

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖDOEKSFOLYATİF SENDROMLU HASTALARDA  
ALZHEİMER TİPİ DEMANS SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FERHAT DORAK**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. TONGABAY CUMURCU**

**MALATYA-2011**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖDOEKSFOLYATİF SENDROMLU HASTALARDA  
ALZHEİMER TİPİ DEMANS SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FERHAT DORAK**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. TONGABAY CUMURCU**

**MALATYA-2011**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ÖNSÖZ.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psödoeksfoliyasyon Sendromu.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Terminoloji.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Genetik Özellikler.....	7
2.1.5. PEM'in Yapısı ve Patogenez.....	8
2.1.6. Psödoeksfoliyasyon Patogenezindeki Teoriler.....	10
2.1.7. Klinik Bulgular.....	11
2.1.8. Glokom Gelişme Mekanizmaları.....	19
2.2. Alzheimer Hastalığı ve Demans.....	22
2.2.1. Demans.....	22
2.2.2. Alzheimer Hastalığı.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Gereçler.....	35
3.1.1. Sosyodemografik Bilgi Formu ve Hastalık Bilgi Formu.....	35
3.1.2. Standardize Mini Mental Test.....	36
3.1.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	52

6. SONUÇLAR.....	60
7. ÖZET.....	61
8. SUMMARY.....	62
9. KAYNAKLAR.....	63
10. EKLER.....	79

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

**PES:** Psödoeksfoliasyon sendromu

**PEXG:** Psödoeksfoliasyon glokomu

**PEM:** Psödoeksfoliasyon materyali

**LOXL1:** Lysyl oksidaselike protein 1

**PAS:** Periodik asit-Schiff

**PAAG:** Primer açık açılı glokom

**GİB:** Göz içi basıncı

**İOL:** Göziçi lensi

**SMD:** Senil maküler dejenerasyon

**CRVO:** Santral retinal ven oklüzyonu

**BRVO:** Retina ven dal oklüzyonu

**C/D:** cup/disk oranı

**AH:** Alzheimer hastalığı

**HGB:** Hafif kognitif bozukluk

**SMMT:** Standardize Mini Mental Test

**NINCDS-ADRDA:** Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-  
Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği

**DSM-IV:** Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El  
Kitabı Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı

**A $\beta$ :** Amiloid peptit

**ACT:**  $\alpha$ -1 antikomotripsin

**AAT:**  $\alpha$ -1 antitripsin

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Resim 1:** Lens Ön Kapsülünde PES'in Görünümü

## **TABLULAR DİZİNİ**

**Tablo 1:** Epidemiyolojik çalışmalarda verilen PES'in prevalans oranları

**Tablo 2:** PAAG'li hastalarda PES prevalansları

**Tablo 3:** Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Hastalık Veri Formu

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol grubunun katarakt ve glokom dışındaki ek oküler hastalık sayıları

**Tablo 5:** Hasta ve kontrol grubunun göz muayene bulguları açısından karşılaştırılması

**Tablo 6:** Ek Oküler Hastalık Bakımından Grupların Kendi İçlerinde Demans Sıklığının Karşılaştırılması

**Tablo 7:** Sistemik Hastalık Bakımından Grupların Kendi İçlerinde Demans Sıklığının Karşılaştırılması

**Tablo 8:** PES yönünün demans sıklığı açısından karşılaştırılması

**Tablo 9:** Hasta ve Kontrol Gruplarında Ek Oküler Hastalık ve Beraberinde Katarakt ve Glokomu Olanların Demans Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

**Tablo 10:** Hasta ve Kontrol Gruplarında Ek Oküler Hastalık ve Beraberinde Katarakt ve Glokomu Olup Demansı Olanların SMMT Puanları açısından Karşılaştırılması

**Tablo 11:** Demansı Olan Hasta ve Kontrol Gruplarının Göz Muayene Bulguları Açısından Karşılaştırılması

**Tablo 12:** Demansı Olan ve Olmayan Tüm Bireylerin Göz Muayene bulguları Açısından Karşılaştırılması

## ÖNSÖZ

Eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Doç. Dr. Tongabay Cumurcu'ya

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, her konuda desteğini bizlerden esirgemeyen; medikal ve sosyal açılardan çok şey öğrendiğim, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selim Doğanay'a;

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Turgut Yılmaz, Doç. Dr. Peykan Türkçüoğlu, Doç. Dr. Sinan Emre, Yrd. Doç. Dr. Soner Demirel, Yrd. Doç. Dr. Penpegül Fırat, ve Yrd. Doç. Dr. Abuzer Gündüz'e;

Asistanlık dönemim boyunca huzurlu bir ortamda beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Tezimin hazırlanması aşamasında, bana her türlü desteği veren Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Birgül Elbozan Cumurcu ve Dr. Lale Gönenrir Erbay'a;

Ayrıca ihtisas sürem boyunca yardım ve gülüyüzlerini esirgemeyen Göz Hastalıkları servisi, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personeline;

Tezimin istatistik analizlerinde büyük yardımları bulunan Dr. Harika G. G. Bağ ve Nazire Bulam'a;

Her zaman destekleriyle yanımda olan eşime ve bugünlere gelmemde büyük emekleri ve destekleri bulunan aileme;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ferhat DORAK

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), gri beyaz renkte fibrogranüler ekstrasellüler bir materyalin oküler ve sistemik olarak üretilmesi ve depolanmasıyla karakterize bir durumdur(1). Psödoeksfoliasyon materyali (PEM), lens ön kapsülünde, iris üzerinde, pupilla kenarında, trabeküler yapı, zonüler bölge, siliyer cisim prosesleri, vitreus ön yüzeyi, konjonktiva, kornea, hümör aköz, arka siliyer arter cidarları, vorteks venleri, santral retinal arter, optik sinir kılıfları, orbita bağ doku septaları, ekstraoküler kaslar ve kapak derisinde gösterilmiştir (1,2). Işık ve elektromikroskopik incelemeler, immunohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle deri, kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve meninkslerde saptanmıştır (1,2).

PES'in izlenme sıklığı yaşla artar (3,4). Genel popülasyonda 60-69 yaş arası görülme sıklığı ortalama %1, 70-79 yaş arası %4-8, 80 yaş üstünde %8'in üzerindedir. Senil kataraktlılarda ise oranlar genel popülasyon oranlarından daha fazladır. PES, yaklaşık üçte bir oranında tek taraflı olarak görülmektedir (5,6).

Ülkemizde yapılan psödoeksfoliasyon prevalansı ile ilgili çalışmalarda; 50 yaş üzeri popülasyonunda, İrkeç ve ark. (7) %12; İskeleli ve ark. (8) %11.53 oranında PES prevalansı olarak bildirmiştir.

Örgen ve ark. ise 50 yaş üzerinde psödoeksfoliasyon sıklığını %18.2 olarak bildirmiştir (9). Yalaz ve ark. Çukurova bölgesinde 60 yaş üzeri kişileri kapsayan çalışmasında PES sıklığını %11.2 olarak bulmuş ve bu olguların %88.1'inde kataraktın eşlik ettiğini tespit etmiştir (10). Cumurcu ve ark. yaptığı çalışmada Orta Karadeniz'de PES sıklığını %12.2 olarak bulmuştur (11). Schlotzer-Schrehardt ve



ark. (1) tarafından çeşitli visseral organlarda psödeksfoliasyon materyalinin elektronmikroskopik demonstrasyonu ve hemen sonra Streeten ve ark. (2) tarafından bunun doğrulanması bu hastalık hakkındaki tüm yaklaşım biçimini değiştirmiştir. Bu durum PES'nun aslında sistemik bir hastalık olabileceği ve/veya sistemik hastalıklara eşlik edebileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

PES ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle PES ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılmış çalışmalar mevcuttur. PES'li kataraktöz gözlerin aköz hümörlerinin Alzheimer peptid ( $A\beta$ ) ve serin proteinaz inhibitörleri içerdiği bulgusu, PES, glokom ve Alzheimer hastalığının ortak olası etiyojisini işaret etmektedir. Serebrovasküler veya Alzheimer tipi kognitif bozuklukta, oküler psödoeksfoliasyon prevalansının belirgin olarak yükselmiş olduğu bunu desteklemektedir (12).

Biz çalışmamızda PES'li ve normal hastalarda ki Alzheimer hastalığı prevalansını karşılaştırmayı hedefledik.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Psödoeksfoliasyon Sendromu**

#### **2.1.1. Tanım ve Tarihçe**

PES, oküler dokularda fibrogranüler ekstrasellüler materyal üretimi ve birikimi ile karakterize yaş ile ilişkili bir hastalıktır. Teşhis edilmiş sekonder glokomların tanımlanmış en sık nedenidir (13). Gözde klinik olarak PES, pupilla kenarında ve lens ön kapsülü üzerinde küçük gri beyaz deposit birikimi ile karakterizedir. Teşhisi, pupilla dilatasyonunu takiben dikkatli bir biyomikroskopik muayeneyi gerektirir.

Psödoeksfoliasyon materyali, lens ön kapsülü ve iris dışında trabeküler yapı, zonüler bölge, siliyer cisim prosesleri, vitreus ön yüzeyi, konjonktiva, kornea, hümor aköz, arka siliyer arter, vorteks venleri, santral retinal arter, optik sinir kılıfları, orbita bağ doku septaları ve kapak derisinde de saptanmıştır (1,2,14,15,16).

Işık ve elektronmikroskopik incelemeler, immunohistokimyasal ve biokimyasal yöntemler psödoeksfoliatif materyal varlığını deri, ekstraoküler kaslar, kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve meninkslerde de saptamıştır (1,2,16).

İlk olarak 1917 yılında Lindberg tarafından yeni kullanıma giren yarıklı lamba biyomikroskop ile muayene ettiği kronik glokomlu hastalarının %50'sinden

fazlasında pupilla kenarında gri beyaz renkte beneklenmeyi tarif etmesiyle literatüre girmiştir (17,18). Vougt 1925’de bu materyalin lens kapsülünden geliştiğini ileri sürerek ”*Senil Eksfoliyasyon*” ve ”*Kapsüler Glokom*” deyimlerini tanımlamıştır. Bu deyimler günümüzde de literatürde yer almaktadır (19).

Busacca ise lens kapsülünün dejeneratif değişikliğinden ziyade, eksfoliatif materyalin gözde başka bir yapıdan kaynak alıp sekonder olarak depolandığını ileri sürmüştür (20). Daha sonra Ashton ve Bertelsen (21,22) yaptıkları elektromikroskopik çalışmalarda lens ön kapsülünün doğrudan etkilendiğini göstermiştir. Bertelsen (22), fibrogranüler materyalin ekvator önü lens epitelyum hücreleri tarafından yapıldığını öne sürmüş ve “*fibrilopathia epitheliocapsularis*” terimini kullanmıştır (22). Eksfoliatif materyalin anormal bazal membran sekresyonu olduğuna inanan Eagle ise bu durumu bazal membran eksfoliasyon sendromu olarak tanımlamıştır (23).

1953’de Dvorak - Theobald ”*Pseudoeksfoliasyon*” tanımı üzerinde durarak, bunun cam üfleyen işçilerde görülen hakiki eksfoliasyondan farklı olduğunu ileri sürmüştür (4). 1956’da Sundae (24), klinik ve histopatolojik bulguları daha iyi yansıtan ” senil eksfoliatif sendrom ” terimini getirmiştir. Tarkkanen siliyer proseslerde, Ringuold konjonktiva dokusunda psödoeksfoliyatif materyal varlığını, Sampaolesi ise kan aköz bariyerindeki değişiklikleri ve melanin dispersiyonunu gösterdi (25). 1992 yılında Schlotzer-Schrehardt ve ark. (1) ilk olarak sistemik tutulumu göstermesini takiben çok kısa sürede Streeten ve ark. (2) sistemik tutulumla ilgili çalışmalarını yayınladılar.

### **2.1.2. Terminoloji**

Cam üfleyicilerinin “gerçek lens eksfoliasyon hastalığı” nda lens kapsülünün sıcaklık etkisiyle gerçek bir eksfoliasyonu (dökülmesi) mevcut iken, PES’de ekstraselüler matriks materyalinin birikimi söz konusudur (25,26). Bu görünüm üretimde artma, materyal rezorpsiyonunda azalma veya her ikisinden kaynaklanabilir. Ne olursa olsun, Dvorak-Theobald’ın önerdiği “psödoeksfoliasyon” terimi cam üfleyicilerinin “gerçek lens eksfoliasyon hastalığı” ndan ayrımı açısından

daha mantıklıdır (25,27). Ancak hala “eksfolyasyon” terimini kullanan araştırmacılar da vardır.

### 2.1.3. Epidemiyoloji

PES prevalansı yaşla birlikte artmakta, ÷lkeden ÷lkeye değişmekte, bazı ÷lkelerde de bölgeden bölgeye değişmektedir (28). PES prevalansındaki dünya çapındaki çok değişkenlik, çalışılan pop÷lasyonlardaki gerçek farklılıklara bağlı olabileceği gibi, çevresel etkiler, PES tanımı ve muayene teknikleri gibi diğer faktörlerle de ilişkilendirilmiştir. PES ileri yaş grubunda daha sıktır. Genelde 60’lı yaşların sonunda ve 70’li yaşların başlarında gör÷lmektedir. Yaşlı kişilerde bildirilen prevalans oranı %0 (Eskimolar) ve %38 (Navaho yerlileri) arasında değişmektedir. Epidemiyolojik çalışmalardaki PES prevalansı yüzdeleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Yapılan Prevalans Çalışmaları			
÷lke	Yazar	Prevalans	Yaş
İzlanda	Allingham ve ark. (30)	%45	80+
Norveç	Ringvold ve ark. (31)	%16.9	65+
Finlandiya	Hirvela ve ark.(29)	%22.1	70+
Yunanistan	Kozobolis ve ark. (32)	%11.5-%27	
Türkiye	Yalaz ve ark.(10)	%11.2	60+
Türkiye	Elibol ve ark.(33)	%13.7	
Türkiye	Cumurcu ve ark. (11)	%12.2	45+

Tablo 1: Epidemiyolojik çalışmalarda verilen PES’in prevalans oranları

Bazı çalışmalarda PES’de cinsiyet farkı olmadığı bildirilirken (10,29), bazılarında erkeklerde (28,34), bazılarında ise kadınlarda (32,33,35,36) daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Glokomlu PES oranı her popülasyon için farklıdır. Tüm çalışmalara bakıldığında PES hastalarının ortalama %40’ında glokom geliştiği görülmüştür (19). Primer açık açılı glokomu (PAAG) olan hastalarda bildirilen PES prevalansı da coğrafik değişiklik göstermektedir; Tablo 2’de ülkelere göre PAAG olan hastalarda PES prevalansı görülmektedir.

Yapılan Prevalans Çalışmaları		
Ülke	Yazar	Prevelans
Danimarka	Ohrn ve ark. (37)	%26
İsveç	Lindblom ve ark. (38)	%75
Norveç	Blika ve ark. (39)	%60
Türkiye (Akdeniz bölgesi)	Yalaz ve ark. (10)	% 46.9
Türkiye (orta karadeniz bölgesi)	Cumurcu ve ark. (11)	%6.9
İspanya	Moreno-Montanes ve ark.(40)	%44.5
ABD	Ball ve ark. (41)	%1
ABD	Layden ve ark. (42)	%3
ABD	Cashwell ve ark. (43)	%6
ABD	Roth ve ark. (44)	%12

Tablo 2: PAAG’li hastalarda PES prevalansları

Birçok seride iki taraflı PES’in tek taraflı PES’e göre 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (29,32). Diğer serilerde ise aynı oranda tek taraflı PES’in fazla olduğu gösterilmiştir (34,45). İki taraflı PES’i olan kişilerin tek taraflı olanlara göre biraz daha yaşlı olduğu görülmüştür (6,34,46). PES’i tek taraflı ya da monooküler olarak adlandırmak yanıltıcı olacaktır. Bir gözde PES saptandığında, diğer gözde sıklıkla anormal humör aköz dinamiği ya da glokomatöz hasar mevcuttur. PES’in erken

pigmenter bulgularının etkilenmeyen diğer gözlerin çoğunda bulunuyor olması ve etkilenmeyen diğer gözlerin hemen hemen tümünde yapılan konjonktival biopsilerde eksfoliasyon fibrillerinin saptanması bu vakaların aslında iki taraflı asimetric tutulumla seyrettiğini desteklemektedir (47). Tek taraflı PES tanısı almış bir hastanın diğer gözünde 5 yıl içinde PES görülme sıklığı % 6.8 iken 10 yıl sonra bu oran % 16.8'e çıkmaktadır (48).

#### 2.1.4. Genetik Özellikler

Psödoeksfoliasyon içeren ön kapsül ve iris gibi etkilenmiş dokularda LOH (Loss of heterozygosity) genetik markırların gösterilmesi bu durumun patogenezinde olası genetik rolü işaret etmektedir (49).

Damji ve ark. (50), PES'li bireyleri olan 10 Kanadalı aile ile yaptığı çalışmalarında maternal geçişe işaret eden bulgular tespit etmişlerdir. Ayrıca geç yaşta bulgu verme, multisistemik tutulum ve bazı toplumlarda sık rastlanma özelliklerinin, mitokondrial kalıtımla uyumlu olabileceğini belirterek maternal mitokondrial kalıtım teorisini öne sürmüşlerdir.

Gottfredsdottir ve ark. (51), 55 yaş üzerinde ve monozigot ikizleri bulunan 8 PES'li olgudan 5'inde ikiz kardeşle de eksfoliasyon materyali saptamış, 3 ikizde ise yalnız bir kardeşle PES görüldüğünü bildirmişlerdir.

İzlanda'da yapılan ve 6 ailenin 82 bireyini kapsayan bir başka çalışmada ise, PES tespit edilen tüm bireylerin en az bir ebeveyninde de PES bulunduğu ve tutulan ebeveynin daha sıklıkla anne olduğu bildirilmiştir (8).

Thorleifsson ve ark. İzlandalı ve İsveçli popülasyonda; 15. kromozomda bulunan (15q24.1), Lysyl oksidaz protein 1 geninde (LOXL1) üç tek nükleotid polimorfizm (SNPs) ile psödoeksfoliasyon glokomu ile güçlü birliktelik olduğunu saptamışlardır. SNP (rs2165241) ve iki sinonim olmayan kod SNPs (rs3825942 ve rs1048661) izole edilmiştir. Bu iki SNP taşıyan kişiler, normal kişilere göre 2.42 kat daha fazla psödoeksfoliasyon glokomu (PEXG) geliştirme riskine sahip olarak değerlendirilmiştir (52). Challa ve ark. Amerikan beyaz popülasyonda LOXL1 birlikteliğini araştırmışlar, 50 psödoeksfoliasyon glokomu ve 235 kontrol de daha

önce gösterilen 3 SNPs ile birliktelik olduğunu saptamışlardır. LOXL-1 halotip sıklığı psödoeksfoliyasyonda %32.0 kontrolde ise %21.6 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada bu birlikteliğin psödoeksfoliyasyon glokomu tanısı koymak için yetersiz olduğu gösterilmiştir. Rs1048661 ve rs3825942 SNPs sensitivitesi yüksek spesivitesi yetersiz bulunmuştur. Aynı zamanda LOXL1 penetransını etkileyen başka genler veya çevresel faktörlerinde etkili olabileceği, psödoeksfoliyasyonun kompleks bir etiolojiye sahip olduğu savunulmuştur (53).

### **2.1.5. PEM'in Yapısı ve Patogenezi**

Eksfoliyatif materyaller, ışık mikroskopisinde periodik asit-Schiff (PAS) pozitif boya tutulumu gösteren, eozinofilik, nodüler ya da tüysü görünümlü agregatlar olarak ön segment yapılarında görülür (14). PAS boyanma polisakkaritten zengin bir yapı gösterir. Multifokal orijinli olduğu ve yaşlanan epitelyal hücreler tarafından üretilen anormal bazal membran yapı taşlarına sekonder olduğu düşünülen (54) bu maddeler polisakkarit yapıdan zengindir (55).

Transmisyon elektrik mikroskopisinde PEM'in rastgele yerleşim gösteren ve amorf bir madde içine gömülü flaman ve fibrillerden oluştuğu gösterilmiştir. Flaman ve fibriller genellikle 10-50 nm arasında değişen çaplarda, protein yapıda olmalarına rağmen amorf yapıdaki zemin maddesinin PAS pozitif boyanan glukozaminoglikanlardan oluştuğu düşünülmektedir (54).

Son yıllarda yapılmış birçok çalışmaya rağmen, PEM'in kimyasal bileşimi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Bazı yayınlarda PES'in göz içi ve göz dışı yapılarda anormal elastik fibriller materyalin aşırı sentezlenmesi ve depolanması ile fibrozisin bir formu olduğu ileri sürülmüştür (56). İndirekt histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular, fibriller PEM'in elastik fibril elemanları (elastin, tropoelastin, amiloid P, vitronektin, fibrillin-1) içeren kompleks bir glikoprotein/proteoglikan yapısından oluştuğunu göstermiştir (57). PEM kollajenaz, tripsin, pepsin ve papain gibi birçok enzim tarafından yıkılmaya dirençlidir (58).

### **2.1.5.1. Karbonhidrat Komponenti**

Yapılan birçok çalışma PEM'in glikozaminoglikanlar için kullanılan histokimyasal boyalarla boyandığını göstermektedir. Bu nedenle PES patogenezinde glikozaminoglikanların aşırı üretimi ve anormal metabolizması öne sürülmüştür (59,60).

### **2.1.5.2. Protein Komponenti**

PEM'in protein komponenti hem laminin, nidogen/enactin ve fibronektin gibi kollajen olmayan bazal membran komponentlerini içerir hem de alfa-elastin, tropoelastin, fibrillin, amiloid P, vitronectin ve gp115/emilin gibi elastik fibril sisteminin epitoplarnı içerir (60,61). İmmunoelektron mikroskopik çalışmalar, eksfoliyasyon lifleri üzerindeki elastik mikrofibrillerin ana komponenti olan fibrillin-1'in ve bu mikrofibrillerin alt gruplarının, hücre yüzeyine yakın yerleşimli olduğunu göstermişlerdir ve fibrillin içeren mikrofibrillerin ekstraselüler matrikste aşırı üretildiğini öne sürmüşlerdir (15,56). Elastik mikrofibrillerin diğer komponentleri, latent TGF- $\beta$  bağlayan proteinlerden LTBP-1(latent transforming growth factor beta binding protein 1) ve LTBP-2'nin (latent transforming growth factor beta binding protein 2) intra ve ekstraselüler bölgelerdeki tüm PES depozitleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Apoproteinlerden A-1, B, E ve LP'nin de PES ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (63).

### **2.1.5.3. Biyokimyasal Çalışmalar**

PES'deki aminoasit analizi, amiloidle, nonkollajenöz bazal membranla, elastik mikrofibrillerle uyumludur ancak kollajen içermemektedir (64). Çıkarılmış lens kapsüllerinin elektroforetik analizi; 14.4 ve 16.3 kD moleküler ağırlığı olan iki spesifik polipeptid zincirini göstermiştir (65). PES'in enerji filtering transmission



elektron mikroskopi ile analiz edilmiş elemental bileşiminde, eksfoliyasyon fibrillerinde nitrojen, sülfür, klor, çinko ve perifer fibrillerde kalsiyum bulunduğunu göstermiştir (66). Cumurcu ve ark. yaptığı çalışmada PES’li kataraktlı ve senil kataraktlı hastalarda hümör aköz, lens ve serumda çinko, demir ve bakır düzeylerini çalışmışlardır. Hümör aköze bakıldığında kontrol grubuna göre PES’li kataraktlı hastalarda çinko ve bakır düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır, demir düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Lense bakıldığında PES’li grubda kontrol grubuna göre bakır içeriğinde önemli ölçüde artış görülmüştür. Yine lenste demir ve çinko içeriği karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Serum düzeylerine bakıldığında demir ve bakır düzeyleri PES grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmıştır. Serum çinko düzeyi iki grup arasında anlamlı farklılık vardır (67).

### **2.1.6. Psödoeksfoliyasyon Patogenezindeki Teoriler**

Bugüne kadar yapılmış biyokimyasal ve immunohistokimyasal çalışmalar, PES’in patogenezinde dört teori öne sürülmüştür.

#### **2.1.6.1. Amiloid Teori**

Başlangıçta PES’in amiloid yapısında olduğu ileri sürülmüştür (68), ancak daha sonraları yapılan çalışmalarda kongo kırmızısı boyası (14,69) veya beta-amiloid, amiloid A amiloid prekürsör proteini, transtiretin ve immünglobulin ışık zincirleri kullanılarak yapılan testler amiloid için negatif sonuç vermiştir (69).

#### **2.1.6.2. Bazal Membran Teorisi**

PEM’in bazal membrana benzerliği ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.

PEM yapımının, bazal membran metabolizması bozukluğu ile ilişkili olduğu (23,54) ve laminin, nidojen, heparan sülfat gibi bazal membran epitoplarmın immünohistokimyasal kanıtlarının PES'te de görüldüğü öne sürülmüştür(60). Anormal görünümlü bazal membranda PEM'in görülmesi bazı araştırmacıların bu sendromu "bazal membran eksfoliyasyon sendromu" olarak adlandırmalarına yol açmıştır (23).

### **2.1.6.3. Elastik Mikrofibril Teorisi**

Bu teori PES fibrillerinin, elastin, oksitalan gibi elastik sistem bileşenlerine olan yapısal benzerliği nedeniyle düşünülmüştür (55). PEM'in elastozis alanlarında görülmesi nedeniyle bir süre PES'in bir elastozis olduğu düşünülmekteydi (59).

### **2.1.6.4. Enfeksiyon Teorisi**

Ringvold ve arkadaşları, 343 evli çiftin her iki bireyinde PES'in yaygınlığının (%3.2) umulandan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca Ringvold, fibriler scrapie maddesiyle eksfoliyasyon fiberleri arasında göze çarpan morfolojik benzerliği (benzerlik viral bir enfeksiyona ait bozukluğa işaret edebilir) saptamışlardır (71).

### **2.1.7. Klinik Bulgular**

Psödoeksfoliyasyon materyali başlıca pupilla kenarı ve lens ön kapsülünde olmak üzere, trabeküler ağda, zonüller, silyer cisim, ön hyaloid yüz, kornea endoteli, kapak konjonktivası gibi hem intraoküler hem de ekstraoküler yapılarda tespit edilmiştir (3,42,55).

### **2.1.7.1.Konjonktiva ve gözyaşı film tabakası**

Hastalardan elde edilen konjonktiva kültürleri, faz kontrast mikroskopik, scannig elektronmikroskopik ve immunhistokimyasal olarak incelenmiş, psödoeksfoliasyon içeren dokudan kaynaklanan hücre kültürlerinin morfolojik olarak normal kontrol grubundan ayırt edilemeyeceğini ortaya çıkarmıştır (72). Ancak yapılan birçok çalışmada konjonktiva damar endoteli bazal membranında psödoeksfoliasyon materyali saptanmıştır (1,14). PES’li hastalarda yapılan florosein anjiografik çalışmalar normal limbal vasküler paternin kaybolduğunu, anterior siliyer damarların konjesyonunu ve olası neovaskülarizasyonunu göstermiştir (73). Bu patolojilerin gözyaşı film tabakasına etkileri araştırılmış. Gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer test sonuçları PES’li gözlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük skorlar vermiş ki bu PES’in indirekt olarak, gözyaşı sekresyon ve stabilitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir (73).

### **2.1.7.2. Kornea**

PEM kornea endotelinde ilk kez 1938’de saptanmıştır. 1954’de PEM endotel hücreleri içinde belirlenmiş ve PEM’in bu hücrelerce fagosite edildiği tespit edilmiştir (14).

PEM dağınık veya kümeler halinde kornea endotelinde birikebilir. Genellikle pigment birikimi; Krukenberg spindle paterni özelliği taşıyabilen belirgin olmayan ve dağınık santral endotel pigmentasyonuna sebep olur. Daha sık olarak Schwalbe hattının önündeki periferal korneada bir ya da daha fazla değişken pigmentli çizgi gözlenebilir (74).

Speküler mikroskopi, PES’li gözlerde normal göz içi basıncı (GİB)’nda bile endotel hücre sayısının önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Santral kornea kalınlığı, belki de korneadaki fonksiyon bozukluğunun etkisiyle, PES’li gözlerde daha fazladır. PES’li gözlerde kornea epitelyum değişikliğinin normalden daha fazla olduğu öne sürülmüştür (75,76).

### 2.1.7.3. Ön kamara, aköz hümör ve trabekülüm

İridokorneal açının kapanması ve kapalı açılı glokom insidansı normal popülasyona göre daha fazladır (77). Bunun nedeni zonül frajilitesi ve miyotik tedavisi nedeniyle lens-iris diaframının öne gelmesi, periferik anterior ve posterior sineşilerin sık görülmesi, ön kamaranın sığlaşmasıdır. Ayrıca psödoeksfoliatif materyalin birikimi nedeniyle rijid olan irisin, arka kamara basıncı ile en zayıf yeri olan iris kökünden öne bükülmesi, gonyoskopide “psödoplato iris” konfigürasyonu görülmesine yol açmaktadır.

Pupil hareketleri esnasında ön kamarada normal olgulara göre daha fazla pigment dispersiyonu gelişir. İris pigment epiteli kaynaklı olan bu dispersiyon, kaba lens yüzeyi tarafından sürtünmesi sonucu mu yoksa irisin kendisinden kaynaklanan fundamental bir defektten mi kaynaklandığı açık değildir. Trabeküler ağın pigmentasyonu, normal ve primer açık açılı glokomlu olgulara göre PES’li olgularda daha fazladır (78). Açıdaki pigmentasyon, trabeküler ağın alt kısmında daha yoğun olup; pigmenter glokoma nazaran daha kaba ve siliktir (78).

PES’de kan-aköz bariyerindeki defektin aközün yapısı ve protein içeriğindeki değişikliklerden dolayı aköz flare artışına sebep olduğu düşünülmektedir (76-83).

Trabeküler ağın jukstakanalikuler bölümlerinde psödoeksfoliatif materyalin pasif birikimini ve aktif lokal üretimini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15,84,85). Psödoeksfoliatif materyalin progresif akümüasyonu ileri evrelerde, jukstakanalikuler dokunun şişmesine ve Schlemm kanal yapısının belirgin dezorganizasyonuna yol açmaktadır (25,77). Sonuç olarak psödoeksfoliatif materyalin trabeküler dokuda aşırı akümüasyonu, içerdiği lizozomal proteinazlar nedeniyle geliştirdiği dejeneratif değişiklikler, hipoksi nedeniyle trabeküler yapıdaki endotelial proliferasyon, kan-aköz bariyerindeki defekt nedeniyle aközde artmış protein seviyeleri ve iris pigment epitelinden salınmış melanin pigment depozisyonu sonucu dışa akım bölgesinde rezistans, kronik basınç yükselmesi ve glokom gelişiminde nedensel faktörler olarak görünmektedir (25,86,87).

#### **2.1.7.4. İris**

PES'te iriste görülen değişiklikler başlangıç döneminde dahi oldukça belirgindir. Psodöksfoliyasyon materyalinin iris sfinkteri üzerinde ve pupil kenarında bulunması tanı için belirleyicidir. PEM'in lensin üzerinde bulunmasına ek olarak, irisin üzerinde de bulunması açık açılı glokomun daha şiddetli seyretmesine neden olmaktadır (88). İrisin, lens yüzeyindeki PEM'i aşındırmasıyla, lens üzerindeki materyalle beraber iris kenarındaki ve sfinkter bölgesindeki pigment epitel hücreleri de ön kamaraya dökülür. İriste pigment epitel hücrelerinin ve bunların ön kamarada birikmesi, irisin sfinkter bölgesinin transillüminasyonuna, pupil kenarının kaybolmasına, trabeküler ağda pigmentasyon artışına ve iris yüzeyinde pigment depolanmasına neden olur. İris transillüminasyonunda pupiller sfinkterde 'güve yeniği' paterni oluşur. Pupiller kenar değişiklikleri, tek taraflı PES'li olguların en belirgin özelliğidir. Aşırı depigmentasyon oluşursa defektler tüm sfinkter üzerinde görülebilir (42,47).

#### **2.1.7.5. Pupilla**

PES'li gözlere sahip hastalar miyotik ilaç kullanmamış olsalar dahi genellikle yeterince dilate olmazlar (89). Bu hastaların PES'li gözleri %4 lük pilokarpin'le daha az miyozise uğrar. Tek taraflı PES'i olan olgularda, dilatasyona olan cevap eksfoliyasyonun olduğu gözde, etkilenmemiş göze göre belirgin olarak daha düşüktür. Aynı zamanda PES'in olduğu tarafta pupil etkilenmemiş gözdeki pupile göre daha küçüktür. Pupilin ilaçla dilatasyonundan sonra GİB'de belirgin artış meydana gelebilir ve bu artış serbest kalan pigment ile korelasyon gösterir. Krause ve ark. yaptıkları çalışmada midriyazisten sonraki ilk 1-2 saat içinde ön kamarada pigmentin maksimum seviyeye yükseldiğini ve 12-24 saat içinde bunların kaybolduğunu göstermiştir. GİB artışı genellikle 2 saatten sonra maksimuma ulaşır. Bu nedenle midriyatik kullanılan tüm hastalarda GİB de ölçülmelidir (90).

### 2.1.7.6. Lens

Lens ön kapsülünde PEM birikimi, PES'in en sık ve en önemli bulgusudur. PEM lens ön kapsülünde çeşitli zonlarda dağılım gösterir. Üç ayrı zondan oluşan klasik patern pupilla tam dilate olduğunda görülür hale gelebilir. Fakat hastaların çoğunda özellikle erken safhalarda bu görünümlere rastlanmaz. Lens ön kapsülünde psödoeksfolyasyonun klasik görünümü için üç bölge tanımlanmıştır. Bunlar;

*Santral Disk:* Kısmen homojen olan santral disk, pupilla çapına denk gelmekte veya genellikle ondan hafif küçük olmaktadır. Öne doğru kıvrımlı bir kenar yapısı sergilemektedir.

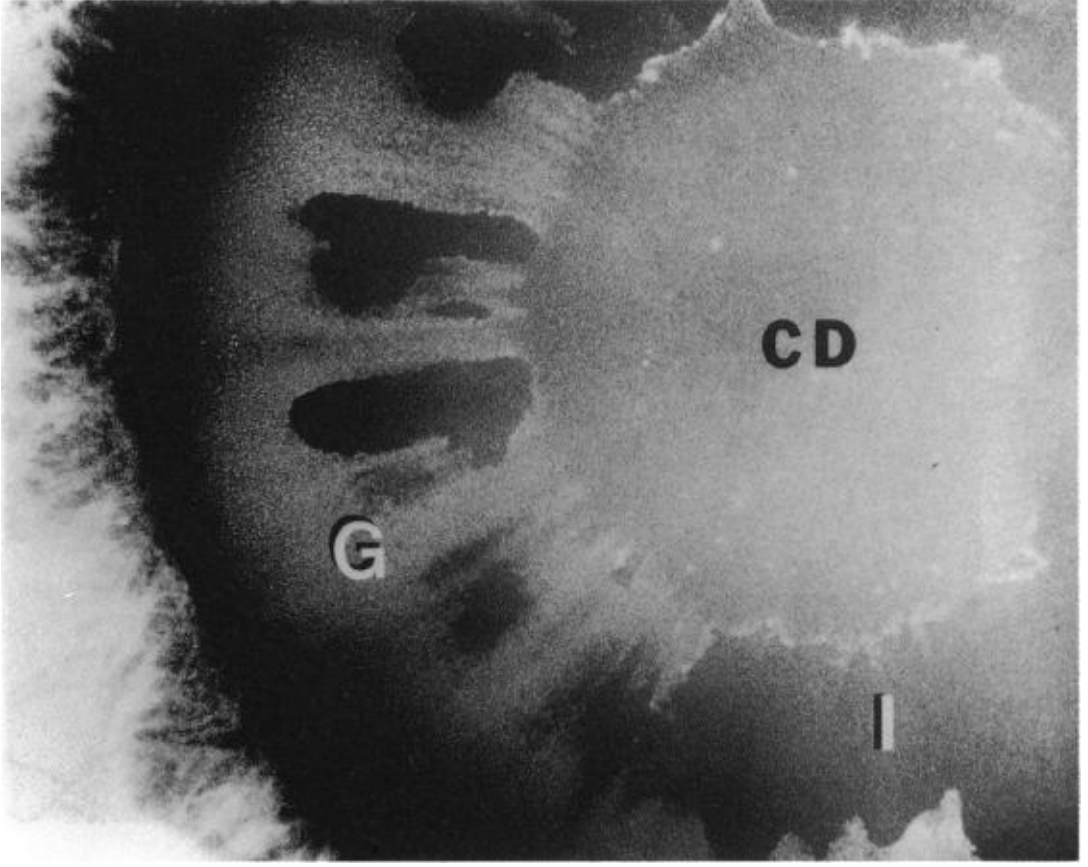
Santral disk hastaların %20 ile %60'ında olmasa da (91); periferik zon hemen her zaman mevcuttur(92). (Resim-1).

*Periferik Zon:* Granüler bir yapıya sahiptir. Sıklıkla radial çizgilenme görülmektedir.(Resim-1).

*Saydam Zon:* Santral disk ile periferik zon arasında bulunmaktadır. Pupilla hareketi sırasında irisin lens yüzeyine sürtünmesi sırasında oluşur (Resim-1).

Başlangıçta eksfoliatif materyalin prekürsörlerinin lens yüzeyinde diffüz olarak depolandığı düşünülmektedir. Lens yüzeyinin diğer göz ile karşılaştırıldığında daha mat görüldüğü bu en erken evreye prekapsüler evre denilmektedir (93,94).

Pregranüler evre; prekapsüler evreden sonra oluşmaktadır. İris arkasında, ön kapsülün orta kısımlarında, zorlukla farkedilen, radial, nongranüler strialar seçilir (95,96).



**Resim-1 -Lens Ön Kapsülünde PES'unun Görünümü**

**CD: Santral Translusen disk,**

**I: Saydam Zon**

**G: Periferik Granüler Bölge (sıklıkla radial çizgiler vardır)**

PES'li gözlerde zonüllerdeki dejeneratif değişikliklere bağlı olarak fakodonezis ve lens subluksasyonu gözlenmiştir. Lensin vitreus içine spontan dislokasyonunda rapor edilmiştir (97,98). Bartholomew 19 hastanın 22 gözünde spontan lens dislokasyonu tespit etmiştir. Bu gözlerin özellikle süperior zonüllerinin eksfoliyatif materyal ile kaplı olduğunu görmüştür ve genellikle zonüler ayrılmanın lense olan bağlantısından değil, silyer yapıdaki bağlantıdan kopma sonucu olduğunu

gözlemlemiştir. Bu gözlemi asıl dejeneratif sürecin zonüllerin silyer yapıdaki epitelin bazal membranından kaynaklandığı şeklindeki hipotezini yayınlanmasına sebep olmuştur (99). Buna karşın Schlötzer-Schrehardt ve Naumann dejeneratif değişikliğin sadece zonüllerin silyer yapıya tutunduğu yerde değil, aynı zamanda zonül-lens arasında olduğunu söylemişlerdir (99).

#### **2.1.7.7. Siliyer Cisim ve Lens Zonülleri**

Mizuno ve ark. (100) sikloskopi olarak bilinen modifiye gonyoskopi metodunu kullanarak, PES'li gözlerde siliyer cisim ve lens zonüllerinde PEM'in varlığını göstermişlerdir. Tek taraflı PES'li hastaların diğer gözlerinde de PEM saptamış, böylece etkilenmediği sanılan gözlerin aslında etkilendiğinin subklinik ispatını yapmışlardır.

PEM, siliyer cismin nonpigmente epiteli ve zonüllerin lateral yüzeylerinde birikmektedir (101). PEM ile kaplanan lens zonülleri kırılma hale gelmektedir. Bu konuda görüş bildiren ilk kişi Dvorak Theobald'dı (4).

PES'de lens zonülleri, direk hasardan ziyade siliyer cisim ve lens kapsülüne yapışma yerlerinden mekanik gevşeme ve enzimatik zonülolizis sonucu ayrılır. Zonüler bozulma, proteolitik mekanizmalar tarafından da kolaylaştırılabilir; çünkü asit fosfataz, katepsin B ve metalloproteinazlar gibi lizozomal enzimler PEM içinde gösterilmiştir (99).

PEM lens zonülleri ile ilgili olarak üç ayrı noktada değişikliğe neden olmaktadır;

1. Lens zonüllerinin başlangıç yeri olan siliyer cisimde lens zonüllerinin siliyer cismin bazal membranından ayrılması,
2. Siliyer cisim ve lens arasında lens zonüllerinin infiltrasyonu,
3. Lens kapsülü ile lens zonülleri arasında birikim gelişmesi.



Bütün bu olaylar zonüler diyalize, fakodonezise, iris-lens diaframının öne gelmesine, spontan lens dislokasyonuna yol açmakta ve intraoküler cerrahide bir takım güçlüklerle ve komplikasyonlara neden olmaktadır (99).

#### **2.1.7.8. Vitreus ve Retina**

Yapılan çalışmalarda vitreusun ön yüzünde ve ön hyaloid üzerinde PEM depozitleri gösterilmiştir (102). Biomikroskopide posterior zonüllerin yönüne uyumlu radial çizgiler olarak görünürler (14). Katarakt cerrahisi sonrası arka kapsül bütünlüğünün kaybolduğu vakalarda göziçi lens ( İOL ) arka yüzeyine ve vitreus içine yayılımı da saptanmıştır (102).

Retina tutulumu ile ilgili literatürde yeterli veri mevcut değildir. Bir takım çalışmalarla retinal hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır. Kozobolis ve ark. (103) yaptıkları çalışmada PES ile senil maküler dejenerasyon (SMD) arasında anlamlı korelasyon saptamıştır. Bu korelasyonu yaş, solar radyasyon, nutrisyonel faktörler ve iris rengi ile ilişiklendirmişlerdir. Türkiye’de Cumurcu ve ark. yaptığı çalışmada PES ile SMD arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (%7.9) (11).

Üzerinde durulan başka bir konu ise santral retinal ven oklüzyonu (CRVO) ve PES birlikteliğidir (104,105,106). Patoloji, PES ile birlikte gelişen potansiyel psödoeksfoliasyon vaskülopatisi (posterior siliyer arter, vorteks venleri ve meninksler içinden geçen santral retinal damarlar) ve yüksek GİB ile açıklanmaya çalışılmıştır (105). Yapılan bir başka çalışmada (106) PES dikkate alındığında, retina ven dal oklüzyonu (BRVO) ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamışken, CRVO ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak glokom BRVO ve CRVO için risk faktörü olarak görülürken, psödoeksfoliasyon varlığı CRVO için muhtemel bir risk faktörüdür (104,105,106). PES’lu hastaların serum plazmasında yükselmiş olarak görülen hiperhomosisteinemi bunun sebebi olabilir (107).

Bu hastalarda katarakt cerrahisi esnasında gelişen artmış oranda vitreus kaybı ve sekonder katarakt için daha sık Nd:YAG kapsülotomiye ihtiyaç olması, retina

dekolmanı riskinin artmasını açıklayabilir. PES bundan dolayı, retina dekolmanı gelişimi için risk olarak kabul edilebilir (25).

### **2.1.7.9. Optik Disk**

Tedavi edilmemiş oküler hipertansiyonlu hastalarda yapılan prospektif çalışmada görme alanında veya GİB'de değişiklik olmamasına rağmen, PES'lilerde optik sinir solukluğunun daha fazla olduğu ve ortalama disk alanının daha küçük olduğu bildirilmiştir. Nöral rim sahasında ve peripapiller atrofinin genişliğinde, ortalama GİB'i daha yüksek olmasına rağmen bir fark görülmemiştir. Kronik açık açılı glokomlu ve PEXG'li (psödoeksfolyasyon glokomu) gözlerde disk alanları benzer olmasına rağmen PEXG'li hastalarda küçük diskler daha sık görülmektedir (108). Aygen ve ark. yaptıkları çalışmada normal GİB'li PES'li hastalarda optik çukurluk alanını ve cup/disk (C/D) oranını artmış bularak PES'in erken glokomatöz değişiklikler taşıdığını bildirmişlerdir (109).

### **2.1.8. Glokom Gelişme Mekanizmaları**

#### **2.1.8.1. Kronik Açık Açılı Glokom**

PES'te GİB yükselmesinin kronik açık açılı glokomda tesadüfi bir bulgu mu yoksa gerçekten de glokoma bağlı olup olmadığı tartışmalıdır (89,110). PES'li hastaların bir kısmında GİB'de artış olmaz. Ancak glokom PES'i olan gözlerde olmayanlara göre daha sık görülmektedir ve PES'i olan gözlerde glokom gelişme riski geçen zamanla birlikte kümülatif olarak artmaktadır (111). PES'li olgularda glokom klinik olarak daha ciddi seyretmekte ve prognoz kronik açık açılı glokoma göre daha kötü olmaktadır. Tanı sırasında optik sinir hasarı daha fazla ve görme alanı

defektleri de daha ciddi olmaktadır. Bu grup hastalar; tıbbi tedaviye daha zor cevap vermekte ve cerrahiye daha çok gerek duyulmaktadır (19). PES'le bağlantılı glokom, aköz hümörün dışa akımının direncindeki artışla ilişkilendirilmiştir. Glokomatöz görme alanı hasarı, tedavi edilmemiş PEXG'de kronik açık açılı glokoma göre daha bağlantılı bulunmuştur. PEXG'in açık bir açıyla ve normal derinlikte bir ön kamarayla birlikte olduğu neredeyse bütün yayınlarda rapor edilmiştir (42,110). PES'te glokomun olası mekanizmaları; trabeküler hücre disfonksiyonu, eksfoliyatif materyal ve dökülmüş iris pigmentleri tarafından oluşmuş trabeküler ağ blokajı ile birlikte olan kronik açık açılı glokomdur. Glokomlu ve nonglokomatöz gözlerde PEM'in miktarı, GİB ve optik sinir hasarı ile uyum göstermektedir (112).

PEM'in çoğunun, Schlemm kanalının subendotelyal boşluğunda biriktiği ve buradaki ana patolojinin, Schlemm kanalı ve jukstakanaliküler bölgenin dejeneratif değişiklikleriyle beraber jukstakanaliküler bölgede eksfoliyatif materyalin birikmesi olduğu rapor edilmiştir (113). Trabeküler ağın PEM ile mekanik obstrüksiyonuna ek olarak trabeküler hücrelerin aktif tutulumu da dışa akım tıkanıklığında yardımcı bir faktördür (113). PEXG ile kronik açık açılı glokom, sadece klinik olarak değil, histopatolojik olarak da birbirinden ayırt edilmiştir. Kronik açık açılı glokomda, jukstakanaliküler plak materyalinde artış ve trabeküler ağ hücrelerinde azalma rapor edilmişken, PEXG'le normal gözler arasında plak konsantrasyonunda ve selülarite bakımından hiçbir farklılık bulunmamıştır (19).

#### **2.1.8.2. PES'te Akut Glokom**

PES'li hastalarda açık açılı glokom, kırmızı göz, kornea ödemi, 50 mmHg'nın üzerinde GİB gibi akut açı kapanması glokomu bulguları verebilir (114). Gillies ve Brooks yaptıkları çalışmada akut glokomlu 139 olgunun % 25'inde PEM bulmuşlardır. Bu 139 olgunun 86'sı açık açılı glokom, 21'i neovasküler glokom, 14'ü absölu glokom ve 18'i akut açı kapanması glokomu olarak bildirilmiştir (114).

### 2.1.8.3. PES'te Kapalı Açılı Glokom

Son zamanlara kadar PES'li hastalarda açılı kapanması glokomunun genellikle nadir olduğu, sadece sporadik olgularda rapor edildiği düşünülmüştür. Birçok yazar PES'te açılı kapanması glokomunun genel popülasyondan daha az ya da eşit olduğunu bulmuştur (34). Açılı kapanması Doğu Asya'da daha sık görülmektedir. Pupiller blok; arka sineşi, artmış iris kalınlığı veya sertliği, zonül zayıflığına veya diyalizine bağlı olarak lensin öne doğru hareketiyle ortaya çıkabilir.

Arka sineşi: iris pigment epiteli ve lens yüzeyi eksfoliyatif materyal ile örtülüdürler ve özellikle miyotik kullanılarak pupiller hareket engellendiğinde birbirine yapışma eğilimindedirler. Bu yapışıklığın gücü nedeniyle pupilin lense olan bağı, iris stromasına göre daha kuvvetlidir. İris stromasını etkileyen vasküler anomaliler de sineşiye neden olabilirler. İrisin normalden sert olması nedeniyle arka kamaradaki aköz basınç, irisin en zayıf yeri olan iris kökünden öne doğru bombeleşmesine neden olur. Bu da kronik kapalı açılı glokoma neden olur. Zonül zayıflığı; PES'te zonüller erken dönemde etkilenirler. Zonüller, silyer cisme ve lense tutundukları yerden ayrılarak lensin aşağıya doğru yer değiştirmesine neden olabilirler. Zonül zayıflığı lensi öne doğru iterek pupiller bloğa neden olur. Miyotikler, hem pupil bloğunu hem de lens-iris diaframının öne doğru hareketini arttırırlar. Yaşlı hastalarda pilokarpin ön kamara derinliğini azaltır ve lensin aksiyel uzunluğunu arttırır. Uzun dönem pilokarpin tedavisi, açılı kapanması glokomunun ataklarını arttırır (115).

## **2.2. Alzheimer Hastalığı ve Demans**

### **2.2.1. Demans**

65 yaş üstü hastalarda demansın en önemli nedenleri; Alzheimer hastalığı (yaklaşık %60), vasküler demans (%15) ve vasküler-Alzheimer hastalığı bir arada bulunmasıdır. (%10). Diğer hastalıklar demans sebeplerinin %10'unu oluşturur: Levy cisimcikli demans, Pick hastalığı, fronto temporal demanslar, normal basınçlı hidrosefali, alkolik demans, enfeksiyon hastalıkları (HIV, sifiliz) ve Parkinson hastalığına bağlı demans gibi. Demans kliniği gözlenen hastaların yaklaşık yüzde %5'inde demans tablosu metabolik anomaliler (ör: hipotirodizm), beslenme bozuklukları (ör: vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği) veya depresyon gibi geri dönebilen sebeblere bağlıdır (116).

### **2.2.2. Alzheimer Hastalığı**

Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel işlevlerde bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde azalma ve davranışsal ve psikolojik bozukluklarla sonuçlanan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (117). Geri dönüşsüz ve ilerleyici bilişsel yıkımın yol açtığı klinikle, hastanın ve hasta yakınlarının uyumu ve idame edilmesi oldukça güçtür (118).

#### **2.2.2.1. Epidemiyoloji**

Alzheimer hastalığı ile ilgili değişik ülkelerde birçok yapılmış epidemiyolojik çalışma vardır. 65 yaş üstü insanlarda yapılan çalışmalarda Alzheimer prevalansını İngiltere'de Livingstone ve ark. (119) % 6.1, Fransa'da Dartigues ve ark. (120) %3.6,

ABD’de Evans ve ark. (121) %10.3, Japonya’da Yamada ve ark. (122) %2.0, Çin’de Zhang ve ark. (123) %4.6 olarak bulmuştur. Çalışmalarda Alzheimer hastalığı prevalansı %3.6 ile %23 arasında değişmektedir. Bu fark çalışmalarda metodolojik farklar olmasından, farklı tanısal kriterlerin uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Genel olarak Alzheimer hastalığı prevalansı 65 yaş üstü kişilerde %3–5 iken 85 yaş üstü kişilerde %50’dir (124).

Avrupa ülkeleri çapında yapılan EURODERM projesi kapsamında standardize tanı kriterleri ve epidemiyolojik yöntemler kullanılarak Alzheimer hastalığındaki prevalans sonuçları elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre Alzheimer hastalığı prevalans oranları 60-69 yaşları arasında %0.3, 70-79 yaşları arasında %3, 80-89 yaşları arasında %20 olarak bulunmuştur (125).

#### **2.2.2.2. Etiyoloji**

Alzheimer hastalığının etyolojisi bilinmemektedir. Hastalığın etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler etkili olmaktadır (126).

##### **2.2.2.2.1. Genetik**

Alzheimer hastalığı genetik olarak karmaşık ve heterojen bir gruptur. Alzheimer hastalığında genetik faktörler büyük oranda hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere bir yatkınlık zemini yaratacak şekilde birer risk faktörü niteliğindedirler. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalara göre, ikizlerden birinde Alzheimer hastalığı belirtileri görüldüğünde, diğer ikizde hastalığın görülme olasılığı yaklaşık %40’tır. Ancak diğer ikizde Alzheimer hastalığının başlaması daha uzun bir dönemden sonra olur. Bu ve buna benzer çalışmalar Alzheimer hastalığında hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığını gösterir (127).

#### 2.2.2.2.2. Çevresel Risk Faktörleri

Çok sayıda çevresel risk faktörü Alzheimer hastalığı patogenezinde rol oynar. Ancak hangilerinin gerçek risk etkeni olduğuna dair fikir ayrılıkları vardır

- *Yaş:* En güçlü kanıt ilerlemiş yaş için mevcuttur. Hastalığın görülme sıklığı 60 yaşından önce nadirken, 85 yaş ve üzerindeki yaşlarda yaklaşık %50'ye yükselir. Alzheimer hastalığı riski her 5 yılda bir 65 yaşından önce 5 kat, 75 yaşından önce 3 kat ve 85 yaşından önce 1.5 kat artar (128).
- *Ailede demans öyküsü olması:* Alzheimer hastalığı olan birinin çocukları, kardeşleri, hastalıktan etkilenmiş bir yakını olmayan birine göre 3–4 kat daha fazla etkilenir (129).
- *Düşük eğitim düzeyi:* Alzheimer hastalığı insidansı düşük eğitim seviyesi olanlarda daha yüksek eğitim seviyesinde olanlardan 1,5 kat fazla bulunmuştur (130,131).
- *Cinsiyet:* Kadınlarda hastalığın erkeklerden daha fazla olduğu bilinmektedir (130).
- *Uzun süreli alkol kullanımı* (132,133)
- *Kardiyo vasküler hastalık ve risk faktörleri* (134,135,136)
- *Down sendromu olmak:* Erişkin yaşlara kadar yaşayabilenlerde, muhtemelen genetik bozukluğa bağlı olarak Alzheimer hastalığı gelişim riski yüksektir. (Down sendromu olanların %90'ında 30 yaşında iken amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar ve kolinerjik eksiklikler vardır (129).

### 2.2.2.3. Alzheimer Hastalığında Klinik

Alzheimer hastalığının kliniğinden önce yaşa bağlı kognitif azalma ve hafif kognitif bozukluk (HKB) kavramlarına değinilecektir.

#### 2.2.2.3.1. Yaşa bağlı kognitif azalma:

50 yaşın üstündeki bireylerde epizodik bellek performansında bir azalma vardır. Epizodik bellek kişisel olarak yaşanmış zamanı ve yeri belli spesifik olayları içerir. Bireylerde, tanıştırdıktan sonra kişilerin isimlerini hatırlamada güçlük çekme, eşyaların yerini bulamama, satın alınacak çok sayıda eşyayı veya yapılacak çok sayıda işi, telefon numaralarını veya posta kodlarını hatırlamada güçlük çekme ve bilgiyi hemen veya dikkatin dağıtılmasından sonra hatırlamada güçlük çekme gibi günlük sorunlara yol açan bellek kaybına ait yakınmalar vardır. Normal yaşlanmada epizodik bellekten daha az olmak üzere diğer kognitif fonksiyonlarda da defisitler görülür. Bu defisitler sözel akıcılıkta, isimlendirme ve kelime bulmada azalma gibi lisan alanında olduğu gibi, özellikle 80 yaşından sonra görsel-alansal yeteneklerde ve yönetsel işlevlerde bozukluk (tasarlama, organize etme, sıraya koyma, soyutlama gibi) şeklinde görülür. Oysa implisit bellek ve okuma yeteneği korunmuştur. Wechsler Bellek Ölçeği'nin Mantıksal Bellek alt testi gibi bellek testlerinde genç erişkinler için gösterilmiş olan ortalamaların en az 1 standart sapma altında performans gösterme, entelektüel işlevlerde yeterli olma ve SMMT'de (Standardize Mini Mental Test) en az 24 puan alma ölçütleri ile tanımlanmıştır (137).

#### 2.2.2.3.2. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB):

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yaşa bağlı normal kognitif değişikliklerle Alzheimer hastalığı arasında bir geçiş döneminin olduğunu göstermiştir Hafif kognitif bozukluk, normal yaşlanma ile Alzheimer hastalığı arasındaki klinik durumu tanımlar. Bu kişilerde yaşına göre umulandan daha fazla unutkanlık vardır, fakat



Alzheimer hastalığı tanı kriterlerini karşılamaz. Bugün HKB'si olan kişilerin yüksek oranda Alzheimer hastalığına yakalanma riski taşıdığına inanılmaktadır (138).

HKB için klinik kriterler şunlardır (139)

1. Hasta yakını tarafından da doğrulanan bellek bozukluğu yakınması,
2. Yaşa ve eğitime göre objektif bellek bozukluğu,
3. Genel kognitif fonksiyonların geniş oranda korunmuş olması,
4. Günlük yaşam aktivitelerinin büyük miktarda sağlam olması,
5. Demans bulunmaması.

Bugünkü kanıtlar Alzheimer hastalığına bağlı patolojik değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15–20 yıl önce başladığına işaret etmektedir.

Alzheimer hastalığı klinik olarak;

1. Preseptomatik dönem,
2. Preklinik dönem,
3. Erken “şüpheli” Alzheimer hastalığı,
4. Hafif Alzheimer hastalığı,
5. Orta dönem Alzheimer hastalığı,
6. Ağır (şiddetli) dönem Alzheimer hastalığı, olarak altı gruba ayrılabilir(140)

*Preseptomatik evre:*

Beyinde yavaş ilerleyen bir patolojik süreç vardır. Ancak mental veya davranışsal semptomlar, günlük aktivitelerde bozulma, performanstaki azalma yönünden, duyarlı testler kullanıldığında bile, nörofizyolojik testlerde bir bozukluk yoktur (141). Böyle bir evrenin varlığı antemortem değerlendirilmede gözlenebilen ya da ölçülebilen herhangi bir klinik kayıp yokken karakteristik Alzheimer lezyonlarının gösterildiği bir dizi patoloji serisi ile desteklenmektedir (142,143,144).

Preklinik evre:

Özellikle hafızada kolaylıkla fark edilmeyen kayıplar kognitif performanstaki testler ile saptanabilir. Ancak bu kayıplar günlük aktivitelerde herhangi bir aksama ile ilişkili değildir (145,146).

Alzheimer hastalığının klinik belirtilerinin başında amnezi, afazi, apraksi ve agnozi gelmektedir (127).

*Amnezi:*

Alzheimer hastalığında ilk semptom çoğu kez yeni bilgileri öğrenme yeteneğinin kaybıdır (amnezi). Epizodik belleğin kaybı Alzheimer hastalığındaki ana belirtidir. Epizodik bellek özellikle hipokampusla ilgilidir. Başlangıçta hasta unutkan olur, aynı şeyleri tekrarlar, eşyalarını kaybeder. Randevularını unuttur. Sonunda epizodik belleğin depo edilmesi ve hatırlanması ileri derecede yıkılır. Bellekteki bozulma seçici bir şekilde yakın zamandaki olaylarla ilgilidir (127).

Hasta yaşamın erken dönemleri ile ilgili yaşanmış olayları ve emosyonel yükü fazla olan yakın zaman olaylarını hatırlayabilir. Başlangıçta en belirgin sorun sistemli hatırlamaya özgündür. Hastaya ipuçları ve çoktan seçmeli sorularla ilgili ipuçları verildiğinde hatırlama kolaylaşır (127).

Semantik bellek oluşmuş sosyal olaylar ve genel bilgi ile ilgilidir. Alzheimer hastalığının erken döneminde epizodik bellek kadar belirgin şekilde yıkılmaz. Hastalık ilerledikçe semantik bellekte de yıkım başlar. Semantik bellekte tarihi gerçeklerin veya isimlerin hatırlanmasında yıkım oluşur. Semantik bellek özellikle sol anterior temporal neokorteksin fonksiyon yapmamasına bağlıdır. Alzheimer hastalığında bu alanda belirgin değişiklikler oluşur (127).

*Afazi:*

Alzheimer hastalarında sık rastlanan bir bozukluktur. Spontan konuşmada kelime bulmada zorluk ve objeleri isimlendirme yeteneğinde bozukluk ilk görülen dil bozukluklarıdır.

*Apraksi:*

Apraksi; sonradan öğrenilen, pratik olarak yapılan ve motor beceri gerektiren hareketleri uygulama becerisinin bozulmasıdır (127).

*Agnozi:*

Agnozide hastanın bedeninin çeşitli bölümlerini tanıyamadığı görülür.

*Hafif (erken) dönem Alzheimer Hastalığı:*

Hastalığın başlangıç semptomları sinsi biçimde başlar ve sıklıkla hastalığın başlangıç zamanı kesin olarak söylenemez. Hastalar hekime başvurmadan önce belirsiz bir kognitif bozukluk yıllarca ilerler. Erken evrede en önemli özellik bellek bozukluğudur. Karakteristik unutkanlık kendini sorunların ve konuşulanların tekrarlanması, eşyaların kendi başına bulunamayacak şekilde yanlış yerlere konulması ve konuşmaların hatırlanamaması şeklinde gösterir. Yeni öğrenilen bilginin kaydında veri geri çağırılmasındaki bozukluk yakın dönem olaylarının veya yeni tanışılan insanların isimlerinin hatırlanamaması ile sonuçlanır. Buna karşın daha geçmişte edinilmiş bilgiler rahatlıkla hatırlanabilir.

*Orta Dönem Alzheimer Hastalığı (Süre 2–5 sene)*

Tipik olarak hastalığın başlangıcından 4 ile 7 yıl sonra hasta orta evreye ilerler ve giderek artan bir şekilde başkalarına bağımlı bir hale gelirler. Yeni öğrenilen bilgi hızlıca unutulmaktadır. Eski olayları hatırlayabilse de sıklıkla aşikar kusurlar saptanır. Örneğin hastalar yıllar önce ölmüş birisinden sanki halen yaşıyormuş gibi bahsedebilir. Hasta yaşayan akrabalarının yakınlık derecelerini ve kimliklerini karıştırabilir. İyi bildiği çevrede bile kaybolabilir. Muhakeme etme ve problem çözme belirgin olarak bozulmuştur.

*Ağır (geç) dönem Alzheimer hastalığı (Süre: 2–4)*

Alzheimer hastalığının geç evresi hastanın neredeyse en temel işlevlerde bile tamamen bakıcısına bağımlı hale gelmesi ile karakterizedir. Sadece bellek parçacıkları kalır. Eş ve çocuklarını emosyonel olarak tanımlayabilir ama kimliğin kesin olarak belirlenmesi (yani akrabalık derecesi ve isimler) mümkün değildir. Konuşma kısa cümleler veya kelimelerin tekrar şeklinde kısıtlanır ve hastanın anlaması sadece basit sözcüklerle sınırlı kalır. Bu evrede sorun yaratan davranışlar

(örn: çılgılık atma) halen görülebilse de hastanın kişiliğinin tüm diğer özellikleri gibi er geç kaybolur.

#### **2.2.2.4. Tanı Kriterleri**

Alzheimer hastalığının klinik tanısı için yayınlanmış olan ve bugün yaygın biçimde Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (147) ve Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) tanı kriterleri kullanılmaktadır (148).

#### *NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri*

I. Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
- İki ya da daha fazla bilişsel süreçte bozulma;
- Bilinç bozukluğu yok.
- Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

II. Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma;

- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (zellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);
- Laboratuarda:
  - ✓ Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,
  - ✓ EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,
  - ✓ Bilgisayarlı Tomografide (BT) serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:

- Hastalığın seyrinde platolar;
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halusasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, myoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- Yaş için normal BT.

IV. Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

- İnme tarzında ani başlangıç;
- Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
- Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

V. Mümkmn Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri Şunlardır:

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, presentasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;
- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dıŐlandıđı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

VI. Kesin Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri Şunlardır:

- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

*DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri*

A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aŐađıdaki iki maddeyi de kapsayacak Şeklinde gösterir :

1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öđrenilmiŐ eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)
2. AŞağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:
  - a. Afazi (dil bozukluğu)
  - b. Apraksi (motor iŐlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)
  - c. Agnozi (duysal iŐlevlerin salim olmasına karşın nesneleri tanımakta güçlük)

d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.

C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.

D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

- 1) Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkez sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)
- 2) Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asid eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)
- 3) İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine Mayıs 2011 – Ekim 2011 tarihleri arasında başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Etik kurulundan onay alındıktan sonra, göz polikliniğinde PES tanısı ile izlenen ve araştırmayı kabul ederek hasta onay formunu imzalayan, çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan 67 hasta ve kontrol grubu olarak sadece gözlük muayenesi için gelen hastalardan seçildi, yaş, cinsiyet, eğitim açısından hasta grubuna uygun 67 kişi katıldı. Görüşme yapmayı ya da ölçek doldurmayı engelleyecek düzeyde fiziksel bir hastalığı olan, halen psikiyatrik bir hastalık nedeni ile sağaltım görenler, DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı) (149) tanı ölçütlerine göre Alzheimer dışı demans ve/veya ek başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı alanlar, göz içi ameliyatı geçirenler, biyomikroskopik muayenede iris ve lens detaylarının görülmesine engel olabilecek kornea patolojisi olanlar, oküler travma öyküsü bulunanlar, çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ve kontrol gruplarına göz uzmanı tarafından (snellen eşeline göre görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, gonyoskopi, göziçi basıncı ölçümü, fundoskopi ve görme alanı testi) ayrıntılı göz muayeneleri yapıldı. Tüm olgulara deneyimli bir psikiyatrist



tarafından görüşmeye alındı. Nöropsikiyatrik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonrasında DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre demans tanısı konan hastaların Alzheimer Tipi Demans tanısı dışında demans tanısı alanlar çalışmadan dışlanmıştır (hasta grubunda 3 tanesi Vasküler Demans, 2 tanesi Çoğul Etiyolojiye Bağlı Demans, sağlıklı kontrol grubunda 7 tanesi Vasküler Demans, 3'ü Çoğul Etiyolojiye Bağlı Demans, 1'i Başka Türü Adlandırılmayan Demans tanısı almış olup, çalışmadan çıkarılmıştır. Sonrasında hasta ve sağlıklı kontrol grubuna psikiyatri uzmanı tarafından yarı yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formu ve Standardize Mini Mental Test (Eğitilmişler ve Eğitimsizler olan versiyonları) uygulanmıştır.

PES tanısı klinik olarak pupil dilatasyonu sonrası biyomikroskopik muayene ile pupil kenarında veya lens ön kapsülü üzerinde küçük gri beyaz deposit birikiminin görülmesi ile konuldu.

Glokom tanı kriterleri glokomatöz görme alanı defekti (Hodapp-Parrish-Anderson kriterlerine göre) (150), glokomatöz optik disk ve göz içi basıncının 22 mmHg'den büyük olması kabul edildi. Hastalar dorzolamide, latanoprost, brimonidine, travoprost, brinzolamid veya asetozolamid ilaçlarından biri veya bunların kombinasyonlarıyla tedavi edilmiştir.

### **Hastalar İçin Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri**

- a- 65 yaş ve üzeri olanlar
- b- En az 2 hafta süreyle psikotrop bir ilaç almıyor olması
- c- Herhangi bir nörolojik hastalığı olmaması ve/veya beyin cerrahi operasyonu geçirmemiş olması
- d- Çocukluk çağında sekel bırakan bir hastalık ve/veya kafa travması geçirmemiş olması
- e- Zekâ geriliği olmaması
- f- Ek tıbbi problemi ve/veya başka bir medikal hastalığı olmaması
- g- Son 1 yıl içinde alkol-madde kullanım bozukluğu ya da kötüye kullanımı tanı ölçütlerini karşılamıyor olması,

- h- DSM-IV-TR'e göre ek başka bir psikiyatrik bozukluk ve/veya Alzheimer tipi demans dışında demans tanısının olmaması

### **Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri**

- a- Yaş, cinsiyet ve eğitim açısından hastalarla eşleştirilmiş olması,
- b- 65 yaş ve üzeri olması
- c- DSM-IV-TR'e göre ek başka bir psikiyatrik bozukluk ve/veya Alzheimer tipi demans dışında demans tanısının olmaması
- d- Herhangi bir nörolojik hastalığı olmaması ve/veya beyin cerrahi operasyonu geçirmemiş olması
- e- Çocukluk çağında sekel bırakan bir hastalık ve/veya kafa travması geçirmemiş olması
- f- Zekâ geriliği olmaması
- g- Ek tıbbi problemi ve/veya başka bir medikal hastalığı olmaması
- h- Son 1 yıl içinde alkol-madde kullanım bozukluğu ya da kötüye kullanımı tanı ölçütlerini karşılamıyor olması,
- i- Çalışma için gönüllü olması
- j- En az 2 hafta süreyle psikotrop bir ilaç almıyor olması

## **3.1. Gereçler**

### **3.1.1. Sosyodemografik Bilgi Formu ve Hastalık Bilgi Formu**

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form olup cinsiyet, yaş, eğitim, sürekli tedavi gerektiren bedensel hastalık, özgeçmiş ve soygeçmişte psikiyatrik öykü, eşlik eden psikiyatrik tanılarını kaydedildiği bir formdur (Ek 1). Bu form araştırmacı tarafından okunarak, araştırmaya katılan kişi ve yakınından bilgi de alınarak birlikte doldurulmuştur.

### **3.1.2. Standardize Mini Mental Test (SMMT) (eğitimliler ve eğitimsizler İçin)**

Folstein ve arkadaşları (1975) (151) tarafından geliştirilen bu ölçek, kolay uygulanabilen ve bilişsel bozukluğun derecesi hakkında bilgi verici özelliğindedir. Bu test; yönelim, kayıt, dikkat-hesaplama, hatırlama, dil testleri ve yapılandırmayı değerlendiren alt bölümlerinden oluşmaktadır (Ek 2). SMMT ve E-SMMT'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları sırasıyla Güngen ve arkadaşları (2002) (152) ve Ertan ve arkadaşları (1999) (153) tarafından yapılmıştır. Alınabilecek en yüksek puanın 30 olduğu SMMT'nin, Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olduğu ve ideal kesme noktasının 23/24 olduğu bildirilmiştir (152).

### **3.1.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS 16.0 programı kullanıldı. Araştırmamızda ölçülebilir veriler ortalama (mean) ± standart sapma (SD) olarak verildi. Kategorik değerşkenler sayı ve yüzde ile tanımlanırken, sayısal değerşkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortanca, en küçük ve en büyük değerler kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değerşkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Sayısal değerşkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değerşkenleri karşılaştırmak için t-test istatistiği kullanılmıştır. Sayısal değerşkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Testlerde anlamlılık düzeyi 0.05 alınmıştır.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 67 hasta ve 67 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 134 kişi dahil edildi. Hasta grubun yaş ortalaması  $72.89 \pm 8.28$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $70.91 \pm 5.40$  idi. Hasta grubunun ortalama eğitim yılı  $1.98 \pm 3$ , kontrol grubunun ortalama eğitim yılı  $2.14 \pm 2.77$  olarak hesaplandı. Sosyodemografik özelliklere baktığımızda yaş, cinsiyet ve eğitim bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikler ve hastalık veri formu tablo 3'de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda DSM-IV-TR'ye göre demans tanısı alan ve almayanların sıklığını karşılaştırdığımızda hasta grupta 45 (%67.2) kişi, kontrol grubunda 18 (%26.9) kişide demans mevcut olup, hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla kişide demans tanısı mevcuttu ( $\chi^2 = 21.839$ ,  $p = 0.0001$ ). Standardize Mini Mental Test skor ortalaması hasta grubunda  $21.58 \pm 0.59$ , kontrol grubunda  $26.20 \pm 0.38$  olarak hesaplandı ve her iki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $z = -5.877$ ,  $p = 0.0001$ ) (Tablo 3).

Sistemik hastalık bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı değildi ( $\chi^2=0.606$ ,  $p=0.436$ ). Hasta grubunda 7 (%10.44), kontrol grubunda 10 (%14.92) kişide sistemik hastalık mevcuttu (Tablo 3).

Hasta grubundaki kişilerin 66'sında (%98.5), sağlıklı kontrol grubunun 32'sinde (%47.8) ek bir oküler hastalık mevcut olup, ek oküler hastalık açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $\chi^2=43.907$ ,  $p=0.0001$ ) (Tablo 3). Ek oküler hastalıklar katarakt, glokom, üveit, senil maküla dejenerasyonu (SMD), santral veya dal retinal ven tıkanıklığı, retina dekolmanı, yüksek miyopi, ambliyopi'den oluşmaktaydı ve ek oküler hastalığa sahip olanlar bu hastalıklardan en az bir tanesine sahipti. PES'li hasta grubunda 61 (%91.04) hastada katarakt, 21 (%31.34) hastada glokom bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise 28 (%41.79) hastada katarakt mevcutken glokom ise görülmedi. Hasta ve kontrol grubunda görüldüğü gibi ek oküler hastalıklardan katarakt ve glokom fazlaydı. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin sahip oldukları diğer ek oküler hastalık sayıları tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Hastalık Veri Formu**

	<b>PES Hasta Grubu (n=67)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=67)</b>	<b>t</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>z</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl) (ortalama±SD)</b>	72.89±8.28	70.91±5.40	1.64	--	--	0.13
<b>Cinsiyet, n(%)</b>						0.146
Kadın	27 (%40.3)	19 (%28.4)	--	2.119	--	
Erkek	40 (%59.7)	48 (%71.6)				
<b>Eğitim(yıl) (ortalama±SD)</b>	1.98±3.00	2.14±2.77	0.017	--	--	0.898
<b>Alzheimer Tipi Demans (DSM-IV-TR'ye Göre), n (%)</b>						<b>0.0001*</b>
<b>Var</b>	45 (%67.2)	18 (%26.9)	--	21.839	--	
<b>Yok</b>	22 (32.8)	49 (%73.1)				
<b>SMMT (ortalama±SD)</b>	21.58±0.59	26.20±0.38	--	--	-5.87	<b>0.0001*</b>
<b>Ek Oküler Hastalık</b>						<b>0.0001*</b>
<b>Var</b>	66 (%98.5)	32 (%47.8)	--	43.90	--	
<b>Yok</b>	1 (%1.5)	35 (%52.2)				
<b>Sistemik Hastalık</b>						0.436
<b>Var</b>	7	10	--	0.606	--	
<b>Yok</b>	60	57				

t: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi;  $\chi^2$ : Ki-kare testi; z: Mann Whitney U-testi; SMMT: Standardize

Mini Mental Test; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun katarakt ve glokom dışındaki ek oküler hastalık sayıları**

<b>Katarakt ve glokom dışındaki ek oküler hastalık sayısı</b>	<b>PES’li haslardaki ek oküler hastalık sayısı</b>	<b>Kontrol grubundaki hastalarda ek oküler hastalık sayısı</b>
<b>Üveit</b>	1(%9.1)	1(%11.1)
<b>Senil maküla dejenerasyonu</b>	5(%45.5)	3(%33.3)
<b>Santral retinal ven tıkanıklığı</b>	2(%18.2)	0(%0)
<b>Retinal ven dal tıkanıklığı ve senil maküla dejenerasyonu</b>	1(%9.1)	0(%0)
<b>Retina dekolmanı</b>	1(%9.1)	1(%11.1)
<b>Senil maküla dejenerasyonu ve Yüksek hipermetropi</b>	1(%9.1)	0(%0)
<b>Yüksek miyopi</b>	0(%0)	2(%22.2)
<b>Ambliyopi</b>	0(%0)	2(%22.2)
<b>Toplam</b>	11(%100,0)	9(%100,0)

PES’li hasta ve kontrol gruplarının göz bulguları tablo 5’de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu oftalmolojik muayene bulguları açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunda sağ göz düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması  $0.27 \pm 0.29$ , kontrol grubunda  $0.75 \pm 0.32$  olarak ölçüldü. Sağ göz düzeltilmiş görme keskinlikleri açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $z=-3.820$ ,  $p=0.0001$ ). Benzer şekilde sol göz düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması hasta grubunda  $0.23 \pm 0.33$ , kontrol grubunda  $0.74 \pm 0.35$  şeklindeydi ve fark istatistiksel

olarak anlamlıydı ( $z=-4.840$ ,  $p=0.0001$ ). Göziçi basınçları (GİB) açısından hasta ve kontrol gruplarının sağ gözleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda GİB ortalaması  $14,29\pm 5,43$  mm Hg, kontrol grubunda  $14,02\pm 2,47$  mmHg olarak ölçüldü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $z=-1.484$ ,  $p=0.183$ ). Benzer şekilde sol göz GİB ortalaması hasta grubunda  $15.20\pm 7.96$  mmHg ve kontrol grubunda  $14.25\pm 1.67$  mmHg ölçüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $z=-1.242$ ,  $p=0.214$ ).

Optik sinir muayenesinde sağ göz cup/disk oranı hasta grubunda  $0.41\pm 0.23$ , kontrol grubunda  $0.30\pm 0.02$  ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $z=-.879$ ,  $p=0.380$ ). Ancak sol göz cup/disk oranları karşılaştırıldığında hasta grubunda  $0.42\pm 0.24$ , kontrol grubunda  $0.30\pm 0.01$  şeklinde bir ortalama vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $z=-2.310$ ,  $p=0.021$ ).

Hasta grubunda 21 glokomlu hasta bulunmaktaydı. Kontrol grubunda glokomu olan hasta bulunmamaktaydı. Glokom hastalarının görme alanları Hodapp-Parrish-Anderson kriterlerine (150) sınıflandırıldı. Hastaların sağ göz görme alanları sınıflandırıldığında Stage 1'de 9 (%42.8) göz, Stage 2'de 2 (%9.5) göz, Stage 3'de 2 (%9.5) göz, sol göz görme alanı sınıflandırmasında Stage 1'de 6 (%28.5) göz, Stage 2'de 4 (%19) göz, Stage 3'de 3 (%14.2) göz bulunmaktaydı. Glokom hastalarının en az bir gözü glokomatöz görme alanına sahipti.



**Tablo5. Hasta ve kontrol grubunun göz muayene bulguları açısından karşılaştırılması**

	<b>PES Hasta Grubu(n=67), ortalama±SD</b>	<b>Kontrol Grubu (n=67), ortalama±SD</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
<b>Sağ Göz Düzeltilmiş Görme Keskinliği</b>	0.27±0.29	0.75±0.32	-3,820	0.0001*
<b>Sol Göz Düzeltilmiş Görme Keskinliği</b>	0.23±0.33	0.74±0.35	-4,840	0.0001*
<b>Sağ Göziçi Basınçları</b>	14,29±5,43	14,02±2,47	-1,484	0.183
<b>Sol Göziçi Basınçları</b>	15.20±7.96	14.25±1.67	-1,242	0.214
<b>Sağ Göz Cup/Disk Oranı</b>	0.41±0.23	0.30±0.02	-0,879	0.380
<b>Sol Göz Cup/Disk Oranı</b>	0.42±0.24	0.30±0.01	-2,310	0.021*
<b>Sağ Göz Görme Alanı</b>	Stage 1: 9 (%42.8) Stage 2: 2 (%9.5) Stage 3: 2 (%9.5)	-	-	-
<b>Sol Göz Görme Alanı</b>	Stage 1: 6 (%28.5) Stage 2: 4 (%19) Stage 3: 3 (%14.2)	-	-	-

z: Mann Whitney U-testi; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya katılan tüm bireylerde ek oküler hastalık varlığı bakımından demans görülme oranlarını karşılaştırdığımızda, ek oküler hastalığı olanlarda demans tanısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülürken ( $\chi^2 =9.577$ , p=0.002)

hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında tek tek baktığımızda herhangi bir fark bulunamadı (sırasıyla  $\chi^2 = 2.076$ ,  $p=0.328$ ,  $\chi^2 = 0.049$ ,  $p=0.824$ ) (Tablo 6).

Çalışmaya katılan tüm bireylerden katarakt tanısı alanlarda demans görülme oranları, katarakt tanısı almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $\chi^2 = 8.936$ ,  $p=0.0003$ ). Hasta ve kontrol grubunu ayrı ayrı kendi içlerinde değerlendirdiğimizde ise katarakt tanısı alanlarda demans görülme oranları, katarakt tanısı almayanlardan farklı değildi (sırasıyla  $\chi^2 = 0.001$ ,  $p=1.00$ ,  $\chi^2 = 0.682$ ,  $p=0.409$ ) (Tablo 6).

Yine çalışmaya katılan hasta grubunda, glokom tanısı alanlarla almayanlar arasında demans sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $\chi^2 = 0.003$ ,  $p=0.953$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. Ek Oküler Hastalık Bakımından Grupların Kendi İçlerinde Demans Sıklığının Karşılaştırılması**

	Demans Tanısı		$\chi^2$	p
	Var	Yok		
<b>Çalışmaya katılan Tüm Bireyler (n=134)</b>				
<b>Ek Oküler Hastalığı Olanlar</b>	54 (%55.1)	44 (%44.9)	9.577	<b>0.002*</b>
<b>Ek Oküler Hastalığı Olmayanlar</b>	9 (%25)	27 (%75)		
<b>Çalışmaya Katılan Hasta Grubu (n=67)</b>				
<b>Ek Oküler Hastalığı Olanlar</b>	45 (%68.2)	21 (%31.8)	2.076	0.328
<b>Ek Oküler Hastalığı Olmayanlar</b>	0(%0)	1 (%100)		
<b>Çalışmaya Katılan Kontrol Grubu (n=67)</b>				
<b>Ek Oküler Hastalığı Olanlar</b>	9 (%28.1)	23 (%71.9)	0.049	0.824
<b>Ek Oküler Hastalığı Olmayanlar</b>	9 (%25.7)	26 (574.3)		
<b>Çalışmaya katılan Tüm Bireyler (n=134)</b>				
<b>Kataraktı Olanlar</b>	50 (%56.2)	39 (%43.8)	8,936	<b>0.0003</b>
<b>Kataraktı Olmayanlar</b>	13 (%28.9)	32 (%71.1)		
<b>Çalışmaya Katılan Hasta Grubu (n=67)</b>				
<b>Kataraktı Olanlar</b>	41 (%67.2)	20 (%32.8)	0.001	0.978
<b>Kataraktı Olmayanlar</b>	4 (%66,7)	2 (%33.3)		
<b>Çalışmaya Katılan Kontrol Grubu (n=67)</b>				
<b>Kataraktı Olanlar</b>	9 (%32.1)	19 (%67.9)	0.682	0.409
<b>Kataraktı Olmayanlar</b>	9 (%23.1)	30 (%76.9)		
<b>Çalışmaya Katılan Hasta Grubu (n=67)</b>				
<b>Glokomu Olanlar</b>	14 (%66.7)	7 (%33.3)	0.003	0.953
<b>Glokomu Olmayanlar</b>	31 (%67.4)	15 (%32.6)		
<b>Çalışmaya Katılan Kontrol Grubu (n=67)</b>				
<b>Glokomu Olanlar</b>	-	-	-	-
<b>Glokomu Olmayanlar</b>	18 (%26.9)	49 (%73.1)		

$\chi^2$ : Ki-kare testi; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya katılan tüm bireylerin sistemik hastağı olanlarda demans görölme sıklığını karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı(  $\chi^2 =0.000$ ,  $p=0.997$ ). Hasta ve kontrol grubunu ayrı ayrı kendi içlerinde değerlendirdiğimizde ise sistemik hastalığı olanlarda demans görölme oranları, sistemik hastalığı olmayanlardan farklı değildi (sırasıyla  $\chi^2 =0.064$ ,  $p=0.800$ ,  $\chi^2 =0.059$ ,  $p=0.808$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7: Sistemik Hastalık Bakımından Grupların Kendi İçlerinde Demans Sıklığının Karşılaştırılması**

	Demans Tanısı		$\chi^2$	p
	Var	Yok		
<b>Çalışmaya Katılan Tüm Bireyler (n=134)</b>				
<b>Sistemik Hastalığı Olanlar</b>	8 (%47.1)	9 (%52.9)	0.000	0.997
<b>Sistemik Hastalığı Olmayanlar</b>	55 (%47)	62 (%53)		
<b>Çalışmaya Katılan Hasta Grubu (n=67)</b>				
<b>Sistemik Hastalığı Olanlar</b>	5 (%71.4)	2 (%28.6)	0.064	0.800
<b>Sistemik Hastalığı Olmayanlar</b>	40 (%66.7)	20 (%33.3)		
<b>Çalışmaya Katılan Kontrol Grubu(n=67)</b>				
<b>Sistemik Hastalığı Olanlar</b>	3 (%30)	7 (%70)	0.059	0.808
<b>Sistemik Hastalığı Olmayanlar</b>	15 (%26.3)	42 (%73.7)		

$\chi^2$ : Ki-kare testi; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

PES'in her iki gözde veya tek gözde olmasına göre demans tanısı almaları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tek gözde veya her iki gözde PEM'in olması demans tanısı sıklığını etkilemiyordu. Her iki gözünde PEM'i olup demansı da olan 21 (%70), demansı olmayan 9 (%30) kişi iken; tek gözünde PEM'i olup demansı olan 24 (%64.9), olmayan 13 (%35.1) kişi olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $\chi^2 =0.198$ ,  $p=0.656$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8: PES yönünün demans sıklığı açısından karşılaştırılması**

			Demans		$\chi^2$	p
			var	yok		
<b>PES yönü</b>	Tek taraflı olanlar	n(sayı)	24(%64,9)	13(%35,1)	0,198	0,656
	Çift taraflı olanlar		21(%70,0)	9(%30,0)		

$\chi^2$ : Ki-kare testi; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

Hastaların göz muayene parametreleri ile SMMT puanları arasındaki ilişkiye baktığımızda, sol göz düzeltilmiş görme keskinliği ile SMMT puanları arasında pozitif ilişki mevcuttu ( $r=0,299$ ,  $p=0.014$ ). Hastaların sol göz düzeltilmiş görme keskinliği arttıkça SMMT puanları da artmaktaydı. Diğer parametreler ile (sağ göz düzeltilmiş görme keskinliği, göziçi basınçları, cup/disk oranları) SMMT puanları arasında herhangi bir ilişki saptanamadı ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlıklı kontrol grubununun tamamının göz muayene bulguları ve SMMT puanları arasındaki ilişkiye baktığımızda, sağ ve sol göz düzeltilmiş görme keskinliği ile SMMT puanları arasında pozitif ilişki mevcutken (sırası ile  $r=0,462$ ,  $p=0.0001$ ;  $r=0,541$ ,  $p=0.0001$ ) sol göz cup/disk oranı ile SMMT puanları arasında negatif bir ilişki vardı ( $r=-0,213$ ,  $p=0.014$ ).

Ek oküler hastalığı olup beraberinde demansı olanları ve demansı olmayanları hasta ve kontrol grubunda karşılaştığımızda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $\chi^2=14.850$ ,  $p=0.0001$ ). Kataraktı olup beraberinde demansı olan ve

demansı olmayan hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığımızda yine aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $\chi^2=9.588$ ,  $p=0.002$ ). Kontrol grubunda glokom tanısı alan birey olmadığı için glokomu olup beraberinde demansı olan hasta ve kontrol grubunu karşılaştıramadık. Sistemik hastalığı olup demansı olan ve sistemik hastalığı olup demansı olmayanları hasta ve kontrol grubunda karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0.117$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarında Ek Oküler Hastalık ve Beraberinde Katarakt ve Glokomu Olanların Demans Sıklığı Açısından Karşılaştırılması**

	Hasta	Kontrol	$\chi^2$	p
<b>Ek Oküler Hastalığı Olup Demansı Olanlar</b>	45 (%68.2)	9 (%27.3)	14.850	0.0001*
<b>Ek Oküler Hastalığı Olup Demansı Olmayanlar</b> (hasta=66, kontrol=33)	21 (%31.8)	24 (%72.7)		
<b>Kataraktı Olup Demansı Olanlar</b>	41 (%67.2)	9 (%32.1)	9.588	0.002*
<b>Kataraktı Olup Demansı Olmayanlar</b> (hasta=61, kontrol=28)	20 (%32.8)	19 (%67.9)		
<b>Glokomu Olup Demansı Olanlar</b>	14 (%66.7)	-	-	-
<b>Glokomu Olup Demansı Olmayanlar</b> (hasta=21, kontrol=0)	7 (%33.3)	-		
<b>Sistemik Hastalığı Olup Demansı Olanlar</b>	5 (%71.4)	3 (%30)	-	Fisher's Exact test 0.117
<b>Sistemik Hastalığı Olup Demansı Olmayanlar</b> (hasta=7, kontrol=10)	2 (%28.6)	7 (%70)		

$\chi^2$ : Ki-kare testi; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

Hasta ve kontrol grubunu ek oküler hastalığı olup beraberinde demansı olanları SMMT puanları açısından karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $z=0.742$ ,  $p=0.458$ ). Aynı şekilde kataraktı olup demansı olan hasta ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $z=-1.259$ ,  $p=0.208$ ). Glokomu ve aynı zamanda demansı olan kontrol grubu olmadığı için glokomu ve demansı olan hasta ve kontrol gruplarının SMMT puanlarını karşılaştıramadık. Sistemik hastalığı olup aynı zamanda demansı olan

hasta ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $z=-1.5$ ,  $p=0.134$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10: Hasta ve Kontrol Gruplarında Ek Oküler Hastalık ve Beraberinde Katarakt ve Glokomu Olup Demansı Olanların SMMT Puanları açısından Karşılaştırılması**

	Hasta	Kontrol	z	p
<b>Ek Oküler Hastalığı Olup Demansı Olanların SMMT Puanları</b> (hasta=50, kontrol=9)	19.84±4.36	20.88±3.33	-0.742	0.458
<b>Kataraktı Olup Demansı Olanların SMMT Puanları</b> (hasta=41, kontrol=9)	19.09±4.01	20.88±3.33	-1,259	0.208
<b>Glokomu Olup Demansı Olanların SMMT Puanları</b> (hasta=14, kontrol=0)	18.78±4.19	-	-	-
<b>Sistemik Hastalığı Olup Demansı Olanların SMMT Puanları</b> (hasta=5, kontrol=3)	18.60±5.17	23.33±3.05	-1,500	0.134

SMMT: Standardize Mini Mental Test; z: Mann Whitney U-testi; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

Demansı olan hasta ve kontrol gruplarının göz muayene bulgularını karşılaştırdığımızda; düzeltilmiş görme keskinlikleri açısından sağ ve sol gözde düzeltilmiş görme keskinlikleri hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşükken (sırasıyla  $z=-3.179$ ,  $p=0.001$ ,  $z=-4.252$ ,  $p=0.0001$ ), sağ ve sol göz cup/disk oranları hasta grupta kontrol grubundan istatistiksel anlamda daha yüksekti



(sırasıyla  $z=-2.026$ ,  $p=0.043$ ,  $z=-2.519$ ,  $p=0.012$ ). Her iki grupta göziçi basınçları açısından sağ ve sol gözlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla,  $z=-1.080$ ,  $p=0.280$ ,  $z=-1.575$ ,  $p=0.115$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11: Demansı Olan Hasta ve Kontrol Gruplarının Göz Muayene Bulguları Açısından Karşılaştırılması**

Demansı Olanların	Hasta (n=48)	Kontrol (n=18)	z	p
<b>Sağ Göz Düzeltilmiş Görme Keskinliği</b>	0.28±0.31	0.64±0.39	-3.17	0.001*
<b>Sol Göz Düzeltilmiş Görme Keskinliği</b>	0.17±0.28	0.65±0.37	-4.252	0.0001*
<b>Sağ Göz Tansiyonu</b>	14.06±5.95	13.55±3.79	-1.080	0.280
<b>Sol Göz Tansiyonu</b>	15.40±8.41	14.33±2.11	-1.576	0.115
<b>Sağ Göz cup/disk Oranı</b>	0.40±0.23	0.30±0.00	-2.026	0.043*
<b>Sol Göz cup/disk Oranı</b>	0.43±0.25	0.30±0.00	-2.51	0.012*

z: Mann Whitney U-testi; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

Demansı olan tüm bireyleri göz muayene açısından karşılaştırdığımızda; düzeltilmiş görme keskinlikleri açısından, demansı olanların sağ ve sol gözde de düzeltilmiş görme keskinlikleri demansı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşükken ( $z=-3.820$ ,  $p=0.0001$ ,  $z=-4.840$ ,  $p=0.0001$ ), cup/disk oranı açısından sağ göz cup/disk oranı demansı olanların demansı olmayanlardan istatistiksel olarak farklı değildi ( $z=-0.879$ ,  $p=0.380$ ). Sol göz cup/disk oranı demansı olanların demansı olmayanlardan istatistiksel olarak daha yüksekti ( $z=-2.310$ ,  $p=0.021$ ). Sağ-sol göziçi basınçları açısından demansı olanlarda ve olmayanlarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla  $z=-1.484$ ,  $p=0.138$ ,  $z=-1.242$ ,  $p=0.214$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12: Demansı Olan ve Olmayan Tüm Bireylerin Göz Muayene bulguları Açısından Karşılaştırılması**

	Demansı Olanlar	Demansı Olmayanlar	z	p
<b>Sağ Göz Düzeltilmiş Görme Keskinliği</b>	0.38±0.37	0.63±0.37	-3.820	0.0001*
<b>Sol Göz Düzeltilmiş Görme Keskinliği</b>	0.31±0.38	0.65±0.40	-4.840	0.0001*
<b>Sağ Göziçi Basıncı</b>	13.92±5.39	14.38±2.78	-1.484	0.138
<b>Sol Göziçi Basıncı</b>	15.09±7.19	14.40±4.10	-1.242	0.214
<b>Sağ Göz Cup/Disk Oranı</b>	0.37±0.20	0.34±0.14	-0,879	0.380
<b>Sol Göz Cup/Disk Oranı</b>	0.39±0.22	0.33±0.13	-2.310	0.021*

z: Mann Whitney U-testi; \*: İstatistiksel olarak anlamlı

## 5. TARTIŞMA

Psödoeksfoliasyon sendromu, gri beyaz renkte fibrogranüler ekstrasellüler bir materyalin oküler ve sistemik olarak üretilmesi ve depolanmasıyla karakterize bir durumdur (1).

Psödoeksfoliasyon materyali, lens ön kapsülünde, iris üzerinde, pupilla kenarında, trabeküler yapı, zonüler bölge, siliyer cisim prosesleri, vitreus ön yüzeyi, konjonktiva, kornea, hümor aköz, arka siliyer arter çevresi, vorteks venleri, santral retinal arter, optik sinir kılıfları, orbita bağ doku septaları, ekstraoküler kaslar ve kapak derisinde gösterilmiştir (1,2). Deri biyopsi incelemelerinde de ekfoliasyon benzeri lifler tespit edilmiştir. Ayrıca birçok dokuda PEM tespit edilmiştir. Bunlar: ekstra oküler kaslar, vortex ven duvarları, orbita bağ dokusu septası; deri, kalp, akciğer, karaciğer, serebral meninkslerden elde edilen otopsi spesmenlerinde PEM'e rastlamıştır. Bu nedenle PES'in sistemik hastalıkların intraoküler manifestasyonu olduğu düşünülmektedir (25,154).

PES görülme sıklığı ırksal ve etniksel farklılıklar, araştırma şekillerine göre değişmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar PES'in sıklığının yaşla birlikte artığı yönündedir (10,32,35,155).

Genel popülasyonda 60-69 yaş arası görülme sıklığı ortalama %1, 70-79 yaş arası % 4-8, 80 yaş üstünde % 8'in üzerindedir (5,6). Finlandiya'da 70 yaş üzerinde % 22.1, İzlanda'da 80 yaş üzerinde % 45, Norveç'te 65 yaş üzerinde % 16.9, Yunanistan'ın farklı bölgelerinde % 11.5 ile %27 olarak bildirilmiştir (29-32).

Mitchell ve ark. çoğu Kuzey Avrupa orijinli beyazlardan oluşan geniş bir seride PES insidansını % 2.3 olarak saptamışlardır (77). Ülkemizde yapılan psödoeksfoliasyon prevalansı ile ilgili çalışmalarda; 50 yaş üzeri popülasyonunda, İrkeç ve ark. (7) % 12, İskeleli ve ark. (8) %11.53 oranında PES prevelansı olarak bildirmiştir. Örgen ve ark. ise 50 yaş üzerinde psödoeksfoliasyon sıklığını % 18.2 olarak bildirmiştir (9). Yalaz ve ark. Çukurova bölgesinde 60 yaş üzeri kişileri kapsayan çalışmasında PES sıklığını % 11.2 olarak bulmuş ve bu olguların % 88.1'inde kataraktın eşlik ettiğini tespit etmiştir (10). Cumurcu ve ark. yaptığı çalışmada Orta Karadeniz'de PES sıklığını % 12.2 olarak bulmuştur (11).

Yapılan çalışmalarda PES'in ileri yaş ile beraber sık görüldüğü gösterilmiştir. PES'li olgularda yaş ortalamalarını Özer ve ark. (156) 62±4 yıl, Jonas ve ark. (157) 73.29±13.27 yıl, Jeng ve ark. (158) 73±10 yıl, Aygen ve ark. (109) 62.77±1.21 yıl, Drolsum ve ark. (159) 80±6 yıl, Lajja ve ark. (160) 71±6 yıl olarak bildirmişlerdir. Lumme ve ark. yaptıkları çalışmada PES'li grupta 60 yaşından genç hastaya rastlamadıklarını bildirmişlerdir (161). Bizim çalışmamızda PES grubundaki hastaların ortalama yaşları 72.89±8.28'di ve PES'e sahip en küçük hastamızın yaşı 52' idi. Çalışmamızdaki yaş ortalaması diğer çalışmalarla uyumluydu ve PES'in ileri yaşla birlikte görülme sıklığının arttığını destekler nitelikteydi.

Alzheimer hastalığı demansın en sık nedenidir. Nöropatolojik olarak senil plaklar ve nörofibriler lifler ile karakterizedir. Senil plakların majör komponenti büyük amiloid proteininden üretilen 39-43 adet rezidü peptitten üretilen Amyloid-peptit(Aβ)'dir (162,163). PES fibrogranülerekstrasellüler bir materyalin oküler ve sistemik olarak üretilmesi ve depolanmasıyla karakterize bir durumdur (1). Li ve ark. yaptığı çalışmada gözde ve konjonktivada Amiloid P varlığını immün boyanma ile göstermiştir (164). Ringvold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda PES'i olan veya olmayan kataraktöz gözlerden elde edilen aköz hümörün yüksek konsantrasyonda, değişik moleküler büyüklükte proteinler içerdiği tespit edilmiştir. Protein fragmanlarının moleküler ağırlıklarının 14 400- 16 300 arası olduğu tespit edilmiştir (26,165). Fakat kimyasal kompozisyonları ve bu proteinlerin özellikleri hala bilinmemektedir. Normal hümör aközde 100 ml de 5 ile 30 mg arası oranda protein içermektedir (166) ve yaş ilerlemesi ile beraber protein konsantrasyonu artmaktadır. Özellikle PES vakalarında aköz hümör anormal düzeyde yüksek konsantrasyonda protein içermektedir. Alzheimer hastalığında biriken amiloid peptit , PES'de gözde

ve birçok organda tespit edilen amioid benzeri fibrogranüler ekstrasellüler materyal bu iki hastalık arasındaki muhtemel bağlantıları güçlendirmektedir ve bunu göstermek için bir çok çalışma yapılmasına neden olmuştur.

Hiperhomosisteinemi her iki hastalıkta görülebilen başka bir durumdur. Yapılan çalışmalarda Alzheimer ve PES'de homosistein seviyesi yükseklikleri gösterilmiştir. Roeld ve ark. (167) 70 PEXG'li ve 70 kataraktlı hastanın B vitamini, folat ve homosistein seviyelerini incelemiş ve PEXG'li hastalarda B vitamini seviyesini kontrol grubuna göre düşük, homosistein seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. B vitamini düşüklüğü ve homosistein seviyesi yüksekliğinin birliktelik gösterdiği sonucuna varmışlardır. Postiglione ve arkadaşları 74 Alzheimer hastasında plazma homosistein, folat ve B12 vitamin seviyesini incelemişlerdir ve kontrol grubuna göre plazma homosistein düzeyini yüksek olarak, folat ve B12 vitamin seviyesini düşük olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda hiperhomosisteineminin Alzheimer hastalığının ilerlemesi ve şiddeti ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (168).

Cumurcu ve ark. primer açık açılı glokom, psödoeksfolyatif glokom, normal tansiyonlu glokomlu hastalarda serum homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerini değerlendirmişlerdir. PEXG'li grupta homosistein değeri yüksek ve folik asit düzeyi düşük bulunmuştur (107).

BRVO (Retinal ven dal tıkanıklığı) ve CRVO'nun (Santral retinal ven tıkanıklığı) PES sendromu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (105,169). Bizim çalışmamızda PES'li hasta grubunda 2 hastada CRVO ve 1 hastada BRVO bulunmaktaydı, kontrol grubunda CRVO ve BRVO bulunmamaktaydı. Fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi. PES'li hastalardaki retinal ven tıkanıklıkları sayısının fazla olması vaskülopati nedeni olan ve PES'li hastalarda da görülen hiperhomosisteinemiden kaynaklanabilir.

Janciauskiene ve ark. (170) yaptığı çalışmada oküler hastalığa sahip kişilerde Alzheimer peptit ve kemokinleri hastaların hümor aközünde tespit etmeye çalışmışlardır. Hasta grubu katarakt ve PES, katarakt ve glokom, katarakt ve SMD ve katarakt ve diyabetik retinopatiden oluşturulmuştur. Kontrol grubu sadece kataraktlı hastalardan seçilmiştir. Çalışma sonucunda hasta grubun yaklaşık % 50'sinde Alzheimer peptidine raslanmıştır. Hümor aközde Alzheimer peptitin tespit edilmesi,

gözde Alzheimer hastalığına benzeyen değişikliklerin varlığını düşündürmüştür. Çalışmalarda monosit kemotaktik protein (MCP)-1, IL-8 Alzheimer hastalığında beyin dokusunda artar ve bu durum kognitif gerileme ve beyin atrofisi ile koreledir (171). Bu çalışmada MCP-1 ve IL-8 değerinin diğer kemokinlerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Glokom ve kataraktlı grupta kontrol grubuna göre MCP-1 ve IL-8 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Bu durum Alzheimer hastalığı ve glokomda oluşan nöro-inflamasyon ile ilgili teoriyi desteklemektedir. Bunun yanında çalışmaya göre; yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve PES’de amiloid formasyonu ile gelişen inflamasyonun Alzheimer hastalığına benzemesi bu hastalıkların biyokimyasallarının ortak olabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda PES’li hasta grubunda 6, kontrol grubunda ise 3 hastada SMD izlenmiştir. PES’li grubda SMD sayısı fazlaydı fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Alzheimer hastalığında senil plaklarda amiloid peptit (A $\beta$ ) dışında farklı olarak apolipoprotein E ve  $\alpha$ -1 antikomotripsin proteinleride içermektedir (172,173). Alfa-1 antikomotripsin inflamatuvar bir reaktan gibi davranır ve amiloid formasyonunu regüle eder (174). Janciauskiene (12) ve ark. glokom, PES ve Alzheimer arasındaki ilişkiyi araştırmış ve hastaların hümör aközünde Amiloid peptid (A $\beta$ ), serin proteinaz inhibitörleri olan  $\alpha$ -1 antikomotripsin (ACT) ve  $\alpha$ -1 antitripsin (AAT) varlığına bakmışlardır. Çalışmada glokomlu ve PES’li hastalarda kontrol grubuna göre A $\beta$ <sub>1-42</sub> peptidi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. PES’li 90 hastanın 62’sinde A $\beta$ , ACT ve AAT’nin en az bir tanesi tespit edilmiştir. Janciauskiene ve ark. (175) daha önceki çalışmalarında yine hümör aközde A $\beta$ , ACT ve AAT seviyesine bakmış ve PES’li hastaların %38’inde glokomlu hastaların %40’ında A $\beta$  seviyesini yüksek bulmuşlardır. Bir PES’li ve 2 glokomlu hasta dışında tüm hastalarda ACT ve AAT seviyeleri yüksek bulunmuştur. Cumurcu ve ark. PES’li hastaların serumlarında  $\alpha$ -1 antikomotripsin seviyelerini çalışmış ve hasta grubunda kontrol grubuna göre serum  $\alpha$ -1 antikomotripsin seviyesini yüksek bulmuşlardır (176). Bu çalışmalar da PES, Alzheimer ve glokomun diğer muhtemel benzerliklerini ve ilişkilerini yansıtmaktadır.

Alzheimer hastalığında plakları ve PES’li hastalarda PEM’i biyokimyasal olarak inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Alzheimer hastalığında bakır, çinko ve demir plaklarda gösterilmiştir. Bu elementlerin amiloid beta peptit ve reaktif oksijen

türlerinin oluşmasında rolü olduğu düşünülmektedir (177,178). Ha ve ark. atomik kuvvet mikroskobu, Fourier transform infrared spektroskopisi ve thioflavin T floresans spektroskopisi kullanılarak yaptığı çalışmada, çinko ve bakır iyonların A $\beta$ <sub>40</sub> ve A $\beta$ <sub>42</sub> birikimi hızlandırdığını fakat yalnızca amorf agregatlar oluşturduğunu göstermiştir. Buna karşılık, demir iyonları nötral pH'da "fibriler" amiloid plaklar birikimini indüklemiştir. Hafif asidik ortamlarda, fibriler amiloid plakların oluşumunu indükleyen metal iyonu mevcut değildi (179). Cumurcu ve ark. (67) yaptığı çalışmada PES'li kataraktlı ve senil kataraktlı hastalarda hümör aköz, lens ve serumda çinko, demir ve bakır düzeylerini çalışmışlardır. Hümör aköze bakıldığında kontrol grubuna göre PES'li kataraktlı hastalarda çinko ve bakır düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır, demir düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Lense bakıldığında PES'li grubda kontrol grubuna göre bakır içeriğinde önemli ölçüde artış görülmüştür. Yine lenste demir ve çinko içeriği karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Serum düzeylerine bakıldığında demir ve bakır düzeyleri PES grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmıştır. Serum çinko düzeyi iki grup arasında anlamlı farklılık vardır (67). Alzheimer hastalığındaki plaklar ve PEM'in biyokimyasal aynı metal iyonlarını içermesi bu iki hastalığın başka bir ortak yanını vurgulamaktadır.

Linner ve ark.(180) demans ve kognitif fonksiyon bozukluğu olan 39 hastada PES sıklığını araştırmışlardır. Bu çalışmaya katılan 39 hastadan 23'ü vasküler, 16'sı Alzheimer tipi demans tanısı almış hastalardı. Çalışmada vasküler grupta 23 hastanın 8'inde (%34.8) PES'e rastlanmış, Alzheimer grubunda 16 hastanın 3'ünde (%18.8) PES'e rastlanmıştır. Karşılaştırma grubu olarak, Norveç bölgesinde yaşayan 40-99 yaş arasındaki 8537 kişi üzerinde yapılan prevelans çalışması kullanılmıştır. Bu çalışmada PES prevelansı %4.8 olarak bulunmuştur (181). Çalışma sonucunda demans ve kognitif fonksiyon bozukluğu olan grupta PES istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda bulunmuştur. Ancak vasküler ve Alzheimer tipi demans alt grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum vasküler patolojinin iki grupta da rol almasından kaynaklanabilir şeklinde yorumlanmıştır.

Biz çalışmamızda PES'li hastalarda Alzheimer tipi demans sıklığını çalıştık. Linner ve ark.'nın çalışması demans hastalarında PES sıklığını araştıran bir çalışma olmakla beraber, literatür taramalarımızda PES'li hastalarda Alzheimer tipi demans

sıklığını gösteren bir çalışma ile karşılaşmadık. Çalışmamızda Alzheimer tipi demans sıklığının PES grubunda 45 (%67.2), kontrol grubunun ise 18 (%26.9) olması istatistiksel olarak anlamlıydı. Standardize Mini Mental Test skor ortalaması hasta grubunda  $21.58 \pm 0.59$ , kontrol grubunda  $26.20 \pm 0.38$  olarak hesaplandı ve her iki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $z = -5.877$ ,  $p = 0.0001$ ). Bu sonuç PES'li hastalarda Alzheimer tipi demans sıklığının arttığı görüşünü destekler nitelikteydi.

Bayer ve ark. (182) Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı olanlarda açık açılı glokom sıklığını çalışmışlardır. Alzheimer hastalığı olan 49 hastadan 12'sinde (% 24.5) ve Parkinson hastalığı olan 38 hastadan 9'unda (% 23.7) glokom tespit etmişlerdir. Alzheimer ve Parkinson hastalığı olan hastalarda glokom oluşumu oranı artmış olabilir sonucuna varmışlardır. Tamura ve ark. (183) 172 Alzheimer hastalığına sahip kişide açık açılı glokom sıklığını çalışmış ve 41 (%23.8) hastada açık açılı glokom tespit etmişlerdir ve istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Fakat Bach-Holm ve ark. (184) 69 normotansif glokomlu hastada Alzheimer hastalığı sıklığına bakmışlar ve sonucu istatistiksel anlamlı bulmamışlardır. Çalışmamızda PES'li hasta grubunda 21 (%31.34) hastada glokom mevcutken kontrol grubundaki hastalarda glokom yoktu. Glokomlu hastaların 14 (%66.7)'ünde demans mevcuttu. Hasta ve kontrol grubunu Göziçi basınçları (GİB) açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak fark görülmedi. Bunu glokomlu hastaların GİB seviyelerinin antiglokomatöz ilaçlarla regülasyonuna bağladık. Hasta ve kontrol grubu optik sinir muayenesinde sağ göz cup/disk oranı hasta grubunda  $0.41 \pm 0.23$ , kontrol grubunda  $0.30 \pm 0.02$  ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sol göz cup/disk oranları karşılaştırıldığında hasta grubunda  $0.42 \pm 0.24$ , kontrol grubunda  $0.30 \pm 0.01$  şeklinde bir ortalama vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta ve kontrol grubunda demansı olanların sağ ve sol göz cup/disk oranları hasta grupta kontrol grubundan istatistiksel anlamda daha yüksekti. Kontrol grubundaki demanslıların cup/disk oranının düşük çıkması kontrol grubunda glokom hastasının olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Demansı olan tüm bireyleri cup/disk oranı açısından karşılaştırdığımızda sağ göz cup/disk oranı demansı olanların demansı olmayanlardan istatistiksel olarak farklı değildi, sol göz cup/disk oranı demansı olanların demansı olmayanlardan istatistiksel olarak daha yüksekti. Bu sonuç, şüphelide olsa cup/disk oranının demans ile ilişkisinin olabileceğini düşündürülebilir.



Çalışmaya katılan tüm bireylerden katarakt tanısı alanlarda demans görülme oranları, katarakt tanısı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Kataraktı olup beraberinde demansı olan ve demansı olmayan hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığımızda yine aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçları PES'li hasta grubunun %91.04'ünde katarakt bulunmasına ve PES'li hastalardaki demans sıklığını dolaylı olarak yansıttığını düşünmekteyiz. PES ve kontrol grubunda ek oküler hastalıklardan kataraktın PES'te istatistiksel olarak daha fazla olmasının ve homojen dağılmasının gruplar arası demans sıklığını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak ek oküler hastalıklar bakımından her iki grubun homojen olmasını sağlamak için çok büyük hasta popülasyonunda çalışmanın yapılması gerektiği bir gerçektir. Konuyla ilgili çalışmalarda da her iki grubun ek oküler hastalıklar açısından homojen olup olmadığından bahsedilmemiştir. Bu durum çalışmanın bir kısıtlılığı olup çok geniş serilerle yapılacak ileri çalışmalarda bu durumda dikkate alınması gerekmektedir.

Diyabet hastalığı (185) ve hipertansiyonun (186) Alzheimer hastalığı için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamıza katılan tüm bireylerin sistemik hastağı olanlarda (diyabet hastalığı ve hipertansiyon) demans görülme sıklığını karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

PES'in her iki gözde veya tek gözde olmasına göre demans tanısı almaları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tek gözde veya her iki gözde PES'in olması demans tanısı sıklığını etkilemiyordu. Bu sonuç PES'in aslında asemptomatikte olsa bilateral olduğu görüşüne katkı sağlayabilir. PES'in her zaman çift taraflı olduğu görüşü mevcuttur. PES'in erken pigmenter bulgularının etkilenmeyen diğer gözlerin çoğunda bulunuyor olması ve etkilenmeyen diğer gözlerin hemen hemen tümünde yapılan konjonktival biyopsilerde eksfoliasyon fibrillerinin saptanması bu vakaların aslında iki taraflı asimetric tutulumla seyrettiğini destekler (47).

Alzheimer tipi demans ve PES arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda olduğu gibi PES'li hastalarda Alzheimer tipi demans sıklığını değerlendiren başka bir çalışmaya literatür taramalarında rastlamadık. Çalışmamız Alzheimer hastalığı ve PES arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu sonuç, belkide ileride yapılacak geniş serili çalışmaların da desteğı ile, PES tanısı konulan hastalarda erken dönem Alzheimer hastalığından

ŕüphelenilmesi ve tanısal bir kriter olarak kullanılabilmesi bakımından önemli olabilecektir. Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol sayısı sınırlı olup, PES ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklayabilmek için daha geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünceindeyiz.

## 6. SONUÇLAR

1. PES’li hastalarda Alzheimer tipi demans daha sık görülmektedir.
2. Hasta grubunda glokom sıklığı daha yüksektir.
3. Alzheimer tipi demanslı hastalarda optik sinir cup/disk oranı yüksek görülebilmektedir.
4. Hasta grubunda kontrol grubuna göre ek oküler hastalık görülme sıklığı daha fazladır.
5. PES’li hastaların SMMT puan ortalaması daha düşük çıkmaktadır.
6. Çalışmaya katılan tüm bireyler değerlendirildiğinde ek oküler hastalığı olanlarda demans görülme sıklığı daha yüksektir.
7. Çalışmaya katılan tüm bireylerde kataraktı olanlarda demans görülme sıklığı daha fazladır.
8. Çalışmaya katılan hasta grubunda, glokom tanısı alanlarla almayanlar arasında demans sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
9. PES’in tek ya da çift taraflı olması demans sıklığını etkilememektedir.

## 7. ÖZET

### PSÖDOEKSFOLYATİF SENDROMLU HASTALARDA ALZHEİMER TİPİ DEMANS SIKLIĞI

**AMAÇ:** Psödoeksfolyasyon sendromlu (PES) hastalarda Alzheimer tipi demans sıklığını araştırmak.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** PES saptanan 67 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim bakımından benzer 67 kontrol hastası Alzheimer tipi demans varlığı (DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre) açısından karşılaştırıldı. PES'i olan ve olmayan hastalarda katarakt, glokom, sistemik hastalık varlığının demans üzerine etkilerine bakıldı.

**BULGULAR:** PES'li hastalarda Alzheimer tipi demans sıklığı istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p=0.0001$ ). Kataraktlı hastalarda kataraktı olmayanlara göre demans sıklığı yüksekti ( $p=0.0003$ ). Sistemik hastalık varlığı ile demans arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca PES'li hastalardan glokomu olan ve olmayanlar arasında demans sıklığı açısından bir fark yoktu ( $p=0.953$ ).

**SONUÇ:** PES'li hastalarda Alzheimer tipi demans sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olması, PES ve Alzheimer hastalığı arasında bir ilişkinin olabileceğini desteklemesi bakımından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Psödoeksfolyasyon sendromu, Alzheimer tipi demans, katarakt, glokom.

## 8. SUMMARY

### THE FREQUENCY OF ALZHEIMER RELATED DEMENTIA IN PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME

**PURPOSE:** To investigate the frequency of Alzheimer related dementia in patients with pseudoexfoliation syndrome (PES).

**MATERIAL AND METHODS:** 67 patients with pseudoexfoliation syndrome and 67 control individuals who was similar to the patients group for age, gender and educational background were compared for the possibility of Alzheimer related dementia ( according to the criterias of DSM-IV-TR). The effects of cataract, glaucoma and systemic diseases over the dementia were evaluated in patients with PES and control group.

**RESULTS:** The frequency of Alzheimer related dementia was higher statistically in patients with PES ( $p=0.0001$ ). The frequency of dementia in patients who had cataract was higher than patients who hadn't ( $p=0.0003$ ). There was no association between systemic diseases and dementia ( $p>0.05$ ). Furthermore, there was no difference for the frequency of dementia between patients who had glaucoma and who hadn't in patients with PES ( $p=0.953$ ).

**CONCLUSION:** The statistically significant increased frequency of Alzheimer related dementia in patients with PES is important for a possible association between PES and Alzheimer disease.

**Key Words:** Pseudoexfoliation syndrome, Alzheimer related dementia, Cataract, Glaucoma.

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H, Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1752–6.
- 2- Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgegian AA, Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1757–62.
- 3- Bengisu Ü. Göz hastalıkları. Beta basım, Dağıtım A. Ş. 1990;85-115.
- 4- Dvorak-Theobald G, Pseudoexfoliation of the lens capsule: Relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. *Am J Ophthalmol* 1954;37:1–12.
- 5- Frederic T. Freunfelder, Current Ocular Therapy 1995;617-618.
- 6- Kozart DM, Yanoff M, Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1982;89:214–8.
- 7- İrkeç M, Senil psödoeksfolyasyonun epidemiyolojik özellikleri üzerine bir inceleme: TOG 1979;263.
- 8- İskeleli G, Psödoeksfolyasyon sıklığı 12. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Tebliği Ed: Duman S. Antalya 1978.
- 9- Örgen C, Kapsüler Eksfoliyasyon. *Oto Nöro Oftal*, 1949;4:1.

- 10- Yalaz M, Ofman I, Nas K, et al. The frequency of the pseudoexfoliation syndrome in the Eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol* 1992;70:209-13.
- 11- Cumurcu T, Kilic R, Yologlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20:1007-11
- 12- Janciauskiene S, Krakau T. Alzheimer's peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma and exfoliation syndrome. *Doc Ophthalmol*. 2003;106:215-23
- 13- Ritch R, Exfoliation syndrome: The most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1994;3:176–8.
- 14- Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. Review. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;66:5-27
- 15- Schlotzer-Schrehardt U, Von der Mark K, Sakai LY, Naumann GO. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:970-984
- 16- Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, Li ZY, Hoepner JA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990;15;110:490-9.
- 17- Lindberg JG, Kliniska undersokningar over depigmentering av pupillarranden och genomlysbarhet av iris vid fall av alderstarr samit i normala ogon hos gamla personer [Clinical studies of depigmentation of the pupillary margin and transillumination of the iris in cases of senile cataract and also in normal eyes in the aged] [MD]. Helsingfors, 1917, Thesis.
- 18- Lindberg JG, Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons. *Acta Ophthalmol* 1989;190:1–96.
- 19- Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Survey Ophthalmol* 2001;45:265-314.
- 20- Busacca A: Struktur und Bedeutung der Hautchennieder- Schlaze in der vorderen und hinteren Augenkammer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1927;119:135–53.

- 21- Ashton N, Shakib M, Collyer R: Electron microscopic study of pseudoexfoliation of the lens capsule. I. Lens capsule and zonular fibers. *Invest Ophthalmol* 1965;4:141–53
- 22- Bertelsen TI, Drablos PA, Flood PR: The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium. Fibrillographia epitheliocapsularis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1964;42:1096–113.
- 23- Eagle RC Jr, Font RL, Fine BS: The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:510–515.
- 24- Sundae OA, Senile exfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol* 1956;45:7.
- 25- Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. Review. *Ophthalmology*. 1998;105:951-68
- 26- Karp LC, Fazio RJ, Culbertson WW, Gren RW. True exfoliation of the lens capsule. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1078-80
- 27- Skuta L.G, Morgan K.R, Glaucoma. Exfoliation Syndrome, Pigment Dispersion Syndrome, and the Associated Glaucomas. In: *Duane's Clinical Ophthalmology*. Ed. Tasman W, Jaeger A.E. 2002 vol.3 chapter 54B
- 28- Ringvold A, Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:371.
- 29- Hirvela H, Luukinen H, Laatikainen L: Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland. A population- based study. *Ophthalmology* 2000;102:108–17.
- 30- Allingham RR, Loftsdottir M, Gottfredsdottir MS, et al: Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:702–7.
- 31- Ringvold A, Blika S, Elsas T, The Middle-Norway eyescreening study. I. Epidemiology of the pseudo- exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:652–8.
- 32- Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:726–9.



- 33- Elibol O, Güler C, Alçelik T, Erdogan H, Eksfoliasyon sendromunun PEKKE ve arka kamara göziçi lens implantasyonuna etkisi. *MN Oftalmoloji* 1995;2:342-5.
- 34- Aasved H, The geographical distribution of fibrillopathia epitheliocapsularis, so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969;47:792-810.
- 35- McCarty CA, Taylor HR, Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol* 2000;129:629-33.
- 36- Umurhan JC, Eltutar K, Akkan F, Akçetin T, Özveren F: Psödoeksfoliasyon sendromlu gözlerde katarakt cerrahisi komplikasyonları ve ön kamara derinligi iliskisi: *T Oft Gaz* 2002;32:431-5.
- 37- Ohrt V, Nehen JH. The incidence of glaucoma capsulare based on a Danish hospital material. *Acta Ophthalmol* 1981;59:888.
- 38- Lindblom B, Thorburn W. Observed incidence of glaucoma in Halsingland, Sweden. *Acta Ophthalmol* 1984;62:217.
- 39- Blika S-Ringvold A, The occurrence of simple and capsular glaucoma in Middle Norway, *Acta Ophthalmol* 1987;182:11-6.
- 40- Moreno-Montanes J, Alvares Serna A, Alcolea Paredes A. Pseudoexfoliative glaucoma in patients with open-angle glaucoma in the Northwest of Spain. *Acta Ophthalmol* 1990;68:695.
- 41- Ball SF, Graham S, Thompson H. The racial prevalence and biomicroscopic signs of pseudoexfoliation syndrome in the glaucoma population of southern Louisiana. *Glaucoma* 1989;11:169.
- 42- Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974;78:835-41.
- 43- Cashwell LF, Shields NB. Pseudoexfoliation syndrome: prevalence in a southeastern United States population. *Arch Ophthalmol* 1988;106:335.
- 44- Roth M, Epstein DL. Pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980;89:477-81.
- 45- Brooks AM, Gillies WE. The presentation and prognosis of glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology* 1988;95:271-6.

- 46- Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE. Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a population based survey. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1080–2.
- 47- Prince AM, Streeten BW, Ritch R. Preclinical diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1076– 82.
- 48- Hammer T, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1023-31.
- 49- Kozobolis VP, Detorakis ET, Sourvinos G, Pallikaris IG, Spandidos DA. Loss of heterozygosity in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1255-60
- 50- Damji KF, Bains HS, Stefansson E. Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genet* 1998;19:175–85.
- 51- Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Chronic open-angle glaucoma and associated ophthalmic findings in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *J Glaucoma* 1999;8:134–9.
- 52- Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P. et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 2007;317:1397-1400.
- 53- Challa P, Schmidt S, Liu Y, et al.: Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis.* 2008;14:146-149.
- 54- Douglas HJ. The Exfoliation syndrome-A Continuing challenge. In, Principles and Practice Ophthalmology, Albert and Jakobiec. Eds. Philadelphia. W.B. Saunders comp.1994. vol:3, Ch:122, p: 1400-1412.
- 55- Johnson, D.H. The Exfoliation Syndrome - A Continuing Challenge. In : Principles and Practise of Ophtalmology. Albert, D.M., Jacobiec, F.A. eds. W.B.Saunders Company, 1994, Vol.3, Chp: 122, 1400-1413.
- 56- Streeten BW. Aberrant synthesis and aggregation of elastic tissue components in pseudoexfoliation fibrillopathy: a unifying concept. *New Trends Ophthalmol* 1993;8:187-196.

- 57- Schlötzer-Schrehardt U, Körtje KH, Erb Carl. Energy-filtering transmission electron microscopy (EFTEM) in the elemental analysis of pseudoexfoliative material. *Current Eye Research* 2001;22:154-162.
- 58- Seland JH. Histopathology of the lens capsule in fibrillopathia epitheliocapsularis (FEC) or so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation. An electron microscopic study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:477-499.
- 59- Baba H. Histochemical and polarization optical investigation for glycosaminoglycans in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;221:106–109.
- 60- Schlötzer-Schrehardt U, Dorfler S, Naumann GO. Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr Eye Res* 1992;11:343–355.
- 61- Konstas AG, Marshall GE, Lee WR. Iris vasculopathy in exfoliation syndrome. An immunocytochemical study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:472–483.
- 62- Schlötzer-Schrehardt U, Kühle M, Hofmann-Rummelt C, et al. [Latent TGF- $\beta$ 1 binding protein (LTBP-1): A new marker for intra-and extraocular PEX deposits]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216(Suppl):412–419.
- 63- Hando I: Association of apolipoproteins with the pseudoexfoliation material in the lens capsule (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:90.
- 64- Ringvold A. A preliminary report on the amino acid composition of the pseudo- exfoliation material (PE material). *Exp Eye Res* 1973;15:37–42.
- 65- Ringvold A, Husby G, Pettersen S: Electrophoretic study of proteins associated with pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* 1989;67:724-26.
- 66- Körtje KH: Energy-filtering transmission electron microscopy in the elemental analysis of pseudoexfoliation material (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:818.
- 67- Cumurcu T , Mendil D , Etikan I. Levels of zinc, iron, and copper in patients with pseudoexfoliative cataract. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:548-53
- 68- Repo PL, Naukkarinen A, Paljärvi L, Terasvirta ME. Pseudoexfoliation syndrome with poorly dilating pupil: a light and electron microscopic study of the sphincter area. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:171-6.

- 69- Dark AJ, Streeten BW, Cornwall CC. Pseudoexfoliative disease of the lens: A study in electron microscopy and histochemistry. *Br J Ophthalmol* 1977;61:462-472.
- 70- Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GO. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol* 1991;109:565-570.
- 71- Ringvold A. Exfoliation syndrome immunological aspects. *Acta Ophthalmol* 1988;184:35-43.
- 72- Halvorsen F, Nicolaissen B, Ringvold A, Nass O. In vitro studies of conjunctival cells from eyes with and without pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73:37-40.
- 73- Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakis GM, Pallikaris IG. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77:406-9.
- 74- Prince AM, Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology.* 1986;93:803.
- 75- Hattori Y. Corneal endothelial examination of pseudoexfoliation syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1990;94:957-63.
- 76- Puska P, Vasara K, Harju M, Setälä K. Corneal thickness and corneal endothelium in normotensive subjects with unilateral exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238:659-63.
- 77- Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1319-24.
- 78- Layden WE, Ritch R, King DG, Teekhasaene C. Combined exfoliation and pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1990;109:530-4.
- 79- Kuchle M, Ho TS, Nguyen NX, Hannappel E, Naumann GO. Protein quantification and electrophoresis in aqueous humor of pseudoexfoliation eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:748-752
- 80- Berlau J, Lorenz P, Beck R, Makovitzky J, Schlotzer-Schrehardt U, Thiesen HJ, Guthoff R. Analysis of aqueous humour proteins of eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239:743-6.

- 81- Kuchle M, Nguyen NX, Horn F, Naumann GO. Quantitative assessment of aqueous flare and aqueous 'cells' in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70:201-8.
- 82- Dotsenko V, Neshkova E, Namazova I, Vavilova L, Yarovaya G. Hageman factor and kallikrein in pathogenesis of senile cataracts and the pseudoexfoliation syndrome. *Immunopharmacology*. 1996;32:141-5.
- 83- Cellini M, Possati GL, Rossi A, Moretti M, Torregiani A. Pseudoexfoliation capsulae and endothelin-1 plasma levels. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2000;120:8-9.
- 84- Seland JH. The ultrasutstructural changes in the exfoliation syndrome [review]. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:28-34.
- 85- Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. Proceedings of the First International Think Tank. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:213-7.
- 86- Schlotzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle M, Konstas AGP, Naumann GOH. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1117-25.
- 87- Asano N, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1995;102:1279-90.
- 88- Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol*. 1988;184:71-85.
- 89- Tarkkanen AH. Exfoliation syndrome. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986;105:233-236.
- 90- Krause U, Helve J, Forsius H. Pseudoexfoliation of the lens capsule and liberation of iris pigment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1973;51:39-46.
- 91- Aasved H. Study of relatives of persons with fibrillopathia epitheliocapsularis. *Acta Ophthalmol*. 1987;182:11-6.
- 92- Ruprecht KW, Hah G, Guggenmoos-Halzmann T, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome; clinical and statistical studies. *Klin Monatsbl Augenheild*. 1985;187:9-13.

- 93- Dark AJ, Streeten BW: Precapsular film on the aging human lens: precursor of pseudoexfoliation? *Br J Ophthalmol*. 1990;74:717-22.
- 94- Tutsumato K, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Precapsular layer of the anterior lens capsule in early pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230:252-7.
- 95- Bartholomew RS. Pseudocapsular exfoliation in the Bantu of South Africa 1. Early or pregranular clinical stage. *Br J Ophthalmol*. 1971;55:693-9.
- 96- Anthony J Dark, Barbara W Streeten. Precapsular film on the aging human lens: precursor of pseudoexfoliation?. *British Journal of Ophthalmology*. 1990;74:717-22.
- 97- Freisler K, Kuchle M, Nauman GO. Spontaneous dislocation of lens in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1095-6.
- 98- Futa R, Furuyoshi N. Phakodonesis in capsular glaucoma: A clinical and electron microscopy study. *Jpn Ophthalmol*. 1979;33:311-7.
- 99- Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1994;118:730-743.
- 100- Mizuno K, Muroi S. Cycloscopy of pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1979;87:513-8.
- 101- Seland JH. The ultrastructural changes in the exfoliation syndrome [review]. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:28-34.
- 102- Stewart JF, Jay JL. Pseudoexfoliation material on an acrylic lens. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:1050-1.
- 103- Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsilimbaris MK, Vlachonikolis IG, Tsambarlakis IC, Pallikaris IG. Correlation between age-related macular degeneration and pseudoexfoliation syndrome in the population of Crete (Greece). *Arch Ophthalmol*. 1999;117:664-9.
- 104- Gillies WE, Brooks AM. Central retinal vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002;30:176-8.
- 105- Cursiefen C, Hammer T, Kuchle M, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliation syndrome in eyes with ischemic central retinal vein occlusion. A histopathologic and electron microscopic study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:476-8.

- 106- Saatci OA, Ferliel ST, Ferliel M, Kaynak S, Ergin MH. Pseudoexfoliation and glaucoma in eyes with retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*. 1999;23:75-8.
- 107- Cumurcu T, Sahin S, Aydin E: Serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid levels in different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2006; 23;6:6.
- 108- Tuulonen A, Airaksinen PJ. Optic disc size in exfoliative, primary open angle, and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:211–213.
- 109- Aygen A, Erdoğan H, Toker Mİ, Arıcı, MK, Vural A, Topaklara A. Psödoeksfoliyasyon Sendromunda Optik Sinir Başı Değişiklikleri ve Görme Alanı Arasındaki Korelasyon. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2005;14:110 116.
- 110- Tarkkanen A. Pseudoexfoliation of the lens capsule. *Acta Ophthalmol*. 1962;71:1–98.
- 111- Henry JC, Krupin T, Schmitt M. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 1987;94:545-552.
- 112- Gottanka J, Flugel-Koch C, Martus P. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:2435–2446.
- 113- Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open- angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1750–1764.
- 114- Gillies WE, Brooks AM. The presentation of acute glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Aust NZ J Ophthalmol* 1988;16:101-6.
- 115- Rieser JC, Schwartz B. Miotic-induced malignant glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1972;87:706–712.
- 116- Kaplan & Sadock (2005) Klinik Psikiyatri ( Özel Psikiyatri 9. Baskı)
- 117- Kemper P., Murtaugh C. M. Lifetime use of nursing home care. *New England Journal of Medicine* 1991;324:595-600.
- 118- İçelli İ.. Demans ve Komorbid Durumları. *Psikiyatri Dünyası* 2001;5:49-54
- 119- Livingston G, Sax K, Willison J, et al. The Gospel Oak Study, Stage II: the diagnosis of dementia in the community. *Psychol Med*. 1990;20:881-91

- 120- Dartigues JF, Gagnon M, Michel P. The PAQUID research program on the epidemiology of dementia: methods and initial results. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147:225–230
- 121- Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA*. 1989;262:2551–2556
- 122- Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J, Hosoda Y, Nakamura S, Kodama K. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:189-95.
- 123- Zhang MY, Katzman R, Salmon D et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann Neurol*. 1990;27:428-37.
- 124- Hugh C. Hendrie. Epidemiology of Dementia and Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998;6:S3-18
- 125- Rocca WA, Hofman A, Brayne C et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol*. 1991;30:381-90.
- 126- Selekler K (2003) Alzheimer Hastalığı: patoloji, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. Modern Tıp Semineri.26. Alzheimer ve diğer demanslar. Ed. Kaynak Selekler. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.
- 127- Eker E. Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri*. 2005;1:3-16.
- 128- Sujuan Gao, PhD; Hugh C. Hendrie, MB, ChB. Kathleen S. Hall, PhD; Siu Hui, PhD. The Relationships Between Age, Sex, and the Incidence of Dementia and Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:809-815.
- 129- Clark R (2005) Genel Bakış-Alzheimer Hastalığı. Best Medicine Alzheimer Hastalığı Ed.: Kassianos G. Benbow CSF Medikal Communicatons Ltd Çeviri Edi: Dursun A. Syf: 1-13
- 130- Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 2000;13;54:2072-7.



- 131- Ganguli M, Dodge HH, Chen P, Belle S, DeKosky ST. Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the MoVIES Project. *Neurology*. 2000;54:1109–16.
- 132- Tyas SL. Alcohol use and the risk of developing Alzheimer's disease. *Alcohol Res Health*. 2001;25:299–306
- 133- Teri L, Hughes JP, Larson EB. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: Behavioral and health factors. *Journal of Gerontology* 1990;45:P58–63.
- 134- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447-51.
- 135- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ*. 2000;320(7242):1097–102
- 136- Mesulam M. (2004) Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin ilkeleri Çeviri Editörü I.Hakan Gürvit Oxford University Pres. Inc. Yelkovan Yayıncılık
- 137- Gımsalı A, Yazgan Ç. Hafif Bilişsel Bozulma. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2004;15:309–316.
- 138- Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi hafif kognitif bozukluk. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35: 199–206
- 139- Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303–308.
- 140- Daffner KR, Scinto LFM. Alzheimer hastalığının erken tanısı. In: Scinto LFM, Daffner KR (eds). Çeviri editörü: Ertaş M. Alzheimer hastalığının erken tanısı. Totowa, New Jersey: Humana Yayıncılık; 2000;1–27.
- 141- White L, Petrovitch H, Ross W. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: the Honolulu-Asi Aging Study. *JAMA*. 1996;276:955–960.
- 142- Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology*. 1996;46:1592–6.
- 143- Hubbard BM, Fenton GW, Anderson JM. A quantitative histological study of early clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1990;16:111–21.

- 144- Katzman R, Terry R, DeTeresa R et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23:138–44.
- 145- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566–72.
- 146- Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M et al. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*. 1991;41:469–78.
- 147- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM . Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939–44.
- 148- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV). (Çev. Ed.: E.Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara
- 149- Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC.
- 150- Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. *ST. Louis: Mosby* 1993:53-59
- 151- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1973;12: 189-198.
- 152- Güngen C, Ertan T, Eker E ve ark. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*, 2002;13:273-281.
- 153- Ertan T, Eker E, Güngen C ve ark. (1999) The Standardized Mini Mental State Examination for illiterate Turkish elderly population. 2<sup>nd</sup> International Symposium on Neurophysiological and Neuropsychological Assessment of Mental and Behavioral Disorders, 28-30 Ağustos 1999, Bursa.
- 154- Morrison BM, Hof PR, Morrison JH. Determinants of neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1998;44:32–44.

- 155- Sandinha T, Weir C, Holding D. A delayed complication of cataract surgery in a patient with pseudoexfoliation: dislocation of the intraocular lens. *Eye*.2003;17:272-3
- 156- Özer PA, Altıparmak UE, Şatana B,Aslan BS, Duman S. Psödoeksfoliyasyon Sendromu olan ve olmayan hastalarda fakoemülsifikasyon sonrası erken dönemde göz içi basınç takibi ve önemi. *Glo-Kat*. 2007;2:267-270.
- 157- Jonas JB, Papastathopoulos KI. Optic Disc Appearance in Pseudoexfoliation Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997;123:174-180.
- 158- Jeng SM, Karger RA, Hodge DH,etc. The Risk of Glaucoma in Pseudoexfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2007;16:117–121.
- 159- Drolsum L, Haaskjold E, Davanger M. Pseudoexfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction. *Acta Ophthalmol*. 1994;71:765-770.
- 160- Lajja MS, Vasavada A. Phacoemulsification in Indian eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1629-37.
- 161- Lumme P, Laatikainen L. Exfoliation syndrome and cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:51.
- 162- Cooper NR, Bradt BM, O’Barr S, Yu JX. Focal inflammation in the brain: role in Alzheimer’s disease. *Immunol Res*. 2000;21: 159–65.
- 163- Emmerling MR, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T, et al. Traumatic brain injury elevates the Alzheimer’s amyloid peptide A beta 42 in human CSF. A possible role for nerve cell injury. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:118–22.
- 164- Li ZY, Streeten BW, Wallace RN. Association of elastin with pseudoexfoliative material: an immunoelectron microscopic study. *Curr Eye Res*. 1988;7:1163-72.
- 165- Koliakos G, Konstas GP, Triantos A, Ritch R. Increased growth factor activity in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:491–95.
- 166- Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol*.1 1988;32:132–42.

- 167- Roedl J.B, Bleich S, Reulbach U, et al. Vitamin deficiency and hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Neural Transm.* 2007;114:571-5.
- 168- Postiglione A, Milan G, Ruocco A, Gallotta G, Guiotto G, Di Minno G. Plasma folate, vitamin B(12), and total homocysteine and homozygosity for the C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. *A case-control study.Gerontology.* 2001;47:324-9.),
- 169- Karjalainen K, Tarkkanen A, Merenmies L. Exfoliation syndrome in enucleated haemorrhagic and absolute glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1987;65:320–322
- 170- Janciauskiene S, Westin K, Kavrama O, Krakov T. Detection of Alzheimer peptides and chemokines in the aqueous humor. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21:104-11.
- 171- Sokolova A, Hill MD, Rahimi F, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 plays a dominant role in chronic inflammation observed in Alzheimer's disease. *Brain pathol* 2009;19:392-8.
- 172- Tomiyama T, Corder EH, Mori H. Molecular pathogenesis of apolipoprotein E-mediated amyloidosis in late-onset Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci.* 1999;56:268–79.
- 173- Nilsson LN, Bales KR, DiCarlo G, Gordon MN, Morgan D, Paul SM, Potter H  $\alpha$ -1-Antichymotrypsin promotes  $\beta$ -sheet amyloid plaque deposition in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2000;21:1444–51.
- 174- Abraham CR. The role of the acute phase protein alpha1-antichymotrypsin in brain dysfunction and injury. *Res Immunol.* 1992;143:631–6.
- 175- Janciauskiene S, Krakov T. Alzheimer's peptide: a possible link between glaucoma, exfoliation syndrome and Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:328-9.
- 176- Cumurcu T, Ozyurt H, Demir HD, Yardim H. Serum alpha-1-antitrypsin levels in patients with pseudoexfoliative syndrome. *Curr Eye Res.* 2008;33:159-62.

- 177- Faller P. Copper and zinc binding to amyloid-beta: coordination, dynamics, aggregation, reactivity and metal-ion transfer. *Chembiochem*. 2009;14;10:2837-45.
- 178- Miura T, Suzuki K, Kohata N, Takeuchi H. Metal binding modes of Alzheimer's amyloid beta-peptide in insoluble aggregates and soluble complexes. *Biochemistry*. 2000;13;39:7024-31
- 179- Ha C, Ryu J, Park CB. Metal ions differentially influence the aggregation and deposition of Alzheimer's beta-amyloid on a solid template. *Biochemistry*. 2007;22;46:6118-25
- 180- Linnér E, Popovic V, Gottfries CG, et al. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:283-5.
- 181- Aasved H. Mass screening for fibrilloglycopathia epitheliocapsularis, so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1971;49:334-43.
- 182- Bayer AU, Keller ON, Ferrari F & Maag KP. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *AmJ Ophthalmol* 2002;133:135-7.
- 183- Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2006;15;246:79-83.
- 184- Bach-Holm D, Kessing SV, Mogensen U, et al. Normal tension glaucoma and Alzheimer disease: comorbidity?. *Acta Ophthalmol*. 2011;18. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02125.x.
- 185- Hölscher C. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: insulin signalling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*. 2011;39:891-7.
- 186- Ciobica A, Padurariu M, Bild W, Stefanescu C. Cardiovascular risk factors as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatr Danub*. 2011;23:340-6.

## 10. EKLER

### EK 1. SOSYO-DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU ÖRNEK SORULAR

1. Adınız- Soyadınız:

2. Cinsiyetiniz: Erkek  Kız

3. Doğum Tarihiniz:

4. Bugünkü DSM-IV tanısı:

5. Öğrenim yılınız:

## Ek 2: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

**Ad Soyad:** \_\_\_\_\_ **Tarih:** \_\_\_\_\_ **Yaş:** \_\_\_\_\_  
**Eğitim (yıl):** \_\_\_\_\_ **Meslek:** \_\_\_\_\_ **Aktif El:** \_\_\_\_\_  
**T. Puan:** \_\_\_\_\_

### YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz..... ( )  
Hangi mevsimdeyiz ..... ( )  
Hangi aydayız ..... ( )  
Bu gün ayın kaçı ..... ( )  
Hangi gündeyiz ..... ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz ..... ( )  
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ..... ( )  
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ..... ( )  
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ..... ( )  
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ..... ( )

### KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın  
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanıdır) Her doğru isim 1 puan ..... ( )

### DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çakartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.  
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ..... ( )

### HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.  
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ( )

### LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ..... ( )
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ( )
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ( )
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)  
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ( )
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ( )
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ..... ( )

