



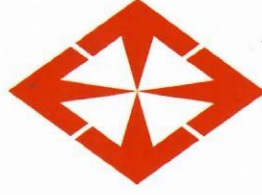
**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞI İLE KOGNİTİF  
KAYIP ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ece ÖZDEMİR ÖKTEM**

**ANKARA  
2013**



**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞI İLE KOGNİTİF  
KAYIP ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ece ÖZDEMİR ÖKTEM**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ufuk CAN**

**ANKARA, 2013**

Bu proje (Proje no: KA 11/113) Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu  
katkılarıyla yapılmıştır

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öğrencisi olmaktan hep gurur duyduğum ve hayatım boyunca bu ayrıcalığı hissedeceğim değerli hocam Prof. Dr. Turgut ZİLELİ'ye,

Tıp fakültesi öğrencilik hayatımdan bu yana her zaman yakın desteğini hissettiğim, her fırsatta tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Sibel BENLİ'ye,

Eğitimim süresince nöroloji ve hayata dair her türlü yardım, destek ve bilgisini esirgemeyen, hayata karşı duruşu ve karakteri ile de her zaman örnek aldığım, değerli hocam Prof.Dr. Ufuk CAN'a,

Her zaman sevgi ve desteğini hissettiğim, değerli hocam Doç.Dr. Münire Kılınç TOPRAK'a,

Asistanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleri ile katkı sağlayan Yrd.Doç.Dr. Yıldız KAYA'ya,

İhtiyaç duyduğumuz her konuda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, dertlerimize ve sevinçlerimize ortak olan Dr. Seda KİBAROĞLU ve Dr. Eda Derle ÇİFTÇİ'ye,

Gelişi benim son dönemlerime rastlasa da, az çalışma fırsatı bulduğum ama çok sevdiğim Dr. Ruhsen ÖCAL'a;

Bana iş ortamından çok aile ortamını yaşatan, sıkıntıları beraber göğüslediğimiz, aynı ortamda olmaktan, birlikte vakit geçirmekten her zaman çok mutlu olduğum yol arkadaşlarım Dr. Tülay GÜLER, Dr. Pınar ÇINAR, Dr. Özden Yener ÇAKMAK, Dr. Tuba AKINCI, Dr. İrem YILDIRIM ve Dr. İlkin İYİGÜNDOĞDU'ya,

Tüm hasta yoğunluğuna rağmen tezimin yürütülmesinde ve her türlü konuda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, tezimde yer alan tüm hastaların göz muayenelerini üstlenen, Göz Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. İmren AKKOYUN'a ve emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin yürütülmesinde önemli katkıları olan Göz Anabilim Dalı Sekreterliği ve OKT teknisyenleri olmak üzere emeği geçen tüm Göz Anabilim Dalı çalışanlarına;

Başta Önem HABERAL olmak üzere bölümümüzün tüm çalışanlarına;

Her zaman arkamda olduklarını bildiğim canım aileme,

Hayatımın her aşamasındaki en büyük destekçim, canım eşim Dr. Çağlar ÖKTEM'e,

Yaşamıma anlam katan biricik kızım Maya'ya,

Sonsuz teşekkürlerimle..

Dr. Ece ÖZDEMİR ÖKTEM



## ÖZET

Retina; reseptörleri, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonları ile beynin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. Afferent görme yollarının en proksimali olan retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon nöronları ve bu nöronların optik sinir başını oluşturan aksonlarından oluşur. Son dönemde yapılan çalışmalarda RSLT'nin Alzheimer Hastalığı (AH)'nda incelendiğine dair kanıtlar sunulmuştur.

Çalışmamızın amacı; optik koherens tomografi (OKT) yöntemi ile ölçülen RSLT kalınlığının kognitif kaybın derecesi ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamıza 2012-2013 yılları arasında nöroloji polikliniğine başvuran 60-87 yaş arası, 35 Alzheimer hastası, 35 hafif bilişsel bozukluk (HBB) hastası ve 35 gönüllü sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Nörokognitif değerlendirme amaçlı standardize mini mental test (SMMT) ve Montreal bilişsel değerlendirme ölçeğinin (MOCA) yanı sıra geniş ölçekli nöropsikolojik test bataryası kullanılmıştır. OKT yöntemi ile RSLT kalınlığı ölçülerek gruplar arası fark araştırılmıştır. RSLT kalınlığının SMMT skorları ve demografik özellikler ile arasındaki ilişki araştırılmıştır.

RSLT kalınlığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AH ve HBB gruplarında anlamlı derecede düşük saptanmıştır ( $p<0.01$ ). HBB grubu ile AH grubu arasında ise RSLT değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Bu bulgulara ek olarak, SMMT skorları ve RSLT değerleri arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Yaş ile birlikte RSLT'de anlamlı derecede incelmeye saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda AH ve HBB gruplarında OKT yöntemi ile ölçülen RSLT'de incelmeye olması retina sinir lifi dejenerasyonu ile santral sinir sistemi dejenerasyonunun eş zamanlı olabileceğini ve gelecekte RSLT ölçümünün hastalığın erken tanısında ve progresyonunun izleminde yararı olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Retina sinir lifi tabakası, optik koherens tomografi, Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, korelasyon



## ABSTRACT

Retina is thought to be an extension of the brain with its receptors, ganglion cells, glial support cells and axons. Retinal nerve fiber layer (RNFL) which is the most proximal part of the afferent visual pathway consists of; ganglion neurons and the axons of these neurons which also form the optic nerve head. Recent studies show some evidence that the RNFL becomes thinner in Alzheimer disease (AD).

The aim of our study is to investigate the relationship between the degree of cognitive impairment and RNFL thickness which is measured by the optical coherence tomography (OCT). Thirty-five patients with AD, 35 patients with mild cognitive impairment (MCI) and 35 healthy volunteers, between the age of 60 to 87, who were examined in the neurology outpatient clinic among 2012-2013 were involved in our study. Mini mental state examination (MMSE) test, Montreal cognitive assessment (MOCA) and also neuropsychological test batteries were used for the neurocognitive evaluation. RNFL thickness was measured by the OCT technique and the differences among groups were studied. The relationship between RNFL thickness and MMSE scores with demographic characteristics were investigated.

RNFL thickness was significantly lower in AD and MCI groups compared with the control group ( $p < 0.01$ ). No significant differences of RNFL were found between the MCI and the AD groups ( $p > 0.05$ ). Significant correlation was found between MMSE scores and the RNFL values. ( $p < 0.05$ ). Significant thinning in RNFL along with age was detected ( $p < 0.05$ ).

In our study it is thought that retinal nerve fiber degeneration and central nerve system degeneration may be concurrent according to the thinning of RNFL measured by OCT in AD and MCI groups. RNFL measurement can also be useful for early diagnosis and evaluation of the disease progression.

**Key Words:** Retinal nerve fiber layer, optical coherence tomography, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, correlation

# İÇİNDEKİLER

|                                                          | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------------------------------------|--------------|
| TEŞEKKÜR .....                                           | i            |
| ÖZET .....                                               | ii           |
| ABSTRACT .....                                           | iii          |
| İÇİNDEKİLER .....                                        | iv           |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....                            | vi           |
| TABLolar DİZİNİ .....                                    | viii         |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                    | ix           |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                   | 1            |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                  | 2            |
| 2.1. ALZHEİMER HASTALIĞI .....                           | 2            |
| 2.1.1. Epidemiyoloji .....                               | 3            |
| 2.1.2. Tetikleyici Faktörler .....                       | 3            |
| 2.1.3. Koruyucu Faktörler .....                          | 4            |
| 2.1.4. Klinik Özellikler .....                           | 5            |
| 2.1.5. Tanı Kriterleri .....                             | 6            |
| 2.2. HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK (HBB) .....                 | 8            |
| 2.2.1. Tanım .....                                       | 9            |
| 2.2.2. Tanı Kriterleri .....                             | 9            |
| 2.2.3. Nörokognitif Değerlendirme .....                  | 10           |
| 2.3. ALZHEİMER HASTALIĞI VE GÖZ .....                    | 12           |
| 2.3.1. Görme ile İlgili Sorunlar .....                   | 12           |
| 2.3.2. Retina Sinir Lifi Tabakası .....                  | 13           |
| 2.3.3. Görme Yollarına Ait Histopatolojik Bulgular ..... | 14           |
| 2.3.4. Patofizyoloji .....                               | 16           |
| 2.3.5. Optik Koherens Tomografi (OKT) .....              | 17           |
| 3. HASTALAR ve YÖNTEM .....                              | 20           |
| 3.1. NÖROBİLİŞSEL TESTLERİN UYGULANMASI .....            | 21           |



|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi.....                                        | 21 |
| 3.1.2. İz Sürme Testi.....                                                         | 21 |
| 3.1.3. Sayı Dizisi (Digit Span ) Testi.....                                        | 22 |
| 3.1.4. Rey Karmaşık Figür Testi.....                                               | 22 |
| 3.1.5. Stroop Testi.....                                                           | 23 |
| 3.2. OKT İLE RSLT ÖLÇÜMÜ.....                                                      | 24 |
| 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                                                     | 24 |
| 4. BULGULAR .....                                                                  | 26 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                   | 32 |
| 6. SONUÇ.....                                                                      | 36 |
| 7. KAYNAKLAR.....                                                                  | 37 |
| 8. EKLER .....                                                                     | 43 |
| Ek 1: Standardize Mini Mental Test.....                                            | 43 |
| Ek 2: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği .....                                 | 44 |
| Ek 3: OKT Yöntemi ile Ölçülen Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi (normal göz)..... | 45 |
| Ek 4: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi .....                                        | 46 |
| Ek 5: Tanıma Listesi .....                                                         | 47 |
| Ek 6: Rey Karmaşık Figür Testi .....                                               | 48 |
| Ek 7: Rey Karmaşık Figür Testi Puanlama Formu.....                                 | 49 |
| Ek 8: Digit Span (Sayı Menzili ) Testi .....                                       | 50 |
| Ek 9: Stroop Testi .....                                                           | 51 |
| Ek 10: Color Trail (Renkli İz Sürme ) Testi 1 .....                                | 52 |
| Ek 11: Color Trail (Renkli İz Sürme) Testi 2 .....                                 | 53 |



## SİMGELER ve KISALTMALAR

|         |                                        |
|---------|----------------------------------------|
| RSLT    | Retinal Sinir Lifi Tabakası            |
| AH      | Alzheimer Hastalığı                    |
| OKT     | Optik Koherens Tomografi               |
| SMMT    | Standardize Mini Mental Test           |
| HBB     | Hafif Bilişsel Bozukluk                |
| MOCA    | Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği |
| RNFL    | Retinal Nerve Fiber Layer              |
| AD      | Alzheimer Disease                      |
| OCT     | Optical Coherence Tomography           |
| MCI     | Mild Cognitive Impairment              |
| MMSE    | Mini Mental State Examination          |
| MOCA    | Montreal Cognitive Assessment          |
| GYA     | Günlük Yaşam Aktiviteleri              |
| MS      | Multipl Skleroz                        |
| PH      | Parkinson Hastalığı                    |
| SP      | Senil Plak                             |
| NFY     | Nörofibriler Yumak                     |
| ABD     | Amerika Birleşik Devletleri            |
| ApoE ε4 | Apolipoprotein Eε4                     |
| PET     | Pozitron Emisyon Tomografi             |
| EPS     | Ekstrapiramidal Sistem                 |
| RUDB    | REM Uykusu Davranış Bozukluğu          |
| EEG     | Elektroensefalografi                   |
| BT      | Bilgisayarlı Tomografi                 |

|      |                                     |
|------|-------------------------------------|
| AAMI | Age-Associated Memory Impairment    |
| ACMI | Age-Consistent Memory Impairment    |
| LLF  | Late-Life Forgetfulness             |
| AACD | Ageing Associated Cognitive Decline |
| ARCD | Age-Related Cognitive Decline       |
| AION | Anterior İskemik Optik Nöropati     |
| ON   | Optik Nöropati                      |
| NMO  | Nöromyelitis Optika                 |
| LGN  | Lateral Genikülat Nükleus           |
| SKN  | Suprakiyazmatik nükleus             |
| BA   | Brodmann Alanı                      |
| GFAP | Glial Fibriler Asidik Protein       |
| İOB  | İntraOküler Basınç                  |
| LHON | Leber'in Herediter Optik Nöropatisi |
| PERG | Patern Elektroretinogram            |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                   | <u>Sayfa</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 1.</b> EURODEM AH prevalans oranları .....                                                               | 3            |
| <b>Tablo 2.</b> Alzheimer Hastalığı'nda Rol Oynayan Faktörler.....                                                | 4            |
| <b>Tablo 3.</b> NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri.....                                      | 7            |
| <b>Tablo 4.</b> DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri.....                                            | 8            |
| <b>Tablo 5.</b> Petersen-Mayo HBB Kriterleri.....                                                                 | 9            |
| <b>Tablo 6.</b> Mental İşlevler.....                                                                              | 12           |
| <b>Tablo 7.</b> AH'de Görme Fonksiyonundaki Değişiklikler .....                                                   | 13           |
| <b>Tablo 8.</b> AH'de Görme Sisteminde İzlenen Patolojik Değişiklikler.....                                       | 15           |
| <b>Tablo 4.1.</b> AH, HBB ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....                                         | 26           |
| <b>Tablo 4.2.</b> Gruplar Arasında ve Demografik Özelliklere Göre RSLT kalınlıklarının Kıyaslanması .....         | 27           |
| <b>Tablo 4.3.</b> Gruplar arası yaş dağılımı .....                                                                | 28           |
| <b>Tablo 4.4.</b> Yaş grupları ile RSLT arasındaki ilişki.....                                                    | 28           |
| <b>Tablo 4.5.</b> SMMT ile Öğrenim Durumu Arasındaki İlişki.....                                                  | 29           |
| <b>Tablo 4.6.</b> SMMT Puanları ile RSLT Kalınlık Ortalamalarının Karşılaştırılması .....                         | 30           |
| <b>Tablo 4.7.</b> HBB ve Kontrol Grubunda RSLT Kalınlığı Ortalamaları ve MOCA Puanlarının Karşılaştırılması ..... | 30           |
| <b>Tablo 4.8.</b> RSLT kalınlık ortalamalarının gruplar arası farklılıkları .....                                 | 31           |



## RESİMLER DİZİNİ

|                                                          | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------------------------------------|--------------|
| Resim 1. Dr. A. Alzheimer.....                           | 2            |
| Resim 2. Auguste D. 1902 .....                           | 2            |
| Resim 3. Alzheimer Tarafından Çizilen NFY'ler .....      | 2            |
| Resim 4. Retina katmanlarının basit şematik çizimi ..... | 14           |
| Resim 5: Retina akson yoğunluğu karşılaştırması .....    | 16           |
| Resim 6. OKT ile RSLT ölçümü.....                        | 19           |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demans, birden fazla yüksek kortikal fonksiyonu etkileyen, günlük yaşam aktivitelerini (GYA) eski düzeyde yürütülemez kılan; kognitif, davranışsal ve motor fonksiyonlarda bozukluklara yol açabilen, kronik, ilerleyici bir sendromdur. AH, tüm demansların neredeyse üçte ikisinden fazlasını oluşturmaktadır. Bu nedenle; klinik olarak iyi bilinmesi ve erken dönemde tanı konulması çok önemlidir.

HBB, AH'nin öncü formu kabul edilen, kognitif kaybın bireyin GYA'larını henüz etkilemediği dönemdir. Bu dönemde tanı konulması, erken dönemde tedaviye başlanması, progresyonu yavaşlatarak, yatağa bağımlılık sürecini geciktirebilir. HBB döneminde, hastaların 6-12 ay ara ile geniş nöropsikolojik testler ile takibe alınması önerilir.

Son yıllarda, OKT yöntemi ile RSLT kalınlığının ölçümü; multipl skleroz (MS), AH ve Parkinson hastalığı (PH) başta olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda araştırma düzeyinde kullanılmaya başlanmıştır. RSLT incelenmesi, akson kaybına ve nöron ölümüne işaret etmektedir ve retinal dejenerasyon hakkında fikir verir. OKT yöntemi ile objektif ve ölçülebilir veriler elde edilir.

Çalışmamızın birincil amacı; AH ve onun öncü formu olarak kabul edilen HBB hastalarının RSLT kalınlıklarının sağlıklı kontrol grubuna ve birbirlerine göre karşılaştırılması ve kognitif kayıp ile retinal dejenerasyon arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. Çalışmamızın ikincil amacı ise; klinik pratikte tanı ve takip aşamalarında sıkça kullanılan standardize mini mental test (SMMT) ile RSLT arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Bir diğer amaç ise; RSLT ile yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerin ilişkisini ortaya koymaktır. Kognitif kayıp ile RSLT arasında ilişki saptayarak, ileride RSLT ölçümünün hastalığın erken tanısında ve izleminde yol gösterebileceği öngörülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ALZHEİMER HASTALIĞI

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde son yıllardaki sağlık alanındaki gelişmelere paralel olarak, yaşam süresi uzamış ve yaşlı nüfus artmıştır. Yaşlı nüfusun artmasıyla beraber, başta demans olmak üzere yaşlılığa özgü hastalıkların sıklığı da artmıştır.

AH, ilk olarak 1907 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Dr. Alois Alzheimer, (resim 1) tarafından, ilerleyici bellek kaybı, paranoid delüzyonlar ve progresif afazi ile seyreden, 51 yaşındaki Auguste D. isimli bir hastada (resim 2) tanımlanmıştır. Bu olgunun otopsi incelemesinde, hastalığın temel patolojisini oluşturan, şu anda senil plak (SP) olarak bilinen değişiklikler ve gümüş pozitif nörofibriler yumaklar (NFY) A. Alzheimer tarafından resmedilmiştir (resim 3) [1, 2].

AH birden çok kognitif alanda, günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya neden olacak ölçüde, akkiz ve kalıcı kayba yol açan, merkezini limbik sistem dejenerasyonuna bağlı yakın bellek bozukluğunun oluşturduğu, sinsi başlangıçlı, yavaş seyirli, davranışsal ve motor fonksiyonlarda da kayba neden olabilen bir demans sendromudur [3].

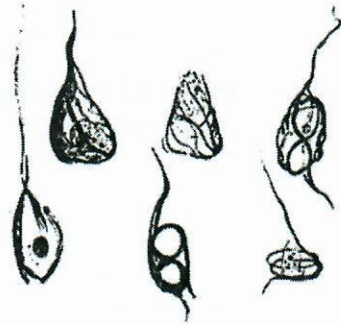
Kognitif semptomlar; kısa süreli bellek kaybı, görsel-mekansal işlevlerde bozulma, yön bulma güçlüğü, apraksiler, agnoziler, lisan bozukluğu, yürütücü işlevlerde ve oryantasyonda bozulmayı kapsar [4]. Davranışsal semptomlar arasında, erken dönemde en sık depresyon ve apati görülmektedir. İlerleyen dönemlerde delüzyon, saldırganlık, halüsinasyon gibi davranışsal ve psikiyatrik semptomlar ortaya çıkar [5, 6]. Son dönemde ise, motor fonksiyonlarda kayıp sonucu hasta yatağa bağımlı hale gelir.



**Resim 1:** Dr. A.Alzheimer  
<http://www.alzheimersaware.com>



**Resim 2:** Auguste D, 1902  
<http://www.dpr.uzh.ch/research.h>



**Resim 3:** Alzheimer tarafından çizilen NFY'ler  
[1-2]



### 2.1.1. Epidemiyoloji

65 yaşın üstünde genel popölasyonda demans sıklığının %2.2-8.4 arasında olduğu bildirilmiştir [7]. Rocco ve ark tarafından yapılan EURODEM çalışmasında, 80 yaş üstünde AH prevalansının %20'ye çıktığı gösterilmiştir (tablo 1) [8].

AH'nin tüm demansların %45-67'sini oluşturduğu düşünölmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), günümüzde 2.9 ile 4.8 milyon arasında Alzheimer hastası olduğu ve bu rakamın 2040 yılında 5-9 milyona yükseleceğı tahmin edilmektedir [6].

Batı Avrupa ve ABD'de yapılan çalışmalarda demansların %50-70'ini AH oluşturmasına rağmen, Japonya ve Rusya'da multienfarkt demansların daha fazla olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de ise yeterli epidemiyolojik çalışma olmadığından sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Gelişmiş ölkelerde, kalp hastalıkları, kanser ve inmeden sonra ölüme neden olan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır [9].

Tablo 1. EURODEM AH prevalans oranları [8]

| Yaş Dağılımı | %     |
|--------------|-------|
| 60 – 69      | % 0,3 |
| 70 – 79      | %3    |
| 80 – 89      | %20   |

### 2.1.2. Tetikleyici Faktörler

Aile öyküsü, yaş ve apolipoprotein E'nin  $\epsilon 4$  (apoE- $\epsilon 4$ ) aleli varlığı en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. AH prevelansı, 65-85 yaşları arasında her 5 senede bir 2 katına çıkmaktadır. Aile öyküsünde, birinci derece akrabalığın olması riski 4 kat arttırmaktadır. Kolesterol taşınmasında görevli bir protein olan apoE- $\epsilon 4$  aleli, normal popölasyonda %16, AH'de ise %35-50 sıklıkta bulunduğu için hastalığın major risk faktörlerinden kabul edilmiştir [9,10].

Down Sendromu, depresyon öyküsü, ırk, bilinç kaybına yol açan kafa travması, düşük eğitim düzeyi, alüminyum, elektromanyetik alan maruziyeti, cinsiyet, antiasit tüketimi,

hipertansiyon, B12 vitamin eksikliği, kronik alkolizm, hipotiroidi ve vasküler hastalıkların AH için yatkınlık yarattığına dair çeşitli yayınlar mevcuttur [7, 10, 11].

### 2.1.3. Koruyucu Faktörler

Literatürde tanımlanan bazı koruyucu faktörler; yüksek eğitim düzeyi, östrojen kullanımı, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, artrit, apoE-ε2 aleli varlığı, fiziksel aktivite, statin kullanımı ve Akdeniz diyetidir [6, 9, 11].

Çalışmalarda bildirilen tetikleyici ve koruyucu faktörler tablo 2’de özetlenmiştir [12].

Tedavi ve korunma stratejilerinin geliştirilebilmesi için tetikleyici ve koruyucu faktörlerle ilgili daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Alzheimer Hastalığı’nda Rol Oynayan Faktörler [12]

| Risk faktörleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Koruyucu faktörler                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>· Yaş</li><li>· Kadın cinsiyet</li><li>· Düşük eğitim</li><li>· Ailede demans öyküsü</li><li>· Genetik etkenler (APOE-ε4)</li><li>· Bilinç kayıplı kafa travması</li><li>· Down sendromu</li><li>· Majör depresyon öyküsü</li><li>· Vasküler olaylar</li><li>· Plazma homosistein düzeyi</li><li>· Küçük kafa çevresi</li><li>· Hipotiroidi</li><li>· Bazı toksinlere maruziyet</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>· Yüksek eğitim</li><li>· APOE-ε2</li><li>· Anti-oksidan kullanımı</li><li>· Anti-inflammatuvar kullanımı</li><li>· Östrojen kullanımı</li><li>· Statin kullanımı</li><li>· Kırmızı şarap</li><li>· Akdeniz diyeti</li><li>· Fiziksel ve zihinsel aktivite</li></ul> |



#### 2.1.4. Klinik Özellikler

Klinik bulgular; kognitif, davranışsal ve diğer belirtiler olarak sınıflandırılabilir.

*Kognitif belirtiler:* AH, vakaların çoğunda yakın bellek bozukluğu ile başlar. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte lisan, görsel-uzaysal fonksiyonlar, dikkat, yürütücü işlevler, praksi ve gnozi gibi kognitif alanlarda fonksiyon bozuklukları ile günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklar kliniğe eklenmektedir [13]. Dil bozukluğu, erken dönemde adlandırma güçlüğü, kelime dağarcığında daralmayla başlayıp, giderek anlamının da bozulduğu bir akıcı afaziye ya da dil bilgisi yapısının da bozulduğu bir tutuk afaziye dönüşür [12].

*Davranışsal belirtiler:* AH'de gözlenen davranışsal belirtiler, hastanın yaşam kalitesini hızla bozarak bakımevine yatış süresini hızlandırır. Depresyon ve apati, HBB ve erken AH'de en sık gözlenen bulgulardır. Ajitasyon her evrede sık görülür. Hastalık ilerledikçe delüzyonlar, halüsinasyonlar ve saldırganlık daha yaygın hale gelir. Her evrede görülen en kalıcı semptom ise; apatidir [5, 14]. AH'de görülen nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında ajitasyon, delüzyon, anksiyete, apati, disinhibiyon gibi psikiyatrik belirtilerin, çeşitli korteks bölgelerinde glukoz metabolizmasındaki azalma ile ilişki olduğu gösterilmiştir [5, 15-17].

*Diğer Belirtiler: Ekstrapiramidal Bulgular:* Hastalık ilerledikçe %60 vakada rijidite, hipokinezi, hipomimi, spontan diskinezi gibi ekstrapiramidal sistem (EPS) disfonksiyonuna ait bulguların ortaya çıktığı gözlenmiştir [18, 19]. EPS bulgularının, AH'de striatal sistemdeki hipofonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir [19, 20].

*Uyku Bozuklukları:* Uyku-uyanıklık sirkadiyen ritmi bozulur. Suprakiazmatik çekirdekteki patolojik değişikliklere bağlı olarak uyku düzensizlikleri, noktürnal deliryum ve dezoryantasyon gözlenir, sirkadiyan ritm bozulabilir. Bu duruma "gün batımı fenomeni" denilir [21]. REM uykusu sırasında, tonik inhibitör aktivitenin çözülmesi sonucu ortaya çıkan rüyaların, yatakta sıçrama, dövünme, düşme, konuşma, haykırma şeklinde dışavurumu olan "REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB)" belirtileri görülebilir [12].



“Snout”, “glabellar”, “yakalama” gibi primitif refleksler, myoklonus gibi bulgular hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkabilir [9].

Terminal dönem Alzheimer hastalarında mutizm, idrar ve gaita inkontinansı, yutma güçlüğü, kilo kaybı, ekstremitelerde fleksiyon kontraktürleri ve yatağa bağımlılık gelişir [19].

### **2.1.5. Tanı Kriterleri**

AH için spesifik bir biyolojik belirteç bulunmadığından tanı koymada klinik ölçütlerden yararlanılır. Pratikte AH tanısı; görüntüleme tetkikleri, ayrıntılı anamnez, nörolojik muayene ve nörokognitif testlerin uygulanması sonucu konulmaktadır.

“American Academy of Neurology” tarafından 2001 yılında güncellenen demans kılavuzunda AH tanısı için, “National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association” (NINCDS-ARDRA) ve “Diagnostic and Statistical Manual For Mental Disorders, fourth edition” (DSM-IV) kriterlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir [22]. Özetle bu kriterler; afazi, apraksi, agnozi veya yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanan diğer bilişsel alanlardan en az birinin yıkımı ile birlikte bellek yıkımını gerektirir. En belirleyici özellik ise, bu yıkımın hastanın mesleki ve sosyal yaşantısını etkileyecek kadar şiddetli olmasıdır (tablo 3 ve 4).

Tablo 3. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri [22]

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I.   | Muhtemel AH klinik tanı kriterleri <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik muayene ile saptanan, SMMT, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile belgelenen ve nöropsikolojik testler ile doğrulanan demans tablosu</li><li>• İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma</li><li>• Bilinç bozukluğunun eşlik etmemesi</li><li>• 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;</li><li>• Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek başka bir hastalığın olmaması</li></ul>                                                                      |
| II.  | Muhtemel AH tanısını destekleyen bulgular: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dil, motor yetenekler ve algı gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma</li><li>• GYA'da bozulma ve davranış biçiminde değişme olması</li><li>• Aile öyküsü olması</li><li>• Normal lomber ponksiyon bulguları</li><li>• EEG'nin normal olması yada non-spesifik değişiklikler olması</li><li>• BT'de serebral atrofi bulguları ve takipte bu bulguların ilerleyişi</li></ul>                                                                                                                                       |
| III. | Muhtemel AH tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hastalığın seyrinde platolar olması</li><li>• Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular</li><li>• İleri evrede miyoklonus, yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar</li><li>• İleri evrede nöbetler</li><li>• Yaş için normal BT</li></ul>                                                                                                    |
| IV.  | Muhtemel AH tanısını ihtimal dışına çıkaran özellikler: <ul style="list-style-type: none"><li>• İnme tarzında ani başlangıç;</li><li>• Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;</li><li>• Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;</li></ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| V.   | Mümkün AH tanı kriterleri: <ul style="list-style-type: none"><li>• Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyrinde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir.</li><li>• Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir.</li><li>• Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.</li></ul> |
| VI.  | Kesin AH tanısı kriterleri: <ul style="list-style-type: none"><li>• Muhtemel AH klinik kriterleri</li><li>• Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



**Tablo 4.** DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri

**A.** Birden fazla bilişsel alanda aşağıdaki iki maddeyi kapsayacak şekilde bozukluk olması

1. Bellek bozukluğu
2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:
  - a. Afazi
  - b. Apraksi
  - c. Agnozi
  - d. Yürütücü işlevlerde bozulma

**B.** Bu bilişsel bozukluk;

- a. Mesleki ve sosyal işlevleri etkileyecek düzeyde olmalı.
- b. Yüksek bir işlev düzeyinden düşüşe yol açmalı.

**C.** Sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım mevcuttur.

**D.** A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıdaki nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

1. Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek santral sinir sistemine ait diğer durumlar
2. Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar
3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

**E.** Bozukluklar deliryum seyri dışında ortaya çıkmıştır.

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

## **2.2. HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK (HBB)**

Başlangıçta izole bellek kaybı olan olguların demansa progresyon göstermesi ve otopsi serilerinde AH patolojisinin görülmesi ile tüm dikkatler kognitif kaybın erken bulgularına ve AH'ye dönüşüm olasılığına odaklanmıştır [23-26].

Yaşlılarda demans olmaksızın ortaya çıkan bilişsel bozuklukları tarif etmek üzere, “selim yaşlılık unutkanlığı (benign senecent forgetfulness), “Age-Associated Memory Impairment (AAMI)”, “Age-Consistent Memory Impairment (ACMI)”, “Late-Life Forgetfulness (LLF)”, “Ageing Associated Cognitive Decline (AACD)” ve “Age-Related Cognitive Decline (ARCD)” gibi terimler kullanılmıştır. Tüm bu kavramlar birbirlerinden



farklıdır ve geçerlilikleri halen tartışılmaktadır. Yanıtlanması gereken soru, ne kadar bellek bozukluğunun normal sınırlarda olduğu, ne kadarının bir nörolojik hastalığı gösterecek kadar patolojik olduğudur. Bu soruyu yanıtlamak her zaman mümkün olmayabilir [27-29].

### 2.2.1. Tanım

HBB; gündelik işlevleri etkilemeyen, hastanın yaş ve eğitim seviyesi ile orantılı olmayan bellek kaybı olan; ancak AH tanı kriterlerini karşılamayan bireyleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bugün için HBB'nin normal yaşlanma ile AH arasındaki klinik durumu tanımladığı ve AH ile aynı spektrum içinde var olduğu görüşü kabul görmektedir [30].

AH'ye dönüşüm "The Mayo Alzheimer's Disease Center" a göre yıllık %10-15 civarındadır. Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından bu oran yıllık %6-25 olarak verilmiştir [31].

### 2.2.2. Tanı Kriterleri

Petersen ve ark.nın 1999'daki ilk HBB tanımı ve tanı kriterleri, bellek kusuru şikayetinin varlığını şart koştuktayken [23] (tablo 4), günümüzde farklı alt tipler olduğu, bunların bir kısmında bellek kusuru olmayıp bir veya birden çok farklı kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmektedir.

**Tablo 5.** Petersen-Mayo HBB Kriterleri [23]

1. Hasta yakını tarafından da doğrulanan bellek yakınması.
2. Genel kognitif işlevlerde bozulma yok.
3. Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma yok.
4. Yaş ve eğitim normlarına göre saptanan bellek bozukluğu mevcut.
5. Demans mevcut değil.

Winblad ve ark. tarafından 2004 yılında yayınlanan ve üzerinde görüş birliği saplanan HBB kriterleri şöyledir [25]:

1. Hasta demans durumunda değildir ama yaşına göre normal de değildir
2. Hastada eski haline oranla bir kognitif gerileme söz konusudur ve bunun subjektif ve objektif kanıtları vardır:
  - Hastanın kendisi ve/veya hasta yakınının zaman içindeki kognitif gerilemeye dair verdiği subjektif bilgiler ve kognitif işlevlerdeki gerilemenin objektif ölçümü
3. Günlük yaşam aktiviteleri bozulmamıştır ve alet/araç kullanımı gerektiren karmaşık işlevler ya tamamen salimdir, ya da çok az bozulmuştur

HBB tanısı koymada en önemli nokta “hastanın eski haline oranla” progresif bir gerilemesinin olması ve bu gerilemenin nöropsikolojik testlerde objektif bir yansımasının olmasıdır [32].

### **2.2.3. Nörokognitif Değerlendirme**

Nörokognitif değerlendirmenin birincil amacı; normal ya da yaşa özgü değişiklikler ile patolojik süreçlerin ayırt edilebilmesi; ikincil amacı ise bozukluğun niteliğinin belirlenmesi ve belli bir tanıya ulaşılmasıdır. Ancak sadece nörokognitif testlerle AH ve HBB tanısı konulamaz, mutlaka klinik değerlendirme gerekir [31].

Nörokognitif değerlendirmede, tarama amaçlı en yaygın kullanılan test Folstein ve ark tarafından 1975 yılında tanımlanan SMMT'dir [33]. Bu test 30 puanlık bir test olup oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap, hatırlama, lisan bölümlerini içermektedir (Ek 1). SMMT, demansı hedefleyen kaba bir tarama testi olup HBB tanısında genellikle yetersiz kalır.

Sağlıklı bireyler ile HBB hastalarını ayırt etmek için 2005 yılında Nasreddin ve arkadaşları tarafından Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Montreal Cognitive Assessment: MOCA) adı verilen bir ölçek geliştirilmiştir [34]. MOCA testi; dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme,



hesaplama ve yönelimden oluşan farklı bilişsel boyutları değerlendirmektedir (Ek 2). Türk toplumu için standardizasyonu ve geçerliliği yapılarak eşik değeri 21 puan olarak belirlenmiştir [35].

HBB tanısı için SMMT ve MOCA testlerinin yanı sıra daha detaylı nöropsikolojik testler gereklidir. Nöropsikolojik testler dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, lisan, görsel-mekansal algı gibi bilişsel işlevleri değerlendirir. Tam bir nörokognitif muayenede değerlendirilmesi gereken bilişsel işlevler tablo 4'te özetlenmiştir [36]. Bu konudaki genel kural, herhangi bir nöropsikolojik testte ortalamanın 1 ila 2 standart sapma kadar altındaki performansın objektif bir defisit göstergesi olarak kabul edilmesidir. HBB tanısı için en destekleyici durum, şikayetin işaret ettiği kognitif işlevin nöropsikolojik testlerde de bozuk bulunması, diğer kognitif işlevlerin testlerde nispeten salim olmasıdır. Nöropsikolojik testlerin 6-12 ay aralıklarla tekrarlanması, kognitif gerilemedeki progresyon konusunda da objektif kanıt sağlayabilir [31].

Nöropsikolojik testlerden biri olan "İz sürme testi (trail making test)"; dikkati, sıraya koymayı, çalışma belleğini, psikomotor hızı ve yürütücü işlevleri değerlendirir. Sayı menzili testi (digit span test); sözel dikkati, kısa süreli belleği, yürütücü işlevleri, kısa süreli dikkat kapasitesini değerlendirmek için kullanılır. "Rey işitsel-sözel bellek testi", sözel öğrenme ve belleğin değerlendirilmesinde kullanılır. "Stroop testi"nde temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesi değerlendirilir. Ayrıca algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilmektedir. "Rey karmaşık figür testi"nde yapılandırma becerisi ve görsel bellek değerlendirilir. Her bir test belleğin farklı özelliklerini değerlendirerek en çok etkilenmiş olan fonksiyonun saptanmasını sağlayarak tanı konulmasına yardımcı olur. Ek olarak klinik evre hakkında fikir verir.



**Tablo 6. Mental İşlevler [36]**

**Uyanıklık ve Dikkat**

**Karmaşık Dikkat ve Yürütücü İşlevler**

Perseverans (Sebatlılık)

Enterferansa direnç

Tepki inhibisyonu yapabilme

Kategori değiştirebilme

Planlama

Soyutlama,

Akıl yürütme

Bellek

Dil Becerileri

Aritmetik

Dikkatin mekana yönelimi

Karmaşık görsel algısal işlevler (Vizüospasyal beceriler)

Yapılandırma (Vizüokonstrüktif beceri)

Praksi

## **2.3. ALZHEİMER HASTALIĞI VE GÖZ**

### **2.3.1. Görme ile İlgili Sorunlar**

AH; gözü, görme yollarını ve görme korteksini etkileyerek çok erken evrelerde bile görme ile ilgili çeşitli semptom ve bulgulara yol açabilir. AH'de çeşitli çalışmalarda bildirilen görme değişiklikleri; kontrast sensitivitesinde ve hareketi algılama yeteneğinde azalma, pupillerde anormal midriyatik yanıt, görme keskinliğinde azalma, görme alan defektleri, renk diskriminasyonunda bozukluk, smooth ve sakkadik göz hareketlerinde değişiklikler, görsel uyarılmış potansiyellerde değişiklikler, fiksasyon defektleri; okuma gibi kompleks görme fonksiyonlarında ve görsel-uzaysal fonksiyonlarda bozukluklardır [37, 38] .

Armstrong RA.'nın 2009 yılında yayınlanan derlemesinde, literatürde AH'de bildirilen tüm görme değişiklikleri gözden geçirilmiştir [37] (tablo 7).

**Tablo 7. AH'de Görme Fonksiyonundaki Değişiklikler [37]**

| Görme Fonksiyonu            | AH'de Yayınlarda Bildirilen Değişiklikler                     |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Görme Keskinliği            | Tartışmalı, bazı hastalarda normal bulunmuş                   |
| Renkli Görme                | Bazı çalışmalarda %50 hastada etkilenme saptanmış             |
| Görme Alanı                 | Sayıli çalışma var, daha çok inferior alanda defekt saptanmış |
| Stereopsi                   | Semptomatik hastalarda azalmış                                |
| Pupil Dilatasyonu           | Tropikamide tutarsız yanıt                                    |
| Fiksasyon                   | Bazı hastalarda defekt bildirilmiş                            |
| Sakkadik Hareketler         | Birkaç çalışmada kontrol grubuna göre gecikmiş                |
| Yavaş Pursuit Hareketler    | Bozulduğu gösterilmiş                                         |
| Kontrast Sensitivitesi      | Azaldığı öne sürülmekte                                       |
| Kortikal VEP                | P100 latansı normal, bazı çalışmalarda P2 latansında gecikme  |
| Görsel-uzaysal fonksiyonlar | %40-50 hastada defisit                                        |
| Okuma                       | Yazılanları anlamada sorun mevcut                             |
| Nesneleri Tanıma            | %50 hastada problem                                           |
| Baş ve Göz Koordinasyonu    | Bozulabilir                                                   |
| Halüsinasyonlar             | %20 hastada görülür                                           |

### 2.3.2. Retina Sinir Lifi Tabakası

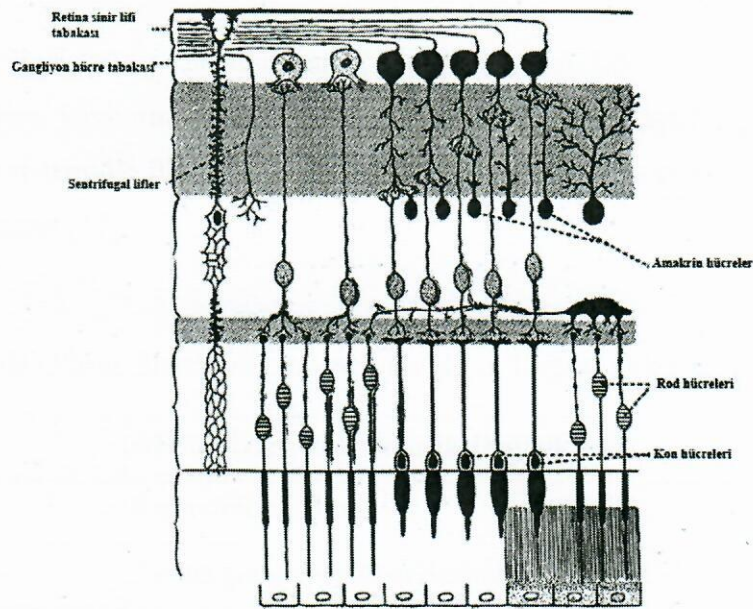
Retina; reseptörleri, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonları ile birçok anatomist tarafından beynin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir (resim 4). RSLT gangliyon nöronlarını ve bu nöronların optik sinir başını oluşturan aksonlarını içerir, afferent görme yollarının en proksimalidir. RSLT, beyindeki gri cevher ile benzerlik göstermektedir ve kalınlığındaki değişiklikler yalnızca akson hasarına bağlıdır. Bu açıdan bakıldığında retinanın, beynin kolayca izlenebilir bir parçası olduğu kabul edilir [39].

Retina gangliyon hücrelerinin aksonları lateral genikülat nükleus, mezensefalon, pretectum ya da hipotalamustaki nükleuslarda sinapslar yapmaktadır. RSLT, periferik retinada en ince, optik diskin üst ve alt kenarı komşuluğunda en kalındır. İnsanlarda yaklaşık 200  $\mu\text{m}$ 'dir. Retina sinir lifi, optik sinir başına girerken 90 derece arkaya döner. Tüm retina aksonlarının gözü terk ederken içinden geçtiği, koroid ve sklerayı delen 200-



300 arası deliğin oluşturduğu oval yapıya “lamina kribroza” denilir. Aksonlar lamina kribrozadaki deliklerden glial sütunların içine demetler halinde geçer [40].

RSLT ölçümü oftalmolojide optik sinir hastalıklarının ve özellikle de glokomun tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Son yıllarda başta MS olmak üzere PH, AH, anterior iskemik optik nöropatiler (AİON), toksik ve inflamatuvar diğer optik nöropatiler (ON), nöromyelitis optika (NMO), psödotümör serebri, migren, Leber’in hereditör optik nöropatisi, Friedreich ataksisi, optik sinir başı druzeni gibi nöro-oftalmolojik hastalıklarda kullanımı giderek artmaktadır [39].



Resim 4. Retina katmanlarının basit şematik çizimi [http://aol.bartleby.com/107/illus882.html]

### 2.3.3. Görme Yollarına Ait Histopatolojik Bulgular

AH’de görme sistemi ile ilgili tanımlanmış en önemli patolojik değişikliklerden biri optik sinir lifi yoğunluğundaki azalmadır [37, 41, 42] (resim 5). AH’de retina gangliyon hücre tabakasında dejenerasyonun ve optik nöropatinin varlığı çeşitli histopatolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Blanks ve arkadaşlarının ileri evre Alzheimer hastaları ve aynı yaşlardaki kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada, Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre %36 daha fazla retina gangliyon hücre kaybı olduğu gösterilmiştir



[43]. Bu durumun da, afferent yolların disfonksiyonuna yol açarak AH'de gözlenen azalmış kontrast sensitivitesine neden olduğu düşünülmektedir [44, 45].

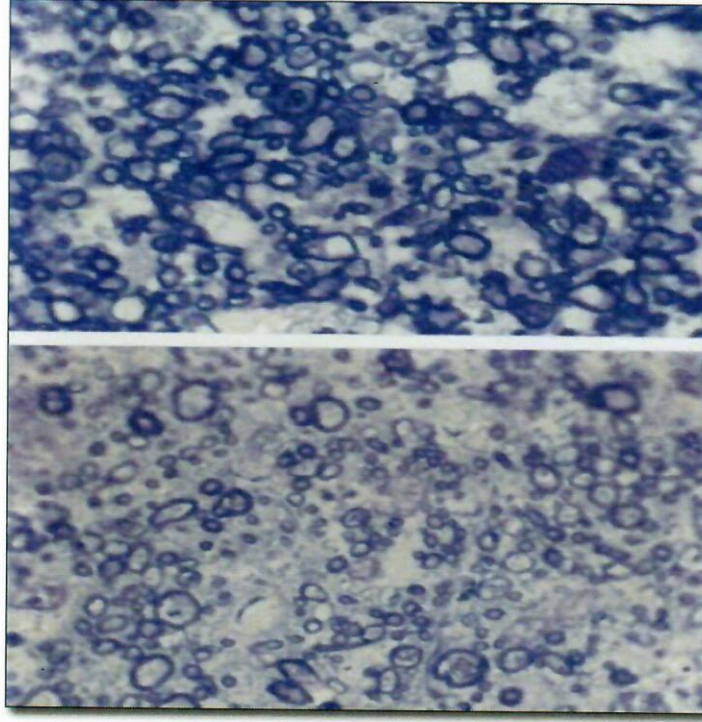
McKee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Framingham Heart Study kohortunda yer alan 41 donörün beyin dokusu patolojik olarak incelenmiştir. Kognitif olarak normal olan bireylerin %52'sinin görsel assosiasyon alanında AH patolojisini destekler NFY'ler ve SP'ler tespit edilmiş ancak; bu bireylerin bellek kaybı ile ilişkilendirilen hipokampuslarında herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır. Bu duruma dayanarak; AH'de hipokampal tutulum öncesinde görme sisteminin tutulabileceği ve buna bağlı olarak, görme şikayetlerinin AH'nin ilk semptomu olabileceği öne sürülmüştür [46].

Hilton ve arkadaşlarının postmortem çalışmasında, AH'de RSLT incelmesinin ve gangliyon hücre kaybının optik sinir dejenerasyonuna yol açtığı gösterilmiştir [47]. AH'de görme sistemi ile ilgili yapılan çalışmalarda tanımlanmış patolojik değişiklikler tablo 6'da özetlenmiştir [37].

**Tablo 8.** AH'de Görme Sisteminde İzlenen Patolojik Değişiklikler [37]

| Bölge          | AH'de İzlenen Patolojik Değişikler                                     |
|----------------|------------------------------------------------------------------------|
| Lens           | $\beta$ -amyloid birikimi                                              |
| Retina         | Retina gangliyon hücrelerinde azalma, RSLT'de incelme                  |
| Optik disk     | Solukluk, atrofi, bazı hastalarda çukurlaşma                           |
| Optik sinir    | Sinir aksonlarında azalma, tercihen geniş çaplı aksonlarda etkilenme   |
| LGN            | Lipofuskin birikimi, NFY oluşumuna dirençli bölge                      |
| SKN            | Bazı hastalarda dejenerasyon bildirilmiş                               |
| Görme korteksi | Nadiren atrofi, dış katmanda miyelin azalması ve piramidal hücre kaybı |
| BA 17          | Çok sayıda senil plak, nadir NFY oluşumu                               |

LGN: Lateral genikülat nükleus, SKN: Suprakiyazmatik nükleus, BA: Brodman Alanı



**Resim 5:** Retina akson yoğunluğu karşılaştırması

Üstte sağlıklı kontrol grubuna, altta ise AH'ye ait retina akson profili görülmektedir [37].

#### 2.3.4. Patofizyoloji

AH'de, OKT ile ölçülen RSLT ve total maküler volümün azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [45, 48-53]. Retinal tutulumun HBB hastalarında erken dönemde peripapiller RSLT kaybı şeklinde görüldüğü öne sürülmüştür [48]. AH'deki RSLT incelmesinin glokomdaki RSLT incelmesinde olduğu gibi daha çok vertikal kadrantlarda inceme şeklinde olduğu gösterilmiştir [45, 53].

AH'de görülen RSLT incemesi ile ilgili üç hipotez ortaya atılmıştır [45] :

Direkt etki: Bu hipoteze göre AH patolojisi sadece korteksi değil, direkt olarak retinayı ve hatta gangliyon hücre tabakasını etkilemektedir [53]. Yaşlılarda beta-amiloid, amiloid ilişkili proteinler, tau ve amiloid öncü proteinlerinin insan retinasında gangliyon hücre tabakası ve sinir lifinde eksprese edildiği gösterilmiştir [54]. Ancak ciddi nöron kaybına rağmen NFY'ler, SP'ler ve amiloid anjiopatinin retinada varlığı henüz gösterilememiştir [43, 45]. Alzheimer hastalarının retinalarında, beyinde olduğu gibi glial fibriler asidik



protein (GFAP) düzeyi artar. Bu durumun eş zamanlı retinal dejenerasyonu gösterdiği ileri sürülmüştür [43].

**Glokoma Bağlı İncelme:** Wostyn ve arkadaşları AH'de lamina kribrosa basıncındaki anormalliğe bağlı olarak glokomatöz optik nöropati geliştiğini ileri sürmüştür [55]. Glokom, progresif RSLT incelmesi ve görme alan defekti ile karakterizedir. Son çalışmalarda, AH'de aynı yaşlardaki kontrol grubuna göre glokom gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [56, 57] ve bu glokomun normal paterne göre daha progresif olabileceği öne sürülmüştür [58]. Glokoma bağlı RSLT incelmesi, AH'de olduğu gibi üst ve alt kadrantlarda görülmektedir. Glokom ve Alzheimer hastalığında daha ince olan lamina kribrosa tabakasının intraoküler boşluk ile retrobulber boşluk arasında bariyer görevi olduğu, dış kısmının direkt pia mater ile dolaylı olarak da BOS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [59]. Bu bölgenin basıncı retrobulber BOS basıncından intraoküler basınç (İOB) çıkarılarak elde edilir. İleri AH'de BOS basıncı düşüktür [60]; ancak İOB göreceli olarak yüksektir, buna bağlı olarak glokom benzeri RSLT incelmesi görülebilir [45].

**Retrograd dejenerasyon:** AH'deki retina gangliyon hücre kaybı retrograd trans-sinaptik dejenerasyona bağlı olabilir. Primer görme alanını kapsayan çeşitli neokorteks alanlarında nöron kaybı, NFY ve SP'ler gösterilmiştir [61, 62]. Ek olarak lateral genikulat gangliyonda da SP'ler gösterilmiştir [62]. Bir çalışmada, Balint sendromu olan Alzheimer hastalarının, Balint sendromu olmayan Alzheimer hastalarına göre 17. ve 18. alanlarında NFY ve SP yoğunluğunun daha fazla olduğu; inme sonrası Balint sendromu gelişen hastalarda ise görme korteksinde NFY ve SP bulunmadığı gösterilmiştir [63]. Bir çalışmada da görme fonksiyon bozukluğu olan Alzheimer hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inferior parietal bölgede ve görme yollarında glukoz metabolizmasının düşük olduğu gözlenmiştir [64].

### **2.3.5. Optik Koherens Tomografi (OKT)**

OKT, ilk olarak 1991 yılında, Massachusettes Teknoloji Enstitüsü'nde David Huang ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [65]. Oftalmolojinin yanı sıra kardiyoji, gastroenteroloji ve dermatoloji alanlarında da kullanılmaktadır.

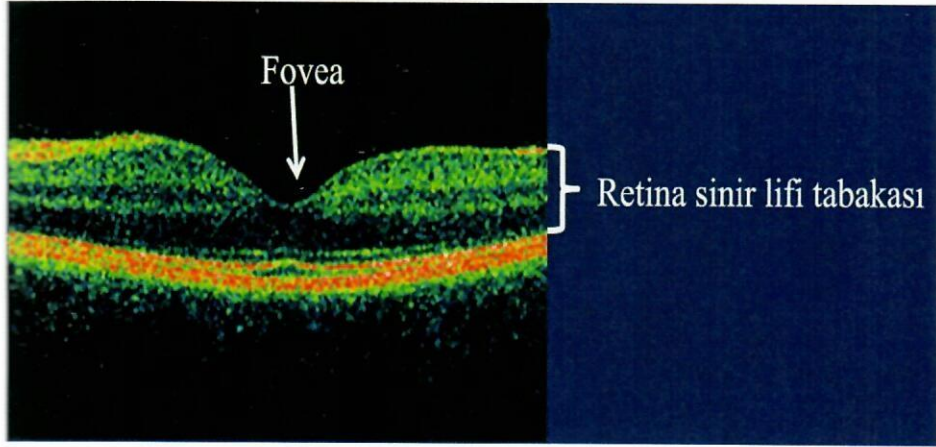
OKT, farklı doku katmanlarından geri yansıyan ışığın şiddetini ve yansıma gecikme zamanını kullanarak dokuların üç boyutlu kesitsel görüntülenmesi esasına dayanır [65, 66]. Bu teknoloji, görüntü elde edilme hızı ve son derece yüksek çözünürlük hızı sayesinde mikroskopta görülen doku kesitlerine benzer tomografik kesitler sunar. Bu nedenle; non-invaziv doku biyopsisi olarak da tanımlanmaktadır. OKT, B-mod ultrason ile bir bakıma analogdur, ancak ultrasondan farklı olarak sesin değil ışığın geri yansıtılmasını sağlar. Çözünürlüğü, ultrasondan daha fazladır ve prob-doku temasına ihtiyaç duymaz [67, 68].

OKT'de görüntüler, B mod ultrasonda olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Yalancı renklendirme ile doku katmanları uzman tarafından birbirinden daha iyi ayırt edilebilmektedir. Burada, hiperreflektif dokular (RSLT, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı ile, hiporeflektif (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmakta, refleksivitesi bu iki uç nokta arasında yer alan doku katmanları ise kırmızı ile mavi arasındaki diğer gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedirler [69] (resim 6).

OKT günümüzde çeşitli nöro-oftalmik durumlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında anterior iskemik optik nöropati (AION), toksik ve inflamatuvar diğer optik nöropatiler, multiple sklerozis, nöromyelitis optika, psödotümör serebri, migren, optik sinir başı drusenleri, Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON), AH ve Friedreich hastalığı yer almaktadır [39].

Pupil dilatasyonu genellikle gerekmez. Tekrarlanan ölçümlerde sapmalar çok azdır. Ölçümlerin doğruluğu kişiye bağlı değildir. Merkezler arası ölçüm değişkenliği de çok düşüktür. OKT, görme sistemindeki fizyolojik ve fonksiyonel değişikliklerin retinadaki yansımasını gösteren özgün, güvenilir ve karşılaştırılabilir veriler sunmaktadır. Günümüzde, kullanım kolaylığı, non-invazif ve güvenilir oluşu nedeniyle kullanımı giderek artmıştır (Ek 10).





**Resim 6.** OKT ile RSLT ölçümü

<http://lmt.projectsinknowledge.com/Activity/index.cfm?showfile=b&jn=2023&sj=2023.09&sc=2023.09.2>

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Göz Anabilim Dalı ile ortak olarak yürütülmüştür. Çalışma için KA11/113 proje kodu ile Başkent Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Bu araştırmada yer alan bireyler, Başkent Üniversitesi Etik Komitesi tarafından kabul edilen aydınlatılmış onam formunu okuyup imzaladıktan sonra gönüllü olarak çalışmamıza katılmışlardır.

Çalışmaya 2012-2013 yılları arasında nöroloji polikliniğine unutkanlık şikayeti ile başvuran hastalar ile herhangi bir kognitif yakınması ve bozukluğu olmayan, 60-87 yaş arası sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan 30 kişi glokom, ileri derecede katarakt, dejeneratif miyop, optik nöropati, diyabetik retinopati ve hasta uyumsuzluğu nedenleri ile çalışma dışında bırakılmıştır. Toplam 105 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Anamnez, nörolojik muayene, görüntüleme tetkikleri ve ayrıntılı nöropsikolojik testler sonucunda AH, HBB ve kontrol grubu olmak üzere 35'er kişilik üç grup oluşturulmuştur.

Kognitif değerlendirmede, SMMT ve MOCA testlerinin yanı sıra dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, lisan, görsel-mekansal algı gibi işlevlere odaklanan; Rey işitsel-sözel bellek testi, stroop testi, digit span testi (sayı menzili testi), iz sürme testi, Rey kompleks figür testlerinden oluşan geniş ölçekli nöropsikolojik test bataryası kullanılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ve HBB grubuna geniş ölçekli bataryayı da içerecek şekilde tüm testler uygulanmıştır. AH grubunun tamamına SMMT ve MOCA testleri uygulanmıştır; ancak orta-ileri evre Alzheimer hastalarının bir kısmı MOCA testini tamamlayamamıştır, bu nedenle MOCA testi ile ilgili istatistiksel değerlendirmelere AH grubu dahil edilememiştir.

Nöropsikolojik testler sonrası tüm hastalara göz hastalıkları anabilim dalında RSLT kalınlığını etkileyebilecek göz patolojilerinin dışlanabilmesi için görme keskinliği, intraoküler basınç ölçümü, oküler motilite, ön segment ve retina muayenesini içeren ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapılmıştır. Oftalmolojik muayene sonrasında, çalışmaya dahil edilen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun OKT yöntemi ile RSLT kalınlığı ölçülmüştür (Ek 3).



İstatistiksel analizde, RSLT kalınlığı ile kognitif kayıp arasındaki ilişki araştırılmıştır. HBB ve AH hastalarının birbirleri ile ve kontrol grubu ile RSLT kalınlığı kıyaslanmıştır. SMMT ve MOCA skorları ile RSLT kalınlığı arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Demografik özelliklere göre RSLT kalınlığının değerleri incelenmiştir.

### **3.1. NÖROBİLİŞSEL TESTLERİN UYGULANMASI**

#### **3.1.1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi**

Başlıca sözel öğrenme, sözel yakın ve uzak hafızayı değerlendirmek için kullanılır. Bu testte 15 adet farklı kelime kişiye aynı sıra ile 5 kez okunur ve her defasında kelimelerin, sırasına bakılmaksızın tekrar söylenmesi beklenir (Ek 4). Hastanın hatırlayabildiği kelime sayısı ve tekrarlar not edilir. Sonrasında karıştırma listesindeki kelimeler okunur ve tek seferde tekrar edilmesi istenilir. Tüm bunlar bittikten sonra 30 dk ara verilir ve hastadan 5 kere okunan ilk listeden hatırladığı kelimeleri sayması istenir. Daha sonrasında tanıma listesindeki (Ek 5) kelimeler okunurken her kelimenin ana listeden mi, karıştırma listesinden mi, yoksa yeni bir kelime mi olduğunu bilmesi istenir. Birinci tekrardan sonra söyleyebildiği kelime sayısı anlık bellek skoru olarak kabul edilir. Maksimum öğrenme puanı 5 kez tekrar sonrası 15 kelimeden hatırladığı en fazla kelime sayısı olarak kabul edilir. Uzun süre hatırlama skoru 30 dakika aradan sonra ilk listeden hatırladığı kelime sayısı olarak kabul edilir. Bu testin Öktem ve ark. tarafından Türk popülasyonu için standardizasyon çalışması yapılmıştır [36].

#### **3.1.2. İz Sürme Testi**

İz sürme testi (trail making test); başlıca dikkati, sıraya koymayı, çalışma belleğini, psikomotor hızı ve yürütücü işlevleri değerlendirir.

İz Sürme Testi A ve B olmak üzere iki formdan oluşmaktadır. A formunda (Ek 6) hastalardan test formu üzerinde, içinde rakamlar (1-2-3-4-5-6-7-8) bulunan daireleri ardışık ve doğru sırada olacak şekilde çizgi yolu ile birleştirmeleri istenir. B formunda (Ek 6) ise; katılımcıların test formu üzerinde kırmızı ve sarı olmak üzere iki farklı renkte

belirtilmiş olan sayıları ardışık olarak ve bir sarı bir kırmızı olacak şekilde, kalemi kağıttan kaldırmadan, çizgi çizerek birleştirmeleri istenir. Test puanlanmasında hastaların testi bitirme süresi kaydedilir. İz sürme testinin Türk popülasyonu için standardizasyon çalışması Cangöz ve ark. tarafından yapılmıştır [70].

### 3.1.3. Sayı Dizisi (Digit Span ) Testi

Sözel dikkati, kısa süreli belleği, yürütücü işlevleri, kısa süreli dikkat kapasitesini değerlendirmek için kullanılan sayı dizisi testi ileri ve geri menzil olarak uygulanır. Bu testte hastaya 1'den 9'a kadar olan sayılar, önceden belirlenmiş karışık bir sırayla söylenir ve bu sayıları hastanın da aynı sıra ile söylemesi istenir (Ek 7). Bizim hastalarımızda da önce 3 sayılıklı bir dizi ile başlanıp hasta başardıkça birer sayı arttırılarak 7 sayılıklı diziye kadar çıkıldı. İleri doğru sayı menzili normal yetişkinlerde ortalama 5 ile 7 sayı arasında değişir. Geriye doğru sayı menzili de hastadan kendisine okunan diziyi, son sayıdan başlayıp sıra ile başa doğru söylemesi istenir. Aynı şekilde bizim hastalarımızda da önce 3 sayılıklı bir dizi ile başlanıp hasta başardıkça bir sayı arttırılarak 7 sayılıklı diziye çıkıldı. Normal yetişkinlerde geriye doğru sayı menzili ortalama olarak 4-5 sayılıklı bir dizidir [36].

### 3.1.4. Rey Karmaşık Figür Testi

Test materyali bir kart üzerine basılmış olan karmaşık şekil uyararı kayıt formu, 24 ayrıntıdan oluşan tanıma formu, 3 adet boş kağıt, 1 adet kurşun kalem ve silgidir. İlk uygulama kopyalama uygulamasıdır. Karmaşık şekil deneğin önüne konulur ve kopyalaması istenir (Ek 8). Denek "kopyalama" uygulamasını tamamladıktan sonra hem karmaşık şekil hem de deneğin çizdiği kopya önünden kaldırılır. Bu kez, diğer boş kağıda şekli aklında kaldığı kadarıyla yeniden çizmesi istenir. Bu "anlık" hatırlama uygulamasıdır. Kopyalama aşamasında denek, şekli daha sonra yeniden çizmesinin isteneceği konusunda uyarılmaz. Test yönergesinde "kopyalama ve anlık hatırlama" aşamaları arasında 3 dakika ara olması gerektiği önerilmişse de, tüm dünyada yaygınlaşan uygulama anlık belleğin kopyalama uygulamasının hemen ardından verilmesidir. Deneğe anlık hatırlama aşamasını bitirdikten sonra şekli bir süre sonra



tekrar çizmesinin isteneceği konusunda uyarıda bulunulmaz. Üçüncü aşama, gecikmeli hatırlama uygulamasıdır. Gecikmeli hatırlama aşaması, anlık hatırlama uygulamasından 30 dakika sonra yapılır. Gecikmeli hatırlamada denekten şekli boş bir kâğıda yeniden çizmesi istenir ve denek çizimi tamamladıktan sonra, şekli eksiksiz olarak çizmiş olsa bile, tanıma uygulamasına geçilir. Yönergeye göre tanıma uygulamasında denekten, daha önce kopya etmesi istenen şeklin parçası olan şekilleri kâğıt üzerinde daire içine alması istenir [70]. Her üç kategorinin de puanlama sistemleri aynıdır ve ayrı ayrı olarak puanlanır. Şekil ayrı ayrı olmak üzere 18 puanlanabilir birimden oluşmaktadır. Her bir birim 2, 1, 0.5, veya 0 puan alabilir. Birim doğru çizilmiş ve doğru yerleştirilmişse 2; yanlış çizilmiş fakat doğru yerleştirilmişse veya doğru çizilmiş fakat yanlış yerleştirilmişse 1; yanlış çizilmiş ve yanlış yerleştirilmiş fakat tanınabilir durumda ise 0.5; yanlış çizilmiş, yanlış yerleştirilmiş ve tanınamaz halde ise veya çizilmemişse 0 puan verilir. Her bir uygulamadan alınabilecek maksimum puan 36'dır (Ek 9).

Tanım puanlaması ise şu şekildedir: 2, 5, 7, 8, 9, 13, 15, 19, 20, 22 ve 24'üncü olmak üzere 12 item, büyük şeklin parçası olan hedef itemlerdir. Bu itemlerden denek tarafından gösterilmiş olanların toplamı tanıma doğru pozitif puanını verir. 1, 3, 4, 6, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 21 ve 23'üncü itemler ise büyük şeklin parçası değildir. Deneğin gösterdiği bu itemlerin toplamı yanlış pozitif puanını verir. Daha sonra 12 sayısından tanıma yanlış pozitif puanı çıkarılarak tanıma doğru negatif puanı bulunur. 12 sayısından tanıma doğru pozitif puanının çıkarılmasıyla ise tanıma yanlış negatif puanı elde edilir. Tanım doğru pozitif puanı ile tanıma doğru negatif puanlarının toplamı ise tanıma toplam doğru puanını verir [71].

### 3.1.5. Stroop Testi

Stroop Testi Formunda (Ek 10), mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır. Birinci kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Bu uyarıcı orijinal Stroop testinin bir özelliğidir. İkinci kartta farklı renklerde basılmış, 0,4 cm çapında daireler ya da kareler bulunmaktadır. Hastadan renkleri söylemesi istenir. Üçüncü kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır; örneğin, kırmızı kelimesi sarı renkte basılmıştır.

Hastadan kelimeyi okuması değil basılı olduğu rengi söylemesi istenir. Bu kart tüm Stroop testlerinin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür; diğer kart ve bölümler teste kontrol amacıyla (okuma hızı ve renk söylemenin kontrolü) konmuştur.

Stroop Testi Formundaki 3 kartın her birinden iki tür puan hesaplanmıştır. Bunlar, testin uygulanması süreci içinde deneğe “başla” komutunun verilmesinden kartın son maddesinin okunmasına kadar geçen süre ve hata sayısıdır [72].

### **3.2. OKT İLE RSLT ÖLÇÜMÜ**

RSLT ölçümü öncesinde, retina sinir lifi kalınlığını etkileyebilecek oftalmolojik hastalıkların ekartasyonu amaçlı ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Bu amaçla; görme keskinliği, intraoküler basınç ölçümü, oküler motilite, ön segment ve retina muayenesi yapılmıştır, gerekli görülen hastalara pupil dilatasyonu uygulanmıştır. Oftalmolojik muayene sonrasında; glokom, diyabetik retinopati, ileri derecede miyop, hipertansif retinopati ve OKT’ye uyumu zorlaştıran ileri derecede kataraktı saptanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

OKT ölçümü için, hasta ile OKT teknisyeni karşılıklı oturtulur, hastanın çenesini cihaza yaslaması ve teknisyenin yönlendirdiği ışığa gözünü sabitlemesi istenir. Sabitleme sonrasında, önce sağ sonra sol gözden ölçümler alınır. Bu ölçüm sayesinde, retina-vitreus ara yüzeyinin ve maküla bölgesinin, retina pigment epiteline kadar tüm katları ayrıntılı olarak değerlendirilir.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmamızda verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığının belirlenmesinde Kolmogorov-Sminnov ve Shapiro-Wilk analizlerinden faydalanılmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenlerin RSLT kalınlık ortalamalarına ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Bunun yanında, demografik özelliklerin tanı gruplarındaki dağılımı sayı ve yüzdeler olarak gösterilmiştir.



Kategorik ve sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin hesaplanmasında, normal dağılıma uygun ve grup varyansları eşit parametreler için bağımsız örneklem t-testi ve tek yönlü ANOVA istatistikleri kullanılmıştır. Her iki analiz için geçerli olan grupların varyanslarının eşitliği varsayımı ise Levene istatistiği ile test edilmiştir. Levene testinin sonuçlarına göre grupların varyansları eşit varsayılmış ve analizler geçerli kabul edilmiştir. Grup varyanslarının eşitliği varsayımlarını karşılamayan ve normal dağılıma uymayan parametreler için de Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir. Parametrik olmayan bu değişkenlerin ikili karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Birisi normal dağılım göstermeyen iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon analizinden faydalanılmıştır. ANOVA istatistiğine ilişkin grupların karşılaştırılması ise Tukey testi ile analiz edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

2012-2013 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran; ayrıntılı anamnez, klinik özellikler, görüntüleme tetkikleri ve ayrıntılı nörokognitif değerlendirme sonucu tanı konulan 35 Alzheimer hastası, 35 HBB hastası ve 35 sağlıklı gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

**Tablo 4.1.** AH, HBB ve kontrol grubunun demografik özellikleri

|                       | Kontrol |      | HBB  |      | AH   |      | Toplam |       |
|-----------------------|---------|------|------|------|------|------|--------|-------|
|                       | Sayı    | %    | Sayı | %    | Sayı | %    | Sayı   | %     |
| <b>Cinsiyet</b>       |         |      |      |      |      |      |        |       |
| Kadın                 | 24      | 68,6 | 20   | 57,1 | 21   | 60,0 | 65     | 61,9  |
| Erkek                 | 11      | 31,4 | 15   | 42,9 | 14   | 40,0 | 40     | 38,1  |
| <b>Yaş</b>            |         |      |      |      |      |      |        |       |
| 60-68                 | 21      | 60,0 | 7    | 20,0 | 6    | 17,1 | 34     | 32,4  |
| 69-77                 | 11      | 31,4 | 16   | 45,7 | 13   | 37,1 | 40     | 38,1  |
| 78-87                 | 3       | 8,6  | 12   | 34,3 | 16   | 45,7 | 31     | 29,5  |
| <b>Öğrenim durumu</b> |         |      |      |      |      |      |        |       |
| İlkokul               | 4       | 11,4 | 9    | 25,7 | 14   | 40,0 | 27     | 25,7  |
| Ortaokul              | 1       | 2,9  | 2    | 5,7  | 8    | 22,9 | 11     | 10,5  |
| Lise                  | 15      | 42,9 | 9    | 25,7 | 8    | 22,9 | 32     | 30,5  |
| Üniversite            | 15      | 42,9 | 15   | 42,9 | 5    | 14,3 | 35     | 33,3  |
| <b>TOPLAM</b>         | 35      | 100  | 35   | 100  | 35   | 100  | 105    | 100,0 |

Tablo 4.1’de AH, HBB ve kontrol grubunun demografik özellikleri sunulmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, AH grubunun %60’ı (21), HBB grubunun %57.1’i (20), kontrol grubunun %68.6’sı (24) kadındı. Yaş dağılıma bakıldığında; AH grubunun %17.1’i (6), HBB grubunun %20’si (7) ve kontrol grubunun %60’ı (21) 60-68 yaş aralığında yer almaktaydı. Eğitim düzeyine göre dağılım incelendiğinde; kontrol



grubunun %11.4'ü (4) ilkokul, %2.9'u (1) ortaokul, %42.9'u (15) lise, %42.9'u (15) üniversite mezunuyken; HBB grubunun %25.7'si (9) ilkokul, %5.7'si (2) ortaokul, %25.7'si (9) lise, %42.9'u (15) üniversite mezunuydu. AH grubunda ise; hastaların %40'ı (14) ilkokul, %22.9'u (11) ortaokul, %22.9'u (32) lise, %14.3'ü (5) üniversite mezunuydu.

**Tablo 4.2.** Gruplar Arasında ve Demografik Özelliklere Göre RSLT kalınlıklarının Kıyaslanması

| Gruplar        | n   | RSLT Ort.<br>(µm) | Standart<br>Sapma | Minimum<br>Değer | Maximum<br>Değer | p       |
|----------------|-----|-------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|
| Tanı           |     |                   |                   |                  |                  |         |
| Kontrol grubu  | 35  | 91.0286           | 7.38335           | 79.00            | 112.00           | 0.000** |
| HBB            | 35  | 82.4571           | 7.32178           | 69.00            | 97.00            |         |
| AH             | 35  | 80.6286           | 9.58272           | 56.50            | 97.50            |         |
| Cinsiyet       |     |                   |                   |                  |                  |         |
| Kadın          | 65  | 84.8308           | 9.52967           | 56.50            | 112.00           | 0.860   |
| Erkek          | 40  | 84.5000           | 8.97504           | 62.00            | 98.00            |         |
| Yaş            |     |                   |                   |                  |                  |         |
| 60-68          | 34  | 88.5882           | 7.17579           | 76.50            | 107.50           | 0.010*  |
| 69-77          | 40  | 83.1250           | 9.92326           | 62.00            | 112.00           |         |
| 78-87          | 31  | 82.4839           | 9.40078           | 56.50            | 97.50            |         |
| Öğrenim Durumu |     |                   |                   |                  |                  |         |
| İlkokul        | 27  | 83.9259           | 10.03906          | 56.50            | 97.50            | 0.740   |
| Ortaokul       | 11  | 84.5000           | 9.47892           | 75.00            | 107.50           |         |
| Lise           | 32  | 83.8750           | 7.80198           | 64.00            | 97.00            |         |
| Üniversite     | 35  | 86.1286           | 10.05963          | 62.00            | 112.00           |         |
| Toplam         | 105 | 84.7048           | 9.28002           | 56.50            | 112.00           |         |

n = Katılımcı sayısı

\* p<0,05

\*\*p<0,01

Tablo 4.2’de grupların birbirlerine göre ve demografik özelliklerine göre RSLT kalınlıklarının karşılaştırılması sunulmuştur. Gruplar arasında RSLT kalınlıklarının ortalamalarına bakıldığında, AH grubunda 80.6286  $\mu\text{m}$ , HBB grubunda 82.4571  $\mu\text{m}$ , kontrol grubunda ise 91.0286  $\mu\text{m}$  olarak bulunmuştur. Tüm hastaların RSLT kalınlıklarının ortalaması ise; 84.7048  $\mu\text{m}$  olarak saptanmıştır. Gruplar arasında RSLT kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p= 0.000$ ).

Çalışmaya katılan tüm kadınlarda RSLT ortalaması 84,8308  $\mu\text{m}$  iken, erkeklerde 84,5000  $\mu\text{m}$  olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında RSLT kalınlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya katılan hastalar öğrenim durumlarına göre gruplandırıldığında; RSLT kalınlığı açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Öğrenim grupları ve RSLT arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ )

**Tablo.4.3.** Gruplar arası yaş dağılımı

| Gruplar       | N   | Yaş Ort. | S.Sapma | S. Hata | Min Değer | Max Değer |
|---------------|-----|----------|---------|---------|-----------|-----------|
| Kontrol Grubu | 35  | 68.03    | 7.262   | 1.227   | 60        | 85        |
| HBB           | 35  | 74.06    | 6.282   | 1.062   | 62        | 85        |
| AH            | 35  | 75.40    | 6.878   | 1.163   | 62        | 87        |
| Toplam        | 105 | 72.50    | 7.482   | 0.730   | 60        | 87        |

Tablo 4.3’te gruplar arasındaki yaş dağılımı incelenmiştir. Bu verilere göre, AH grubunda yaş ortalaması 75.40 iken; HBB grubunda 74.06, kontrol grubunda ise 68.03 olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.4.** Yaş grupları ile RSLT arasındaki ilişki

| Gruplar     | Yaş Grupları | RSLT Ort Arası Fark<br>( $\mu\text{m}$ ) | p             |
|-------------|--------------|------------------------------------------|---------------|
| 60-68 arası | 69-77        | 5.46324                                  | <b>0.028*</b> |
|             | 78-87        | 6.10436                                  | <b>0.020*</b> |
| 69-77 arası | 78-87        | 0.64113                                  | 0.952         |

\* $p<0.05$



Tablo 4.4'te yaş grupları ile RSLT arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamıza 60-87 yaşları arasında bireyler dahil edilmiştir. Homojen dağılım sağlanması amacıyla, bu yaş aralığı üç eşit parçaya bölünerek, üç yaş grubu oluşturulmuştur. Bu gruplar tanıdan bağımsız olup bireyler sadece yaşa göre sınıflandırılmıştır. Çalışmamızın en genç yaş grubunu oluşturan 60-68 arası yaşa sahip bireylerin RSLT ortalaması diğer yaş gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ( $p<0.05$ ). 60-68 yaş grubunun RSLT ortalamaları 69-77 arası yaş grubundakilerden 5.11  $\mu$ m, 78-87 arası yaşa sahip olanlardan ise 5.75  $\mu$ m daha yüksektir. 69-77 arası yaş grubu ile 78-87 arası yaş grubu arasında RSLT ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu bulgulara göre; en genç yaş grubunu oluşturan 60-68 yaş grubunun RSLT kalınlığı, daha ileri yaştaki bireylere göre anlamlı derecede yüksek iken, ileri yaşta RSLT kalınlığı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.5.** SMMT ile Öğrenim Durumu Arasındaki İlişki

| Öğrenim Durumu | n          | Ort          | S. Sapma     | Min Değer | Max Değer | p              |
|----------------|------------|--------------|--------------|-----------|-----------|----------------|
| İlkokul        | 27         | 21.30        | 6.372        | 6         | 29        |                |
| Ortaokul       | 11         | 20.18        | 5.250        | 13        | 28        |                |
| Lise           | 32         | 26.56        | 4.579        | 14        | 30        |                |
| Üniversite     | 35         | 27.26        | 4.039        | 12        | 30        |                |
| <b>Toplam</b>  | <b>105</b> | <b>24.77</b> | <b>5.728</b> | <b>6</b>  | <b>30</b> | <b>0.000**</b> |

\*\* $p<0.01$

Tablo 4.5'te öğrenim durumu ve SMMT puanları arasındaki ilişki incelenmiştir. SMMT puanı ortalamaları; ilkokul mezunlarında 21.30, ortaokul mezunlarında 20.18, lise mezunlarında 26.56 ve üniversite mezunlarında ise 27.26 bulunmuştur. SMMT ile öğrenim düzeyi arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ).

Öğrenim durumu ve SMMT ile yapılan ikili karşılaştırmalarda ilkokul-ortaokul mezunları ve lise-üniversite mezunları arasında SMMT değerleri bakımından bir fark gözlenmezken

( $p>0.05$ ), ilkokul-lise, ilkokul-üniversite, ortaokul-lise ve ortaokul-üniversite karşılaştırmalarında SMMT puanları ile öğrenim düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Lise ve üniversite mezunlarının, ilkokul ve ortaokul mezunlarına göre SMMT puanlarının anlamlı derecede yüksek olması, öğrenim düzeyi arttıkça SMMT puanlarının arttığı sonucunu desteklemektedir.

**Tablo 4.6.** SMMT Puanları ile RSLT Kalınlık Ortalamalarının Karşılaştırılması

| SMMT Puanı | n   | RSLT Ort ( $\mu$ m) | S.Sapma | Min Değer | Max Değer | p       |
|------------|-----|---------------------|---------|-----------|-----------|---------|
| 0-24       | 33  | 81.1212             | 9.53040 | 56.50     | 97.50     | 0.007** |
| 25-30      | 72  | 86.3372             | 8.74669 | 64.00     | 112.00    |         |
| Toplam     | 105 | 84.7048             | 9.28002 | 56.50     | 112.00    |         |

\*\* $p<0.01$

Tablo 4.6'da tüm gruplara uygulanan SMMT puanları ile RSLT kalınlık ortalamaları karşılaştırılmıştır. SMMT puanlarına göre, demans için eşik değer olan 24 puanın üzeri ve altı olmak üzere iki grup oluşturularak, bu gruptaki RSLT kalınlıklarının ortalamaları incelenmiştir. Bu bulgulara göre; iki grup arasında RSLT kalınlık ortalamaları açısından anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Bu ilişkinin incelenmesine yönelik yapılan Spearman korelasyon analizine göre; SMMT puanları ile RSLT kalınlık ortalamaları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

**Tablo 4.7.** HBB ve Kontrol Grubunda RSLT Kalınlığı Ortalamaları ve MOCA Puanlarının Karşılaştırılması

| MOCA Puanları | n  | RSLT Ort ( $\mu$ m) | S. Sapma | Min Değer | Max Değer | p     |
|---------------|----|---------------------|----------|-----------|-----------|-------|
| 16-20         | 8  | 85.8125             | 6.66514  | 75.00     | 95.50     | 0.612 |
| 21-25         | 41 | 86.1341             | 8.18537  | 70.50     | 107.50    |       |
| 26-30         | 21 | 88.2857             | 9.74368  | 69.00     | 112.00    |       |
| Total         | 70 | 86.7429             | 8.48005  | 69.00     | 112.00    |       |



Tablo 4.7'de HBB ve kontrol grubuna uygulanan MOCA testi ile RSLT kalınlığı ortalamaları karşılaştırılmıştır. Bu bulgulara göre; MOCA test puanları arttıkça RSLT kalınlıklarının da arttığı gözlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu tabloya ek olarak; MOCA puanlarına göre 25 puanın üzeri ve altı olmak üzere iki grup oluşturulup, bu gruplar arasındaki RSLT kalınlık ortalamaları incelenmiştir. MOCA puanı 25'in altında olanların RSLT kalınlık ortalaması 86.0816  $\mu\text{m}$  iken üzerinde olanlarınki 88.2857  $\mu\text{m}$  bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $p=0.323$ ).

**Tablo 4.8.** RSLT kalınlık ortalamalarının gruplar arası farklılıkları

|                | Gruplar | RSLT Ort Farkı<br>( $\mu\text{m}$ ) | S. Hata | p              |
|----------------|---------|-------------------------------------|---------|----------------|
| <b>Kontrol</b> | HBB     | 8.57143                             | 1.95156 | <b>0.000**</b> |
| <b>Grubu</b>   | AH      | 10.40000                            | 1.95156 | <b>0.000**</b> |
| <b>HBB</b>     | AH      | 1.82857                             | 1.95156 | 0.618          |

\*\* $p<0.01$

Tablo 4.8'de RSLT kalınlık ortalamalarının gruplar arası farklılıkları incelenmiştir. HBB grubunun RSLT kalınlık ortalaması kontrol grubu ortalamasına göre 8.57  $\mu\text{m}$  daha düşüktür. AH grubu ile kontrol grubu arasındaki RSLT ortalaması karşılaştırıldığında, kontrol grubunun 10.40  $\mu\text{m}$  daha fazla olduğu bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Bu bulgulara göre, kontrol grubunun RSLT kalınlık ortalamalarının, her iki gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir ( $p<0.01$ ). HBB grubu ile AH grubu RSLT kalınlık ortalamaları arasında 1.8  $\mu\text{m}$ 'lik fark saptanmıştır, ancak bu fark anlamlı düzeyde bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

AH'de görme ile ilgili çok çeşitli semptom ve görme fonksiyon bozukluğuna ait bulgular gözlenebilir. Görme ile ilgili şikayetlerin esas nedeninin, santral sinir sistemindeki özellikle de görsel korteksteki nörodejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir [73, 74]. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, AH'de korteksteki değişikliklere ek olarak, retina ve optik siniri kapsayan primer görme sisteminde de anormallikler olduğu gösterilmiştir [48, 51, 53, 75]. Sınırlı sayıdaki histopatolojik çalışmalarda, amiloid birikimi ve NFY oluşumu olmaksızın, retina gangliyon hücre kaybının ve optik sinirde akson kaybının olduğu gösterilmiştir [43, 47].

Son yıllarda, AH'de, retinada gözlenen bu patolojik değişikliklerin klinik yansımaları araştırmak amacıyla RSLT kalınlığının ölçümünden yararlanılmaya başlanmıştır. RSLT, optik sinirden köken alan gangliyon hücre nöronlarını ve onların aksonlarını içerdiğinden, akson ve nöron kaybına çok duyarlı bir bölgedir. Bu nedenle, çeşitli nedenlere bağlı olarak, RSLT'de incelmeye olması akson ve nöron kaybına işaret etmektedir.

Sağlıklı bireylerde yapılan RSLT çalışmalarında, RSLT kalınlığının yaşa bağlı azaldığı, ancak cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir [76-78]. Biz de çalışmamızda, literatür ile benzer olarak, cinsiyet ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir fark saptamadık. Literatür ile benzer olarak, tüm hastaları ve kontrol grubunu yaşa göre gruplandırdığımızda, 68 yaş ve üstündeki grupta, RSLT'nin anlamlı derecede daha ince olduğunu, ancak ileri yaş grupları arasında belirgin farklılık olmadığını gözlemledik.

AH'de, OKT yöntemi ile ölçülen RSLT kalınlığında azalma olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir; ancak HBB evresi ve hastalığın progresyonu ile RSLT arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır [48, 49, 79].

Biz çalışmamızda, AH, HBB ve sağlıklı kontrol grubu arasında RSLT kalınlığı açısından fark olup olmadığını ve SMMT ve MOCA skorları ile RSLT kalınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Parisi ve arkadaşlarının, 17 Alzheimer hastası ve 14 sağlıklı bireyin, OKT ile ölçülen RSLT kalınlıklarını kıyasladıkları çalışmasında, AH olanlarda RSLT kalınlığında belirgin



incelme saptanmıştır. Bu çalışmada, OKT'ye ek olarak retina fonksiyonunu değerlendirmek için patern elektroretinogram (PERG) kullanılmıştır. Alzheimer hastalarında, RSLT incelmesine ek olarak, anormal PERG yanıtları olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın aksine; RSLT incelmesi ile SMMT skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [48].

Paquet ve ark.nın çalışmasında ise; 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu (SMMT > 25), 23 HBB, 14 hafif AH, (SMMT 20-25), 12 orta-ileri evre AH (SMMT 11-19) olan bireyin OKT ile ölçülen RSLT kalınlığı kıyaslanmıştır. Kontrol grubuna göre her üç grupta da anlamlı derecede incelme gözlenmiş, ancak; hafif AH ile HBB grubunda belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada da SMMT skorları ile RSLT ölçümü arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır [49].

Iseri ve ark.nın 14 Alzheimer hastası ile 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada, ortalama total maküler volüm ve RSLT kalınlığının AH'de belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. SMMT skorları ile total makula volümü arasında korelasyon olduğu öne sürülmüştür [51].

Bizim çalışmamızda da, literatür ile benzer olarak, AH ve HBB gruplarında RSLT kalınlığı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. AH ve HBB grupları arasında ise, anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durumun nedeni; hasta sayısının az olması ve hafif evre Alzheimer hastalarının da çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir.

Çalışmamızda, literatürün aksine SMMT skorları ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bizim bilgilerimize göre; literatürde MOCA ve ayrıntılı nörokognitif testler ile RSLT kalınlığının korelasyonunu araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda, SMMT testine ek olarak; daha duyarlı olan bu testler ile RSLT kalınlığını kıyaslamayı amaçladık; ancak ileri evre demans hastalarının bu testleri başaramaması nedeniyle, standardizasyon sağlanamayacağından, her evrede uygulanabilen SMMT testi ile karşılaştırmayı uygun gördük. MOCA testini tamamlamayı başaran HBB grubu ve sağlıklı kontrol grubunda MOCA puanları ve RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. MOCA test skoru eğitim durumu ile değişkenlik gösterebilmektedir. Düşük eğitim durumunda, özellikle ilköğretim mezunlarında, GYA'da belirgin etkilenme olmadığı halde, beklenenden daha düşük



MOCA puanları elde edilmiştir. Bu durumun; MOCA puanları ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir fark olmamasının nedeni olabileceğini düşündük.

Yapılan çalışmalarda genellikle RSLT kalınlığının ortalamaları ile kognitif kayıp ilişkisi araştırılmış olup birkaç çalışmada RSLT kalınlığının kadranlara göre kıyaslaması yapılmıştır. Kesler ve ark.'nın 24 HBB, 24 kontrol grubu ve 30 Alzheimer hastasının dahil edildiği çalışmasında, RSLT kalınlığının AH ve HBB gruplarında kontrol grubuna göre, AH grubunda da HBB grubuna göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu incelmenin özellikle alt kadranda olduğu vurgulanmıştır [79].

Benzer olarak, Lu ve ark.'nın 22 sağlıklı kontrol grubu ve 22 Alzheimer hastası ile yaptıkları çalışmada AH olanlarda, üst ve alt kadranda RSLT'nin daha ince olduğu öne sürülmüştür [53]. Bizim çalışmamızda, bu çalışmalardan farklı olarak, RSLT ortalama kalınlığı baz alınarak kıyaslama yapılmıştır.

Literatürde, AH'nin yanı sıra diğer nörodejeneratif hastalıklarda da benzer şekilde RSLT'de incelme olduğu gösterilmiştir. Post-mortem bir çalışmada, PH'de retinal dopamin kaybı olduğu ve buna bağlı görme semptomlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir [80]. Inzelberg ve ark.'nın bu bilgiden yola çıkarak yaptıkları çalışmalarında, Parkinson hastalarında, OKT ile ölçülen RSLT'de belirgin incelme olduğu gözlenmiştir [81].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. OKT ile RSLT ölçümü, hasta uyumu ve göz fiksasyonu gerektirdiğinden, ileri evre Alzheimer hastaları teste koopere olamamıştır; bazı hastalar bu nedenle çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmamıza ağırlıklı olarak orta ve hafif evre Alzheimer hastaları dahil edildiğinden, HBB grubu ile aralarında anlamlı bir fark saptanamamış olabilir. Kontrol grubunun diğer gruplara göre nispeten daha genç olması da RSLT kalınlığı ölçümünde etkili olmuş olabilir. Ancak; RSLT ile SMMT test skorları ile anlamlı derecede korelasyon göstermesi nedeniyle, bu etkinin minimal düzeyde olduğunu düşündük.

Çalışmamızdaki bulgulara göre; SMMT skorları ile RSLT incelmesi arasında ilişki saptanması ve kontrol grubuna göre AH ve HBB gruplarında RSLT'nin anlamlı derecede ince olması; retina sinir lifi dejenerasyonu ile santral sinir sistemi dejenerasyonun eş zamanlı olabileceğini ve gelecekte RSLT ölçümünün hastalığın progresyonunun



izleminde yararı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak; bu hipotezin desteklenmesi için daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Yaşlı nüfusun giderek arttığı toplumumuzda AH'nin erken ve doğru tanısı zorunlu hale gelmiştir. Çeşitli çalışmalarda, AH'de OKT ile ölçülen RSLT kalınlığında azalma olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda AH ve onun öncü formu kabul edilen HBB'de RSLT kalınlığının anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca; bu incelmenin SMMT test skorları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu araştırma, RSLT izleminin kognitif kaybın derecesi hakkında fikir verebileceğini öne sürmektedir.

Çalışmamız, benzer literatürde yapılmış en fazla hasta sayısını içermesi, AH ve HBB tanımlarını koyarken çok çeşitli nöropsikolojik testlerden faydalanılmış olması, MOCA skorları ile RSLT arasındaki korelasyonu araştırması bakımından özgündür.

RSLT ve kognitif kayıp arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi ve RSLT ölçümünün HBB erken tanısında kullanılabilmesi için daha çok sayıda hasta ile daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 4: 356-85, 1911.
2. Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept. Arch Med Res 43: 595-9, 2012.
3. Walter G. Bradley, R.B.D., Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, ed. Neurology in Clinical Practice. Dementia ed. R.B.D. Walter G. Bradley, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic. (Çev ed Tan E, Özdamar SE), 5.Baskı 1855-1909, İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
4. Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. N Engl J Med 335: 330-6, 1996.
5. Lyketsos CG, Carrilo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, Cedarbaum J, Brashear R, Miller DS. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7: 532-9, 2011.
6. Alloul K. Alzheimer's disease: a review of the disease, its epidemiology and economic impact. Arch Gerontol Geriatr 27: 189-221, 1998.
7. Rockwood K, Stadnyk K. The prevalence of dementia in the elderly: a review. Can J Psychiatry 39: 253-7, 1994.
8. Rocca WA. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies EURODEM-Prevalence Research Group. Ann Neurol 30: 817-24, 1991.
9. Selekler K. Alzheimer Hastalığı. Turkish Journal Of Geriatrics 1: 63-69, 1998.
10. Engin E. Alzheimer Hastalığı. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi 62: 85-110, 2008.
11. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. Neurology 47: 425-32, 1996.
12. Gurvit H. Demans sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. Nöroloji. (Öge A.E, Baykan B. ed.), 2. Baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 443-513, 2011.
13. Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. Turkish Journal Of Geriatrics 13: 9-14, 2010.
14. Allegri RF, Sarasola D., Serrano CM, Taragano FE, Arizaga RL, Butman J, Lon L. Neuropsychiatric symptoms as a predictor of caregiver burden in Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2: 105-110, 2006.



15. Hashimoto H, Monserratt L, Nguyen P, Feil D, Harwood D, Mandelkern MA, Sultzer D. Anxiety and regional cortical glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18: 521-8, 2006.
16. Marshall GA, Monserratt L, Harwood D, Mandelkern M, Cummings JL, Sultzer DL. Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 64: 1015-20, 2007.
17. Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA, Cummings JL, Van Gorp WG, Hinkin CH, Berisford MA. The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 476-84, 1995.
18. Mölsä PK, Martilla RJ, Rinne KU. Extrapyrarnidal signs in Alzheimer's disease. *Neurology* 34(8): 1114-16, 1984.
19. Ozbakır Senay, A.H., Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular. *Demans Dizisi* 3: 73-80, 1999.
20. Prakash C, Stern G. Neurological signs in then elderly. *Age Aging* 2: 24-7, 1973.
21. Göktaş K, Özkan İ. Yaşlılarda Uyku Bozuklukları. *Turkish Journal Of Geriatrics* 9: 226-233, 2006.
22. 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* 34: 939-44, 1984.
23. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56: 303-8, 1999.
24. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58: 1985-92, 2001.
25. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RJ. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256: 240-6, 2004.
26. Hwang J.T., Cummings L. J., ed. Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar 2004 Yıllığı. Hafif Kognitif Bozukluğun Nöropsikiyatrik Semptomları, (P.S. S. Gauthier, L. J. Cummings Eds.), (Çev. Başar Bilgiç), İstanbul, Global Yayın Ajansı, 2004.
27. Emik G., Cangöz B. Alzheimer Tipi Demans, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Sağlıklı Yaşlanmada Değişen Bilişsel İşlevler. *Journal of Geriatrics and Geriatric Neuropsychiatry*, 35: 199-206, 2010.



28. Selekler K. Alzheimer Hastalığının Öncesi: Hafif Kognitif Bozukluk. Hacettepe Tıp Dergisi 35: 199-206, 2004.
29. Petersen RC. Mild cognitive impairment. Continuum . 10: 9-28, 2004.
30. Bingöl A. Hafif Kognitif Bozukluk Süreci Nasıl İzlenmeli? Derleme. Turkish Journal Of Geriatrics 13: 43-46, 2010.
31. Petersen RC, Stevens J, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56: 1133-42, 2001.
32. Gürvit İH, Baran B, Scales in Demantia and Cognitive Disorders. Archives of Neuropsychiatry 44: 58-65, 2007.
33. Folstein MF, Folstein SE, and McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12: 189-98, 1975.
34. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 53: 695-9, 2005.
35. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği'nin (MOBİD) Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalarını ayırdedebilme gücünün incelenmesi. Türk Geriatri Dergisi 13: 166-171, 2010.
36. Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. Türk Psikoloji Dergisi 9: 33-44, 1994.
37. Armstrong RA. Alzheimer's Disease and the Eye. J Optom 2: 103-11, 2009.
38. Valenti DA. Alzheimer's disease: visual system review. Optometry 81: 12-21, 2010.
39. Mudun A. Nöro-Oftalmolojik Hastalıklarda Optik Koherens Tomografisi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2: 5-9, 2011.
40. Miller R.N., Newman N.J., Biousse V., Kerrison B.J. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophtalmology: The Essentials (Kansu T. çev. ed.) 2. Basım, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2010.
41. Sadun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. Ophthalmology 97: 9-17, 1990.
42. Tsai CS, Ritch R, Schwartz B, Lee SS, Miller NR, Chi T, Hsieh FY. Optic nerve head and nerve fiber layer in Alzheimer's disease. Arch Ophthalmol 109: 199-204, 1991.
43. Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, Porrello KV, Hilton DR, Blanks RH. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. Neurobiol Aging 17: 385-95, 1996.



44. Crow RW, Levin LB, LaBree L, Rubin R, Feldon SE. Sweep visual evoked potential evaluation of contrast sensitivity in Alzheimer's dementia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 875-8, 2003.
45. Jindahra P, Plant G. The Clinical Spectrum of Alzheimer's Disease -The Charge Toward Comprehensive Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Retinal Nerve Fibre Layer Thinning in Alzheimer Disease*. (Monte S, ed) *Crota*, 14; 279-289, 2011.
46. McKee AC, Au R, Cabral HJ, Kowall NW, Seshadri S, Kubitius CA, Drake J, Wolf PA. Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 621-30, 2006.
47. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 315: 485-7, 1986.
48. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 112: 1860-7, 2001.
49. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 420: 97-9, 2007.
50. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol* 18: 50-7, 2003.
51. Iseri PK, Altinas O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 26: 18-24, 2006.
52. Valenti DA. Neuroimaging of retinal nerve fiber layer in AD using optical coherence tomography. *Neurology* 69: 1060, 2007.
53. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, Ma D. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 480: 69-72, 2010.
54. Loffler KU, Edward DP, Tso MO. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 24-31, 1995.
55. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease and glaucoma: is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol* 93: 1557-9, 2009.
56. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 47: 165-8, 2002.
57. Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T, Kato T, Yokoyama T, Sasaki K, Izumi Y, Matsumoto M, Mishima HK. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 246: 79-83, 2006.



58. Bayer AU, Ferrari F. Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. *Eye* 16: 209-12, 2002.
59. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 5189-95, 2003.
60. Silverberg G, Mayo M, Saul T, Fellmann J, McGuire D. Elevated cerebrospinal fluid pressure in patients with Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 3: 7, 2006.
61. Pearson RC, Esiri MM, Hiorns RW, Wilcock GK, Powell GK. Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. *Proc Nat Acad Sci USA* 82: 4531-4, 1985.
62. Leuba G, Kraftsik R. Visual cortex in Alzheimer's disease: occurrence of neuronal death and glial proliferation, and correlation with pathological hallmarks. *Neurobiol Aging* 15: 29-43, 1994.
63. Hof PR, Bouras C, Constantinidis J, Morrison JH. Balint's syndrome in Alzheimer's disease: specific disruption of the occipito-parietal visual pathway. *Brain Res* 493: 368-75, 1989.
64. Kiyosawa M, Bosley TM, Chawluk J, Jamieson D, Schatz NJ, Savino PJ, Sergott RC, Reivich M, Alavi A. Alzheimer's disease with prominent visual symptoms. Clinical and metabolic evaluation. *Ophthalmology* 96: 1085-6, 1989.
65. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 254: 1178-81, 1991.
66. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113: 325-32, 1995.
67. Costa RA, Skaf M, Melo La Jr, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, Huang D, Wojtkowski M. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 25: 325-53, 2006.
68. Fercher AF. Optical coherence tomography - development, principles, applications. *Z Med Phys* 20: 251-76, 2010.
69. Aydın A., Bilge H.A. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glo-Kat* 2: 77-82, 2007
70. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Trail Making Test: Normodative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *Journal of Neurological Science* 283: 73-8, 2009.
71. Lu PH, Boone KB, Cozolino L, Mitchell C. Effectiveness of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and the Meyers and Meyers recognition trial in the detection of suspect effort. *Clin Neuropsychol* 17: 426-40, 2003.

72. Karakaş S, E Erdoğan, Sak L, Soysal Ş, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S, Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik Klinik Psikiyatri 2: 75-88, 1999.
73. Cogan DG. Visual disturbances with focal progressive dementing disease. Am J Ophthalmol 100: 68-72, 1985.
74. Nissen MJ, Corkin S, Buonanno FS, Growdon JH, Wray SH, Bauer J. Spatial vision in Alzheimer's disease. General findings and a case report. Arch Neurol 42: 667-71, 1985.
75. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 48: 2285-9, 2007.
76. Kanamori A, Escano MF, Eno A, Nakamura M, Maeda H, Seya R, Ishibashi K, Negi A. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. Ophthalmologica 217: 273-8, 2003.
77. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis 19: 197-207, 2002.
78. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 3369-73, 2003.
79. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Clin Neurol Neurosurg 113: 523-6, 2011
80. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 31: 2473-5, 1990.
81. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. Vision Res 44: 2793-7, 2004.



## 8. EKLER

### Ek 1: Standardize Mini Mental Test

Ad Soyad:  
Eğitim (yıl):  
T. Puan:

Tarih:  
Meslek:

Yaş:  
Aktif El:

#### YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ☐
- Hangi mevsimdeyiz ☐
- Hangi aydayız ☐
- Bu gün ayın kaç ☐
- Hangi gündeysiniz ☐
- Hangi ülkede yaşıyoruz ☐
- Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ☐
- Şu an bulunduğunuz semt neresidir ☐
- Şu an bulunduğunuz bina neresidir ☐
- Şu an bu binada kaçınca kattasınız ☐

#### KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

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

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

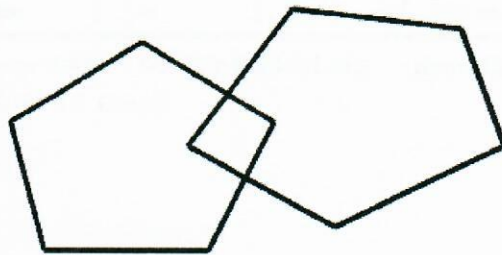
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ☐

#### HATIRLAMA (Toplam puan 3)

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

#### LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin 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" ☐
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) ☐
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan) ☐



## Ek 2: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

### MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:  
Eğitim:  
Cinsiyet:

Protokol:  
Test Tarihi:  
Doğum Tarihi:

| GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER                                                                                                                      |  | SAAT çizme (On biri on geçe)<br>(3 puan)                                                                                                          |  | PUAN                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------|
| <p>Küp Kopyalama</p>                                                                                                                                     |  | <p>Çevresi Rakamlar Kollar</p> <p>[ ] [ ] [ ]</p>                                                                                                 |  | ___/5                |
| <b>ADLANDIRMA</b>                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                   |  |                      |
|                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                   |  |                      |
| [ ]                                                                                                                                                      |  | [ ]                                                                                                                                               |  | [ ] ___/3            |
| <b>BELLEK</b>                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                   |  |                      |
| <p>Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun</p>                                                  |  | <p>BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR</p> <p>1. deneme</p> <p>2. deneme</p>                                                                            |  | Puan yok             |
| <b>DİKKAT</b>                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                   |  |                      |
| <p>Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı</p> <p>Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı</p>                    |  | <p>[ ] 2 1 8 5 4</p> <p>[ ] 7 4 2</p>                                                                                                             |  | ___/2                |
| <p>Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.</p> |  | <p>[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB</p>                                                                                                         |  | ___/1                |
| <p>100 den başlayarak yedişer çıkarma</p>                                                                                                                |  | <p>[ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65</p> <p>4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.</p> |  | ___/3                |
| <b>LİSAN</b>                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                   |  |                      |
| <p>Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.</p>       |  | <p>[ ]</p>                                                                                                                                        |  | ___/2                |
| <p>Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.</p>                                                                       |  | <p>[ ] N ≥ 11 kelime</p>                                                                                                                          |  | ___/1                |
| <b>SOYUT DÜŞÜNME</b>                                                                                                                                     |  |                                                                                                                                                   |  |                      |
| <p>Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.</p>                                                                                                             |  | <p>[ ] tren - bisiklet [ ] saat - cetvel</p>                                                                                                      |  | ___/2                |
| <b>GEÇİKMELİ HATIRLAMA</b>                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                      |
| <p>Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama</p>                                                                                                                |  | <p>BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR</p>                                                                                                              |  | ___/5                |
| <p>SEÇMELİ</p> <p>Kategori İpucu</p> <p>Çoklu seçmeli İpucu</p>                                                                                          |  | <p>Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin</p>                                                                                       |  |                      |
| <b>YÖNELİM</b>                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                   |  |                      |
| <p>[ ] Gün [ ] Ay [ ] Yıl</p>                                                                                                                            |  | <p>[ ] Gün adı [ ] Yer [ ] Şehir</p>                                                                                                              |  | ___/6                |
| <p>© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30</p>                                                                        |  |                                                                                                                                                   |  | <p>TOPLAM ___/30</p> |

Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz

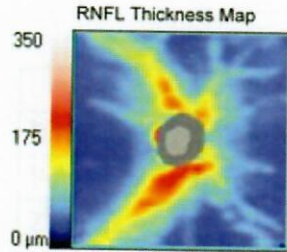


Ek 3: OKT Yöntemi ile Ölçülen Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi (normal göz)

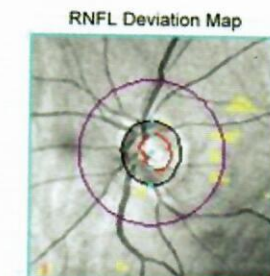
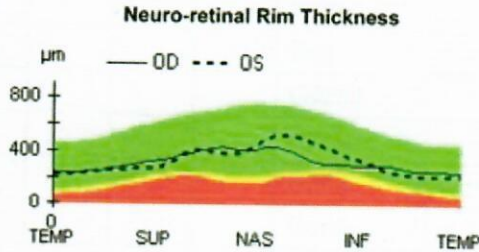
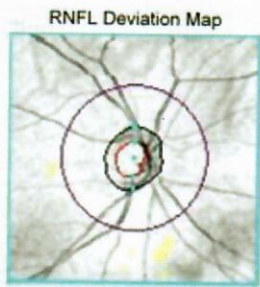
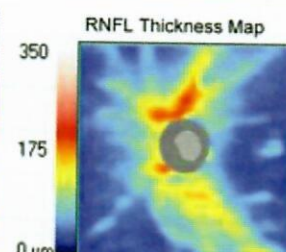
ID: CZMI678230832      Exam Date: 9/10/2012      9/10/2012      CZM  
 DOB: 9/10/1931      Exam Time: 6:05 PM      6:03 PM  
 Gender: Unknown      Serial Number: 400-11699      400-11699  
 Doctor:      Signal Strength: 10/10      8/10



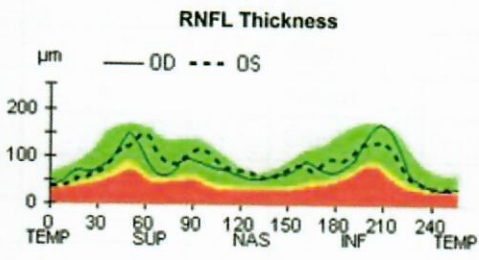
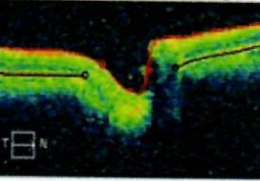
ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200      OD ●      ● OS



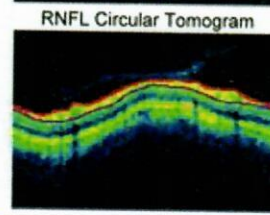
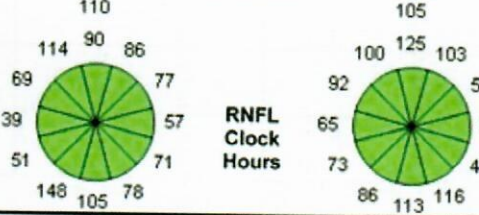
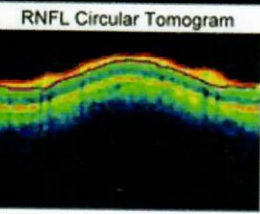
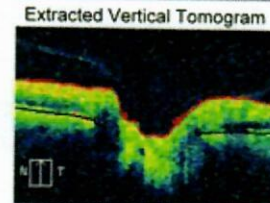
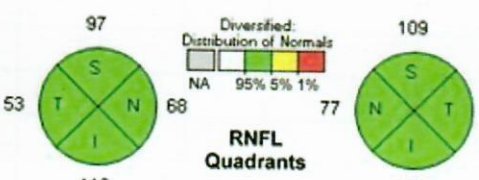
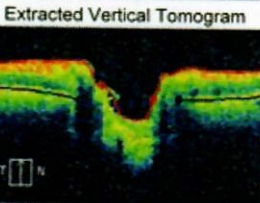
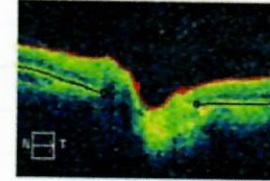
|                        | OD                    | OS                    |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Average RNFL Thickness | 82 μm                 | 84 μm                 |
| RNFL Symmetry          | 82%                   |                       |
| Rim Area               | 1.13 mm <sup>2</sup>  | 1.21 mm <sup>2</sup>  |
| Disc Area              | 1.61 mm <sup>2</sup>  | 1.71 mm <sup>2</sup>  |
| Average C/D Ratio      | 0.54                  | 0.53                  |
| Vertical C/D Ratio     | 0.58                  | 0.58                  |
| Cup Volume             | 0.123 mm <sup>3</sup> | 0.096 mm <sup>3</sup> |



Disc Center (-0.03,0.06) mm  
 Extracted Horizontal Tomogram



Disc Center (-0.09,0.21) mm  
 Extracted Horizontal Tomogram



Comments

Doctor's Signature

SW Ver: 6.0.0.599  
 Copyright 2011  
 Carl Zeiss Meditec, Inc  
 All Rights Reserved  
 Page 1 of 1

#### Ek 4: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi

##### REY İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ I

Ad – Soyad :  
Protokol :  
Tarih :

| Liste A                      | I | II | III | IV | V | Liste B  | VI | Liste A | VII | VIII |
|------------------------------|---|----|-----|----|---|----------|----|---------|-----|------|
| Davul                        |   |    |     |    |   | Sıra     |    | Davul   |     |      |
| Perde                        |   |    |     |    |   | Asker    |    | Perde   |     |      |
| Zil                          |   |    |     |    |   | Kuş      |    | Zil     |     |      |
| Kahve                        |   |    |     |    |   | Ayakkabı |    | Kahve   |     |      |
| Okul                         |   |    |     |    |   | Fırın    |    | Okul    |     |      |
| Anne                         |   |    |     |    |   | Dağ      |    | Anne    |     |      |
| Ay                           |   |    |     |    |   | Gözlük   |    | Ay      |     |      |
| Bahçe                        |   |    |     |    |   | Havlu    |    | Bahçe   |     |      |
| Şapka                        |   |    |     |    |   | Bulut    |    | Şapka   |     |      |
| Çiftçi                       |   |    |     |    |   | Gemi     |    | Çiftçi  |     |      |
| Burun                        |   |    |     |    |   | Kuzu     |    | Burun   |     |      |
| Tavuk                        |   |    |     |    |   | Silah    |    | Tavuk   |     |      |
| Renk                         |   |    |     |    |   | Kalem    |    | Renk    |     |      |
| Ev                           |   |    |     |    |   | Cami     |    | Ev      |     |      |
| Nehir                        |   |    |     |    |   | Balık    |    | Nehir   |     |      |
|                              |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |
|                              |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |
|                              |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |
|                              |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |
|                              |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |
|                              |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |
| Hatırlanan<br>Kelime Sayısı  |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |
| Eklenen<br>Kelime Sayısı     |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |
| Tekrarlanan<br>Kelime Sayısı |   |    |     |    |   |          |    |         |     |      |

Toplam eklenen kelime sayısı:

Toplam eklenip tekrarlanan kelime sayısı:



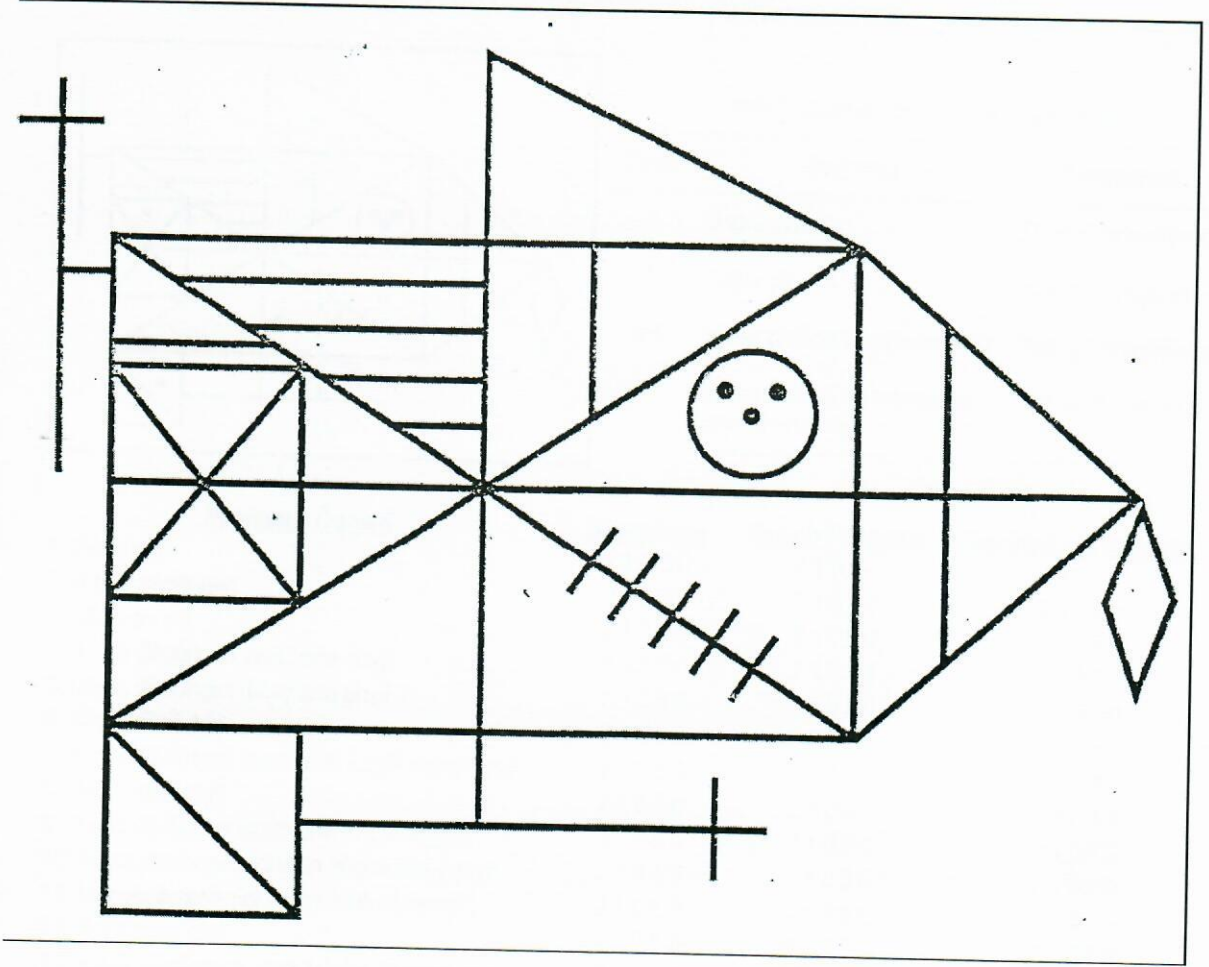
## Ek 5: Tanıma Listesi

### TANIMA LİSTESİ I

|           |              |
|-----------|--------------|
| Zil (A)   | Silah (B)    |
| Pencere   | Boya Kalem   |
| Şapka (A) | Cami (B)     |
| Çiftlik   | Tavuk (A)    |
| Asker (B) | Çeşme        |
| Burun (A) | Gemi (B)     |
| Hava      | Sıcak        |
| Okul (A)  | Anne (A)     |
| El        | Su           |
| Kalem (B) | Çiftçi (A)   |
| Yuva      | Gül          |
| Balık (B) | Bulut (B)    |
| Ay (A)    | Ev (A)       |
| Ağaç      | Yabancı      |
| Balon     | Bahçe (A)    |
| Kuş (B)   | Gözlük (B)   |
| Dağ (B)   | Çorap        |
| Kahve (A) | Ayakkabı (B) |
| Fare      | Öğretmen     |
| Nehir (A) | Fırın (B)    |
| Havlu (B) | Kuş Yuvası   |
| Perde (A) | Çocuklar     |
| Çicek     | Davul (A)    |
| Renk (A)  | Kale         |
| Sıra (B)  | Kuzu (B)     |

**Tanım Listesi Toplam Bilinen Kelime Sayısı:**  
**Liste A'dan Bilinen Kelime Sayısı:**  
**Yanlış Sayısı:**

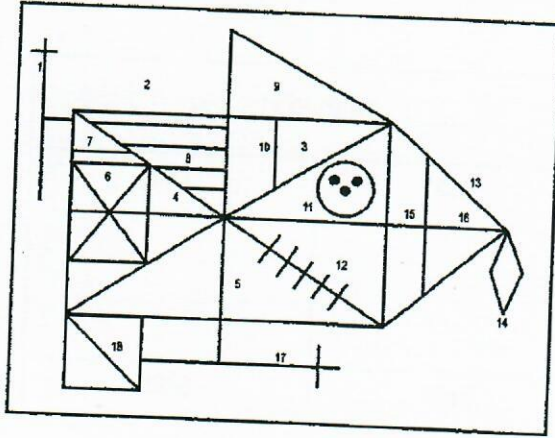
Ek 6: Rey Karmaşık Figür Testi





## Ek 7: Rey Karmaşık Figür Testi Puanlama Formu

### REY KARMAŞIK FİGÜR TESTİ – PUANLAMA FORMU



#### RKFT Çizimleri İçin Puanlama Kriteri

| Puan | Doğruluk                                    | Yerleştirme           |
|------|---------------------------------------------|-----------------------|
| 2    | Doğru çizilmiş                              | Doğru Yerleştirilmiş  |
| 1    | Doğru çizilmiş                              | Yalnız Yerleştirilmiş |
| 0.5  | Yalnız çizilmiş fakat tanınabilir           | Yalnız Yerleştirilmiş |
| 0    | Yalnız çizilmiş ve tanınmaz veya çizilmemiş | Yalnız Yerleştirilmiş |

#### Puanlama Öğeleri

1. Dikey artı
2. Büyük dikdörtgen
3. Köşegen artı
4. Büyük dikdörtgen yatay orta çizgi
5. Büyük dikdörtgen dikey orta çizgi
6. Küçük dikdörtgen
7. Küçük dikdörtgen üzerindeki küçük yatay çizgi
8. Dört paralel çizgi
9. Büyük dikdörtgen üzerindeki küçük üçgen
10. Büyük dikdörtgen içindeki küçük dikey çizgi
11. Üç noktalı daire (içi boş noktalı olmamalı)
12. Beş paralel çizgi
13. Büyük dikdörtgene ilişik büyük üçgenin kenarları
14. Baklava dilimi
15. Büyük üçgen kenarları içindeki dikey çizgi
16. Büyük üçgen kenarları içindeki yatay çizgi
17. Yatay artı
18. Büyük dikdörtgene ilişik kare

#### Kopyalama

2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0

#### Hemen Hatırlama

2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0

#### Geçiktirilmiş Hatırlama

2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0  
2 1 0.5 0

#### Ham Puan

#### Ham Puan

#### Ham Puan

#### Tanım Denemesi Müsueddesi

- ..... Tanım Doğru (+) = Daire içine alınmış 2, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 19, 20, 22 ve 24 maddelerinin toplamı  
 ..... Tanım Yalnız (+) = Daire içine alınmış 1, 3, 4, 6, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 21 ve 23 maddelerinin toplamı  
 ..... Tanım Doğru (-) = 12 ekşi (-) Tanım yalnız pozitifler  
 ..... Tanım yalnız (-) = 12 eksi Tanım doğru pozitifler  
 ..... Tanım Toplam Doğru = Tanım doğru (+) + Tanım doğru (-)

**Ek 8: Digit Span (Sayı Menzili ) Testi**

**DIGIT SPAN**

| DÜZ SERİ |         | TERS SERİ |         |
|----------|---------|-----------|---------|
| 831      | 492     | 729       | 163     |
| 2958     | 6149    | 8523      | 7269    |
| 79184    | 63928   | 53826     | 15273   |
| 179426   | 386154  | 472359    | 947625  |
| 9526173  | 2769351 | 7248593   | 8625147 |



## Ek 9: Stroop Testi

### STROOP

İsim:

Tarih:

Test eden:

**Yönergeler:** Deneğe, dur denilene kadar sütunlardan aşağıya doğru olabildiğince cabuk kelimeleri okumasını söyleyin. İkinci denemede, deneğe sütunlardan aşağıya doğru x işaretlerinin renklerini olabildiğince cabuk okumasını söyleyin. Üçüncü denemede, deneğin yazılan kelimeyi değil, kelimenin rengini söylemesini isteyin. Her deneme için 45 saniye tutun.

#### Kelime Sayısı

k m y k m  
y y k m y  
m k m y k  
y m k k m  
k k y m y  
m y m y k  
k m y m y  
m y k y k  
y k m k m  
m y y m y  
y k m k k  
k m k y m  
y k m k y  
m m k y k  
k y y m m  
m m k y k  
k y m k y  
y k y m m  
k m k y k  
y y k m y

#### Renk Sayısı

m k m y k  
k m y k m  
y y k m y  
m k m y k  
y y k k m  
k m y m y  
y y k y k  
k k m k m  
m m y m y  
k k k y m  
m m y m y  
y y m k k  
k m k m m  
y y y k y  
m k m y k  
y y y m m  
m k k y k  
k m m k y  
y k y m m  
m y m k k

#### Kelime / Renk Sayısı

m k m y k  
k m y k m  
y y k m y  
m k m y k  
y y k k m  
k m y m y  
y y k y k  
k k m k m  
m m y m y  
k k k y m  
m m y m y  
y y m k k  
k m k m m  
y y y k y  
m k m y k  
y y y m m  
m k k y k  
k m m k y  
y k y m m  
m y m k k

Ham Puan .....  
Hatalar .....  
T - puanı .....

Ham Puan .....  
Hatalar .....  
T - puanı .....

Ham Puan .....  
Hatalar .....  
T - puanı .....

Karışma .....

Ek 10: Color Trail (Renkli İz Sürme ) Testi 1



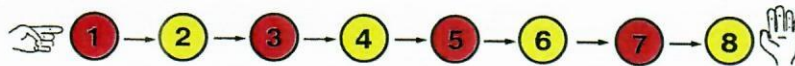
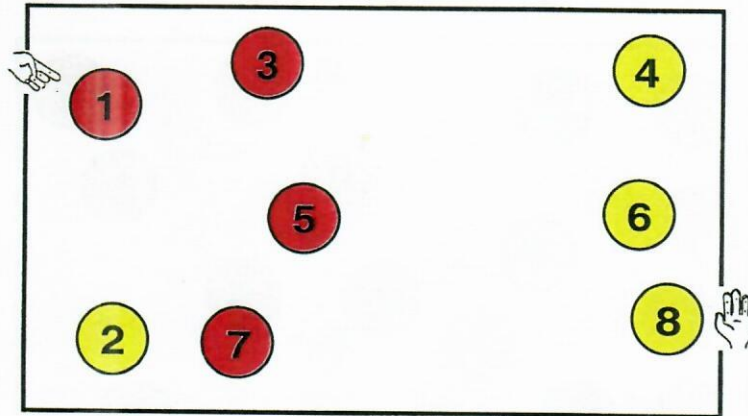
## Color Trails 1

by Louis F. D'Elia, PhD, and Paul Satz, PhD

### Form A

Name: \_\_\_\_\_

ID#: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_





Ek 11: Color Trail (Renkli İz Sürme) Testi 2



## Color Trails 2

by Louis F. D'Elia, PhD, and Paul Satz, PhD

### Form A

Name: \_\_\_\_\_

ID#: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

