



T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA RETİNA VE
OPTİK DİSKİN OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFI ANJİOĞRAFI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET SEFA DUMAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Murat Serkan SONGUR

YOZGAT – 2024

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA RETİNA VE
OPTİK DİSKİN OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ ANJİOĞRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET SEFA DUMAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Murat Serkan SONGUR

YOZGAT – 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden bu yana bana her anlamda rehberlik eden, bilgi ve tecrübeleriyle büyük katkılar sağlayan kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Murat Serkan Songur'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisinin cerrahi gelişimimde ve hayata bakış açımında sağladığı katkılar benim için daima yol gösterici oldu. Tez hazırlık sürecinde gösterdiği ilgi ve emeği için ayrıca teşekkür ediyorum.

Hem cerrahi hem de akademik gelişimimde yanımda olan, daima arkamda durarak her zaman cesaret veren, mesleğimizin inceliklerini adım adım öğreten, iyi bir göz hekimi olmam için yolumu aydınlatan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hasan Ali Bayhan'a sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim süresince attığım her adımda bana destek ve güvenini hissettiren, akademik çalışmalarında ve cerrahi adımlarımda gösterdiği rehberlik ve sabrı benim için çok kıymetli olan, mesleki etik ve ahlakı ile bana her zaman örnek olmuş hocam Prof. Dr. Seray Aslan Bayhan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tanıştığımız günden bu yana her zaman bir ağabey gibi yaklaşıp, doğru tavsiyeleri ile yönlendiren, her adımda yanımda olan, desteklerini hep hatırlayacağım Dr. Öğr. Üyesi Eyüp Erkan'a teşekkürü borç bilirim.

Tezimin hazırlanma sürecinde değerli katkılarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mehmet Hamamcı'ya içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimin her aşamasında beraberlikleri ve yardımları için tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum. Özellikle izinden yürüdüğüm kıdemlilerim Dr. Fatma Bozbay Erkan, Dr. Murat Akansel, Dr. Koçer Furkan Durukan, Dr. Semanur Uyar'ın katkıları benim için çok değerliydi.

Poliklinik, servis ve ameliyathanede büyük bir özveri ile çalışan tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez sürecimde hasta verilerinin toplanması ve ölçümlerin alınmasında destek olan Sn. Hakan Karakütük'e, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın başından bugüne kadar maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan, bana inanan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kıymetli kardeşlerime en derin teşekkürlerimi sunarım. Onların inançları, emekleri olmasaydı bugün burada olamazdım.

Ve son olarak, bu yolculuğun en değerli parçası olduğu için sevgili nişanım ve meslektaşım Berna'ya çok teşekkür ederim. Hayatıma kattığı anlam ve güzellikler için minnettarım.

Dr. Ahmet Sefa DUMAN

Yozgat – 2024

İçindekiler

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Retina	2
2.1.1. Retina Embriyogenezi	2
2.1.2. Retina Anatomisi	3
2.1.3. Retina Histolojisi	4
2.1.4. Retina Fizyolojisi.....	8
2.1.5. Retinal Kan Dolaşımı.....	10
2.2. Koroid	12
2.2.1. Koroidal Kan Dolaşımı.....	13
2.3. Optik Sinir Dolaşımı	14
2.4. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	14
2.5. Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA)	15
2.5.1. OKTA Temel Bilgiler	15
2.5.2. OKTA ile Ölçüm Yapılırken Dikkat Edilmesi Gerekenler	17
2.5.3. OKTA Kesitleri.....	17
2.5.4. OKTA Cihazı ile Ölçülen Kantitatif Değerler	18
2.6. Retina ve Dopamin İlişkisi	19
2.7. Parkinson Hastalığı	21
2.7.1. Tanımı.....	21
2.7.2. Epidemiyoloji.....	21
2.7.3. Etiyoloji.....	22
2.7.4. Fizyopatoloji	22
2.7.5. Klinik.....	23
2.7.5.1. Motor Bulgular	23
2.7.5.2. Motor Olmayan Bulgular	24
2.7.6. Tanı	25
2.7.7. Parkinson Hastalığında Oküler Belirtiler	27
2.7.8. Parkinson Hastalığında Dopaminerjik Sistem Ve Göz.....	28
2.7.9. Parkinson Hastalığında Görme Bozuklukları: Klinik Belirtiler, Hücrel ve Moleküler Mekanizmalar	29
2.7.10. Retinanın Yapısal Değişiklikleri	29
2.7.11. Parkinson Hastalığında Görsel Disfonksiyon Kanıtları	30

2.7.11.1. Görme Keskinliği.....	30
2.7.11.2. Kontrast Duyarlılık	30
2.7.11.3. Renkli Görme.....	31
2.7.11.4. RNFL ve OKT Değişiklikleri.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma Protokolü	34
3.2. Çalışmanın Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	35
3.3. Görüntü Analizi	36
3.4. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. ÖZET	71
8. ABSTRACT	73
9. KAYNAKÇA	75

ŞEKİLLER

Şekil 1. Retina topografik anatomisi	4
Şekil 2. Retinanın tabakaları.....	8
Şekil 3. Retinanın vasküler yapısı	12



TABLÖLAR

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri .	26
Tablo 2. Hoehn-Yahr evreleme skalası	27
Tablo 3. Parkinson hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri	40
Tablo 4. Bireylerin OKTA analizi ile değerlendirilen yüzeysel damar dansiteleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi)	41
Tablo 5. FAZ ve perimetri ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri).....	42
Tablo 6. Bireylerin OKTA analizi ile değerlendirilen derin damar dansiteleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi)	43
Tablo 7. Bireylerin OKTA analizi ile değerlendirilen peripapiller kapiller damar dansiteleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi).....	44
Tablo 8. Parkinson hastalarında kadranlara göre yüzeysel damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri).....	45
Tablo 9. Parkinson hastalarında kadranlara göre derin damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri).....	46
Tablo 10. Parkinson hastalarında FAZ ve perimetri ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri).....	47
Tablo 11. Parkinson hastalarında kadranlara göre peripapiller kapiller damar dansitesi ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi).....	48
Tablo 12. Parkinson hastalarında hastalık şiddetine göre grupların demografik özellikleri	49
Tablo 13. Parkinson hastalarında hastalık şiddetine göre yüzeysel damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)	50
Tablo 14. Parkinson hastalarında hastalık şiddetine göre derin damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)	51
Tablo 15. Parkinson hastalarında hastalık şiddetine göre peripapiller kapiller damar dansitesi ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi).....	52
Tablo 16. Yüzeysel damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri).....	53
Tablo 17. Derin damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)	54
Tablo 18. Peripapiller kapiller damar dansitesi ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi).....	55
Tablo 19. FAZ ve perimetri ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri).....	56

Tablo 20. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile yüzeyel damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi.....	57
Tablo 21. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile derin damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi.....	58
Tablo 22. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile FAZ ve perimetri ölçümleri arasındaki korelasyon analizi.....	59
Tablo 23. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile peripapiller kapiller damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

cm: Santimetre

mm : Milimetre

mm² : Milimetrekare

µm : Mikrometre

µm² : Mikrometrekare

% : Yüzde

KISALTMALAR

PH: Parkinson Hastalığı

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

İSYA : İndosiyenin Yeşil Anjiyografi

FFA: Fundus Flöresein Anjiyografi

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

SSADA: Split Spektrum Amplitüd Dekorelasyon Anjiyografi

OKT: Optik Koherens Tomografi

SD-OKT: Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi

TD-OKT: Time-Domain Optik Koherens Tomografi

SS-OKT: Swept Source Optik Koherens Tomografi

VD: Vascular Density (Vasküler Dansite)

FD: Flow Density (Akış Dansitesi)

SSI: Signal Strength Index (Sinyal Gücü İndeksi)

AI: A-Circularity Index

RPE: Retina Pigment Epiteli

İLM: İnternal Limitan Membran

ELM: Eksternal Limitan Membran

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer (Retina Sinir Lifi Tabakası)

pRNFL :Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası)

PSA: Posterior Siliyer Arter

FAZ: Foveal Avasküler Zon (Foveal Avasküler Bölge)

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

DKP: Derin Kapiller Pleksus

PKP: Peripapiller Kapiler Pleksus

GABA: Gamma-Aminobutrik Asit

MPTP: 1-Methyl-4 Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine

DA: Dopamin

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

GMP: Guanozin Monofosfat

L-DOPA: 3,4-Dihidroksi-L-Fenilalanin

REM: Rapid Eye Movements

SN: Substantia Nigra

SNpc: Substantia Nigra Pars Compacta

pRGCs : Photosensitive Retinal Ganglion Cells (Işığa Duyarlı Retinal Ganglion Hücreleri)

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği)

RN: Red Nükleus

STN : Subthalamik Nükleus

MDS: Movement Disorders Society (Hareket Bozuklukları Cemiyeti)

H&Y: Hoehn-Yahr

MMSE: Mini-Mental State Examination (Mini Mental Durum Testi)

USG: Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH), yaşlanan nüfusta artan prevalansa sahip ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur (1). Patofizyolojik mekanizmasında, merkezi sinir sisteminde asinükleinin anormal birikimi yer alır ve bu durum muhtemelen substantia nigra'da dopaminerjik nöron kaybına yol açar (2, 3). Görme bozuklukları, hem görsel korteks hem de retinanın işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Dopamin, görsel işleme için bir nörotransmitter olarak görev yapar ve Parkinson hastalığı olan bireylerin retinasında eksik olduğu bulunmuştur (4, 5). Görme semptomları özellikle PH'nın erken evrelerinde belirgin motor semptomlar, bilişsel fonksiyon bozukluğu ve otonom sistem disfonksiyonu ortaya çıkmadan önce hastaları etkileyebilir (4, 6).

Nöronal dejenerasyon, PH'nın patogenezinde önemli bir rol oynayan iyi tanımlanmış bir özelliktir (7). Son kanıtlar, bu bozukluk bağlamında serebrovasküler değişiklikleri belgeleyerek, mikrodolaşım bozukluğunun hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde katkıda bulunan bir faktör olarak rolünü vurgulamaktadır. Beyin ve retinal mikrodolaşım arasındaki homoloji göz önüne alındığında, retina incelemesi çeşitli nörodejeneratif bozukluklardaki değişiklikleri doğrudan değerlendirmek ve mikrovasküler yapıları doğrudan incelemek için bir fırsat sağlayabilir (7, 8). Gözün vasküler ağı, serebral dolaşımı yansıtan bir ayna olarak hizmet edebilir; bu nedenle erken tanı için doğrulanmış retinal biyobelirteçlerin incelenmesi, Parkinson hastalığının patogenezinin daha iyi anlamak için umut verici bir yaklaşım olabilir (9).

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA), retinal ve koroidal mikrodolaşımın görselleştirilmesini ve nicelendirilmesini sağlar (10). Nörodejeneratif bozukluklarda, foveal avasküler bölge (FAZ), damar dansitesi (VD) ve akış dansitesi (FD) gibi retinal kapiller pleksus parametreleri önemli değişiklikler göstererek, bu bozuklukların patobiyolojisine dair yeni anlayışlar sunmaktadır. Bu yeni bulgular, son yıllarda önemli sayıda araştırmayı teşvik etmiş ve nöronal retinal dejenerasyon ile vaskülopatinin bu bozukluklar spektrumunun altında yatan etiyolojiye katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar ortaya koymaktadır (11, 12, 13).

Bu çalışmada, PH tanısı konmuş hastalarda makula ve peripapiller bölgedeki iç retina katmanlarının retinal mikrodolaşım değişikliklerini karakterize etmeyi amaçladık. Bu araştırmanın amacı, hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan nörolojik bozukluklardan önce PH'nın prelinik aşamalarını belirleyen ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen potansiyel objektif biyobelirteçleri tanımlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

2.1.1. Retina Embriyogenezi

İnsan gözünün gelişimi fetal hayatın erken dönemlerinde başlar. Retina, gözün içindeki önemli yapısal ve fonksiyonel öğelerden biridir. İntrauterin hayatın dördüncü haftasının başlarında nöral ektoderm kaynaklı optik vezikülün yüzey ektodermine doğru hareket etmesiyle başlar. Optik vezikülün bu hareketi, içe doğru kıvrılarak iki katmanlı bir yapı olan optik çanağın oluşmasını sağlar (14).

Optik çanağın iç katmanındaki tek katlı kolumnar hücreler, metamorfik değişime uğrayarak nöral retinayı oluşturacak olan çok katmanlı yapıya dönüşürlerken, dış katmandaki kolumnar hücreler ise retina pigment epitelini (RPE) oluştururlar (14, 15). Embriyogenezisin ilk aşamasında, optik vezikülün kolumnar hücreleri iki tabakalı nöroepitele dönüşür ve gelişim süreci ilerledikçe nöroepitelyal tabaka matür retinayı oluşturacak olan nöroblastik tabakaya farklılaşır.

Retinanın farklı bölgelerindeki hücrelerin gelişimi farklı zamanlarda gerçekleşir. Örneğin, gangliyon hücrelerini oluşturacak olan iç retina ilk olarak gelişirken, fotoreseptör tabakasının yer aldığı dış retina daha sonra gelişir. Retina gelişiminin erken aşamalarında, ilk gelişen retina hücreleri Müller hücreleri olarak bilinen destek hücreleridir.

Retinanın matür görünümüne ulaşması genellikle gestasyonun altıncı ayını bulur. İç retinanın vasküler sistemi ise genellikle sekizinci ay civarında tamamlanır. Ancak, fovea gelişimi doğum sonrası altıncı aya kadar devam eder.

Retinanın gelişimiyle ilgili olarak, nöral retina ve retina pigment epitelinin gelişimi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Retinanın dış tabakaları tek katlı hücre tabakasına dönüşerek RPE'yi oluştururken; iç nöroblastik tabakadan ise retina hücrelerinin birçoğu (örneğin Müller, amakrin ve bipolar hücreleri) gelişir. Retinanın farklılaşması sürecinde, gestasyon sürecinin farklı dönemlerinde farklı hücre tiplerinin gelişiminde belirgin değişiklikler gözlenir.

Sonuç olarak, retina gelişimi embriyonik dönemin erken aşamalarında başlar ve gestasyon süreci boyunca devam eder.

2.1.2. Retina Anatomisi

Retina, ora serratada 0,11 mm, ekvatorunda 0,18 mm, fovea kenarında 0,23-0,25 mm ve optik disk etrafında 0,56 mm kalınlığındadır. Fovea en ince olduğu noktadır ve buradaki kalınlığı 0,10 mm'dir. Retinanın limbusta nazalde uzaklığı 5,0 mm, temporalde uzaklığı ise 6,5 mm'dir (16).

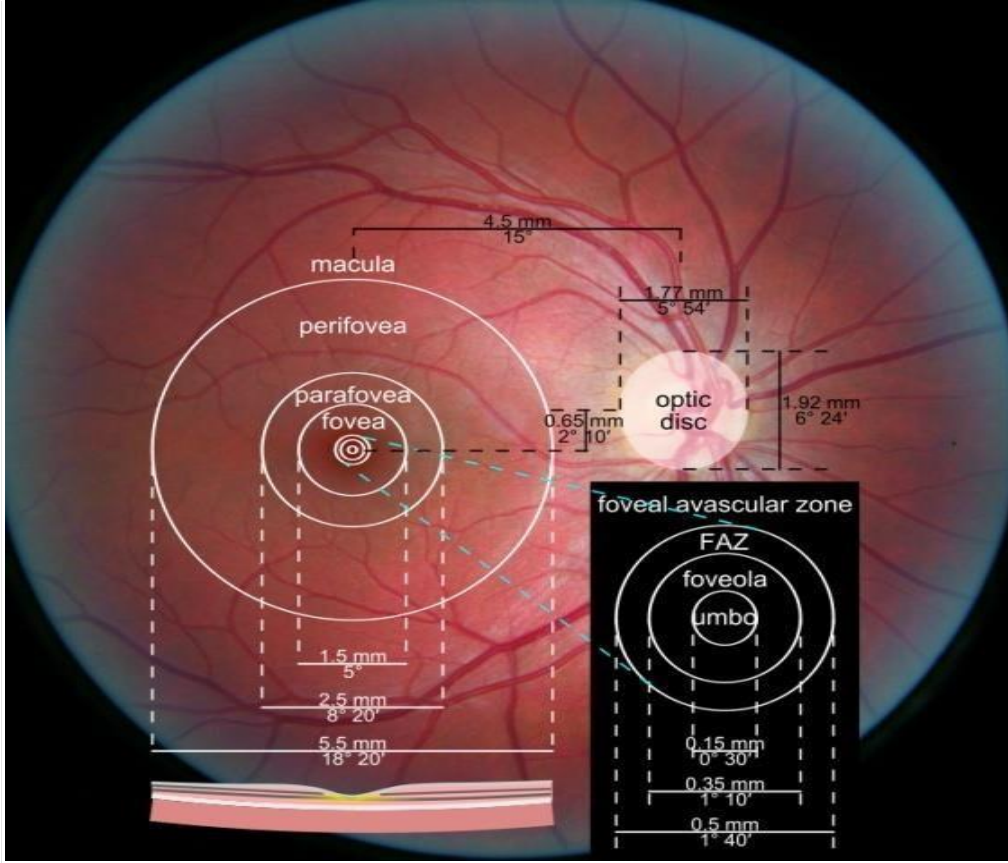
Santral retina: Alt ve üst retinal arterler arasında yer alan, optik diskin süperotemporalindeki 5-6 mm boyutundaki alan; içten dışa doğru perifovea, parafovea, fovea, foveola ve umbo şeklinde sıralanmaktadır (17).

Fovea: Maküla santralindeki iç retina yüzeyinin bir girintisidir. 22° bir eğim (clivus), ince bir taban ve kalın bir kenardan oluşur. Yaklaşık 1-1,5 disk boyutundadır. Etrafındaki retina tabakasından daha yoğun pigmentedir. Kalınlığı yaklaşık olarak 0,25 mm olup sinir lifi katmanı, iç pleksiform ve ganglion hücre tabakaları içermez.

Foveola: Foveanın merkezi bir bölgesidir. Yaklaşık olarak 350 µm çapında ve 150 µm kalınlığındadır. Bu bölgede kan damarları bulunmaz ancak foveolayı çevreleyen kapiller damarlar, iç nükleer tabaka düzeyindedir. Bu bölge foveal avasküler zon olarak adlandırılır. Bu zonun genişliği 250 µm ile 600 µm arasında değişebilir.

Parafovea: Foveayı çevreleyen yaklaşık 500 µm çapındaki bir alandır. Bu bölgede, iç nükleer hücre tabakası, ganglion hücre tabakası ve dış pleksiform tabaka diğer alanlara kıyasla daha kalındır.

Perifovea: Parafoveayı çevreleyen daha geniş, yaklaşık 1500 µm çapındaki alandır.



Şekil 1. Retina topografik anatomisi (Kaynak: Danny Hope from Brighton & Hove, UKDiagram)

2.1.3. Retina Histolojisi

Retina histolojik olarak 10 farklı katmandan meydana gelmektedir. Bunlar içten dışa doğru sırasıyla;

1. İç Limitan Membran
2. Retina Sinir Lifli Tabakası
3. Ganglion Hücre Tabakası
4. İç Pleksiform Tabaka
5. İç Nükleer Tabaka

6. Dış Pleksiform Tabaka
7. Dış Nükleer Tabaka
8. Dış Limitan Membran
9. Fotoreseptör Hücre Tabakası
10. Retina Pigment Epiteli

1. İç Limitan Membran (İLM):

İç limitan membran hyaloid membranın bağlantıları ve retinanın en büyük hücrelerinden olan müller hücreleri tarafından oluşturulan bir membrandır. Vitreus ile nöral retina arasında bir difüzyon bariyeri görevi görür. Dış yüzeyinde ayaksı çıkıntıları mevcut ve pürüzlüyken, vitreusla temas eden iç yüzeyi düzgündür. En dışta lamina eksterna, ortada lamina densa ve en içte lamina interna bulunur. Tip I, tip IV kollajen, laminin ve fibronektin İLM'nin temel bileşenleridir. İLM'nin kalınlığında yaşla birlikte artış görülür (15, 18, 19, 20).

2. Retina Sinir Lifi Tabakası (RNFL):

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından gelişir. Optik diskin kenarları en kalın bölgeyi oluştururken, Ora serrataya doğru gidildikçe incelme göstermektedir (21, 22).

3. Gangliyon Hücre Tabakası:

Bu tabaka, gangliyon hücre gövdelerinden oluşur ve dış retina hücrelerinden toplanan bilgiyi içerir. Makulada her bir reseptör hücresine bir gangliyon hücresi karşılık gelirken, tüm retina genelinde bu oran ortalama olarak 130 reseptör hücresine bir gangliyon hücresi karşılık gelecek şekildedir (33). Gangliyon hücrelerinin dendritleri, amakrin ve bipolar hücrelerle sinaps yapar.

İnsanda en az üç farklı tip gangliyon hücresi bulunmaktadır:

W Hücreleri; gangliyon hücrelerinin yaklaşık %40'ını oluşturlar. Küçük çaplı hücreler olup yavaş bir iletim hızına sahiptirler (8 m/sn). Bu hücreler, belirli yönlerdeki hareketleri algılayarak karanlıkta görmeyi sağlayan sinyalleri iletirler (15).

X Hücreleri; Lateral genikulat cisimde parvosellüler tabakada sinaps yaparlar ve P hücreleri olarak da bilinirler. Gangliyon hücrelerinin %55'ini oluşturan bu hücreler, orta boyuttadır ve orta hızda iletim gerçekleştirirler (14 m/sn). Renkli görme ve şekil algısına dair sinyalleri taşırlar (15).

Y Hücreleri; Magnosellüler tabakada sinaps yaparlar ve M hücreleri olarak da adlandırılırlar. Gangliyon hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturan bu büyük hücreler, hızlı iletim hızına sahiptir (50 m/sn). Işık şiddetindeki farklılıklar, hızlı hareket ve ani değişikliklerle ilgili sinyalleri iletirler (15).

4. İç Pleksiform Tabaka :

Gangliyon ve bipolar hücreler arasındaki sinapslardan oluşmaktadır. Bu tabakada ayrıca amakrin, interpleksiform hücreler ve müller hücresinin uzantıları da yer alır. Foveola ise bu tabakada bulunmaz (21).

5. İç Nükleer Tabaka :

Horizontal, bipolar, amakrin ve interpleksiform hücreleri içerir. Ayrıca müller hücre nükleusları da bu tabakada bulunmaktadır. Bu tabaka foveada gözlenmemektedir.

6. Dış Pleksiform Tabaka :

Horizontal ve bipolar hücrelerle fotoreseptörler arasındaki sinaps bölgelerini içerir. Foveada bulunan henle lifi tabakası, miyelinsiz çomak ve koni hücrelerinin radyal liflerinden oluşur.

7. Dış Nükleer Tabaka:

Fotoreseptör hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmalarını içermektedir.

8. Eksternal Limitan Membran (ELM):

Fotoreseptörler ile müller hücreleri arasındaki zonula adherens sıkı bağlantıları tarafından oluşturulur ve albümin gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermektedir.

9. Fotoreseptör Tabaka (rodlar ve konlar):

Koni ve çomak hücreleri, görme duyusuna özel olarak uyum sağlamış nöroepitelyal hücrelerdir. Bu hücreler, iç ve dış olmak üzere iki özel bölgeden oluşmaktadır. İç kısımları granüllü endoplazmik retikulum, ribozomlar, mitokondriler ve golgi aygıtını barındırır. Dış segment ise görme pigmentini içerir.

Çomak hücreleri mezopik koşullarda, koni hücreleri ise fotopik koşullarda görmede görev alır. Çomak hücreleri, periferik retinada daha yoğun bulunurken, foveada yer almaz. Koni hücreleri ise foveada yüksek yoğunlukta gözlemlenir.

10. Retina Pigment Epitel (RPE) Tabakası:

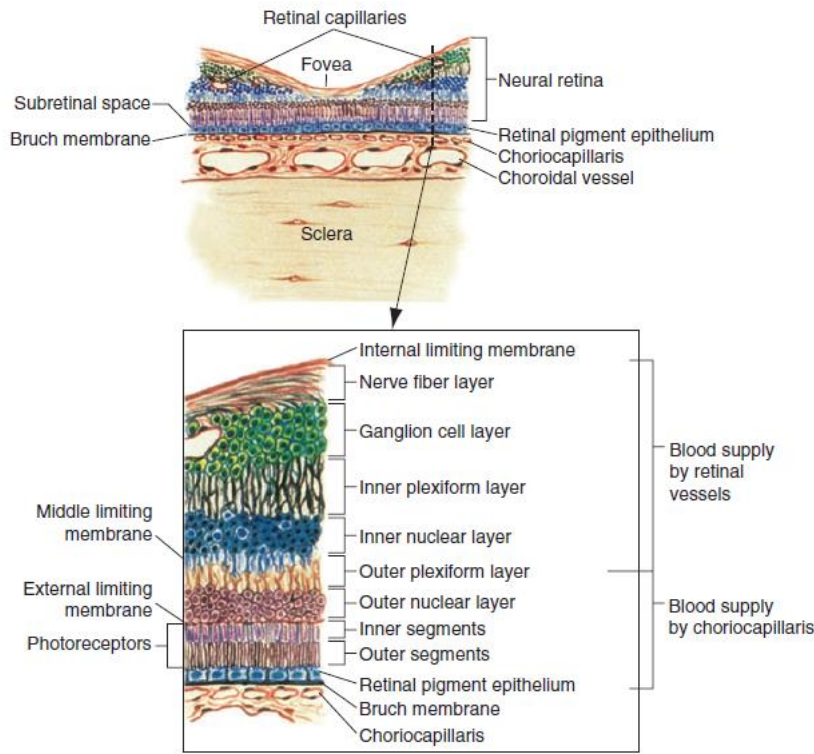
Retinanın en dış tabakasında, koroid ve retina arasında yer alan melanin pigmenti içeren altıgen yapıda tek katlı bir epitel tabakası bulunur. Bu tabakanın yapısı, yaşa ve retinanın konumuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Periferik bölgelere doğru gidildikçe hücrelerin boyları kısalırken, genişleme görülür. Yaşlandıkça retinadaki tüm epitel hücrelerinin boyları kısalır.

Retina pigment epitelinin önemli işlevleri vardır ve bunlardan bazıları şunlardır:

- Zonula adherens ve zonula okludens adlı sıkı bağlantılar sayesinde dış kan-retina bariyerini oluşturur.
- A vitamininin üretimi ve depolanması RPE tarafından gerçekleştirilir.
- Fotoreseptör hücrelerin dış kısımlarının fagositozuna yardımcı olur.
- Işığın emilimini sağlayarak görme keskinliğini artırır.
- Retinayı oksidatif hasar ve toksinlerden korur.
- Subretinal alandaki sıvı dengesini sağlar.
- Fotoreseptör tabakası olarak görev yapar (23, 24).

Koni ve çomak fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin bulunduğu bu tabakada, iç kısımlarda mitokondri, golgi cisimciği, ribozom ve granüllü endoplazmik retikulum yer alırken, dış kısımlarda görme pigmentleri bulunur. Işığı elektrik enerjisine dönüştürür ve oluşan uyarılar gangliyon hücrelerinin aksonları aracılığıyla görme merkezine iletilir.

Rod hücreleri, yüksek hassasiyete sahip mezopik ortamlarda görme işlevi gören hücrelerdir. Karanlıkta renkleri ve grinin tonlarını algılamayı sağlar. Rod hücrelerinin dış segmentlerinde rodopsin pigmenti bulunur ve bu pigment ışığa duyarlıdır. Fovea merkezinde rod hücreleri yoktur; ancak retina midperiferinde rodopsin en yoğun şekilde bulunur. Kon hücreleri ise rodların aksine en fazla foveada yer alır ve fotopik ortamda görüş ve renk algılaması sağlar. Dış segmentlerinde üç farklı iodopsin türü barındırırlar; kırmızı, yeşil ve mavi dalga boyuna hassastırlar (15, 25).



Şekil 2. Retinanın tabakaları (Kaynak: *D'Amico DJ. Diseases of the retina. N Engl J Med. 1994;331:95–106.*)

2.1.4. Retina Fizyolojisi

Retinanın ışığı absorbe ederek ışık enerjisini nöral elektriksel bir iletiye dönüştürmesi, onu diğer sinir dokularından farklı kılmaktadır. Görme pigmentleri, retinoid molekülü ve ona bağlı bir protein olan opsini içerir (26). Rod ve kon hücrelerinde retinoid ortak olarak bulunmakta iken; opsin kısmı ise farklılık gösterir. Bu absorbasyona bağlı olarak retinal molekülünün 11-cis çift bağı kırılarak; opsin molekülü sırasıyla batorodopsin, lumirodopsin, metarodopsin I ve metarodopsin II'ye dönüşmektedir. Metarodopsin II hücre içerisinde

transdüsini aktive eder. Aktif hale gelmiş transdüsünler, rod fosfodiesteraz proteinini uyararak cGMP'nin 5-nonsiklik GMP'ye hidrolizini sağlarlar. Böylece cGMP seviyelerindeki azalma, kanalların kapanmasına neden olarak Na^+ girişini durdurur. Bu durum rod hücrelerinin hiperpolarize olmasına neden olur ve sinaptik terminalden glutamat salınımı durur. Ortam karanlıkta olduğunda ise bu süreç tersine çalışır ve all-trans-retinolden 11-cis retinale dönüşüm ön plandadır.

Aktif kon opsinler ömür açısından rodlarla karşılaştırıldığında ömürleri daha kısayken; kendi döngüsündeki transdüsine dönüşüm hızı açısından daha hızlıdır (14, 26).

Fotoreseptör hücreleri tarafından alınan uyarıcı sinyaller bipolar ve horizontal hücrelere aktarılır. Horizontal hücre dendritleri, rod ve konlardan glutamat alır ve GABA salgılar. Işığın etkisiyle hiperpolarize olmuş fotoreseptörler transmitter salınımını durdururlarken; hiperpolarize olmuş horizontal hücreler ise GABA salınımını durdurmaktadırlar (14, 15).

Rod ve S-kon hücrelerinin yalnızca açık-bipolar (on-bipolar) hücreleri bulunur. L-kon ve M-kon hücrelerinde ise iki tip bipolar hücre vardır: açık-bipolar (ON) ve kapalı-bipolar (OFF). Işık, kon hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olduğunda on-bipolar hücreler aktive olurken, off-bipolar hücreler ise inhibe olmaktadır. Bipolar hücreler tarafından alınan sinyaller iç pleksiform tabakaya iletilmektedir (14).

Bipolar ve ganglion hücreleri arasındaki etkileşim kon amakrin hücreleri tarafından regüle edilmektedir. Rod bipolar hücrelerinin on-off kon bipolar hücrelerine bağlanmasıyla ortaya çıkan rod sinyal iletimindeki gecikmeler, AII amakrin hücreleri tarafından oluşturulur (27).

Dışardan gelen görsel uyarılar, ganglion hücreleri tarafından toplanmaktadır (28). Ganglion hücreleri tarafından alınan uyarılar lateral genikulat nükleusa iletilir (29). Yapılan çalışmalarda, yeni bir alt tip olarak ışığa duyarlı retinal ganglion hücreleri (pRGCs) keşfedilmiştir (30).

2.1.5. Retinal Kan Dolaşımı

Retina, vücutta birim doku ağırlığı başına en fazla oksijen tüketen yapıdır. Retina, atıkları uzaklaştırmak ve metabolik ihtiyaçlarını temin etmek için zengin bir dolaşım ağına ihtiyaç duymaktadır. Retina iki kaynaktan kan desteği alır. Retinada üçte birlik dış lamina kısmı koroit kapillerlerinden beslenirken; üçte ikilik iç lamina ise santral retinal arter ve veninden beslenir (31, 32). Bu iki sistem anatomik ve fonksiyonel özellikleri bakımından birbirinden farklılık göstermektedir. Fotoreseptör tabakasındaki yoğun metabolik aktivite nedeniyle bu bölge daha fazla kan akımına ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle bu bölgedeki koroidal kan akımı yüksek akımlı fenestreli lobüler kapillerler aracılığıyla temin edilir. Bu bölgedeki koroidal kan akımı, gözün dış kısmının beslenmesinin yanında bölgesel ısı regülasyonunda da rol alır (32, 33). Yapılan çalışmalarda koroidal kan akımının retinal kan akımından farklı bir otonomik regülasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Bu otonomik düzenleme parasempatik sinir lifleri ve sempatik lifler aracılığıyla superior servikal gangliyon ve pterygoplatin gangliyon aracılığıyla gerçekleştirilir (34, 35). Retinal kan akımı birtakım faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu değişken akım, perfüzyon basıncı, damar direnci, kan viskozitesi, dokuların oksijen ihtiyacı ve pH değişikliklerine bağlı şekillenebilmektedir (34).

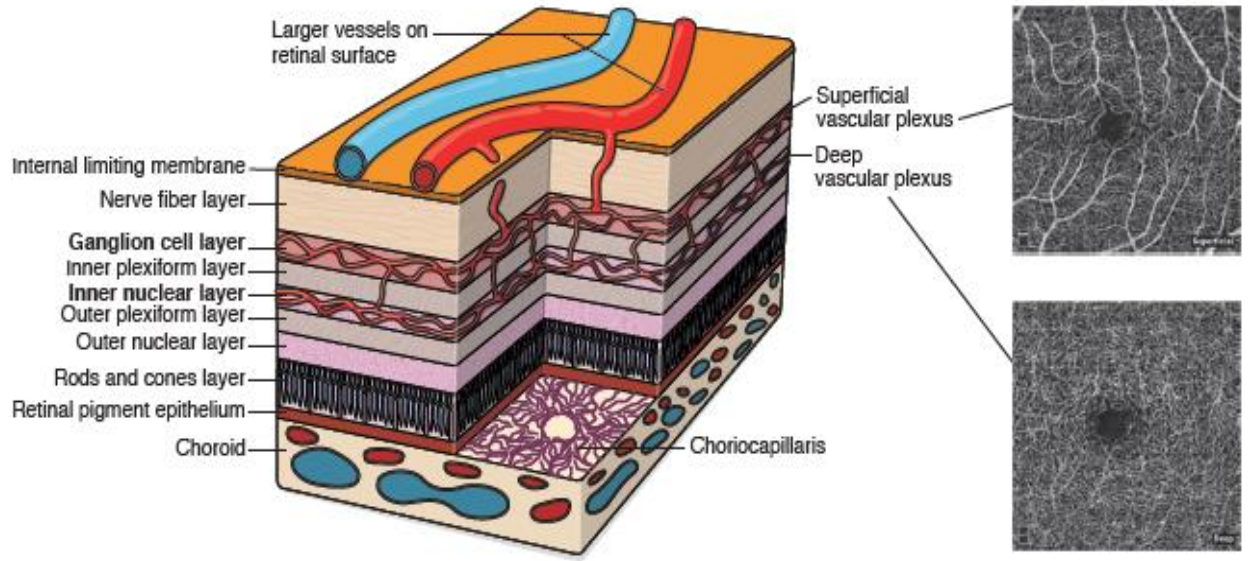
Yapılan bir araştırmada retinal kan akımı ve retinal vasküler dansitenin 35-49 yaş aralığında en yüksek seviyede olup, yaşlanma ile birlikte kan akımı ve vasküler dansitenin derin vasküler pleksusta azaldığı raporlanmıştır (36, 37). Gözün kanlanması arterya karotis internanın birinci dalı olan oftalmik arter, retinanın iç üçte ikilik kısmını beslemektedir. Populasyonda gözlerin yaklaşık %25'inde posterior siliyer arterler veya koroidal arterlerden doğrudan türeyen siliyoretinal arter, makula bölgesini besler.

Santral retinal arter, retinal sirkülasyondan sorumluyken; uzun ve kısa posterior siliyer arterler ise koroidal kan akımından sorumludur. Santral retinal arter, oftalmik arterin ilk dalını oluşturur. Optik sinirle birlikte optik kanaldan geçerek ilerler ve papillaya ulaşmadan yaklaşık 1 cm önce optik sinirin içine girer. Lamina kribrosadan sonra, optik sinirin ortasından göz küresine doğru uzanır. Göz içinde önce alt ve üst dallarına, ardından temporal ve nazal dallarına ayrılır.

Anatomik olarak uçarter olan retinal mikrovasküler ağ retina arterleri, arteriovenöz anastomoz göstermemelerine karşın kendi aralarında yoğun arteriyol bağlantısına sahiptirler. Bu nedenle herhangi bir damarda meydana gelen tıkanıklık, kapiller yatakta dolaşımı etkilemez.

Retinal arteriyoller, sinir lifi tabakasında kapillerlerin derinleşmesiyle bu bölgede dört ayrı vasküler pleksus oluşturmaktadırlar. Ganglion hücre tabakası ve retina sinir lifi tabakasında yüzeyel vasküler pleksus yer alırken, derin kapiller pleksus ise kapillerlerin derinleşmesiyle iç nükleer tabakada meydana gelir. Yüzeyel ve derin vasküler pleksus arasında intermediyer vasküler pleksus yer almaktadır. Optik disk çevresi ve arka kutupta yüzeyel sinir lifi tabakasında radyal peripapiller vasküler pleksus bulunur (38, 39).

Retinal kapillerlerin çoklu arteriolar bağlantıları sayesinde kapiller yatakta kan akımında süreklilik vardır. Retinada kapillerler laminer ağ şeklinde yerleşim göstermektedirler. Laminer ağ kalınlığı retina kalınlığına bağlı olarak arka kutupta değişebilmektedir. Kapiller damar duvarları endotel hücreleri, bazal lamina ve perisitlerden oluşmaktadır. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini meydana getirmektedir. Perisitler mikrovasküler yapıların büyüme ve tonus regülasyonu kontrol ederler (40). Retinada kapiller ağın bulunmadığı üç bölge vardır : foveal avasküler bölge, büyük damar komşuluğundaki bölgeler ve ora serrata'ya 1,5 mm kadar uzaklıkta olan bölge (31). Genel olarak arteriyel dolaşımı izleyen retinal venöz sistem santral retinal vene drene olur. Superior oftalmik ven aracılığıyla santral retinal ven, direk olarak kavernöz sinüse dökülür. Retinanın iç tarafında bulunan retinal venlerin arterlere göre daha geniş çapları vardır ve daha derin olarak yerleşim gösterirler. Arter ve venlerin birbirlerini çaprazlama lokasyonlarında, arterler çaprazlaşmanın önünde yer alır. Bu çaprazlaşma noktaları ortak bir kılıf ile çevrilidir (31). Koroid ve retina dolaşımlarına ait optik diskte yerleşim gösteren anastomozlar bulunmaktadır. Anastomozlar santral retinal ven tıkanıklığı durumunda burada genişleyip belirginleşerek optosiliyer şantları oluştururlar (40).



Şekil 3. Retinanın vasküler yapısı (Kaynak: Angiograms courtesy of Vikram S. Brar, MD. Schematic by Mark Miller.)

2.2. Koroid

Sklera ve retina arasında bulunan, yoğun damar yapıları içeren üveal bölümdür. Arka kutuptan anteriora doğru gidildikçe kalınlığı azalır ve anteriorda siliyer cismin yapısına katılır. Göze gelen kan akımının %85'i koroide ulaşır. Sklera ile koroid arasında bulunan suprakoroidal boşlukta uzun ve kısa posterior siliyer arterler yer almaktadır. Koroidi içten dışa doğru Bruch zarı, koryokapillaris ve damar tabakası (stroma) oluşturur. Damar tabakası, orta ve büyük koroid damarları ile gevşek bağ dokusundan oluşur. Büyük damarların yer aldığı dış kat Haller katı, orta boylu damarların yer aldığı iç kat Sattler katıdır. Koryokapillaris en yoğun olarak makulada bulunur. Yaşla birlikte koryokapillaris yoğunluğu azalır ve koroid incelir (23).

Posterior siliyer arterler (PSA), oftalmik arterin majör dallarındandır. İki uzun posterior siliyer arter birlikte kısa posterior siliyer arter dallarına ayrılır. Posterior koryokapillarisin kan akımı kısa posterior siliyer arterlerden, anterior koryokapillarisin kan akımı ise uzun posterior siliyer arterler ve anterior siliyer arterlerden sağlanır. Dört-yedi (ortalama altı) vorteks veni koroidin venöz drenajından sorumludur. Vorteks venlerinin drenajı ise inferior ve süperior orbital venlere, daha sonra kavernoöz sinüs ve pterygoid pleksusa doğrudur (41).

2.2.1. Koroidal Kan Dolaşımı

Koroid, vücuttaki en fazla kanlanan dokulardan biri olarak bilinir ve bu doku, oftalmik arterlerden gelen damarlar aracılığıyla beslenir. Koroid, retinanın dış katmanlarının beslenmesinden sorumludur. Bu dokunun yapısal ve işlevsel olarak sağlıklı olması, retinanın normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için çok önemlidir. Koroidal kan hacminde veya akışında meydana gelen anormallikler, fotoreseptörler ve retina pigment epitelinde (RPE) işlev bozukluklarına yol açabilir (42). Koroidal dolaşımın kan desteği oftalmik arterin dalları olan anterior ve posterior siliyer arterler aracılığıyla sağlanmaktadır. Koroid kanlanması segmental bir yapıya sahiptir, bu segmental kan dağılımı PSA dalları seviyesinde başlayarak, vorteks drenaj sistemi ile devam eder.

Koroid, 5 farklı histolojik tabakaya ayrılır (43). En iç tabakadan başlayarak sırasıyla;

1. Bruch membranı: En içte yer alan tabaka.
2. Koryokapillaris: Kapiller ağ tabakası.
3. Sattler tabakası: Orta büyüklükteki kan damarlarının bulunduğu tabaka.
4. Haller tabakası: Daha büyük çaplı damarların bulunduğu tabaka.
5. Suprakoroidea: Koroid ile sklera arasında yer alan geçiş bölgesi.

Koryokapillaris tabakası, Bruch membranına bitişik olup yüksek anastomoz gösteren kapiller bir ağ içerir. Bu tabaka, foveada yaklaşık 10 µm kalınlığındadır ve kapiller yoğunluk burada en üst seviyededir. Koryokapillaris tabakası, retina kapillerlerinden farklı olarak, 700-800 nm çapında fenestrasyonlara sahip geniş kapiller damarlar içerir; bu da moleküllerin daha hızlı taşınmasını sağlar (23, 31, 43).

Koroidal dolaşım, retina dolaşımından farklı olarak otoregülasyona sahip değildir ve otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Bu durum, koroidal dolaşımı sistemik kan basıncındaki ani değişikliklere karşı korur. Koroidal dolaşım ayrıca ışığı emme, termoregülasyon, kan akışının vazomotor regülasyonu ve göz içi basıncının düzenlenmesi gibi işlevlere de sahiptir.

2.3. Optik Sinir Dolaşımı

Optik sinir, beslenmesine bağlı olarak anterior ve posterior olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anterior bölüm, optik sinir başı olarak adlandırılır. Optik sinir başının kan dolaşımı, yüzeyel sinir lifi tabakası hariç, posterior siliyer arter tarafından sağlanır. Sinir lifi tabakası ise retinal arteriyollerle beslenmektedir. Optik sinir başının kanlanması, sektörel bir dağılım gösterir; bu nedenle, optik sinirde meydana gelen iskemik patolojilerde görülen görme kaybı da genellikle sektörel karakterdedir. Venöz drenaj çoğunlukla santral retinal ven aracılığıyla gerçekleşir, ancak optosiliyer venler yoluyla koroide de drenaj sağlanabilir. Optik sinirin posterior kısmının kan dolaşımı ise Zinn-Haller halkası, peripapiller koroid, santral retinal arter, oftalmik arter ve diğer orbital arterlerden gelen pial dalların oluşturduğu pial vasküler pleksus tarafından desteklenir. Venöz drenaj ise santral retinal ven ve küçük orbital venöz kollateraller tarafından sağlanmaktadır (44, 45).

2.4. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik Koherens Tomografi, dokulardan iki veya üç boyutlu kesitler elde edilebilen, yansıyan ışığın koherensini ölçen yüksek çözünürlüklü, non-invazif bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, görüntüleme hızının hasta uyumu açısından önemli olması nedeniyle geliştirilmiş fiber optik sistemler kullanır. OKT, esasen yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanır ve üç boyutlu görüntüler oluşturabilir. Dokulara zarar vermeyen bu yöntem, mikroskop görüntülerine benzer veriler sunarak optik biyopsi olarak da adlandırılabilir (46, 47). Çalışma prensibi açısından OKT ve B-scan ultrasonografi (USG) benzerlik gösterir; ancak OKT’de ışık dalgası kullanılır. Bu ışık dalgası sayesinde yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilir, ancak doku penetrasyonu sınırlıdır. Retina altındaki yapıları görüntülemeye USG daha ideal bir seçenek olabilirken, OKT cihazının göze temas gerektirmemesi tercih sebeplerinden biridir. OKT sistemlerinde, görüntüler farklı retina katmanlarının farklı optik yansıtıcılığına dayalı olarak elde edilir. Derin dokulardan yansıyan ışık, yüzeyel bir noktadan yansıyan ışığa göre daha uzun bir gecikme süresi içerir (46). Bu gecikme süresi, referans bir ortamla karşılaştırılarak ölçülür. Time Domain OKT (TD-OKT) cihazlarında referans aynası hareketliken, Spectral Domain OKT (SD-OKT) cihazlarında bu ayna sabittir, bu da görüntü elde etme hızını artırır. Dokulardan yansıyan ışıkların farklı yoğunlukta olması nedeniyle farklı renk skalasında kesitler elde edilir. Retina sinir lifi, RPE ve koryokapillaris tabakası yüksek

yansıtıcılık içerir. Nedeni retina sinir lifinde aksonların uzun olması, RPE tabakasında yüksek melanin düzeyi ve koryokapillariste yüksek hemoglobin düzeyi sayesinde yüksek yansıtıcılık olmasıdır. Bu yapılar gri skala kesitlerde beyaz renkte görünürler. Daha iyi yorum için bilgisayar yazılımlarıyla gri skala renklendirilebilir. Bu şekilde beyaz renkte alanlar kırmızı ve sarı gösterilirken, gri alanlar siyah ve mavi renkle gösterilir. İlk üretilen OKT cihazları time domain teknolojisine dayanıyordu, ancak günümüzde daha yaygın olarak SD-OKT cihazları kullanılmaktadır (48). Spectral Domain OKT daha yüksek çözünürlük ve hızda görüntü elde etmeye olanak tanır ve daha az hareket artefaktı içerir, bunlar genellikle ihmal edilebilir düzeydedir. Transvers kesitlerde fokal patolojiler tespit edilebilir ve retinanın belirli bir tabakasının üç boyutlu görüntüsü ayrı bir harita üzerinde incelenebilir. Bu özellikleri nedeniyle, günümüzde pek çok hastalığın tanı, tedavi ve takibinde OKT önemli bir rol oynamaktadır (48).

2.5. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

OKTA, retinal vasküler yapıları ayrıntılı bir şekilde görüntülemek, koroidal ve retinal perfüzyonu değerlendirmek amacıyla tasarlanmış noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. OKTA, dekorelasyon sinyalleri aracılığıyla vasküler görüntü elde etmektedir. Bu sinyaller, retina ve koroid bölgelerinin ardışık B-Scan taramalarındaki farklı sinyal yoğunlukları ile üretilmektedir. Bu sinyal farklılıkları, arka segmentin işlevsel bir vasküler haritasını oluşturmak için kullanılmaktadır (49).

Noninvaziv bir yöntem olması, aynı gün içinde bile tekrarlanabilir olması, derin ve yüzeysel pleksusların değerlendirilebilmesi gibi özellikleri, FFA'ya göre avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, hastaların hareket etmesi, vasküler yapıların gölge oluşturması nedeniyle ortaya çıkan artefaktlar ve çok yüksek ya da düşük kan akışına sahip damarların değerlendirilmesindeki zorluklar, OKTA'nın dezavantajları arasında yer almaktadır (50, 51, 52).

2.5.1. OKTA Temel Bilgiler

Doppler OKT, yalnızca vasküler yapılardaki kan akımının aksiyel ölçümünü yapmaktadır. Ancak OKTA teknolojisi, vasküler yapılardaki hem aksiyel hem de transvers akımları ölçebilme yeteneğine sahiptir (53). Günümüzde, SD-OKT veya SS-OKT tabanlı farklı

OKTA cihazları bulunmaktadır. Bu cihazlar, kısa sürede tek bir retina alanından ardışık iki yapısal/kesitsel B-scan görüntüsü alarak, görüntüler arasındaki farkı belirleme (motion contrast) ve bu farkı B-scan OKT görüntüsüne aktarma prensibiyle çalışmaktadır. Sinyaldeki farklılıklar matematiksel olarak değerlendirilerek dekorelasyon sinyali oluşturulur. Bu sinyaldeki değişim, ilgili noktada kan akımının varlığını gösterir. Sonuç olarak, renkli akım sinyali, OKT reflektansındaki faz ve/veya genlikteki zamanla oluşan değişikliklerden kaynaklanır. Bu durumda, damar içinde hareket eden yapılar (örneğin eritrositler), bu akım sinyalinin oluşmasına sebep olur (motion contrast) (53).

Birçok B-scan OKT görüntüsü, renkli akım sinyalleri ile birleştirilerek üç boyutlu bir OKTA küpü oluşturulur. Bu veri küpü kullanılarak istenilen seviyelerde kesitler alınarak retina ve koroid vasküler yapıları yüksek çözünürlükte en-face olarak görüntülenir (30). Boya temelli dinamik görüntüleme yöntemlerinde işlem süresi uzun ve invazif iken, OKTA ile bu süre daha kısa olup, noninvaziv bir yöntemdir. Ayrıca, hastaların takip edilmesi ve hastalık sürecinin ya da tedaviye verilen yanıtın izlenmesi OKTA ile daha kolaydır (53, 54, 55).

OKTA görüntü çözünürlüğü, belirli bir kesitteki A-scan sayısının artmasıyla artar. Günümüzde kullanılan OKTA cihazlarında genellikle 400x400 A-scan bulunmaktadır. Taranan alan büyüdükçe, kesitlerin çözünürlüğü azalırken, taranan alan küçüldükçe daha yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilebilir. Büyük tarama alanlarında hareket artefaktları daha az görülürken, küçük alanlarda hareket artefaktları daha fazla ortaya çıkmaktadır (55, 56). OKTA cihazları ile 3x3 mm, 6x6 mm ve 8x8 mm'lik alanlar değerlendirilebilir. FFA ve İSYA gibi boya temelli dinamik görüntüleme cihazlarında daha geniş alanlar detaylı bir şekilde görüntülenebilirken, OKTA'da bunun için hızlı OKT sistemleri gereklidir. Eğer OKTA cihazında AngioMontage özelliği mevcutsa, makulanın 6x6 mm'lik tarama görüntüleri ve optik sinir görüntüleri birleştirilebilir ve görüntü çözünürlüğü bozulmadan daha geniş bir tarama alanı elde edilebilir (53). Optik sinirin derin ve yüzeysel vasküler yapıları, AngioDisc yazılımı kullanılarak 4,5x4,5 mm'lik tarama alanlarında görüntülenebilir. Bu sayede optik nöropati ve glokom gibi optik sinir yapısını etkileyebilecek hastalıkların erken tanısı ve takibi mümkün hale gelir. SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) algoritması, vasküler yapılarıdaki eritrositlerin hareket kontrastını hesaplar ve statik ile dinamik dokular arasındaki sinyal farklarını (dekorelasyon) ortaya çıkarır. Ayrıca bu algoritma sayesinde mikrovasküler ağların görüntüsü oluşturulur. OKTA ile elde edilen bu görüntüler, multimodal görüntüleme

biçiminde sunulur. Böylece hem vasküler yapılar incelenebilir hem de yapısal kesitler oluşturularak kantitatif değerlendirmeler yapılabilir ve multimodal bir platformda gösterilebilir.

Burada dikkat edilmesi gereken bir diğer husus ise tüm görüntülerin aynı anda değerlendirilmesi ve alınan kesitlerin seviyesine dikkat edilmesidir. OKTA cihazı, belirli bir hassasiyet eşiğinin altındaki yavaş kan akımlarını ölçemez ve bu bölgelerde sanki kan akımı yokmuş gibi algılanabilir. Vasküler yapıdaki eritrosit akım hızı arttıkça, parlaklık seviyesi saturasyon limitine kadar yükselir. Ancak, akım hızı bu sınırı aştığında ek bir parlaklık artışı gözlenmez. Bu sebeple, OKTA cihazında kan akım hızı ölçümü göreceli olarak tam sonuçlar vermez. Örneğin, FFA ile tespit edilebilen mikroanevrizmaların bir kısmı, yavaş kan akımı nedeniyle OKTA'da görüntülenemeyebilirken, koroid tabakalarındaki büyük damarların yüksek akım hızları da saturasyon sınırını aştığı için ölçülemez. Bu nedenle, OKTA görüntülerinde büyük koroid damarları siyah olarak görülmektedir (55, 56).

2.5.2. OKTA ile Ölçüm Yapılırken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Lenste opasite mevcutsa, midriazis sağlayan ajanların kullanılması gerekebilir, ancak bu durum rutin bir gereklilik değildir. Hastanın alını ve çenesi, cihazın yerleşimine uygun şekilde sabitlenmelidir. Ölçümden önce, korneanın kurumasını önlemek amacıyla suni gözyaşı uygulanabilir. Makula detaylı olarak incelenmek isteniyorsa, 3x3 mm alanlı çekimler daha uygundur; retinanın kapiller ağlarının detaylı incelenmesi gerektiğinde ise 6x6 mm'lik çekimler tercih edilmelidir. Hastanın takibi planlanıyorsa, kontrol ziyaretlerinde çekimlerin aynı boyutlarda yapılması önemlidir. Hareket artefaktı fazlaysa, çekim tekrarlanabilir veya çekim süresi kısaltılabilir. Mümkünse, retinal ve koroidal tabakalar ayrı ayrı ince kesitlerle değerlendirilmelidir (55).

2.5.3. OKTA Kesitleri

1) **Yüzeyel (superficial) kapiller pleksus (YKP):** Ortalama kalınlığı 110-120 µm olup, ganglion hücre tabakasında yer alan, besleyici arterioller ve drene eden venüllerin oluşturduğu bir kapiller ağdan oluşur (56).

2) **Derin (deep) kapiller pleksus (DKP):** Yaklaşık 60 µm kalınlığındadır ve iç nükleer tabakada bulunur. Bu pleksus poligonal bir organizasyon sergiler, yapısı daha gevşek olup

foveal avasküler zon (FAZ) alanı biraz daha geniştir. Derin kapiller damarlar, santral kapiller vorteks içinde radyal olarak toplanır ve yelpaze şeklinde yüzeyel venüllere bağlanan bir vertikal venül ile drenajı sağlanır. Bu venüller, postkapiller venül yapıları oluşturur ve nihayetinde santral retinal vene bağlanır (56).

3) **Dış (outer) retina:** Bruch membranının yaklaşık 10 µm altındaki alan ile dış pleksiform tabaka arasındaki bölgeyi kapsar. Bu alanda damar yapıları bulunmaz ve görüntü siyahtır, ancak artefaktlara bağlı olarak küçük beyaz noktalar görülebilir (56).

4) **Koryokapillaris:** Vasküler açıdan çok sayıda anastomoz içeren bu alan, Bruch membranının 10-20 µm alt kısmında yer alır. OKTA görüntülemeye sıkı bir damarsal yapı olarak benekli bir görünüm sergiler.

5) **Koroidea:** Koryokapillarisin altında Haller tabakasında geniş çaplı, Sattler tabakasında ise orta çaplı koroid damarları bulunmaktadır. Eğer retina pigment epiteli (RPE) sağlam ise bu damarlar görüntülenemez.

Retinada meydana gelen vasküler patolojilerin tanı, tedavi ve takibinde, derin kapiller pleksusun kantitatif ölçümleri önerilmektedir. Doku kesitleri, OKTA küplerinden otomatik veya manuel olarak oluşturulur. Retinanın tabakaları çeşitli patolojiler nedeniyle ciddi oranda bozulmuşsa, manuel segmentasyon daha çok tercih edilir (56).

2.5.4. OKTA Cihazı ile Ölçülen Kantitatif Değerler

OKTA cihazında AngioAnalytics özelliği mevcutsa, segmentasyonlar üzerinden kan akım hızı ve vasküler dansiteye ilişkin kantitatif analizler yapılabilir. Bu özellik, hastaların takip sürecinde tedaviye yanıtlarını ve hastalığın seyrini objektif verilerle değerlendirmeyi mümkün kılar. Özellikle, OKTA retinadaki vasküler dansiteyi ve FAZ alanını ölçmek için non-invazif ve yüksek güvenilirliğe sahip bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (57).

Foveal Avasküler Zon (FAZ)

OKTA cihazı ile FAZ alanının ve çevresinin ölçümü yapılabilir; ayrıca, iskemi sonrasında FAZ alanında meydana gelen bozulmayı değerlendiren A-circularity index (AI) hesaplanabilir ve foveal damar dansitesi belirlenebilir.

Avasküler (Non-Flow) Alan

Normalde vasküler olması beklenen, ancak damar içermeyen alanlar olarak tanımlanabilir. Bu alanlar, derin ve yüzeysel kapiller pleksusta akımın tespit edilmediği (kapiller drop-out) bölgelerin mm² cinsinden toplamını ifade eder.

Flow Area

FFA ile sızıntı nedeniyle net ölçülemeyen koroid ve retina vaskülarizasyon alanları, OKTA ile daha doğru bir şekilde hesaplanabilir. Bu yöntemle dış retina tabakası, koryokapillaris ve koroid tabakasının flow alanları mm² cinsinden ölçülebilir, bu da hasta tedavi takibinde önemli bir rol oynar.

Vessel Area Density

Fundusta, en yoğun damar dansitesine sahip alan santral bölgedir, bunu sırasıyla nazal ve temporal kadrantlar takip eder. Santral alanda en yüksek damar dansitesi ise FAZ bölgesinin altındaki alanda bulunur. Bu alanlara göre çıkarılan haritalarda, yüksek damar dansitesi sarı-kırmızı renklerle, düşük dansite ise mavi renklerle gösterilir (58).

2.6. Retina ve Dopamin İlişkisi:

Santral sinir sistemindeki katekolaminlerin önemli bir kısmını oluşturan dopamin (DA), retinada hem hücresel hem de fizyolojik fonksiyonları düzenleyen bir nöromodülatör olup, aynı zamanda amakrin ve interpleksiform hücreler için bir nörotransmitter görevi görmektedir (59, 60, 61). Sirkadiyen ritimden bağımsız olarak ışık uyarısıyla birlikte günün ilk saatlerinde belirgin bir şekilde dopamin kullanımı ve sentezinde artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda farelerdeki dopamin sentez ve kullanımının sirkadiyen ritimden bağımsız olarak işlediği gösterilmiştir (62). Memeli retinasında gün boyu yüksek seviyede olan dopamin konsantrasyonu, gece azalır; buna karşın retinanın melatonin konsantrasyonu artar. Dopaminin melatoninini D2 ve D4 dopaminerjik reseptörleri aracılığıyla baskıladığı gösterilmiştir (63).

Retinadaki tüm hücrelerin dopamin reseptörlerine sahip oldukları düşünülmektedir. Örneğin, retina pigment epitelinde (RPE) D5 reseptörleri, koni ve rod fotoreseptörlerinde D2

reseptörleri bulunurken; bipolar, horizontal, amakrin ve ganglion hücrelerinde ise D1 reseptörleri yer almaktadır. Horizontal ve amakrin hücreler arasındaki sıkı bağlantılar D1 reseptörleri aracılığıyla ortadan kaldırılır (uncoupling). Ayrıca dopaminerjik nöronlar, dopamin salınımını inhibe eden otoreseptörler olarak da bilinen D2 reseptörlerini taşır. Retinada gerçekleşen düzenlemelerde, dopaminin birçok etkisinin olduğu gösterilmiştir. Müller hücreleri de dopaminin etkilerinden etkilenir. Ancak, ganglion hücrelerinde bulunan dopamin reseptörlerinin fonksiyonları tam olarak tanımlanmamıştır(64). Dopamin retinada ışığa adaptasyonda, rod-kon hücrelerinde görsel uyarı iletiminde görev alır (60). Glisin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlerin regülasyonunda da önemli bir görevi vardır. Bunun yanında retina pigment epitel (RPE) işlevselliği açısından ve retinadaki nöronların ihtiyaçları açısından önemli bir transmitterdir. Işık uyarısına bağlı dopamin seviyesinde meydana gelen değişim, RPE aracılığıyla algılanır. Dopaminerjik nöronlar retinada iç pleksiform ve iç nükleer tabakalarda yerleşim göstermektedir (5, 60, 65).

Dopamin döngüsünde meydana gelen herhangi bir bozukluk uzun vadede kompleks sinaptik etkiler oluşturabilir. Azalmış dopaminerjik uyarıya bağlı olarak ganglion hücrelerindeki glutamat üretimindeki bozukluk sinir liflerinde atrofiye neden olabilir (66). Retinal dopamin eksikliğinin, ganglion hücre reseptif alanlarındaki modifikasyonla görsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu varsayılmaktadır (67). Yapılan araştırmalarda dopamin D1 ve D2 reseptörleri aracılığıyla ganglion hücrelerine ait reseptif alanların düzenlendiği saptanmıştır (68). Araştırmalar, görme, kontrast duyarlılığı ve renkli görme gibi işlevlerin kısmen dopamin tarafından düzenlendiğini ve parkinson hastalarında retina hücrelerinde dopaminerjik sinaptik aktivitenin sağlıklı bireylere kıyasla değiştiğini/azaldığını ortaya koymuştur (69, 70). Dopamin yıkımı ve sentezi ile ilgili retinada enzimler bulunur. Beyinde bulunan dopamin reseptörleriyle retinada bulunanların aynı olduğu yapılan biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalarda raporlanmıştır (71, 72).

2.7. Parkinson Hastalığı

2.7.1. Tanımı

1817 yılında Parkinson hastalığı ilk olarak James Parkinson tarafından “titrek felç” olarak tanımlanmış (73). Jean Marie Charcot ise hastalığın tanımını genişleterek onu ilk kez tanımlayan kişinin adını hastalığa vermiştir (74).

Parkinson hastalığı, substantia nigradaki dopaminerjik nöronlardaki kayıpla kendini gösteren yaşa bağlı nörodejeneratif bir bozukluktur. Parkinson hastalığının esas klinik bulguları arasında tremor, istirahat tremoru, kognitif bozukluklar, rijidite, postüral instabilite ve bradikinezi yer alır (75, 76, 77).

2.7.2. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı, tüm etnik gruplarda görülmekle birlikte, hafif bir erkek baskınlığı göstermektedir (78). Genellikle orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkan bu hastalık, ortalama olarak 50-60 yaşlarında başlar ve 10-20 yıl süren ilerleyici bir süreç izler (79, 80). Hastalığın prevalansı 65-90 yaş arasında artış gösterir. Genel popülasyonun %0.3'ünü etkilerken, 65 yaş üzerindeki popülasyonda bu oran %1'e, 85 yaş üstünde ise %3,5'e kadar yükselmektedir (81, 82). Erken başlangıçlı Parkinson hastalığı terimi, başlangıç yaşı 50 yaşından küçük etkilenen bireylerden bahsederken kullanılmaktadır. Hastalık, Çin'deki yeni vakalarda ve Avrupa'daki yüksek gelirli ülkelerdeki orantısız şekilde hızlı artışlar dışında, dikkate değer epidemiyolojik farklılıklar göstermeksizin dünya çapında görülmektedir (83). Parkinsonizm tablolarının en yaygın formu Parkinson hastalığı (PH) olgularından oluşmaktadır.

Parkinson hastalığının küresel yükü (ölümler ve sakatlıklar açısından) son yirmi yılda iki katından fazla artmıştır (84). Türkiye’de Eskişehir’de yapılan bir araştırmada, hastalık prevalansı 111/100.000 olarak belirlenmiştir (85). Avrupa’da beş ülkeyi kapsayan bir çalışmada 65 yaş üzerindeki toplam PH prevalansı ise 1.6/100 ve parkinsonizm prevalansı ise 2.3/100 olarak raporlanmıştır (86). Farklı çalışmalarda hastalığın prevalans değeri 80,6-187/100.000 arasında değişkenlik göstermektedir (87).

Epidemiyolojik alışmalar, yaşın yanı sıra, hastalık riskini artıran en önemli faktörlerden birinin aile öyküsü olduğunu göstermiştir (88). Ancak, bazı ailelerde ortak çevresel etmenlerin de rol oynayabileceği göz ardı edilmemelidir.

2.7.3. Etiyoloji

Parkinson hastalığının kesin olarak sebebi bilinmemesinin yanında, yaşın ilerlemesiyle birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Ayrıca, erkeklerde daha yaygın olarak ortaya çıkması nedeniyle cinsiyetin de bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın tarihsel süreçteki gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olup olmadığı konusunda çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Parkinson hastalığı etiyolojisinde genetik ve çevresel risk faktörleri üzerinde durulmakla birlikte, gen-çevre etkileşimi hakkında yeterli bilgiye sahip olunmadığı düşünülmektedir (89, 90). Çevresel etmenlerin hastalık üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, kuyu suyu kullanımı, kırsal yaşam, herbisit ve pestisitlere maruz kalmak hastalık için önemli risk faktörleridir (91, 92).

2.7.4. Fizyopatoloji

Parkinson hastalığı (PH) patolojisinde temel unsurlar, dopaminerjik nöronların kaybı ve substantia nigra (SN) alfa-sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin oluşumudur. Patofizyolojide dopaminerjik, glutaminerjik, kolinerjik, noradrenerjik ve GABAerjik sistemlerdeki nörotransmitter bozuklukları önemli bir rol oynar (93). Lewy cisimciklerinin ana bileşeni olan alfa-sinüklein, presinaptik bir proteindir. Parkinson hastalığında, alfa-sinükleinin çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle yanlış katlanarak β levhaları şeklinde birikmesi gözlenir (94).

Parkinson hastalığının patofizyolojisini açıklamak için çeşitli modeller geliştirilmiştir. Parkinson hastalığında, dopamin seviyelerinin azalması bilinen bir durumdur; ancak dopaminin bazal ganglionlardaki farklı aşamalarındaki kritik rolü de dikkate alınmalıdır (95). "Standart model" adı verilen bir açıklamaya göre, bazal ganglionlarda doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki yol bulunur. Doğrudan yol hareketleri kolaylaştırırken, dolaylı yol hareketleri baskılar. Parkinson hastalığında, substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların kaybı nedeniyle doğrudan yol daha az aktif hale gelir ve dolaylı yol daha fazla aktif olur. Bu

durum, subthalamik nükleus (STN) ve globus pallidus interna'nın aktivitesini artırır, bu da talamik inhibisyonun artmasına neden olur ve hareketlerin engellenmesine yol açar.

Diğer bir model ise "merkez-çevre modeli"dir. Bu modele göre, bazal ganglionların birincil görevi istenilen hareketi odaklamak ve karşıt hareketleri engellemektir. Parkinson hastalığında STN aktivitesinin artması, istenilen ve istenmeyen hareketlerin aşırı inhibisyonuna, dolayısıyla bradikineziye neden olur. Subthalamik nükleus aktivitesinin azalması ise istenmeyen hareketlerin kontrolsüz kalmasına ve hemiballismus gibi klinik tablolara yol açar. "Anormal ateşleme modeli" ise PH'de globus pallidus interna, globus pallidus externa ve STN'deki nöronların senkronize aktivitesinin artışı vurgular. Düşük frekanstaki (5-8 Hz) salınımlar titremelere neden olabilirken, daha yüksek frekanstaki (15-30 Hz) salınımlar ve artan senkronizasyon, bazal ganglionlarda veri akışını engelleyebilir ve hareket bozukluklarına yol açabilir.

"Öğrenme modeli" ise neostriatum ve diğer bazal ganglionların dopaminle ilişkili ödül-temelli öğrenme fonksiyonuna dikkat çeker. Parkinson hastalığında fazık dopamin salınımındaki aksama, hareketlerin tekrarlanmasıyla ilgili öğrenme eksikliklerine yol açabilir ve bu da klinik bulgularla sonuçlanabilir (95).

Parkinson hastalığının patofizyolojisinde Red Nükleus (RN) da önemli bir yere sahiptir. Parkinson hastalığında korteks-bazal ganglionlar-talamus yollarındaki hasar sonucunda, talamus, RN ve serebellumun bulunduğu alternatif bir yolun artan işlevselliği bir kompensasyon mekanizması olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca PH'nin başlangıcında motor semptomların klinik olarak görülmemesinin sebebi, RN'nin aktivitesindeki bu artış olabilir. Örneğin, Parkinson hastalarının yere çizilen görsel uyaranlar sayesinde yürümeye başlaması, görsel uyaranların bazal ganglion yollarını bypass ederek serebellar devrenin telafi edici bir rol üstlenmesini açıklayabilir (96).

2.7.5. Klinik

2.7.5.1. Motor Bulgular

Parkinson hastalığındaki motor bulgular şunları içerir: bradikinezi, rijidite, tremor, donma, postür ve yürüyüş bozuklukları (fleksiyon vücut duruşu, skolyoz), diskinezi, hipomimi (ifadesiz yüz ifadesi), mikrografi (el yazısının küçülmesi), oral motor bozukluklar (sessiz ve hızlı konuşma, yutma zorlukları, ağızdan salya akması) ve distoni (97).

- **Bradikinezi:** "Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri"ne göre, bradikinezi tanı için birincil kriterdir. Bradikinezi, istemli hareketlerin yavaşlığı anlamına gelir ve Parkinson hastalığında tekrarlanan hareketlerin hız ve genliğinde azalma ile birlikte bu hareketlerin başlatılmasındaki yavaşlamayı ifade eder (98, 99).
- **Rijidite:** Parkinson hastalarında rijidite %89-99 oranında görülmektedir. Bu durum, agonist ve antagonist kasların aynı anda kasılmasıyla karakterizedir. Rijidite, yapılan hareketin hızından ve şiddetinden etkilenmez; bu yönüyle spastisite ile ayrılır. Spastisitede ise, hareket hızlandıkça tonus artar ve direnç değişkenlik gösterebilir (97, 100).
- **Tremor:** Parkinson hastalarında tremor %75 oranında görülür. İstirahat halinde, özellikle elde "hap yuvarlama" olarak adlandırılan tremor en yaygın formudur. Tremor, eller dışında ayaklar, dil, çene veya dudakta da ortaya çıkabilir. Stres, aktivite sırasında, yürürken ve karşı ekstremitenin hareketi esnasında artabilir, aynı ekstremitenin hareketiyle ve uykuda kaybolur (97, 100).
- **Postural İnstabilite:** Parkinson hastalarında %75 oranında gözlemlenir ve görsel, proprioseptif ve vestibüler sistemlerden gelen duyuşsal geri bildirimde bozulmayı işaret eder (101).
- **Donukluk:** Yürümeyi başlatmada güçlük çekme durumu olarak tanımlanır ve hastanın ayaklarının yere yapışmış gibi hareket edememesi ile karakterizedir (102).
- **Postür ve Yürüyüş Bozuklukları:** Parkinson hastalarında kamburlaşma, fleksiyon vücut postürü (kamptokormi), baş ve boyunun öne doğru fleksiyonu (antekollis), skolyoz, ekstremitelerde sertlik, ayakları yere sürüyerek yürüme eğilimi, yürüyüş sırasında üst ekstremitelerin sallanmasında azalma ve adımların küçük ve hızlı olması gibi bozukluklar gözlemlenir (97).
- **Diskinezi:** Parkinson hastalığında levodopa tedavisi sonrası görülebilen tik, tremor, distoni, myoklonus, kore ve ballismus gibi çeşitli hareket bozukluklarını kapsamaktadır (103).

2.7.5.2. Motor Olmayan Bulgular

Parkinson hastalığındaki motor olmayan bulgular arasında anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları (gündüz aşırı uyuklama, insomni, gece sık uyanma, yatakta dönmede zorlanma,

gece titremesi, huzursuz bacak sendromu, sık kabus görme), dürtü kontrol bozuklukları, psikoz, otonomik bulgular (ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, noktüri, idrar kaçırma, urge inkontinans, aşırı terleme), ağrı ve duysal belirtiler (ekstremitte ağrıları, nöropatik ağrı), kabızlık, anhedoni (zevk alamama), hafıza şikayetleri, koku ve tat kaybı, aşırı terleme, rüyayı canlandıran davranışlar (REM davranışı uyku bozukluğu), halüsinasyon ve demans yer alır (97).

2.7.6. Tanı

Parkinson hastalığı tanısında çeşitli klinik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Ancak, hastalığı kesin olarak teşhis edebilecek bir laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır. Parkinsonizm semptomları birçok farklı hastalıkla karışabileceği için, PH'nin kesin tanısında günümüzde hâlâ en çok kullanılan olan tanı kriterleri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleridir. Bu standart kriterlere göre, temel semptom olan bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postüral instabilite gibi belirtilerden en az birinin eşlik etmesi, levodopa tedavisine olumlu yanıt alınması ve hastalığın asimetric bir şekilde başlaması gerekmektedir (104).

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

A. Dahil etme kriterleri	B. Dışlama Kriterleri	C. Destekleyici Kriterler
Bradikinezi ve aşağıdakilerden en az biri • -Rijidite • -4-6 Hz istirahat tremoru • -Postural refleks kaybı(vizüel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)	Parkinsonyen bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı stroke anamnezi •Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü •Kesin ansefalit öyküsü •Okülojirik krizler •Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü •Hastalığın birden fazla akrabada bulunması •Sürekli remisyon •3 yıldan sonra bulguların hala ünilateral olması •Supranükleer bakış felci •Serebellar bulgular •Erken evrede ağır otonomik tutulma •Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans •Babinski bulgusu •BT’de beyin tümörü veya komünikan hidrosefalus olması •Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt (eğer malabsorpsiyon dışlandıysa) - MPTP’ ye maruz kalma	(Kesin PH tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir) •Unilateral başlangıç •İstirahat tremoru varlığı •Progressif seyir •Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri •Levodopaya çok iyi yanıt (%70- 100) •Levodopaya bağlı ağır kore •Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi •Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

Yakın zamanda, Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorders Society - MDS) tarafından Parkinson hastalığı için yeni tanı kriterleri önerilmiştir. Bu yeni kriterlerde ilk aşama, parkinsonizmin tanımlanmasıdır. Bu tanımda, bradikineziye rijidite ya da tremordan en az birinin eşlik etmesi gerektiği vurgulanmaktadır (105).

Parkinson hastalığında semptomların şiddeti ve klinik ilerleyişi, Hoehn-Yahr evreleme skalası ile belirlenmektedir (106, 107). Hoehn-Yahr evreleme skalası, hastalık progresyonunun takibi ve hastaların gruplandırılması açısından en sık kullanılan skaladır. Hastalığın erken dönemini veya hafif dereceli Parkinson hastalığını Evre 1 ve 2, orta dereceli veya ara dönemi Evre 3, ileri veya ağır dereceli hastalık ise Evre 4 ve 5 olarak tanımlar (107).

Tablo 2. Hoehn-Yahr evreleme skalası

EVRE 0	Hastalık bulgusu mevcut değil
EVRE 1	Unilateral tremor, rijidite, akinezi veya postüral dengesizlik vardır.
EVRE 2	Bilateral tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite, öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme vardır. Denge bozukluğu yoktur.
EVRE 3	Evre 2' de ki bulgulara ek olarak hastada denge bozukluğunun olması, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.
EVRE 4	Hasta günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duymaktadır.
EVRE 5	Hasta yardımsız tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlıdır.

2.7.7. Parkinson Hastalığında Oküler Belirtiler

Oküler semptomlar genellikle Parkinson hastalığının erken evrelerinde tespit edilir ve prodromal belirtiler olarak kabul edilebilir. Birçok araştırmacı, görsel bozuklukların varlığının PH'nin erken teşhisi için uygun bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini tartışmıştır (108). Progresif supranükleer felç, kortikobazal dejenerasyon ve multisistem atrofi gibi hastalıklar da oftalmolojik klinik belirtiler ve oküler motor bozukluklar sergileyebilir. Bu belirtilerin ortaya çıkışı, atipik parkinsonizm tanısının önemli bir parçasını oluşturur.

2.7.8. Parkinson Hastalığında Dopaminerjik Sistem Ve Göz

Dopamin, ışığa adaptasyon, okülomotor fonksiyonlar, kontrast duyarlılığı, renkli görme ve uzaysal çalışma belleği gibi birçok görsel işlevde kritik bir rol oynar (109, 110). Parkinson hastalarında dopamin eksikliği, diplopi de dahil olmak üzere çeşitli görsel bozukluklara yol açabilir. Ayrıca, bu hastalar göz kapağı apraksisi, blefarospazm ve kuru göz gibi rahatsızlıklara yakalanma riski açısından daha savunmasızdır.

Görsel belirtiler, insan retinasında bulunan amakrin hücreleri (iç tabakada) ve iç pleksiform hücreler gibi iki tür dopaminerjik nöronun varlığıyla kısmen açıklanabilir (111). Parkinson hastalığı olan bireylerde dopamin eksikliğinin ilk nörokimyasal bulguları, sınırlı sayıda hastada retina dopaminerjik hücrelerinde tirozin hidroksilaz immünoaktivitesinin kaybıyla ilişkilendirilmiştir (111). Tedavi edilmemiş Parkinson hastaları üzerinde yapılan otopsilerde retinal dopamin seviyelerinin azaldığı, bunun aksine dopamin tedavisi gören Parkinson hastalarında dopamin konsantrasyonlarının normal olduğu gözlemlenmiştir (112). Başka bir çalışmada ise, Parkinson hastalarının retinasında yanlış katlanmış ve fosforile alfa-sinüklein birikimlerinin bulunduğu ortaya konmuştur (113, 114). Bu da en azından bazı görsel bozuklukların retinal ağız işlev bozukluğuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Parkinson hastalığına bağlı diğer görsel semptomlar, örneğin görsel halüsinasyonlar ve stereopsis anomalileri, kortikal bilgi algısındaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkmaktadır (115, 116). Özellikle MRI araştırmaları, erken PH evresindeki bireylerde optik bağlantı paternlerinde önemli değişikliklerin olduğunu ortaya koymuştur (117).

Parkinson hastalığı olan bireyler, dopaminerjik sistemdeki değişiklikler sonucu retinada ya da kortikal görsel algı bölgelerinde meydana gelen görsel işleme sorunlarına ek olarak bazı oküler motilite bozuklukları da sergileyebilirler. Parkinson hastalığının ilerlemesinde rol oynayan bazı kortikal ve subkortikal bölgeler, hastalarda görülen oküler motor bozuklukların gelişiminde önemli bir etkiye sahip olabilir (118, 119).

Braak'ın Parkinson hastalığı nöropatolojik sınıflandırmasına göre, Parkinson hastalarında motor klinik belirtilerinin ortaya çıkışını tetiklediği düşünülen substantia nigra'nın etkilenmesi, hastalığın ilerleyen evrelerinde (evre 3) görülmektedir; medulla ve pontin tegmentumun daha erken etkilenmesi ise bazı erken dönem motor olmayan semptomları açıklayabilir (120). Bu durum, motor olmayan klinik bulguların motor belirtiler öncesinde ortaya çıkışını açıklayabilir. Motor olmayan semptomların varlığı, daha şiddetli motor

bozukluklar ve yaşam kalitesinde düşmeyle ilişkili olabilir (121). Parkinson hastalarında retinadaki dopamin seviyesindeki azalma, retinada nörodejeneratif değişimlerin bulunduğunu göstermektedir. Parkinson hastalarının yaşadığı klinik eksiklikler arasında okuma zorluğu, görme keskinliği, renk ayrımı, hareket algısı ve kontrast duyarlılığında azalma bulunmaktadır. Levodopa kontrast duyarlılığı başta olmak üzere bu bozukluklardan bazılarını tersine çevirebilir.

2.7.9. Parkinson Hastalığında Görme Bozuklukları: Klinik Belirtiler, Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar

Parkinson hastalığında, göz küresi ve göz çevresindeki dokular da dahil olmak üzere tüm alanlarda değişiklikler meydana gelir. Parkinson hastalığı ile retina tabakalarının kalınlığındaki değişiklikler arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Ayrıca, frontal ve oksipital loblarda değişikliklerin yanı sıra görsel-uzaysal bilişsel gerilemede artış da gözlemlenmiştir (122). Parkinson hastalığında görme işlev bozukluğu genellikle kromatik alanda algısal işlemde azalma, kontrast duyarlılığı ve/veya görme keskinliğinde bozulma, hareket algısında azalma ve halüsinasyonların sıklığında artış şeklinde kendini gösterir (122).

Hipokinezi, Parkinson hastalığı olan hastalarda göz kırpmaya hızını ve kas dokusunun (orbicularis oculi kası) kasılma gücünü de etkileyebilir. Bu kas lifleri, meibomian bez kanallarını çevreleyerek bezin salgı sürecine katılır. Ayrıca, gözyaşı sıvısının dolaşımı değişebilir ve lipid salgısının ortadan kaldırılmasını etkileyebilir. Sonuç olarak, bu bireylerde göz kapaklarındaki meibomian bezleri sıklıkla inflamasyona uğrayarak blefarit ile kornea bozukluklarına sebep olabilir (123).

2.7.10. Retinanın Yapısal Değişiklikleri

Parkinson hastalığında tanımlanan retinal değişiklikler, çeşitli görsel eksikliklere yol açar (124). Nöral protein alfa-sinükleinin sitotoksik agregatlarının oluşumu, Parkinson hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynar; bu agregatlar, Parkinson hastalığının temel tanı göstergesi olan Lewy cisimciklerinin ana bileşenidir. Parkinson hastalarının retinasında gözlemlenen alfa-sinüklein birikimi, bu molekülün nöronal hasara neden olabilecek bir toksine dönüşerek görsel işlev bozukluğuna yol açabileceği fikrini desteklemektedir (112). Aynı

zamanda beyinde biriken fosforile alfa-sinüklein, Parkinson hastalarına ait retinal otopsi örneklerinde de gösterilmiştir (125, 126). Hem işlevsiz fosforilasyon hem de alfa-sinükleinin hücre içi birikimi, Parkinson hastalığının etiyolojisinde önemli bileşenler ve göstergeler olarak kabul edilmektedir.

Parkinson hastalığı olan bireylerde, dış retina katmanlarındaki görsel yolakta belirgin bir biyoelektrik bozukluk (retina nöronları arasında yetersiz uyarı iletimi) görülür (127). Ayrıca, sinir lifi ve ganglion hücre katmanları ile iç ve dış pleksiform katmanlar, Parkinson hastalarının retinalarında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha incedir (128). Parkinson hastalığı ilerledikçe, iç retina katmanları inceler ve benzer şekilde ganglion hücre katmanında da değişiklikler meydana gelir (129). Retina kalınlığında bir azalma olmamasına rağmen, Parkinson hastalarında skotomlar tespit edilmiştir (128). Parkinson hastalarında düzleşmiş üst-alt eğim, daralmış nazal-temporal eğim açısı olmak üzere fovea yapısında farklılıklar görülmektedir (130). Parkinson hastalarında gözler arasında foveal retina kalınlığında uyumsuzluklar tespit edilmiştir (131). Ayrıca, Parkinson hastalarında optik dejenerasyonun da gözlemlendiği belirtilmektedir (127).

2.7.11. Parkinson Hastalığında Görsel Disfonksiyon Kanıtları

2.7.11.1. Görme Keskinliği

Görme keskinliği, gözün bir nesnenin en ince ayrıntılarını ayırt etme kapasitesidir. Parkinson hastalığı olan kişilerde bozulmuş görme keskinliği, tekrarlayan halüsinasyonların önde gelen nedenlerinden biri olabilir (132). Parkinson hastalığı olan hastalarda görsel kontrast keskinliğinin azalmasının olası nedenleri arasında, retinadaki amakrin hücrelerinin sayısının azalması ve alfa-sinüklein agregasyonu yer almaktadır. Lin ve arkadaşları, 2015 yılında, Parkinson hastalarında düşük kontrast keskinliğini değerlendirmek için yeni bir iPad programının kullanımını açıklamışlardır; bu program, Parkinson hastalığı ve diğer nörolojik rahatsızlıklar için tamamlayıcı bir tanı aracı olarak kullanılabilir (133).

2.7.11.2. Kontrast Duyarlılık

Görsel kontrast duyarlılığı, bir görüntüyü arka planından ayırt etme kapasitesidir. İki tür kontrast duyarlılığı vardır: statik görsel uyaranları ayırt etmek için uzaysal kontrast duyarlılığı;

hareket eden nesneleri izlemek için uzaysal-zamansal kontrast duyarlılığı (134). Parkinson hastaları, genellikle uzaysal-zamansal kontrast duyarlılığında gözlenen azalmış görsel kontrast duyarlılığı sergiler (135). Ancak, bazı yazarlar uzaysal kontrast duyarlılığında da önemli azalmalar bulmuştur (134). Bazı araştırmalar, tüm uzaysal frekans spektrumunda eksiklikler olduğunu gösterirken (135), diğer araştırmalar yalnızca orta ile yüksek frekans spektrumunda azalmış kontrast duyarlılığı rapor etmiştir (136). Kontrast duyarlılığındaki bozulma, hastalığın seyrine bağlı olarak değişiklik göstermektedir ve levodopa tedavisi ile kısmen düzeltilebilir (137, 138). Örneğin, belirgin 'on-off' varyasyonları olan Parkinson hastaları 'on' durumdayken değerlendirildiğinde, kontrast duyarlılıkları yaşıtlı sağlıklı bireylerle kıyaslandığında benzer seviyelerde olmaktadır (134).

Retinadaki dopamin eksikliği, renkli görme ve kontrast duyarlılığı ile ilgili sorunlarla bağlantılıdır. Bununla birlikte, Parkinson hastalığında renkli görme kaybının patogenezi kompleks bir yapıdadır (139). Bazı çalışmalar, Parkinson hastalığında kontrast duyarlılığındaki azalma ile hastalığın şiddeti ve bilişsel gerileme arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymakta ve bu bulguların prognostik veya tanısal açıdan önemli olabileceğini göstermektedir (137). Ayrıca, renkli görme bozukluğunun nörodejenerasyonun öncül bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (138). Levodopa tedavisiyle Parkinson hastalarında kontrast duyarlılığı ve renk görme yetisi artırılabilir. Bunun yanında, özel gözlükler ve yeterli ortam ışığı da yardımcı olabilir. Kontrast duyarlılığı azalmış hastalar, skotopik görüşte zorluk çekebilir ve bu nedenle gece araç kullanmaktan kaçınmaları önerilir (140, 141).

2.7.11.3. Renkli Görme

Tedavi edilmemiş Parkinson hastalarında renk görme bozuklukları sık olarak görülmektedir (142). Ancak, hastalığın seyri ile ilişkili motor bozukluklar, gerçek renk görme kısıtlılıklarını tam anlamıyla yansıtmayabilir (139). Örneğin, bazı araştırmacılar, Parkinson hastalarında görülen renk görme anormalliklerinin kısmen genel motor yavaşlamadan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (143). Alternatif değerlendirmeler, Parkinson hastalarında renk görme ve kontrast eksikliklerinin varlığını da ortaya koymuştur (144).

Parkinson tanısı konmamış ancak REM (hızlı göz hareketi) davranışı uyku bozukluğu (alfa-sinükleinopatilerin bir göstergesi) olan kişilerde renk görme zayıflığı olabilir (145). Ayrıca, REM davranışı uyku bozukluğu olan hastalarda renk görme eksiklikleri, hastalığın ilerlemesini gösteren önemli bir belirteç olabilir (146). Bir araştırmaya göre, REM davranışı

uyku bozukluğu ve renk görme eksiklikleri olan Parkinson hastaları, hastalığın daha hızlı ilerlemesiyle karşılaşabilir (147).

LRRK2 gen mutasyonu taşıyan bireylerde de Parkinson hastalığında renk ayırt etme bozuklukları araştırılmıştır (148). İlginç bir şekilde, bu hastalar idiyopatik Parkinson hastalarına göre daha belirgin renk bozukluğu göstermiştir (149). Renk görme anormallikleri ile hastalık süresi arasında belirgin bir ilişki vardır ve levodopa tedavisi, bazı Parkinson hastalarında renk görme yetisini iyileştirebilir (146, 147). Bu bulgular nedeniyle, bazı araştırmacılar renk görme sorunlarının Parkinson hastalığının erken bir belirtisi olabileceğini öne sürmüşlerdir (145).

2.7.11.4. RNFL ve OKT Değişiklikleri

Optik koherens tomografi, Parkinson hastalığında retinal fonksiyon bozukluklarının doğrudan yapısal kanıtlarını noninvaziv bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır (145, 146). Bu yöntemin sonraki uygulamaları, iç retina sinir lifi tabakasında bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (150). Retinadaki incelmeye, motor semptomların olduğu tarafın karşısında ve etkilenen substantia nigra ile aynı tarafta daha belirgin olarak görünmektedir (151). Bununla birlikte, bazı araştırmalar Parkinson hastalarında RNFL’de incelmenin olmadığını, dış nükleer ve fotoreseptör katmanlarının sağlıklı bireylere göre daha ince olduğunu göstermiştir (152, 153). Sektörel dağılımdaki farklılıklara bakıldığında, PH’li bireylerin büyük ölçüde iç retinada incelmeye yaşadığı açıktır. Cihaz özellikleri, segmentasyon yöntemleri ve güvenilirliğin yanı sıra hastalık evresinin detaylı bir incelemesi, bazı çalışmaların neden pRNFL kalınlığında önemli değişiklikler göstermediğini açıklayabilir (153, 154). Makula kalınlığındaki değişiklikler, gangliyon hücre gövdesi, dendritik alan ve sinaptik bağlantılar gibi hücre yıkımının ana bölgelerindeki görünür RNFL değişikliklerinden önce ortaya çıkabilir. İlginç bir şekilde, bazı araştırmalar, anatomik incelmeye olmadan fonksiyonel parametrelerde değişiklikler olduğunu göstermekte ve bu fonksiyonel değişikliklerin pRNFL kalınlığı azalmasının tespit edilmesinden önce meydana gelebileceğini düşündürmektedir (128).

Hastalığın şiddeti ve süresi, iç retinada gangliyon hücre tabakasındaki azalma ile ilişkilidir (155, 156). Parkinson hastalığında iç ve dış pleksiform katmanlarda olduğu gibi makulanın da kalınlık ve yoğunluğunda azalma görülmektedir (155, 156). Parkinson hastalarındaki makular kayıp miktarı, Hoehn & Yahr skalası ve Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Sistemi’ne (UPDRS III) göre belirlenen hastalığın ilerlemesi ve klinik şiddeti

ile ilişkili olabilir (155). Sonuç olarak, OKT kullanılarak yapılan makula değerlendirmeleri Parkinson hastalığının gidişatına yönelik bir belirteç olarak kullanılabilir (156).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında Yozgat Bozok Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 29.04.2024 tarih ve E-86495228-2024-04-10 sayılı karar ile onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak hareket edilmiştir. Çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı ile birlikte yürütülmüştür. Çalışmaya alınan bütün sağlıklı gönüllülere ve hastalara, çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Çalışmaya Nisan 2024 - Eylül 2024 tarihleri arasında Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 45 yaş üstü 30 kadın, 32 erkek toplam 62 sağlıklı birey ile nöroloji polikliniği tarafından göz hastalıklarına konsülte edilen 45 yaş üstü 32 kadın, 30 erkek toplam 62 Parkinson tanılı hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan 18 kişi yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, dejeneratif miyopi, hasta uyumsuzluğu ve ileri derecede katarakt nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.

3.1. Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan olgular 2 grupta incelendi;

Parkinson grubu; Yozgat Bozok Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde PH tanısı ile takip edilen, bilinen oftalmolojik patolojisi bulunmayan hastalar arasından oluşturuldu.

Kontrol grubu; Yozgat Bozok Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, her iki gözde oftalmolojik patolojisi bulunmayan sağlıklı gönüllüler arasından oluşturuldu.

Nöroloji polikliniğinde hastaların öyküleri alınarak, nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Parkinson hastalarının tanısında Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterleri kullanılmıştır. Parkinson hastalarının evrelendirilmesi Hoehn-Yahr Evreleme ölçeği (H&Y) ile yapılmıştır. Çalışma kriterlerini karşılayan Hoehn-Yahr ölçeğine göre hafif-erken (evre 1, 2), orta (evre 3) ve ağır-ileri (evre 4) hastalık şiddetine sahip bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bilişsel durumu ise Mini Mental Durum Testi (MMSE) ile değerlendirilmiştir.

Demografik bilgileri ve öyküleri alınıp nörolojik muayeneleri tamamlandıktan sonra hastalar göz kliniğine yönlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların; ayrıntılı

anamnezi alınarak yaşı, sistemik hastalıkları sorgulandı. Rutin pnömotometre ile göz içi basınç ölçümü, otorefraktometre ile refraksiyon ölçümü, Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), ön ve arka segment muayenesi dahil olmak üzere kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı.

Tüm OKTA (AngioVue RTVue XR Avanti; Optovue, Kalifornia, USA) çekimleri aynı tecrübeli teknisyen tarafından aynı saatler arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya en az 7/10 ve üzerindeki tarama kalitesine (scan quality) sahip olan hastalar dâhil edildi. Segmentasyon hatası olmayan SSI (signal strength index) > 50 olan ölçümler alındı. Tüm muayeneler aynı hekim tarafından, poliklinik şartlarında yapıldı. Olguların oftalmolojik görüntüleme ve muayeneleri tek vizitte yapıldı.

3.2. Çalışmanın Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmanın dahil edilme kriterleri

- United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank klinik tanı kriterlerine göre PH tanısına sahip olmak,
- Hastaların eğitim durumlarına göre yapılan MMSE skorlarının 24'ün üzerinde olması,
- Düzeltilmiş görme keskinliğinin 6/10 veya üzerinde olması,
- Parkinson hastalığı dışında başka nörolojik bir hastalığı bulunmamak,
- Göz tansiyonu olmaması,
- Refraksiyon kusuru dışında bilinen bir göz rahatsızlığına sahip olmamak,
- Geçirilmiş göz içi cerrahisi veya travma öyküsü bulunmayan,
- Retina görüntülenmesini engelleyen patolojilerin (korneal nefelyon yoğun katarakt) bulunmaması,
- OKT çekimine uyumlu olmak olarak belirlendi.
- Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır.

Çalışmanın Hariç Tutulma Kriterleri

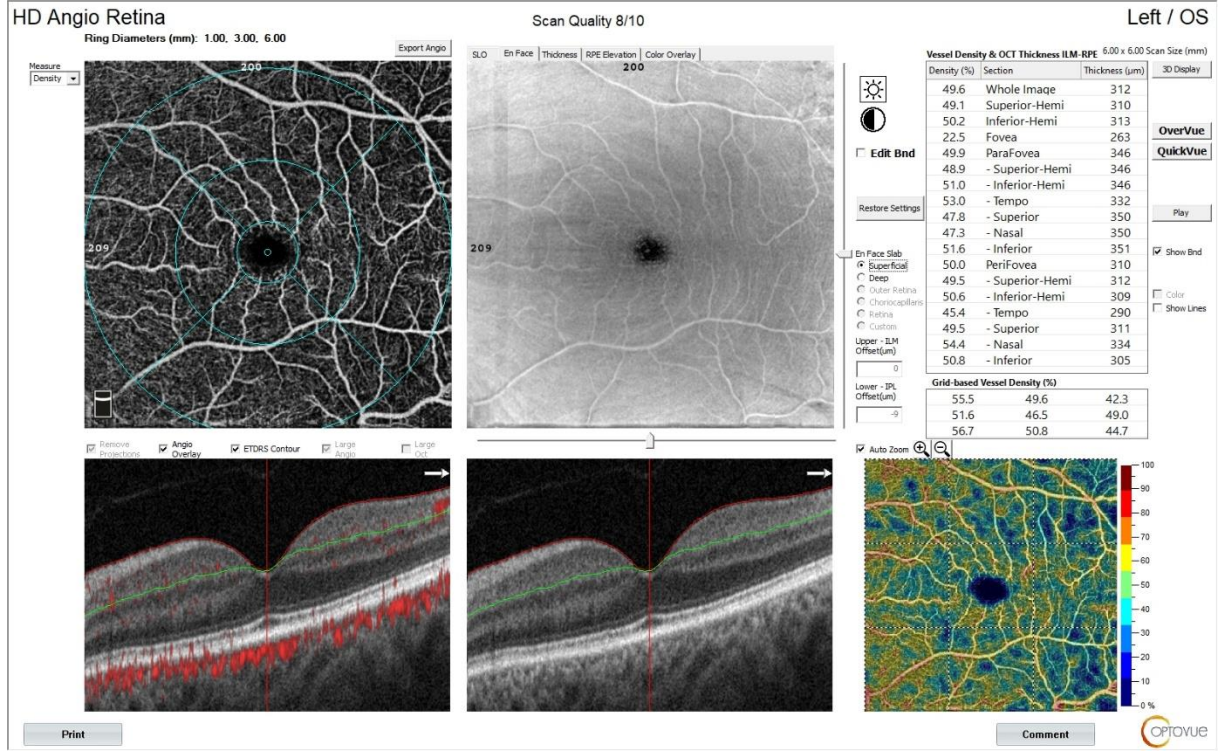
- Toksik madde maruziyeti ve serebrovasküler hastalık gibi olası sekonder parkinsonizm nedenlerinin olması,
- Ölçümleri etkileyebilecek seviyede PH haricinde sistemik hastalığın olması,

- Hastanın demansının olması,
- Hastaların eğitim durumlarına göre yapılan MMSE skorunun 24 ve altında olması,
- Optik Koherens Tomografi ile yeterli kalitede görüntü elde edilememesi,
- Yüksek refraktif kusurların (sferik $\geq \pm 6$ D, silindirik ≥ 3 D) olması,
- Optik disk veya optik sinir hastalığının olması,
- Herhangi bir retina hastalığının olması olarak belirlendi.

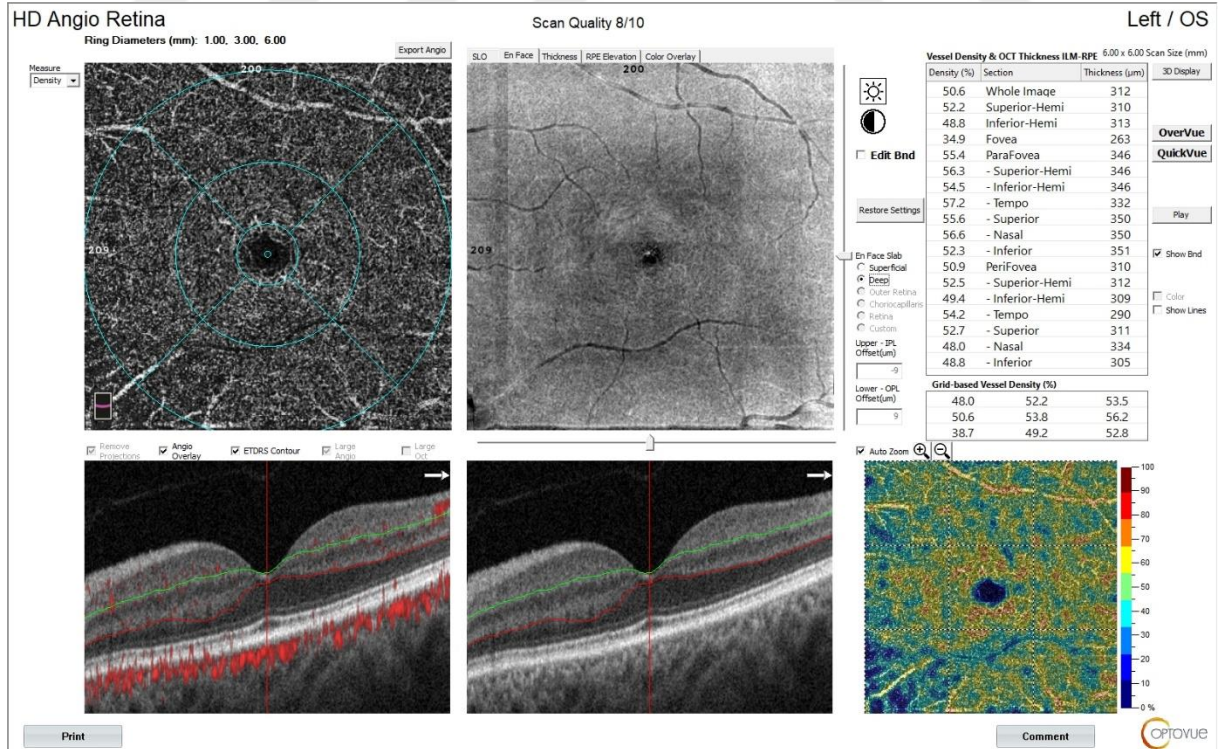
3.3. Görüntü Analizi

OKTA çekimleri Optovue SD-OCT cihazı (RTVue-XR Avanti Optovue, Inc, Fremont, CA) ile çekildi. 840 nm (nanometre) dalga boyundaki ışığı kullanmakta olan bu cihaz saniyede 70000 A-tarama yapabilme kapasitesine sahiptir. Cihazla görüntüleme yapılırken oluşan artefaktları minimum seviyeye indirmek ve sinyal gücünde artış sağlamak için “Motion Correction” ve “Split spectrum amplitude decorrelation” adlı modüllerden faydandırıldı.

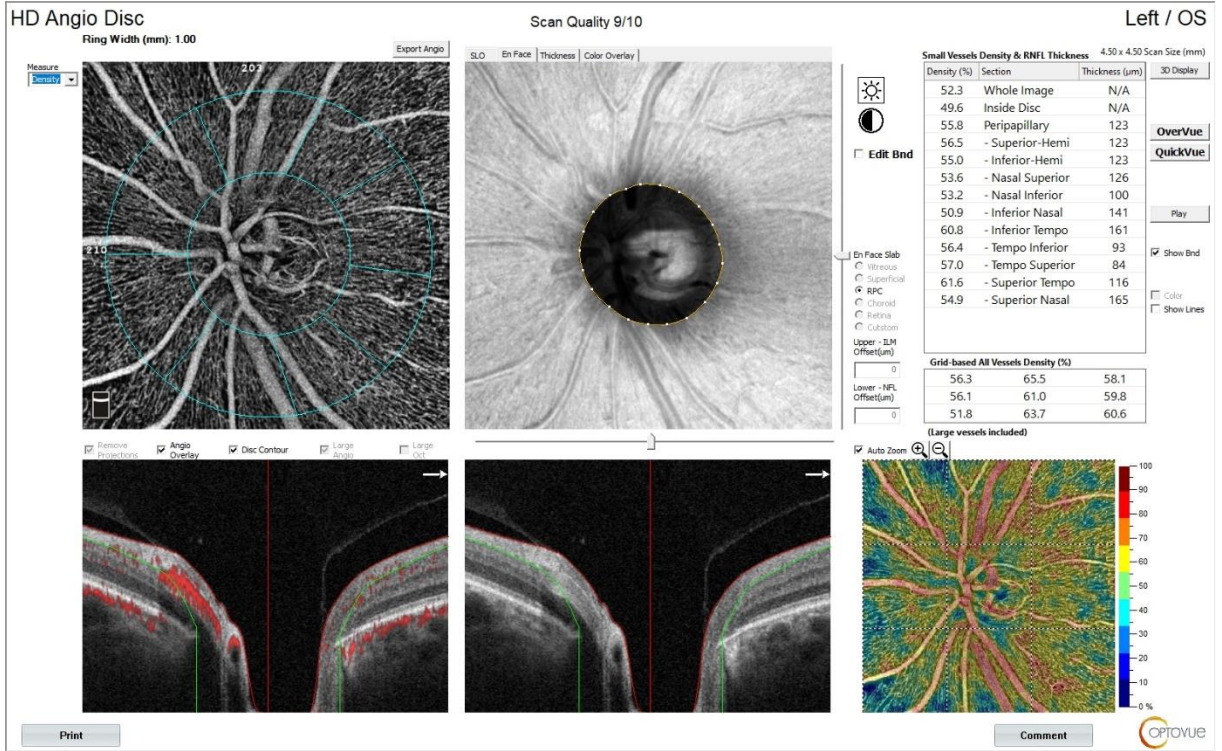
OKTA çekimlerinde santral fovea olacak şekilde 6x6 mm’lik görüntüler alındı. OKTA görüntülemesinde olguların yüzeyel ve derin retinal kapiller pleksus ve peripapiller kapiller pleksus ile foveal avasküler alanları değerlendirildi. Tüm alan, süperior yarı, inferior yarı, parafoveal alan, parafoveal alanın süperior, inferior, temporal ve nazal bölgeleri, perifoveal alan, perifoveal alanın süperior, inferior, temporal ve nazal bölgeleri vasküler dansite parametreleri açısından ayrı ayrı değerlendirildi ve kaydedildi. Peripapiller alan ve peripapiller alana ait tüm kadrantlar vasküler dansite parametreleri açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Foveal avasküler alan ölçümü μm^2 şeklinde ölçüldü.



Şekil 4. Yüzeyel (superficial) kapiller pleksus (YKP) vasküler dansite ölçümü



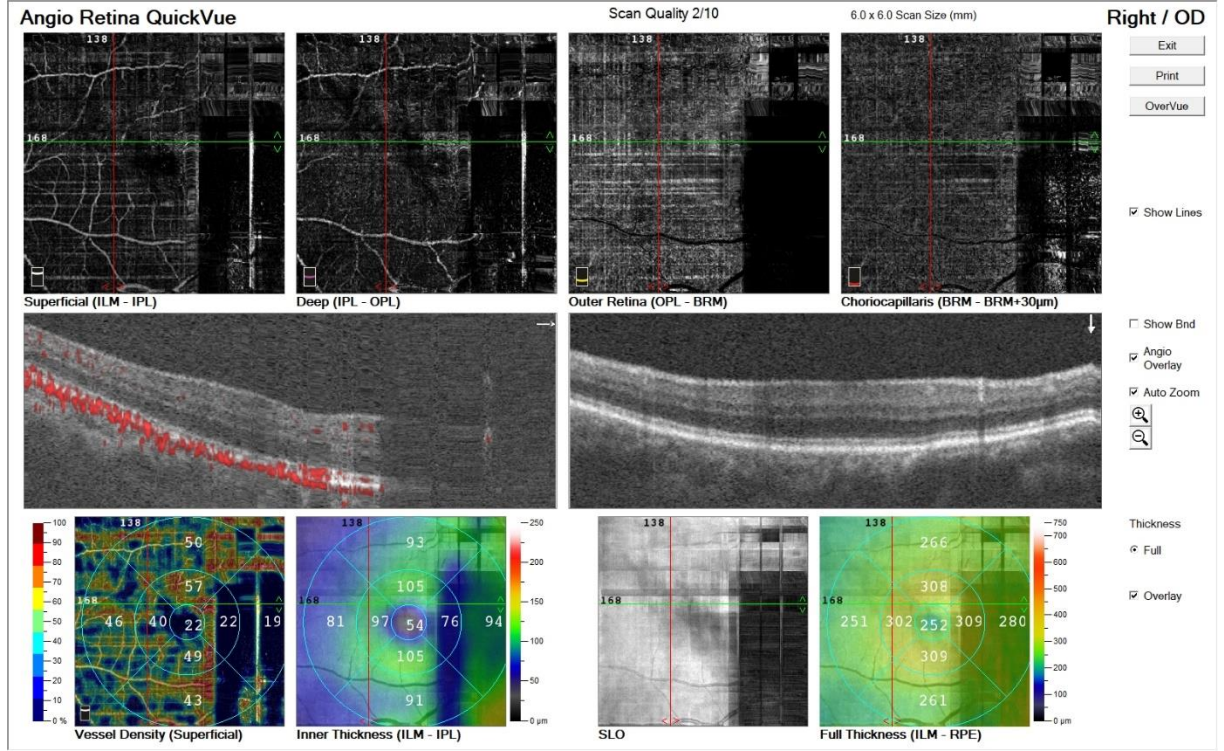
Şekil 5. OKTA'da derin (deep) kapiller pleksus (DKP) vasküler dansite ölçümü



Şekil 6. OKTA'da peripapiller kapiller pleksus (PKP) vasküler dansite ölçümü



Şekil 7. OKTA'da FAZ ve Perimetri ölçümü



Şekil 8. Çalışma dışı bırakılan bir hastaya ait OKTA görüntüsü

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri Windows için IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programı ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Sayısal değişkenlerin tanımlayıcı analizlerinde ortalama $\pm$ standart sapma ($X \pm SS$) değeri, kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistiğinde ise sayı (n) kullanılmıştır. Normallik dağılımı Shapiro Wilk testi ile analiz edildi. Bu testin sonucuna göre normal dağılıma uyan verilerde grup karşılaştırmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde grup karşılaştırmasında Mann-Whitney testi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Parkinson'da ise hastalık şiddeti ile korelasyon hesaplanırken Pearson korelasyon testi kullanıldı. Ayrıca araştırmada yer alan bir takım tanıtıcı özellikleri ise Tanımlayıcı İstatistik Testler yardımı ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya tarihleri 2024 Nisan-Eylül arasında Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde Parkinson hastalığı tanısıyla takip edilen 62 hasta (62 göz) dahil edildi. Hastaların yaşları 45 ile 77 yıl arasında değişmekte olup ortalama $67,20 \pm 7,59$ yıl idi. Yaşa göre eşleştirilmiş 62 sağlıklı birey (62 göz) kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunda yaş 45 ile 80 yıl arasında değişmekte olup ortalama $65,19 \pm 6,75$ yıl idi. Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (t-testi, $p=0,121$). Hasta grubunda 30 erkek (% 48) ve 32 kadın (% 52) hasta bulunurken, kontrol grubunda 32 erkek (% 52) ve 30 kadın (% 48) bulunmakta idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (ki-kare testi, $p=0,719$). Grupların demografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hoehn ve Yahr sınıflandırmasına göre 17 (%27,4) hastada Evre 1, 15 (%24,1) hastada Evre 2, 16 (%25,8) hastada Evre 3, 14 (%22,5) hastada Evre 4 hastalık mevcuttu. Hastalık süresi 1 ile 40 yıl arasında değişmekte olup ortalama 7.40 ± 7 yıl idi. Tüm hastalar başlangıç muayenelerinde anti-Parkinson ilaç (L-DOPA, Selegilin, Rasagilin, Pramipexol, Ropinirol) kullanmaktaydı.

Tablo 3. Parkinson hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Değişkenler	PH(n=62 göz) Ortalama $\pm$ SS	Kontrol(n=62 göz) Ortalama $\pm$ SS	p değeri
Yaş (yıl)	67,20 $\pm$ 7,59	65,19 $\pm$ 6,75	0.121 (t-testi)
Cinsiyet (K/E)	32/30	30/32	0,719 (ki-kare testi)
Hastalık süresi (yıl)	7.40 $\pm$ 7	-	-

(SS: Standart sapma, PH: Parkinson hasta grubu, Kontrol: Sağlıklı kontrol grubu)

6x6 mm görüntülemelerde ortalama retina alanlarına ait OKTA değerlendirmesine ilişkin değişkenler Tablo 4'te verilmiştir. Kadranlara göre yüzeyel damar dansitelerinin kadranlarına ilişkin farklar analiz edildiğinde tüm alanda, tüm parafoveal alan ve perifoveal alanın süperior ve nazal kadranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ($p<0,005$); perifoveal

alanın temporal ve inferior kadrantlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 4. Bireylerin OKTA analizi ile değerlendirilen yüzeyel damar dansiteleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi)

Damar Dansitesi (%)	PH (n=62 göz) Ortalama±SS	Kontrol (n=62 göz) Ortalama±SS	p değeri
Tüm alan	46,37±4,88	48,19±4,57	0,035*
Inferior yarı	46,62±4,97	48,45±4,79	0,032*
Superior yarı	46,08±4,96	47,93±4,54	0,039*
Fovea	18,31±8,00	22,73±6,90	0,001*
Parafovea	46,56±5,71	50,57±5,20	p<0,001**
Parafovea Temporal	46,89±5,85	49,60±5,46	0,009*
Parafovea Superior	47,59±6,23	51,54±5,63	p<0,001**
Parafovea Nazal	45,85±6,54	49,61±6,16	0,001*
Parafovea Inferior	46,46±7,67	51,54±5,89	p<0,001**
Perifovea	47,10±4,74	49±4,52	0,024*
Perifovea Temporal	43,32±5,40	44,96±5,08	0,084
Perifovea Superior	46,67±5,59	48,67±4,73	0,034*
Perifovea Nazal	51,20±5,07	53,19±4,67	0,025*
Perifovea Inferior	47,82±5,35	49,25±5,03	0,128

(SS: Standart sapma, PH: Parkinson hasta grubu, Kontrol: Sağlıklı kontrol grubu)

İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p<0,001$, * $p<0,05$.

Foveal Avasküler Zon (FAZ) ve perimetri ölçümlerine ait istatistiksel analiz Tablo 5’te sunulmuştur. FAZ ve perimetri ölçümlerinde hasta grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0,005$).

Tablo 5. FAZ ve perimetri ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

	PH (n=62 göz) Ortalama±SS	Kontrol (n=62 göz) Ortalama±SS	p değeri
FAZ (µm)	0,29±0,12	0,23±0,08	,026*
Perimetri (mm)	2,15±0,62	1,86±0,384	,007*

(SS: Standart sapma, PH: Parkinson hasta grubu, Kontrol: Sağlıklı kontrol grubu)

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p<0,001$, * $p<0,05$.

Grupların derin damar dansite ölçümleri Tablo 6’da gösterilmiştir. Kadranlara göre derin damar dansitelerinin farkları analiz edildiğinde, gruplar arasında tüm alan, tüm perifoveal alan ve kadranları ile tüm parafoveal alan ve kadranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0,005$).

Tablo 6. Bireylerin OKTA analizi ile değ erlendirilen derin damar dansiteleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değ erleri analizi)

Damar Dansitesi (%)	PH (n=62 g�z) Ortalama�SS	Kontrol (n=62 g�z) Ortalama�SS	p değ�eri
T�m alan	44,94�5,96	48,99�6,50	p<0,001**
Inferior yarı	45,43�6,07	49,30�6,70	p<0,001**
Superior yarı	44,42�6,31	48,64�6,65	0,001*
Fovea	33,14�10,13	38,09�6,85	0,002*
Parafovea	50,15�5,20	53,60�5,50	p<0,001**
Parafovea Temporal	51,93�5,06	54,16�4,90	0,014*
Parafovea Superior	50,73�5,31	53,20�6,53	0,023*
Parafovea Nazal	51,94�5,50	54,51�6,48	0,019*
Parafovea Inferior	48,40�7,59	52,54�6,51	0,001*
Perifovea	45,45�6,55	50,38�7,02	p<0,001**
Perifovea Temporal	48,53�6,34	53,04�6,28	p<0,001**
Perifovea Superior	43,99�7,52	49,31�7,46	p<0,001**
Perifovea Nazal	44,11�7,09	48,94�7,99	0,001*
Perifovea Inferior	45,00�7,76	50,33�7,86	p<0,001**

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

(SS: Standart sapma, PH: Parkinson hasta grubu, Kontrol: Sağlıklı kontrol grubu)

Grupların peripapiller kapiller damar dansitesi  l  mleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Kadranlara göre peripapiller kapiller damar dansitelerinin farkları analiz edildiğinde, gruplar arasında tüm alan, disk içi, peripapiller alan ve peripapiller alana ait kadranlardan superior yarı, inferior yarı, temporal inferior, temporal superior, ve süperior temporal alanlarda PH’li bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenirken;

peripapiller alana ait nasal superior, nasal inferior, inferior nasal, inferior temporal ve süperior nasal kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 7. Bireylerin OKTA analizi ile değerlendirilen peripapiller kapiller damar dansiteleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi)

Damar Dansitesi (%)	PH(n=62 göz) Ortalama±SS	Kontrol (n=62 göz) Ortalama±SS	p değeri
Tüm alan	49,33±2,26	50,67±2,51	0,002*
İç disk	45,91±6,17	50,40±4,55	p<0,001**
Peripapiller	52,07±2,82	53,11±2,69	0,038*
Süperior yarı	52,14±3,28	53,69±3,04	0,008*
İnferior yarı	51,80±2,65	52,81±2,99	0,048*
Nasal superior	49,47±4,53	50,67±3,62	0,108
Nasal inferior	48,04±6,06	49,21±4,55	0,227
İnferior nasal	50,57±6,30	51,53±5,15	0,356
İnferior temporal	57,52±4,02	58,37±3,84	0,231
Temporal inferior	50,51±4,80	53,70±3,59	p<0,001**
Temporal süperior	54,50±5,20	57,09±3,77	0,002*
Süperior temporal	54,48±4,04	56,90±4,54	0,002*
Süperior nasal	50,46±5,71	51,44±4,98	0,313

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

(SS: Standart sapma, PH: Parkinson hasta grubu, Kontrol: Sağlıklı kontrol grubu)

Hasta gruptaki Hoehn ve Yahr sınıflandırmasına göre çalışmaya dahil edilmiş evre 1, 2, 3 ve 4 parkinson hastalarının yüzeyel damar dansiteleri tablo 8’de gösterilmiştir. Grupların ortalama H&Y evresi 2,57±1,00 (evre 1-4) dir. Kadranlara göre yüzeyel damar dansitelerinin kadranlarına ilişkin farklar analiz edildiğinde, gruplar arasında parafoveal superior kadranda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken ($p<0,005$); diğer kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 8. Parkinson hastalarında kadranslara göre yüzeyel damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1 Ortalama±SS (n=17)	Grup 2 Ortalama±SS (n=15)	Grup 3 Ortalama±SS (n=16)	Grup 4 Ortalama±S (n=14)	p değeri
Tüm alan	46,56±3,61	46,13±5,73	46,28±4,93	46,5±5,68	0,994
Inferior yarı	47,07±3,77	46,30±6,10	46,59±4,92	46,47±5,48	0,977
Superior yarı	46,02±3,78	45,88±5,49	45,99±5,05	46,45±5,99	0,991
Fovea	20,84±6,86	17,70±9,17	17,98±6,70	16,29±9,33	0,449
Parafovea	48,80±4,39	46,33±7,23	46,08±5,68	44,64±4,98	0,229
Parafovea Temporal	48,57±5,20	46,31±6,88	47,04±6,10	45,29±5,14	0,466
Parafovea Superior	50,18±3,93	48,57±5,86	47,08±6,53	43,96±7,24	0,038*
Parafovea Nazal	48,31±4,73	46,22±5,76	43,50±6,91	45,15±8,19	0,199
Parafovea Inferior	48,42±6,88	46,61±9,53	46,23±7,05	44,17±7,20	0,509
Perifovea	47,15±3,78	47,48±5,96	47,22±5,06	46,51±4,42	0,958
Perifovea Temporal	43,07±3,64	44,19±5,18	43,31±5,55	42,69±7,39	0,898
Perifovea Superior	46,30±4,95	47,32±6,44	45,96±5,58	47,22±5,85	0,887
Perifovea Nazal	51,62±4,08	51,17±6,01	50,84±4,61	51,12±6,05	0,978
Perifovea Inferior	47,67±3,71	47,38±7,03	47,80±5,14	48,52±5,73	0,952

İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: H&Y' e göre Evre 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 3: H&Y' e göre Evre 3 (orta) Parkinson hasta grubu, Grup 4: H&Y' e göre Evre 4 (ağır) Parkinson hasta grubu)

Hasta gruptaki Hoehn ve Yahr sınıflandırmasına göre çalışmaya dahil edilmiş evre 1, 2, 3 ve 4 parkinson hastalarının derin damar dansiteleri tablo 9'da gösterilmiştir. Kadranslara göre derin damar dansitelerine ilişkin farklar analiz edildiğinde, gruplar arasında hiçbir kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,005). Foveal Avasküler Zon (FAZ) ve perimetri ölçümlerine ait istatistiksel analiz Tablo 10'da gösterilmiştir. Foveal avasküler zon ve

perimetri ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 9. Parkinson hastalarında kadranlara göre derin damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1 Ortalama±SS (n=17)	Grup 2 Ortalama±SS (n=15)	Grup 3 Ortalama±SS (n=16)	Grup 4 Ortalama±S (n=14)	p değeri
Tüm alan	47,21±5,64	44,59±7,97	44,13±4,03	43,46±5,52	0,304
Inferior yarı	48,30±5,84	45,45±7,61	43,95±4,05	43,62±5,72	0,111
Superior yarı	46,17±5,90	43,62±8,87	44,36±4,36	43,24±5,57	0,487
Fovea	35,86±8,50	32,58±12,52	31,71±8,78	32,08±11,03	0,639
Parafovea	52,48±4,01	49,70±6,74	50,00±3,34	47,99±5,75	0,137
Parafovea Temporal	53,68±3,82	52,72±4,96	51,06±4,66	49,95±6,38	0,170
Parafovea Superior	52,46±4,66	51,58±5,73	50,36±4,91	48,15±5,52	0,133
Parafovea Nazal	53,42±3,41	53,33±5,88	51,51±5,01	49,16±6,93	0,223
Parafovea Inferior	50,40±7,42	48,50±7,34	48,33±5,30	45,92±10,02	0,454
Perifovea	48,05±6,14	44,91±8,31	44,95±4,92	43,47±6,23	0,249
Perifovea Temporal	50,,70±5,21	48,12±7,78	47,49±5,21	47,53±7,08	0,429
Perifovea Superior	46,02±6,65	43,20±9,61	44,40±6,32	41,90±7,37	0,479
Perifovea Nazal	46,67±7,27	44,58±7,77	43,79±5,49	40,85±7,13	0,152
Perifovea Inferior	48,84±7,33	43,67±9,30	43,41±5,25	43,57±8,06	0,123

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p<0,001$, * $p<0,05$.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: H&Y' e göre Evre 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 3: H&Y' e göre Evre 3 (orta) Parkinson hasta grubu, Grup 4: H&Y' e göre Evre 4 (ağır) Parkinson hasta grubu)

Tablo 10. Parkinson hastalarında FAZ ve perimetri ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1 Ortalama±SS (n=17)	Grup 2 Ortalama±SS (n=15)	Grup 3 Ortalama±SS (n=16)	Grup 4 Ortalama±S (n=14)	p değeri
FAZ (µm)	0,25±0,10	0,29±0,13	0,29±0,11	0,32±0,16	0,455
Perimetri (mm)	1,91±0,43	2,32±0,84	2,09±0,50	2,32±0,63	0,318

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p<0,001$, * $p<0,05$.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: H&Y' e göre Evre 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 3: H&Y' e göre Evre 3 (orta) Parkinson hasta grubu, Grup 4: H&Y' e göre Evre 4 (ağır) Parkinson hasta grubu)

Hasta gruptaki Hoehn ve Yahr sınıflandırmasına göre çalışmaya dahil edilmiş evre 1, 2, 3 ve 4 parkinson hastalarının peripapiller kapiller damar dansitesi ölçümleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Kadranlara göre peripapiller kapiller damar dansitelerinin farkları analiz edildiğinde, gruplar arasında hiçbir kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 11. Parkinson hastalarında kadranslara göre peripapiller kapiller damar dansitesi ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1 Ortalama±SS (n=17)	Grup 2 Ortalama±SS (n=15)	Grup 3 Ortalama±SS (n=16)	Grup 4 Ortalama±SS (n=14)	p değeri
Tüm alan	49,00±2,50	50,03±2,44	49,26±2,10	49,07±1,96	0,586
İç disk	45,77±4,70	46,25±7,84	46,37±4,76	45,18±7,64	0,955
Peripapiller	51,82±3,25	52,91±2,67	52,09±2,45	51,43±2,92	0,550
Süperior yarı	52,56±3,39	52,48±3,39	52,49±2,34	50,87±3,93	0,451
İnferior yarı	51,54±2,95	51,94±2,61	51,72±2,93	52,05±2,22	0,955
Nasal superior	50,24±3,30	49,99±5,55	48,09±4,36	49,57±4,93	0,546
Nasal inferior	47,06±5,92	47,48±8,25	48,05±4,81	49,83±4,92	0,627
İnferior nasal	47,81±7,18	51,97±7,73	51,33±5,11	51,57±3,82	0,206
İnferior temporal	57,89±4,04	57,26±3,97	57,30±4,53	57,60±3,83	0,970
Temporal inferior	51,44±3,92	51,09±4,63	49,09±5,98	50,37±4,59	0,530
Temporal süperior	54,96±5,54	54,82±5,05	53,95±6,09	54,23±4,25	0,942
Süperior temporal	55,15±4,18	55,52±3,18	54,27±4,56	52,78±3,88	0,268
Süperior nasal	50,99±5,53	48,91±6,70	51,25±5,58	50,60±5,22	0,679

İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: H&Y' e göre Evre 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 3: H&Y' e göre Evre 3 (orta) Parkinson hasta grubu, Grup 4: H&Y' e göre Evre 4 (ağır) Parkinson hasta grubu)

Hasta gruptaki Hoehn ve Yahr sınıflandırmasına göre çalışmaya dahil edilmiş evre 1,2 hafif düzey, evre 3 orta düzey ve evre 4 ciddi düzeyde Parkinson hastalığına sahip hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Evre 1 ve 2'deki hastalar grup 1 (Hafif), evre 3 ve 4'teki hastalar ise grup 2 (Orta-Ağır) grup olarak kendi içinde gruplandırılmıştır. Hafif ve orta-ağır gruba ait hastaların yaş, parkinson hastalık süresi ve ilaç kullanım süresine ait veriler Tablo 12'de

gösterilmiştir. Yaş, Parkinson hastalık süresi, ilaç kullanım süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 12. Parkinson hastalarında hastalık şiddetine göre grupların demografik özellikleri

	Grup 1 (Hafif) Ortalama±SS (n=32)	Grup 2(Orta- Ağır) Ortalama±SS (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	65,43±9,08	69,10±5,09	0,057
Parkinson süresi (yıl)	6,43±5,16	8,43±8,52	0,266
İlaç kullanım süresi (yıl)	5,53±4,73	7,43±6,99	0,212

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1, 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: H&Y' e göre Evre 3 (orta) ve Evre 4 (ağır) Parkinson hasta grubu)

Hafif ve orta-ağır gruba ait parkinson hastalarının yüzeyel damar dansiteleri tablo 13'te gösterilmiştir. Kadranlara göre yüzeyel damar dansitelerinin kadrانlarına ilişkin farklar analiz edildiğinde, gruplar arasında parafoveal superior kadranda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken ($p<0,005$); diğer kadrانlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 13. Parkinson hastalarında hastalık şiddetine göre yüzeyel damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1 (Hafif) Ortalama±SS (n=32)	Grup 2(Orta- Ağır) Ortalama±SS (n=30)	p değeri
Tüm alan	46,36±4,65	46,39±5,20	0,978
Inferior yarı	46,71±4,93	46,53±5,10	0,891
Superior yarı	45,95±4,58	46,21±5,42	0,845
Fovea	19,37±8,05	17,19±7,94	0,288
Parafovea	47,64±5,92	45,41±5,32	0,125
Parafovea Temporal	47,51±6,05	46,22±5,64	0,392
Parafovea Superior	49,43±4,92	45,63±6,94	0,015*
Parafovea Nazal	47,33±5,26	44,27±7,45	0,066
Parafovea Inferior	47,57±8,14	45,27±7,07	0,242
Perifovea	47,30±4,84	46,89±4,71	0,732
Perifovea Temporal	43,60±4,39	43,02±6,36	0,680
Perifovea Superior	46,78±5,63	46,55±5,64	0,876
Perifovea Nazal	51,41±4,99	50,97±5,24	0,737
Perifovea Inferior	47,53±5,43	48,14±5,34	0,662

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1, 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: H&Y' e göre Evre 3 (orta) ve Evre 4 (ağır) Parkinson hasta grubu)

Hafif ve orta-ağır gruba ait Parkinson hastalarının derin damar dansiteleri tablo 14'te gösterilmiştir. Kadranlara göre derin damar dansitelerinin kadrانlarına ilişkin farklar analiz edildiğinde, gruplar arasında inferior yarı, parafoveal alanın temporal, superior ve nazal kadrانlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken (p<0,005); diğer kadrانlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,005).

Tablo 14. Parkinson hastalarında hastalık şiddetine göre derin damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1 (Hafif) Ortalama±SS (n=32)	Grup 2(Orta- Ağır) Ortalama±SS (n=30)	p değeri
Tüm alan	45,98±6,84	43,82±4,71	0,155
Inferior yarı	46,96±6,77	43,80±4,82	0,040*
Superior yarı	44,97±7,43	43,84±4,90	0,484
Fovea	34,32±10,53	31,89±9,71	0,348
Parafovea	51,18±5,55	49,06±4,65	0,111
Parafovea Temporal	53,23±4,34	50,54±5,46	0,035*
Parafovea Superior	52,05±5,12	49,32±5,23	0,043*
Parafovea Nazal	53,37±4,65	50,41±5,99	0,033*
Parafovea Inferior	49,51±7,33	47,21±7,82	0,236
Perifovea	46,58±7,29	44,26±5,52	0,166
Perifovea Temporal	49,49±6,56	47,51±6,04	0,222
Perifovea Superior	44,70±8,16	43,24±6,82	0,448
Perifovea Nazal	45,69±7,46	42,42±6,37	0,069
Perifovea Inferior	46,41±8,58	43,49±6,59	0,139

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p<0,001$, * $p<0,05$.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1, 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: H&Y' e göre Evre 3 (orta) ve Evre 4 (ağır) Parkinson hasta grubu)

Hafif ve orta-ağır gruba ait Parkinson hastalarının peripapiller kapiller damar dansitesi ölçümleri tablo 15'te gösterilmiştir. Kadranlara göre peripapiller kapiller damar dansitelerinin farkları analiz edildiğinde, gruplar arasında hiçbir kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 15. Parkinson hastalarında hastalık şiddetine göre peripapiller kapiller damar dansitesi ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1 (Hafif) Ortalama±SS (n=32)	Grup 2(Orta- Ağır) Ortalama±SS (n=30)	p değeri
Tüm alan	49,49±2,49	49,17±2,01	0,592
İç disk	46,00±6,26	45,82±6,18	0,910
Peripapiller	52,33±2,99	51,78±2,65	0,451
Süperior yarı	52,52±3,33	51,73±3,23	0,351
İnferior yarı	51,73±2,76	51,87±2,58	0,831
Nasal superior	50,12±4,42	48,78±4,61	0,248
Nasal inferior	47,26±6,99	48,88±4,86	0,296
İnferior nasal	49,76±7,62	51,44±4,48	0,298
İnferior temporal	57,59±3,96	57,44±4,15	0,884
Temporal inferior	51,27±4,20	49,69±5,32	0,196
Temporal süperior	54,90±5,23	54,08±5,22	0,543
Süperior temporal	55,32±3,69	53,58±4,25	0,089
Süperior nasal	50,01±6,10	50,94±5,33	0,526

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1, 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: H&Y' e göre Evre 3 (orta) ve Evre 4 (ağır) Parkinson hasta grubu)

Hafif grup Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna ait yüzeyel damar dansitesi ölçümleri tablo 16'da gösterilmiştir. Kadranlara göre süperior yarı, fovea, parafovea ve parafoveal alanın inferior kadranında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken (p<0,005); diğer kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,005).

Tablo 16. Yüzeyel damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1(Hafif) Ortalama±SS (n=32)	Grup 2(Sağlıklı Kontrol Grubu) Ortalama±SS (n=62)	p değeri
Tüm alan	46,36±4,65	48,19±4,57	0,071
Inferior yarı	46,71±4,93	48,45±4,79	0,102
Superior yarı	45,95±4,58	47,93±4,54	0,050*
Fovea	19,37±8,05	22,73±6,90	0,037*
Parafovea	47,64±5,92	50,57±5,20	0,016*
Parafovea Temporal	47,51±6,05	49,60±5,46	0,094
Parafovea Superior	49,43±4,92	51,54±5,63	0,075
Parafovea Nazal	47,33±5,26	49,61±6,16	0,077
Parafovea Inferior	47,57±8,14	51,54±5,89	0,008*
Perifovea	47,30±4,84	49,00±4,52	0,096
Perifovea Temporal	43,60±4,39	44,96±5,08	0,201
Perifovea Superior	46,78±5,63	48,67±4,73	0,089
Perifovea Nazal	51,41±4,99	53,19±4,67	0,092
Perifovea Inferior	47,53±5,43	49,25±5,03	0,129

İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p<0,001$, * $p<0,05$.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1, 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: Sağlıklı kontrol grubu)

Hafif grup Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna ait derin damar dansitesi ölçümleri tablo 17'de gösterilmiştir. Kadranlara göre tüm alan, superior yarı, fovea, parafovea, parafoveanın inferioru, perifovea, perifoveal alanın superior, temporal ve inferior kadranslarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken ($p<0,005$); diğer kadranslarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 17. Derin damar dansitesi ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1(Hafif) Ortalama±SS (n=32)	Grup 2(Sağlıklı Kontrol Grubu) Ortalama±SS (n=62)	p değeri
Tüm alan	45,98±6,84	48,99±6,50	0,040*
Inferior yarı	46,96±6,77	49,30±6,70	0,114
Superior yarı	44,97±7,43	48,64±6,65	0,017*
Fovea	34,32±10,53	38,09±6,85	0,039*
Parafovea	51,18±5,55	53,60±5,50	0,046*
Parafovea Temporal	53,23±4,34	54,16±4,90	0,370
Parafovea Superior	52,05±5,12	53,20±6,53	0,389
Parafovea Nazal	53,37±4,65	54,51±6,48	0,380
Parafovea Inferior	49,51±7,33	52,54±6,51	0,044*
Perifovea	46,58±7,29	50,38±7,02	0,016*
Perifovea Temporal	49,49±6,56	53,04±6,28	0,012*
Perifovea Superior	44,70±8,16	49,31±7,46	0,007*
Perifovea Nazal	45,69±7,46	48,94±7,99	0,060
Perifovea Inferior	46,41±8,58	50,33±7,86	0,029*

İstatistiksel açısından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1, 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: Sağlıklı kontrol grubu)

Hafif grup Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna ait peripapiller kapiller damar dansitesi ölçümleri tablo 18'de gösterilmiştir. Kadranlara göre tüm alan, disk içi ve peripapiller alana ait kadranlardan temporal inferior ve temporal superior kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken (p<0,005); diğer kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,005).

Tablo 18. Peripapiller kapiller damar dansitesi ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri analizi)

Damar Dansitesi (%)	Grup 1 (Hafif) Ortalama±SS (n=32)	Grup 2 (Sağlıklı Kontrol Grubu) Ortalama±SS (n=62)	p değeri
Tüm alan	49,49±2,49	50,67±2,51	0,033*
İç disk	46,00±6,26	50,40±4,55	p<0,001**
Peripapiller	52,33±2,99	53,11±2,69	0,206
Süperior yarı	52,52±3,33	53,69±3,04	0,092
İnferior yarı	51,73±2,76	52,81±2,99	0,090
Nasal superior	50,12±4,42	50,67±3,62	0,523
Nasal inferior	47,26±6,99	49,21±4,55	0,106
İnferior nasal	49,76±7,62	51,53±5,15	0,185
İnferior temporal	57,59±3,96	58,37±3,84	0,360
Temporal inferior	51,27±4,20	53,70±3,59	0,004*
Temporal süperior	54,90±5,23	57,09±3,77	0,022*
Süperior temporal	55,32±3,69	56,90±4,54	0,093
Süperior nasal	50,01±6,10	51,44±4,98	0,227

İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1, 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: Sağlıklı kontrol grubu)

Hafif grup Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna ait Foveal Avasküler Zon (FAZ) ve perimetri ölçümlerine ait istatistiksel analiz Tablo 19'da gösterilmiştir. Foveal avasküler zon ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,005). Perimetri ölçümlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,005).

Tablo 19. FAZ ve perimetri ölçüm ortalamaları ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları (p değerleri)

	Grup 1 (Hafif)	Grup 2 (Sağlıklı Kontrol Grubu)	p değeri
FAZ (µm)	0,27±0,11	0,23±0,08	0,119
Perimetri (mm)	2,10±0,68	1,86±0,384	0,026

İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p<0,001$, * $p<0,05$.

(SS: Standart sapma, Grup 1: H&Y' e göre Evre 1, 2 (hafif) Parkinson hasta grubu, Grup 2: Sağlıklı kontrol grubu)

H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile yüzeyel damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 20'de gösterilmiştir. Yüzeyel kapiller pleksusta parafoveal alanın superior kadranda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon ($p<0,005$); diğer kadrarlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 20. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile yüzeyel damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi

Damar Dansitesi (%)	H&Y evresi p değeri
Tüm alan	r: 0,017
	p: 0,895
Inferior yarı	r: -0,013
	p: 0,918
Superior yarı	r: 0,045
	p: 0,731
Fovea	r: -0,205
	p: 0,110
Parafovea	r: -0,210
	p: 0,101
Parafovea Temporal	r: -0,147
	p: 0,254
Parafovea Superior	r: -0,320
	p: 0,011
Parafovea Nazal	r: -0,210
	p: 0,101
Parafovea Inferior	r: -0,135
	p: 0,297
Perifovea	r: -0,015
	p: 0,905
Perifovea Temporal	r: 0,004
	p: 0,975
Perifovea Superior	r: 0,047
	p: 0,717
Perifovea Nazal	r: -0,031
	p: 0,814
Perifovea Inferior	r: 0,069
	p: 0,592

p: istatistiksel anlamlılık değeri, r: korelasyon katsayısı

İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p<0,001$, * $p<0,05$.

H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile derin damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 21’de gösterilmiştir. Derin kapiller pleksusta tüm alan, inferior yarı, parafovea, parafoveal alanın temporal, superior ve nazal kadranında, perifovea ve perifoveal alanın nazal ve inferior kadranlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,005$).

Tablo 21. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile derin damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi

Damar Dansitesi (%)	H&Y evresi p değeri
Tüm alan	r: -0,252
	p: 0,048
Inferior yarı	r: -0,298
	p: 0,019
Superior yarı	r: -0,193
	p: 0,133
Fovea	r: -0,199
	p: 0,121
Parafovea	r: -0,309
	p: 0,015
Parafovea Temporal	r: -0,306
	p: 0,016
Parafovea Superior	r: -0,308
	p: 0,015
Parafovea Nazal	r: -0,278
	p: 0,029
Parafovea Inferior	r: -0,196
	p: 0,127
Perifovea	r: -0,254
	p: 0,046
Perifovea Temporal	r: -0,226
	p: 0,078
Perifovea Superior	r: -0,189
	p: 0,141
Perifovea Nazal	r: -0,275

	p: 0,030
Perifovea Inferior	r: -0,254
	p: 0,046

p: istatistiksel anlamlılık değeri, r: korelasyon katsayısı

İstatistiksel açılarından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile FAZ ve perimetri ölçümleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 22’de gösterilmiştir. FAZ ve Perimetri ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,005).

Tablo 22. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile FAZ ve perimetri ölçümleri arasındaki korelasyon analizi

	H&Y evresi p değeri
FAZ (µm)	r: 0,266
	p: 0,037
Perimetri (mm)	r: 0,264
	p: 0,038

p: istatistiksel anlamlılık değeri, r: korelasyon katsayısı

İstatistiksel açılarından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** p<0,001, *p<0,05.

H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile peripapiller kapiller damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 23’te gösterilmiştir. Hiçbir kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0,005).

Tablo 23. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile peripapiller kapiller damar dansiteleri arasındaki korelasyon analizi

Damar Dansitesi (%)	H&Y evresi p değeri
Tüm alan	r: -0,017
	p: 0,894
İç disk	r: -0,041
	p: 0,753
Peripapiller	r: -0,020
	p: 0,874
Süperior yarı	r: -0,134
	p: 0,297
İnferior yarı	r: 0,069
	p: 0,592
Nasal superior	r: -0,110
	p: 0,393
Nasal inferior	r: 0,192
	p: 0,134
İnferior nasal	r: 0,241
	p: 0,059
İnferior temporal	r: -0,027
	p: 0,835
Temporal inferior	r: -0,152
	p: 0,238
Temporal süperior	r: -0,025
	p: 0,849
Süperior temporal	r: -0,177
	p: 0,169
Süperior nasal	r: 0,044
	p: 0,732

p: istatistiksel anlamlılık değeri, r: korelasyon katsayısı

İstatistiksel açılarından anlamlı fark bulunan grup numaraları üst simge olarak belirtilmiştir. ** $p < 0,001$, * $p < 0,05$.

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı, artan yaşam beklentisi nedeniyle günümüzde giderek büyüyen küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (157, 158). Parkinson hastalığının klinik tanısında mevcut altın standart, uzman görüşü ile birlikte konsensus kılavuzlarıdır. Ancak, belirgin nörolojik semptomlar ortaya çıkmadan önce hastalığın erken evrelerindeki bireyleri tespit etmek için nesnel biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır; bu, henüz karşılanmamış önemli bir gereksinimdir (159).

Merkezi sinir sistemi ile retina arasındaki anatomik ve patofizyolojik benzerlik, retinanın serebral, nöronal ve mikrovasküler yapıyı değerlendirmek için erişilebilir bir pencere olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu da nörolojik olayları detaylı bir şekilde araştırmak için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır (13, 160, 161). Parkinson hastalarında nöronal işlev bozukluğunun önemli bir sorun olduğu göz önüne alındığında, vasküler bozulmanın olası patofizyolojik temelini incelemek faydalı olacaktır (162). Özellikle iç retina katmanları, ganglion hücrelerinde patolojik α -sinüklein birikimi nedeniyle hastalığa karşı daha savunmasız görünmektedir ve bu durum kan damarlarındaki vaskülogenezde regresyonla ilişkili olabilir (163). Bu bulgular PH'e sahip hayvan model çalışmalarıyla da doğrulanmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda iç retinal bölgedeki arteriyel kan damarlarında α -sinüklein birikiminin olduğu gösterilmiştir (164). Özellikle yüzeysel retinal kapiller pleksusun damar yapısındaki kayıp, iç retinanın bu hastalık bağlamında patolojik birikimlere karşı daha savunmasız olabileceğini göstermektedir (165). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda OKTA kullanarak Parkinson hastalığında biyobelirteç olabilecek yüzeysel, derin retinal kapillerler ve peripapiller kapillerdeki mikrovasküler değişiklikleri değerlendirmeyi hedefledik. Bulgularımız, retinal mikrosirkülasyondaki değişikliklerin Parkinson hastalığının erken evrelerinde tanıya katkıda bulunabileceğini ve potansiyel bir biyobelirteç işlevi görebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda retinanın hem yüzeysel hem de derin kadrantlarının damar dansitesi değerlendirildi. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarının gözlerinde yüzeysel damar dansitelerinden perifoveal alanın temporal ve inferior kadrantları hariç tüm Yüzeysel Kapiller Pleksus (YKP), Derin Kapiller Pleksus (DKP) damar dansitelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma görülürken; Foveal Avasküler Zon (FAZ) ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış gözlenmiştir. Robbins ve arkadaşları, Parkinson hastalarında retinadaki mikrovasküler değişiklikleri OKTA ile incelediği

prospektif çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde YKP’de PH’li bireylerde sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde vasküler dansitede azalma olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada FAZ alanında gruplar arasında fark bulunamamıştır (166). Bununla birlikte Kwapong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YKP vasküler dansitesinde anlamlı derecede bir azalma saptanırken; DKP’de ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (167). Rascunà ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarında ise, bizim çalışmamız ve Robbins ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak PH hastaları ile sağlıklı kontroller arasında mikrovasküler dansitede anlamlı bir fark gözlenmemiştir (168). Xu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada makula vasküler dansitelerinde PH’li bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede azalma olduğunu göstermişlerdir, bu durum bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (169).

Bazı araştırmalar, çalışmamıza benzer olarak PH’li bireylerde sağlıklı bireylere göre DKP’de parafoveal alanda vasküler dansitede azalma olduğunu göstermiştir (170, 171). Buna karşılık, Rascuna ve arkadaşları, Kwapong ve arkadaşları ise parafoveal DKP’de önemli bir değişikliğe rastlamamışlardır (167, 168).

Optik sinirin, Parkinson hastalığı ile ilişkili olabilecek OKTA özelliklerinin belirlenmesi üzerine günümüzde çalışmalar yapılmaktadır (169, 172). Çalışmamızda retinanın yüzeyel, derin tabakası dışında peripapiller kapiller damar dansiteleri de analiz edilmiştir. Analizimize göre tüm alan, disk içi ve peripapiller alana ait kadranslardan süperior yarı, inferior yarı, temporal inferior, temporal superior, ve süperior temporal alanlarda PH’li bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre damar dansitelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma gözlenirken; peripapiller alana ait nasal superior, nasal inferior, inferior nasal, inferior temporal ve süperior nasal kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamıza benzer olarak Lin ve arkadaşları, PH’li bireylerde peripapiller kapiller damar dansitelerini incelemiş ve radial peripapiller damar dansitelerinde anlamlı derecede düşüklük saptamışlardır (170). Bunun aksine Xu ve arkadaşları çalışmalarında peripapiller damar dansitelerinde belirgin bir değişikliğe rastlamamışlardır (169).

OKTA tabanlı FAZ morfometrik analizleri, foveal kapiller arkın değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Çalışmamızda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarının gözlerinde FAZ ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış, saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Zhou M. ve arkadaşlarının çalışmalarında FAZ

alanında artış saptanmıştır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (173). Çalışmamızdan farklı olarak çeşitli çalışmalarda Parkinson hastalarında FAZ parametrelerinde değişiklikler bildirilmiştir; ancak bu çalışmaların sonuçları henüz net bir sonuca ulaşmamıştır (166, 168, 174).

Çalışmamızda Hoehn ve Yahr sınıflandırmasına göre evrelere ayrılan PH'li bireyler kendi içinde analiz edildiğinde yüzeysel damar dansitelerinden parafoveal superior kadran hariç YKP, DKP ve PKP'de hiçbir kadranda vasküler dansitede; FAZ ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer olarak Xu ve arkadaşları Hoehn ve Yahr sınıflandırmasına göre çalışmalarına dahil ettikleri Parkinson grupları arasında PKP'e ait hiçbir kadranda vasküler dansitede anlamlı fark görmezlerken; tüm alan, parafoveal alan, perifoveal alanın temporal kadranı ve FAZ ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit etmişlerdir (169).

Çalışmamızda hafif (erken) evredeki Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin damar dansiteleri karşılaştırıldığında erken evre Parkinson hastalarının YKP'de superior yarı, fovea, parafovea ve parafoveal alanın inferior kadranda; DKP'de tüm alan, superior yarı, fovea, parafovea, parafoveanın inferioru, perifovea, perifoveal alanın superior, temporal ve inferior kadranslarında; PKP'de ise tüm alan, disk içi ve peripapiller alana ait kadranslardan temporal inferior ve temporal superior kadranslarda sağlıklı kontrol grubuna göre damar dansitelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma saptanmıştır. Foveal avasküler zon ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamıza benzer ve bulgularımızı destekleyecek nitelikte erken evre Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran Kwapong ve arkadaşları YKP'de tüm kadranslarda ve PKP'de bazı kadranslarda istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermişlerdir (167). Bu bulgular, Shi ve arkadaşlarının (165) ve Robbins ve arkadaşlarının (166) çalışmalarında da doğrulanmıştır. Buna karşın Xu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada erken evredeki Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin YKP'deki damar dansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (169). Bulgularımız, retinal mikrosirkülasyondaki değişikliklerin Parkinson hastalığının erken evrelerinde tanıya katkıda bulunabileceğini ve potansiyel bir biyobelirteç işlevi görebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile OKTA verileri arasında korelasyon analizi yapıldığında YKP'de parafoveal alanın superior kadranda,

DKP’de tüm alan, inferior yarı, parafovea, parafoveal alanın temporal, superior ve nazal kadranda, perifovea ve perifoveal alanın nazal ve inferior kadranda negatif korelasyon saptanmıştır. Foveal avasküler zon ölçümlerinde pozitif korelasyon saptanmıştır. Peripapiller kapiller damar dansiteleri ile anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. Çalışmamızı destekler nitelikte Ling Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda parafoveal alanın temporal, superior ve inferior kadranda; perifoveal alanın nazal ve inferior kadranda istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon raporlamışlardır (175). Çalışmamızı doğrular nitelikte Xu ve arkadaşları Parkinson hastalığının evresi ve süresi arttıkça YKP’deki damar dansiteleri azalma olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir (169, 171). Lin ve arkadaşları Parkinson hastalığının şiddeti arttıkça mikrovasküler dansitelerde azalma olduğunu göstermişlerdir (170). Buna karşın önceki yapılan bazı çalışmalarda Parkinson hastalığının şiddeti ile OKTA verileri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (165, 167). Bu durum muhtemelen bu çalışmaların küçük örneklem büyüklüğüne sahip olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmaların sonuçlarındaki bu değişkenlik ve tutarsızlık, çalışma tasarımı ve hasta seçimi gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, farklı OKTA cihazlarının farklı OKTA akış algoritmalarından kaynaklı olarak VD ölçümleri üzerinde farklılıkların olduğu gösterilmiştir (176). Buna ek olarak, VD ölçümleri ve OKTA tekrarlanabilirliği, sinyal gücünden önemli ölçüde etkilenmiştir (177). Bu nedenle, sonuçların yorumlanmasında kullanılan OKTA cihazlarının türü ve OKTA görüntülerinin sinyal gücü dikkate alınmalıdır. Çalışmaların sonuçları farklılık gösterse de, çoğu çalışma PH hastalarında maküler VD’nin azaldığını göstermiştir. Sonuçlarımız, retinal mikrovasküler değişikliklerin görme bozukluğundan önce ortaya çıkabileceğini ve PH hastalarında retinal yapı değişikliklerinden daha erken tespit edilebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda PH hastalarının ortalama H&Y evresi $2,57 \pm 1,00$ olup, hastaların nispeten erken bir evrede olduğunu göstermektedir. Bu nedenle retinal mikrovasküler değişiklikler, PH’nin erken evrede tanısında biyomarker olarak umut vaat etmektedir.

Nörodejenerasyona ek olarak, vasküler komponentin de Parkinson hastalığı patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ancak bununla alakalı olarak vasküler değişikliklerin dopaminerjik nöron kaybıyla eş zamanlı olup olmadığının açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (159). Retinal atrofi, özellikle dopaminerjik nöronların yoğun olduğu fovea çevresindeki iç retina katmanlarında daha belirgin görünmektedir (162). Maküler bölgenin yüksek metabolik ihtiyacı nedeniyle artan oksijen tüketimi, dokunun homeostazını

etkileyen eşzamanlı patolojilerde, örneğin Parkinson hastalığında retinanın morfolojik yapısında bozulmalara yol açabilir. Foveal avasküler zon alanının bozulmasına neden olan patofizyolojik mekanizma, foveadaki dopaminerjik hücrelerin hasarına bağlı olarak mikrovasküler yapının değişmesiyle açıklanabilir. Parkinson hastalığının erken evrelerinde bile damar bütünlüğünün etkilenebileceği göz önüne alındığında, FAZ bozulmasının bu hastalığın erken tespiti için hassas bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, OKTA ile Parkinson hastalarında kan akımı ve retinal damar dansitesinde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmaların sonuçları genel olarak birbiriyle uyumlu değildir (165, 166, 167, 168, 169, 174, 178, 179, 180).

Parkinson hastalığındaki mikrovasküler değişikliklerin olası patofizyolojik temelini değerlendirmek ve görülen tutarsızlıklara olası açıklamalar getirmek önemlidir. Parkinson hastalığının erken evrelerinde, α -sinüklein birikimleri ve kontrolsüz mikrogliya aktivasyonundan kaynaklanan nöroinflamasyon, hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynayabilecek olası mekanizmalardır. Merkezi sinir sistemi ile retina arasındaki benzerlik göz önüne alındığında, mikroçevre homeostazının sağlanamaması ve lokal vazodilatör medyatörlerin salınımı, yüzeyel retina katmanlarında morfolojik ve mikrovasküler değişikliklere yol açabilir ve bu da vasküler parametrelerin değerlerinde artışa neden olabilir (181, 182, 183, 184, 185). Foveal kapillerle ilgili olarak, foveanın santral kısmının periferine göre dopaminerjik nöronlar açısından daha yoğun bir şekilde çevrelenmiş olması nedeniyle, hem yapısal hem de vasküler özelliklerdeki değişikliklerin bu bölgede daha belirgin olacağı düşünülebilir. Parkinson hastalarında FAZ'da meydana gelen genişlemenin bir diğer olası nedeni, nörodejenerasyon sürecindeki anjiyopatik değişiklikler olabilir. Parkinson hastalarında yapılan merkezi sinir sistemi otopsi çalışmaları, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiyogenezi teşvik eden faktörler tarafından tetiklenen, kan akışı olmayan işlevsiz kılcal damarların kalıntıları olan tel damarların varlığını göstermiştir. Foveal bölgenin oksijen ve besin maddelerine olan yüksek metabolik gereksinimleri nedeniyle, bu bölgedeki değişikliklerin makulanın diğer kısımlarına göre daha belirgin olduğunu varsayabiliriz. Bunun yanı sıra, hücre içi oksidatif stresin kapiller damar değişikliklerini tetikleyen önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Bu durumda, işlevsiz kılcal damarlarla birlikte görülen nörodejenerasyon, foveadaki mikro damarların yoğunluğunun değişmesine neden olabilir (181, 182, 183, 184, 185). Bununla birlikte, fovea ve periferik maküler bölgelerin (parafovea ve perifovea) damar dansitelerinin, sağlıklı bireylere kıyasla Parkinson hastalarının gözlerinde bozulma gösterdiğini özellikle belirttik.

Parkinson hastalığında en belirgin patolojik bulgulardan biri serebral vasküler disfonksiyondur. Özellikle beyin bölgelerinde vasküler dejenerasyonu destekleyen veriler, serebral anjiyopatinin retinaya kadar uzanarak mikrovasküler ağın seyrelmesine yol açabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca, birçok çalışma, maküler mikrovasküler damar dansitesi ve perfüzyonun azalmasının, Parkinson hastalarında gözlemlenen altta yatan patofizyolojik mekanizmayı yansıttığını ve vasküler dallanmanın fraktal boyutunun ve karmaşıklığının azalmasıyla uyumlu olduğunu açıkça göstermiştir (13, 160, 161). Önceki çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmada maküler kapiller damar parametrelerin kapsamlı bir değerlendirmesi, Parkinson vakalarında iç retina katmanlarının damarlanması genel olarak azaldığını ortaya koymuştur. Sonuçlarımız, her maküler bölgedeki vasküler parametrelerin farklı şekillerde etkilendiğini ve bunun, hastalığın patofizyolojisine bağlı olarak mikrodamar değişikliklerindeki çeşitliliği yansıttığını göstermektedir.

Optik sinirin, Parkinson hastalığı ile ilişkili olabilecek OKTA özelliklerinin belirlenmesi üzerine günümüzde çalışmalar yapılmaktadır (169, 172). Bu çalışmada OKT anjiyogramlarını analiz ettiğimizde, Parkinson hastalığı vakalarında peripapiller vasküler parametrelerde sağlıklı bireylere kıyasla önemli bir bozulma olduğunu ve bunun aynı zamanda serebral vasküler durumu yansıttığını gösterdik. Dolayısıyla, çalışmamız peripapiller vasküler yapının Parkinson hastalığının erken evrelerinin bir biyobelirteci olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Farklı retinal bölgelerdeki mikro dolaşım değişikliklerinin uyumsuz olabileceğini ve bunun büyük ölçüde retinal damar yapısının farklı kökenlerinden kaynaklanabileceğini öngörebiliriz; maküler kapiller pleksus retinal dolaşımdan beslenirken, radyal peripapiller kapillerler koroidal siliyer damarlar tarafından beslenmektedir. Peripapiller değişikliklerin daha az belirgin olmasının bir diğer olası nedeni, optik sinir etrafındaki çok katmanlı kılcal damarların çakışması olabilir; bu da OKTA ile tespit edilemeyen küçük değişikliklere neden olabilir. Ancak bu önerilen mekanizmalar henüz spekülatif olup, klinik bulguları netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (169, 186). Genel olarak, peripapiller damar yapısının Parkinson hastalığını erken teşhis etmek için dikkate değer bir gösterge olabileceği varsayılabilir.

Bugüne kadar, Parkinson hastalığında retinal mikrovasküler yapıya dair yeterince kapsamlı kanıt elde edilememiştir. Vasküler dansitelerdeki değişimlerin, hastalığın başlangıcı, ilerlemesi, tedavi seçenekleri ve prognoz için bir öngörücü faktör olarak hizmet edebileceğini

düşündüğümüzden, bu bilgiyi klinik uygulama açısından oldukça önemli görüyoruz. Ayrıca, Parkinson hastalığı olan hastaların hastalığın şiddeti açısından hafif, orta ve ağır grup arasında OKTA verilerinde genel anlamda istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmaması, sonuçlarımızın hastalığın ilerlemesinden etkilenme olasılığını en aza indirmiştir. Bunun yanı sıra, yüzeysel ve derin makula bölgelerini (fovea, parafovea ve perifovea), peripapiller alanı ve FAZ-perimetri ölçümlerini ayrı ayrı detaylı bir şekilde analiz ettik. Bu parametreler ve çalışmanın tasarımı, araştırmamıza güç katmaktadır.

İç retina katmanlarının nörodejenerasyon ve vasküler regresyon ile esas olarak etkilendiği düşünülmesine rağmen, derin retina katmanları ve iç koroidin kesinlikle incelenmesi gerekmektedir; buna ek olarak, her bir maküler sektörün alt analizi, ince mikrovasküler değişiklikleri ortaya çıkarabilir. Ayrıca Parkinson hastalığı olan vakalarda OKTA görüntüleme artefaktlarının, retinal mikrovasküler yapıların kesin değerlendirilmesine engel olabileceğini göz önünde bulundurmalıyız; bu durum ise daha çok derin tabakanın görüntülenmesiyle ilişkilidir (10). Bunun yanında OKTA görüntülerindeki hareket artefaktlarının, uzun hastalık süresi ve ciddi motor bozukluklarla ilişkili olduğu tespit edilmiş, ancak bu durumlar analizimize dahil edilmemiştir. Ancak, bu çalışmanın göz önünde bulundurulması gereken bazı kısıtlılıkları da vardır. Mevcut örneklem boyutu küçük olduğundan, elde edilen sonuçların dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekmektedir; çünkü tespit edilen bazı korelasyonlarda istatistiksel anormallikler olabilir. Bununla birlikte, bu küçük örneklemle bile incelenen parametrelerin çoğunda anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir, ancak sonuçlarımızı doğrulamak için daha fazla katılımcıyla yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada retina vasküler parametrelerini değerlendirmemize rağmen, PH'de yaygın olarak bildirilen ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilecek göz hareket fonksiyonu, kontrast duyarlılığı, renk algısı ve illüzyonlar gibi spesifik görsel semptomları değerlendirmedik. Kullandığımız görüntüleme teknolojisinin kısıtlılıklarını da göz ardı etmemeliyiz. OKTA, çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. Bu kısıtlılıklardan bazıları; OKTA'nın yapısal analiz sağlayan OKT'ye göre daha zaman alıcı olması, FFA veya İSYA'da görüntülenebilen vasküler permabilite artışı ve sızıntıların görüntülenemiyor olmasıdır (10). OKTA'nın araştırma amaçlı kullanılmasının bir diğer limitasyonu ise rakamsal bir veri veriyor olması ancak çekim yapılan hasta ve çekim yapan kişiden kaynaklı çeşitli farklılıklara neden olabilmesidir. Yapılan ölçümün analizi cihaz tarafından yapıldığı için cihaz tarafından kullanılan yöntemler ve analiz sonuçları cihazlar arasında farklılıklara sahip olabilir (10, 187). OKTA'nın, OKT çalışma prensibine benzerlik

göstermesi nedeniyle artefakta neden olan faktörler de OKT ile benzerlik gösterir. OKTA'da artefakt oluşturan nedenler; harekete bağlı sinyalleri algılanmasında kullanılan çekim yöntemi, veri işleme süreci, gözün hareket etmesi, göze ve göz patolojilerine bağlı intrinsik faktörler olarak sıralanabilir (52, 187). Ayrıca klinisyenlerin, OKTA'nın klinik kullanımında, makülanın ve periferik patolojilerin damarlanmasını göstermede kısıtlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (187, 188).

OKTA ile elde ettiğimiz kötü kalitedeki görüntüleri elememize rağmen, sağlıklı grup, PH grubuna kıyasla 6×6 mm makula taramasında daha yüksek kaliteli OKTA görüntülerine sahipti; bu durum, sonuçların yorumlanmasında önyargıya neden olabilir. Ancak, elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda retinal mikrovasküler dansitenin, PH'nin erken tanısında ve izlenmesinde değerli bir biyomarker olabileceği düşüncemizi korumaktayız. Bulgularımızın klinik etkilerinin daha fazla araştırılması için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son olarak, çalışmamız kesitsel tasarımın getirdiği kısıtlılıklara tabidir. Parkinson hastalığı insidansı ile OKTA parametrelerindeki değişiklikler arasında bir zaman ilişkisi kurmamız mümkün değildir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma hafif, orta ve ağır grup Parkinson hastalığında retina ve optik diskteki mikrovasküler değişiklikleri inceleyen ilk çalışmalar arasındadır.
2. Parkinson hastalarında maküla ve peripapiller damar dansitesinin değerlendirilmesinde OKTA güvenli bir yöntemdir.
3. Parkinson hastalarında retinanın hem yüzeyel hem de derin kadrانlarının damar dansitesi değerlendirilip sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Yüzeyel Kapiller Pleksus (YKP), Derin Kapiller Pleksus (DKP) damar dansitelerinde anlamlı azalma saptanmıştır.
4. Foveal Avasküler Zon (FAZ) ve perimetri ölçümlerinde ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarının gözlerinde anlamlı artış gözlenmiştir.
5. Parkinson hastalıklı bireylerde peripapiller kapiller damar dansitesi analizimize göre tüm alan, disk içi ve peripapiller alana ait kadrانlardan süperior yarı, inferior yarı, temporal inferior, temporal superior, ve süperior temporal alanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre damar dansitelerinde anlamlı azalma gözlenirken; peripapiller alana ait nasal superior, nasal inferior, inferior nasal, inferior temporal ve süperior nasal kadranda anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
6. H&Y sınıflandırmasına göre evrelere ayrılan PH'li bireyler kendi içinde analiz edildiğinde yüzeyel damar dansitelerinden parafoveal superior kadrان hariç YKP, DKP ve PKP'de hiçbir kadranda vasküler dansitede; FAZ ve perimetri ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
7. Hafif (erken) evredeki Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin damar dansiteleri karşılaştırıldığında erken evre Parkinson hastalarında YKP'de superior yarı, fovea, parafovea ve parafoveal alanın inferior kadrانında; DKP'de tüm alan, superior yarı, fovea, parafovea, parafoveanın inferioru, perifovea, perifoveal alanın superior, temporal ve inferior kadrانlarında; PKP'de ise tüm alan, disk içi ve peripapiller alana ait kadrانlardan temporal inferior ve temporal superior kadrانlarda damar dansitelerinde anlamlı azalma saptanmıştır.
8. Hafif (erken) evredeki Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin FAZ ölçümleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.
9. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile damar dansitesileri arasındaki korelasyon analizinde YKP'de parafoveal alanın superior kadrانında, DKP'de tüm

alan, inferior yarı, parafovea, parafoveal alanın temporal, superior ve nazal kadranında, perifovea ve perifoveal alanın nazal ve inferior kadranlarında negatif korelasyon saptanmıştır.

10. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile FAZ ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
11. H&Y evrelerine göre Parkinson hastalığının şiddeti ile peripapiller kapiller damar dansiteleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.
12. Özellikle makula ve peripapiller alandaki azalmış damar yoğunluğuyla birlikte FAZ'daki genişleme, beyin damarlarındaki değişikliklerin taranmasında ve Parkinson hastalığının tanı algoritmalarını iyileştirmede potansiyel olarak faydalı olabilecek umut verici biyobelirteçler olabilir.
13. Retinal mikrodolaşım görüntülemesi, Parkinson hastalığının prelinik formunun tanısına katkıda bulunabilecek morfolojik değişiklikler hakkında fikir verebilir ve Parkinsonian bozukluklar spektrumundaki farklı durumları ayırt edebilir.
14. Bulgularımızın doğrulanması ve OKTA özelliklerinin Parkinson hastalığının erken evrelerini öngören faktörler olarak klinik uygulamada kullanılabilirliğinin belirlenmesi için ek longitudinal prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Parkinson Hastalarında Retina Ve Optik Diskin Optik Koherens Tomografi Anjiografi İle Değerlendirilmesi

Amaç: Gözün vasküler ağı, serebral dolaşımı yansıtan bir ayna olarak hizmet edebilir; bu nedenle erken tanı için doğrulanmış retinal biyobelirteçlerin incelenmesi, Parkinson hastalığının patogenezi için daha iyi anlamak için umut verici bir yaklaşım olabilir. Çalışmamızın amacı, PH tanılı hastalarda makula ve peripapiller bölgedeki iç retina katmanlarının retinal mikrodolaşım değişikliklerinin incelenmesidir.

Yöntem: Çalışmaya Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 30 kadın, 32 erkek toplam 62 sağlıklı birey ile Nöroloji polikliniği tarafından Göz Hastalıklarına konsülte edilen 32 kadın, 30 erkek toplam 62 Parkinson tanılı hasta dahil edildi. Parkinson hastalarının evrelendirilmesi Hoehn-Yahr Evreleme ölçeği (H&Y) ile bilişsel durumu ise Mini Mental Durum Testi (MMSE) ile değerlendirildi. Tüm hastalara kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı. OKTA (Optik Koherens Tomografi Anjiografi) görüntülemesinde yüzeysel ve derin retinal kapiller pleksus ve peripapiller kapiller pleksusa ait ölçümler alındı.

Bulgular: Gruplar arasında yüzeysel damar dansitelerinin kadrantlarına ilişkin farklar analiz edildiğinde PH'li bireylerde tüm alanda, tüm parafoveal alan ve perifoveal alanın süperior ve nazal kadrantlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken ($p<0,005$); perifoveal alanın temporal ve inferior kadrantlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$). FAZ ve perimetri ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,005$). Derin damar dansitelerinde tüm alan, tüm parafoveal alan ve kadrantları ile tüm perifoveal alan ve kadrantlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,005$). Peripapiller kapiller pleksusta ise tüm alan, disk içi, peripapiller alan ve peripapiller alana ait kadrantlardan süperior yarı, inferior yarı, temporal inferior, temporal süperior, ve süperior temporal alanlarda PH'li bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken; peripapiller alana ait nasal süperior, nasal inferior, inferior nasal, inferior temporal ve süperior nasal kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Sonuç: OKTA, Parkinson hastalarında makula ve peripapiller bölgelerde azalmış damar yoğunluğu ve FAZ genişlemesiyle ilişkili bulguların, hastalığın erken tanısı ve takibinde biyobelirteç olma potansiyelini gösteren noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, retina, optik disk, mikrosirkülasyon, optik koherens tomografi anjiyografi.



8. ABSTRACT

Evaluation of the Retina and Optic Disc in Parkinson's Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography

Objective: The vascular network of the eye can serve as a mirror reflecting cerebral circulation. Therefore, investigating validated retinal biomarkers for early diagnosis may be a promising approach to better understand the pathogenesis of Parkinson's disease. The aim of our study is to investigate the alterations in retinal microcirculation within the inner retinal layers of the macular and peripapillary regions in patients diagnosed with Parkinson's disease.

Methods: The study included a total of 62 healthy individuals (30 women and 32 men) who visited the Ophthalmology Department outpatient clinic at Yozgat Bozok University Research and Application Hospital, as well as 62 patients diagnosed with Parkinson's disease (32 women and 30 men) who were referred to the Ophthalmology Department by the Neurology outpatient clinic. The staging of Parkinson's disease was assessed using the Hoehn-Yahr Staging Scale (H&Y), and cognitive status was evaluated using the Mini-Mental State Examination (MMSE). All patients underwent a comprehensive ophthalmological examination. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) imaging was performed to measure the superficial and deep retinal capillary plexus and the peripapillary capillary plexus.

Results: When analyzing the differences in quadrants of superficial vessel densities between the groups, a statistically significant decrease was observed in patients with Parkinson's disease across the whole image, the entire parafoveal region, and in the superior and nasal quadrants of the perifoveal region ($p < 0.005$). However, no statistically significant difference was found in the temporal and inferior quadrants of the perifoveal region ($p > 0.005$). A statistically significant increase was noted in FAZ (foveal avascular zone) and perimetry measurements ($p < 0.005$). In terms of deep vessel densities, a statistically significant reduction was observed across the whole image, the entire parafoveal region and its quadrants, as well as the entire perifoveal region and its quadrants ($p < 0.005$). In the peripapillary capillary plexus, a statistically significant reduction was observed in individuals with Parkinson's disease compared to the healthy control group across whole disc, inside disc, the peripapillary region, and the quadrants of the peripapillary region: superior hemisphere, inferior hemisphere, temporal inferior, temporal superior, and superior temporal regions. However, no statistically significant

difference was observed in the nasal superior, nasal inferior, inferior nasal, inferior temporal, and superior nasal quadrants of the peripapillary region ($p>0.005$).

Conclusion: OCTA is a non-invasive imaging method that demonstrates the potential of biomarkers for the early diagnosis and monitoring of Parkinson's disease, particularly through findings related to reduced vascular density in the macular and peripapillary regions, as well as FAZ enlargement.

Keywords: Parkinson's disease, retina, optic disc, microcirculation, optical coherence tomography angiography



9. KAYNAKÇA

1. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1128-45.
2. Palmowski-Wolfe AM, Perez MT, Behnke S, Fuss G, Martziniak M, Ruprecht KW. Influence of dopamine deficiency in early Parkinson's disease on the slow stimulation multifocal-ERG. *Doc Ophthalmol*. 2006;112(3):209-15.
3. Denis P, Nordmann JP, Elena PP, Dussaillant M, Saraux H, Lapalus P. Physiological roles of dopamine and neuropeptides in the retina. *Fundam Clin Pharmacol*. 1993;7(6):293-304.
4. Popova E. Role of dopamine in distal retina. *Journal of Comparative Physiology A*. 2014;200:333-58.
5. Latif S, Jahangeer M, Razia DM, Ashiq M, Ghaffar A, Akram M, et al. Dopamine in Parkinson's disease. *Clinica chimica acta*. 2021;522:114-26.
6. Polat OA, Gultekin M, Sener H, Ozer F, Arda H. Retinal dysfunction in Parkinson's disease—results of the extended protocol for photopic negative response (PHNR) full-field electroretinogram (ERG). *Documenta Ophthalmologica*. 2023;147(2):89-98.
7. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and inflammation—an interesting interplay in Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(22):8421.
8. Alves JN, Westner BU, Højlund A, Weil RS, Dalal SS. Structural and functional changes in the retina in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2023;94(6):448-56.
9. Lee J-Y, Ahn J, Kim TW, Jeon BS. Optical coherence tomography in Parkinson's disease: is the retina a biomarker? *Journal of Parkinson's disease*. 2014;4(2):197-204.
10. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Progress in retinal and eye research*. 2018;64:1-55.
11. Wang L, Murphy O, Caldito NG, Calabresi PA, Saidha S. Emerging applications of optical coherence tomography angiography (OCTA) in neurological research. *Eye and Vision*. 2018;5:1-11.

12. Pellegrini M, Vagge A, Ferro Desideri L, Bernabei F, Triolo G, Mastropasqua R, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative disorders. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(6):1706.
13. Chalkias I-N, Tegos T, Topouzis F, Tsolaki M. Ocular biomarkers and their role in the early diagnosis of neurocognitive disorders. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;31(6):2808-17.
14. The American Academy of Ophthalmology. In: Brar VS, Couser LN, Dhalla MS, Goldman DJ, Kang KB, Richards NQ, et al., editors. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology* 2023. p. 149-74.
15. Akar S, Akyol S. Temel Göz Hastalıkları. In: Aydın OP, Aydın AP, editors. 3. ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 633-4.
16. Yannuzzi LA. *The Retinal Atlas*. St. Louis: Elsevier-Saunders; 2010. 1-7 p.
17. Salmon JF. *Kanski's Clinical Ophthalmology* Oxford: Elsevier; 2020.
18. Bu SC, Kuijter R, van der Worp RJ, Li XR, Hooymans JM, Los LI. The Ultrastructural Localization of Type II, IV, and VI Collagens at the Vitreoretinal Interface. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134325.
19. Zhang KY, Johnson TV. The internal limiting membrane: Roles in retinal development and implications for emerging ocular therapies. *Exp Eye Res*. 2021;206:108545.
20. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye (Lond)*. 2008;22(10):1214-22.
21. Remington LA, Goodwin D. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System E-book: Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System E-book: Elsevier Health Sciences*; 2021.
22. Ryan MK, Hendrickson AE. Interplexiform cells in macaque monkey retina. *Experimental eye research*. 1987;45(1):57-66.
23. Recep ÖF. *Göz Anatomisi*. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2016.
24. Lens A, Nemeth SC, Ledford JK. *Ocular anatomy and physiology: Slack Incorporated*; 2008.
25. Edward DP, Kaufman LM. *Anatomy, development, and physiology of the visual system. Pediatric Clinics of North America*. 2003;50(1):1-23.
26. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron*. 2012;76(2):266-80.
27. Masland RH. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci*. 2001;4(9):877-86.

28. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handb Clin Neurol*. 2011;102:3-19.
29. Masri RA, Grünert U, Martin PR. Analysis of Parvocellular and Magnocellular Visual Pathways in Human Retina. *J Neurosci*. 2020;40(42):8132-48.
30. Do MTH. Melanopsin and the Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells: Biophysics to Behavior. *Neuron*. 2019;104(2):205-26.
31. Gürelik G. Retina. 1 ed. Gürelik G, editor: Anadolu Kitabevi; 2023. 1-14 p.
32. Yu DY, Yu PK, Cringle SJ, Kang MH, Su EN. Functional and morphological characteristics of the retinal and choroidal vasculature. *Prog Retin Eye Res*. 2014;40:53-93.
33. Wei X, Balne PK, Meissner KE, Barathi VA, Schmetterer L, Agrawal R. Assessment of flow dynamics in retinal and choroidal microcirculation. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):646-64.
34. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(3):284-330.
35. Yu DY, Cringle SJ. Retinal degeneration and local oxygen metabolism. *Exp Eye Res*. 2005;80(6):745-51.
36. Lin Y, Jiang H, Liu Y, Rosa Gameiro G, Gregori G, Dong C, et al. Age-Related Alterations in Retinal Tissue Perfusion and Volumetric Vessel Density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(2):685-93.
37. Wei Y, Jiang H, Shi Y, Qu D, Gregori G, Zheng F, et al. Age-Related Alterations in the Retinal Microvasculature, Microcirculation, and Microstructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3804-17.
38. Tan PEZ, Paula KY, Balaratnasingam C, Cringle SJ, Morgan WH, McAllister IL, et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(9):5728-36.
39. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(9):OCT211-OCT23.
40. Volpe NJ. Adler's physiology of the eye: clinical application. LWW; 2004.
41. Pournaras CJ, Donati G. Retinal and choroidal circulations. In: Albert D, Miller J, Azar D, Blodi B, editors. *Albert&Jakobiec's principles&practice of ophthalmolgy*. 2. San Diego, CA, USA: Elsevier; 2008.

42. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012;32(3):563-8.
43. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*. 1999;36(5):353-9.
44. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(1):34-62.
45. Obuchowska I, Mariak Z. [Ischemic optic neuropathy. Pathogenesis, clinical features, diagnostics and treatment]. *Klin Oczna*. 2006;108(4-6):238-42.
46. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
47. Ripandelli G, Coppé AM, Capaldo A, Stirpe M. Optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol*. 1998;13(4):199-202.
48. Murthy RK, Haji S, Sambhav K, Grover S, Chalam KV. Clinical applications of spectral domain optical coherence tomography in retinal diseases. *Biomed J*. 2016;39(2):107-20.
49. Olver J. Functional anatomy of the choroidal circulation: methyl methacrylate casting of human choroid. *Eye*. 1990;4(2):262-72.
50. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1435-44.
51. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis optical coherence tomography angiography: technical aspects. *OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases*. 2016;56:1-5.
52. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(1):45-50.
53. Kashani AH, Green KM, Kwon J, Chu Z, Zhang Q, Wang RK, et al. Suspended scattering particles in motion: a novel feature of OCT angiography in exudative maculopathies. *Ophthalmology retina*. 2018;2(7):694-702.
54. de Carlo TE, Bauman CR. Will OCT angiography replace FA? *Retina Specialist*. 2016;22-7.
55. Lumbroso B, Huang D, Jia Y, Chen CJ, Rispoli M, Romano A, et al. Clinical OCT angiography atlas: JP Medical Ltd; 2015.

56. Lavia C, Bonnin S, Maule M, Erginay A, Tadayoni R, Gaudric A. Vessel density of superficial, intermediate, and deep capillary plexuses using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2019;39(2):247-58.
57. Lains I, Wang JC, Cui Y, Katz R, Vingopoulos F, Staurenghi G, et al. Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Progress in retinal and eye research*. 2021;84:100951.
58. Huang D, Jia Y, Lumbroso B, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography of the eye: Kugler Publications; 2024.
59. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res*. 1997;37(24):3509-29.
60. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol*. 2004;108(1):17-40.
61. Kramer SG. Dopamine: A retinal neurotransmitter. I. Retinal uptake, storage, and light-stimulated release of H3-dopamine in vivo. *Invest Ophthalmol*. 1971;10(6):438-52.
62. Pozdeyev N, Tosini G, Li L, Ali F, Rozov S, Lee RH, et al. Dopamine modulates diurnal and circadian rhythms of protein phosphorylation in photoreceptor cells of mouse retina. *Eur J Neurosci*. 2008;27(10):2691-700.
63. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett*. 2000;286(2):119-22.
64. Djamgoz MB, Wagner HJ. Localization and function of dopamine in the adult vertebrate retina. *Neurochem Int*. 1992;20(2):139-91.
65. Armstrong RA. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:921-46.
66. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2013;33(1):62-5.
67. Djamgoz M, Hankins M, Hirano J, Archer S. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision research*. 1997;37(24):3509-29.
68. Bodis-Wollner I, Tzelepi A. The push-pull action of dopamine on spatial tuning of the monkey retina: the effects of dopaminergic deficiency and selective D1 and D2 receptor ligands on the pattern electroretinogram. *Vision Research*. 1998;38(10):1479-87.
69. Bodis-Wollner I, Yahr MD, Mylin L, Thornton J. Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked potentials in humans. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1982;11(5):478-83.

70. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *Journal of neural transmission*. 2009;116:1493-501.
71. Qu ZX, Fertel R, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Pharmacological characterization of rat retinal dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;248(2):621-5.
72. Memo M, Missale C, Carruba MO, Spano PF. Pharmacology and biochemistry of dopamine receptors in the central nervous system and peripheral tissue. *J Neural Transm Suppl*. 1986;22:19-32.
73. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36; discussion 2.
74. Duvoisin R. History of parkinsonism. *Pharmacol Ther*. 1987;32(1):1-17.
75. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
76. Brundin P, Li JY, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(10):741-5.
77. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:188-95.
78. Zhang ZX, Román GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology*. 1993;12(4):195-208.
79. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):1-12.
80. Raming LA GW. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult* 1986:1-8.
81. Behari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(4):221-6.
82. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68(5):326-37.
83. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's disease*. 2018;8(s1):S3-S8.
84. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*. 2020;5(10):e551-e67.

85. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol*. 1995;2(suppl 1):44-5.
86. De Rijk Md, Tzourio C, Breteler M, Dartigues J, Amaducci L, López-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997;62(1):10-5.
87. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in a Japanese city. *Archives of neurology*. 1983;40(3):151-4.
88. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology*. 1993;43(6):1173-.
89. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*. 2011;26:1-58.
90. Checkoway H, Nelson LM. Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology. *Epidemiology*. 1999;10(3):327-36.
91. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology*. 1990;40(8):1218-.
92. Gorell JM, Johnson C, Rybicki B, Peterson E, Richardson R. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*. 1998;50(5):1346-50.
93. Feng Y-S, Yang S-D, Tan Z-X, Wang M-M, Xing Y, Dong F, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life sciences*. 2020;245:117345.
94. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(2):197-211.
95. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, Flaherty AW, Eskandar EN. From symphony to cacophony: pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008;32(3):378-87.
96. Philippens IH, Wubben JA, Franke SK, Hofman S, Langermans JA. Involvement of the red nucleus in the compensation of parkinsonism may explain why primates can develop stable Parkinson's disease. *Scientific Reports*. 2019;9(1):880.
97. Pahwa R, Lyons KE. *Handbook of Parkinson's disease*. 2013.

98. Bologna M, Paparella G, Fasano A, Hallett M, Berardelli A. Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*. 2020;143(3):727-50.
99. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(11):2131-46.
100. Helmich RC, Dirkx MF, editors. Pathophysiology and management of parkinsonian tremor. *Seminars in neurology*; 2017: Thieme Medical Publishers.
101. Gandolfi M, Geroi C, Dimitrova E, Boldrini P, Waldner A, Bonadiman S, et al. Virtual Reality Telerehabilitation for Postural Instability in Parkinson's Disease: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. *BioMed research international*. 2017;2017(1):7962826.
102. Giladi N, Balash J, Hausdorff JM. Gait disturbances in Parkinson's disease. *Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease*. 2002:329-35.
103. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: epidemiology, etiology, and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2007;7(4):302-10.
104. Çakmur R. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi. *Parkinson Hastalığında Tedavi*(2018). 2018:54-83.
105. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2015;30(12):1591-601.
106. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 1998;50(2):318 and 16 pages following.
107. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020-8.
108. Diederich NJ, Pieri V, Hipp G, Rufra O, Blyth S, Vaillant M. Discriminative power of different nonmotor signs in early Parkinson's disease. A case-control study. *Movement Disorders*. 2010;25(7):882-7.
109. Guo L, Normando EM, Shah PA, De Groef L, Cordeiro MF. Oculo-visual abnormalities in Parkinson's disease: possible value as biomarkers. *Movement Disorders*. 2018;33(9):1390-406.
110. Berliner JM, Kluger BM, Corcos DM, Pelak VS, Gisbert R, McRae C, et al. Patient perceptions of visual, vestibular, and oculomotor deficits in people with Parkinson's disease. *Physiotherapy theory and practice*. 2020;36(6):701-8.

111. Lee J-Y, Martin-Bastida A, Murueta-Goyena A, Gabilondo I, Cuenca N, Piccini P, et al. Multimodal brain and retinal imaging of dopaminergic degeneration in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2022;18(4):203-20.
112. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990;31(11):2473-5.
113. Ucak T, Alagoz A, Cakir B, Celik E, Bozkurt E, Alagoz G. Analysis of the retinal nerve fiber and ganglion cell–Inner plexiform layer by optical coherence tomography in Parkinson's patients. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;31:59-64.
114. Beach TG, Carew J, Serrano G, Adler CH, Shill HA, Sue LI, et al. Phosphorylated α -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects. *Neuroscience letters*. 2014;571:34-8.
115. Koh S-B, Suh S-i, Kim S-H, Kim JH. Stereopsis and extrastriate cortical atrophy in Parkinson's disease: a voxel-based morphometric study. *Neuroreport*. 2013;24(5):229-32.
116. Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, Falcón C, Bargalló N, Valldeoriola F, et al. Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(16):2335-43.
117. Arrigo A, Calamuneri A, Milardi D, Mormina E, Rania L, Postorino E, et al. Visual system involvement in patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Radiology*. 2017;285(3):885-95.
118. Sharpe JA. Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit: lesion studies. *Brain and cognition*. 2008;68(3):241-54.
119. Rieger JW, Kim A, Argyelan M, Farber M, Glazman S, Liebeskind M, et al. Cortical functional anatomy of voluntary saccades in Parkinson disease. *Clinical EEG and neuroscience*. 2008;39(4):169-74.
120. Halliday G, Del Tredici K, Braak H. Critical appraisal of brain pathology staging related to presymptomatic and symptomatic cases of sporadic Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Supplementum*. 2006;70:99.
121. Picillo M, Palladino R, Barone P, Erro R, Colosimo C, Marconi R, et al. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2017;24(6):788-95.

122. Pavlenko T, Chesnokova N, Nodel M, Kim A, Ugrumov M. Molecular mechanisms and clinical manifestations of catecholamine dysfunction in the eye in Parkinson's disease as a basis for developing early diagnosis. *Acta Naturae* (англоязычная версия). 2020;12(2 (45)):52-62.
123. Hamedani AG, Gold DR. Eyelid dysfunction in neurodegenerative, neurogenetic, and neurometabolic disease. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:329.
124. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *Journal of ophthalmology*. 2012;2012(1):728457.
125. Ortuño-Lizarán I, Beach TG, Serrano GE, Walker DG, Adler CH, Cuenca N. Phosphorylated α -synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity. *Movement Disorders*. 2018;33(8):1315-24.
126. Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, Miri S. α -synuclein in the inner retina in Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2014;75(6):964-6.
127. Aung MH, na Park H, Han MK, Obertone TS, Abey J, Aseem F, et al. Dopamine deficiency contributes to early visual dysfunction in a rodent model of type 1 diabetes. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(3):726-36.
128. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, et al. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC ophthalmology*. 2012;12:1-7.
129. Ribelayga C, Cao Y, Mangel SC. The circadian clock in the retina controls rod-cone coupling. *Neuron*. 2008;59(5):790-801.
130. Slotnick S, Ding Y, Glazman S, Durbin M, Miri S, Selesnick I, et al. A novel retinal biomarker for Parkinson's disease: Quantifying the foveal pit with optical coherence tomography. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1692-5.
131. Bambo MP, Garcia-Martin E, Satue M, Perez-Olivan S, Alayon S, Gonzalez-Hernandez M, et al. Measuring hemoglobin levels in the optic disc of Parkinson's disease patients using new colorimetric analysis software. *Parkinson's Disease*. 2014;2014(1):946540.
132. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. *Clinical and Experimental Optometry*. 2008;91(2):129-38.
133. Lin TP, Rigby H, Adler JS, Hentz JG, Balcer LJ, Galetta SL, et al. Abnormal visual contrast acuity in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2015;5(1):125-30.
134. Ming W, Palidis DJ, Spering M, McKeown MJ. Visual contrast sensitivity in early-stage Parkinson's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(13):5696-704.

135. Savitt J, Aouchiche R. Management of visual dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2020;10(s1):S49-S56.
136. Hong SB, Ahn J, Yoo D, Shin JY, Jeon B, Lee J-Y. Contrast sensitivity impairment in drug-naïve Parkinson's disease patients associates with early cognitive decline. *Neurological Sciences*. 2020;41:1837-42.
137. Hutton JT, Morris J, Elias J, Varma R, Poston J. Spatial contrast sensitivity is reduced in bilateral Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41(8):1200-.
138. Hutton JT, Morris JL, Elias JW. Levodopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Archives of neurology*. 1993;50(7):721-4.
139. Piro A, Tagarelli A, Nicoletti G, Lupo A, Fletcher R, Quattrone A. Parkinson's disease, Parkinsonism, de novo Parkinson's disease, Essential Tremor: a color vision preliminary analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;22:e42-e3.
140. Miri S, Glazman S, Mylin L, Bodis-Wollner I. A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;22:S134-S7.
141. Miller-Patterson C, Hsu JY, Chahine LM, Morley JF, Willis AW. Selected autonomic signs and symptoms as risk markers for phenoconversion and functional dependence in prodromal Parkinson's disease. *Clinical Autonomic Research*. 2022;32(6):463-76.
142. Piro A, Tagarelli A, Nicoletti G, Fletcher R, Quattrone A. Color vision impairment in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2014;4(3):317-9.
143. Li D-K, Liu F-T, Chen K, Bu L-L, Yang K, Chen C, et al. Depressive symptoms are associated with color vision but not olfactory function in patients with Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018;30(2):122-9.
144. Brandt AU, Zimmermann HG, Oberwahrenbrock T, Isensee J, Müller T, Paul F. Self-perception and determinants of color vision in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2018;125(2):145-52.
145. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;66(6):845-51.
146. Postuma RB, Gagnon J-F, Bertrand J-A, Génier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*. 2015;84(11):1104-13.

147. Fereshtehnejad S-M, Romenets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon J-F, Postuma RB. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA neurology*. 2015;72(8):863-73.
148. Lubbe S, Morris HR. Recent advances in Parkinson's disease genetics. *Journal of neurology*. 2014;261:259-66.
149. Alcalay RN, Mejia-Santana H, Mirelman A, Saunders-Pullman R, Raymond D, Palmese C, et al. Neuropsychological performance in LRRK2 G2019S carriers with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(2):106-10.
150. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision research*. 2004;44(24):2793-7.
151. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, Carbonelli M, Savini G, Scaglione C, et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *European journal of neurology*. 2013;20(1):198-201.
152. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, et al. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014;29(9):1163-70.
153. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Movement disorders*. 2011;26(13):2387-95.
154. Albrecht P, Müller A-K, Südmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PloS one*. 2012;7(4):e34891.
155. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical coherence tomography as a biomarker for diagnosis, progression, and prognosis of neurodegenerative diseases. *Journal of Ophthalmology*. 2016;2016(1):8503859.
156. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *American journal of ophthalmology*. 2014;157(2):470-8. e2.
157. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
158. Maranis S, Tsouli S, Konitsiotis S. Treatment of motor symptoms in advanced Parkinson's disease: a practical approach. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(8):1795-807.

159. Christou EE, Asproudis I, Asproudis C, Giannakis A, Stefaniotou M, Konitsiotis S, editors. Macular microcirculation characteristics in Parkinson's disease evaluated by OCT-Angiography: a literature review. *Seminars in Ophthalmology*; 2022: Taylor & Francis.
160. Guan J, Pavlovic D, Dalkie N, Waldvogel HJ, O'Carroll SJ, Green CR, et al. Vascular Degeneration in Parkinson's Disease. *Brain Pathology*. 2013;23(2):154-64.
161. Schwartz RS, Halliday GM, Cordato DJ, Kril JJ. Small-vessel disease in patients with Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement disorders*. 2012;27(12):1506-12.
162. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Archives of ophthalmology*. 2009;127(6):737-41.
163. Kwon DH, Kim JM, Oh SH, Jeong HJ, Park SY, Oh ES, et al. Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2012;71(2):267-77.
164. Price DL, Rockenstein E, Mante M, Adame A, Overk C, Spencer B, et al. Longitudinal live imaging of retinal α -synuclein:: GFP deposits in a transgenic mouse model of Parkinson's Disease/Dementia with Lewy Bodies. *Scientific reports*. 2016;6(1):29523.
165. Shi C, Chen Y, Kwapong WR, Tong Q, Wu S, Zhou Y, et al. Characterization by fractal dimension analysis of the retinal capillary network in Parkinson disease. *Retina*. 2020;40(8):1483-91.
166. Robbins CB, Thompson AC, Bhullar PK, Koo HY, Agrawal R, Soundararajan S, et al. Characterization of retinal microvascular and choroidal structural changes in Parkinson disease. *JAMA ophthalmology*. 2021;139(2):182-8.
167. Kwapong WR, Ye H, Peng C, Zhuang X, Wang J, Shen M, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(10):4115-22.
168. Rascunà C, Russo A, Terravecchia C, Castellino N, Avitabile T, Bonfiglio V, et al. Retinal thickness and microvascular pattern in early Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*. 2020;11:533375.
169. Xu B, Wang X, Guo J, Xu H, Tang B, Jiao B, et al. Retinal microvascular density was associated with the clinical progression of Parkinson's disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022;14:818597.

170. Lin C-W, Lai T-T, Chen S-J, Lin C-H. Elevated α -synuclein and NfL levels in tear fluids and decreased retinal microvascular densities in patients with Parkinson's disease. *Geroscience*. 2022;44(3):1551-62.
171. Li Y, Wang X, Zhang Y, Zhang P, He C, Li R, et al. Retinal microvascular impairment in Parkinson's disease with cognitive dysfunction. *Parkinsonism & related disorders*. 2022;98:27-31.
172. Robbins CB, Grewal DS, Thompson AC, Soundararajan S, Yoon SP, Polascik BW, et al. Identifying peripapillary radial capillary plexus alterations in Parkinson's disease using OCT angiography. *Ophthalmology Retina*. 2022;6(1):29-36.
173. Zhou M, Wu L, Hu Q, Wang C, Ye J, Chen T, et al. Visual Impairments Are Associated With Retinal Microvascular Density in Patients With Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2021;15:718820.
174. Zou J, Liu K, Li F, Xu Y, Shen L, Xu H. Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2020;10(10):1930.
175. Zhang L, Zhuang C, Wang Y, Wang H, Cui G, Guo J. Clinical Observation of Macular Superficial Capillary Plexus and Ganglion Cell Complex in Patients with Parkinson's Disease. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):1181-90.
176. Zhang C, Wu B, Wang X, Chen C, Zhao R, Lu H, et al. Vascular, flow and perfusion abnormalities in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020;73:8-13.
177. Yu D-Y, Cringle SJ, Paula KY, Balaratnasingam C, Mehnert A, Sarunic MV, et al. Retinal capillary perfusion: spatial and temporal heterogeneity. *Progress in retinal and eye research*. 2019;70:23-54.
178. Lin JB, Apte RS. Seeing Parkinson disease in the retina. *JAMA ophthalmology*. 2021;139(2):189-90.
179. Zhou M, Wu L, Hu Q, Wang C, Ye J, Chen T, et al. Visual impairments are associated with retinal microvascular density in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in neuroscience*. 2021;15:718820.
180. Murueta-Goyena A, Barrenechea M, Erramuzpe A, Teijeira-Portas S, Pengo M, Ayala U, et al. Foveal remodeling of retinal microvasculature in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:708700.

181. Snodderly DM, Weinhaus RS, Choi J. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *Journal of Neuroscience*. 1992;12(4):1169-93.
182. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):382-97.
183. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiology of disease*. 2010;37(3):510-8.
184. Su X, Maguire-Zeiss KA, Giuliano R, Prifti L, Venkatesh K, Federoff HJ. Synuclein activates microglia in a model of Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2008;29(11):1690-701.
185. Farkas E, De Jong GI, de Vos RA, Jansen Steur EN, Luiten PG. Pathological features of cerebral cortical capillaries are doubled in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*. 2000;100:395-402.
186. Zhang YS, Zhou N, Knoll BM, Samra S, Ward MR, Weintraub S, et al. Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *PloS one*. 2019;14(4):e0214685.
187. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Progress in retinal and eye research*. 2017;60:66-100.
188. Lang SJ, Cakir B, Evers C, Ludwig F, Lange CA, Agostini HT. Value of optical coherence tomography angiography imaging in diagnosis and treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2016;47(10):935-46.

