojik değişiklikler görsel assosiasyon alanlarını (V2-V3) kapsar, primer görme korteksi (V1) korunur (51,98). Primer görme korteksinde de patolojik değişiklik olduğunu bildiren çalışmalarda, bu bölgede 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 (51). Primer görme korteksindeki değişiklikler kuneal kısımdaki lingual girusa göre daha fazladır (51). Bu durum baskın olarak alt yarıda görme alan defekti olmasını açıklayabilir (51). 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 (99).

Ek olarak, refleks göz hareketleri ile ilişkili olan superior kollikulusta yüzeysel ve derin tabakalarda SP ve NFY'ler saptanmıştır (78). Hipotalamusta bulunan ve sirkadiyen ritmi, uyku uyanıklık durumunu düzenleyen suprakiazmatik nukleusta da Alzheimer hastalarında dejenerasyon görülebilir. Suprakiazmatik nukleustaki dejenerasyon AH'deki uyku bozukluklarını açıklayabilir (50,51).

2.6. ALZHEİMER HASTALIĞINDA RETİNAL HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

2.6.1. Retina Ganglion Hücre Dejenerasyonu ve Kaybı

Alzheimer hastalığında retinal dejenerasyonun ilk histopatolojik kanıtları 1986 yılında Hinton ve ark. tarafından sunulmuştur (3). 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 (RSLT) kalınlığında azalma bildirilmiştir (3). Morfometrik analizde ise büyük çaplı RGH kaybının (M hücresi) baskın olduğu görülmüştür (100).

Alzheimer hastalarında foveal ve parafoveal retinada ganglion hücre tabakasındaki nöron sayısının postmortem olarak Blank ve ark. tarafından analiz edildiği bir başka çalışmada; 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 (101).

Aynı grubun santral ve periferel retinayı birlikte değerlendirdiği çalışmada özellikle inferior ve superior kadranlarda belirgin olacak şekilde tüm retinada yaygın nöronal kayıp (%36,4) olduğu belirtilmiştir (102). Aynı çalışmada Alzheimer hastalarında retinada astrositlerin sayılarında ve astrosit/nöron oranında kontrollere göre artış olduğu da saptanmıştır (102).

Bununla birlikte bu bulgularla çelişen postmortem patoloji çalışmaları da bulunmaktadır. Curcio ve ark. 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 (103). Optik sinirin intraorbital segmentini patolojik olarak inceleyen Davies ve ark. ise myelinize akson sayısının kontrollerden farklı olmadığını söyleyerek AH'deki görsel bozuklukların kortikal disfonksiyona bağlanması gerektiğini belirtmiştir (104).

2.6.2. 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 (110-112). Fare modellerindeki retinal A β birikiminin yaşla birlikte artma ve immunoterapi tedavileri ile azalma gösterdiği saptanmıştır (110-112). Ayrıca artmış retinal A β birikiminin retinal nörodejenerasyon ve fonksiyon bozukluğu ile bağlantısı da transgenik fare modellerinde belirtilmiştir (110,111). Alzheimer hastalarının retinalarının transgenik Alzheimer fare modelleriyle benzerlik göstereceği düşünülmüştür (112).

2.7. RETİNAL IN VİVO DEĞİŞİKLİKLER

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

Koronyo-Hamaoui ve ark. farelerde sistemik curcumin uygulaması ile işaretlenmiş amiloid plakların noninvaziv bir şekilde optik olarak in vivo görüntülenmesini sağlamışlardır ve Alzheimer hastalarının retinalarında postmortem olarak amiloid plakları gösterebilmişlerdir (113).

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 biyoişaretleyici olarak umut vericidir (108,113,115).

Schön ve ark. 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 gözlemlemediği için önceki çalışmalarda belirtilen retinada A β plaklarının ve NFY'lerin saptanmasının tanısal değeri olduğu görüşüne katılmadıklarının altını çizmiştir (110).

Retina ganglion hücresinin apoptozisini in vivo değerlendirmek için DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells) adı verilen, konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopa görüntülenebilen floreseinle işaretli annexin 5'i kullanan bir sistem Guo ve ark. tarafından geliştirilmiştir (111). Floreseinle işaretli annexin 5 apoptozise gidecek hücrelerin plazma membranlarındaki fosfatidilserine bağlanır (111). Bu yöntem ile glokom hastalarında RGH apoptozisinin gösterilebileceği ve nöroprotektif tedavilerin etkinliğinin değerlendirilebileceği düşünülmüştür (111,112). Retina ganglion hücre kaybı olan AH'de de bu yöntemin, retinada amiloid birikimi ile ilişkilendirilmiş olan RGH apoptozisini göstermede ve nöroprotektif tedavilerin etkinliklerinin değerlendirmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (112,114).

2.7.2. Retinal Kan Akımı Değişiklikleri

Alzheimer hastalığında retinal hemodinaminin lazer doppler kan akım metre ile üst temporal retinal vende damar çapı ve akım hızı ölçülerek değerlendirildiği bir çalışmada yaş uyumlu kontrollere göre retinal ven çapında daralma ve venöz kan akım hızında azalma saptamıştır (116). Alzheimer hastalığında serebral kan akımında değişiklikler mevcuttur. Serebral damarların duvarlarında A β ve kollajen XVIII birikimi serebral damar lümenlerinde daralmaya yol açarak serebral kan akımını azaltan mekanizmalar olarak bildirilmiştir (117,118). Retinal kan akımında azalmanın serebral hipoperfüzyonla benzer mekanizmalara dayandığı düşünülmektedir (116,119). Retinal mikrovasküler ağdaki değişiklikleri lazer doppler ile değerlendiren bir başka çalışmada benzer şekilde daralmış damarlar, ek olarak damarların seyrek ve kıvrımlı olduğu bildirilmiştir (119). Alzheimer hastalarında temel retinal vasküler değişikliklerin fundus fotoğraflarının değerlendirilmesiyle saptandığı bir başka çalışmada; vasküler atenuasyon, damar genişliğinin standart sapmasında artma, azalmış dallanma, dallanma geometrisinin azalmış optimalliği ve azalmış vasküler tortuozite temel özellikler olarak belirtilmiştir (120). Retinal vasküler değişikliklerin prelinik AH tanısında potansiyel bir biyoışaretleyici olabileceği üzerinde durulmuştur (120).

2.7.3. Optik Disk ve Retina Sinir Lifi Tabakası Değişiklikleri

2.7.3.1. Fundus fotoğrafları

Optik sinir ve RSLT bütünlüğü noninvaziv görüntüleme 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 (121). 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 (121,122). Fundus fotoğraflarında diffüz ya da kama şeklinde RSLT defektleri ve artmış cup/disk (c/d) oranı tanımlanmıştır (123). Ayrıca fundus fotoğraflarında yüksek soluk alan/disk alanı oranı saptanan hastalarda daha ağır ve daha uzun süreli hastalık olduğunun da altı çizilmiştir (122).

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 hemoglobinin analizi yapan ve solukluğu evrelendiren Laguna ONhE (Optic Nerve Head Hemoglobin) adında bir analiz sistemi geliştirilmiştir (124). Bu sistem ile AH'de özellikle nöroretinal rimde hemoglobin içeriğinde azalma yani kapiller dansitede azalmanın saptandığı ve buna bağlı disk başı solukluğunun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (124).

2.8. OKÜLER GÖRÜNTÜLEME SİSTEMLERİ

Optik koherens tomografisi (OKT), 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

alışmalar sonucunda aslında retinal bir komponenti olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmalarda görülen RGH kaybının in vivo olarak oküler görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi fikri ne srlmştir. RSLT myelinize olmayan aksonlardan oluştuğu için, RSLT kalınlığının ölçülmesinin aksonal kaybın monitorizasyonunda bir metod olarak kullanılabileceği dşnlmştir (100-107).

Nörodejeneratif 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 (115).

2.8.1. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi

Danesh-Meyer ve ark. cSLO kullanarak AH'de optik sinir başında RSLT kalınlığında azalma, nöroretinal rimin alan ve hacminde azalma ve cup/disk oranında artış gibi değişiklikler belirtmiştir (125). Bu değişiklikler optik sinir başından geçen liflerin azalmasına bağlanmıştır (126).

Yüksek cup/disk oranı, yüksek cup hacmi, azalmış rim alanı gibi benzer bulgular saptayan Tsai ve ark. disk parametrelerinde görülen bu değişiklerinin hastalık ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olduğunun da altını çizmişlerdir (122). 2014 yılında yapılan bir başka çalışma daha artmış cup/disk oranınının AH ile ilişkisini doğrulamıştır (127). Başka bir çalışmada ise cSLO kullanılarak elde edilen RSLT ve optik disk parametrelerinde Alzheimer hastalarında kontrollere göre farklılık elde edilmediği bildirilmiştir (128).

2.8.2. Tarayıcı Lazer Polarimetre (SLP)

Alzheimer hastalarında SLP ile değerlendirme yapan tek çalışma 2001'de Kergoat ve ark. tarafından yapılmıştır (130). Çalışmada Alzheimer hastaları ve kontroller arasında RSLT kalınlığı açısından fark saptanmadığı belirtilmiştir (131).

2.8.3. Optik Koherens Tomografisi (OKT)

OKT, retinal yapıları pupilla yoluyla in vivo görüntüleyip mikron çözünürlük düzeyinde kesit alan girişimsel olmayan temas gerektirmeyen bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide geri yansıyan ses dalgasının gecikmesi ölçülürken, OKT’de düşük kohorensli interferometre ile geri yansıyan 840 nm dalga boyunda aşırı aydınlatıcı (super luminescent) diod lazerin gecikmesi değerlendirilmektedir (132). İlk defa 1991 yılında Huang ve ark. tarafından Massachusetts Institute of Technology’de geliştirilmiştir (132). Teknolojinin gelişmesiyle OKT I, OKT II, 2002’de zamana bağımlı OKT (Time Domain - TD-OKT) olan OKT III (Stratus OKT), son olarak da 2006’da spektral bağımlı OKT (Spectral Domain - SD-OCT) kullanıma girmiştir. SD-OKT ile çözünürlük ve hız artmış, 3 boyutlu görüntü elde etme olanağı ortaya çıkmıştır (132).

Nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki patolojik değişiklikler gözdekiler ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle göz santral sinir sistemine açılan bir pencere olarak kabul edilebilir. Posterior görsel yolun lezyonlarında transsinaptik nörodejenerasyonun, ön görsel yolun nörodejenerasyon sürecinde rol oynayabileceği varsayılmaktadır (134). Retina ve optik sinirin direkt olarak değerlendirilebilmesi, OKT’nin oftalmoloji dışında nörolojide de kullanılmasına olanak sağlayabilir. Optik nevrit, multipl skleroz, nöromiyelitis optika, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalarında peripapiller retinal sinir lifi tabakasının incelenmesi tespit edilmiştir. Bulgular retinal ganglion hücrelerinin kaybını göstermektedir ve bu koşullarda beyindeki dejeneratif değişimi yansıtabilir (133-134).

Önceleri AH’deki görme fonksiyon bozuklukları kortikal alanlardaki hasarla ilişkilendirilmişken, günümüzde retrograd olup olmadığı bilinmemekle beraber prekortikal/retinal bir dejenerasyonun olduğu da kabul görmüştür. OKT peripapiller retina sinir lifi tabakası (pRSLT) kalınlığı ve makula kalınlığı ölçümleri ile dejenerasyon hakkında bilgi verebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

aHBB ve orta evre AH tanısı konulan hastalar ve kontrol grubu olarak bilişsel bozukluğu olmayan gönüllüler çalışmaya alındı.

SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Demans polikliniğinde izlenmekte olan hastaların dosya kayıtları tarandı; seçilen hastalar nörolojik muayene, nöropsikolojik testler ve beyin görüntülemeleri ile tekrar değerlendirilerek tanıları doğrulandı. Ayrıca nöroloji polikliniğine unutkanlık yakınması ile başvuran hastalar benzer şekilde değerlendirilerek aHBB ve orta evre AH tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubuna dahil edilen gönüllülere eğitim durumlarına göre belirlenmiş nöropsikolojik testler (MMT, MOCA, saat çizme, geriatrik depresyon ölçeği) yapıldı. Hastalar iki ayrı nöroloji doktoru ve bir psikolog tarafından nöropsikolojik testlerin yanı sıra günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık durumları ve klinik gözlemleri ile değerlendirildi. aHBB tanısı Peterson kriterlerine, orta evre AH tanısı ise DSM-V ve National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) kriterlerine göre konuldu.

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubuna dahil edilen gönüllülerin tam kan sayımı, açlık kan şekeri, serum ALT, AST, üre ve kreatinin, serum tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folat düzeylerini içeren incelemeleri yapıldı.

Çalışmaya alınan aHBB, Alzheimer hastaları ve kontrol grubuna alınan kişilerin hastanemiz Göz Hastalıkları bölümünde; düzeltilmiş görme keskinliği, oküler motilite, pupiller refleksler, ön segmentin yarık lamba biyomikroskopisi, intraoküler basınç ölçümü ve fundus muayenesini içeren oftalmolojik muayeneleri ve OKT incelemeleri yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında aşağıda belirtilen dışlama kriterleri uygulandı:

- AH ile diğer demans tiplerinin ayrımının klinik olarak yapılamadığı,

- Mikst tip demansı olan,
- Non-amnestik HBB'si olan,
- Subjektif bilişsel bozukluğu olan,
- Depresyona ikincil bilişsel bozukluğu olan,
- Bilişsel yıkıma yol açabilecek sistemik, psikiyatrik veya başka bir nörolojik hastalığı olan,
- Beyin MRG'de bilişsel işlevleri etkileyebilecek patolojik bulgu saptanan (atrofi dışında),
- Diabetes mellitusu olan,
- Kooperasyon güçlüğü nedeniyle OKT yapılamayan,
- Sferik 3 diyoptiriden fazla, silindirik 2 diyoptiriden fazla kırma kusuru bulunan,
- Glokom,
- Retinal vasküler tıkaçıcı hastalık,
- Anterior iskemik optik nöropati,
- Korneal anormalliğe bağlı oküler media opasitesi,
- Oküler muayene ve/veya OKT incelemesini engelleyecek derecede katarakt,
- Maküler ödem,
- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu,
- Hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıklar nedeniyle retinal etkilenimi olan bireyler

3.2. OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ

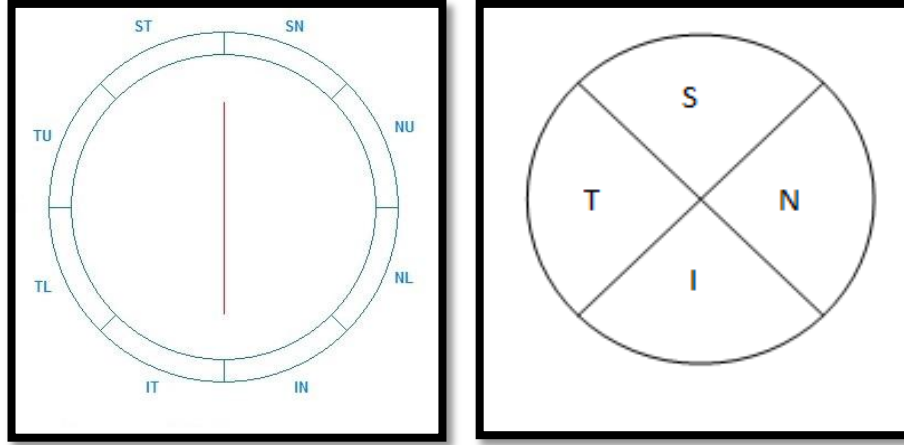
Hastaların ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldıktan sonra, aynı gün içerisinde deneyimli uygulayıcılar tarafından, RTVue SD-OCT sistemi kullanılarak (RTVue-XR 100 Avanti yazılımı v.6.1, Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) OKT incelemesi gerçekleştirildi. Makula ve optik sinir başı değerlendirilirken RSLT ve GHK kalınlıkları her iki gözde ayrı ayrı ölçüldü. Ölçüm hatalarını azaltmak için ölçümler her göz için üç kez tekrarlandı.

Peripapiller RSLT analizi için RSLT 3.45 protokolü kullanıldı, peripapiller RSLT kalınlığı optik diskin merkezi etrafında 3,45 mm çapındaki dairesel bir alanda

ölçüldü. Bu alandaki toplam A tarama sayısı 2225 idi. Sonuçlar, yaşa ve optik disk boyutuna göre ayarlanmış normatif verilerle özelleştirilmiş bir yazılımla renkli bir harita üzerinde gösterildi. Peripapiller RSLT kalınlık haritaları sayısal bir değer olarak ifade edildi ve dört kadrandaki sekiz bölümün her biri renk kodu ile işaretlenerek değerlendirildi (superior:46° –135°; nazal: sağ için 316°–45°, sol için 136°–225°; inferior: 226°–315°; temporal: sağ için 136°–225° ve sol için 316°–45°). RSLT kalınlığının değerlendirildiği kadrant ve bölümler şematik olarak Şekil 1’de gösterilmiştir.

RSLT kalınlığı tüm oktametrik kesit parametrelerinden elde edildi: üst temporal (TU), superiortemporal (ST), superiornazal (SN), nazal üst (NU), nazal alt (NL), inferonazal (IN), inferotemporal (IT) ve alt temporal (TL). Ek olarak, temporal, superior, nazal ve inferior kadrantların her biri için RSLT kalınlıkları, oktametrik sonuçların ortalaması alınarak elde edildi: temporal için $(TU + TL) \div 2$, superior için $(ST + SN) \div 2$, $(NU + NL)$ nazal için $\div 2$ ve inferior kadrantlar için $(IT + IN) \div 2$. (oner /12) Normal aralık dahilindeki parametre değerleri ($p > \% 5$, yeşil renk), yaş için normal aralığın dışında kalan parametre değerleri sarı renk ile ($p < \% 5$ ve $\geq \% 1$) Normal dışı ($p < \% 1$, kırmızı renkle gösterilir).

GHK kalınlığı, 7.0 mm uzunluğunda 15 vertikal B taramasından (her biri için 800 A taraması) oluşan, her biri 0.50 mm ayrılmış, 7.0 mm uzunluğunda tek bir horizontal B taramasından (12.934 A taraması) oluşan GHK protokolü kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümler makula üzerine merkezlendi.GHK taramasının merkezi, temporal periferik makulanın nazal görme alanı ile daha iyi örneklenmesi için geçici olarak 1.0 mm kaydırıldı. Sonuç olarak GHK taraması için 6 mm x 6 mm’ lik alandan görüntü alınmıştır.



Şekil 1. OKT de RSLT kalınlık haritası, sekizli sektör ve dörtlü kadrantlar sağ göze göre gösterilmiştir.

ST: superior temporal, SN: superior nazal, NU: nazal üst, NL: nazal alt, IN: inferior nazal, IT: inferior temporal, TL: temporal alt, TU: temporal üst, S: superior, T: temporal, I: inferior, N: nazal

Kantitatif OKT incelemeleri APOSTEL (Advised Protocol for OCT Study Terminology and Elements) önerilerine uygun olarak yürütüldü (136).

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin bir kısmında kooperasyon güçlüğü, bir kısmında ise dışlama kriterlerinde belirtilen göze ait nedenlerle OKT incelemesi sadece tek gözde yapılabildi ve tek göze ait veriler değerlendirmeye alındı.

Çalışma Helsinki Bildirisine uygun olarak ve SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun onayı alınarak yürütüldü (15.10.2018,55/07). Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı.

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken, varyansların homojenliği varsayımının

sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkların önemliliği Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak söz konusu farka neden olan grup(lar) tespit edildi.

Kategorik değişkenler Pearson'un χ^2 ya da Süreklilik düzeltmeli χ^2 testiyle değerlendirildi. Her iki gözü değerlendirilebilen olgularda, sağ ve sol taraf arasında GHK ve RSLT kalınlıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı ise Wilcoxon İşaret testiyle incelendi.

Kontrol grubuna göre sırasıyla; HBB ve orta evre AH'nin GHK ve RSLT kalınlıklarındaki değişim üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkilerinin olup olmadığı, yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılarak, çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile araştırıldı. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve t istatistikleri hesaplandı. GHK ve RSLT kalınlıklarına ilişkin veriler normalden uzak dağılıma sahip olduklarından doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm uygulandı.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

HBB tanısı konulan 70 hasta [28 kadın, 42 erkek; yaş ortalaması 72.5 (10.00)], orta evre AH tanısı konulan 54 hasta [34 kadın, 20 erkek; yaş ortalaması 77 (16.00)] ve kontrol grubu olarak 54 bilişsel açıdan sağlıklı birey [32 kadın, 22 erkek; yaş ortalaması 68 (9.25)] çalışmaya alındı.

Grupların yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ($p<0.001$); HBB ve orta evre AH gruplarındaki hastaların yaşlarının, kontrol grubuna göre daha ileri olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.048$ ve $p<0.001$). HBB ve orta evre AH grupları arasında ise yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p=0.188$) (Tablo 2).

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.021$); HBB grubunda orta evre AH ve kontrol gruplarına göre erkeklerin oranı daha yüksek (sırasıyla, $p=0.033$ ve $p=0.011$) idi. Orta evre AH ile kontrol grubu arasında ise kadın erkek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.844$) (Tablo 2).

MMT puanlarının kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında sırasıyla düşüş gösterdiği ve her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarının demografik özellikleri ve MMT puanları

	Kontrol (n=54)	HBB (n=70)	Orta evre AH (n=54)	P
Yaş (yıl) *	68.0 (9.25) ^{a,b}	72.5 (10.00) ^a	77.0 (16.00) ^b	<0.001†
Cinsiyet **				0.021‡
<i>Erkek</i>	22 (%40.7) ^a	42 (%60.0) ^{a,c}	20 (%37.0) ^c	
<i>Kadın</i>	32 (%59.3) ^a	28 (%40.0) ^{a,c}	34 (%63.0) ^c	
MMT *	28.0 (2.00) ^{a,b}	25.0 (3.00) ^{a,c}	13.0 (5.00) ^{b,c}	<0.001†

*Tanımlayıcı istatistikler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edilmiştir.

**Veriler olgu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

†Kruskal Wallis testi

‡ Pearson'un Ki-Kare testi

a: Kontrol grubu ile HBB grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), b: Kontrol grubu ile orta evre AH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), c: HBB grubu ile orta evre AH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).

HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı, MMT: Mini Mental Test

HBB olan grupta 138 göz [68 hastada iki göz, 2 hastada tek göz (2 sağ)], orta evre AH grubunda 91 göz [37 hastada iki göz, 17 hastada tek göz (6 sağ ve 11 sol)] ve kontrol grubunda 105 göz [51 hastada iki göz, 3 hastada tek göz (3 sağ)] değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında OKT ile değerlendirilen göz sayıları

	Kontrol (n=54)	HBB (n=70)	Orta evre AH (n=54)
Bilateral	51 (%94.4)	68 (%97.1)	37 (%68.5)
Unilateral	3 (%5.6)	2 (%2.9)	17 (%31.5)
<i>Sağ</i>	3 (%5.6)	2 (%2.9)	6 (%11.1)
<i>Sol</i>	0 (%0,0)	0 (%0,0)	11 (%20,4)

Veriler olgu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

Orta evre AH, HBB ve kontrol grupları arasında ortalama, superior ve inferior GHK kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında GHK kalınlıkları

	Kontrol	HBB	Orta evre AH	<i>p</i> †
Ortalama	96.75 (10.75)	94.00 (12.00)	95.75 (14.63)	0.097
Superior	96.75 (9.75)	92.75 (10.75)	95.00 (10.63)	0.065
Inferior	96.75 (12.38)	96.00 (11.00)	95.25 (14.63)	0.270

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde gösterildi, † Kruskal Wallis testi.

HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

Yaş ve cinsiyete göre düzeltmeler yapılarak, HBB ve orta evre AH'nin GHK kalınlıkları üzerine etkileri çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile değerlendirildi:

Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında, kontrol grubuna göre HBB grubunun ortalama, superior ve inferior GHK kalınlıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değiştirici etkisi görülmedi. Kontrol grubuna göre orta evre AH grubunun da ortalama, superior ve inferior GHK kalınlıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değiştirici etkisi saptanmadı. Başka bir ifade ile yaş ve cinsiyetin etkileri sabit tutulduğunda kontrol grubu ile sırasıyla; HBB ve orta evre AH gruplarının ortalama, superior ve inferior GHK kalınlıkları istatistiksel olarak benzerlik göstermekteydi (Tablo 5).

Tablo 5. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre HBB ve orta evre AH'nin GHK kalınlıkları üzerine etkileri

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t istatistiği	p
		<i>Alt sınır</i>	<i>Üst sınır</i>		
Ortalama					
<i>HBB</i>	-0.036	-0.076	0.004	-1.792	0.075
<i>Orta evre AH</i>	-0.009	-0.053	0.034	-0.433	0.665
Superior					
<i>HBB</i>	-0.036	-0.079	0.007	-1.668	0.097
<i>Orta evre AH</i>	-0.018	-0.065	0.028	-0.785	0.434
Inferior					
<i>HBB</i>	-0.036	-0.079	0.008	-1.631	0.105
<i>Orta evre AH</i>	-0.002	-0.048	0.045	-0.071	0.944

HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

Alternatif bir modelde; yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılarak, HBB grubuna göre orta evre AH grubunun ortalama, superior ve inferior GHK kalınlıkları üzerinde etkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir değiştirici etkisi görülmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında HBB grubuna göre kontrol ve orta evre AH'nin GHK kalınlıkları üzerine etkileri

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t	p †
		<i>Alt sınır</i>	<i>st sınır</i>		
Ortalama					
<i>Kontrol</i>	0.036	-0.004	0.076	1.792	0.075
<i>Orta evre AH</i>	0.027	-0.013	0.067	1.323	0.188
Superior					
<i>Kontrol</i>	0.036	-0.007	0.079	1.668	0.097
<i>Orta evre AH</i>	0.018	-0.025	0.060	0.818	0.415
Inferior					
<i>Kontrol</i>	0.036	-0.008	0.079	1.631	0.105
<i>Orta evre AH</i>	0.034	-0.009	0.077	1.554	0.122

Kontrol, HBB ve orta evre AH grupları RSLT kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında; inferior kadran ve inferior temporal sektör hariç, diğer kadran ve sektörlerin RSLT kalınlıkları istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında RSLT kalınlıkları

	Kontrol	HBB	Orta evre AH	<i>p</i> †
Ortalama	97.75 (11.25)	97.25 (14.38)	96.25 (14.63)	0.664
Superior	119.75 (20.25)	114.25 (15.25)	112.50 (17.75)	0.215
Temporal	75.00 (11.25)	71.75 (14.13)	70.50 (19.50)	0.284
Inferior	119.50 (13.63) ^a	120.00 (19.00) ^b	111.50 (19.50) ^{a,b}	0.007
Nazal	79.25 (14.75)	80.00 (21.38)	81.00 (25.00)	0.136
Superior nazal	105.75 (18.00)	101.75 (21.63)	102.50 (23.00)	0.512
Superior temporal	125.00 (21.75)	125.50 (19.13)	119.25 (26.88)	0.083
Temporal üst	79.75 (12.13)	75.50 (13.63)	77.75 (24.38)	0.291
Temporal alt	66.00 (11.25)	65.75 (11.50)	61.50 (19.50)	0.253
Inferior temporal	128.75 (18.00) ^a	126.75 (18.88) ^b	115.00 (25.00) ^{a,b}	0.002
Inferior nazal	109.25 (19.88)	112.00 (24.25)	106.25 (23.88)	0.377
Nazal alt	74.75 (15.25)	76.25 (23.00)	80.00 (30.88)	0.100
Nazal üst	82.75 (17.13)	81.75 (21.88)	83.75 (29.63)	0.288

Veriler medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde gösterildi.

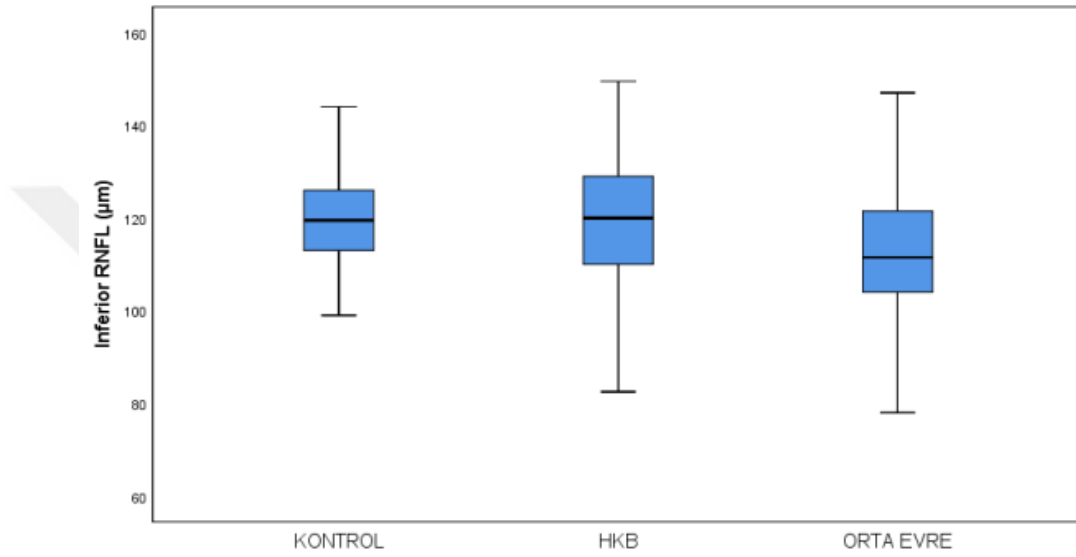
† Kruskal Wallis testi

a: Kontrol grubu ile orta evre AH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

b: HBB grubu ile orta evre AH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

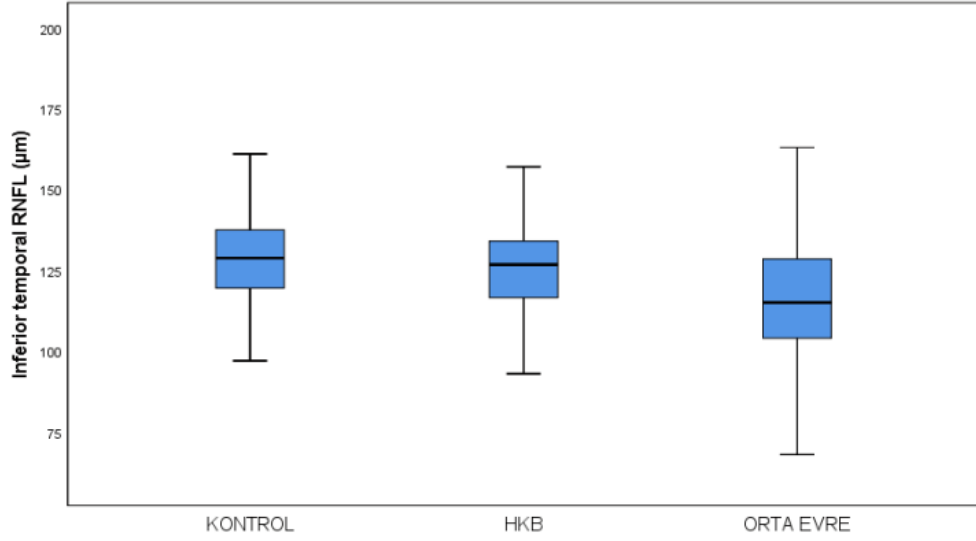
HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

İnferior kadran RSLT kalınlıklarının, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ($p=0.007$), orta evre AH grubunda kontrol ve HBB gruplarına göre inferior RSLT'nin daha ince olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.014$ ve $p=0.020$). Kontrol ile HBB grupları arasında ise inferior RSLT kalınlıkları açısından fark bulunmadı (Tablo 7, Şekil 2).



Şekil 2. Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarının inferior kadran RSLT kalınlıkları

İnferior temporal sektör RSLT kalınlıklarının, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ($p=0.002$); orta evre AH grubunda kontrol ve HBB gruplarına göre inferior temporal RSLT'nin daha ince olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.002$ ve $p=0.021$). Kontrol ile HBB grupları arasında ise inferior temporal RSLT kalınlıkları açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 7, Şekil 3).



Şekil 3. Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarının inferior temporal sektör RSLT kalınlıkları

Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında, kontrol grubuna göre HBB grubunun ortalama, superior, temporal, inferior, nazal, superior nazal, superior temporal, temporal üst, temporal alt, inferior temporal ve inferior nazal, nazal alt, nazal üst RSLT kalınlıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değiştirici etkisi görülmedi (Tablo 8).

Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında, kontrol grubuna göre orta evre AH grubunun, ortalama, superior, temporal, superior nazal, superior temporal, temporal üst, temporal alt, inferior nazal ve nazal üst, RSLT kalınlıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değiştirici etkisi görülmedi. Yaş ve cinsiyetin etkileri sabit tutulduğunda, orta evre AH grubunda kontrol grubuna göre inferior RSLT [B=-0,054; %95 Güven Aralığı: -0.103 – -0.005 ve $p = 0.030$] ve inferior temporal RSLT'nin daha ince olduğu saptandı [B=-0,088; %95 Güven Aralığı: -0.153 – -0.023 ve $p = 0.008$]. Yine yaş ve cinsiyetin etkileri sabit tutulduğunda, orta evre AH grubunda kontrol grubuna göre nazal RSLT [B=0.098; %95 Güven Aralığı: 0.013 – 0.183 ve $p = 0.024$] ve nazal alt RSLT daha kalın [B=0.111; %95 Güven Aralığı: 0.020 – 0.202 ve $p = 0.017$] olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre HBB ve orta evre AH'nin RSLT kalınlıkları üzerine etkileri

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t istatistiği	p †
		<i>Alt sınır</i>	<i>Üst sınır</i>		
Ortalama					
HBB	0.003	-0.032	0.038	0.179	0.858
Orta evre AH	0.001	-0.037	0.039	0.056	0.956
Superior					
HBB	-0.007	-0,052	0.039	-0.293	0.770
Orta evre AH	-0.019	-0.069	0.030	-0.761	0.448
Temporal					
HBB	-0.009	-0.066	0.047	-0.323	0.747
Orta evre AH	-0.021	-0.083	0.041	-0.678	0.499
Inferior					
HBB	0.001	-0.043	0.046	0.053	0.958
Orta evre AH	-0.054	-0.103	-0.005	-2.186	0.030
Nazal					
HBB	0.046	-0.032	0.123	1.156	0.249
Orta evre AH	0.098	0.013	0.183	2.274	0.024
Superior nazal					
HBB	-0.028	-0.085	0.030	-0.953	0.342
Orta evre AH	-0.016	-0.078	0.046	-0.498	0.619
Superior temporal					
HBB	0.015	-0.046	0.077	0.491	0.624
Orta evre AH	-0.014	-0.080	0.053	-0.401	0.689
Temporal üst					
HBB	-0.028	-0.090	0.034	-0.898	0.370
Orta evre AH	-0.003	-0.070	0.063	-0.097	0.923
Temporal alt					
HBB	0.007	-0.065	0.079	0.196	0.844
Orta evre AH	-0.037	-0.116	0.041	-0.941	0.348
Inferior temporal					
HBB	-0.004	-0.065	0.056	-0.144	0.886
Orta evre AH	-0.088	-0.153	-0.023	-2.672	0.008
Inferior nazal					
HBB	0.010	-0.051	0.071	0.316	0.752
Orta evre AH	-0.013	-0.079	0.053	-0.395	0.693
Nazal alt					
HBB	0.043	-0.041	0.127	1.012	0.313
Orta evre AH	0.111	0.020	0.202	2.406	0.017
Nazal üst					
HBB	0.019	-0.060	0.098	0.472	0.637
Orta evre AH	0.077	-0.009	0.162	1.776	0.077

HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

Alternatif bir modelde, yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında, orta evre AH grubunun HBB grubuna göre ortalama, superior, temporal, nazal, superior nazal, superior temporal, temporal üst, temporal alt, inferior nazal, nazal alt ve nazal üst RSLT kalınlıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değiştirici etkisi

görülmedi. Buna karşın orta evre AH grubunda HBB grubuna göre inferior RSLT [B=-0.055; %95 Güven Aralığı: -0.100 – -0.010 ve p=0.016] ve inferior temporal RSLT daha ince olarak bulundu [B=-0.084; %95 Güven Aralığı: -0.144 – -0.024 ve p=0.007] (Tablo 9).

Tablo 9. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında HBB grubuna göre kontrol ve orta evre AH'nin RSLT kalınlıkları üzerine etkileri

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t	p †
		Alt sınır	Üst sınır		
Ortalama					
Kontrol	-0.003	-0.038	0.032	-0.179	0.858
Orta evre AH	-0.002	-0.037	0.033	-0.119	0.906
Superior					
Kontrol	0.007	-0.039	0.052	0.293	0.770
Orta evre AH	-0.012	-0.058	0.033	-0.534	0.594
Temporal					
Kontrol	0.009	-0.047	0.066	0.323	0.747
Orta evre AH	-0.012	-0.069	0.045	-0.414	0.679
Inferior					
Kontrol	-0.001	-0.046	0.043	-0.053	0.958
Orta evre AH	-0.055	-0.100	-0.010	-2.425	0.016
Nazal					
Kontrol	-0.046	-0.123	0.032	-1.156	0.249
Orta evre AH	0.052	-0.026	0.131	1.319	0.189
Superior nazal					
Kontrol	0.028	-0.030	0.085	0.953	0.342
Orta evre AH	0.012	-0.045	0.069	0.414	0.679
Superior temporal					
Kontrol	-0.015	-0.077	0.046	-0.491	0.624
Orta evre AH	-0.029	-0.091	0.033	-0.924	0.357
Temporal üst					
Kontrol	0.028	-0.034	0.090	0.898	0.370
Orta evre AH	0.025	-0.037	0.086	0.793	0.429
Temporal alt					
Kontrol	-0.007	-0.079	0.065	-0.196	0.844
Orta evre AH	-0.045	-0.117	0.028	-1.215	0.226
Inferior temporal					
Kontrol	0.004	-0.056	0.065	0.144	0.886
Orta evre AH	-0.084	-0.144	-0.024	-2.749	0.007
Inferior nazal					
Kontrol	-0.010	-0.071	0.051	-0.316	0.752
Orta evre AH	-0.023	-0.084	0.038	-0.744	0.458
Nazal alt					
Kontrol	-0.043	-0.127	0.041	-1.012	0.313
Orta evre AH	0.068	-0.016	0.152	1.593	0.113
Nazal üst					
Kontrol	-0.019	-0.098	0.060	-0.472	0.637
Orta evre AH	0.058	-0.021	0.137	1.451	0.149

HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında her iki göze ait uygun OKT verisi bulunanlar ayrıca değerlendirmeye alınarak; grupların kendi içerisinde sağ ve sol gözler GHK ve RSLT kalınlıkları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca GHK ve RSLT kalınlıkları sağ ve sol göz için ayrı ayrı gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi.

Grupların kendi içerisinde sağ ve sol gözler GHK kalınlıkları açısından karşılaştırdığında (Tablo 10);

Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH grupları içerisinde sağ ve sol gözler arasında ortalama, superior ve inferior GHK kalınlıkları yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH grupları arasında sağ ve sol gözler GHK kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında (Tablo 10, Şekil 4);

Kontrol, HBB ve orta evre AH grupları arasında sağ göz superior GHK kalınlığı dışında, diğer tüm GHK kalınlıkları yönünden Bonferroni düzeltmesi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında sağ göz superior GHK kalınlıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.018$), söz konusu farka neden olan durum; HBB grubunda kontrol grubuna göre sağ göz superior GHK'nin daha ince olması idi ($p=0.014$).

Tablo 10. Her iki gözü değerlendirmeye alınabilen olgular içerisinde gruplara ve taraflara göre olguların GHK kalınlıkları

	Kontrol	HBB	Orta evre AH	p †
Ortalama				
<i>Sağ</i>	97.00 (10.00)	93.50 (9.50)	95.00 (9.50)	0.029
<i>Sol</i>	96.00 (11.00)	94.50 (12.50)	95.00 (12.50)	0.289
p ‡	0.614	0.300	0.768	
Superior				
<i>Sağ</i>	97.00 (10.00) ^a	93.00 (9.75) ^a	95.00 (10.00)	0.018
<i>Sol</i>	97.00 (10.00)	91.50 (13.00)	96.00 (11.00)	0.153
p -değeri ‡	0.739	0.625	0.517	
Inferior				
<i>Sağ</i>	99.00 (12.00)	94.00 (12.50)	96.00 (13.00)	0.069
<i>Sol</i>	97.00 (12.00)	95.50 (13.50)	94.00 (14.00)	0.529
p ‡	0.191	0.342	0.900	

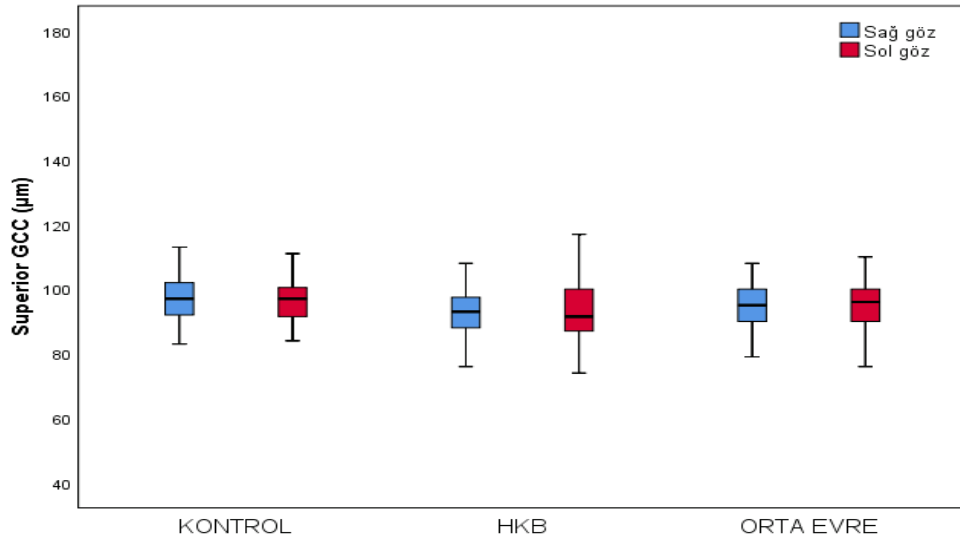
Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde gösterildi,

† Sağ ve sol taraflar içerisinde gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Kruskal Wallis testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

‡ Gruplar içerisinde sağ ve sol taraflar arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

a: Kontrol grubu ile HBB grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.014$).

HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı



Şekil 4. Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH gruplarında sağ ve sol göz superior GHK kalınlıkları

Grupların kendi içerisinde sağ ve sol gözler RSLT kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında (Tablo 11);

Kontrol grubu içerisinde sağ gözlere göre sol gözlere ait superior temporal ve superior RSLT istatistiksel anlamlı olarak daha kalın (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$); inferior temporal, inferior nazal, nazal alt, nazal üst, inferior ve nazal RSLT ise istatistiksel anlamlı olarak daha ince bulundu (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.013$, $p=0.016$, $p=0.006$, $p<0.001$ ve $p=0.02$) . Diğer RSLT kalınlıkları yönünden sağ ve sol gözler arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.0167$) (Tablo 11).

HBB grubu içerisinde sağ gözlere göre sol gözlere ait superior temporal ve superior RSLT istatistiksel anlamlı olarak daha kalın (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$); inferior temporal ve inferior RSLT ise istatistiksel anlamlı olarak daha ince idi (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Diğer RSLT kalınlıkları yönünden sağ ve sol taraflar arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.0167$).

Orta evre AH grubu içerisinde ise sağ ve sol gözler arasında RSLT kalınlıkları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0.0167$).

Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH grupları arasında sağ ve sol gözler RSLT kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında (Tablo 11, Şekil 5 ve 6);

Her iki gözü değerlendirmeye alınan olgular içerisinde kontrol, HBB ve orta evre AH grupları arasında sağ göz RSLT kalınlıkları yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.025$). Sol göz RSLT kalınlıkları yönünden de kontrol, HBB ve orta evre AH grupları arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.025$).

Tablo 11. Her iki gözü değerlendirmeye alınabilen olgular içerisinde gruplara ve taraflara göre olguların RSLT kalınlıkları

	Kontrol	HBB	Orta evre AH	$p \uparrow$
Ortalama				
<i>Sağ</i>	99.00 (12.00)	98.00 (15.50)	97.00 (14.00)	0.871
<i>Sol</i>	97.00 (11.00)	95.50 (13.75)	95.00 (16.50)	0.787
$p \uparrow$	0.029	0.044	0.141	
Superior				
<i>Sağ</i>	114.00 (19.00)	111.00 (15.50)	114.00 (27.50)	0.625
<i>Sol</i>	123.00 (22.00)	119.00 (18.00)	110.00 (26.00)	0.156
$p \uparrow$	<0.001	<0.001	0.189	
Temporal				
<i>Sağ</i>	72.00 (16.00)	71.00 (16.75)	73.00 (16.00)	0.886
<i>Sol</i>	72.00 (13.00)	69.50 (10.00)	70.00 (15.00)	0.428
$p \uparrow$	0.950	0.516	0.374	
Inferior				
<i>Sağ</i>	125.00 (14.00)	122.00 (25.75)	122.00 (25.00)	0.311
<i>Sol</i>	115.00 (16.00)	117.00 (16.75)	114.00 (22.00)	0.365
$p \uparrow$	<0.001	<0.001	0.024	
Nazal				
<i>Sağ</i>	82.00 (19.00)	78.00 (23.00)	82.00 (17.50)	0.345
<i>Sol</i>	76.00 (15.00)	76.50 (17.75)	76.00 (27.00)	0.449
$p \uparrow$	0.002	0.095	0.048	
Superior nazal				
<i>Sağ</i>	105.00 (20.00)	99.50 (20.00)	107.00 (32.50)	0.540
<i>Sol</i>	110.00 (22.00)	105.50 (24.00)	101.00 (26.00)	0.475
$p \uparrow$	0.037	0.064	0.541	
Superior temporal				
<i>Sağ</i>	120.00 (25.00)	121.50 (21.00)	121.00 (28.00)	0.969
<i>Sol</i>	134.00 (24.00)	132.00 (20.75)	121.00 (38.50)	0.210
$p \uparrow$	<0.001	<0.001	0.202	
Temporal üst				
<i>Sağ</i>	77.00 (16.00)	77.00 (19.00)	80.00 (23.00)	0.490
<i>Sol</i>	79.00 (18.00)	74.00 (17.00)	77.00 (19.50)	0.202
$p \uparrow$	0.632	0.545	0.077	
Temporal alt				
<i>Sağ</i>	66.00 (16.00)	65.50 (14.75)	64.50 (17.25)	0.675
<i>Sol</i>	64.00 (14.00)	63.50 (9.25)	64.00 (18.25)	0.943
$p \uparrow$	0.156	0.855	0.571	
Inferior temporal				
<i>Sağ</i>	134.00 (26.00)	134.50 (29.25)	124.00 (34.00)	0,218
<i>Sol</i>	124.00 (19.00)	120.00 (12.75)	118.00 (24.25)	0,359

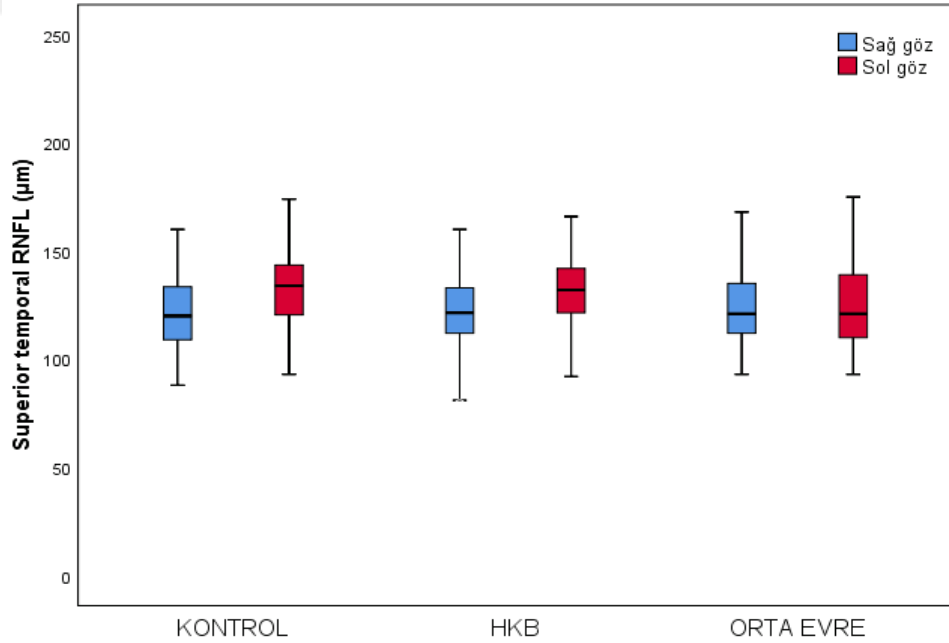
p ‡	<0.001	<0.001	0.019	
Inferior nazal				
Sağ	111.00 (22.00)	110.50 (32.25)	110.50 (27.50)	0,877
Sol	104.00 (19.00)	109.00 (22.75)	106.50 (22.75)	0,513
p ‡	0.013	0.031	0.164	
Nazal alt				
Sağ	76.00 (17.00)	77.00 (17.00)	79.50 (26.50)	0,501
Sol	71.00 (14.00)	72.00 (19.00)	71.00 (26.50)	0,820
p ‡	0.016	0.017	0.623	
Nazal üst				
Sağ	86.00 (21.00)	83.50 (23.50)	84.00 (27.00)	0,641
Sol	80.00 (15.00)	79.00 (17.25)	82.00 (18.50)	0,616
p ‡	0.006	0.023	0.141	

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde gösterildi.

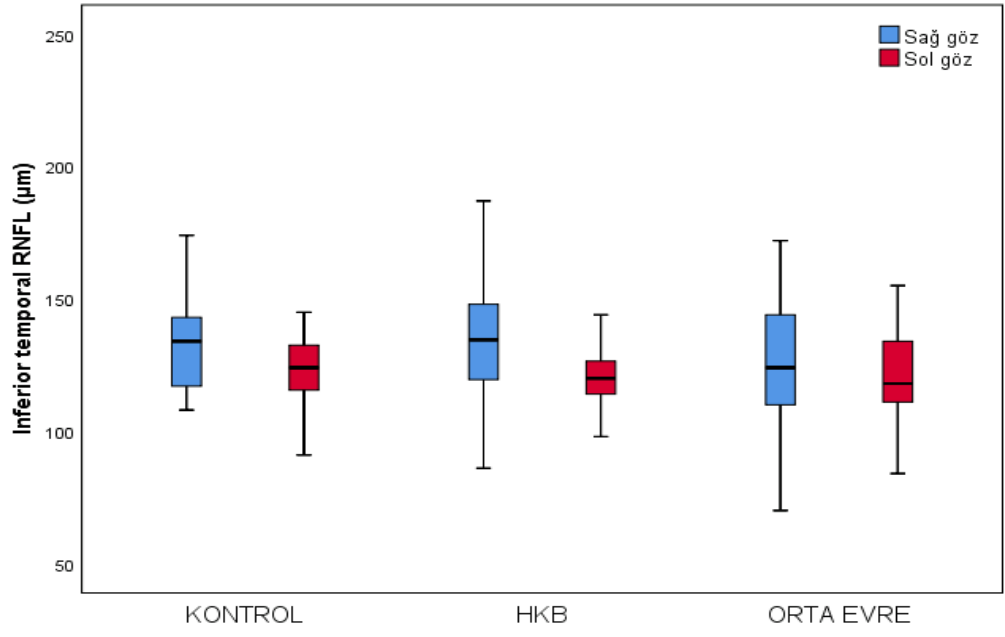
† Sağ ve sol taraflar içerisinde gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Kruskal Wallis testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

‡ Gruplar içerisinde sağ ve sol taraflar arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı



Şekil 5. Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH gruplarında sağ ve sol göz superior temporal sektör RSLT kalınlıkları



Şekil 6. Kontrol grubu, HBB ve orta evre AH gruplarında sağ ve sol göz inferior temporal sektör RSLT kalınlıkları

5. TARTIŞMA

Nöro-elektrofizyolojik testler ve optik görüntülemelerdeki ilerlemeler, nörodejeneratif hastalıkların gözdeki etkilerini daha iyi değerlendirmeyi olanaklı kılmıştır. Özellikle retinal ganglion hücrelerinin, fotoreseptörlerin ve optik sinirin anormal biyoelektrik aktivitesi ve retinal mikrovasküler değişiklikler; erken AH ve yaşlanma ile ilişkili patolojik süreçler ve bilişsel yıkım ile ilişkili bulunmuştur (137,138). OKT, yüksek uzamsal çözünürlüğü ile retina sinir dokusunu biyopsi benzeri duyarlılıkla görselleştirilerek, nöro-aksonal dejenerasyonun saptanması için fırsat sunmaktadır. (139). Sağlıklı yaşlılarda retina değişiklikleri ve yaşlanma ile ilişkili beyin süreçleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesi ve retinada meydana gelen AH ile ilişkili patolojik değişikliklerden ayrılması; AH'nin asemptomatik evresinden semptomatik pre-demans evresine veya semptomatik pre-demans evresinden demans evresine geçişin tanımlanması için belirteçlerin tanımlanması önemli bir gereksinimdir. OKT incelemesi ilerleyen yıllarda bu gereksinimin karşılanmasında katkı sağlayabilecektir.

AH hastalarında görsel işlevler yaygın olarak etkilenir; düzeltilmiş görme keskinliği kaybı, kontrast duyarlılıkta azalma, oküler motilite anormallikleri ve renkli görme bozuklukları sıklıkla saptanan semptomlardır (140). AH'nin olasılıkla parahipokampal bölgeler, entorhinal korteks ve hipokampusdan başladığı kabul edilmektedir (141). İlginç olarak, prelinik AH'si olan ve hipokampusta veya entorhinal kortekste anlamlı patolojik değişiklikleri bulunmayan bilişsel olarak sağlam bazı bireylerde, görsel assosiasyon korteksi-Brodmann'ın 19. alanında AH ile ilişkili patolojik bulguların yoğun olarak saptanması, bu alanın nörodejenerasyona karşı daha savunmasız olabileceğini düşündürmüştür (98). Ayrıca erken başlangıçlı AH'de retina kalınlığının parietal kortikal atrofi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (142). Histopatolojik açıdan da retinanın AH patolojisi gösterebileceği ileri sürülmüştür. Mutant APP ve presenilin geni taşıyan transgenik Alzheimer fare modellerinde yapılan çalışmalarda; başlıca GHK ve RSLT olmak üzere retinanın çeşitli tabakalarında APP ve A β immunoreaktivitesi gösterilmiştir (110-112). Ayrıca

transgenik fare modellerinde artmış retinal A β birikiminin, retinal nörodejenerasyon ve işlev bozukluğu ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (110,111).

Çalışmamızın sonuçları orta evre AH hastalarında RSLT etkilenimine ve bu etkilenimin inferior ve inferior temporal RSLT bölgeleri ile sınırlı olduğuna işaret etti. RSLT'deki etkilenmeye karşın, orta evre AH ve HBB'si olan hastalarda GHK kalınlığında değişiklik saptanmadı. AH'de retinal tutuluma ilişkin histopatolojik çalışmalardan elde edilen veriler, AH'li kişilerde kontrollere göre önemli ölçüde retinal ganglion hücresi kaybı ve RSLT kalınlığında azalma olduğunu göstermiştir (3,8,143). AH'de spesifik retinal hücre tiplerinin etkilenmesinin de mümkün olabileceği ileri sürülmüş; özellikle makuladaki ganglion hücresi-iç pleksiform tabaka (GH-İPT) kompleksi, AH ile ilişkilendirilmiştir (144). Hastalığın spesifik retinal hücre tipleri üzerindeki potansiyel farklılaştırıcı etkilerine dayanarak, AH'nin tanısı ve izleminde kullanılabilecek farklı OKT ölçümleri geliştirilmiştir. AH ile ilişkili hasarın en çok makula içindeki ganglion hücrelerini etkilediği kabul edilirse, maküler GC-IPL kalınlığının ölçümü, AH'deki retina değişiklikleri için uygun bir belirleyici olacaktır (145). Öte yandan, ganglion hücreleri retina boyunca hasar görürse, bu, en iyi retinayı optik sinire katılmak için terk eden tüm aksonal çıkıntıları yansıtan peripapiller RSLT ölçümleri ile değerlendirilebilecektir. Birçok OKT çalışmasında, AH hastalarında RSLT ve GH-İPT'nin kontrollere göre daha ince bulunduğu bildirilmiştir (144,146-149). Diğer taraftan, popülasyon-temelli prospektif bir kohort çalışmasında daha ince RSLT kalınlığı kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak AH dahil demans gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (8). Çalışmamızda AH hastalarında RSLT'de incelme olmasına karşın, GHK'da herhangi bir değişiklik saptanmaması; nörodejeneratif olaylardan öncelikle ganglion hücrelerinin aksonlarının etkilenmesi ile ilişkili olabilir. Bu da nörodejeneratif süreç içerisinde oluşan metabolik yetmezlik ve enerji yoksunluğu ile ilgili hasarların sinir hücrelerinin gövdelerinden önce, aksonlarından başlamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda orta evre AH hastalarında RSLT'deki incelmenin seçicilik gösterdiği; inferior ve özellikle inferior temporal bölgelerin etkilendiği saptandı. Özellikle bu bölgelerdeki RSLT incelmesinin, AH ile ilişkili nörodejenerasyon ve

akson kaybını yansıtır olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda ayrıca çoklu değişkenli lineer regresyon analizi sonrasında, AH grubunda kontrol grubuna göre nazal ve nazal alt bölgelerde RSLT kalınlaşması saptandı. Ancak bu bulgunun klinik önemi tam olarak anlaşılamadı. Birçok OKT çalışmasında, AH'de RSLT kalınlığının azaldığı bulunmuştur (123,138,149,150). Bu çalışmalardan bir çoğunda tüm kadranlardan gelen verilerin birleştirilmesiyle genel bir inceleme saptanırken (149-151), diğer çalışmalarda peripapiller RSLT kalınlığının superior ve inferior kadranlarda, nazal ve temporal kadrana göre daha ince olduğu gösterilmiştir. RSLT incelmesinin inferior (152-154) veya superior kadranlarda (155) daha belirgin ve seçici olduğu bildirilmiş, bir çalışmada ise superior ve inferior kadranlarda RNFL kalınlığında anlamlı bir azalma bulunmuştur. (146). AH'de dejeneratif sürecin belirli retinal bölgeleri neden seçici olarak etkilediği sorusunun yanıtı belirsizdir. Superior ve inferior kadrانların daha çok etkilenmesinin nedeni daha büyük çaplı aksonların daha çabuk dejenere olması; superior ve inferior kadrانların bu özellikteki aksonları daha fazla içermesi olabilir. İnförör kadrانın bilişsel testlerin sonuçlarıyla en güçlü ilişkiye sahip olduğu ve bu yerleşimli RSLT incelmesi olan yaşlı erişkinlerde bilişsel gerileme riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (152). Öte yandan, hastalığın ilerlemesiyle retinal sinir liflerinin giderek tüm bölgelerde etkilenmesi olasıdır; ancak bunun gösterilebilmesi için ileri evre AH'de değerlendirilmelerin yapılmasına ya da uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim vardır. Retinadaki bölgesel etkilenme ile ilgili, akla gelen diğer bir olasılık ise; AH ile ilişkili nörodejeneratif süreçten etkilenen primer beyin bölgelerindeki patolojinin, retinal sinir liflerine yansırken somatotropik bir organizasyon göstermesidir ki, bunun kanıtlanabilmesi ileri histopatolojik ve görüntüleme çalışmaları ile mümkün olabilecektir. AH'de çalışmamızın sonuçlarının da işaret ettiği gibi, RSLT'de fokal bir hasar meydana gelmesi olasıdır. Bu nedenle, özelleştirilmiş sinir lifi tabaka kalınlık haritalarının veya diğer yeni tekniklerin kullanılarak, AH'nin potansiyel fokal etkilerinin araştırılması ve retinanın en çok etkilenen alanındaki değişikliklerin ölçülmesine odaklanılması yararlı bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda RSLT'nin sadece orta evre AH olan hastalarda etkilendiği; benzer etkilenmenin HBB'si olan hastalarda izlenmediği saptandı. Öte yandan, HBB'si olan hastalarla sağlıklı kişiler arasında da retinal etkilenim açısından farklılık bulunamadı. Bu bulgular, retinal dejenerasyon bulgularının, AH patolojisinin ilerlemesine koşut gidebileceğini ve OKT sonuçlarına yansıyabileceğini düşündürmüştür. Ancak bazı çalışmalarda, AH'nın yanı sıra HBB'si olan hastalarda da OKT anormallikleri bildirilmiştir (151,153,156). Ayrıca, inferior kadran RSLT kalınlığının, HBB hastalarında epizodik bellek ile ilişkisine dikkat çekilmiş; HBB ve AH hastalarında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (154). Çalışmamızda kontrol grubunda ve HBB hastalarında OKT'de anormal bulgu saptanmazken, sadece orta evre AH'de RSLT kalınlığına ait değişikliklerin saptanmış olması; OKT'nin HBB veya AH gelişiminin belirlenmesinde öngörücü bir özellik taşıyabileceğini, ancak AH ve HBB hastalarının ayırımında güçlüklerle karşılaşılacak durumlarda yardımcı olabileceğini düşündürmüştür. Fakat OKT'nin öngörücü değerinin tam olarak aydınlanması için, hastalığın bütün evrelerini kapsayan uzun süreli çalışmaların yapılması gereklidir.

AH, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların beyin hemisferlerini ve işlevlerini asimetric olarak etkilediği bilinmektedir. Farklı bilişsel işlevler sağ ya da sol hemisferlerdeki özgün alanlarla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda OKT bulgularına yansıyabilecek, serebral dominans ve/veya AH ile ilişkili olası bir hemisferik seçiciliğin etkisini değerlendirmek amacıyla; hem AH, HBB ve kontrol grupları arasında hem de grupların kendi içlerinde sağ ve sol gözlere ait bulgular karşılaştırıldı. Sadece sağ göz superior GHK, HBB grubunda kontrollere göre daha ince bulundu, ancak AH ile HBB grubu arasında fark saptanmadı ve bu bulgunun klinik önemi netleşmedi. Sağ ve sol göz RSLT kalınlıkları açısından gruplar arasında fark bulunmazken; HBB grubunda bazı RNLF bölgelerinin kalınlıklarının sağ ve sol göz arasında farklılık gösterdiği izlendi (sol göz inferior ve inferior temporal RSLT sağa göre ince; sol göz superior ve superior temporal sağa göre kalın). Ancak benzer farklılıklar kontrol grubunda da bulunduğu için; bu bulguların sağ ve sol göz arasındaki normal kabul edilebilecek değişikliklerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda karar verilemedi. Bir çalışmada aHBB hastalarında kontrollere göre sol göz temporal kadran periferiler RSLT hariç, diğer tüm kadrarlarda ve sağ gözde

RSLT'nin daha ince bulunduğu bildirilmiştir (4). Dominant gözün delikli kart testi ile belirlendiği ve %72 oranında sağ göz baskınlığının saptandığı bir çalışmada, OKT'de dominant gözde ortalama maküler GH-İPT belirgin olarak kalın bulunmuştur (157). Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde ve diğer gruplar içinde yapılan sağ ve sol göz GHK kalınlığının karşılaştırmalarında farklılık saptanmadı.

AH ve OKT bulgularının ilişkisinin araştırıldığı diğer çalışmalarda olduğu gibi, çalışmamızda da AH tanısı, histopatolojik olarak değil, klinik bulgulara dayanılarak konulmuştur ve tanı ölçütlerine göre olası AH sınıfındadır. Çalışmamızda HBB grubu oluşturulurken, AH'ye dönüşme olasılığı yüksek olan amnestik tipte HBB hastaları seçildi ve diğer demansların ön evresi olabilecek non-amnestik HBB'lar dışlandı. Böylece AH ile ilişkili bilişsel bozukluğu olan ve hastalığın ön evresindeki kişileri kapsayan bir grup oluşturulmaya çalışıldı. HBB tanımı, farklı tipte demanslara dönüşebilecek bilişsel bozuklukları kapsaması nedeniyle heterojen bir özellik gösterir. Diğer çoğu OKT çalışmasında HBB tanılı hastalar seçilirken alt gruplandırma yapılmamıştır. Çalışmamızdaki bu seçiciliğin diğer çalışmalara göre bir üstünlük getirdiği düşünölmüştür.

Çalışmamızda OKT incelemesinde RSLT, çalışmaların çoğunda olduğu gibi sadece dört kadranda değil, olası fokal bulguların saptanması amacıyla her iki göz sekiz sektöre ayrılarak ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca diabetes mellitus, glokom gibi hastalıklar sahip hastalar çalışmaya alınmayarak OKT sonuçlarının etkilenmesi ve yanılgılara neden olması önlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmamıza alınan HBB ve orta evre AH hastaları ile kontrol grubu arasında yaş; HBB ve orta evre AH hastaları arasında ise cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel farklılık saptandı. Ancak bu farklılığın diğer analizlerdeki olası etkisi, yaş ve cinsiyete göre istatistiksel düzeltmeler yapılarak giderildi. Çalışma gruplarımız içinde erken ya da ileri evre AH hastalarının bulunmaması, OKT incelemesinin hastalığın evreleri ile ilişkili daha net sonuçlar vermesini engellemiş olabilir. Ancak hafif evre AH'yi HBB'dan ayırmak güç olabileceği gibi; ileri evre AH hastalarının OKT ve diğer göz muayenelerine uyum sağlamaları mümkün olmayabilir.

Göz ve beynin ortak yapısal özelliklere sahip olmaları ve ortak patofizyolojik olaylardan ekilenmeleri; nörodejeneratif hastalıkların araştırılmasında olanaklar sunmuş ve gözü beyine açılan bir pencere konumuna getirmiştir. OKT retinal sinir hücre ve liflerindeki patolojileri gösteren neredeyse bir biyobelirteç niteliği taşımasının yanı sıra non-invazif ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması ile de son yıllarda sıklıkla başvurulmuş bir inceleme haline gelmiştir. Çalışmamızda AH ve HBB’de OKT’nin tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır ve sonuçlarımız AH’de retinal akson kaybının gelişebileceğine, bu kaybın fokal özellik gösterebileceğine ve inferior temporal bölgenin seçici bir duyarlılığa sahip olabileceğine işaret etmiştir. OKT’nin AH’deki nöropatolojik süreci yansıtabileceği; hastaların tanı ve izleminde katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Öte yandan, HBB’si olan hastalar ve sağlıklı kişiler arasında OKT bulguları açısından farklılık saptanmamış ve bilişsel bozukluk gelişimi için öngörücü bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR

HBB tanısı konulan 70 hasta [28 kadın, 42 erkek; yaş ortalaması 72.5 (10.00)], orta evre AH tanısı konulan 54 hasta [34 kadın, 20 erkek; yaş ortalaması 77 (16.00)] ve kontrol grubu olarak 54 bilişsel açıdan sağlıklı birey [32 kadın, 22 erkek; yaş ortalaması 68 (9.25)] çalışmaya alındı.

HBB olan grupta 138 göz [68 hastada iki göz, 2 hastada tek göz (2 sağ)], orta evre AH grubunda 91 göz [37 hastada iki göz, 17 hastada tek göz (6 sağ ve 11 sol)] ve kontrol grubunda 105 göz [51 hastada iki göz, 3 hastada tek göz (3 sağ)] değerlendirildi.

- Kontrol , HBB ve orta evre AH grupları arasında ortalama, superior, inferior GHK kalınlıkları açısından fark bulunmadı.
- Orta evre AH grubunda kontrol ve HBB grubuna göre inferior kadran RSLT daha ince bulundu (sırasıyla, $p=0.014$ ve $p=0.020$).
- Orta evre AH grubunda kontrol ve HBB grubuna göre inferior temporal sektör RSLT daha ince bulundu (sırasıyla, $p=0.002$ ve $p=0.021$).

Yaş ve cinsiyete göre istatistiksel düzeltme yapıldığında;

- Orta evre AH grubunda kontrol grubuna göre inferior kadran ve inferior temporal sektörde RSLT daha ince bulundu (sırasıyla, $p=0.030$ ve $p=0.008$).
- Orta evre AH grubunda kontrol grubuna göre nazal kadran ve nazal alt sektörde RSLT daha kalın bulundu (sırasıyla, $p=0.024$ ve $p=0.017$).
- Orta evre AH grubunda HBB grubuna göre inferior kadran ve inferior temporal sektörde RSLT daha ince bulundu (sırasıyla, $p=0.016$ ve $p=0.007$).
- Kontrol ve HBB grupları arasında RSLT kalınlığı açısından fark saptanmadı.

Gruplar arasında sağ ve sol gözler GHK kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında;

- HBB grubunda sağ göz superior GHK kalınlığı kontrol grubuna göre ince bulundu ($p=0.014$).
- Orta evre AH ile kontrol ve HBB grupları arasında ise GHK kalınlıkları arasında fark saptanmadı.

Gruplar kendi içlerinde sağ ve sol gözlere ait GHK kalınlıkları açısından karşılaştırıldıklarında;

- Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında GHK kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında sağ ve sol gözler RSLT kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında;

- Kontrol, HBB ve orta evre AH gruplarında RSLT kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar kendi içlerinde sağ ve sol gözlere ait RSLT kalınlıkları açısından karşılaştırıldıklarında;

- Kontrol grubunda sol göz superior ve superior temporal RSLT sağa göre daha kalın (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$), inferior, nazal, inferior temporal, inferior nazal, nazal alt ve nazal üst RSLT sağa göre daha ince bulundu (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.013$, $p=0.016$, $p=0.006$, $p<0.001$ ve $p=0.02$).
- HBB grubunda sol göz superior ve superior temporal RSLT sağa göre daha kalın (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$), inferior ve inferior temporal RSLT sağa göre daha ince bulundu (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$).
- Orta evre AH grubunda ise sağ ve sol göz RSLT kalınlıkları arasında fark bulunmadı.

KAYNAKLAR

1. Lee MJ, Abraham AG, Swenor BK, Sharrett AR, Ramulu PY. Application of Optical Coherence Tomography in the Detection and Classification of Cognitive Decline. *J Curr Glaucoma Pract.* 2018 Jan-Apr;12(1):10-18. doi: 10.5005/jp-journals-10028-1238.
2. Grimaldi A, Brighi C, Peruzzi G, Ragozzino D, Bonanni V, Limatola C, Ruocco G, Di Angelantonio S. Inflammation, neurodegeneration and protein aggregation in the retina as ocular biomarkers for Alzheimer's disease in the 3xTg-AD mouse model. *Cell Death Dis.* 2018 Jun 7;9(6):685. doi: 10.1038/s41419-018-0740-5.
3. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1986 Aug 21;315(8):485-7.
4. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santab rbara J, Pascual LF, Lobo A, Crist bal JA. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol.* 2014 Aug;261(8):1522-30. doi: 10.1007/s00415-014-7374-z.
5. Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez A, de Hoz R, Salazar JJ, Yubero R, Gil P, Trivi o A, Ramirez JM. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology.* 2014 May;121(5):1149-1151.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.023.
6. Thomson KL, Yeo JM, Waddell B, Cameron JR, Pal S. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015 Apr 23;1(2):136-43. doi: 10.1016/j.dadm.2015.03.001. eCollection 2015 Jun.
7. Ko F, Muthy ZA, Gallacher J, Sudlow C, Rees G, Yang Q, Reisman C, Strouthidis NG, Foster PJ, Patel PJ; UK Biobank Eye & Vision Consortium. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning With Current and Future Cognitive Decline: A Study Using Optical Coherence Tomography. *JAMA Neurol.* 2018 Jun 25. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1578.
8. Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, Tiemeier H, Koudstaal PJ, Klaver CCW, Ikram MK. Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography With Dementia: A

- Population-Based Study. JAMA Neurol. 2018 Jun 25. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1563.
9. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition, Text Revision, DSM-IV-TR, American Psychiatric Association (APA).
 10. Hanağası H, Emre M. Demans kavramı ve hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2:1-4
 11. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. Eur J Neurol 2009;16:168-73.
 12. Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. Turkish Journal of Geriatrics 2010;13:9-14.
 13. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010;9:119-128.
 14. Qui C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci 2009;11:111-128.
 15. Feri CP, Prince M, Brayna C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005;366:2112-2117.
 16. Corada MM, Brookmayer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. Ann Neurol 2010;67:114-121.
 17. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. Am J Alzheimers Dis Other Dement 2008;23:67-76
 18. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2007;3:186-191.
 19. Apostolova LG. Alzheimer's disease. Continuum (Minneapolis) 2016;22:419-434.
 20. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. Neuroepidemiology 2007;29:125-132

21. Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth B, Marcusson J, Hallbeck M. Spreading of neurodegenerative pathology via neuron-to-neuron transmission of β -amyloid. *J Neurosci* 2012; 32:8767-8777.
22. Braak H, Braak E, Neuropathological staging of Alzheimer-related changes, *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
23. Emre M. Alzheimer Hastalığı. In: Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 955-962
24. Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi hafif kognitif bozukluk; *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:199–206.
25. 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.
26. Eker E. Alzheimer hastalığı. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2008;62:85-110.
27. 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.
28. Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardized mini-mental state examination. *Int Psychogeriatr* 1997;9: 87-94.
29. 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.
30. 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.
31. Gürvit H. Kognitif bozuklukların ayırıcı tanısına algoritmik yaklaşım. In: Gürvit H (eds) İlerleyici Kognitif Bozukluklar ve Demans, 2014.
32. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM, Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984 Jul;34(7):939-44

33. 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.
34. McKhann GM, Drachman D, Folstein M, Katzman R et.al.The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.*Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
35. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition, DSM-V, American Psychiatric Association (APA).
36. Serý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V,Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review.*Folia Neuropathol*. 2013;51(1):1-9. Review.
37. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2009;22:36-45.
38. Petersen RC. Mild cognitive impairment as adiagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183Y194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
39. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al.Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56(3):303Y308. doi:10.1001/archneur.56.3.303.
40. Petersen RC,Mild Cognitive Impairment, *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18. doi: 10.1212/CON.0000000000000313.
41. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al.Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group onMild Cognitive Impairment. *J Intern Med*2004;256(3):240Y246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
42. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV et al.Current concepts in mild cognitive impairment.*Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985-92
43. Bakar M,Hafif Kognitif Bozukluk.In:Emre M.Nöroloji Temel Kitabı.1.baskı.Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri,1015-1021

44. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part Archives of neurology. 2003;60(10):1394-9.
45. Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ, et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. Neurobiol Aging 199; 20:573-9
46. De Kosky ST, Ikonomic MD, Styren S, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hipokampus and frontal cortex elderly subjects with cognitive impairment. Ann Neurol 2002; 51:145-55
47. Golomb J, Cluger A, Garrard P, Ferris S, Clinician's Manual on Mild cognitive Impairment. 2001; Science Press, London UK
48. Ciocler Froiman P, Dantas PE. Strabismus. Assessment of visual acuity in patients with dementia using teller acuity cards. 2013;21:93-7.
49. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J et al. Vision and cognition in Alzheimer's disease. Neuropsychologia. 2000;38:1157-69.
50. 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.
51. Armstrong RA. Alzheimer's disease and the eye. J Optom 2009; 2:103–111.
52. Armstrong RA, Kergoat H. Oculo-visual changes and clinical considerations affecting older patients with dementia. Ophthalmic and Physiological Optics 2015;35:352–376.
53. 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.
54. Pache M, Smeets CH, Gasio PF et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. Age Ageing. 2003;32:422-6.
55. Bassi CJ, Solomon K, Young D. Vision in aging and dementia. Optom Vis Sci 1993;70:809-13.
56. 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.
57. 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.

58. Rizzo M, Nawrot M. Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. *Brain* 1998;121:2259-70.
59. 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.
60. Lakshminarayanan V, Lagrave J, Kean ML et al. Vision in dementia: contrast effects. *Neurol Res* 1996;18:9-15.
61. Ceccaldi M. Vision in Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1996;152:441-6.
62. 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.
63. 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.
64. Gilmore GC, Cronin-Golomb A, Neargarder SA et al. Enhanced stimulus contrast normalizes visual processing of rapidly presented letters in Alzheimer's disease. *Vision Res* 2005;45:1013-20.
65. Mendez MF, Cherrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills* 1996;83:987-95.
66. Gilmore GC, Wenk HE, Naylor LA et al. Motion perception and Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994;49:52-7.
67. 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.
68. Trick GL, Trick LR, Morris P et al. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995;45:68-74.
69. Scinto LF, Daffner KR, Dressler D et al. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994;266:1051-4.
70. Valenti DA. Alzheimer's disease: visual system review. *Optometry* 2010;81:12-21.
71. Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2010;7:3-14.

72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Scinto LF. ApoE allelic variability influences pupil response to cholinergic challenge and cognitive impairment. *Genes Brain Behav* 2007;6:209-15.
76. Scinto LF. Pupillary cholinergic hypersensitivity predicts cognitive decline in community dwelling elders. *Neurobiol Aging* 2008;29:222-30.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.

84. Estermann S, Daepp 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.
85. 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.
86. 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.
87. Fletcher WA, Sharpe JA. Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1986;20:464-71.
88. 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.
89. Zaccara G, Gangemi PF, Muscas GC et al. Smooth-pursuit eye movements: alterations in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1992;112:81-9.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1860-7.
94. 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.

95. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L et al. Visual retinocortical function in dementia of the Alzheimer type. *Gerontology* 2002;48:197-203.
96. 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.
97. Philpot MP, Amin D, Levy R. Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77:3239.
98. McKee AC, Au R, Cabral HJ et al. Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:621-30.
99. 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
100. Sadun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990;97:9-17.
101. 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.
102. 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.
103. Curcio CA, Drucker DN. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol* 1993;33:248-57.
104. 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.
105. 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.
106. 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.

107. 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.
108. Koronyo Y, Salumbides BC, Black KL et al. Alzheimer's disease in the retina: imaging retinal $\text{A}\beta$ plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegener Dis* 2012;10:285-93.
109. 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.
110. 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.
111. Guo L, Cordeiro MF. Assessment of neuroprotection in the retina with DARC. *Prog Brain Res* 2008;173:437-50.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Heaton GR, Davis BM, Turner LA et al. Ocular biomarkers of Alzheimer's disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2015;15:117-25.
116. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2285-9.
117. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813-36.
118. 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.

119. 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.
120. 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.
121. Hedges TR 3rd, Perez Galves R, Spiegelman D et al. Retinal nerve fiber layer abnormalities in Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:271-5.
122. 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
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.

130. 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
131. Duker JS, Waheed NK, Goldman D (eds). *Handbook of retinal OCT: Optical coherence tomography*. USA, 2014.
132. Özçetin H, Baykara M (eds). *In Göz Hastalıklarında Görüntüleme*. 1. baskı. Bursa, 2013.
133. 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.
134. Simao LM. The contribution of optical coherence tomography in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:521-7.
135. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29:9-25.
136. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, et.al; IMSVISUAL consortium. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology*. 2016 Jun 14;86(24):2303-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002774.
137. Ong, Y.-L.; Ong, Y.-T.; Ikram, M.K.; Chen, C.L.H.; Wong, T.Y. Potential applications of spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) in the study of Alzheimer's disease. *Proc. Singap. Healthc*. 2014, 23, 74–83.
138. Moschos, M.M.; Markopoulos, I.; Chatziralli, I.; Rouvas, A.; Papageorgiou, S.G.; Ladas, I.; Vassilopoulos, D. Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res*. 2012, 9, 782–788.
139. Cabrera DeBuc D, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A, Kanclerz P. Identification of Retinal Biomarkers in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography: Recent Insights, Challenges, and Opportunities. *J Clin Med*. 2019 Jul 9;8(7). pii: E996. doi: 10.3390/jcm8070996.
140. Katz, B.; Rimmer, S. Ophthalmologic manifestations of Alzheimer's disease. *Surv. Ophthalmol*. 1989, 34, 31–43.

141. Devanand, D.P.; Bansal, R.; Liu, J.; Hao, X.; Pradhaban, G.; Peterson, B.S. MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2012, 60, 1622–1629.
142. Den Haan, J.; Janssen, S.F.; van de Kreeke, J.A.; Scheltens, P.; Verbraak, F.D.; Bouwman, F.H. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls. *Alzheimers Dement.* 2018, 10, 49–55.
143. Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA, Miller CA. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1989;501(2):364-372. doi:10.1016/0006-8993(89)90653-7
144. Cheung CY, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, Venketasubramanian N, Yap P, Seow D, Chen CL, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;45(1):45-56.
145. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Oct;52(11):8323-8329.
146. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, et al. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134750. doi:10.1371/journal.pone.0134750
147. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;6:162-170.
148. Choi SH, Park SJ, Kim NR. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness is associated with clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimers disease. *PLoS One.* 2016;11(9): e0162202. doi:10.1371/journal.pone.0162202
149. 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(9):5953-5958. doi:[10.1167/iovs.13-12046](https://doi.org/10.1167/iovs.13-12046)
150. Iseri PK, Altinaş O, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006 Mar;26(1):18-24.
 151. He XF, Liu YT, Peng C, Zhang F, Zhuang S, Zhang JS. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Int J Ophthalmol* 2012 Jun;5(3):401-405.
 152. Shi Z, Wu Y, Wang M, Cao J, Feng W, Cheng Y, Li C, Shen Y. Greater attenuation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2014;40(2): 277-283.
 153. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011 Sep;113(7):523-526.
 154. Shen Y, Liu L, Cheng Y, Feng W, Shi Z, Zhu Y, Wu W, Li C. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with episodic memory deficit in mild cognitive impairment patients. *Curr Alzheimer Res* 2014 Mar;11(3):259-266.
 155. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2013 Mar;33(1):58-61.
 156. Liu D, Zhang L, Li Z, Zhang X, Wu Y, Yang H, Min B, Zhang X, Ma D, Lu Y. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2015 Feb;15:14.
 157. Choi JA, Kim JS, Jeong HJ, Lee JA, Park CK. Ocular Dominance Is Associated with the Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness Profile in the Macula. *PLoS One*. 2016 Feb 26;11(2):e0150035. doi: 10.1371/journal.pone.0150035. eCollection 2016.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Leyli Can Aynal

Doğum yeri ve tarihi: Seyhan / ADANA

Uyruğu : TC

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: -

İletişim adresi ve telefonu : Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi F blok 3. Kat Nöroloji Servisi Asistan odası

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, (Mart 2016- halen)

İstanbul Esenyurt Toplum Sağlığı Merkezi , (Eylül 2015 -Şubat 2016)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Tabip, İstanbul Esenyurt Toplum Sağlığı Merkezi, (2015)

Asistan Tabip, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, (2016-...)

IV- Mesleki Deneyimi

Pratisyen Tabip, İstanbul Esenyurt Toplum Sağlığı Merkezi, (2015)

Asistan Tabip, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, (2016-...)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları :

- 1) Alışılmadık omuz ağrısı: herpes zoster'e bağlı brakiyal pleksopati Dibek, Dilara Mermi; Aynal, Leyli Can; Çomoğlu, Selim Selçuk. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2016; 5 (2): 26-28.

- 2) Pleositoz ve Beyin omurilik Sıvısında Protein artışı ile giden asemptomatik Nörosifilis. Ö Bizpınar Munis, MF Öztekin, D Bayrak Erden, LC Aynal, H Genç Selim. 51. Ulusal Nöroloji kongresi 2016. Basılı poster.
- 3) Molar Diş Belirtisi: Olgu Sunumu. Leyli Can AYNAL, Bilge KOÇER, Selim Selçuk ÇOMOĞLU Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2017;20(1-2):7-9
- 4) Bilateral Altıncı Ve Sağda Yedinci Kranial Sinir Tutulumu İle Prezente Olan Karsinomatöz Menenjit Olgusu. Leyli Can AYNAL, Bilge KOÇER, Selim Selçuk ÇOMOĞLU. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi. E poster

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar : -

Ödüller :-

Projeleri:-

Verdiği konferans ya da seminerler : UBİAT 14. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi- Nörodejeneratif Hastalıklarda Kök Hücre Uygulamaları

Katıldığı paneller (panelist olarak):

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

- Temmuz 2012-Ağustos 2012 Psychiatric And Neurodevelopmental Genetic Units In Center For Human Genetics Research At Massachusetts General Hospital – Gözlemci Öğrenci
- 54. Ulusal Nöroloji Kongresi
- 55. Ulusal Nöroloji Kongresi
- 13. Ulusal Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Kongresi
- 9. Ulusal Alzheimer Kongresi
- 12. Nöroloji Yeterlilik Kursu
- 13. Nöroloji Yeterlilik Kursu
- Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Ankara Şubesi, 18. Sürekli Eğitim Semineri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar;

UBİAT 14. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi

Diğer üyelikleri

EKLER

Ek-1 Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 15.10.2018
KARAR NO : 55/07

Hastanemiz Nöroloji Kliniğinden **Uz. Dr. Özlem BİZPINAR MUNİS** sorumluluğunda yapılması planlanan **Dr. Leyli Can AYNAL**' a ait " Retinal Nörodejenerasyon Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı için Bir Belirteç Olabilir mi?" konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Gülefer SAYLAM
Başkan

Prof. Dr. S. İbrahim AKDAğ
Başkan Yard.

Uz. Dr. S. Güneş YETİş
Üye

Prof. Dr. Fatih YALÇINKAYA
Üye

Doç. Dr. Huriye Hayat GÜVEN
Üye
(Kontrollör)

Yrd. Doç. Dr. Burcu KÜÇÜK BİÇER
Üye

Prof. Dr. Sibel ÖRSEL
Üye

Doç. Dr. Jülide ERGİL
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UğUR
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

B.M.M. Burcu DEMİR
Üye

Hülya BAL
Üye