



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA KORNEA ENDOTEL SAYIMININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin NAZLI GÜNTÜRKÜN

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tongabay CUMURCU**

MALATYA – 2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA KORNEA ENDOTEL SAYIMININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Pelin NAZLI GÜNTÜRKÜN
ORCID: 0000-0001-9309-4162**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tongabay CUMURCU**

MALATYA – 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alzheimer Hastalığı	3
2.1.1. Tanım-Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Klinik.....	4
2.1.5. Tanı	5
2.1.6. Patofizyoloji	6
2.2. Kornea	8
2.2.1. Kornea Embriyolojisi	8
2.2.2. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi.....	8
2.2.3. Kornea Histolojisi.....	10
2.3. Speküler Mikroskopisi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	61
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	61

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimleri ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan, klinik ve cerrahi eğitimim için emek veren değerli hocalarım Prof. Dr. Penpegül Bozgöl'e, Doç. Dr. Cem Çankaya'ya, Doç. Dr. Nihat Polat'a, Doç. Dr. Seyhan Dikci'ye, Prof. Dr. Abuzer Gündüz'e, Doç. Dr. Soner Demirel'e, Doç. Dr. Serpil Yazgan Akpolat'a,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar bana destek veren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Tongabay Cumurcu'ya,

Tez çalışmamıza Psikiyatri bölümü olarak destek veren Prof. Dr. Hatice Birgül Cumurcu'ya,

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

İnönü Üniversitesi Göz Hastalıkları servisimiz, polikliniğimiz ve ameliyathanemizdeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme,

Her zaman olduğu gibi bu süreçte de sevgi ve anlayışıyla yanımda olan kıymetli eşim Dr. Ali Güntürkün'e ve mutluluk kaynağım biricik kızım Almira' ya sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Pelin NAZLI GÜNTÜRKÜN

ÖZET

Alzheimer Hastalığında Kornea Endotel Sayımının Değerlendirilmesi

Amaç: Alzheimer hastalığı demansın en sık sebebi olan nörodejeneratif bir hastalık olup oftalmolojik bulgular görülebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda Alzheimer hastalarında kornea endotel tabakasının parametrelerini speküler mikroskopi yöntemiyle değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya Aralık 2021 – Eylül 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran Alzheimer Hastalığı tanısı almış 50 bireyin 100 gözü ile yaş ve cinsiyet uyumlu 50 sağlıklı bireyin 100 gözü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların tam oftalmolojik muayenesi yapıldı ve temassız speküler mikroskopi ile kornea endotel tabakası değerlendirildi. Ortalama hücre yoğunluğu (CD), varyasyon katsayısı(CV), hegzagonalite oranı(HEX) ve santral korneal kalınlık (PACH) değerleri kaydedildi.

Bulgular: Araştırma bulgularına göre; endotel sayım değişkenlerinden Alzheimer grubunda CD ortalaması 2613.77 ± 234.94 , kontrol grubunda ise CD ortalaması 2622.51 ± 255.53 ; Alzheimer grubunda HEX ortalaması 41.04 ± 6.84 , kontrol grubunda ise HEX ortalaması 44.82 ± 6.98 'dir. Ayrıca Alzheimer grubunda CV ortancası 35 (ÇAG= 7), kontrol grubunda ise CV ortancası 33 (ÇAG=6), Alzheimer grubunda PACH ortancası 544 (ÇAG=44), kontrol grubunda ise PACH ortancası 549 (ÇAG=43) dir. Endotel sayım değişkenlerinden CV ve HEX parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Diğer endotel sayım parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$). CV değeri Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ($p < 0.05$), HEX değeri ise daha düşüktür ($p < 0.05$).

Sonuç: Alzheimer hastalığında kontrol grubuna göre korneal endotel tabakasında polimegatizm ve pleomorfizmin arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar hastalığın endotel tabakasını da etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Speküler mikroskopi, Korneal endotel tabakası

ABSTRACT

Evaluation of Corneal Endothelial Count in Alzheimer's Disease

Purpose: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that is the most common cause of dementia, and ophthalmological findings can be seen. Therefore, in our study, we aimed to evaluate the parameters of the corneal endothelial layer in Alzheimer's patients using specular microscopy.

Material and Method: In this prospective study, 100 eyes of 50 individuals diagnosed with Alzheimer's Disease and 100 eyes of 50 age- and gender-matched healthy individuals who applied to the Inonu University Faculty of Medicine Ophthalmology Polyclinic between December 2021 and September 2022 were included in the study as a control group. Complete ophthalmologic examination of all cases was performed and corneal endothelial layer was evaluated by non-contact specular microscopy. Mean cell density (CD), coefficient of variation (CV), hexagonality ratio (HEX) and central corneal thickness (PACH) values were recorded.

Results: According to the research findings; Among the endothelial count variables, the mean CD in the Alzheimer group was 2613.77 ± 234.94 , the CD average in the control group was 2622.51 ± 255.53 ; The HEX average was 41.04 ± 6.84 in the Alzheimer's group, and 44.82 ± 6.98 in the control group. The median CV of the Alzheimer group was 35 (CAG= 7), the median CV was 33 (CAG=6) in the control group, the median of the PACH was 544 (CAG=44) in the Alzheimer's group, and the median of the PACH was 549 (CAG=43) in the control group. There was a statistically significant difference between the groups in terms of endothelial count variables CV and HEX parameters ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of other endothelial count parameters ($p > 0.05$). The CV was higher in the Alzheimer group than the control group ($p < 0.05$), and the HEX was lower ($p < 0.05$).

Conclusion: It was concluded that polymegatism and pleomorphism increased in the corneal endothelial layer in Alzheimer's disease compared to the control group. These results suggest that the disease may also affect the endothelial layer.

Keywords: Alzheimer's disease, Specular Microscopy, Corneal Endothelial Layer

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Addenbrooke Cognitive Examination
ACh	: Asetilkolin
ADAMS	: The Aging, Demographics and Memory Study
AH	: Alzheimer Hastalığı
APA	: American Psychological Association
APOE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
Avg	: Ortalama (Average) Hücre Alanı
Aβ	: Amiloid Beta
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CD	: Hücre Yoğunluğu (Cell Dencity)
Cl	: Klor
CPD	: Cycles Per Degree
CV	: Varyasyon Katsayısı (Coefficient of variation)
D	: Diyoptri
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , 4th Edition, American Psychiatric Association
FDT	: Frequency Doubling Technology
FLES	: Fluorescent Ligand Eye Scanning
GİB	: Göz İçi Basıncı
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
HCO₃	: Bikarbonat
HEX	: Hegzagonalite
İOL	: İntraoküler Lens

Max	: En büyük (Maksimum) Hücre Alanı
MCI	: Mild Cognitive İmpairment
Min	: En küçük (Minimum) Hücre Alanı
MMSE	: Mini Mental State Examination
MoCA	: Montreal Cognitive Assessment
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na-K ATPaz	: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz
NFY	:Nörofibriler Yumak
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 Koherens Tomografi
OKTA	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
PERG	: Pattern Elektroretinogram
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PSEN	: Presenilin
P-TAU	: Fosforile Tau
QLS	:Quasi Elastic Light Scattering
RNFL	: Retinal Nerve Fiber Layer
ROS	: Reaktif Oksijen Türevleri
RSLT	: Retinal Sinir Lifli Tabakası
SD	: Standart Deviasyon
SKK	: Santral Kornea Kalınlığı
SP	: Senil Plak
TBUT	: Tear Break Up Time
T-TAU	: Total Tau
VEP	: Vizüel Evoked Potansiyel

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Kornea katmanları	10
Şekil 2.2. Normal endotel hücre yoğunluğu	17
Şekil 2.3. Azalmış endotel hücre yoğunluğu	18
Şekil 2.4. Polimegatizm(farklı hücre hacimlerinin olması).....	18
Şekil 2.5. Pleomorfizm(farklı şekillerde hücrelerin varlığı).....	18
Şekil 2.6. Polimegatizm ve pleomorfizmi artmış endotel tabakası	18
Şekil 2.7. Speküler mikroskopi verileri	19
Şekil 4.1. Gruplar açısından cinsiyet dağılım grafiği	24
Şekil 4.2. CV-SAĞ/SOL ve PACH-SAĞ/SOL değişkenlerinin kutu-çizgi grafiği	25
Şekil 4.3. CD-SAĞ/SOL, HEX-SAĞ/SOL değişkenlerinin ortalama±standart sapma grafiği	26
Şekil 4.4. CV ve PACH değişkenlerinin grup bazında kutu-çizgi grafiği.....	28
Şekil 4.5. CD ve HEX değişkenlerinin grup bazında ortalama±standart sapma grafiği	29

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Gruplar açısından yaşa ve cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler.....	23
Tablo 4.2. Endotel sayım değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	24
Tablo 4.3. Endotel sayım değişkenlerinin sağ ve sol göz için ilişkin tanımlayıcı istatistikleri.....	25
Tablo 4.4. Endotel sayım değişkenlerinin sağ ve sol göz için grup bazında tanımlayıcı istatistikleri.....	27
Tablo 4.5. Endotel sayımındaki değişkenlere ilişkin grup karşılaştırma bulguları.....	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans; öğrenme, bellek, yönelim, dil fonksiyonları ve kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize, sosyal ve iş hayatını etkileyen, santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır[1, 2].Alzheimer hastalığı (AH) tüm demans vakalarının %50-80'ini oluşturmaktadır. Günümüzde tüm dünyada 24,3 milyon Alzheimer hastası belirlenmiştir ve her yıl yaşlı nüfusun artışıyla birlikte 4,6 milyon yeni AH olgusu geliştiği tahmin edilmektedir [3].

AH'nin patofizyolojisinde, beynin belirli bölgelerinde fazla miktarda oluşan senil amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar, belirgin düzeyde sinaps ve kolinerjik kayıplar ile nöron atrofisi vardır[4]. Amiloid beta peptid ($A\beta$) ve tau proteini sırasıyla senil plak ve nörofibriler yumakları oluşturmaktadır . AH' ye bağlı beyinde beta-amiloid yapımı ve birikiminin; enflamatuvar olaylar, oksidatif stres, nörofibriler yumaklar, sinaptik kayıp ve nörotransmitter eksikliği ile birlikte olan nöronal ağlarda disfonksiyondan oluşan nörodejeneratif olaylar kaskadını tetiklediği varsayılmaktadır[5]. Erken yaşta başlayan ve amiloid prekürsör protein (APP) ve presenilin genleri (PSEN1 ve PSEN2) mutasyonu ile ilişkili olan ailesel otozomal dominant geçişli vakalar haricinde, Alzheimer hastalığının nedenleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır[6, 7].

Göz, beyin patolojilerine şeffaf bir pencere sunarak AH patogenezi aydınlatmayayardımcı olur.Nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılı olan spesifik oküler biyobelirteçlerin görme fonksiyon kaybı ve retinal fonksiyon bozulmasında önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır.AH' nin oküler belirteçleri olarak kornea,retina ve lenste $A\beta$ birikimi,retina sinir lifi tabakası kaybı,retinal vasküler değişiklikler gösterilebilir [8]. AH' de korneal sinir lifi sayısı ve yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir [9].

Korneal endotel tabakası korneanın en iç tabakasıdır ve hümör aközün stroma içine geçişine karşı bir bariyer görevi görerek stromadaki mevcut birikmiş suyun dışarı pompalanmasını sağlar. Endotel hücrelerinin mozaik paterni bariyer fonksiyonlarını en iyi şekilde yerine getirebilmelerini, dolayısıyla stromanın göreceli olarak daha az su(%78) içermesini sağlar. Glikozaminoglikanlar içinde kollajen lifleri düzgün bir yapı oluşturarak korneal saydamlık sağlanmış olur[10].

Speküler mikroskop, pürüzsüz kornea yüzeyinin ayna gibi yansıtma özelliğine sahip olmasına dayanan, korneal doku yüzeyine yarık ışık düşürüp yansıyan ışığı bir film düzlemi üzerine toplayarak görüntü olarak kaydeden bir ışık mikroskobudur. Başlıca kornea endotelinin fotoğrafını çekmekte kullanılır. Hücrelerin büyüklüğü, şekli, yoğunluğu ve dağılımı çekilen görüntüler üzerinden analiz edilir. Speküler mikroskopi, endotel hücre tabakasının morfolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi yoluyla korneal endotel fonksiyonunu değerlendirmek için çok önemli bir tanı aracıdır.

AH' de oküler bulguların olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın amacı AH'de speküler mikroskopi yöntemiyle korneal endotel tabakasının değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. Tanım-Tarihçe

Alzheimer hastalığı, başta bellek olmak üzere bilişsel fonksiyonların etkilendiği ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı, ilk kez 1907’de Alman nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Aguste Deter adlı 51 yaşındaki hastada kognitif bozukluklar ve kısa süreli bellek sorunu mevcuttur. Hastanın ölümünden sonra beynini morfolojik ve histolojik olarak inceleyen Dr. Alzheimer tarafından nörofibriler yumaklar (NFY) ve amiloid plaklar bulunmuştur[11]. Emil Kraepelin, 1910 yılında yazdığı ders kitabında Josef F. isimli bir erkek hasta tanımlamış ve bu hastaya ‘Alzheimer Hastalığı’ teşhisi koymuş, hastanın beyninin postmortem incelemesinde sadece senil plaklar(SP) bulunmuştur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığı tüm dünyada görülen en sık demans nedeni olup günümüzde yaşlı nüfusunun artması ile birlikte prevalansı da gün geçtikçe artmakta olan bir demans türüdür [12].Tüm demansların %60-%80’ini AH oluşturmaktadır[13]. Dünya çapında tahmini 50 milyon demans hastası bulunmaktadır. Bu sayının 2050’de neredeyse üçe katlanarak 150 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir[14].

Hastalığın gelişimindeki en önemli risk faktöründen birinin ileri yaş olduğu çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir. AH insidansı 65 yaşından sonra her 5 yaş için ikiye katlanarak artar.Ortalama olarak 65-74 yaş arası insanların % 3’ü, 75-84 yaş arası insanların % 17’si ve 85 yaş üstü insanların % 32’ sinde AH bulunmaktadır. AH tanısı almış olanların % 81’i 75 yaş ve üzeridir [15].

Günümüzde AH, ABD’de resmi kayıtlarda altıncı en sık ölüm nedeni olarak belirtilmekte ve ekonomik anlamda büyük bir yük getirmektedir. 2020 yılı itibariyle ABD’de demans tanılı hastaların sağlık ve günlük bakımları için yılda toplamda 300 milyar dolardan fazla harcandığı ve 2050 yılında bu bedelin 1 trilyon doları geçeceği tahmin edilmektedir [12].

AH kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi kadındır .TheAging, Demographics and Memory Study (ADAMS) çalışmasındaki bulgulara göre

AH ve AH dışı demans oranı 71 yaş üzeri kadınlarda % 16 iken,erkeklerde % 11 bulunmuştur.Bu farklılığın ana sebebi kadınların daha uzun yaşam süresine sahip olmasının yanı sıra erkeklerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin daha fazla olması,bazı genetik ve sosyal sebepler gösterilmiştir[15].

2.1.3. Risk Faktörleri

Çoğu hastalıkta olduğu gibi AH için de genetik ve çevresel risk faktörleri mevcuttur. Bilinen en önemli risk faktörü yaştır,ancak tek başına yeterli değildir [16]. Birinci derece akrabalarında AH öyküsü bulunanlarda hastalık riski yükselmiştir [17].

AH kabaca erken veya geç başlangıçlı olarak sınıflandırılabilir.Erken başlangıçlı AH'nın semptomları 65 yaş öncesinde başlar ve yaklaşık hastaların % 4-6'sını oluşturur.Erken başlangıçlı AH olgularında APP, PSEN1 and PSEN2 mutasyonları izlenir ve otozomal dominant kalıtılır. Geç başlangıçlı AH olguları APOE (Apolipoprotein E) polimorfizmleri ile ilişkili olabilir[18]. APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerinin amiloid beta proteini döngüsünü etkileyerek riski artırdığı gösterilmiştir[16]. APOE geni kolesterol taşınmasında görevlidir ve 3 formu mevcuttur. ε4 alleli taşıyıcılığına bakıldığında tek bir allel varlığı (heterozigot) hastalık riskini 3 kat, 2 allel varlığı (homozigot) ise 12 kata kadar artırmaktadır. ε2 allel varlığı ise koruyucudur[18].

Olası risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite, sigara kullanımı, bazı metaller (özellikle alüminyum),kafa travması, vasküler hastalıklar, fiziksel inaktivitedir[19].

Akdeniz tipi diyet AH gelişim riskini azaltmaktadır. Düzenli fiziksel egzersiz demans riskini azaltmaktadır[20]. Eğitim süresi ,ömür boyu öğrenme süreçlerinin ve zihinsel egzersizin sürdürülmesi bilişsel rezervi artırarak AH gelişimi riskini önemli ölçüde azaltmaktadır[21].

2.1.4. Klinik

AH normal yaşlanma sürecinden farklı olarak ilerleyici bilişsel bozukluk ve bellek kaybı ile karakterizedir.İlk olarak beyinde hipokampus ve entorhinal korteksten başlayan dejenerasyon zamanla kortekse yayılır [22].Tipik belirtilerde erken dönemde daha çok epizodik bellekte bozukluklar ortaya çıkmakta, orta ve ileri evrede ise çoklu bilişsel işlevlerde bozulma artmakta, günlük yaşam aktiviteleri etkilenmektedir[23]. Bellekte geriye doğru bir kayıp vardır[24].

AH klinik olarak 5 gruba ayrılır [25]:

- 1- Preklinik dönem
- 2- Hafif bilişsel bozukluk (Mild Cognitive Impairment- MCI)
- 3- Hafif şiddette demansla birlikte AH
- 4- Orta şiddette demansla birlikte AH
- 5- Ağır şiddette demansla birlikte AH

AH patolojisi klinik bulgularından çok önce başlamaktadır. Preklinik dönemde hastalarda AH' nın erken biyobelirteçleri olarak kabul edilen bazı beyin değişiklikleri mevcuttur ancak henüz klinik bulgu yoktur. Bu biyobelirteçler PET(Pozitron Emisyon Tomografi) ile gösterilen anormal beta amiloid miktarı ve azalmış glikoz metabolizması, BOS' da (Beyin Omurilik Sıvısı) anormal beta amiloid miktarı olarak sayılabilir [26].

Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) normal bilişsel işlevlerle demans arasında bir geçiş basamağıdır, günlük yaşam aktivitelerini etkilemez [27]. Günlük yaşam aktiviteleri etkilenmeye başladıysa artık AH demansı aşamasına geçilmiştir.

Hafif evrede; hastalar genelde kendi günlük işlerinde bağımsız olsalar da bazı aktivitelerde desteklenmeye ihtiyaç duyarlar[26]. Hafif unutkanlık, kelime bulmada güçlük, hafif oryantasyon bozukluğu gibi bulgular görülür. Orta evre, genelde en uzun evre olup bu evrede hastalar çoğunlukla desteğe ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca davranışsal semptomların belirgin olarak ortaya çıktığı ve ilerlediği dönem bu evredir. Ağır dönemde artık hasta yatağa bağımlıdır ve temel ihtiyaçları için başkalarının yardımına muhtaçtır[28].

2.1.5. Tanı

AH' nın altın standart tanısı histopatolojik değerlendirme ile yapılır. Ancak postmortem bakılabildiği için günümüzde çoğu hasta “klinik tanı” almaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar dışında kognitif bozukluğa yol açabilecek sorunlar ekarte edilmelidir. Rutin anamnez ile bilişsel ve davranışsal değişikliklerin öyküsü, tıbbi ve aile öyküsü sorgulanır; hastalar bilişsel testler, fiziksel ve nörolojik muayene ile değerlendirilir ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilebilir[13].

Kognitif değerlendirme yapılmalıdır. Bunun için tarama testlerinin kullanılması önerilir. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE), Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA), Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi (ACE) bu testlerden bazılarıdır [29]. Progresyonunun değerlendirilmesinde MMSE yaygın olarak kullanılmaktadır. Testte zaman ve mekan oryantasyon, bellek, dikkat, dil bölümü ve görsel-mekansal işlevler bölümü olmak üzere toplam 6 aşamadan oluşur ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilir[30].

AH 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 2000' de yayınlanan DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, American Psychiatric Association) kriterleri kullanılmaktaydı[19]. Bu kılavuzda tanı günlük yaşam aktivitelerindeki bozulma ile konulmakta ve laboratuvar yöntemleri yardımcı olarak yer almaktadır[31].

2011 yılında, National Institute on Aging - Alzheimer's Association (NIA-AA) AH teşhisi için revize kriterler ve kılavuz önerdi[19]. Bu kılavuza göre AH 3'e ayrılmıştır[32]: Preklinik AH, AH'ye bağlı HBB (MCI), AH'ye bağlı demans. Bu kılavuza göre tanıda biyobelirteçlerin kullanımı önerilir [19]. Alzheimer hastalığına dair en kabul görmüş biyobelirteçler ayırıcı tanıda da kullanılmakta olan BOS total (t-Tau) ve fosforile (p-Tau) tau ve amiloid beta 42 (A β 42) molekül düzeyleridir.

Amerikan Psikiyatri Derneęi ise 2013 yılında yeni DSM kriterlerini (DSM-V) yayınlamıştır.

2.1.6. Patofizyoloji

AH patogeneğinde beta-amiloid proteinin nöronların dışında birikimi senil plaklar ve nöronların içinde tau proteininin anormal formunun birikimi nörofibriler yumaklar oluşturarak sinaps nöron işleyişini bozması yer almaktadır[13]. Bu iki protein, hastalığın ana patolojik bulgularından olmasına rağmen, hastalık sürecinde anatomik olarak aynı dağılımı göstermemektedir[33]. Diğer mikroskopik bulgular arasında granulovakuoler dejenerasyon, gliosis , Hirano cisimcikleri, amiloid anjiopati, sinaps ve nöron kaybı ve inflamasyon vardır[22, 28]. Makroskopik olarak tüm beyinde atrofi, sulkuslarda genişleme, giruslarda küçülme ve ventriküllerde genişleme gözlenir[33].

Nörofibriler yumakları oluşturan esas yapı hiperfosforile tau proteindir[28, 33]. Tau proteini mikrotübül ilişkili bir proteindir, 17. kromozomda lokalizedir ve 16 ekzondan oluşur. Tübülün polimerizasyonu yoluyla santral ve periferik sinir sistemindeki nöronların stabilitesinde önemli rol alır,aksonal transportta görevlidir[34].Normal şartlarda tau proteini aksonda fosforile formda bulunur. Bazı enzimler aracılığıyla (örneğin kinazlar) fosforile hale getirilebilir[34]. Hiperfosforile tau, aksonal transport, mikrotübül bağlanması ve sinyal kaskadları görevlerini yerine getiremez[35].Bağlanmamış fosforile tau çözölemeyen çift sarmallı filamanlara dönüşür. Bunlar zaman içinde nöron içinde birikerek NFY'ler haline gelir. Nörofibriler yumaklar hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal taşınımı bozarak hücre ölümüne neden olur[33]. Hücre ölümünün bir başka mekanizması olarak da apoptozis üzerinde durulmaktadır[36].

Senil plakların ana bileşeni olan amiloid β (A β) , amiloid prekürsör proteini (APP)'den proteolitik yolla oluşur. APP bir transmembran proteindir ve 21.kromozomda lokalizedir[34]. Bu proteinin metabolizmasında rol alan enzimlere α , β ve γ -sekretaz adları verilir. Amiloidojenik yolda önce β sonra γ -sekretaz ile işlem sonucunda A β oluşur[35]. Oluşan A β 'lar 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır. Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik form olup ilk çöken de odur[37]. Takiben A β diffüz plaklar halinde birikir ve bunlar yoğun nöritik plaklara dönüşür[38]. AH' de A β 42/40 oranı yükselmiştir[39]. AH'nın BOS A β 42 düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde A β 42 düzeylerinin azaldığı gözlenmiş; ancak bu bireylerin ilerleyen yıllarda bilişselfonksiyonlarında azalma olduğu görölmüştür [40-42].

A β birikiminin, mikroglial ve astrositik hücre aracılı inflamatuvar cevaptan sorumlu olduğu, sinyal yollarını aktive ettiği ve nörodejenerasyona yol açtığı bilinmektedir. Etkimekanizmalardan biri aktive mikroglial hücrelerden sitokinlerin salgılanması, akut faz reaktanları ve kompleman aktivasyonu sonucu inflamasyon sonucu sitokinlerin ve nörotoksinlerin nöron hasarına yol açmasıdır[43, 44].

Asetilkolin(Ach) beyindeki ana nörotrasmitterdir ve korteks,bazal gangliyonlar ,özellikle bazal ön beyindeki Meynert çekirdeğinde işlev gösterir. Meynert çekirdeği korteksin kolinerjik inervasyonunu sağlayarak kortikal aktiviteleri koordine eder,öğrenme ve bellek için önemlidir[1]. Kolinerjik hipotezyaklaşık 30 yıl önce Ach'

in kognitif işlevlerde önemli rolü olduğu ve AH' de kolinerjik nöron kaybı ve Ach düzeylerinin azalmış olduğunun bulunmasıyla şekillenmiştir[45].

Dopamin, serotonin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin de bilişsel fonksiyonlarda etkili olabileceği ve AH' de azalmış olduğu ileri sürülmektedir[46].

AH patogeneğinde sorumlu tutulan bir diğer mekanizma oksidatif streştir[47, 48].Reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik konsantrasyonlarda çeşitli hücrelerde olaylarda önemli bir rol oynasa da, aşırı ROS oluşumu DNA, lipid ve protein gibi yapılara zarar vererek istenmeyen etkilere neden olur[49, 50]. ROS nedeniyle oluşan oksidatif hasar, nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır[51]. Metabolik aktiviteleri fazla olduğundan dolayı glial hücreler ve nöronlar oksidatif strese karşı daha hassastır[52].

2.2. Kornea

2.2.1. Kornea Embriyolojisi

Kornea 5-6. gestasyonel haftada oluşmaya başlar ve nöroektoderm ve mezenşim kaynaklıdır. Şekillenmesi lens ve optik kadeh tarafından indüklenen reaksiyon ile oluşur. Lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılıp, optik kadeh içerisine inmesinden sonra tekrar kapanan yüzeyektodermi korneanın yüzeyel epitelyum tabakasını ve bazal membranını oluşturur.Kornea ile lens arasına göçen nöral krest hücreleri tarafından korneanın diğer tabakaları ve ön segment gelişir. Hücre göçü 3 aşamada gerçekleşir. İlk aşamada (8. gestasyonel haftada) nöroektoderm kökenli optik çanağın kristasından endotel tabakası oluşur. İkinci aşamada, nöral krest kaynaklı mezenşim hücrelerinden stroma oluşur. Son aşamada iris stroması gelişir. Endotel hücreleri tarafından 13. gestasyonel haftada Descemet membranı salgılanır. Stroma yavaş yavaş kalınlaşır ve 4. ayda Bowman tabakası olarak belirginleşir. Kornea skleral ayırım ise 4. ayda gerçekleşir. Sinirler, 3. ayın sonunda kornea stromasına ve 5. ayda kornea epiteline ulaşır[53].

2.2.2. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi

Kornea, göz küresinin ön 1/6 bölümünü oluşturan saydam,damarsız bir dokudur ve optik sistemin kırıcılığı en yüksek parçasıdır.Yetişkinlerde horizontal çapı 11.5 - 12 mm olup vertikal çaptan yaklaşık 1 mm fazladır.Kalınlığı santralde 500-550 µm, periferde

612- 640 μm 'dur.Şekli konveks ve asferik olup ön eğimi 7.8 mm, arka eğimi yaklaşık 6.5 mm'dir.

Kornea ışığın ilk kırılmaya uğradığı yapıdır. Normalde kornea sferik yapıda değildir. Dikey ekseninde eğrilik yarıçapı, yatay eksene göre daha kısa olduğundan dikey ekseninde kırıcılık daha fazladır. Ancak bu durum fizyolojiktir ve çoğu zamanda kristalin lens tarafından düzeltildiği için refraktif kusur oluşturmaz.Ön yüzeyin kırma gücü ortalama +48 diyoptri (D), arka yüzeyin kırma gücü ortalama -5,8 D, net kırma gücü ise +43 D olup kornea gözün toplam kırma gücünün %70'ini oluşturmaktadır.Kırıcılık santralden perifere gidildikçe azalır[54].

Kornea avasküler bir doku olup lenfatik drenajı da yoktur. Limbusta epitel altında ön siliyer damarların episkleral dallarından gelen damarlar tarafından oluşturulan yüzeyel marjinal pleksus bulunur. Korneanınbeslenmesi ve metabolik artıkların uzaklaştırılması ön tarafta prekorneal gözyaşı film tabakası ve limbal damarlar aracılığıyla, arka tarafta ise aköz humör vasıtasıyla olur[55]. Kornea hücreleri glikozu %65 sıklıkta aerobik ve anaerobik glikoliz yoluyla, geri kalanını da pentoz-fosfat şantı ve özellikle epitel tabakada trikarboksilik asit siklusu ile metabolize ederler[56].

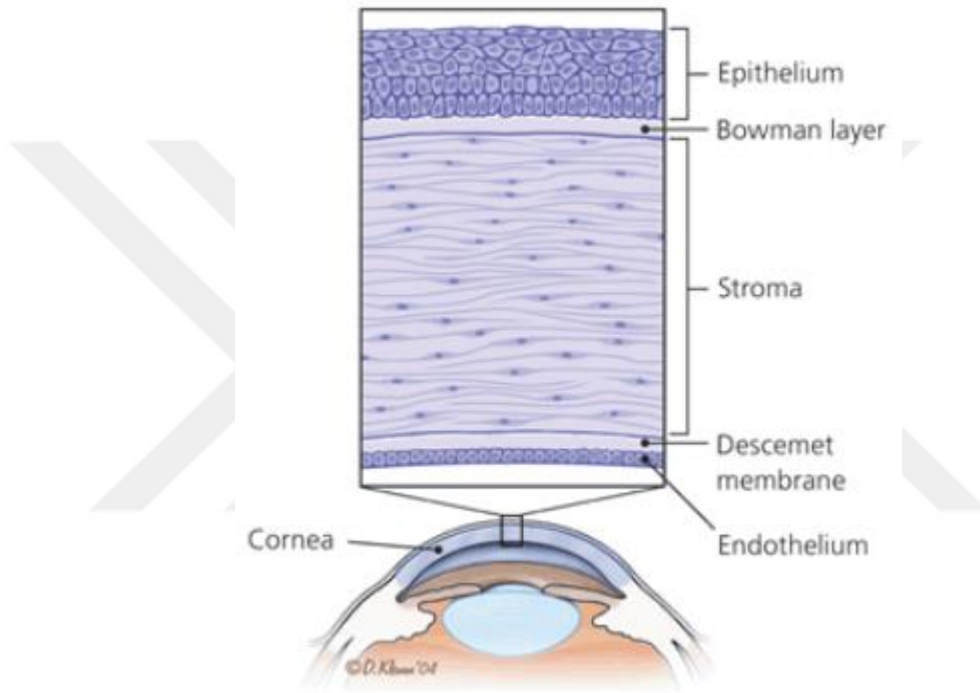
Kornea vücuttaki en zengin sinir sonlanmasına sahip dokudur, ciltten 300 -600 kat kat fazla sinir sonlanması mevcuttur. Santral korneada mm^2 ' de yaklaşık 7000 nosiseptör bulunmaktadır[57].İnervasyonu trigeminal sinirin birinci dalı olan oftalmik sinir ve uzun siliyer sinirler tarafından sağlanır.Sinir lifleri korneaya periferden girer ve yüzeye paralel olacak şekilde ilerler, miyelin kılıflarını kaybederler.Derin stroma tabakasına radyal tarzda penetre olur ve Bowman tabakasını geçerek subbazal pleksus oluştururlar. Kornea otonomik sempatik lifler de içerir[58].

Mekanik ya da kimyasal travmalar, inflamasyon, enfeksiyon, çeşitli cerrahiler vb. gibi sebepler ile sinir uçlarının açıkta kalması sonucu ağrı, gözde sulanma ve ışık hassasiyetine neden olabilir. Pürüzsüz ve iyi ıslanan bir oküler yüzey ve sağlam bir epitel tabakası arasındaki ilişki için korneal sinir tabakası önemlidir. Aynı zamanda bu sinir lifleri substans P, kalsitonin gen ilişkili peptit, nöropeptit Y, vazoaktif intestinal peptit, katekolaminler gibi korneal epitel ve yara iyileşmesi için önemli olan bazı nöropeptitler, nörotrofinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadır[57]. Sinir sonlanması bu denli zengin olan bir dokuda bu duyuşal sinir liflerinin kaybı veya hasar görmesi korneal hassasiyetin azalmasına, uzun dönemde sinir lifleri tarafından trofik faktörlerin

yeterli salgılanamamasına, oküler yüzeyin bozulmasına, bu da epitel dökülmesi ve iyileşmede bozulma ile karakterize nörotrofik ülserlere ve perforasyona sebep olabilmektedir[57]

2.2.3. Kornea Histolojisi

Kornea histolojik olarak dıştan içe doğru Epitel tabakası, Bowman tabakası, Stroma, Descemet membranı ve Endotel olmak üzere toplam 5 tabakadan oluşur. Dua tabakası yeni tanımlanmıştır[59].



Şekil 2.1. Kornea katmanları[60]

Epitel Tabakası

Korneanın en dış tabakası olup kornea kalınlığının %10(50 μ m)' unu oluşturan çok katlı nonkeratinize skuamoz epiteldir. 5- 7 hücre tabakasından oluşur. Mikroorganizma, ilaçlar, toksik maddelere karşı bariyer görevi görür ve saydam bir oküler yüzey sağlanmasında görevlidir. Gözyaşı film tabakası kornea epiteli ile direkt temas ederve ikisi arasındahem anatomik hem fizyolojik olarak simbiyotik ilişki vardır.

Korneal yapılar içinde en fazla oksijen ve glukoz ihtiyacı olanlar epitel hücreleridir. İnvolüsyon, apoptoz ve deskuamasyon geçiren epitel hücrelerinin yaklaşık ömürleri 7- 10 gündür. Rejenerasyon kabiliyeti vardır. Epitelyal kök hücreler, esas olarak üst ve alt limbusta Vogt palisadlarının içinde yer alırlar. Bunlar aynı zamanda

konjonktival dokunun kornea üzerine ilerlemesini önleyerek bir bariyer işlevi yaparlar. Limbal kök hücre disfonksiyonu veya yetmezliği; kronik epitel defektleri, konjonktiva epitelinin kornea üzerine yürümesi ve korneal damarlanmaya neden olur [61]. Epitel esas olarak 3 çeşit hücreden oluşur: [54]

a-Bazal epitel hücreleri: Kornea epitelinin en derin tabakasında bulunurlar ve tek katlı silindirik hücrelerdir. Bazal tabaka hücrelerinin kaynağı limbusda yerleşmiş olan kök hücreleridir [62]. Bol organel içerirler ve mitotik aktiviteleri yüksektir. Hücreler çoğalabilen tek epitel hücreleridir, diğer epitel hücrelerini oluştururlar. Bu sayede yaralanma durumunda iyileşme sağlanır. Bazal hücreler birbirlerine desmozomlar ile, hemen alttaki bazal membrana ise hemidesmozomlar aracılığıyla tutunurlar. Bu güçlü bağlantı epitelin diğer kornea tabakalarından ayrılmasını önler. Bazal membran temel olarak tip 4 kollajen ve lamininden oluşur ve bazal hücreler tarafından salgılanır [63]. Bazal membranın hasarlanması durumunda fibronektin düzeyleri yükselir ve iyileşmesi için yaklaşık 6 hafta gerekir [63]. Bazal membran elektron mikroskopik olarak 2 bölümden oluşur: lamina densa ve lamina lucida [54].

b-Kanat hücreleri: Bazal hücrelerin üstünde, orta tabakada ince kanat benzeri uzantılara sahip 2-3 sıradan oluşan kanat hücreleri bulunur. Birbirlerine makula okludens ve hemidesmozomlar aracılığıyla tutunurlar.

c. Yüzeyel hücreler: Bunlar 2-3 sıra halinde dizilmiş, yassı poligonal şekilli hücrelerdir. Desmozomlar aracılığıyla birbirlerine sıkı tutunmuşlardır. Bu sayede gözyaşının stromaya geçini önlerler, bariyer görevi görürler. Yüzey çıkıntıları (mikrovillus ve mikroplikata) yüzeyel hücre tabakasının apikal yüzünde bulunur ve bunlar sayesinde arttırılmış bir yüzey alanı oluşturulur. Oluşan bu uzantılar glikokaliks isimli bir madde ile kaplanmış olup bu sayede gözyaşı filminin müköz tabakasının daha kolay yapışması sağlanarak kornea ıslaklığı sağlanmış olur [63]. Birkaç günde bir dökülerek gözyaşı ile gözü terkederler.

Bowman Tabakası

Epitel tabakasının altında yer alır, yaklaşık 12 µkalınlığında olup kollajen liflerden (en çok tip I ve V) ve proteoglikanlardan oluşan aselüler bir tabakadır. Epitel ile stroma arasında bariyer görevi görür. Gerçek bir membran özelliği göstermez. Yenilenme yeteneği yoktur ve bu nedenle kollajen lifler hasar gördüğünde skar oluşur [53].

Stroma

Kornea kalınlığının % 90'ını oluşturur, yaklaşık 500 µm kalınlığındadır[64]. % 78'i sudur. Esas bileşeni kollajen lifler olup proteoglikan içeren ekstraselüler matriks ve keratositlerden oluşur. Ana kollajeni tip I kollajendir. Bunun dışında tip V, VI, XII kollajende bulunmaktadır. Kollajen lifleri fibril adı verilen paralel demetler şeklinde düzenlenir ve bu fibriller stroma boyunca lameller (birbirlerini dik çaprazlayan) şeklinde uzanırlar. Morfolojik ve fizyolojik olarak ön ve arka lameller stromaya ayrılır. Ön stroma lamelleri kısa ve dar tabakalar arasındaki yoğun bantlarından oluşmuşken, arka stroma lamelleri ise uzun, geniş ve kalın tabakalar arası seyrek bağlantılardan meydana gelmiştir. Yaklaşık 200- 250 lamel bulunur. Düzenli yerleşmişlerdir. Bu yapı korneanın saydamlığında oldukça önemlidir[63].

Keratositler stromanın başlıca hücreleri olup sayıları yaklaşık 2.5 milyondur. Keratositler kollajen sentezini ve stromanın hücre dışı madde üretimini yapmaktadır. Stromal yaralanmada keratositler yaralanan bölgeye göç eder ve fibroblastlara dönüşüp bölgede kollajen üretimi yaparak skar oluştururlar.

Glikozaminoglikan olarak keratan sülfat ve dermatan sülfat çoğunlukta olmak üzere kondroidin sülfat ve heparan sülfat bulunmaktadır[65]. Glikozaminoglikanlar anyonik ortam oluşturarak su ve katyon bağlarlar. Stroma ödeminde, su miktarının artması fibriller arası boşluğun artmasına, dolayısıyla kornea kalınlığının artmasına neden olur[66].

Descemet Membranı

Endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Tip IV kollajen ve lamininden oluşur. Ön 3 µ kısmı doğumdan önce sentezlenir ve bantlı bir görünümü vardır. Doğumdan sonra üretilen kısmı amorf yapıda ve bantsızdır. Toplam kalınlığı yaklaşık 7 µ olup yaş ile birlikte 10 µ' u bulabilir[54]. Periferde scwalbe hattı olarak devam eder. Stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve rejenerasyon yeteneği vardır. Ancak descemet zarı endotel hücreleri yırtılmış alanı kapladıktan sonra yeniden oluşamaz. Descemet zarının fiziksel stres sonucu yırtılması; aköz hümörün içeri girmesine ve bunun sonucunda stromal ödeme yol açar[67].

Endotel Tabakası

Korneanın en iç tabakasıdır, descemet membranının üzerindedir ve aköz hümör ile temas halindedir. Arka taraftan bakıldığında bal peteği benzeri mozaik görünümlü

tek sıra olarak dizilmiş altıgen hücrelerden oluşur. Kaynağı nöral krest hücreleridir. Endotel hücrelerinin morfolojik özellikleri yaşlanma ile belirgin bir şekilde değişir. Bebeklerde hücreler büyük çekirdekli, küçük sitoplazmalı ve yuvarlak şekillidir. Kornea büyüdükçe; sitoplazma büyür ve hücreler altıgen bir şekil alır[68]. Bu hekzagonal patern geometrik ve termodinamik olarak yüzey gerilimini azaltan en stabil konfigürasyondur[69]. Altıgen hücre yüzdesi aynı zamanda %75'ten % 60'a düşer[70]. Doğumda 10 µm olan endotel kalınlığı erişkinde 5 µm olur , yaşlanmaylabirlikte yassılaşmaya devam ederek ve 4 µm olarak stabil kalır[54].

Endotel hücreleri yüksek metabolik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle yoğun mitokondri ve protein sentezi göstergesi olan çok sayıda endoplazmik retikulum ve golgi içerirler. Esas enerji kaynağı aköz hümörden alınan glikozdur[71]. Partiküller aköz humörden pinositoz yoluyla taşınır. Endotelyal strete descement membran ile endotel hücre arasında fibröz tabaka olan arka kollajen tabakayı oluştururlar[72].

Endotel hücrelerinin arka yüzünde ön kamaraya doğru uzanan , boyutları 0.5- 0.6 µm olan mikrovilluslar bulunur[73]. Bazı hücrelerde oligosilya bulunur. Aktin filamanlarından oluşan bir bant hücrelerin apikal yüzeyinde bulunur ve hücre şeklinin korunmasına ve migrasyona yardımcı olur. Hücrelerin apikal yüzeyinde sıkı bağlantılar (tight-junction) bulunur ve bu sıkı bağlantılarla ilişkili olan bir integral membran proteini olan okludini üretirler. Böylece bir bariyer oluşur. Bazalde ise Descemet membranına hemidesmozomlarla tutunurlar.

Endotel hücrelerinin lateral kısımlarında delikli bağlantılar (gap-junction) bulunur. Bu bağlantılar komşu hücreler arasında iletişimi sağlar.Endotel hücrelerinin dış tabakalarında sodyum-potasyum adenosin trifosfataz (NA- K ATPaz) pompaları yer alır.

Yenidoğanda kornea endotel hücre yoğunluğu 6000 hücre/mm² olup hücre yoğunluğu yaşlanmayla beraber azalır[74]. Endotel yoğunluğundaki ilk hızlı düşüş yaşamın birinci yılında olur ve korneanın büyümesi nedeniyle endotel hücrelerinin toplam sayısı sabit kalırken hücrelerde sadece hipertrofi görülür. Yirmili yaşların ortasına kadar azalmış bir hızla endotel hücre yoğunluğu azalmaya devam eder. 20-80 yaş arasında endotel hücre yoğunluğundaki azalma yıllık yaklaşık % 0.52 olarak bulunmuştur[73]. 15 yaşında ortalama 3400 hücre /mm² olan endotel yoğunluğu 85 yaşında ortalama 2400 hücre/mm² seviyelerine düşer[74].

Endotel tabakası hümör aközün stroma içine geçişine karşı bir bariyer oluşturur, ayrıca stromadaki mevcut birikmiş suyun dışarı pompalanmasını sağlar. Endotelbariyeribazı iyonlara ve küçük moleküllere karşı geçirgendir. Bu özelliği sayesinde damarlanması olmayan korneanın bazı tabakalarında aköz hümör yoluyla madde geçişi olur. Hücrelerin hegzagonal şekli sayesinde tek bir hücrenin çevresel alanı en aza indirilerek birim alanda hücre sayısı artırılmakta ve pompa yoğunluğu artırılarak endotel fonksiyonunda devamlılık sağlanmaktadır [68].

Korneanın toplam ağırlığının yaklaşık %75-80'i su olup korneanın saydamlığını sürdürebilmesi için suyun devamlı olarak stromadan endotel aracılığıyla dışarıya pompalanması gerekir. Stromadan net sıvı çıkışı göreceli olarak hipoosmotik olan stromadan hipertonic hümör aköze doğru olur. Bu hareket pasiftir yani herhangi bir enerji gerektirmez. Ancak osmotik gradient oluşması için iyon geçişi gereklidir ve bu da aktif transport ile olur[73]. Kornea endotelinde başlıca iyon geçişini sağlayan taşıma sistemleri membrana bağlı Na^+/K^+ ATPaz sistemleri ve hücre içi karbonik anhidraz sistemleridir. Bu enerji gerektiren transport için endotel aköz hümörden aldığı glikoz ve oksijeni kullanarak aerobik mekanizmalarla ATP üretir. Kornea endotel hücrelerindeki karbonik anhidraz enzimi tarafından salgılanan HCO_3^- , hücre dışımatrikse difüzyon ile geçer veya $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ iyon transportu ve iyon kanalları ile hümör aköze geçmektedir. Endotelin pompa fonksiyonu $\text{Na}^+ - \text{K}^+ + \text{ATP}$ az fonksiyonunun ouabain ile kısıtlanması, düşük sıcaklık seviyesi, bikarbonat eksikliği veya karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanımı ve mekanik veya kimyasal hasar nedeniyle bozulabilir[73].

Endotel hücrelerinin rejenerasyon yetenekleri yoktur, mitoz ile çoğalamazlar. Kornea hücre kültürlerinde mitoz bölünmeleri indüklenmiş ancak hücre döngüsünün G1 fazında kaldıkları gösterilmiştir[74]. Hücre hasarlarında endotel hücreleri bölünemediğinden büyüklüklerini ve şekillerini değiştirerek boşlukları doldururlar. Bu durumda hücreler altıgen şekillerini kaybeder ve hipertrofiye uğrarlar. Farklı şekillerdeki hücre görünümü pleomorfizm; farklı büyüklüklerde hücrelerin varlığı ise polimegatizm olarak adlandırılmaktadır. Yaralanma durumunda tamir için komşu endotel hücrelerinden hasarlı bölgelere migrasyon gerçekleşir. Bu hareketlerini sitoplazma içindeki f-aktin molekülü sağlar[74]. Göç eden hücreler daha yassı şekil alır. Endotel hücreleri arasındaki boşluklar ve buna bağlı geçirgenlik artar. Hasarlı bölgeye göç eden hücrelerin diğer hücrelerle teması sonucu migrasyon durur ve bu duruma temas inhibisyonu denmektedir. Yaralanmadan 4-10 gün sonra endotel hücreleri yeniden

yapılanma geçirirler ve uzamış olan hücreler tekrar eski boyutuna dönmeye başlar[73].Yeniden yapılanma ile birlikte hekzagonal hücrelerde artış, polimegatizmde azalma olur

Endotel hasarında hücrelerin bariyer ve pompa işlevleri geçici olarak etkilenir. Bu işlevler 14 gün içinde düzelmeye başlar[53]. Kalan endotel hücreleri yeni pompalar oluşturarak eksilen pompa fonksiyonlarını kompanse etmeye çalışırlar. Böylelikle kornea saydamlığı korunabilir.Fakat hücre sayısı yaklaşık 500 hücre/mm² altına düştüğünde pompa yetmezliği gelişir ve korneal ödem oluşur[63, 73].

Descemet ile stroma arasında yer alan, pre-Descemet bir posterior stroma olarak tarif edilen Dua tabakası yeni tanımlanmıştır. Düzgün sınırlı ve stroma gibi temel olarak tip 1 kollajenden oluşan 10,15 ± 3,6 µm kalınlığında bir tabakadır . Stromadan farklı olarak keratosit içermez[59].

2.3. Speküler Mikroskopi

Speküler mikroskopi kornea endotelinin görüntülenerek değerlendirilmesini sağlayan noninvaziv bir tanı cihazıdır. Korneal endotelin ilk görüntülenmesi 1918’de Vogt tarafından speküler aydınlatma prensibi ile yarıklı lamba kullanılarak yapılmıştır. Klinik speküler mikroskoplar, ilk defa 1968’de Maurice tarafından laboratuvar mikroskopundan geliştirilmiştir[75]. Daha sonra Laing ve ark. sonrasında Bourne ve Kaufman’ın speküler mikroskopları geliştirerek modifiye etmesiyle günümüzde kullanılan önemli kornea endoteli görüntüleme yöntemlerinden biri haline gelmiştir[76].

Korneaya düşen ışık ya tekrar yansır, ya saçılım gösterir ya da absorbe olur. . Klinik speküler mikroskopide en önemli nokta ışının gelme açısının yansıma açısına eşit olduğu durum yani ayna benzeri ışıktır. Speküler kelimesi ‘ ayna gibi, yansıtıcı’ anlamına gelmektedir. Speküler mikroskop, korneaya gönderilen ışığın korneal endotel tabakası ile aköz hümör arasındaki optik yüzeyden yansımasının görüntülenmesi prensibine dayanarak çalışır[76]. Endotel hücrelerinin refraktif indeksi aköz hümöre göre daha büyük olduğu için ışınların % 0.022’si geri yansır, böylece korneal endotel görüntülenebilir[76].Endotel hücrelerine düşerek yansıyan ışık daha aydınlık görüntü oluşturur. Hücreler arası sınırlara düşen ışığın geri yansımamasından dolayı karanlık görünmektedir. Stromal ve epitelyal ödemin varlığı durumunda bu tabakalardan yansıyan ışınlar saçılım yaparak görüntülerin iç içe geçmelerine ve kontrastın azalmasına neden olur ve böylelikle oluşan görüntü net değildir[77].

Speküler mikroskop cihazının kontakt ve non-kontakt olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Kontakt tipte ölçüm öncesi topikal anestezi yapılır ve ölçüme bağlı epitel düzensizlikleri oluşabilir. Non-kontakt tip ise hastalar tarafından daha iyi tolere edilmektedir.

Speküler mikroskopla kalitatif, kantitatif ve morfometrik analiz yapmak mümkündür[78]

1. Kalitatif analiz: Genç bireylerde normal speküler mikroskopik incelemede yaklaşık aynı büyüklükte, sınırları belirgin altıgen hücrelerden oluşan balpeteği görünümlü mozaik bir düzen vardır. Yaş ilerledikçe hücreler büyür ve çok şekilli hücreler oluşur.
2. Morfometrik analiz: Birçok çalışmada endotel hücre bütünlüğü ve fonksiyonunu değerlendirmede daha etkili olduğu görülmüştür. Hücre yoğunluğu ölçümleri ile anlaşılamayan hücre kaybının, hücre şekil ve boyut varyasyon ölçümleri birlikte değerlendirilerek daha hassas bir analiz sunmaktadır.
3. Kantitatif analiz: Hücre yoğunluğu, hücrelerin şekil ve boyut dağılımlarının yüzdesi, hacimleri gibi sayısal değerleri elde edilir. Manuel, yarı otomatik ve otomatik olmak üzere 3 yöntem ile yapılabilmektedir

Kantitatif analiz, sabit çerçeve analizi , değişken çerçeve analizi , merkez yöntem kullanılarak yapılabilir[77, 78].

Speküler mikroskopide elde edilen kantitatif veriler[77]:

1. Sayılan hücre (N): Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücre sayısı.
2. Toplam alan: Kullanılan çerçevenin içinde kalan toplam alan (μm^2).
3. En büyük hücrenin alanı (MAX): Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücrelerden en büyüğünün alanı (μm^2).
4. En küçük hücrenin alanı (MIN): Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücrelerden en küçüğünün alanı (μm^2).
5. Ortalama hücre alanı (AVE): İncelenen alanın o alandaki hücre sayısına bölünmesi ile elde edilir. Normalde erişkindeki değeri $150\text{--}350 \mu\text{m}^2$ dir.
6. Standart sapma (SD): Hücre alanı ortalamasının standart sapmasıdır(μm^2).

7. Hücre yoğunluğu (CD): 1 mm² ye düşen hücre sayısıdır. Normal değeri erişkinde ortalama 2400 hücre/ mm² 'dir.
8. Hekzagonalite (HEX): Hekzagonal hücrelerin diğer farklı geometrik şekilli hücrelere oranıdır. İdeali bu oranın %100 olmasıdır. Sağlıklı endotel katmanında bu oran % 60-70 aralığındadır. Pleomorfizm endotel hücre şekillerinin hekzagonaliteden farklı olduğunun göstergesidir.
9. Varyasyon (değişkenlik) katsayısı (CV): Bir endotel bölgesindeki hücre alanlarının standart sapmasının (SD), ortalama hücre alanına (AVE) olan oranıdır. Hücre alanları arasındaki değişkenliği gösteren, farklı boyutlardaki hücre varlığı anlamına gelen polimegatizmi temsil eder. Normal değeri 0.30 (%30) altında olmalıdır. Yüksek olması polimegatizmi gösterir.

Endotel hücre yoğunluğu tek başına endotel tabakası fonksiyonu hakkında bilgi vermez. Stres altındaki endotelde polimegatizm ve pleomorfizm varlığı hücre yoğunluğu ölçümüne göre daha sensitiftir. CV artıp HEX azaldıkça endotel hücrelerinin komşu hücrelerle termodinamik etkileşimleri azalmakta, endotel bariyer ve pompa aktiviteleri bozulmaktadır[76].

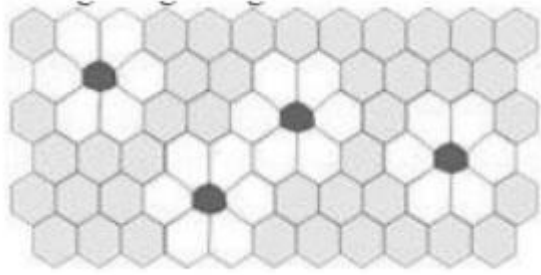
Normal Endotel Hücre Yoğunluğu (ECD)



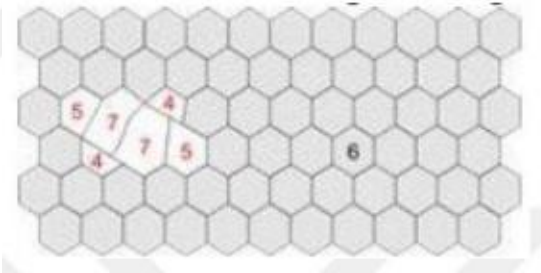
Şekil 2.2. Normal endotel hücre yoğunluğu[79]



Şekil 2.3. Azalmış endotel hücre yoğunluğu[79]



Şekil 2.4. Polimegatizm(farklı hücre hacimlerinin olması)[79]

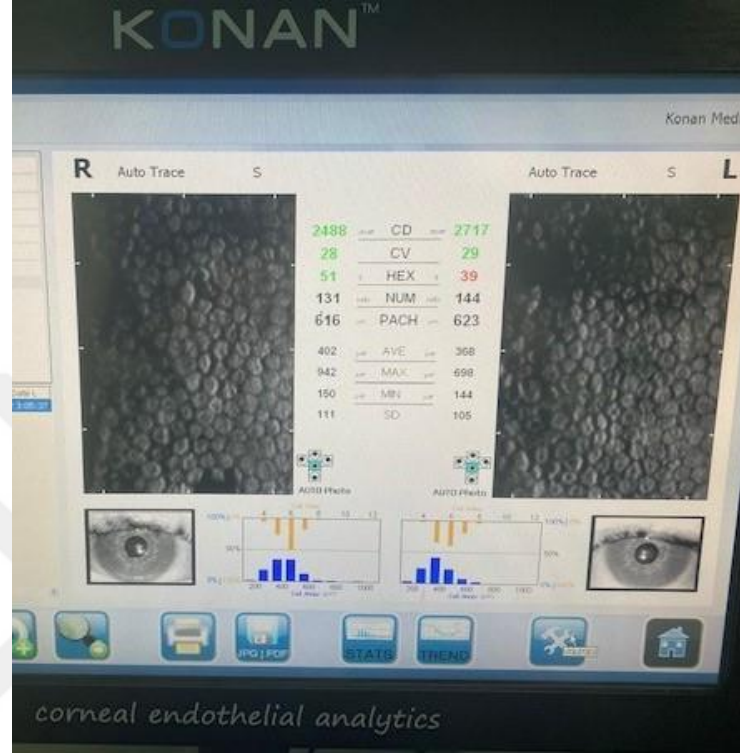


Şekil 2.5. Pleomorfizm(farklı şekillerde hücrelerin varlığı)[79]



Şekil 2.6. Polimegatizm ve pleomorfizmi artmış endotel tabakası[79]

10. Pakimetri: Kornea kalınlığı ölçümüdür. Speküler mikroskopi ile yapılan kornea kalınlık ölçümü göz yaşı film tabakasının arka yüzü ile Descemet membranının arka yüzü arasındaki mesafeyi ölçtüğünden 20–30 μm daha ince bulunmaktadır[80].



Şekil 2.7. Speküler mikroskopi verileri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2021 – Eylül 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran Alzheimer Hastalığı tanısı almış 50 hastanın 100 gözü ile 50 sağlıklı gönüllünün 100 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubuna dahil edilen gönüllülere Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından eğitim durumlarına göre belirlenmiş MMSE testi yapıldı. Hastalar MMSE skorlarına göre evrelere ayrıldı. MMSE skorları 20-24 arası olan hastalar erken evre, 10-19 arası olanlar orta evre, 0-9 arası olanlar ileri evre demans olarak kabul edildi. İleri evre demans grubu çalışmaya dahil edilmedi. 21.10.2021 tarih ve 2021/190 protokol numaralı kararla Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışma boyunca Helsinki deklarasyonuna bağlı kalmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 65 yaş ve üzeri Alzheimer hastalığı tanısı almış olanlar
2. 65 yaş ve üzeri kontrol grubuna uyan, AH tanısı ve kognitif bozukluğu olmayan sağlıklı gönüllüler

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Korneayapısını bozacak patoloji varlığı
2. Diyabetes Mellitus tanısı
3. Oküler travma öyküsü
4. Glokom tanısı
5. Üveit varlığı
6. Kontakt lens kullanım öyküsü olanlar
7. AH dışı demans tanısı olanlar
8. Ağır kognitif bozukluk nedeniyle kooperasyon kurulamayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların görme keskinlikleri, göz içi basınçları (GİB), biyomikroskopik muayeneleri, pupil dilatasyonu sonrası +90D non-kontakt lens kullanılarak yapılan fundus muayeneleri ile görüntüleme yöntemlerini içeren tam göz

muayeneleri yapılmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Göz içi basınçları Goldman aplanasyon tonometri ile ölçülmüştür.

Tüm olgulara non-kontakt speküler mikroskopi (Konan CellChek XL, Konan Medikal, ABD) ile ölçüm yapılarak korneal endotel değerlendirilmiştir. Ölçümler tek bir klinisyen tarafından otomatik mod kullanılarak yapılmıştır. Cihazın karşısına oturan hastanın çenesi ve alını uygun şekilde yerleştirilerek ve açık kalmaya bağlı gözyaşı tabakasının bozulmaması gözetilerek, korneanın merkezine ait net görüntüler elde edilmeye çalışılmıştır. Alınan mikrofotografılar yalnızca korneal görüntü net ve tüm parametreler elde edilmiş ise çalışmaya dahil edilmiştir. Şüpheli sonuçların elde edildiği gözlerde ölçüm tekrarlanmıştır. Speküler mikroskobik inceleme ile CD (Cell Density), CV (Coefficient of Variation), HEX (Hegzagonalite) ve PACH (Pakimetri) değerleri kaydedilmiştir. Her iki grupta kaydedilen parametreler karşılaştırılmıştır. Grup içinde parametrelerin birbiriyle korelasyon analizi yapılmıştır.

Güç Analizi/Örneklem Büyüklüğü

Yapılan çalışma kapsamında G*Power3.1 programı kullanılarak Alzheimer hastalarında endotel sayım parametrelerinin kornea tabakası üzerine etkisi olup olmadığının incelenmesinde Alzheimer hastalığının varlığı/yokluğu sonuç değişkeni olduğunda, I. Tip hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8, etki büyüklüğü 0.6 (orta etki), gruplara dağıtım oranı 1 ve alternatif hipotez (H1) iki yönlü iken bağımsız iki örneklem t testi uygulandığında her bir grupta en az 45 göz olmak üzere toplamda minimum 90 göz alınması gerektiği teorik güç analizi ile hesaplanmıştır [81]. Bu araştırmanın gücünü artırabilmek için toplam 100 bireye ilişkin 200 göz değerlendirilmiştir.

Biyoistatistiksel Veri Analizleri

Nitel veriler sayı ve yüzde ile özetlendi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca ve çeyrekler arası genişlik (ÇAG) ile özetlenirken normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma ile özetlendi. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, Bağımsız örneklem t testi, Yates'in düzeltmeli ki-kare testi, Wilcoxon testi ve Bağımlı örneklem t testi uygun olan yerlerde kullanıldı. Bütün $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel farklılıkların raporlanmasında American

Psychological Association (APA) 6.0 stili kullanıldı (2). Tüm analizler IBM SPSS Statistics 28.0 for Windows (New York; ABD) kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Mevcut çalışmada Alzheimer olan hastaların ve sağlıklı grubun katıldığı analizlerde her bir grupta 100 göz olmak üzere toplam 200 göz değerlendirildi. Araştırmaya katılanların yaş ortancası 73 yıl (ÇAG=9) olarak hesaplandı. Tablo 1’de gruplara göre yaşın ve cinsiyetin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Alzheimer olan hastaların ise yaş ortancası 76 yıl (ÇAG=11) iken sağlıklı grubun yaş ortancası 72yıl (ÇAG=8) idi. Ayrıca çalışmada 52(%52) kadın ve 48(%48) erkek yer almaktaydı. Kadınların 29’u (%55.8) Alzheimer hastası ve 23’ü (%44.2) sağlıklı iken, erkeklerin ise 21’i (%43.8) Alzheimer hastası ve 27’si (%56.2) sağlıklı idi.

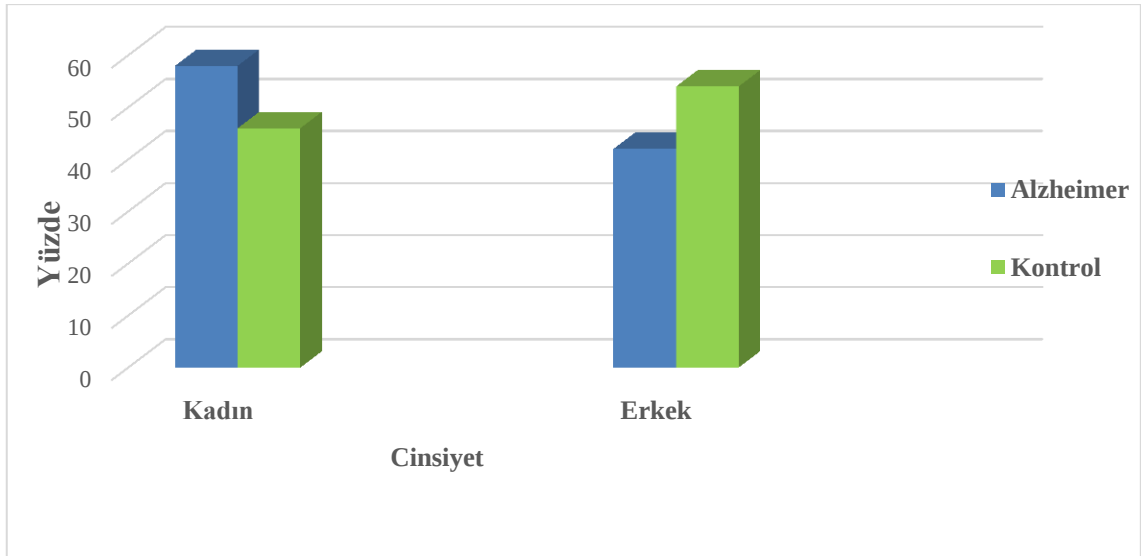
Çalışmada yer alan katılımcıların gruplar açısından yaşa ve cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Araştırma bulgularına göre; yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0.05$). Ancak cinsiyet kategorileri ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 4.1. Gruplar açısından yaşa ve cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Grup***		p değeri
	Alzheimer	Kontrol	
Yaş Ortanca (ÇAG)	76 ^a (11)	72 ^b (8)	0.005*
Cinsiyet	Kadın n(%)	29 ^a (58.00)	0.317**
	Erkek n(%)	21 ^a (42.00)	

*Mann Whitney U testi, **: Yates’in düzeltilmeli ki-kare testi, ***: Her bir satırda aynı harfi içermeyen grup kategorilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Şekil 4.1’de gruplar açısından cinsiyet dağılım grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Gruplar açısından cinsiyet dağılım grafiği

Tablo 4.2’de çalışmada yer alan endotel sayım değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler gösterilmektedir. Araştırma bulgularına göre; endotel sayım değişkenlerinden CD ortalaması 2618 ± 245 , HEX ortalaması 43 ± 7 ve PACH ortalaması 551 ± 41 dir. Ayrıca CV ortancası 34 tür ($\text{ÇAG}=7$).

Tablo 4.2. Endotel sayım değişkenlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişken	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (ÇAG)
CD	2618 ± 245	2618(350)
CV	35 ± 7	34(7)
HEX	43 ± 7	43(10)
PACH	551 ± 41	546(47)

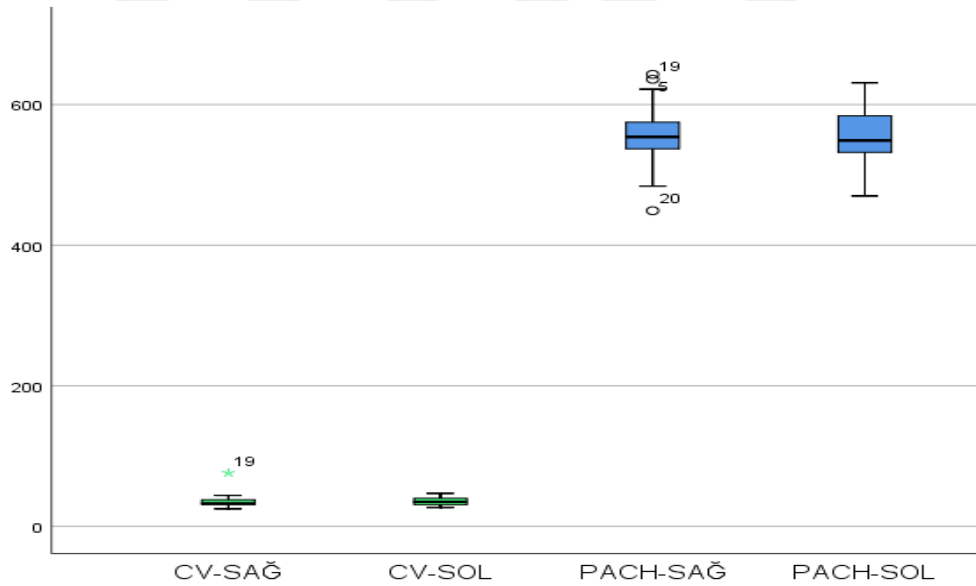
Tablo 4.3’de çalışmada yer alan endotel sayım değişkenlerinin sağ göze ve sol göze ilişkin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma bulguları yer almaktadır. Araştırma bulgularına göre; endotel sayım değişkenlerinden CD-SAĞ ortalaması 2600.95 ± 249.56 , CD-SOL ortalaması 2635.29 ± 240.49 , HEX-SAĞ ortalaması 42.76 ± 7.84 , HEX-SOL ortalaması 43.17 ± 6.4 ’dir. Ek olarak CV-SAĞ ortancası 34 ($\text{ÇAG}=6$), CV-SOL ortancası 34 ($\text{ÇAG}=7$), PACH-SAĞ ortancası 549 ($\text{ÇAG}=41$), PACH-SOL ortancası 544($\text{ÇAG}=47$)’dür. Endotel sayım değişkenlerinin sağ ve sol arasındaki artış veya azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Endotel sayım değişkenlerinin sağ ve sol göz için ilişkin tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler***	Ortalama±SD	Ortanca (ÇAG)	<i>p değeri</i>
CD-SAĞ	2600.95 ^a ±249.56	2604(347)	0.098*
CD -SOL	2635.29 ^a ±240.49	2646(344)	
CV-SAĞ	35.53±7.52	34 ^a (6)	0.352**
CV-SOL	34.71±5.81	34 ^a (7)	
HEX-SAĞ	42.76 ^a ±7.84	43(11)	0.757*
HEX-SOL	43.17 ^a ±6.4	43(9)	
PACH-SAĞ	550.72±38.59	549 ^a (41)	0.419**
PACH-SOL	551.02±43.6	544 ^a (47)	

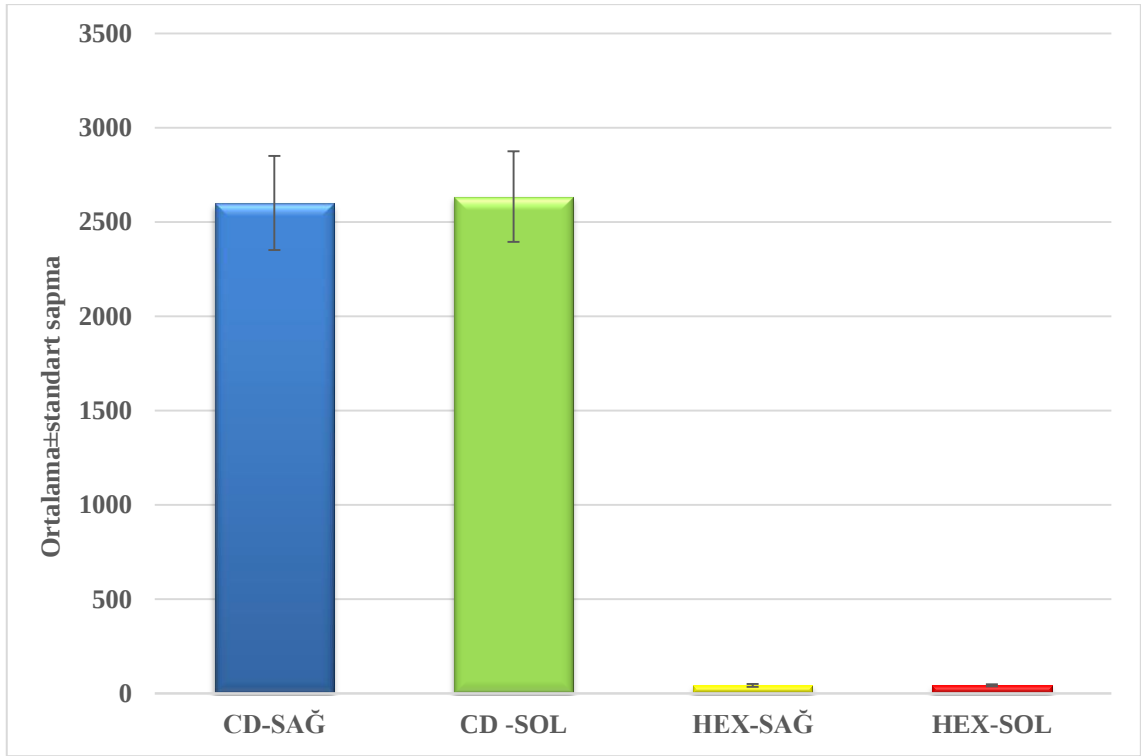
*:Bağımlı örneklem t testi, **:Wilcoxon testi,***: Her bir satırda aynı harfi içermeyen grup kategorilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$).

Şekil 4.2’de CV-SAĞ, CV-SOL, PACH-SAĞ, PACH-SOL değişkenlerinin kutu-çizgi grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4.2. CV-SAĞ/SOL ve PACH-SAĞ/SOL değişkenlerinin kutu-çizgi grafiği

Şekil 4.3’de CD-SAĞ, CD-SOL, HEX-SAĞ ve HEX-SOL değişkenlerinin ortalama±standart sapma grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4.3. CD-SAĞ/SOL, HEX-SAĞ/SOL değişkenlerinin ortalama±standart sapma grafiği

Tablo 4.4’de endotel sayım değişkenlerinin sağ göze ve sol göze ilişkin grup bazında tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma bulguları yer almaktadır. Araştırma bulgularına göre; endotel sayım değişkenlerinden Alzheimer grubunda CD-SAĞ ortalaması 2578.08 ± 250 , CD-SOL ortalaması 2648.73 ± 216.05 , kontrol grubunda ise CD-SAĞ ortalaması 2622.9 ± 249.67 , CD-SOL ortalaması 2622.12 ± 263.8 ; Alzheimer grubunda HEX-SAĞ ortalaması 41.06 ± 8.03 , HEX-SOL ortalaması 41.02 ± 5.53 , kontrol grubunda ise HEX-SAĞ ortalaması 44.38 ± 7.37 ve HEX-SOL ortalaması 45.28 ± 6.54 dir. Ayrıca Alzheimer grubunda CV-SAĞ ortancası 35 (ÇAG=7.5), CV-SOL ortancası 35 (ÇAG=8), kontrol grubunda ise CV-SAĞ ortancası 34 (ÇAG= 5), CV-SOL ortancası 33 (ÇAG=7), Alzheimer grubunda PACH-SAĞ ortancası 547.5 (ÇAG=42), PACH-SOL ortancası 541(59), kontrol grubunda ise PACH-SAĞ ortancası 549 (ÇAG=44), PACH-SOL ortancası 548.5 (ÇAG=42)dir. Endotel sayım değişkenlerinden CD-SAĞ ile CD-SOL arasındaki artışın Alzheimer grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Ancak diğer endotel sayım değişkenlerindeki sağ ve sol arasındaki artış veya azalış hem Alzheimer grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 4.4. Endotel sayım değişkenlerinin sağ ve sol göz için grup bazında tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler	Grup ***					<i>p değeri</i>
	Alzheimer		<i>p değeri</i>	Kontrol		
	Ortalama±SD	Ortanca (ÇAG)		Ortalama±SD	Ortanca (ÇAG)	
CD-SAĞ	2578.08 ^a ±250	2597(345.5)	0.014*	2622.9 ^a ±249.67	2642.5(325)	0.976*
CD -SOL	2648.73 ^b ±216.05	2681(312)		2622.12 ^a ±263.8	2607.5(370)	
CV-SAĞ	36.29±7.81	35 ^a (7.5)	0.976**	34.8±7.23	34 ^a (5)	0.185**
CV-SOL	36.1±6.95	35 ^a (8)		33.34±4.05	33 ^a (7)	
HEX-SAĞ	41.06 ^a ±8.03	40.5(12)	0.673*	44.38 ^a ±7.37	45(11)	0.332*
HEX-SOL	41.02 ^a ±5.53	41(7)		45.28 ^a ±6.54	45.5(8)	
PACH-SAĞ	552.19±39.57	547.5 ^a (42)	0.577**	549.32±37.98	549 ^a (44)	0.564**
PACH-SOL	550.08±45.16	541 ^a (59)		551.94±42.46	548.5 ^a (42)	

*:Bağımlı örneklem t testi, **:Wilcoxon testi,***: Her bir satırda aynı harfi içermeyen grup kategorilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$).

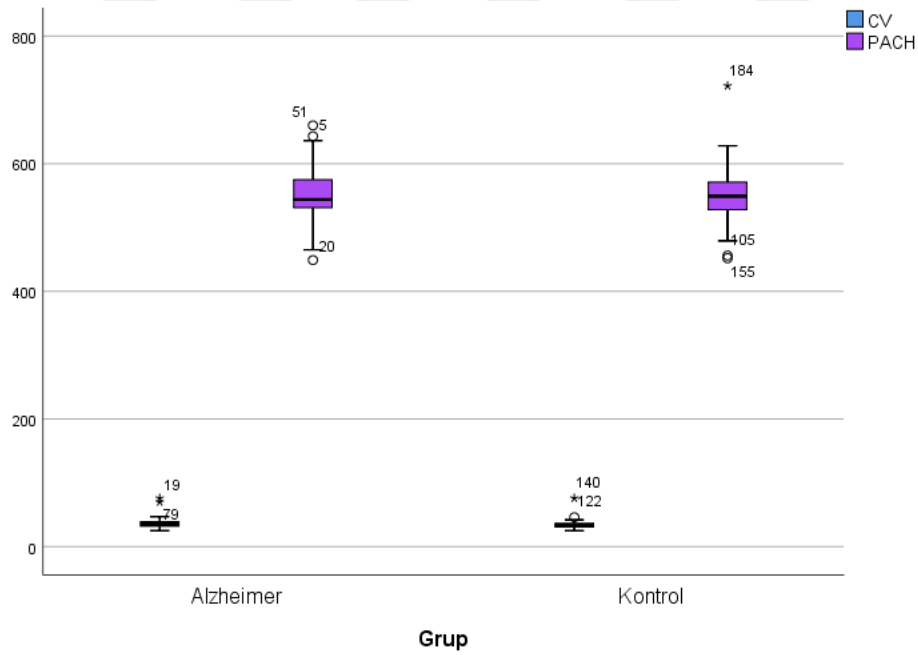
Tablo 4.5’de endotel sayım değişkenlerinin her bir parametresinde sağ göz ve sol göz birleştirilmiştir. Böylece Alzheimer grubunda ve kontrol grubunda 100 göz elde edilerek endotel sayım değişkenlerinin her bir parametresinin bu gruplar bazında tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma bulguları verilmiştir. Araştırma bulgularına göre; endotel sayım değişkenlerinden Alzheimer grubunda CD ortalaması 2613.77±234.94, kontrol grubunda ise CD ortalaması 2622.51±255.53; Alzheimer grubunda HEX ortalaması 41.04±6.84, kontrol grubunda ise HEX ortalaması 44.82±6.98’dir. Ayrıca Alzheimer grubunda CV ortancası 35 (ÇAG= 7), kontrol grubunda ise CV ortancası 33 (ÇAG=6), Alzheimer grubunda PACH ortancası 544 (ÇAG=44), kontrol grubunda ise PACH ortancası 549 (ÇAG=43) dir. Endotel sayım değişkenlerinden CV ve HEX parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ancak diğer endotel sayım parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). CV değeri Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$). HEX değeri ise kontrol grubunda Alzheimer grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$).

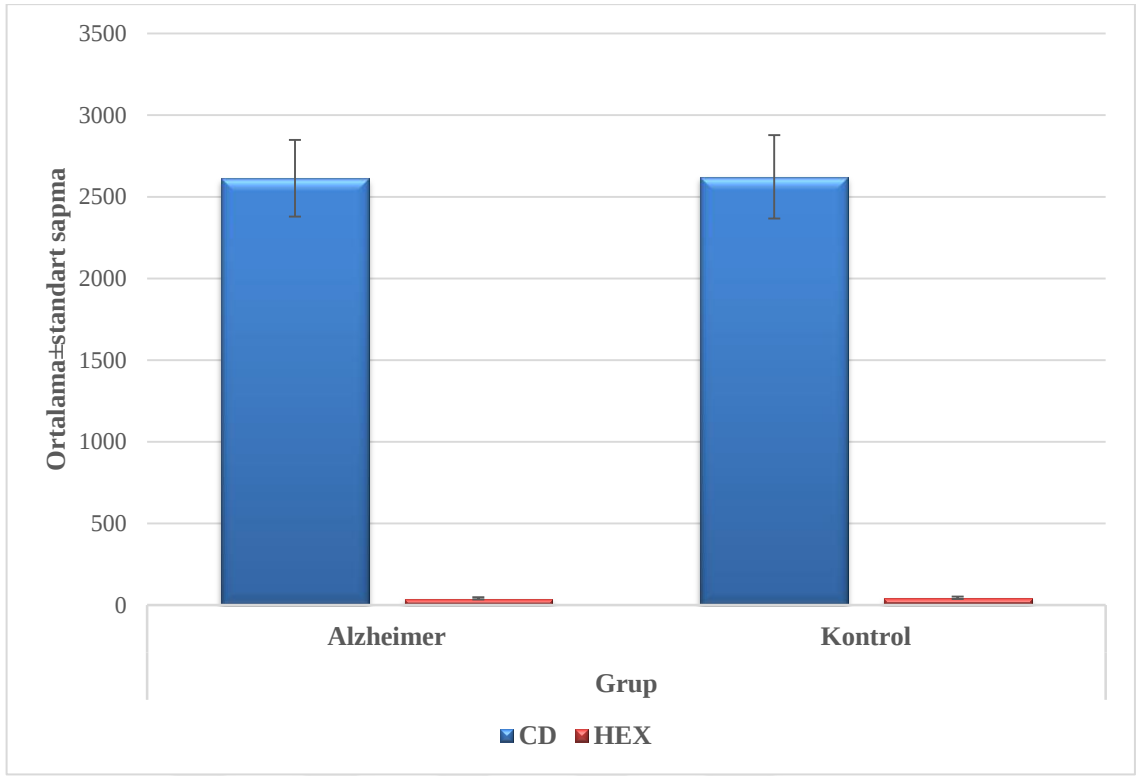
Tablo 4.5. Endotel sayımındaki değişkenlere ilişkin grup karşılaştırma bulguları

Değişkenler	Grup***				p değeri
	Alzheimer		Kontrol		
	Ortalama±SD	Ortanca (ÇAG)	Ortalama±SD	Ortanca (ÇAG)	
CD	2613.77 ^a ±234.94	2618(342)	2622.51 ^a ±255.53	2614.5(358)	0.803 ^{**}
CV	36.2±7.35	35 ^a (7)	34.07±5.88	33 ^b (6)	0.018[*]
HEX	41.04 ^a ±6.84	41(10)	44.82 ^a ±6.98	45(9)	<0.001^{**}
PACH	551.12±42.28	544 ^a (44)	550.63±40.1	549 ^b (43)	0.973 [*]

*:Mann Whitney U testi, **: Bağımsız örneklem t testi, ***: Her bir satırda aynı harfi içermeyen grup kategorilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır,

Şekil 4.4’de CV ve PACH değişkenlerinin grup bazında kutu-çizgi grafiği gösterilmiştir.

**Şekil 4.4.** CV ve PACH değişkenlerinin grup bazında kutu-çizgi grafiği



Şekil 4.5. CD ve HEX değişkenlerinin grup bazında ortalama±standart sapma grafiği

5. TARTIŞMA

Göz ve beynin ortak embriyolojik kökene sahip olmaları, benzer patofizyolojik olaylardan etkilenmeleri, optik sinirin beynin bir uzantısı olduğu bilgisi dahilinde nörodejeneratif hastalıkların araştırılmasında araştırmacılar göze yönelmiştir. Nöro-elektrofizyolojik testler ve optik görüntülemelerdeki teknolojik ilerlemeler, nörodejeneratif hastalıkların gözdeki etkilerini daha iyi değerlendirmeyi sağlamıştır. AH nörodejeneratif bir hastalık olup en sık görülen demans sebebidir. Önemli bir toplumsal sorun haline gelen bu hastalığın erken tanı ve tedavisi için göz üzerinde de araştırmalar yapılmakta, oküler biyobelirteç aramaları devam etmektedir. Biz çalışmamızda Alzheimer hastalarında korneal endotel tabakasını speküler mikroskopi yöntemiyle inceledik. Morfolojik değişikliklerin saptanması amacıyla endotel hücresi yoğunluğu, CV, altıgen hücre yüzdesi (HEX), santral kornea kalınlığı parametrelerinde değişim olup olmadığını değerlendirdik. Çalışmamız literatürde Alzheimer hastalarında endotel tabakasının speküler mikroskopi yöntemiyle değerlendirildiği ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Kornea endoteli kornea arka yüzeyinde bulunur ve nöral krestten köken alan tek katlı hegzagonal hücrelerden oluşan bir tabakadır[73]. Kornea saydamlığı, kornea endotelinin bariyer fonksiyonu ve aktif sıvı pompası işlevi ile korunur[73]. Endotel tabakası hasar sonrası yenilenemez; sağlam hücrelerin genişlemesi ve migrasyonu ile fonksiyonunu devam ettirmeye çalışır[73].Yenidoğanda kornea endotel hücre yoğunluğu 6000 hücre/mm² olup hücre yoğunluğu yaşlanmayla beraber azalır[74]. 20-80 yaş arasında endotel hücre yoğunluğundaki azalma yıllık yaklaşık % 0.52 olarak bulunmuştur[73]. Endotel hücrelerinin sayısının yanı sıra hücrelerin şeklinde ve büyüklüğünde değişiklik de önemlidir. Polimegatizm ve pleomorfizm oranlarının yüksek olması kötü endotel fonksiyonunu gösterir ve böyle korneaların travmalara dayanıksız olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kornea endotel fonksiyonunun belirlenmesinde hücre sayısı ve hücre şekilleri çok önemlidir[66, 80]. Çalışmamızda polimegatizm ve pleomorfizmin Alzheimer grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu sonucuna ulaştık.

Snellingen ve ark. 1.235 katarakt hastasını preoperatif speküler mikroskopi ile incelemiştir. Güney Asya'nın üç ayrı etnik bölgesinden güney Hindistan, Bangladeş

ve güney batı Nepal'den hastaları dahil ettikleri çalışmalarında CD, CV ve HEX açısından etnik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulmuşlardır. Cinsiyetler arasında kadınlarda erkeklere göre % 2,9 daha fazla hücre yoğunluğu ve % 7,8 daha yüksek HEX oranı bulmuşlardır[82]. Matsuda ve ark. Amerikan ırkındaki 73 kişiyi Japon ırkı ile karşılaştırmış oldukları çalışmalarında, pleomorfizm ve polymegatizmin benzer olduğunu bulmuşlardır. Ama Japonlarda endotel hücre sayısının daha fazla olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu durumun Japon popülasyonunda bulunan afakik büllöz keratopatinin daha az görülmesi ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır[83].

Makirie ve ark. endotel hücre sayısı ve morfolojisine genetik faktörlerin etkilerini araştırmışlardır. Mono ve dizigot ikizlerde yaptıkları çalışmalarında monozigot ikizlerde korelasyon katsayıları ikiz çiftlerde yüksek bulunmuş, benzer yaştaki genetik olarak ilişkisiz bireylerde ve dizigot ikizlerde çalışma değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir[84].

Colosi ve ark çalışmalarında 25-35 yaş arası tip 1 DM'li 40-60 yaş arası tip 2 DM'li hastalar ile aynı yaş aralığındaki sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. Hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalarda endotel hücre yoğunluğu (CD) değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Özellikle tip 1 DM'li hastalarda CD'deki azalma daha belirgin bulunmuştur. Tip 1 DM'li hastalarda polimegatizmdeki değişim daha belirgin olmakla birlikte hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalarda, polimegatizmde anlamlı artış tespit etmişlerdir[85].

İntraoküler cerrahi endotel fonksiyonunu etkiler. Katarakt cerrahisi ile endotelin travmatik strese uğradığı, bunun sonucu olarak endotel hücre yoğunluğunun azaldığı ve hücrelerde morfolojik değişimlerin görüldüğü bilinmektedir. Fakoemülsifikasyon cerrahisi sırasında endotel hasarından; termal hasar, cerrahi aletlerin veya İOL(intraoküler lens) manipülasyonu sırasında oluşan mekanik travma, mikro hava kabarcıkları, hidroksil radikalleri, irigasyon solüsyonu gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır[86-91]. Vitreoretinal cerrahide göz içinde kullanılan tamponad maddelerin endotele etki ettiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda göz içi tamponad olarak kullanılan silikon yağının kornea endotel yoğunluğunda azalma, polimegatizm ve pleomorfizmde artışa neden olduğu gösterilmiştir[92].

Ohguro ve ark. kronik böbrek yetmezliğinin korneal endotel tabakasına etkisini değerlendirmek için 20 hemodiyaliz alan kronik böbrek yetmezliği hastası ve 20 yaş uyumlu kontrol grubunda speküler mikroskopi yöntemiyle endotel tabakasını değerlendirmişlerdir[93]. CD' nin iki grup arasında anlamlı farklı olmadığını ancak, hasta grubunda polimegatizm ve pleomorfizmin arttığı sonucuna ulaşmışlardır. Bu sonucun aköz hümeördeki bazı maddelerin miktarındaki değişim ile endotelin beslenmesindeki bozulma sonucu olduğunu düşünmüşlerdir[93].

Künt göz travmaları korneal endotel tabakasını etkilemektedir. Travmanın yanı sıra artmış GİB, açk kapanması, hifema, göz içi inflamasyonun da endotel kaybında etkili olan diğer etkenler olduğu bildirilmiştir. Travmatik posterior anüler keratopati, küçük bir cismin korneal epitele çarpması sonucu endotelin etkilenmesi ile oluşur ve halka şeklinde opasiteler olarak görülür. Bu halka, endotel hücrelerinin yaralanması ile bozulmaları, şişmeleri ve organizasyonlarını kaybetmeleri sonucu oluşmaktadır[94-96].

Kontakt lens kullanımı endotel tabakasında değişiklikler yapabilmektedir. Kontakt lens takılmasını takiben endotelde bleb formasyonunun görüldüğü, lens çıkarıldığında kaybolduğı görülmüştür[97]. Kontakt lens kullanımı nedeniyle oluşan hipoksi, hiperkapni ve stromal asidoz sonucunda pleomorfizm ve polimegatizmde artış olduğu bildirilmiştir[97].

Korneal distrofilerde endotel bozuklukları görülebilmektedir. Fuchs endotelyal distrofisinde endotel hücre kaybı, mozaik paternde bozulma, kornea guttata adı verilen Descement membranı seviyesinde extraselüler matriks birikimi görülür[98]. Korneal guttata santralden başlar ve periferde doğru ilerleme gösterir. Zamanla endotelin bariyer ve pompa fonksiyonu etkilendiğı için stromal ödem ve görme kaybı gelişir[98]. Posterior polimorfoz distrofi, kornea endotel hücrelerinin epitel özelliklerine sahip hücrelerle yer değiştirmesi sonucu oluşan bir bozukluktur[99]. Descement membranı çok katlıdır ve düzensiz şekilde yer yer fokal nodüler çıkıntıları mevcuttur ancak bu çıkıntılar kornea guttatadan farklıdır[99].

Korneada koni deformitesi ve stromal incelme ile karakterize ektatik bir hastalık olan keratokonusun endotele etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada endotel hücre yoğunluğunda azalma, polimegatizm ve pleomorfizmde artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır[100]

Oküler inflamasyonun endoteli etkileyebileceği bilinmektedir. Brooks ve ark yaptığı çalışmalarda anterior üveitli hastaların speküler fotoğraflarında endotelyal şekil değişikliğini saptamışlardır[101, 102]. Alfawaz ve ark unilateral veya bilateral akut veya geçirilmiş ön üveitin mevcut olduğu (ön, orta, panüveit) üveit grubunu kontrol grubuyla ve üveit geçirmemiş diğer gözle karşılaştırma yapmışlardır[103]. Santral CD parametresi üveit grubunda diğer 2 gruba göre düşük bulunmuştur. 12 unilateral üveiti olan hastanın üveit geçirmemiş gözü karşılaştırılmıştır. Hem santral CD hem de HEX, üveitli gözlerde diğer göze göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur. CV ve SKK açısından gözler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır[103]. Güçlü ve ark. en az 6 ay süreyle inaktif olan 56 ön üveit hastasını, kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Max, Min, Avg ve CV değerlerini üveit grubunda anlamlı olarak artmış, CD ve HEX oranını ise üveit grubunda azalmış olarak bulmuşlardır. İki grup arasında SKK açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulmamışlardır[104].

Alzheimer hastalığının gözdeki birçok yapıyı etkilediği çalışmalarla desteklenmiştir. Alzheimer hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda gözyaşı tabakasının protein içeriğindeki değişimleri Kalló ve ark. karşılaştırmışlardır. Gözyaşı üretim hızını ve gözyaşı tabakası protein içeriğini kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulmuşlardır. Lizozim-C, lipokalin-1, lakritin , laktotransferrin anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Epitel hücreleri tarafından üretilen ve geniş bir antimikrobiyal etkisi bulunan dermcidin ise anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur[105]. Gijs ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Alzheimer hastaları, MCI tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda gözyaşı tabakasında total-tau ve A β 42 düzeylerini incelenmiştir. Hem t-tau hem A β 42 düzeyleri AH grubunda anlamlı yüksek bulunmuş ve hastalığın evresiyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir[106].

Kornea tabakası gözün ön bölümünde yer alması, kolay erişimi nedeniyle nörodejeneratif hastalıklarda araştırma konusu olmuştur. Kornea dokusu, asetilkolin konsantrasyonunun en yüksek olduğu dokulardan birisidir. Asetilkolin korneal epitelin devamlılığı ve gelişimi için anahtar rol oynar. Bu nedenle asetilkolinin azaldığı Alzheimer hastalığında korneal sinir lifleri ve epitelde değişimler olabilmektedir[107]. Ponirakis ve ark. yaptığı çalışmada 26 demans hastası, 30 MCI tanısı almış hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda korneal sinir lifi sayısı, sinir lifi uzunluğu ve yoğunluğunu karşılaştırmışlardır. Demans grubunda kontrol grubuna kıyasla korneal sinir lifi sayısı, uzunluğu ve yoğunluğunun önemli ölçüde azalmış olduğu bulunmuştur. Demans

grubunda MCI grubuna kıyasla korneal sinir lifi yoğunluğu ve uzunluğu anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur[9]. Örnek ve ark. yaptığı çalışmada Alzheimer hastalarının da olduğu nörodejeneratif hastalıklarda korneal hassasiyet ve gözyaşı fonksiyonunu değerlendirmişlerdir. Alzheimer grubundakontrol grubuna kıyasla korneal hassasiyetinve gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) önemli ölçüde azalmış olduğu gösterilmiştir[108].

Frederikse ve ark. yaptığı çalışmada AH ilişkili presenilinlerin korneal epitel tabakasında da üretildiğini ve nöronlardaki gibi proteolitik işlemlere uğradığını göstermiştir. Fare korneası epitel tabakasında presenilin mRNA üretimi olduğunu ve maymun korneasında da presenilin varlığını göstermişlerdir[109]. Yapılan bir başka çalışmada Alzheimer hastalığı olan transgenik farelerin korneal epitel tabakasında ,lenste ve retina ganliyon hücreleri ve retinal iç nükleer tabakada stoplazmik olarak yüksek düzeyde APP ve muhtemel A β ekspresyonu gösterilmiştir[110]. Bir başka çalışmada transgenik farelerde korneal epitel tabakasında A β birikimi gösterilmiş ve artmış apopitozis nedeniyle korneal epitelde dejenerasyon olduğu ileri sürülmüştür[111].

Pupil çapı ve ışığa pupil yanıtı iris sfinkter ve dilatatör kasları tarafından dengelenmektedir. Sfinkter pupilla kası, EdingerWestphal nukleusundan köken alan parasempatik sistem tarafından inerve olur ve kolinerjik reseptörler görev alır. İrisin dilatatör kası ise postgangliyonik sempatik sistem tarafından inerve olur ve noradrenalin reseptörleri görevlidir[112].AH'de, seçici nikotinik asetilkolin reseptör kaybının, hastalığın ciddiyeti ile yakından ilişkili semptomlardan sorumlu olduğu iyi bilinmektedir[113]. 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) karşı hipersensitiviteyi göstermiştir[114]. Yaş uyumlu kontrol gruplarına göre Alzheimer hastalarının pupillalarında %13 daha fazla büyüme gösterilmiştir[114]. Bu özelliğin AH tanısında potansiyel tanı aracı olabileceği, santral kolinerjik defekti göstermede basit noninvaziv bir test olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür[114]. Kolinerjik agonist olan pilokarpin'in dilüe formu ile yapılan çalışmada Alzheimer hastalarında artmış miyotik cevap gösterilmiştir[115]. Hem kolinerjik agonist hem antagonistlere verilen bu artmış yanıtların nedeni pupil kontrolünde görevli olan parasempatik yolun hipofonksiyonuna bağlı kompensatuar artmış kolinerjik reseptör hipersensitivesidir[115]. Daha sonra bazı çalışmalarda

tropikamid testinin Alzheimer hastaları ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı için tanı testi olarak kullanılamayacağı desteklenmiştir[116, 117]. Bir başka çalışma ise Alzheimer hastaları ve kontrol grubu arasında fark saptamasına rağmen kişinin kendisinde ve kişiler arası değişkenliğin fazla olması nedeniyle testin yeteri kadar güvenilir olmadığını bildirmiştir[118]. Scinto, ApoE geni $\epsilon 4$ allel varlığının tau hiperfosforilasyonu yoluyla dilüe tropikamide pupildilatasyon cevabını etkilediğini göstermiştir[119]. $\epsilon 4$ alleli olan ve kognitif bozukluğu olan grupta en yüksek pupil dilatasyon yanıtı(%25) gösterilmiştir[119]. Bir başka çalışmada Scinto hipersensitif pupilla cevabı olan preklinik Alzheimer hastası olan yaşlı bireylerde önemli kognitif bozukluk geliştirme riskinin 3 kat fazla olduğunu, Apo E allelik değişkenliğin bu riski 4 kata çıkardığını bildirmiştir[120].

Alzheimer hastalarında kolinerjik eksiklik nedeniyle pupilin flaş ışığa yanıtı da değişkenlik gösterebilir. Alzheimer hastalarında flaş ışığa pupil yanıtının kontrol grubuna göre maksimum miyozis latansı kısa ve amplitüdü düşük ölçülmüştür[121]. Aynı çalışmada antikolinesteraz olan donepezil tedavisi alan Alzheimer hastalarında flaş ışığa pupil yanıtının, tedavi almayan Alzheimer hastalarına göre kontrol grubuna daha yakın olduğu gösterilmiştir. Fakat maksimum miyozis latansı her 2 hasta grubunda benzer ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur[121]. Bu sonuçlar dinamik pupillometrenin AH'nın erken tanısında kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Alzheimer ilişkili proteinlerin varlığı aköz hümör ve vitreusta da incelenmiştir. Prakasam ve ark. göz içinde soluble A β PP(sA β PP) üretiminin başlıca retina ve retina pigment epitelinde olduğunu, vitreus içine sekrete edildiğini, burdan aköz hümöre geçtiğini ancak hyaloid membranın bir bariyer görevi görebileceğini açıklamıştır[122]. Aynı çalışmada A β düzeyi aköz hümörde vitreusa göre % 50 daha düşük bulunmuş ve sA β PP düzeyleri de aköz hümörde vitreusa göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur[122]. Goldstein ve ark. A β 40 ve A β 42 düzeylerinin aköz hümörde saptanabilir ve ölçülebilir olduğunu, BOS'dakilerle karşılaştırılabilir olduğunu açıkladılar[123]. Bir başka çalışmada vitreustaki düşük A β 40, A β 42 ve t-tau düzeylerinin MMSE skoruna dayalı olarak daha düşük kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[124].

1996'da Frederikse ve ark. in vivo olarak, AH patogenezinin oksidatif stresle ilişkili lens dejenerasyonunda sahip olabileceği potansiyel rolü göstermiştir ve

çalışmaları, AH ile ilişkili patolojik mekanizmaların kataraktın oluşumuna katkıda bulunabileceğine dair kanıt sağlamıştır[125]. Başka bir çalışmada Frederikse ve ark. memeli lenslerinde AH ilişkili presenilin üretimi olduğunu ve proteolitik işlemlere uğradığını göstermiştir, ayrıca nonkataraktöz insan lenslerinde de presenilin üretimini göstermişlerdir[109]. Goldstein ve ark. Alzheimer hastalarının postmortem incelemesinde supranukleer ve derin kortikal lens fibrillerinin sitoplazmasında A β ' nın depositler olarak biriktiğini ve kontrol grubunun hiçbirinde yokken tüm Alzheimer hastalarında ekvatoryal supranukleer katarakt olduğunu görmüştür. Aynı çalışmada Alzheimer hastalarında aköz hümör içinde de yüksek konsantrasyonda A β olduğu belirtilmiştir[123]. Bu nedenle, aköz hümörde fazla bulunan A β ' nın, lensin ekvatoryal bölgesine fazla miktarda girişi ve taşınmasına sebep olabileceği düşünülmüştür[126].

İnsan lens epitel hücrelerinde kolinerjik sisteme ait muskarinik reseptörler bulunur ve bu reseptörler uyarıldığında zaman endoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarının sitozole çıkışına neden olur[127]. Hücre içi iyon içeriğinin değişimi yani kalsiyumun selektif artışı lens opasitelerine neden olmaktadır[127]. Alzheimer hastalığı tedavisinde de kullanılan antikolinesteraz ilaçların hücre içi kalsiyum miktarını değiştirerek lens opasitelerinin artmasına neden olabileceği düşünülmektedir[127].

Moncaster ve ark. 2008 yılında, AH' ne bağlı amiloid lens patolojisinin in vivo erken kantitatif tespiti için elektron dense mikroagregatların ışığı saçması esasına dayanan QLS (Quasi-Elastic Light Scattering) teknolojisini kullanmış ve AH' de lenste A β aracılı meydana gelen değişikliklerin saptanabileceğini ve noninvaziv bir tarama metodu olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir[128]. Kerbage ve ark. 2013 yılında A β depositlerine bağlanan floreseinin lazer tarayıcı cihazlarla saptanması esasına dayanan yöntemle AH' de lenste A β aracılı meydana gelen değişikliklerin saptanabileceğini ileri sürmüşlerdir[129]. Aynı çalışma ekibi bir başka çalışmada fluorescent ligand eye scanning (FLES) tekniğini kullanarak AH ve kontrol grubunda lenste A β birikimini karşılaştırmıştır ve bu yöntemin PET ile beyinde A β görüntülemenin gözde elde edilen sonuçlarla benzer olduğunu, bu yöntemin AH tanısında kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir[130]. Yapılan bu çalışmalara karşılık Alzheimer hastalarında lenste A β birikimi olmadığını ileri süren yayınlar da mevcuttur[131, 132]. Bu değişik sonuçların sebebi tam olarak belli olmasa da boyama protokolleri, kullanılan teknikler ve duyarlılıkların farklı olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir[132, 133].

Retinanın en iç kısmında gangliyon hücreleri ve bu hücrelerin aksonları tarafından oluşan retina sinir lifi tabakası (RNFL) bulunur ve optik sinir aracılığıyla santral sinir sistemine dahil olur. Bu nedenle AH' deki nörodejenerasyondan etkilenebileceği birçok çalışma ile araştırılmıştır. Alzheimer hastalığında retinal dejenerasyonun ilk histopatolojik kanıtları 1986 yılında Hinton ve ark. tarafından sunulmuştur[134]. Yapılan postmortem araştırmada 10 Alzheimer hastasının 8'inde optik sinirde yaygın aksonal dejenerasyon ve bunlardan retinası da incelenebilen 4 hastanın 3'ünde ise RGH (retinal gangliyon hücre) sayısı ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığında azalma bildirilmiştir[134]. Morfometrik analizde ise büyük çaplı olan M tipi gangliyon hücre sayısının daha fazla olduğu görülmüştür[135].

Daha sonra 1989 yılında Blank ve ark. [136]AH'de görülen RGH dejenerasyonunun ışık mikroskopik ve yapısal özelliklerini göstermiştir. AH'de RGH'de vaküolize dejenerasyonun olduğu ve stoplazmadaköpüksü bir görünüm olduğu sonucunun yanı sıra Alzheimer hastalarının beyinlerinde saptanan nörofibriller yumak, nöritik plak ya da amiloid anjiopatinin RGH ve optik sinirde saptanmadığı belirtilmiştir [136]. Blank ve ark. tarafından Alzheimer hastalarında santral 3 mm çapındaki retinada ganglion hücre tabakasındaki nöron sayısının postmortem olarak bakıldığı bir başka çalışmada[137]; nöronların total sayısında %25 azalma olduğu gösterilmiştir. Nöronal dansitede en fazla azalma %43 ile santral 0-0,5 mm de iken kadran olarak bakıldığında en çok nöron kaybının temporal bölgede olduğu gösterilmiştir[137]. Aynı grubun hem santral hem de periferik retinayı değerlendirdiği çalışmada [138]özellikle alt ve üst kadranlarda belirgin olmak üzere tüm retinada yaygın nöronal kayıp (%36,4) olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada Alzheimer hastalarında retinada astrositlerin sayılarında ve astrosit/nöron oranında kontrollere göre artış olduğu da saptanmıştır[138]. Yapılan diğer çalışmalarda Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre RNFL kalınlığının temporal, inferotemporal ve superotemporal kadran[139], superior kadran[140], superior ve inferior kadran[141, 142], tüm kadranlar[143], inferonazal, inferotemporal ve superotemporal kadranlarda[141] azalmış olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca RNFL ortalama kalınlığı ile tanıdan itibaren geçen hastalık süresi arasında negatif bir korelasyon[141], kognitif bozukluk ile pozitif bir korelasyon[144] olduğu ileri sürülmüştür.

Bazı postmortem çalışmalarda bu sonuçlarla çelişen sonuçlar da bulunmaktadır. Curcio ve ark. hem Alzheimer hastaları ve hem de yaş uyumlu kontrol grubunda santral

alandaki genç kontrol grubuna göre %25 RGH kaybı olduğu sonucuna ulaşmış, bu azalmanın yaşa bağlı olduğunu ileri sürmüştür[145]. Optik sinirin intraorbital segmentini patolojik olarak inceleyen Davies ve ark. ise myelinize akson sayısının kontrollerden farklı olmadığını söyleyerek AH'deki görsel semptomların hastalığın bir özelliği olmadığını, kortikal disfonksiyon sonucu ortaya çıktığını ileri sürmüştür[146].

Mutant APP ve PSEN1 geni taşıyan transgenik Alzheimer fare modellerinde ve postmortem yapılan çalışmalarda, retinal histopatolojik kesitlerde A β birikimi başta RGH ve RNFL olmak üzere retinanın farklı tabakalarında gösterilmiştir[147-150]. Ayrıca artmış retinal A β birikiminin retinal nörodejenerasyon ve fonksiyon bozukluğu ile bağlantısı da transgenik fare modellerinde belirtilmiştir[149, 150]. Koronyo-Hamaoui ve ark. farelerde sistemik curcumin uygulaması ile işaretlenmiş amiloid plakların noninvaziv yöntemle optik olarak in vivo görüntülenmesini sağlamışlardır ve Alzheimer hastalarının retinalarında postmortem olarak amiloid plakları gösterebilmişlerdir[147].

Schön ve ark. ise transgenik fare retinasında longitudinal lazer tarayıcı oftalmoskop yardımıyla in vivo olarak fibriller tau yani NFY'leri göstermiştir, fakat aynı yöntemle insan retinasında hiperfosforilize tau proteinlerini saptamalarına rağmen fibriller tau gösterilememiştir[151].

Berisha ve ark. Alzheimer hastalığında retinal vasküler yapıların değerlendirilmesi amacıyla lazer doppler kan akım metre ile üst temporal retinal vende damar çapı ve akım hızına bakmışlardır ve yaş uyumlu kontrollere göre ven çapında ve venöz kan akım hızında azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir[152]. Alzheimer hastalığında serebral kan akımında değişiklikler mevcuttur. Serebral damarların duvarlarında A β birikimi (amiloid anjiopati) ve kollajen XVIII birikiminin serebral damar lümenlerinde daralmaya yol açarak serebral kan akımını azalttığı bildirilmiştir[153, 154]. Retinal kan akımındaki azalmanın mekanizmasının serebral kan akımındaki azalmaya benzer olduğu düşünülmektedir[152-155]. Yapılan bir başka çalışmada Alzheimer hastaları ile MCI ve yaş uyumlu kontrol grubu arasında OCTA (Optical Coherence Tomography Angiography) yardımıyla bakılan retinal damar ve perfüzyon yoğunluğu Alzheimer grubunda anlamlı ölçüde düşük bulunmuş ve bu parametrelerin noninvazivolarak tanıda yararlı bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür[156].

Optik disk izleminin fundus fotoğrafları ya da fundus muayenesi ile takibi ve solukluk bulgusu progresif aksonal kaybı belirlemede yararlıdır. Renkli fundus fotoğraflarını değerlendirerek optik disk başındaki solukluk miktarını hemoglobin analizi yaparak evrelendiren Laguna ONhE (Optic Nerve Head Hemoglobin) adında bir kolorimetrik analiz sistemi geliştirilmiştir[157]. Bu yazılım, hemoglobin yüzdesine göre bir renk skalası atayarak disk solukluğunu ölçmüştür. Böylece AH'de sağlıklı kontrol grubuna göre özellikle nöroretinal rimde hemoglobin içeriğinde azalma yani kapiller dansitede azalmanın olduğu saptanmıştır[157].

Snellen eşeli gibi rutin yöntemlerle görme keskinliğinin değerlendirilmesi ileri evre Alzheimer hastalarında zor olabilmektedir. Gerekirse çocuklar için kullanılan Teller kartları ve Lea eşeli kullanılabilir[158]. Richard F. Uhlman ve ark. yaptığı bir çalışmada 87 AH , 87 yaş uyumlu sağlıklı kontrol grubunda uzak ve yakın görme keskinliğini Snellen eşeli ve Rosenbaum kartı ile değerlendirmiş ve AH grubunda hem uzak hem yakın görme keskinliğinin daha az olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca görme bozukluğu düzeyinin AH şiddeti ile doğru orantılı olduğu sonucuna ulaşmışlardır[159]. Yapılan başka bir çalışmada hafif ve orta evre AH tanılı hastalarda görme keskinliğinin yaş uyumlu kontrol hastalarına göre karşılaştırılmasında AH grubunda görme keskinliği anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur[160]. Literatürde Alzheimer hastalarında görme keskinliğinin normal olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur[161]. Erken evre hastalarda görme keskinliğinin normal olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur[162, 163].

Alzheimer hastalığında kontrast duyarlılık ile ilgili çalışmaların sonuçları da farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada hafif ve orta evre Alzheimer hastalarında yaş uyumlu kontrol grubuna kıyasla tüm uzaysal frekanslarda kontrast sensitivede azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yine aynı çalışmada kontrast sensitivedeki azalmanın uzaysal frekansla doğru orantılı olduğu, böylece en fazla azalmanın 18 cpd(cycles per degree)'de olduğu sonucuna ulaşılmıştır[160]. Risacher ve ark. yaptıkları çalışmada kontrol grubuna kıyasla Alzheimer hastalarında erken evrelerde bile kontrast sensitivitenin azaldığını ve bu azalmanın kognitif fonksiyonlar ile doğru orantılı olduğu sonucuna ulaşmışlardır[164].

Primer görsel korteks (V1) kolinerjik projeksiyonların esas hedefidir ve bu nöronal bilgi akışının asıl modülatörünün Ach olduğu bilinmektedir .Ach görsel bir uyarının algılanabilirliğini artırmak için görsel kortekste kontrast duyarlılık ve

yanıtların sinyal- ses oranını düzenler[165]. Yapılan bir çalışmada Ach yıkımında görevli olan asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek AH tedavisinde kullanılan donepezil ile Alzheimer hastalarında kontrast sensitivitenin arttığı gösterilmiştir[166].

Alzheimer hastalarında renk görme ile ilgili yapılan farklı çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda renk görme genellikle Ishihara testi veya satüre/desatüre sıralama testleri yardımıyla değerlendirilmiştir. Cronin-Golomb ve ark. 1991 yılında yayınladıkları çalışmasında Alzheimer hastalarında baskın olarak mavi aksta renk görme bozukluğu (tritanomali) olduğunu ileri sürmüşlerdir[167]. Pache ve ark. 2003 yılında Alzheimer hastalarında hastalığın şiddetinden bağımsız olarak herhangi bir renk skalasında olmamak üzere nonspesifik olarak renk görme bozukluğu saptamışlardır[168].

Farklı sonuçlar elde eden diğer çalışmalarda saptanan renk görme bozukluklarının AH'ye spesifik olmadığı bildirilmiş ve bozuklukların kognitif fonksiyonla değil ileriyaşla ilişkilendirilmesi gerektiği desteklenmiştir[169, 170]. Renk görmede kontrol grubu ile Alzheimer hastaları arasında fark bulunmasa da rengin dikkat arttırıcı, işaretleyici ya da yanıltıcı olarak kullanıldığı kognitif sorularda Alzheimer hastalarının kontrollere göre daha az doğru cevap verdiği de bu çalışmalarda bildirilmiştir[171].

Bazı çalışmalarda Alzheimer hastalarında lokal stereopsis, global stereopsis ve monoküler derinlik işaretleri algılamasını da içeren tüm derinlik algısı ögelerinde bozulma olduğu ileri sürülmüştür[163, 167, 172]. Fakat bu sonuçlar ile çelişen , kontrol grubuna kıyasla Alzheimer hastalarında derinlik algısında bir fark olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur[161, 173].

Hareket kavramının hareketin algılanması, yön ayrımı, hareket tabanlı yapısal algılama (structure from motion) gibi ögeleri mevcuttur[161]. Gilmore ve ark. Alzheimer hastalarında özellikle hareketin yönünün belirlenmesinin etkilendiğini ve hastalığın şiddetiyle hareket hassasiyeti arasında bir ilişki olduğu sonucuna ulaşmışlardır[174]. Yapılan bazı çalışmalarda hareket tabanlı yapısal algılamanın bozulduğu gösterilmiştir[161, 175]. Hareketin algısındaki bozukluklar, Alzheimer hastalarının trafiğe çıkmasını tehlikeli hale getirmekte ve kaza ihtimalini arttırmaktadır[176].

Görme alanı, önemli ölçüde hasta uyumu gerektiren aksi takdirde sonuçların güvenilir olmayacağı bir testtir. Bu nedenle Alzheimer hastalarında görme alanı testi

yapmak güç olabilir. Trick ve ark. Humphery otomatize perimetri (30-2 programı) ile yaptıkları görme alanı testi çalışmasında Alzheimer hastalarının % 55,7'sinde güvenilir görme alanı elde etmiştir[177]. Kontrol grubuna göre generalize sensitivite azalması ve çoğunlukla alt yarıya lokalize (inferonazal, inferotemporal) arkuat tarzda görme alan defektleri saptanmıştır[177].Ek olarak ilerleyen dönemlerde görme alan kaybında ilerleme olduğu da gösterilmiştir [177]. Görme alanındaki bazı bölgelere lokalize defektler, AH'de retinadaki incelmelerin farklı bölgelerde ya da primer görme korteksindeki patolojik değişikliklerin farklı alanlarda olmasıyla ilişkilendirilebilir[163].

Mentis ve ark. temporal frekansı dereceli olarak artan görsel flaş uyarılara yanıt olarak oluşan beyin aktivitesini PET ile serebral kan akımını ölçerek değerlendirmiştir. Düşük temporal frekanslarda verilen cevaplar arasında anlamlı fark yok iken, orta ve özellikle yüksek temporal frekanslarda Alzheimer hastalarının oluşturduğu cevabın kontrollere göre azalmış olduğu yani magnoselüler yolda disfonksiyon olduğu görülmüştür [178, 179].

Frekans çifteleme perimetrisi (Frequency Doubling Technology-FDT) magnoselüler yoldaki retina ganglion hücrelerinin frekans çifteleştirme illüzyonu ile değerlendirildiği bir yöntemdir[126]. Risacher ve ark. AH'de FDT yardımıyla kontrast duyarlılığın azaldığını ve en büyük farkın sağ üst kadranda olduğunu göstermiştir[164]. Frekans çifteleme perimetrisi yöntemine dayanarak temporal kontrast duyarlılık ölçümünün AH'nin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür[180].

Göz hareketlerinde, bakışları bir uzamsal konumdan diğerine kaydıran,gözlerin hızlı hareketi olan sakkadik sistem ve yavaş hareket eden bir cismin takibine yönelik göz hareketlerini kontrol eden yavaş takip sistemi (smooth pursuit) bulunmaktadır[181]. Alzheimer hastalarında bu sistemlerde bozulmalar mevcuttur, göz hareketleri etkilenmiştir[181]. Frontal ve parietal loblardaki dejenerasyon ve atrofinin bu değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir[162, 163]. Sakkadik göz hareketlerinin latansında uzama ve hızında azalma saptanmış ve her iki özelliğin de hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir[181]. Hipometrik sakkadlar (%10-30 oranında hedefin uzağında kalır), sakkadik göz hareketlerinin başlatılmasında ve devam ettirilmesinde güçlük ve sakkadlar arasında fiksasyon süresinin artması Alzheimer hastalarında sakkadik göz hareketleri ile ilgili görülebilecek diğer defektlerdir[162, 163, 181]. Alzheimer hastalarında yavaş takip göz hareketlerinin latansı uzamıştır,daha

düşük başlangıç ivmesi vardır ,hızı azalmıştır ve kompensatuar sakkadlar gerektirir[162, 163, 181]. Fiksasyon da AH'de etkilenebilir. Fiksasyon kontrolü ile bozukluklar parietal lob dejenerasyonu ile ilişkilidir[162, 163].

Pattern ERG (PERG), RGH'nin aktivitesini değerlendirirken, flaş ERG (fERG) fotoreseptörler, bipolar hücreler, Müller ve amakrin hücrelerinin aktivitesini değerlendirmektedir [163]. Alzheimer hastalarında PERG'de amplitüdde azalma ve latansta uzama bildirilmiştir[182, 183]. Bu sonuçlarla çelişen, PERG'nin AH'de normal olduğunu savunan yayınlar da mevcuttur[184]. Fotopik ve skotopik fERG'nin ve osilatuar potansiyellerin ise AH'de etkilendiği görülmüştür[184, 185]. Görsel uyarılmış potansiyeller (Vizüel Evoked Potansiyel -VEP) makula-kortikal yolağın işlevselliğinin ölçüsünü sağlar[163]. Alzheimer hastalarında flaş VEP'in P2 komponentinin latansında uzama olduğunu, fakat 'pattern reversal' VEP'in P100 komponentinin etkilendiği destekleyen çalışmalar mevcuttur[163, 186, 187]. P100 latansının erken evre Alzheimer hastalarında uzadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur[182].

Alzheimer hastalarında karmaşık görsel işlevler de etkilenebilir ve okuma bunlardan birisidir[163]. AH'de yaygın olarak 3 tip okuma problemi bulunmaktadır; semantik aleksi(kelimeleri anlamada zorluk), harf harf okuma ve yüzeysel aleksi(telaffuzda zorluk) [163]. Ayrıca AH'de göz kafa koordinasyonunda sorun vardır[163]. Maddelerin özelliklerini ve uzaysal konumunu algılanmasını sağlayan görsel-uzaysal (vizüospasyal) fonksiyon da Alzheimer hastalarında bozulmuştur[163]. Bazı vakalarda demans semptomları ortaya çıkmadan önce bazı görsel bulguların kombinasyonu olan Balint sendromu gelişir. Bu sendromda simültanagnozi(görme alanındaki eş zamanlı olayları veya nesneleri algılayamama), okulomotor apraksi(göz hareketlerini istemli bir şekilde yönlendirememesi) ve optik ataksi(göz ve el arasındaki koordinasyonun bozulması) görülür[162, 163].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alzheimer hastası grubunda kontrol grubuna göre speküler mikroskopi verilerinden CV istatistiksel anlamlı olarak artmış, HEX azalmış olarak bulundu. Yani pleomorfizm ve polimegatizmin Alzheimer grubunda artmış olduğu sonucuna ulaşıldı. CD sayısında ise iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Bu sonucun, yapılan power analizde CD karşılaştırmasının istatistiksel anlamlı olabilmesi için daha fazla örneklem büyüklüğü gerektirmesi nedeniyle bizim çalışmamızda sayının yetersiz olabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. PACH değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Alzheimer hastalığı nörodejeneratif bir hastalık olup oküler bulguları mevcuttur. Erken teşhis ve tedavi süreci büyük önem taşıyan bu hastalık için oküler biyobelirteç aramaları devam etmektedir. Çalışmamızda hastalığın oküler bulgularından olabilecek endotel tabakasındaki değişimlere değinilmiştir. Daha güvenilir sonuçlar için daha büyük örneklem sayısı içeren çalışmaların umut vaat ettiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules* 2022, **27**(6): 1816.
2. Perkins P, Annegers JF, Doody RS, Cooke N, Aday L, Vernon SW. Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees. *Neurology* 1997, **49**(1): 44-50.
3. Lin MT, Beal MT. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006, **443**(7113): 787-95.
4. Askarova S, Yang X, Lee JCM. Impacts of Membrane Biophysics in Alzheimer's Disease: From Amyloid Precursor Protein Processing to A β Peptide-Induced Membrane Changes. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011, **2011**: 1-12.
5. Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Frosch M P, Albert MS, Hyman BT, Irizarry MC. Early A β accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 2004, **62**(6): 925-31.
6. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology* 2013, **9**(2): 106-18.
7. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 2012, **8**(2): 131-68.
8. Majeed A, Marwick B, Yu H, Fadavi H, Tavakoli M. Ophthalmic biomarkers for Alzheimer's disease: A review. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2021, **13**: 574.
9. Ponirakis G, Al Hamad H, Sankaranarayanan A, Khan A, Chandran M, Ramadan M, Malik RA. Association of corneal nerve fiber measures with cognitive function in dementia. *Ann Clin Transl Neurology* 2019, **6**(4): 689-97.
10. Mc Dermott ML, Atluri HKS. Corneal endothelium. In: Yanoff M, Duker JS (eds). *Ophthalmology* 2nd edition. Mosby Inc., 2004; 423-30.
11. Selekler K. Alois Alzheimer and Alzheimer's disease. *Türk Geriatri Dergisi* 2010, **13**: 9-14.

12. Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2020, 16: 391-460
13. Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2014, 10: 47-92.
14. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma HY, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer's Dis* 2021, 8: 313–21.
15. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2018, 14: 367–429.
16. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 2020, 25(24): 5789.
17. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2016, 12 (4): 459-509.
18. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019, 26(33): 1-11.
19. Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, Greer C, Isaacson RS. Alzheimer's disease. *Seminars in Neurology* 2013, 33(4): 313-29.
20. Baumgart M, Snyder H, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015, 11(6): 718-26.
21. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease . *Lancet Neurol.* 2012, 11(11): 1006-12.
22. 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(26): 8767-77.
23. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* 2019, 103(2): 263-93

24. Emre M. Demansların Sınıflaması, Etyolojisi ve Patogenezi. İçinde: Emre M(editör). *Nöroloji Temel Kitabı*, 1. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 941-942.
25. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* 2021, 3(8): 371-86.
26. Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2021, 17(3): 327-406
27. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004, 256(3): 183-94
28. Emre M. Alzheimer Hastalığı. İçinde: Emre M(editör). *Nöroloji Temel Kitabı*, 1. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 955-962.
29. Bruno D, Schurman Vignaga S. Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019, 15(15): 441-47.
30. Yıldız GB, Özçelik EU, Kolukısa M, Işık AT, Gürsoy E, Kocaman G, Çelebi A. Validity and reliability studies of Modified Mini Mental State Examination (MMSE-I) for Turkish illiterate patients with diagnosis of Alzheimer disease. *Türk Psikiyatri Derg* 2016, 27(1): 41-6.
31. McKhan G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA. Work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984, 34(7): 939-44.
32. Jack Jr CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Phelps CH. 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.
33. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991, 82(4): 239-59.

34. Schwab EDB, Queiroz R, Fiebrantz AKB, Bastos M, Bonini JS, Silva WCFND. Hypothesis on ontogenesis and pathophysiology of Alzheimer's disease. *Einstein (São Paulo)* 2022, 20: 1-12.
35. Lopez JAS, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol* 2019, 167(3): 231-55.
36. Gürvit HI. Demans sendromu. Alzheimer hastalığı ve Alzheimer-dışı demanslar. İçinde: Bahar SZ, Öge EA(editörler). *Nöroloji*, 1.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 367- 415.
37. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron* 1994, 13(1): 45-53.
38. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004, 351(1): 56-67.
39. Šerý O, Povova J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathologica* 2013, 51(1): 1-9.
40. Moonis M, Swearer J, Dayaw MPE, George-Hyslop PSt, Rogaeva E, Kawarai T, Pollen DA. Familial Alzheimer disease: decreases in CSF Aβ42 levels precede cognitive decline. *Neurology* 2005, 65(2): 323-5.
41. Skoog I, Davidson P, Aeværsson O, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2003, 15(3): 169-76.
42. Stomrud E, Hansson O, Blennow K, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007, 24(2): 118-24.
43. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Wyss-Coray T. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000, 21: 383-421.
44. Benveniste EN, Nguyen VT, O'Kecfe GM. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2001, 39: p. 381-91.

45. Manyevitch R, Protas M, Scarpiello S, Deliso M, Bass B, Nanajian A, Chang M, Thompson SM, Khoury N, Gonnella R, Trotz M, Moore DB, Harms E, Perry G, Clunes L, Ortiz A, Friedrich Jan O, Murray IV. Evaluation of metabolic and synaptic dysfunction hypotheses of Alzheimer's Disease (AD): A meta-analysis of CSF markers. *Current Alzheimer Research* 2018, 15(2): 164-81.
46. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2009, 22: 36-45.
47. Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. *Trends Mol Med* 2001,7: 548-54.
48. Dasuri K, Zhang L, Keller JN. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis. *Free Radic Biol Med* 2013, 62: 170-85.
49. Verbon EH, Post JA, Boonstra J. The influence of reactive oxygen species on cell cycle progression in mammalian cells. *Gene* 2012, 511(1): 1-6.
50. Son Y, Kim S, Chung HT, Pae HO. Reactive oxygen species in the activation of MAP kinases. *Methods in Enzymology* 2013, 528: 27-48.
51. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research* 2012, 7(5): 376-85.
52. Friedman J. *Why Is the Nervous System Vulnerable to Oxidative Stress?* In: Gadotti N, Göbel HH.(eds). *Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology* . Totowa NJ USA, Humana Press , 2011: 19-27.
53. Bengisu Ü. *Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi. İçinde: Bengisu Ü (editör). Göz Hastalıkları. 4.Baskı. Ankara, Palme yayıncılık, 1998: 69-72.*
54. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 2018, 66(2): 190-94.
55. Wang Y, Chodosh J. Angiography of the limbus and cornea. *International ophthalmology clinics* 2019, 59(4): 19-29.
56. Kubo-Watanabe S, Goto S, Saino T, Tazawa Y, Satoh YI. ATP-induced [Ca²⁺]_i changes in the human corneal epithelium. *Arch Histol Cytol* 2003, 66(1): 63-72.

57. Yang AY, Chow J, Liu J. Focus: sensory biology and pain: corneal innervation and sensation: the eye and beyond. *Yale J Biol Med* 2018, 91(1): 13-21.
58. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research* 2003, 76(5): 521-42.
59. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013, 120(9): 1778-85.
60. Wipperman JL, Dorsch JN. University of Kansas School of Medicine, Wichita. *Kansas Am Fam Physician* 2013, 87(2): 114-120.
61. Kanski JJ, Bowling B. *Kanski's Clinical Ophthalmology*, 7th edition. London, Elsevier Limited, 2011: 167-237
62. Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal Stem Cells of the Corneal Epithelium. *Survey of Ophthalmology* 2000, 44(5): 415-25.
63. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011, 37 (3): 588-98.
64. Aydın P, Akova YA. *Temel göz hastalıkları*, 3. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2015: 236
65. Ehlers N, Hjortdal J. *The Cornea: Epithelium and Stroma*. In: J. Fischbarg (ed). *Advances in Organ Biology*. Amsterdam, Elsevier , 2005 : 83-111.
66. Nishida T. Cornea. In: Krachmer JH, Holland EJ(Eds). *Cornea*, Philadelphia, Elsevier Inc. , 2005: 1(2) 3-22.
67. Nishida T, Saika S, Morishige N. Cornea and sclera: Anatomy and physiology. In: Mannis MJ, Holland EJ(Eds). *Cornea*. 4th edition. New York , Elsevier Inc., 2017: 1-19.
68. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium XXXVIII Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 1982, 93(1): 1-29.
69. American Academy of Ophthalmology. Corneal endothelial photography. *Ophthalmology* 1991, 98(9): 1464–68.
70. Tufekci AB, Cevik SG., Parmak N, Duman R, Cevik MT, Kazanci B, Aslancı ME, Yücel E. Analysis of the cornea donor data: an eye bank study. *Eur Res J* 2016, 2(1): 30-35

71. Pepose JS, Ubels JL. Cornea and Sclera. İn: *Adler's Physiology of the Eye*. 10th edition . St. Louis Mosby, 2003: 59-92.
72. Waring GO. Posterior collagenous layer of the cornea: ultrastructural classification of abnormal collagenous tissue posterior to Descemet's membrane in 30 cases. *Arch Ophthalmol* 1982, 100(1): 122-34.
73. Tuft SJ, Coster DJ. The corneal endothelium. *Eye* 1990, 4(3): 389–424
74. Bourne WM. Biology of the corneal endothelium in health and disease. *Eye* 2003, 17(8): 912–18.
75. Utine AC. Speküler Mikroskopi ve Konfokal Mikroskopi-Çalışma Mekanizmaları ve Oftalmolojideki Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2011, 20(2): 89-98.
76. Benetz BA, Yee R, Bidros M, Lass J. Specular Microscopy. İn: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ(Eds.). *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 3th ed. China, Mosby Inc, 2010, 3:177- 203
77. Phillips C, Laing R, Yee Richard . Specular microscopy. İn: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds.). *Cornea 2th. edition*. Philadelphia , Elsevier Inc., 2005 : 261-281.
78. Coşar B. Kornea ve Kontakt Lens. İçinde: Önal M(editör). *Korneanın Doku Özellikleri ve Tanı Yöntemleri*. 27.Ulusal Oftalmoloji Kursu; Ankara 2007: 247-58.
79. Solomon JD. *Solomon Eye Associates*. Endothelial Morphology Examples.
80. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central Corneal endothelial cell changes over a ten-yeer period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38(3): 779-82.
81. Buchner A, Erdfelder E, Faul F, Lang A. *G* Power 3.1 manual*. Düsseldorf, Germany: Heinrich-Heine-Universität Dusseldorf, 2017.
82. Snellings T, Rao GN, Shrestha JK, Huq F, Cheng H. Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age , gender , and ethnicity in cataract populations of south Asia. *Cornea* 2001, 20(1): 55-58.

83. Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Comparison of the corneal endothelium in an American and a Japanese population. *Arch Ophthalmol* 1985, 103(1): 68-70.
84. Mäkitie J, Vannas A, Koskenvuo M. Corneal endothelial cells in mono-and dizygotic twins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983, 24(8): 1029-32.
85. Roszkowska AM, Tringali CG, Colosi P, Squeri CA, Ferreri G. Corneal Endothelium Evaluation in Type I and Type II Diabetes mellitus. *Ophthalmologica* 1999, 213(4): 258-61.
86. Ernest P, Rem M, McDermott M, Lavery K, Sensoli A. , Phacoemulsification conditions resulting in thermal wound injury. *J Cataract Refract Surg* 2001, 27(11): 1829-39.
87. Kim EK, Cristol SM, Kang SJ, Edelhauser HF, Kim HL, Lee JB. Viscoelastic protection from endothelial damage by air bubbles. *J Cataract Refract Surg* 2002, 28(6): 1047-53.
88. Cameron MD, Poyer JF, Aust SD. Identification of free radicals produced during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2001, 27(3): 463-70.
89. Miyata K, Maruoka S, Nakahara M, Otani S, Nejima R, Samejima T, Amano S. Corneal endothelial cell protection during phacoemulsification: low-versus high-molecular-weight sodium hyaluronate. *J Cataract Refract Surg* 2002, 28(9): 1557-60.
90. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1996. 22(8): 1079-84.
91. Yagoubi MI, Armitage WJ, Diamond J, Easty DL. Effects of irrigation solutions on corneal endothelial function. *Br J Ophthalmol* 1994, 78(4): 302-6.
92. Karel I, Filipec M, Obenberger J. Specular microscopy of the corneal endothelium after liquid silicon injection into the vitreous in complicated retinal detachments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986, 224: 195-200.
93. Ohguro N, Matsuda M, Fukuda M. Corneal endothelial changes in patients with chronic renal failure. *Am J Ophthalmol* 1999, 128(2): 234-36.
94. Maloney WF, Colvard DM, Bourne WM, Gardon R. Specular microscopy of traumatic posterior annular keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1979, 97(9): 1647-50.

95. Slingsby JG, Forstot SL. Effect of blunt trauma on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1981, 99(6): 1041-43.
96. Cibis GW, Weingeist TA, Krachmer JH. Traumatic corneal endothelial rings. *Arch Ophthalmol* 1978, 96(3): 485-88.
97. Liesegang TJ. Physiologic Changes of the Cornea with Contact Lens Wear. *CLAO J.* 2002, 8(1): 12-27.
98. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *The Ocular Surface* 2010, 8(4): 173-84.
99. Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2009, 4(7): 1-38.
100. Sturbaum CW, Peiffer RL Jr. Pathology of Corneal Endothelium in Keratoconus. *Ophthalmologica* 1993, 206(4): 192-208.
101. Brooks AM, Grant G, Gillies WE. Differentiation and assessment of corneal endothelial changes associated with diseases of the anterior segment of the eye. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1987, 15(1): 65–70.
102. Brooks AMV, Grant G, Fraco WG. The Use of Specular Microscopy To Investigate Unusual Findings in the Corneal Endothelium and Its Adjacent Structures. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1988, 16(3): 235-43.
103. Alfawaz AM, Holland GN, Yu F, Margolis MS, Giaconi JAA, Aldave AJ. Corneal Endothelium in Patients with Anterior Uveitis. *Ophthalmology* 2016, 123(8): 1637-45.
104. Güçlü H, Gürlü V. Comparison of corneal endothelial cell analysis in patients with uveitis and healthy subjects. *International Ophthalmology* 2019, 39: 287-94.
105. Kalló G, Emri M, Varga Z, Ujhelyi B, Tőzsér J, Csutak A, Csősz É. Changes in the Chemical Barrier Composition of Tears in Alzheimer's Disease Reveal Potential Tear Diagnostic Biomarkers. *PLoS ONE* 2016, 11(6): e0158000.
106. Gijs M, Nuijts RM, Ramakers I, Verhey F, Webers CA. Differences in tear protein biomarkers between patients with Alzheimer's disease and controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019, 60(9): 1744-1744.

107. Dehghani C, Frost S, Jayasena R, Masters CL, Kanagasingam Y. Ocular biomarkers of Alzheimer's disease: the role of anterior eye and potential future directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018, 59(8): 3554-3563.
108. Örnek N, Dağ E, Örnek K. Corneal Sensitivity and Tear Function in Neurodegenerative Diseases. *Current Eye Research* 2015, 40(4): 423-28.
109. Frederikse PH, Zigler JS Jr. Presenilin expression in the ocular lens. *Current Eye Research* 1998, 17(9): 947-952.
110. Dutescu RM, Li QX, Crowston J, Masters CL, Baird PN, Culvenor JG. Amyloid precursor protein processing and retinal pathology in mouse models of Alzheimer's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, 247: 1213-21.
111. Dong Z, Luo A, Gan Y, Li J. Amyloid Beta Deposition Could Cause Corneal Epithelial Cell Degeneration Associated with Increasing Apoptosis in APPswePS1 Transgenic Mice. *Current Eye Research* 2018, 43(11): 1326-33.
112. Lim JKH, QX Li, He Z, Vingrys AJ, Wong VHY, Currier N, Mullen J, Bui BV, Nguyen CT. The Eye As a Biomarker for Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci*. 2016, 10: 536.
113. Buckingham SD, Jones AK, Brown LA, Sattelle DB. Nicotinic acetylcholine receptor signalling: roles in Alzheimer's Disease and Amyloid Neuroprotection. *Pharmacol. Rev* 2009, 61(1): 39-61.
114. Scinto LF, Dafner KR, Dressler D, Ransil BI, Rentz D, Weintraub S, Mesulam M, Potter H. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994, 266(5187): 1051-54.
115. Kaneyuki H, Mitsuno S, Nishida T, Yamada M. Enhanced miotic response to topical dilute pilocarpine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998, 50(3): 802-4.
116. Kurz A, Marquard R, Fremke S, Leipert KP. Pupil dilation response to tropicamide: a biological test for Alzheimer's disease? . *Pharmacopsychiatry* 1997, 30(1): 12-5.
117. FitzSimon JS, Waring SC, Kokmen E, McLaren JW, Brubaker RF. Response of the pupil to tropicamide is not a reliable test for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997, 54(2): 155-9.

118. Baumgartner I, Thule C, Dilmaghani RB, Ergun E, Kaminski S, Lukas J, Reitner A. The mydriatic effect of tropicamide and its diagnostic use in Alzheimer's disease. *Am J Ophthalmol* 1997, 6(123): 870.
119. Scinto LFM. ApoE allelic variability influences pupil response to cholinergic challenge and cognitive impairment. *Genes Brain Behav* 2007, 6(3): 209-15.
120. Scinto LFM. Pupillary cholinergic hypersensitivity predicts cognitive decline in community dwelling elders. *Neurobiol Aging* 2008, 29(2): 222-30.
121. Fotiou F, Fountoulakis KN, Tsolaki M, Goulas A, Palikaras A. Changes in pupil reaction to light in Alzheimer's disease patients: a preliminary report. *International Journal of Psychophysiology* 2000, 37(1): 111-20.
122. Prakasam A, Muthuswamy A, Ablonczy Z, Greig NH, Fauq A, Rao KJ, Pappolla MA, Sambamurti K. Differential Accumulation of Secreted APP Metabolites in Ocular Fluids. *J. Alzheimer's Dis* 2010, 20(4): 1243-53.
123. Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA, Moir RD, Ericsson M H, Huang X, Mavros C, Coccia JA, Faget KY, Fitch KA, Masters CL, Tanzi RE, Chylack LT, Bush AI. Cytosolic β -amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. *Lancet* 2003, 361(9365): 1258–65.
124. Wright LM, Stein TD, Jun G, Chung J, McConnell K, Fiorello M, Siegel N, Ness S, Xia W, Turner KL, Subramanian ML. Association of Cognitive Function with Amyloid- β and Tau Proteins in the Vitreous Humor. *J. Alzheimer's Dis* 2019, 68(4): 1429–38.
125. Frederikse PH, Garland D, Zigler JS, Piatigorsky J. Oxidative stress increases production of B -amyloid precursor protein and B-amyloid (AB) in mammalian lenses, and AB has toxic effects on lens epithelial cells. *J Biol Chem* 1996, 271(17): 10169-74.
126. Valenti DA. Alzheimer's disease: visual system review. *Optometry* 2010, 81(1): 12-21.
127. Duncan G, Collison DJ. Role of the non-neuronal cholinergic system in the eye: A review. *Life Sciences* 2003, 72(18-19): 2013-19.

128. Moncaster JA, Moir RD, Mocofanescu A, Burton M, Fu L, Xu W, Arnett E, Clark JI, Tanzi RE, Goldstein LE. In vivo Early Detection of Alzheimer's Disease-Linked A β Peptide Accumulation in the Lens Using Quasi-Elastic Light Scattering. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008, 49(13): 4080
129. Kerbage C, Sadowsky CH, Jennings D, Cagle GD, Hartung PD. Alzheimer's disease diagnosis by detecting exogenous fluorescent signal of ligand bound to Beta amyloid in the lens of human eye: an exploratory study. *Front Neurol* 2013, 4(62).
130. Kerbage C, Sadowsky CH, Tariot PN, Agronin M, Alva G, Turner FD, Nilan D, Cameron A, Cagle GD, Hartung PD. Detection of amyloid beta signature in the lens and its correlation in the brain to aid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015, 30(8): 738-45.
131. Michael R, Rosandić J, Montenegro GA, Lobato E, Tresserra F, Barraquer R I, Vrensen G F. Absence of beta-amyloid in cortical cataracts of donors with and without Alzheimer's disease. *Exp Eye Res* 2013, 106: 5-13.
132. Williams EA, McGuone D, Frosch MP, Hyman BT, Laver N, Stemmer-Rachamimov A. Absence of Alzheimer disease neuropathologic changes in eyes of subjects with Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017, 76(5): 376-83.
133. Heaton GR, Davis BM, Turner LA, Cordeiro MF. Ocular biomarkers of Alzheimer's disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2015, 15(2): 117-25.
134. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986, 315(8): 485-7.
135. Sadun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990, 97(1): 9-17.
136. Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA, Miller CA. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Research* 1989, 501(2): 364-72.
137. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RHI. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging* 1996, 17(3): 377-84.
138. Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, Porrello KV, Hinton DR, Blanks RH. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging* 1996, 17(3): 385-95.

139. Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, Satue M, Otin S, Larrosa JM, Polo V, Pablo LE. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmologica* 2016, 94(6): e454-e459.
140. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, KoronyoY, Hannibal J, Gallassi R, Cantalupo G, Sambati L, Pan B X, Tozer KR., Barboni P, Provini F, Avanzini P, Carbonelli M, Pelosi A, Chui H, Liguori R, Baruzzi A, Koronyo-Hamaoui M, Sadun AA, Carelli V. Melanopsin Retinal Ganglion Cell Loss in Alzheimer Disease. *Ann. Neurol* 2016, 79(1): 90–109.
141. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Larrosa JM, Satue M, Otin S, Pablo LE. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye* 2014, 28(6): 680–90
142. Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LVF, Costa CF, Pires LA, Almeida ALM, Monteiro MLR. Macular Thickness Measurements with Frequency Domain-OCT for Quantification of Retinal Neural Loss and its Correlation with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *PLoS One* 2016, 11(4): e0153830.
143. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin. Neurophysiol* 2001, 112(10): 1860–67.
144. Trebbastoni A, D' Antonio F, Bruscolini A, Marcelli M, Cecere M, Campanelli A, Imbriano L, Lena C, Gharbiya M. Retinal Nerve Fibre Layer Thickness Changes in Alzheimer's Disease: Results from a 12-Month Prospective Case Series. *Neurosci. Lett.* 2016, 629: 165–70.
145. Curcio CA, Drucker DN. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol* 1993, 33(3): 248-57.
146. Davies DC, McCoubrie P, McDonald B, Jobst KA. Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. *Br J Ophthalmol* 1995, 79(6): 596-600.
147. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, Schwartz M, Farkas DL. 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(1): 204-17.

148. Koronyo Y, Biggs D, Barron E, Boyer DS, Pearlman JA, Au WJ, Kile SJ, Blanco A, Fuchs DT, Ashfaq A, Frautschy S, Cole GM, Miller CA, Hinton DR, Verdooner SR, Black KL, Koronyo-Hamaoui M . Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight* 2017, 2(16): e93621.
149. Ning A, Cui.J, To E, Ashe KH, Matsubara J. Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008, 49(11): 5136-43.
150. Perez SE, Lumayag S, Kovacs B, Mufson EJ, Xu S. Beta-amyloid deposition and functional impairment in the retina of the APPswe/PS1DeltaE9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, 50(2): 793-800.
151. Schön C, Hoffman NA, Ochs SM, Burgold S, Filser S, Steinbach S, Seeliger MW, Arzberger T, Goedert M, Kretschmar HA, Schmidt B, Herms J. Long-Term In Vivo Imaging of Fibrillar Tau in the Retina of P301S Transgenic Mice. *PLoS One* 2012, 7(12): e53547.
152. Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48(5): 2285-89.
153. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *Journal of Neural Transmission* 2002, 109(5): 813-36.
154. van Horssen J, Wilhelmus M M, Heljasvaara R, Pihlajaniemi T, Wesseling P, de Waal RM, Verbeek MM. Collagen XVIII: a novel heparan sulfate proteoglycan associated with vascular amyloid depositions and senile plaques in Alzheimer's disease brains. *Brain Pathol* 2002, 12(4): 456-62.
155. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, Ong SY, Li X, Hilal S, Catindig JAS, Venketasubramanian N, Yap P, Seow D, Chen CP, Wong TY. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014, 10(2): 135-42.
156. Yoon SP, Grewal DS, Thompson AC, Polascik BW, Dunn C, Burke JR, Fekrat S. Retinal Microvascular and Neurodegenerative Changes in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Control Participants. *Ophthalmol. Retin* 2019, 3(6): 489-99.

157. Bambo MP, Garcia- Martin E, Gutierrez-Ruiz F, Pinilla J, Perez-Olivan S, Larrosa JM, Polo V, Pablo L. Analysis of optic disk color changes in Alzheimer's disease: A potential new biomarker. *Clin Neurol Neurosurg* 2015, 132: 68-73.
158. Ciocler Froiman P, Dantas PEC. Assessment of Visual Acuity in Patients with Dementia using Teller Acuity Cards. *Strabismus* 2013, 21(2): 93-97.
159. Uhlmann RF, Larson EB, Koepsell TD., Rees TS, Duckert LG. Visual impairment and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *J Gen Intern Med* 1991, 6(2): 126-132.
160. Salobrar-García E, de Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Rojas P, Vazirani R, Amarante C, Yubero R, Gil P, Pinazo-Durán MD, Salazar JJ, Ramírez JM., Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2019, 14(8): e0220535.
161. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Nawrot M. Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2000, 38(8): 1157-69.
162. Armstrong RA. Alzheimer's disease and the eye. *J Optom* 2009, 2(3): 103-111.
163. Armstrong R, Kergoat H. Oculo-visual changes and clinical considerations affecting older patients with dementia. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2015, 35(4): 352-76.
164. Risacher SL, WuDunn D , Pepin SM, MaGee TR, McDonald BC, Flashman LA, Wishart HA, Pixley HS, Rabin LA, Paré N, Englert JJ, Schwartz E, Curtain JR, West JD, O'Neill DP, Santulli RB, Newman RW, Saykin AJ. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol Aging* 2013, 34(4): 1133-44.
165. Shogo Soma, Suematsu N, Shimegi S. Cholinesterase inhibitor, donepezil, improves visual contrast detectability in freely behaving rats. *Behav Brain Res* 2013, 256: 362-67.
166. Boucart M, Bubbico G, Szaffarczyk S, Defoort S, Ponchel A, Waucquier N, Deplanque D, Deguil J, Bordet R. Donepezil increases contrast sensitivity for the detection of objects in scenes. *Behav Brain Res* 2015, 292: 443-7.

167. Cronin-Golomb A, Corkin S, Rizzo JF, Cohen J, Growdon JH, Banks KS. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. *Ann Neurol* 1991, 29(1): 41-52.
168. Pache M, Smeets CH, Gasio PF, Savaskan, E, Flammer J, Wirz-Justice A, Kaiser HS. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 2003, 32(4): 422-26.
169. Bassi CJ, Solomon K, Young D. Vision in aging and dementia. *Optom Vis Sci* 1993, 70(10): 809-13.
170. Wijk H , Berg S, Bergman B, Hanson AB, Sivik L, Steen B. Colour perception among the very elderly related to visual and cognitive function. *Scand J Caring Sci* 2002, 16(1): 91-102.
171. Wood S, Mortel KF, Hiscock M, Breitmeyer BG, Caroselli JS. Adaptive and maladaptive utilization of color cues by patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 1997, 12(5): 483-89.
172. Mendez MF, Cherrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills* 1996, 83(3): 987-95.
173. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences* 1992, 15(1): 20-25.
174. Gilmore GC, Wenk HE, Naylor LA, Koss E. Motion perception and Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1994, 49(2): 52-7.
175. Rizzo M, Nawrot M. Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. *Brain* 1998, 121(12): 2259-70.
176. Rizzo M, McGehee DV, Dawson JD, Anderson SN. Simulated car crashes at intersections in drivers with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001, 15(1): 10-20.
177. Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995, 45(1): 68-74.

178. Mentis MJ, Alexander GE, Krasuski J, Pietrini P, Furey ML, Schapiro MB, Rapoport SI. 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(6): 785-94.
179. Mentis MJ, Horwitz B, Grady CL, Alexander GE, VanMeter JW, Maisog JM, Pietrini P, Schapiro MB, Rapoport SI. Visual cortical dysfunction in Alzheimer's disease evaluated with a temporally graded "stress test" during PET. *Am J Psychiatry* 1996, 153(1): 32-40.
180. Valenti DA. Alzheimer's disease: screening biomarkers using frequency doubling technology visual field. *International Scholarly Research Notices* 2013.
181. Molitor RJ, Ko PC, Ally BA. Eye Movements in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015, 44(1): 1-12.
182. Krasodomska K, Lubiński W, Potemkowski A, Honczarenko K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol* 2010, 121: 111-21.
183. Katz B, Rimmer S, Iragui V, Katzman R. Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? . *Ann Neurol* 1989, 26(2): 221-5.
184. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H. Visual retinocortical function in dementia of the Alzheimer type. *Gerontology* 2002, 48: 197-203.
185. Justino L, Kergoat.MJ, Bergman H, Chertkow H, Robillard A, Kergoat H. Neuroretinal function is normal in early dementia of the Alzheimer type. *Neurobiol Aging* 2001, 22(4): 691-5.
186. Wright CE, Harding GFA, Orwin A. The flash and pattern VEP as a diagnostic indicator of dementia. *Doc Ophthalmol* 1986, 62: 89-96.
187. Philpot MP, Amin D, Levy R. Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990, 77(5): 323-29.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı





