



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSON HASTALIĞI
DEMANSI OLAN HASTALARIN OPTİK KOHERANS
TOMOGRAFİ BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar ÇINAR

Ankara, 2014



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSON HASTALIĞI
DEMANSI OLAN HASTALARIN OPTİK KOHERANS
TOMOGRAFİ BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar ÇINAR

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ü.Sibel BENLİ**

Ankara, 2014

Bu proje (Proje no: KA 13/167) Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu katkılarıyla yapılmıştır

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sayesinde mesleğime saygımın daha da arttığı ve öğrencisi olmanın ayrıcalığını hep hissedeceğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Turgut ZİLELİ'ye;

Asistanlığım süresince her konuda yakın desteğini hissettiğim, her konuyu çözüme ulaştırabilmesi ile birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, her fırsatta engin tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sibel BENLİ'ye;

Eğitimim süresince hayat felsefesi ve hasta yaklaşımı konusunda her zaman örnek aldığım, nöroloji konusunda her türlü yardım, destek ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof.Dr. Ufuk CAN'a;

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

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

Her konuda kendilerinden çok şey öğrendiğim, sevgi ve anlayışlarını bizlerden hiç esirgemeyen Sayın Dr. Seda KİBAROĞLU, Dr. Eda Derle ÇİFTÇİ ve Dr. Ruhsen ÖCAL'a;

Birlikte aistanlık yaparken çok şey öğrendiğim ve sonrasında uzman olarak tekrar birlikte çalışma fırsatı bulduğum Sayın Dr. Ceyda Çelikkol'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca, tez yazım aşamasında ve sınav çalışma dönemlerinde iyi niyetini her zaman derinden hissettiğim sevgili arkadaşım Dr. Tuba AKINCI'ya;

Aynı ortamda olmaktan, birlikte vakit geçirmekten her zaman çok keyif aldığım, onları tanımaktan çok mutlu olduğum ve sonraki süreçte de hayatımda var olmalarını dilediğim asistan arkadaşlarım Dr. Ece ÖZDEMİR ÖKTEM, Dr. Tülay GÜLER, Dr. Tuba AKINCI, Dr. Özden Yener ÇAKMAK, Dr. İrem YILDIRIM ve Dr. İlkin İYİGÜNDOĞDU'ya;

Rotasyonlarım süresince engin bilgilerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU, Prof. Dr. Kürşad AYDIN, Prof. Dr. Kıvılcım GÜCÜYENER, Doç. Dr. Gamze ÖZÇÜRÜMEZ'e;

Eğitimimde katkısı olan Sayın Prof. Dr. Metin KARATAŞ ve ekibine;

Tezimin yürütülmesinde önemli katkıları olan Göz Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Gürsel Yılmaz, Göz Anabilim Dalı Sekreterliği ve OKT teknisyenleri olmak üzere emeği geçen tüm Göz Anabilim Dalı çalışanlarına;

Başta Önem HABERAL olmak üzere bölümümüzün tüm çalışanlarına ve serviste beraber çalıştığım servis hemşireleri ve diğer çalışanlara;

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her konuda sabır ve anlayışla destekleyen, varlık nedenim çok değerli annem ve babama, hayatımda varlıklarıyla gurur duyduğum ve her zaman var olmalarını dilediğim sevgili ablalarım, biricik ağabeyim ile onların sevgili eşleri ve hayatıma renk katan yeğenlerime;

Sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Pınar ÇINAR

ÖZET

Retina; reseptörleri, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonları ile beyin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. Afferent görme yollarının en proksimali olan retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon nöronları ve bu nöronların optik sinir başını oluşturan aksonlarından oluşur. PH'deki dopaminerjik nörodejenerasyonun derecesini belirlemek için, retina, beyin bir penceresi olarak kabul edilebilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda RSLT' nin Parkinson Hastalığı (PH)'nda incelmesine dair kanıtlar sunulmuştur.

Çalışmamızın amacı; optik koherens tomografi (OKT) yöntemi ile ölçülen RSLT kalınlığının, PH'nin evresi ve şiddeti ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamıza Aralık 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran 60-87 yaş arası, 20 Parkinson hastası, 20 PH demansı (PH-D) hastası ve 20 gönüllü sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. PH evresini belirlemek için Hoehn&Yahr evrelemesi ve PH şiddetini belirlemek için Birleşik PH Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) kullanılmıştır, ayrıca nörokognitif değerlendirme amaçlı standardize mini mental test (SMMT) ve Montreal bilişsel (kognitif) değerlendirme ölçeği (MoCA) kullanılmıştır. OKT yöntemi ile RSLT kalınlığı ölçülerek gruplar arası fark araştırılmıştır. RSLT kalınlığının H&Y evresi ve BPHDÖ skorları ve demografik özellikler ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. RSLT kalınlığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PH ve PH-D gruplarında anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0.01$). PH-D grubu ile PH grubu arasında ise RSLT değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Bu bulgulara ek olarak, BPHDÖ skorları, H&Y evresi ve hastalık süresi ile RSLT kalınlığı değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$). Yaş ile birlikte RSLT'de anlamlı derecede incelmeye saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızda, PH ve PH-D gruplarında OKT yöntemi ile ölçülen RSLT'de incelmeye olması, retina sinir lifi dejenerasyonu ile santral sinir sistemindeki dopaminerjik dejenerasyonun eş zamanlı olabileceğini ve gelecekte RSLT kalınlığının ölçümünün hastalığın erken tanısında ve progresyonunun izleminde yararı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Retina sinir lifi tabakası, optik koherens tomografi, Parkinson hastalığı, Parkinson hastalığı demansı, korelasyon

ABSTRACT

Retina is thought to be an extension of the brain with its receptors, ganglion cells, glial support cells and axons. Retinal nerve fiber layer (RNFL) which is the most proximal part of the afferent visual pathway consists of; ganglion neurons and the axons of these neurons which also form the optic nerve head. Recent studies show some evidence that the RNFL becomes thinner in Parkinson disease (PD). The retina as a window on the brain may reveal the state of dopaminergic neurodegeneration in PD.

The aim of our study is to investigate the relationship between the stage and severity of PD and RNFL thickness which is measured by the optical coherence tomography (OCT). Twenty patients with PD, 20 patients with dementia associated with PD, 20 healthy volunteers, between the age of 60 to 87, who were examined in the neurology outpatient clinic among December 2012-December 2013 were involved in our study. PD staging was assessed with the Hoehn and Yahn (H&Y) scale, Parkinson's disease severity was evaluated by using UPDRS which scores cognitive disturbances, activities of daily living, motor features of PD, severity of PD, cognitive impairment was evaluated using the Mini Mental State Examination (MMSE) test and Montreal cognitive assessment (MoCA) were used for the neurocognitive evaluation. RNFL thickness was measured by the OCT technique and the differences among groups were studied. The relationship between RNFL thickness and stage of H&Y, severity of PD, PD duration with demographic characteristics were investigated. RNFL thickness was significantly lower in PD and dementia associated with PD groups compared with the control group ($p < 0.01$). No significant differences of RNFL were found between the dementia associated with PD and the PD groups ($p > 0.05$). No significant correlation was found between H&Y stage, UPDRS scores, motor subscores, PD duration and the RNFL values. ($p > 0.05$). Significant thinning in RNFL along with age was detected ($p < 0.05$). In our study it is thought that retinal nerve fiber degeneration and central nerve system dopaminergic degeneration may be concurrent according to the thinning of RNFL measured by OCT in PD and dementia associated with PD groups. RNFL measurement can also be useful for early diagnosis and evaluation of the disease progression.

Key Words: Retinal nerve fiber layer, optical coherence tomography, Parkinson's disease, dementia associated with Parkinson's disease, correlation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PARKİNSON HASTALIĞI	3
2.1.1. Parkinson Hastalığı’nın Nöropatolojisi	5
2.1.2. Parkinson Hastalığı’nda Hücre Ölümünün Patogenez ve Mekanizması.....	7
2.1.3. Parkinson Hastalığı’nın Nöroanatomik Mekanizmaları.....	8
2.1.4. Epidemiyoloji	11
2.1.5. Etiyoloji.....	11
2.1.6. Klinik Özellikler.....	16
2.1.6.1. Parkinson Hastalığı’nın Kardinal Bulguları	16
2.1.7. Tanı.....	19
2.1.8. Değerlendirme ve İzlem	21
2.1.9. Tedavi.....	21
2.1.9.1. Medikal Tedavi.....	21
2.1.9.2. Cerrahi Tedavi	24
2.1.10. Parkinson Hastalığı’nda Motor Olmayan Belirtilerin Özellikleri	25
2.1.10.1. Motor Olmayan Belirtilerin Patogenezi	25
2.1.10.2. Motor Olmayan Belirtilerin Klinik Özellikleri.....	27
2.2. PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSI	28
2.2.1. Epidemiyoloji	29
2.2.2. Etiyoloji.....	29
2.2.3. Nöropatofizyoloji	30

2.2.4. Klinik Özellikler.....	32
2.2.5. Tanı.....	33
2.2.6. Ayırıcı Tanı	36
2.2.6.1. Lewy Cisimcikli Demans	36
2.2.6.2. Progresif Supranükleer Palsi (PSP)	36
2.2.6.3. Multisistem Atrofi (MSA)	36
2.2.6.4. Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)	37
2.2.6.5. Alzheimer Hastalığı (AH)	37
2.2.6.6. Serebrovasküler Hastalık	37
2.2.7. Prognoz.....	38
2.2.8. Tedavi.....	38
2.3. PARKİNSON HASTALIĞI VE GÖZ.....	39
2.3.1. Görme ile İlgili Sorunlar	39
2.3.2. Retina ve Dopamin.....	40
2.3.2.1. Retina Sinir Lifi Tabakası	43
2.3.3. Parkinson Hastalığı'ndaki Retinal Değişiklikler.....	44
2.3.4. Optik Koherens Tomografi (OKT)	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	48
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ	48
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	49
3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	49
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	50
3.3.1. Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)	50
3.3.2. Hoehn&Yahr Evreleme Ölçeği (H&Y)	50
3.3.3. Standardize Mini Mental Test.....	51
3.3.4. Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MoCA)	51
3.3.5. Optik Koherans Tomografi ile Retinal Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Ölçümü.....	52
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ.....	70
7. KAYNAKLAR	71

8. EKLER	91
Ek 1: Hoehn Yahr Evrelemesi	91
Ek 2: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)	92
Ek 3: Standardize Mini Mental Test	100
Ek 4: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği.....	101
Ek 5. OKT Yöntemi ile Ölçülen Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi (normal göz)	102

SİMGELER ve KISALTMALAR

AH	Alzheimer Hastalığı
AR	Akinetik rijid
BDNF	Beyin-deriveli nörotrofik faktör
BG	Bazal gangliyonlar
BPHDÖ	Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CO	Karbonmonoksit
ÇKSB	Çok kısa süreli bellek
DA	Dopamin
DBS	Derin beyin stimülasyonu
DNA	Deoksiribonükleik asit
ENK	Enkefalin
FDA	Food and drug administration
GABA	Gama amino bütirik asit
GDNF	Glial-deriveli-nörotrofik faktör
GGPH	Genetik geçişli Parkinson Hastalığı
GlAU	içi aşırı uykululuk
GPI	Globus pallidus internus
GPe	Globus pallidus eksternus
HBS	Huzursuz bacak sendromu
HBB	Hafif bilişsel bozukluk
Hg	Civa
IL 1	İnferior
İRT	İç retinal tabaka
KBGD	Kortikobazal-gangliyonik dejenerasyon
KOMT	Katokol-O-metil transferaz
LC	Lewy cisimciği
LCD	Lewy cisimcikli demans
MAO-B	Monoamin oksidaz tip B
MIBG	Metaiyodobenzilguanidin
Mn	Mangan
MOB	Motor olmayan belirtiler

MoCA	(Montreal Cognitive Assessment) Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği
MPTP	1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	Multipl skleroz
MSA	Multisistem atrofi
Nas	Nasal
NMDA	N-metil-D-aspartat
OD	Otozomal dominant
ODPH	Otozomal dominant Parkinson Hastalığı
OKT	Optik koherens tomografi
OPCA/MSA-C	Sporadik olivopontoserebellar atrofi
OR	Otozomal resesif
ORPH	Otozomal resesif Parkinson Hastalığı
PDACG	Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi
PET	Pozitron emisyon tomografi
PH	Parkinson Hastalığı
PH-D	Parkinson Hastalığı demansı
PSP	Progresif supranükleer paralizi
REM uykusu	Rapid eye movement uykusu
RNA	Ribonükleik asit
RPE	Retinal pigment epiteli
RSLT	Retinal sinir sifi tabakası
RUDB	REM uykusu davranış bozukluğu
SDS/MSA-A	Shy-Drager sendromu
SMMT	Standardize mini mental test
SN	Substantia nigra
SND/MSA-P	Striatonigral dejenerasyon
SNc	Substansiya nigra pars kompakta
SNr	Substansiya nigra pars retikülata
SP	Substans P
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSS	Santral sinir sistemi
STN	Subtalamik nukleus

Süp	Süperior
TD	Tremor dominant
Temp	Temporal
TNF	Tümör nekroz faktör
UCH-L1	Ubiquitin C-terminal hidrolaz
VIP	Vazoaktif intestinal polipeptid
VEP	(vizüel evoked potansiyel) Görsel uyarılmış potansiyel

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Parkinsonizm sınıflaması	4
Tablo 2. Parkinson Hastalığı'nın histopatolojik doğrulaması için önerilen ölçütler.....	7
Tablo 3. Genetik geçişli Parkinson Hastalığı'nda şimdiye kadar bulunmuş lokuslar ve bu lokuslarda tanımlanmış genler ile kalıtım şekilleri	13
Tablo 4. Parkinson Hastalığı'nın klinik özellikleri	16
Tablo 5. Parkinson Hastalığı'nda diğer motor bulgular	19
Tablo 6. United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank klinik tanı kriterleri.....	20
Tablo 7. Parkinson Hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar	22
Tablo 8. FDA tarafından Parkinson Hastalığı için onaylanan ilaçlar.....	24
Tablo 9. Parkinson Hastalığı'nda motor olmayan belirtiler	28
Tablo 10. Parkinson Hastalığı demansındaki bilişsel işlev bozuklukları ve hasta başında test etme yöntemleri.....	33
Tablo 11. PH-D'nin Movement Disorders Society tarafından oluşturulan tanı kriterleri	35
Tablo 12. Parkinson Hastalığı'nda görme fonksiyonundaki değişiklikler	40
Tablo 4.1. PH, PH-D ve kontrol grubunun demografik özellikleri	54
Tablo 4.2. Yaş ortalamaları	55
Tablo 4.3. Hastalık süresi, BPHDÖ skoru ve BPHDÖ motor skoru ortalamaları.....	55
Tablo 4.4. Tanı grupları ile RSLT kalınlık değerleri arasındaki ilişki	56
Tablo 4.5. Tanı gruplarının RSLT kalınlık değerleri için ikili karşılaştırma	57
Tablo 4.6. RSLT kalınlık değerleri ile cinsiyet, yaş ve hastalık süresi arasındaki ilişki	57

Tablo 4.7.	Yaş Gruplarının İkili Karşılaştırma Tablosu.....	58
Tablo 4.8.	H&Y evresine göre RSLT kalınlığı ortalamaları	59
Tablo 4.9.	H&Y evresine göre yaş ve PH süresi ortalamaları.....	59
Tablo 4.10.	RSLT kalınlığı ile H&Y Evresi ve PH süresi arasındaki korelasyon	60
Tablo 4.11.	BPHDÖ skorları ile H&Y Evresi, PH süresi ve RSLT kalınlık değerleri arasındaki korelasyon.....	60
Tablo 4.12.	PH-D olan olgulardaki demans süresi ile RSLT kalınlığı, MoCA skorları ve SMMT skorlarının korelasyonu	61
Tablo 4.13.	Retinanın İnferior (inf) - Superior (sup) - Temporal (temp) - Nasal (nas) kadrantlardaki RSLT kalınlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması	61
Tablo 4.14.	Retinanın İnferior (inf) - Süperior (sup) kadrantlardaki RSLT kalınlıklarının gruplar arasında ikili karşılaştırma tablosu.....	62

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1. Dr. James Parkinson	3
Resim 2. An Essay on the Shaking Palsy (1987)	3
Resim 3. Dr.Jean-Martin Charcot	3
Resim 4. Lewy cisimciği.....	6
Resim 5. Retinanın yapısal tabakaları.....	44
Resim 6. OKT ile RSLT ölçümü	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları, b) SNc'deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması, c) Striatal GABAerjik nöronların hasarı	10

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH); özellikle substantia nigra'da selektif dopaminerjik nöron kaybı ile ortaya çıkan, bradikinezi, tremor, progresif rijidite ve postural instabilite ile karakterize, yaşlılarda 2. sıklıkta görülen progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastaların günlük yaşam aktivitelerinde kayıp yapması ve yatağa bağımlı hale getirme riski olması nedeniyle klinik bulgularla doğru tanınması ve tedavinin erken dönemde başlanması hastaların daha uzun süre sosyal yaşamlarına hastalıktan kaynaklanan kısıtlılıklar yaşamadan devam etmelerini sağlaması nedeniyle önemlidir.

PH demansında, PH bulgularına ek olarak bilişsel ve davranışsal semptomların da ortaya çıkması ile hastaların günlük yaşam aktivitelerinde belirgin gerileme olur. Bu nedenle, Parkinson hastalarında bilişsel kayıba neden olabilecek olası faktörler dışlanarak tanı konulması ve tedavi başlanması progresyonu yavaşlatabilir. Parkinson hastalarında, bilişsel etkilenmenin takibi için 6-12 ay aralarla kognitif testlerin yapılması, hastaların erken tanınması açısından önerilir.

PH'ndaki dopaminerjik nörodejenerasyonun derecesini belirlemek için, retina, beyin bir penceresi olarak kabul edilebilir. Son yıllarda, optik koherans tomografi (OKT) yöntemi ile RSLT kalınlığının ölçümü; multipl skleroz (MS), PH ve Alzheimer hastalığı (AH) başta olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda araştırma düzeyinde kullanılmaya başlanmıştır. RSLT incelenmesi, akson kaybına ve nöron ölümüne işaret etmektedir ve retinal dejenerasyon hakkında fikir verir. OKT yöntemi ile objektif ve ölçülebilir veriler elde edilir.

Çalışmamızın birincil amacı; kognitif olarak normal olan Parkinson hastalarının OKT yöntemi ile ölçülen RSLT kalınlığının, PH demansı olan hastaların ve sağlıklı bireylerin RSLT kalınlığı ile karşılaştırılması ve hastalığın evresi ile RSLT kalınlığı arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. Çalışmamızın ikincil amacı ise; PH değerlendirilmesinde kullanılan Birleşik PH değerlendirme ölçeği total skoru ve motor alt skoru, PH süresi, PH demansı olan hastalarda standardize mini mental test - MoCA skoru ve hastalık süresi ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Bir diğer amaç ise; RSLT kalınlığı ile yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerin ilişkisini ortaya koymaktır. Hastalığın evresi ile

RSLT arasında ilişki saptayarak, ileride RSLT ölçümünün hastalığın erken tanısında ve izleminde yol gösterebileceği öngörülmüştür.

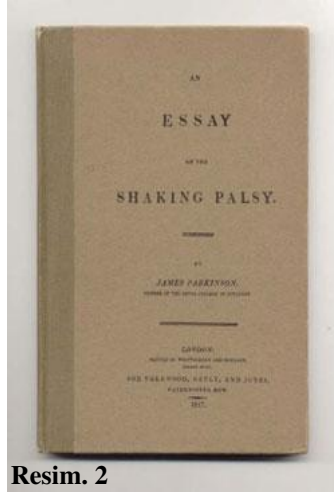
2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson Hastalığı'nı (PH) ilk olarak İngiliz hekim James Parkinson, istirahat tremoru, hafif kambur postür, ayakları sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğilimi belirtilerini “shaking palsy (titrek felç)” adıyla; 1817 yılında tanımlamıştır (1). Fransız hekim Jean Marie Charcot rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri de ekleyerek orjinal hastalığın tarifini yapmış ve hastalığa onu ilk tanımlayan kişinin adını vermiştir (2).



Resim. 1



Resim. 2



Resim. 3

Resim 1. Dr. James Parkinson

<http://www.allaboutparkinsons.com>

Resim 2. An Essay on the Shaking Palsy (1817)

<http://www.movementdisorders.org>

Resim 3. Dr. Jean-Martin Charcot

<http://commons.wikimedia.org>

Parkinsonizm, klinik bir sendrom olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, fleksiyon postürü, postüral reflekslerin kaybı ve donma fenomeni ile karakterizedir (3,4). Parkinsonizm, ekstrapiramidal sistemi etkileyen değişik patolojik süreçlerle ilişkili olarak alt gruplara ayrılabilir. PH, parkinsonizmin en yaygın klinik örneği olup, özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği yanıt ile ayırt edilir (5).

PH, idiyopatik parkinsonizm olarak da adlandırılır. Tüm parkinsonizm vakalarının yaklaşık olarak %80'ini oluşturur. Sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (6). Parkinsonizm değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (7).

Tablo 1. Parkinsonizm sınıflaması

I- Primer (İdyopatik) Parkinsonizm

Parkinson Hastalığı
Jüvenil Parkinsonizm

II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm

İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS, prion hastalıkları, subakut sklerozan panensefalit
İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetraabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin, sinarizin
Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, metanol, etanol, civa, karbon disülfid, siyanid
Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı
Travma: Boksör ensefalopatisi
Hipoksi
Metabolik: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon
Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
Diğer: Beyin tümörleri, paraneoplastik sendrom, normal basınçlı hidrocefali, nonkommünkan hidrocefali, siringomezensefali, periferik indüklenmiş tremor ve parkinsonizm, psikojenik nedenler

III- Heredodejeneratif Parkinsonizm

Huntington Hastalığı
Wilson Hastalığı
Haller Vorden- Spatz Hastalığı
Familiyal Olivopontoserebellar atrofi
Familiyal bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
Familiyal seruloplazmin eksikliği
Familiyal progresif subkortikal gliozis
Parkinsonizmin eşlik ettiği frontotemporal demans
Seroid-lipofuksinoz
Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
Machodo-Joseph Hastalığı
Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm
Nöroakantositozis
Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)
Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler
Dopa yanıtı distoni
Parkinsonien piramidal sendrom
Hereditör hemokromatozis
Nöroferritinopati
Aseruloplazminemi

IV- Parkinson Plus Sendromlar

Progresif supranükleer paralizi (PSP)
Kortikobazal-gangliyonik dejenerasyon (KBGD)
Multisistem Atrofiler (MSA)
Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-A)
Striatonigral dejenerasyon (SND/MSA-P)
Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-C)
Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi (PDACG)
Parkinsonizm-primer demans kompleksi
Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon
Pallidopiramidal hastalık

Semptom ve bulguların asimetrik olması, istirahat tremoru varlığı ve levodopaya yanıtın olması PH'ni, diğer nedenlere bağlı gelişen parkinsonizm tablolarından ayırır. Asimetrik başlangıç, PH için tipik olmakla beraber, kortikobazal dejenerasyon, hemiparkinsonizm-hemiatrofi tablolarında da görülebilmektedir (8). 4-6 Hz istirahat tremorunun diğer Parkinson sendromlarında oldukça nadir gözlenmesi, ayırıcı tanı açısından fayda sağlayabilmekle beraber, PH vakalarının yaklaşık %25'inde bu bulguya rastlanmamaktadır (9). Parkinson hastalarında levodopaya başlangıç yanıtı %90 oranındadır. Bu yanıtın olmayışı, alternatif bir tanı lehine ipucu sağlamaktadır. Ancak, multisistem atrofide de levodopa yanıtı gözlenebilmektedir.

2.1.1. Parkinson Hastalığı'nın Nöropatolojisi

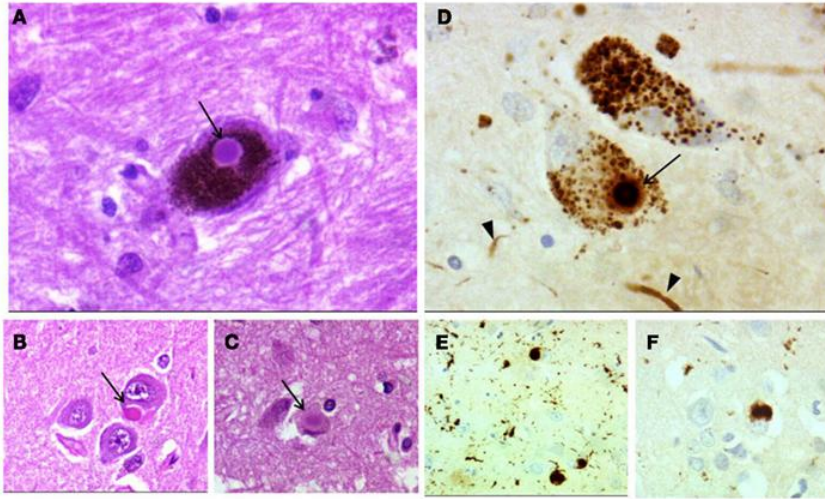
Klasik olarak, PH'ye özgü nöropatolojik özellikler görecelidir. PH için bütünüyle güvenilir bir klinik gösterge bulunmaması nöropatolojik desteği zorunlu kılmaktadır (10). PH'deki patolojik değişiklikler, substansiya nigranın pars kompaktasındaki (SNc) melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği (LC) olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak "alfa-sinüklein" ve "ubiquitin" adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı şeklindedir. Bu cisimciklerin saptanması PH için tanımlayıcı sayılır. Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %60-70 düzeyine ulaşması gerekmektedir.

SNc'de nöronal kayıp, ventrolateral bölgede daha yoğundur. Bunu, medial ventral ve dorsal bölgeler takip eder (11). Bu tip hücre kaybı PH'ye spesifiktir, ve bu patern, normal yaşlanmaya bağlı striatonigral dejenerasyon ve progresif supranükleer palside gözlenen durumun tam tersidir. Sonuçta, putamenin dorsal ve intermediate bölümlerinde belirgin olmak üzere, striatal dopamin (DA) kaybı meydana gelir (12) ve bu durum akinezi ve rijidite ile sonuçlanmaktadır. Bu tip hücre kaybı paterni aynı zamanda dopamin transporterları için messenger RNA ekspresyon derecesi ile koreledir (13). PH'de ilk semptom ortaya çıktığında striatumdaki dopamin konsantrasyonunun normale göre %80 azaldığı anlaşılmıştır (5).

Substantia nigra pars kompakta DA üretim azlığı, nigrostriatal yol üzerindeki aksonal transporttaki yetersizlik, aksonal terminallerden DA salınmaması ve bazal ganglionlardaki DA reseptörleri tarafından dopaminin alınamaması hastalığın muhtemel mekanizmaları arasında yer almaktadır.

PH'nin patolojik olarak kesin tanısının konulması için mutlaka bu değişikliklerin saptanması gereklidir. PH'nin patolojik belirleyicisi olan LC, ilk kez 1912 yılında F. H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN'nin nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır (10). Çoğu zaman lokus seruleus, Meynert'in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamusta LC vardır. Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözlemlendiği hastalarda tanı nettir. Bununla birlikte, bazen nöropatolojik bulgular bu denli açık değildir ve karışıklığa neden olmaktadır. Bazı hastalarda tipik klinik özellikler ve SN'de nöron kaybı olmasına karşın, LC bulunmazken, bazı hastalarda nöronal dejenerasyon, hatta klinik anormallikler bulunmaksızın LC bulunur. Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde LC bulunma insidansı artmaktadır (14,15). Gibb ve Lees, Lewy cisimciği oluşumunun yaşa spesifik olarak arttığını ortaya koymuş ve 6. ve 9. dekadlarda klinik olarak kesin Parkinson tanısı almış olan hastaların beyinleri üzerinde yaptıkları araştırmalarda, bu oranın %3.8'den 12.8'e yükseldiğini tespit etmişlerdir (16).

LC; Alzheimer hastalığı (AH), motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjiyektazi, KBGD ve Hallervorden-Spatz hastalığı olan bireylerin %10-40'ında görülmektedir (15,17).



Resim 4. Lewy cisimciği

A. Substansia nigra nöronlarındaki Lewy cisimcikleri, B. Hipokampus piramidal hücrelerinde LC, C. Cingulat kortekste LC, D. Substansia nigrada Lewy nöritleri, E-F. Kortikal LC, (A-C hematoxilen eosin, D-F anti- α -sinüklein immünboyası) Magnifikasyon A-C, F 400x, E 200x

<http://www.frontiersin.org>

PH tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamaktadır. Tablo 2’de sunulan ölçütler, yayınlanmış klinik-patolojik serilerde kullanılan tipik ölçütlere uygundur (18).

Tablo 2. Parkinson Hastalığı’nın histopatolojik doğrulaması için önerilen ölçütler

1. Substansiya nigra da önemli boyutlarda sinir hücresi kaybı ve buna eşlik eden gliosis
2. Substansiya nigra ya da locus ceruleus ta en az bir Lewy Cisimciği
3. Parkinsonizme yol açan diğer hastalıklara ilişkin patolojik bulgu olmaması (Örn; PSP, MSA, KGBD vb.)

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, PH’ye ait ilk patolojik değişikliklerin olfaktor bulbus ve beyinsapı yapılarından başladığını, daha sonra SNc’ye yayıldığını ve hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılara ulaştığını göstermiştir (19,20). Bu çalışmalara göre yapılan PH’nin patolojik evrelemesinde, presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nukleusta sınırlıdır. Evre 3-4’te substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrarlar. Evre 3-4’te PH’nin klinik fazı ortaya çıkar. Evre 5’de neokorteks de etkilenir ve hastalık tüm klinik boyutlarını gösterir (19,20). SN’de bulunan dopaminerjik nöronların ilerleyici bir şekilde dejenerasyonu sonucunda striatumdaki (putamen ve kaudat çekirdekler) DA seviyeleri azalır. PH, beyinde tanımlanmış nigrostriatal yolda oluşan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Bu yolda SNc’deki nöronların aksonlarından kaynak alır, diensefalonda median ön beyin içine girer ve korpus striatumda sonlanır. Yoldaki nöronlarda oluşan dejenerasyona bağlı olarak yeterince dopamin üretilmemesi ve dopaminerjik etkinliğin azalması hastalığın başlıca nedenidir (21,22).

2.1.2. Parkinson Hastalığı’nda Hücre Ölümünün Patogenezi ve Mekanizması

İnsanlarda, substantia nigra pars kompakta yaklaşık 450.000 dopaminerjik nöron içerir. Pozitron emisyon tomografi (PET) (fluoro-l-dopa) ile yapılan çalışmalar ve post mortem incelemeler, nigral nöron kaybının başlangıçta daha hızlı olduğunu, ancak daha sonra normal yaş ilişkili azalmaya başladığını ortaya koymaktadır (11,23).

Parkinsondan sorumlu olan hücre ölümünün mekanizması halen bilinmemektedir. SNc'deki hücre ölümünün apoptotik (24) bir mekanizma altında gerçekleştiği yaygın bir kanı olarak benimsenmesine rağmen, evrensel bir düşünce olarak kabul görmemiştir (25). Bu nörodejenerasyonda mitokondriyal disfonksiyonun, oksidatif stresin, ekzotoksinlerin, nörotrofik destek yetersizliğinin ve immun mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Buradaki kritik soru, neden spesifik nöronların hasara uğradığıdır. Bir olası cevap, bunların selektif taşıyıcı mekanizmalar yardımıyla (örn. DA transporter) hem endojen hem de ekstrinsik toksik bileşimleri alma yetileridir. Diğer olası açıklamalar, artan oksidatif stres, artan protein oksidasyonu, potansiyel toksin üretimi ve bunların detoksifiye edilebilme yetersizliği (muhtemelen nöromelanin varlığına bağlı) ve nörotrofik desteğe ihtiyaçtır.

Nöronal yaşamda, gelişim sürecinde ve hasar sonrasında nörotrofik faktörler çok önemli rol oynamaktadır. Pek çok sistemde, nörotrofik desteğin yeterli olmaması apoptotik nöronal ölüme yol açmaktadır. Glial-deriveli-nörotrofik faktör (GDNF) ve beyin-deriveli nörotrofik faktör (BDNF), dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu ve rejeneratif özelliğe sahiptir (26,27). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, bu desteğin azalmasının dopaminerjik hücrelerde dejenerasyona yol açtığı ortaya konmuştur.

İmmun faktörlerin en azından sekonder olarak progresif nigral hücre kaybına yol açtığı ortaya konmuştur. Bu ihtimal, HLA-DR pozitif reaktif mikroglialının bulunması ile desteklenmiştir. Hastalığın geç dönemlerinde interleukin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinler SNc'de artan seviyelerde saptanmıştır (28).

2.1.3. Parkinson Hastalığı'nın Nöroanatomik Mekanizmaları

Bazal gangliyonlar (BG), bazı nörotransmitterlerin eşlik ettiği bir dizi nükleuslar arası bağlantı ve birbirinden ayrı girdi-çıkı bileşenlere sahiptir. Bunların yanısıra, sinir sisteminin birçok bölümüyle çok sayıda nöron aracılığı ile bağlantı kurarlar. BG, büyük bir çekirdek grubudur. BG'lerin temel parçalarını kaudat nükleus, putamen ve globus pallidus (eksternus ve internus) oluşturur. Diğer iki subkortikal çekirdek, subtalamik nükleus (STN) ve SN (pars kompakta (SNc) ve pars retikülata (SNr)), bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmadıkları halde, bu sistemle fonksiyonel olarak ilgilidirler (29). Bazal gangliyonların aktivitesi duysal korteks, talamus ve beyin sapından alınan bilgilerle

başlatılır. Çıktıları ise globus pallidus aracılığıyla, serebral korteksin motor alanlarının ve beyin sapındaki diğer motor merkezlerinin aktivitelerini etkiler. Böylece bazal gangliyonlar beyin sapı ve medulla spinalise doğrudan inen yollarla değil, serebral korteksi etkileyerek, kas hareketlerini düzenlerler (30,31).

BG'lerin afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da paryetal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lere giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. BG'lerde işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları Globus pallidus internus (GPi) ve SNr'dir. BG'lerin efferent sinyallerinin, çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler.

Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt olanı inhibe eder. Direkt yolda, korteksten putamene giren sinyaller, BG içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani GPi ve SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise, korteksten putamene giren sinyaller, globus pallidus eksternus (GPe), STN ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani GPi/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler.

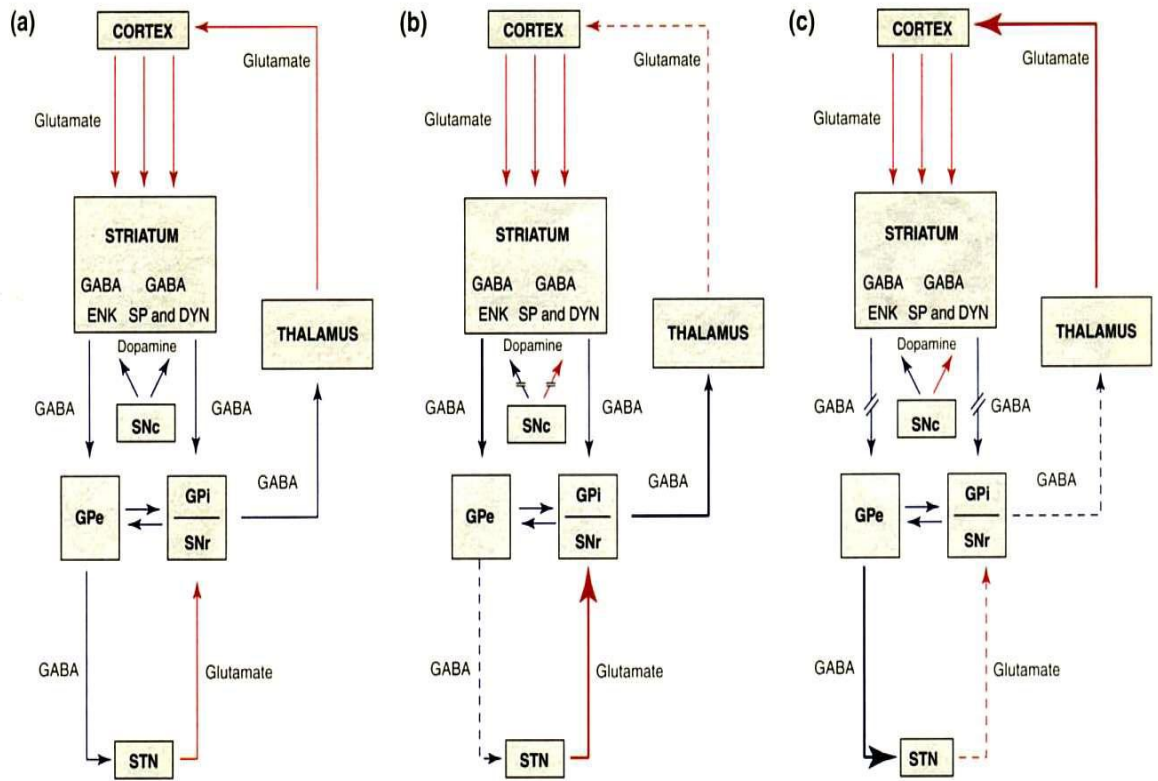
Striatuma gelen ve gama amino bütirik asit (GABA) içeren inhibe edici bilgi, direkt yol üzerinden SNr/Gpi kompleksini inhibe eder. Böylece talamusun inhibe edici sistemi inhibe edildiği için talamokortikal yol harekete geçer. Bu, motor hareketin oluşabilmesi için gerekli olan yoldur.

İndirekt yol üzerinden işlev gören striatal nöronlar ise GABA ile önce GPe'yi inhibe eder. GPe normalde GABA içerir, ama striatum tarafından inhibe edildiği için GABA'yı STN'a iletemez. Serbest kalan STN glutamat ile Gpi ve SNr'yi uyarır. GABA içeren GPi/SNr uyarılarak, GABA'yı talamusa iletir ve talamus inhibe olur. Dolayısıyla glutamat içeren talamokortikal yol harekete geçemez ve korteks uyarılamaz. Böylece hareketin oluşması engellenmiş olur. Amaçlı bir hareket direkt ve indirekt yolların denge içinde çalışmasıyla sağlanır.

SNc'den striatuma gelen dopamin, normalde direkt yolun aktivitesini D1 reseptörleri üzerinden artırırken, indirekt yolun aktivitesini D2 reseptörleri üzerinden azaltır.

Nigrostriatal yol dejenerasyonuna bağlı olarak striatuma dopamin azalması, striatal internöronlar arasında kolinerjik aktivitede artışa neden olur. DA eksikliği direkt/indirekt yol arasındaki dengeyi, indirekt yolda aktivite artışı lehine çevirir. Böylece talamokortikal yolun inhibisyonu artar ve kortekse uyarıcı bilgi gitmesi engellenir. Bu da korteksten kortikospinal projeksiyonların uyarılmasını engeller ki PH'nin temel bulgularından hareket ve tonus bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olur (32,33) (Şekil 1 a,b,c).

Yeni araştırmalar daha komplike yolların ve BG yapılarının etkileşim halinde olduğunu, normal beyinde bazal gangliyonlardaki bilgi akışının bağımsız ve paralel döngülerle olurken PH'de ise bu döngülerin kırıldığı, aktif ve senkronize hale geldiği bildirilmiştir (34,35).



Basal ganglia, Parkinson's disease and levodopa therapy: TINS supplement

Şekil 1. a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları, b) SNc'deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması, c) Striatal GABAerjik nöronların hasarı

2.1.4. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı tüm etnik gruplarda görülen, hafifçe erkek predominansına sahip bir hastalıktır (36). PH tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progressif olarak ilerlemektedir (37,38). Prevelansı 65-90 yaşları arasında artmaktadır. Tüm popülasyonun %0.3'ünü etkilemekle beraber, bu oran 65 yaşın üzerindeki popülasyonda %1 iken, 85 yaş üstünde %3,5'e yükselmektedir (39,40). Hastaların %5-10'unda semptomlar 40 yaşın altında ortaya çıkmaktadır. En güvenilir insidans değerlerinin elde edildiği Rochester, Minnesota'da 1935-1990 yılları arasında yapılan değişik çalışmalarda, parkinsonizm insidansının büyük bir değişiklik göstermeksizin 18,2-20,5/10.000 arasında değiştiği görülmektedir (41).

Değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda, parkinsonizm prevalansı için 18-328/100.000 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir (38,42). Parkinsonizm tablolarının en sık görülen formu olarak, bu oranların yaklaşık %75-80'ini PH olguları oluşturmaktadır. Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri 111/100.000 olarak bildirilmiştir (43). Avrupa'da 5 ayrı ülkede yapılan ortak bir çalışmada (Europarkinson Collaborative Study) 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2.3/100 ve PH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur (44). Hastalığın prevalans değerleri değişkenlik göstermektedir ve yapılan bir çalışmada 80,6-187/100.000 olarak bildirilmiştir (45).

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizmin yıllık insidansının 4,5-21/100000 arasında değiştiği bilinmektedir (37,38).

Epidemiyolojik çalışmalar, yaş faktöründen başka, artan hastalık riskini işaret eden en önemli göstergenin aile öyküsü olduğunu ortaya koymuştur (46). Ancak, bazı ailelerde, ortak çevresel etkilenim faktörleri olduğu göz ardı edilmemelidir.

2.1.5. Etiyoloji

Hastalık ilk kez endüstriyel devrim zamanında tanımlanmış olsa da, antik Hint literatüründe (4500-1000 b.c.) kampavata yani tremor ve akineziyi tanımlayan açıklamalara rastlanmıştır (47).

Kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinler ve yaşlanmanın katkılarıyla büyük olasılıkla multifaktöriyel olduğu düşünülür (48,49). Beyin hücreleri rejenere olamadıklarından ve sıklıkla büyük miktarda enerjiye ihtiyaç duyduklarından, zarar verici ajanlara karşı çok hassastırlar. Tüm insanlarda, yaşamları boyunca dopaminerjik nöronlar yavaş bir şekilde azalma gösterir (50). Dopaminerjik nöronların %60-65'nin kaybı sonucu striatal dopamin seviyesinin %80-85 oranında azalmasıyla PH'nin klinik belirtileri ortaya çıkar (51). 80 yaşın üzerinde %1-2 oranında PH saptanır (52). Bu hücrelerin ölüm oranı ve hızının bazı insanlarda artmış olmasının nedeni; genetik faktörler, viral epidemiler ve çevresel toksinlerdir. Genetik faktörler sıklıkla genç hastalarda saptanır. İki gen defekti, hastalığın ortaya çıkışıyla ilintili bulunmuştur; alfa sinonüklein ve parkin (51). Bununla beraber, PH sıklıkla ailesel değil sporadiktir. Diğer genetik faktörler, mitokondrial DNA defektleridir ki bunlar enerji üretiminde ve maternal geçişde bozulmalardır. Mitokondrial hasarlanma kişinin yaşamı boyunca birikir ve enerji eksikliğine yol açarak nöron ölümüne neden olur (50,52). Genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin, PH'nin patogenezinde sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (53). Ubikütün/proteozom sistemi, hücredeki protein yıkımı faaliyetinin önemli bir kısmından sorumludur. Bu sistemin herhangi bir şekilde sekteye uğraması hücrede stres yaratmakta, bu da bir takım patolojik olayları tetiklemektedir (51).

Yaşlanma: PH belirtilerinin ortaya çıkması için, striatumdaki dopamin düzeyinin %80'den fazla azalma göstermesi gerektiği saptanmıştır (51,54). SNr'deki pigmentli nöronların toplam sayısının, yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerdekinin %31'ine düştüğü bulunmuştur (55). PH, 40 yaşından önce ender olmasına rağmen 50 yaştan sonra insidanda giderek artma görülür ve 85 yaştan sonra da artma devam eder (56). 40 yaşın altında başlayan olgular erken başlangıçlı PH, 20 yaşından önce başlayan olgular juvenil PH olarak tanımlanır. Juvenil parkinsonizmde farklı bir nigral dejenerasyon örüntüsü vardır ve genellikle kalıtsaldır (57).

İlerleyen yaşla PH'nin artan prevalansı arasında görülen korelasyonun nedenleri arasında ilerleyen yaşla birlikte nöronların hem zararlı etkenlere duyarlılığının artması hem de çevresel risk faktörlerine ve toksik etkilere maruz kalma süresinin uzaması sayılabilir (58).

Genetik: Hastaların birinci derece akrabalarında PH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Parkinson hastalarının %15'inde, en az bir, birinci derecede akrabada PH vardır. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında PH görüldüğü bildirilmiştir. PET çalışmalarında, PH olanların ikizlerinde subklinik PH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (59). Diğer yandan ailevi PH'de yapılan çalışmalar sonucunda mutasyonu halinde doğrudan hastalığa yol açan ondan fazla genetik lokus saptanmıştır. Bunlar 4. kromozom üzerindeki alfa-sinüklein (otozomal dominant) ve UCH-L1 (Ubiquitin C-terminal hidrolaz) (otozomal dominant) genleri, 6. kromozom üzerindeki parkin geni (otozomal resesif), 1. kromozom üzerindeki DJ-1 geni (otozomal resesif) ve 1, 2, 4, 12 kromozomlar üzerinde yeri saptanan ancak henüz tam olarak tanımlanmayan gen lokuslarıdır (60).

Genetik geçişli Parkinson hastalığı (GGPH), otozomal dominant (ODPH) ve otozomal resesif (ORPH) olmak üzere iki gruba ayrılır. ODPH geç-başlangıçlıdır (ortalama 52 yaş), ORPH'de ise başlangıç yaşı 45'ten düşüktür. Bu gruba dahil edilen juvenil PH'nin başlangıç yaşı ise 21'in altındadır. Bugüne kadar genom üzerinde genetik geçişli PH'ye neden olan 11 lokus tanımlanmıştır, bunlardan halen altı tanesinde sorumlu gen bulunabilmiştir (61,62) (Tablo-3).

Tablo 3. Genetik geçişli Parkinson Hastalığı'nda şimdiye kadar bulunmuş lokuslar ve bu lokuslarda tanımlanmış genler ile kalıtım şekilleri

Lokus	Kromozomal bölge	Kalıtım şekli	Gen
PARK1	4q21-q23	OD	α -sinüklein
PARK2	6q25.2-q27	OR	Parkin
PARK3	2p13	OD	?
PARK4	4p15	OD	α -sinüklein
PARK5	4p14	OD	UCH-L1
PARK6	1p35-p36	OR	PINK-1
PARK7	1p36	OR	DJ-1
PARK8	12p11.2-q13.1	OD	LRRK2
PARK9	1p36	OR	?
PARK10	10p32	?	?
PARK11	2q36-q37	OD	?

OD: Otozomal dominant

OR: Otozomal resesif

Olgulardan ODPH olanların incelenmesiyle tanımlanan bu lokus ve gen, genetik geçişli PH’de bulunan ilk gendir. Bu gen üzerindeki üç nokta mutasyonu ODPH olan olguların bir kısmından sorumludur: Üç nokta mutasyonunun yanısıra α -sinüklein geninin duplikasyon ve tripplikasyonu (PARK 4) sonucu ortaya çıkan patolojiler de tanımlanmıştır. OD geçiş gösteren bu patolojiler eğer duplikasyon ise, PH şeklinde ortaya çıkmakta, tripplikasyon ise klasik PH semptomlarına bazı atipik durumlar (demans ve halüsinasyonlar gibi) eşlik etmekte ve başlangıç yaşı daha erken olup, hastalık daha hızlı ilerlemektedir. Bu bulgular gen dozajı fenomeninin patolojik etkilerini gündeme getirmektedir (63,64). Alfa-sinüklein geni 140 amino asit içerir ve presinaptik bir proteini kodlar. Beyinde yaygın olarak ifade edilen α -sinüklein proteininin hücre içinde yaptığı görev tam olarak bilinmemekle birlikte, nörotransmitter taşıyan veziküllerin aksonlar boyunca iletilmesinde rol oynadığı sanılmaktadır (65). Proteinin serbest halde belirgin bir konformasyonu olmadığı, veziküllere bağlı durumdayken ise α -heliks yapısı kazandığı bilinmektedir. Alfa-sinüklein proteininin hücre zarına bağlanarak fosfolipaz D aktivitesini modüle ettiği ve bu yolla sinaptik veziküllerin salınımını düzenlediği düşünülmektedir. Söz konusu gende bulunan mutasyonların proteinin veziküllere bağlanma kapasitesini azalttığı gösterilmiştir (61). PH’nin etyolojisi ve hücre kaybına neden olan patofizyolojik olaylar tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan birçok klinik araştırmalar göstermiştir ki, PH’de çevresel faktörlerin yanı sıra kalıtsal özelliklerin de önemli bir rolü vardır (66).

Cinsiyet: Çalışmaların çoğunda, PH’nin prevalansı erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermemektedir. Ancak, aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda, erkeklerde PH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (56,67). Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla (E/K: 3/2) biraz daha fazladır (31).

Çevre: 1982 yılında Kaliforniya’da genç narkotik bağımlılarında, MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda ekzojen ajanlara maruz kalmanın, PH’ye yol açabileceğini düşündürmüştür. Çeşitli kimyasal maddelerin parkinsonizm yaptığı bilinmektedir fakat MPTP’ye bağlı parkinsonizmin çarpıcı özelliği, daha yaygın santral

sinir sistemi (SSS) harabiyeti yapması beklenirken, tamamen PH'nin anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (68).

Parkinsonizme neden olabilen diğer ekzojen nörotoksinler, eser elementler, ağır metaller özellikle alüminyum ve manganez, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksit, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksittir (56). Hastalığa yol açabilecek çevresel faktörler, kırsal alanda yaşama, kuyu suyu içme, tarım böceklerinin ilaçlanması olarak sıralanmaktadır. Betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi endojen toksinler dopamin hücre ölümüne yol açarak hastalığa neden olabilirler (56).

Pek çok çalışma, diyetin hastalık patogeneziindeki yerini belirlemiştir. Bunların çoğu yetersiz antioksidan alımı üzerine kuruludur. Bu çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmakla beraber, henüz yeni sonuçlanmış, toplum bazlı Hollanda çalışmasında, Parkinson hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında vitamin E alımının daha düşük olduğu saptanmıştır (69).

Travma: Diğer nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak, şiddetli kafa travmasının parkinsonizme neden olabileceği belirtilmektedir (70). Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (71,72). Prospektif olarak toplanan bilgiler, böyle bir ilişki göstermedikçe, travmanın PH'de risk artışına yol açtığı kabul edilmemelidir.

2.1.6. Klinik Özellikler

Tablo 4. Parkinson Hastalığı'nın klinik özellikleri

<u>Primer motor belirtiler</u> Tremor Rijidite Bradikinezi Postüral dengesizlik Yürüme bozukluğu	<u>Psikiyatrik belirtiler</u> Depresyon Anksiyete Panik atak İlaca bağlı halüsinasyonlar
<u>Diğer motor belirtiler</u> Hipokinetik konuşma Maske yüz Mimiklerde azalma Bacak distonisi Hipersalivasyon Mikrografi	<u>Diğer otonom belirtiler</u> Termoregülasyon bozukluğu Ortostatik hipotansiyon Empotans Kabızlık Mesane disfonksiyonu Seboreik dermatit
<u>Kognitif belirtiler</u> Demans Bradifreni	<u>Duysal belirtiler</u> Ağrı Uyuşma veya karıncalanma Olfaktör defisit Akatizi

2.1.6.1. Parkinson Hastalığı'nın Kardinal Bulguları

Tremor: Hastaların çoğunda en sık başvuru nedenidir. Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar (73). Hastalık sırasında tremor saptanma sıklığı %85'dir (74).

İstirahat tremoru, PH'nin en iyi tanımlanan ve en spesifik kardinal bulgusudur. PH'de tremor en sık ellerde, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. Başlangıçta aralıktır, zamanla sürekli hal alır ve karşı beden tarafına da geçer (58). Tremor sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi şeklinde olup “para sayma tremoru” veya “hap yuvarlama tremoru” olarak da adlandırılır. Klasik olarak 4-6 Hz frekanstadır (75).

PH'de klasik istirahat tremoru yanında olguların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder. Hastaların %15'inde, hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez (74). PH'de postural tremorun ayırdedici özelliği, kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında bir latent evrenin olmasıdır (75). Tremor, stres ile mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (76).

Baş tremoru PH'de görülmez (76). Nadiren hastalar titremeyi içlerinde hissettiklerini ifade ederler (internal tremor) (77).

Rijidite: Rijidite, tremor ile birlikte PH'nin pozitif belirtilerini oluştururlar. Rijiditede, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonus artmıştır (76). Ekstremitenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükmesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artıştır. Hareketin hız ve şiddetinden büyük ölçüde etkilenmez ve bu durum hıza bağlı tonusun arttığı, ayrıca hareket genliği boyunca direncin değişkenlik gösterdiği spastisiteden rijiditeyi ayırt ettirir (76).

El bileğini hareket ettiren kaslarda rijidite varsa, dişli çark belirtisi alınır (78). Proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir. Hafif olgularda rijiditeyi ortaya çıkarmak, ancak karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler yaptırmakla mümkün olabilir. Hastalar rijiditeyi ekstremitelerde, boyunda, bazen de sırt kaslarında subjektif sertlik veya kasılma şeklinde tanımlayabilir (57). Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi unilateral başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir. PH'de rijidite görülme sıklığı açık bir biçimde yalnızca bazı serilerde bildirilmiştir ve oranlar %89-99 arasında değişmektedir (59).

Rijidite tüm kas gruplarını (ekstremiteler, aksiyel, fleksör, ekstansör) tutabilir. Rijidite istemli hareket hızını sınırladığı halde, rijiditesi olan bazı hastalar, motor işlevlerini rahat sürdürebilirler ve bradikinezi, hastanın özürüllüğünde rijiditeden daha belirleyici bir rol oynar. Rijiditenin ilk bulgularından biri yürürken uyumlu kol hareketinin (asosiyel kol sallanımı) ortadan kalkmasıdır (79). İleri vakalarda özellikle distal ekstremitelerde kontraktürlere yol açabilir (80).

adı verilen, giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar (76). Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (7).

Postural refleksler parkinsonizmin erken dönemlerinde etkilenmiş ise, tanı büyük olasılıkla PH değildir ve PSP veya MSA gibi diğer nörodejeneratif parkinsonizmlerden biri söz konusudur (77).

Tablo 5. Parkinson Hastalığı'nda diğer motor bulgular

<u>Kraniofasyal</u> Hipomimi Göz kapama refleksinde azalma Konuşma bozukluğu Hipokinetik dizartri Hipofoni Disfaji Sialore	<u>Görsel</u> Bulanık görme Kontrast duyarlılığında bozulma Hipometrik sakkadlar Vestibuloküler refleksde bozulma Yukarı bakış ve konverjans bozukluğu Göz kapağı apraksisi
<u>İskelet sistemi</u> Mikrografi Distoni Myoklonus Donuk postür Kamptokormi Kifoz Skolyoz Yatak içinde dönme güçlüğü	<u>Yürüme</u> Ayakları sürükleyerek yürüme Donma Festinasyon

2.1.7. Tanı

Günümüzde PH'nin tanısını koymada kullanılan herhangi bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır (6).

Patolojik tanı ancak biopsi analizleriyle konulabilmektedir. Dolayısıyla PH'nin tanısı tamamen klinik olarak konulur. Bazı biyokimyasal incelemeler ve PET, DAT-SPECT gibi yöntemleri ile elde edilen bilgilerden faydalanılabilmekle beraber ilk semptomun başlangıç

zamanı ve eklenen her bir semptomun türü ve seyrine ilişkin olarak hastalardan alınan ayrıntılı anamnez, tanı için çok önemlidir (82,83).

PH tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. PH'nin klinik tanısı için United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank klinik tanı ölçütleri kullanılmaktadır (6).

Tablo 6. United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank klinik tanı kriterleri

Dahil olma kriterleri	Dışlayıcı kriterler	Destekleyici kriterler
Bradikinezi Ve en az aşağıdakilerden 1'i; Kas rijiditesi 4-6 Hz istirahat tremoru Postural instabilite (Birincil olarak görsel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı)	Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen semptomların basamaklı seyri Tekrarlayan kafa travması Kesin ensefalit öyküsü Okulojirik krizler Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanımı öyküsü Birden fazla akrabada etkilenme Süreğen remisyon 3 yıl sonrasında belirtilerin halen tek taraflı seyri Supranükleer bakış felci Serebellar belirtiler Erken ağır otonom tutulum Erken ağır demans Babinski belirtisi BT'de serebral tümör ve komunikan hidrocefali varlığı Yüksek doz L-dopa yanıtı (-) MPTP'ye maruz kalma	(PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir) Tek taraflı başlangıç İstirahat tremorunun varlığı Progressif seyir Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrisinin korunması L-dopa'ya iyi yanıt (%70-100) L-dopa'ya bağlı şiddetli kore ≥5 yıl L-dopa yanıtı ≥ 10 yıl klinik seyir

2.1.8. Değerlendirme ve İzlem

PH klinik tablosunda tremoru daha belirgin olan hastalarda prognoz, yürüme bozukluğu ve postural instabilitesi daha ön planda olanlara göre daha iyidir. Bradikinezi, yeti yitimine tremordan daha fazla yol açar. Akinezi, hastalığın hızlı seyredebileceğinin işaretidir. Prognoz açısından daha olumlu göstergeler erken tremor, rijidite ve ailede PH öyküsüdür. Olumsuz göstergeler arasında bradikinezi, akinezi, postural instabilite, yürüme bozukluğu, bilişsel bozukluklar ve hastalığın geç yaşta başlaması sayılabilir. İlaçlar sayesinde PH’da yaşam süresi uzamıştır. Erken mortalite açısından en önemli risk faktörü disfajidir (84).

PH’de Hohen-Yahr evrelemesi halen kullanılmaya devam eden bir ölçektir. Bu ölçekte beş evre tanımlanmıştır. Bu ölçek, genellikle hastalığın derecesini ve yayılımını belirtmede kullanılır.

PH’nin semptomlarının derecelendirilmesinde en sık kullanılan ölçek ‘‘Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)’’ (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)) dir. Dört ana kategorisi bulunmaktadır ve 199 puanla ölçüm yapılmaktadır. Yüksek puan, semptomların daha kötü olduğu bir hastalık düzeyine işaret eder. BPHDÖ’nün geçerliliği gösterilmiştir. Hastalığın gidişini izlemede, tedavi girişimlerine yanıtları değerlendirmede yararlı bulunmuştur (85).

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Medikal Tedavi

PH’nin altında yatan nöronal dejenerasyonu durduran veya geri döndüren güncel bir tedavi yoktur. Ancak semptomlarda iyileşme sağlayabilecek tedavi yöntemleri bulunmaktadır (86).

PH’de tedavinin amaçları; motor belirtilerin semptomatik tedavisi, motor komplikasyonlardan kaçınma, motor komplikasyonların semptomatik tedavisi, non-motor belirtilerin semptomatik tedavisi, hastalık modifikasyonu (nöroproteksiyon) dur.

PH’de tedaviye erken başlamak progresyonu yavaşlatır. PH’nin presemptomatik evresi 4,5-6 yıldır. İnsanda striatal DA seviyesi %20-30 seviyelerine inince PH belirtileri ortaya

çıkır. Preseptomatik evrenin uzunluğu bazal gangliyon devrelerinin azalan DA seviyelerini işlevsel olarak telafi etme yetisi ile ilişkilidir. Preklinik ve erken klinik evrelerde dopaminerjik hücre kaybı çok hızlıdır. Erken evre tedavi hastalık sürecini etkileme bakımından önemlidir (87).

Erken dönemde tedavinin amacı en az ilaçla semptomları dindirmek ve hastaları olabildiğince uzun süreler bağımsız işlev görür durumda tutmaktır. İlerlemiş PH’de ise tedavi hedeflerine ilaçlardan kaynaklanan diskinezileri, motor işlevlerin dalgalanmalarını, psikiyatrik sorunlar gibi komplikasyonları giderme çabaları eklenir. PH’de kullanılan bazı ilaçlar, tablo 7’de özetlenmiştir (82).

Tablo 7. Parkinson Hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar

Dopaminerjik ajanlar	Non-dopaminerjik ajanlar
Levodopa Levodopa + karbidopa Levodopa + benserazid COMT inhibitörleri Entakapon, tolkapon Dopamin agonistleri Non-ergo Pramipeksol Ropinirol Rotigotin Pribedil Apomorfın Ergot deriveleri Bromokriptin Pergolin Kabergolin Dihidroergokriptin Lisurid Selektif MAO-B inhibitörleri Rasajilin Selejilin	Antikolinerjik ajanlar Triheksifenidil Benztropin NMDA antagonistleri Amantadin

KOMT: katokol-O-metil transferaz
MAO-B: Monoamin oksidaz tip B
NMDA: N-metil-D-aspartat

Levodopa, PH için esas ilaç tedavisidir ancak uzun süreli kullanımları motor komplikasyonlar ve ilaca bağlı diskineziler nedeniyle sınırlıdır. Levodopa, bradikinezi ve rijiditeye kısmen etkilidir fakat postüral instabilite, yürüme bozuklukları, konuşmaya etkisi sınırlıdır (82). Tek başına alındığında periferdeki dekarboksilaz enzimiyle hızla katabolize

edilerek kan-beyin bariyerini aşamayan dopamine dönüştürülür. Bu nedenle daima bir periferik dekarboksilaz inhibitörüyle birlikte verilir, bu hem bulantıyı önler hem de L-dopanın periferde metabolize edilmesini kısıtlayarak, bir bölümünün kan-beyin bariyerini geçebilmesini sağlar. Beyinde substantia nigra nöronları içinde depolanmış dekarboksilaz tarafından dopamine dönüştürülür.

Dopamin agonistleri, direkt olarak dopamin reseptörlerini uyarır. Dopamin agonistleri, erken PH'de tek başına ve ilerlemiş olgularda L-dopa ile birlikte, onun dozunu azaltma amacıyla kullanılırlar. Etkinliklerinin L-dopadan düşük olması dezavantajı karşılığında, daha az motor komplikasyon avantajı vardır. Bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon ve psikiyatrik semptomlara yol açabilirler.

Monoamin oksidaz-B inhibitörleri dopamin katabolizmasını inhibe ederler. Nöroprotektif etkileri üzerinde de durulmaktadır (88). 18 haftalık randomize çift kör bir çalışmada PH ve motor dalgalanmaları olan 687 hastada L-dopaya ek olarak rasajilin, entakapon ve plasebo kullanılmış. Bu çalışma sonucunda rasajilin ve entakaponun 'off' dönemini (Parkinsonizm semptomlarının belirginleştiği, ilaç etkinliğinin azaldığı dönem) kısalttığı ve günlük ortalama levodopa dozunu azalttığı gözlemlenmiştir (89).

Dopamin katabolizmasında etkin bir enzim olan katekol-O-metil transferazı inhibe eden ilaçlar (Entakapon, Tolkapon) dopaminin etkinliğini artırırlar (90). L-dopa ile birlikte kullanılırlar. Tolkapon kullanımı nadiren fatal hepatotoksisiteye neden olabildiğinden karaciğer işlevlerini takip etmeyi gerektirir. Ayrıca entakapon/karbidopa/levodopa kombinasyonu olan tabletler de kullanıma geçmiştir (82).

Amantadin aslında antiviral bir ajan olan ve aynı zamanda PH'de kullanılan bir ilaçtır. Etki mekanizması açık değildir. Dopamin salınımını arttırdığı, yıkımını azalttığı ve dopamin reseptörlerini uyardığı düşünülmektedir.

Hastalıkta motor olmayan belirtilere yönelik çeşitli ilaçlar kullanmak gerekebilir. Ortostatik belirtilere karşı su ve tuz alımı artırılır, mitodrin veya fludrokortizon gibi ilaçlar kullanılabilir. Hastanın başı yükseltilmelidir. Hasta kalkarken yavaş-yavaş kalkmalıdır (82). PH'de kabızlık sık görülen bir nörojenik bağırsak bozukluğudur. Kabızlığın tedavisi için fiziksel aktivite arttırılmalı, antikolinergikler kesilmelidir. Bol sıvı alımı, lif içeriği zengin gıdalar, gayta yumuşatıcılar önerilir, gerekirse mekanik veya kimyasal rektal

uyaranlar kullanılır. Mesanenin hiperrefleks belirtilerine karşı antikolinerjik veya α -adrenerejik blokörler kullanılabilir.

Tablo 8. FDA tarafından Parkinson Hastalığı için onaylanan ilaçlar

İlaçlar	Yan etkiler	Endikasyonlar
Levodopa	Bulantı, somnolans, diskinezi, halüsinasyon, hipotansiyon	Semptomatik PH için en etkili tedavi
KOMT inhibitörleri Entakapon Tolkapon	Diyare, levodopa yan etkilerini alevlendirme	Levodopa tedavisi alan hastalarda motor dalgalanmaları kontrol etmede yararlı
Dopamin agonistleri Bromokriptin Pergolid Pramipeksol Ropinirol	Bulantı, baş ağrısı, sersemlik, somnolans, halüsinasyonlar, bulantı, ödem, kalp kapakları-retroperiton-akciğer fibrozisi	Erken ve ilerlemiş hastalıkta yararlı Başlangıç tedavisinde ve levodopa tedavisi alan hastalarda ek tedavi olarak faydalı Erken PH tedavisi ve motor dalgalanmalarda faydalı
MAO-B inhibitörleri Selejilin Rasajilin	Bulantı, uykusuzluk, diğer MAO inhibitörleriyle ilaç etkileşimleri Kilo kaybı, hipotansiyon, ağız kuruluğu, diğer MAO inhibitörleriyle ilaç etkileşimleri	Hafif-orta dereceli PH'nın semptomlarını kontrol etmede yararlı
Antikolinerjikler Benzotropin Triheksifenidil	Kuru ağız, kuru göz, konstipasyon, hipotansiyon, bilişsel bozukluklar, üriner retansiyon	Hafif-orta dereceli PH semptomlarını kontrol etmede etkili, diğer ilaçlara göre daha fazla yan etkiye sahip
NMDA reseptör inhibitörü Amantadin	Bulantı, hipotansiyon, halüsinasyonlar, konfüzyon, ödem	Akinezi, rijidite, tremor, diskinezi tedavisi

2.1.9.2. Cerrahi Tedavi

PH'de cerrahi endikasyon genellikle demansı olmayan, tıbbi tedaviye yanıt veren ama tolere edilemeyen yan etkiler görülen hastalarda konur. Hastaların tanıları idiyopatik PH olmalı ve “on” dönemleri (Parkinsonizm semptomlarının azaldığı, ilaçların etkin olduğu

dönem) olmalıdır (91). Cerrahi seçenekler ablatif işlemler, derin beyin stimülasyonu (DBS) ve implantlardır.

Ablatif yaklaşımda, işlevleri anormalleşmiş bir yapıya (globus pallidus veya talamus) müdahale edilir. Pallidotomi, L-dopaya yanıt veren hastalarda, ilaca bağlı diskinezileri ve distonileri azaltabilir. Unilateral uygulandığında karşı taraftaki semptomları hafifletir (92). Tek taraflı talamotomi, karşı taraftaki ilaçla önü alınamayan tremoru giderir, rijidite ve diskinezilere de faydalı olabilir ancak bradikinezi, yürüme, konuşma ve postür sorunları gibi parkinsonizm semptomlarına yararı olmaz, hatta bunları daha da kötüleştirebilir. Bilateral uygulandığında komplikasyonları daha fazladır (93).

DBS’de, işlevlerini uyarmak amacıyla globus pallidusa, talamusa veya subtalamik çekirdeğe bir elektrod yerleştirilir. Tremoru baskılamada, talamik stimülasyon ile talamotominin etkinlikleri birbirine eşittir ancak talamik uyarımın yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir (94). Motor dalgalanmaları ve diskinezileri olan hastalara globus pallidus stimülasyonu yarar sağlamaktadır (95). Subtalamik çekirdek uyarımı, tremoru, akinezi, postüral instabilitesi ve yürüme bozukluğu olan hastada yarar sağlayabilir (94).

2.1.10. Parkinson Hastalığı’nda Motor Olmayan Belirtilerin Özellikleri

2.1.10.1. Motor Olmayan Belirtilerin Patogenezi

Motor olmayan belirtiler (MOB), PH patolojisinin dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla ilişkili olarak gelişir (96,97). Bu yapılar; vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus, beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert’in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyalateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik plexusunu içermektedir (41,96). PH’de bu patolojik süreç, alt beyin sapı yapılarından başlamakta ve sırası ile anterior olfaktör çekirdekler, hipotalamus ve talamusun limbik sistemle ilişkili bölümleri, limbik sistem ve neokortikal tutulum izlemekte ve bu patolojik gidiş Braak evrelemesi ile derecelendirilmektedir. Bazı MOB’lerin motor belirtilerden yıllar önce gelişebilmesi (REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), koku alma bozukluğu) Braak evrelemesi ile açıklanabilir (98-100). REM uykusu

davranış bozukluğunda, Braak evre 2'ye uyan, muhtemelen pons, özellikle de lokus sereleus kompleksi, retiküler ve pedinkülopontin çekirdeklerde harabiyet görüldüğü bildirilmiştir (100). Parkinson hastalarında motor belirtilerinden önce ortaya çıkan olfaktör işlev bozukluğu bir MOB'dir. Olfaktör sistemde α -sinüklein patolojisi ile birlikte LC'nin oluşması ve kortikomedial amigdaladaki nöron kaybının bir sonucu olarak gelişmektedir (96,99).

Huisman ve ark., olfaktör bulbusda dopamin nöronlarındaki görece artışın, aşırı inhibitör dopaminerjik sinaptik aktiviteye ve böylece olfaktör işlemede yetersizliğe yol açtığını öne sürmektedir (101).

Parkinson hastalarında ağrının ortaya çıkmasında, dorsal horn sinapslarına inen inhibitör dopaminerjik ve noradrenerjik nöron kaybının yanı sıra, santral ağrı işleme merkezlerin (singulat girus, insular korteks, amigdala ve hipotalamus) bozukluğunun da sorumlu olduğu bildirilmiştir (96). Medullar vagal sistem tutulumu ve postgangliyonik kardiyak sempatik denervasyonun, (LC ile ilişki içinde) ortostatik hipotansiyon gibi otonomik yetmezliğin gelişmesinde önemli mekanizmalar olduğu bildirilmektedir (97,102,103).

Ortostatik hipotansiyonu olan olgularda, metaiyodobenzilguanidin (MIBG) ile postgangliyonik işaretleme çalışmaları, bu noradrenalin analogunun kardiyak alınımlında azalmayı göstermektedir (103). Diğer yandan, Lewy cisimciklerinin neokortikal ve limbik yapılara yayılımı ile periferik otonomik sinir sistemi tutulumu arasında bir ilişkinin olabileceği öne sürülmektedir (96). Ayrıca kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik çekirdeklerin harabiyetinin, santral otonomik ağ içindeki modülatör etkilerin bozulmasına yol açtığı düşünülmektedir (104). Braak ve ark., vagusun distal motor terminallerinin yer aldığı midenin enterik pleksusunda Lewy patolojisini göstermişlerdir (105).

PH'deki konstipasyonun, periferik otonomik sinir sistemindeki LC ve miyenterik pleksustaki kolonik sempatik denervasyon ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bazı yayınlara göre salivasyon disregulasyonu, sekretuar parasempatik ganglionların özefagusdaki miyenterik pleksusun LC tarafından tutulmasına bağlı olabilir (106).

Depresyon gelişimi, dopaminerjik mezokortikolimbik projeksiyon kaybı (ventral tegmental alan ve takiben orbitofrontal dopaminerjik hücre kaybı) ve mezokortikal monoaminerjik multipl transmitter eksiklikleri (rafe çekirdeğindeki serotonerjik hücre kaybı) ile ilişkili

olabilir (107,108). PH'de hastaların yaklaşık yarısında Alzheimer tipi demans patolojisinin eşlik ettiği bildirilmiştir (41). Demanslı Parkinson hastalarında demansı olmayanlara göre daha fazla olmak üzere, mezokortikal, mezolimbik yollarda dejenerasyona bağlı dopamin yokluğu, yine nöron kaybına bağlı olmak üzere lokus seruleusta noradrenalin yetersizliği, ventral tegmental alanda dopamin eksikliği üzerinde durulmuştur (109).

Uyku anormalliklerinin ise bir çalışmada hipokretin (oreksin) nöronlarının %50 kaybı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (110).

2.1.10.2. Motor Olmayan Belirtilerin Klinik Özellikleri

PH'de motor semptomların dışında, demans, depresyon, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon (semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, miksiyon-defekasyon problemleri) yaygındır ve bu MOB'ler motor semptomların öncesinde de gelişebilir (111). Örneğin REM uykusu davranış bozukluğu (rüyada konuşma, bağırma, atma, sıçrama, çırpınma şeklinde hareketler), anosmi ve konstipasyon hastaların çoğunda motor semptomlar gelişmeden önce görülür (96,97).

Uygun bilişsel testlerle bakıldığında hastaların birçoğunda hafiften ağıra kadar uzanan bilişsel işlev bozuklukları saptanır. Özellikle yaşlı hastalarda ve hastalığın ilerleyen yıllarında hastaların bir kısmında Parkinson Hastalığı demansı gelişebilir, bu oran hastalığın 15-20. yıllarında %50-80 gibi çok yüksek rakamlara ulaşabilir (96,97).

Terleme, salivasyon ve derinin yağlanması artabilir, hastalığın başlangıcında omuz, sırt, ekstremita ağrıları olabilir. Omuz ağrısı başlangıç bulgusu olarak oldukça sıktır, bu tip hastaların teşhisi ağrıya odaklanıldığı için gecikebilir. Otonomik işlev bozuklukları, hem erken evrede (konstipasyon) hem de motor belirtilerden sonra (ortostatik hipotansiyon, idrar yapma kusurları gibi diğer belirtiler) tabloya eşlik etmektedir (Tablo-9) (96,97).

MOB'ler tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri olarak da gelişebilmektedir. En iyi bilinenleri, ortostatik hipotansiyon ve psikotik tablolarıdır. Bu durum sıklıkla dopaminerjik ilaç dozuyla da ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Yine L-Dopa'ya bağlı motor dalgalanmalar da (kapalı dönemde ortaya çıkan) ağrı belirtisinin oluşmasında rol alabilmektedir. Dopaminerjik ilaçların, özellikle dopamin agonistlerinin gün içi aşırı

uykululuğa (GİAU) yol açabileceği bildirilmiştir (112). Uykusuzluğun motor belirtiler ve diğer MOB ile yaygın ilişkisi vardır. Örneğin uyku bölünmesi motor anormallikler (tremor, nokturnal akinezi, kapalı dönem distonisi), huzursuz bacak sendromu (HBS), uykuda periyodik uzuv hareketleri ve gece sık idrar yapma ile de ilişkili olabilmektedir (113,114). Eşlik eden depresyon, varsanı gibi psikolojik durumlar hastaların uykuya dalmasında zorluğa veya gece huzursuzluğuna yol açabilir (114). Yavaş dalga uykusunun azalması ve REM uykusunun hafiflemesi de Parkinson hastalarında uyku bozukluğunun gelişmesine katkıda bulunabilir.

Tablo 9. Parkinson Hastalığı'nda motor olmayan belirtiler

<u>Duyusal belirtiler*</u> Olfaktör işlev bozukluğu Hissizlik (duyu kaybı) Gerilme hissi Yanma-üşüme Karıncalanma (parestezi) Ağrı Oral ağrı Genital ağrı Ekstremitte ağrısı Anormal duyular (tanımlanamayan)	<u>Uyku bozuklukları*</u> Uyku bölünmesi Uykusuzluk REM uykusu davranış bozukluğu Huzursuz bacak sendromu Uykuda periyodik uzuv hareketleri Gün içi aşırı uykululuk Değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü
<u>Otonom işlev bozukluğu</u> Ortostatik hipotansiyon** Bradikardi Aritmi Kabızlık* Fekal inkontinans İdrar yapma kusurları** Cinsel işlev bozuklukları** Terlemede artma Ciltte yağlanma artışı Sıcak veya soğuk intoleransı	<u>Psikiyatrik bozukluklar*</u> Duygu durum bozuklukları Depresyon Anksiyete (obsesif-kompulsif bozukluk sık) Apati Kişilik değişikliği Korkaklık, kendine güvenememe, kararsızlık Kompleks davranış bozukluğu Amaçsızca tekrarlanan uğraşlar Dopamin disregülasyon sendromu Psikoz
<u>Zihinsel işlev bozukluğu**</u> Bilişsel işlev bozukluğu Demans Davranış bozukluğu	<u>Diğer</u> Kilo kaybı Yorgunluk veya çabuk yorulma (%50).

(*): Hastalığın erken evresinde veya motor belirtilerden önce görülür

(**): Hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür

2.2. PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSI

Parkinson Hastalığı demansı (PH-D), PH'nin sık görülen bir bulgusudur (%40). Normal popülasyona göre PH'de demans sıklığı altı kat artmıştır. Yazarlar her yıl hastaların yaklaşık %10'unun demans geliştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Belirgin kognitif

bozukluktan çok, hafif ve geçici düzeyde kognitif bozukluklara daha sık olarak rastlanmaktadır (115,116). Ancak PH'de demansa ilişkin kognitif fonksiyon bozuklukları çoğu kez ihmal edilmektedir. Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında ortaya çıkabilen depresyonun, psödodemans yaratabileceği bilinmektedir (109). Bunun yanı sıra, kullanılan tanı kriterlerindeki farklılıklar da önemlidir. Bu nedenle, aslında PH'de görülen kognitif fonksiyon bozukluklarının net olarak değerlendirilmesi de zorlaşmaktadır. Bir hastada gelişen demansın PH'ye bağlı olduğunu ileri sürebilmek için bazı şartlar gereklidir; hastada demans gelişmeden en az 12 ay önce parkinsonizm bulguları ortaya çıkmalıdır, ayrıca, L-Dopa'ya iyi yanıt veren hastalık öyküsü ve subkortikal frontal tipte bir demans tablosunun oluşması gereklidir. Bu şekildeki bir demansta diseksekütif sendrom tabloya hakimdir. Çağrıştırılınca daha iyi hatırlama performansı görülür (117).

2.2.1. Epidemiyoloji

PH ile ilgili toplum bazlı çalışmalarda, demans prevelansı %41 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (118). Akademik merkezlerde yapılan 27 çalışmalık geniş bir meta analizde, PH-D ve Lewy cisimcikli demans (LCD) ayrımı yapılmadan ortalama prevelans %40 olarak bulunmuştur (119). PH demansı ayrımı için belli kriterler kullanıldığında, PH-D prevelansının %31 olduğu ve PH-D'nin popülasyondaki tüm demans vakalarının %3,6'sını oluşturduğu saptanmıştır (120). Yıllık insidansın 95-107/1000 olduğu tahmin edilmektedir (121,122).

2.2.2. Etiyoloji

PH'de demans gelişiminde tek bir neden olduğunu söylemek yanlıştır. Bu konuda etiyolojiye yönelik bilgi sağlamak amacıyla çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve sonuçta gerçekten de demans oluşumunda birden çok faktörün rol oynadığı görüşüne varılmıştır. Hastalarda demans gelişimini arttıran risk faktörleri içinde; hastalık süresinin uzun olması, hastalığın ileri yaşta başlaması, levodopaya erken dönemde yanıtı olmaması ve ilaca bağlı psikiyatrik yan etkilerin fazla olması, eğitim düzeyinin düşüklüğü, akinetik-rijid form olması, hastalığın erken döneminde depresyon gelişimi, hastanın ileri yaşı (<50 yaş: %0; ≥80 yaş: %69), hastanın ilk muayenesindeki SMMT skorlarının düşük olması, yürütücü

işlevler, görsel mekansal işlevler ve bellek fonksiyonlarında hafif de olsa işlev bozukluklarının varlığı, RDB varlığı, şiddetli motor özürlülük/ağır hastalık durumu (özellikle bradikinezi, rijidite ve aksiyel semptomlar), simetrik tutulum, postüral dengesizlik ve yürüme bozukluğu, otonomik disfonksiyon, sigara kullanımı sayılabilir (123).

PH-D'nin gelişmesinde genetik risk faktörleri rol alabilir. Kardeşlerde PH-D gelişme riski, normal kişilerde AH gelişmesi riskine kıyasla 3 kat fazladır (124). Nadir bir herediter sendrom olan juvenil parkinsonizmde demans gelişmesi, kromozom 1p ve ATPaz genindeki bir mutasyon ile bağlantılı bulunmuştur (125). Ailesel PH ve demansta alfa sinüklein geninde multiplikasyon mutasyonu saptanmıştır. Ailevi PH'nin nadir nedenlerinden olan alfa-sinüklein geninde triplikasyon mutasyonu taşıyan ailelerde, PH motor semptomlarının yanında, bazen erken dönemden itibaren demans görülebilenken, gen duplikasyonu olan ailelerde bu durum ya hiç olmamakta ya da nadir görülmektedir (126). Apolipoprotein alleli olan epsilon 2 ve epsilon 4 genleri PH-D için olası risk faktörü olarak suçlanmıştır (127-130). Mikrotübül ilişkili protein tau (MAPT) H1/H2'yi kodlayan gen, PH demansı gelişmesinde rol almaktadır (131,132).

2.2.3. Nöropatofizyoloji

Nöropatoloji: PH demansına neden olan anatomik ve patolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve nöropatolojik çalışmalarda PH-D olanlarda olmayanlara göre daha yaygın beyin atrofi saptanmıştır (133-136). Demansı olmayan Parkinson hastalarındaki beyin atrofi kontrol grubu ile benzerdir. MRG çalışmalarında, PH-D hastalarındaki beyin atrofisinin hipokampus ve anterior singulat girusu içeren limbik-paralimbik bölgelerde en fazla olduğu bulunmuştur (134,137). PH-D olanlarda diğer görüntüleme yöntemleri ile bilişsel olarak normal Parkinson hastalarındakine göre, kolinerjik yollarda daha fazla beyaz cevher hiperintensiteleri saptanmıştır (138).

Geçmişte PH-D, PH'ye eşlik eden AH ve vasküler patolojiye bağlanmıştır. Ancak nöropatolojik çalışmalarda Lewy cisimciği patolojisinin derecesi ile bilişsel gerileme ve demans arasındaki ilişki AH patolojisinininkinden daha belirgin olduğu gösterilmiştir.

(139-145). PH-D'nin nöropatolojisinde LC dağılımı önemli rol alır, LC, kortikal, subkortikal alanlar, limbik bölge ve neokortekste bulunur (141).

Birkaç çalışmada PH'deki bilişsel yıkım ile ilişkili olarak beyin omurilik sıvısında (BOS) amiloid-beta azlığı saptanmıştır (146,147).

Kortikal LC ve Lewy nöritleri demansa özgü patolojik bulgu olarak PH-D ve Lewy cisimcikli demansda (LCD) saptanır (148-150). PH-D'de LCD'den farklı olarak substansia nigra hücre kaybı anlamlı olarak fazla bulunmuştur, kortikal LC ve Alzheimer patolojisi gibi diğer bulgulara PH demansı ve LCD arasında fark bulunamamıştır (151).

Nörotransmitter sistem: PH-D'de asendan modülatör sistemlerin hemen hepsinde hücre ve inervasyon kaybı bildirilmiştir. Kolinerjik, dopaminerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik monoaminerjik sistemlerin etkilendiği bulunmuştur.

PH'de dopaminerjik fonksiyon kaybı, bilişsel fonksiyon bozukluğunu, motor semptomların ortaya çıkmasından daha az etkiler (152). Bazı görüntüleme çalışmalarında, fronto-striatal dopaminerjik yolların da etkilendiği saptanmıştır (153) ve bu durum yürütücü işlevler ve çalışma belleğinde bozulmaya neden olur. Dopaminerjik tedavinin erken hastalık sürecinde kısa süreli belleği iyileştirmek gibi kognitif performansa hafif ve heterojen etkileri olduğu saptanmıştır (154,155).

PH-D'de bilişsel bozukluğun biyokimyasal kökeni olarak en sistemli şekilde gösterilebilen bulgu, kolinerjik innervasyondaki azalmadır. Meynert'in nükleus bazalisindeki kolinerjik nöronların kaybı ve korteks kolinerjik aktivitesinde azalma, PH-D'de, AH'den daha fazla orandadır (156-160). Kolinasetiltrasferaz aktivitesinin PH-D olan hastaların korteksinde, demansı olmayan Parkinson hastalarına göre daha fazla oranda azaldığı ve bu azalmanın özellikle frontal ve temporal kortekslerde daha belirgin olduğu bulunmuştur. Kolinerjik eksikliğin bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozukluğa neden olduğu ileri sürülmüştür (161).

Noradrenerjik eksikliğin, dikkat bozukluğu, serotoninerjik eksikliğin ise affektif bozukluğa katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (161,162).

2.2.4. Klinik Özellikler

PH-D'de gözlenen klinik bulgular; dikkat kaybı (gün içinde ve günden-güne dalgalanma gösterebilir), yürütücü işlev bozukluğu, bellek bozukluğu, görsel uzaysal işlev bozukluğu (erken ve belirgin olup algılama, oryante olma ve anlam verme - yapabilme bileşenlerini içerir), karmaşık cümleleri anlamada bozulma, kelime bulma ve akıcılıkta azalma, eşlik eden davranış bozukluğu (apati kendiliğinden katılımlarda azalma-motivasyon azlığı, halüsinasyon, delüzyon ve depresyon), REM uykusu davranış bozukluğu olarak özetlenebilir (96,161,162). Nöropsikolojik muayenede, yürütücü işlev bozukluğu, sözel akıcılıkta azalma ve psikomotor hızdaki yavaşlama en erken saptanan özelliklerdir. AH ile kıyaslandığında, PH-D'de daha fazla apati, daha belirgin kognitif yavaşlama (bradifreni), dikkatte daha ağır ve daha dalgalanan bir bozulma vardır.

En sık görülen nöropsikiyatrik semptomlar, depresyon, halüsinasyonlar, apati, anksiyete ve hezeyanlardır. Görsel halüsinasyonlar, rijidite ve otonomik fonksiyon bozukluğu ile daha az, bilişsel kayıpla daha güçlü ilişkilidir (163). Visüel halüsinasyonları olan Parkinson hastalarında ileride demans gelişme riski daha fazladır (121,164-166).

Bilgiye erişimi ya da son olayları serbest çağırmayı kolaylaştırmak için yapılandırılmış veya çoktan seçmeli ipuçları verilmelidir (162). Yürütücü işlevler; dorsolateral prefrontal alan tutulumunu gösterir ve amaca yönelik davranış sergileme, planlama, yapılandırma, sorun çözme, kavram oluşturma, soyutlama, kural bulma, incelikle işleme, akıl yürütme - yargılama, dikkat alan kaydırma, organizasyon, çalışma belleği (çok yakın süreli dikkat gerektirir), uygunsuz yanıtı baskılama, bradifreni (bilişsel - düşünme hızında yavaşlama) ve mental esnekliği içerir (161,162).

PH'de praksi ve gnozi daha nadir olarak etkilenmektedir (167). PH demansındaki bilişsel işlev bozukluklarının hasta başında test etme yöntemleri Tablo 10'da verilmiştir (168).

PH şiddetli olmayan hastalarda bile, demans tanı kriterlerini karşılamayan bilişsel bozukluklar olabilir (169-172). Rijidite gibi parkinson belirtileri olan ancak PH klinik tanısı olmayan hastalarda, amnestik hafif bilişsel bozukluk belirtileri (HBB) olabilir (169). Yeni tanı Parkinson hastalarında, HBB sıklığı farklı iki çalışmada %24 ve %36 olarak bulunmuştur (170,171). İleri yaş ve parkinsonizm motor semptomlarının şiddeti, bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir (103).

PH-D olan hastalarda; ortostatik hipotansiyon, senkop, düşmeler, barsak ve mesane bozuklukları, kalp atım hızında azalma, seksüel disfonksiyon gibi otonomik bozuklukların daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

Tablo 10. Parkinson Hastalığı demansındaki bilişsel işlev bozuklukları ve hasta başında test etme yöntemleri

Dikkat	<i>Basit:</i> İleriye doğru sayma <i>Karmaşık:</i> Geriye doğru sayma
Planlama	Saat çizme
Soyutlama	Atasözü yorumlama, çiftler arasında benzerlik bulma (elma-armut)
Uygunsuz yanıtı baskılama	Luria'nın ardışık el hareketleri dizisi testi (sıralama), İlk yardım sorulabilir
Yargılama	<i>Çalışma belleği (ÇKSB):</i> Sayı menzili
Verbal bellek	Yeni bilgi depolama / bilgiye erişim: Üç kelime
Görsel bellek	Baktırılan resmi hayalen çizme
Praksi	Asker selamı verme/çekiçle çivi çakıyor gibi yapma
Lisan	<i>Akıcılık:</i> Verilen bir harfle başlayan sözcükler <i>Kelime bulma:</i> Ünlü yüzler testi
Görsel uzaysal işlevler	Saat çizme, resim analizi, şekil kopyalama, çizgi bölme, şekil kopyalama

ÇKSB: Çok kısa süreli bellek

2.2.5. Tanı

PH-D tanısı için ilk aşamada; demans seviyesinde olmayan kognitif tutulum, sistemik hastalıklar, ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkan akut-uzamış konfüzyon ve depresyon gibi PH-D'yi taklit edebilen durumlar ekarte edilmelidir. Demans tanısı konulduktan sonra; PSP, KBGD, vasküler demans, normal basınçlı hidrosefali, LCD gibi demans ve parkinsonizm bulgularının bir arada olabildiği hastalıklardan ve PH'ye eklenebilecek subdural hematoma, B12 vitamin eksikliği gibi diğer nedenlerden ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

SMMT ve MoCA, PH'de demans gelişiminin takibi için kullanılabilir. MoCA, erken evrede daha doğru sonuçlar verir (173). PH-D'de, bilişsel fonksiyonlardan, yürütücü işlevler ve görsel mekansal algıda daha belirgin bir etkilenme olduğu gözlemlendiği için bu fonksiyonları değerlendiren, Rey-Osterrieth karmaşık şekil testi, Benton görsel bellek testi,

Çizgilerin yönünü belirleme testi (Judgement of Line Orientation Test), yüz tanıma testi, iz sürme (Trail Making) testi, alternan diziler testi (Luria), Stroop testi, yap-yapma (go-no go) modeli, Wisconsin kart eşleme testi, aynı anda iki yanlı uyarı (Bilateral Simultaneous Stimulation) testi, harf ayıklama (cancellation) testi, Bender–Gestalt görsel motor algılama testi gibi nöropsikolojik testler bilişsel etkilenmenin saptanmasında daha duyarlıdır.

Demans ve bilişsel bozukluğun tedavi edilebilir nedenleri dışlanmalıdır (174). PH ve depresyon sık birliktelelik gösterdiği için depresyonun bilişsel bozukluğa katkısını dışlamak amaçlı Beck Depresyon leği, Hamilton Depresyon Derecelendirme leği, Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme leği gibi testlerle depresyon taranmalıdır (175-178).

PH-D tanısı, klinik öykü, muayene, parkinsonizm bulgularının demans tanısından en az 1 yıl önce başlamış olması ve diğer nedenlerin dışlanmış olması ile konur. PH-D’de nörogörüntüleme, nöropsikolojik testler ve laboratuvar sonuçlarında tanı için spesifik belirteçler yoktur. PH-D’nin tanı kriterleri Movement Disorders Society’nin oluşturduğu bir çalışma grubu tarafından 2007 yılında yayınlanmıştır (161). (Tablo. 11)

PH-D olan olgularda yapılan nrogrntlemeler bazı özel bulguları ortaya koymuştur. PET çalışmalarından florodeoksiglukoz ile yapılan incelemelerde temporoparietal bölgelerde daha ağır metabolik anormallik saptanmıştır. 18-florodopa ile yapılan incelemelerde ise kaudat ve frontal kortekste fludopa alımında azalma (kelime akıcılığı, çalışma belleği ve dikkati ölçen testler ile ilişkili) olduğu izlenmiştir. SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) alışmalarında temporoparietal kortikal hipometabolizma görülürken; MRG incelemelerinde de talamus ve oksipital lob ağırlıklı olmak üzere yaygın kortikal atrofi saptanmıştır (162). Presinaptik dopaminerjik terminallerin yoğunluğunu gösteren “DA taşıyıcı” (DAT) SPECT incelemesinde PHD ve LCD hastalarında striatal DAT tutulumunda azalma görülürken AH’de tutulum normaldir. PET ile amiloid görüntülemede LCD grupları AH’liler gibi amiloid pozitif bulunurken PH-D grupları demanssız kontroller gibi amiloid negatif bulunmaktadır.

Tablo 11. PH-D'nin Movement Disorders Society tarafından oluşturulan tanı kriterleri

I. Temel özellikler 1. Tanısı “Queen Square Beyin Bankası” kriterlerine göre konulmuş PH'nin varlığı 2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tanısı öykü, klinik ve mental muayene ile konan aşağıdaki şekilde tanımlanmış demans sendromunun varlığı: • Birden fazla kognitif alanda bozulma • Bu alanlarda premorbid düzeye göre bir düşüş • Kognitif bozuklukların günlük hayatı (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) etkileyecek ağırlıkta olması (motor veya otonomik bozukluğa atfedilen bozukluktsn bağımsız olarak)
II. Eşlik eden klinik özellikler 1. Kognitif özellikler • <i>Dikkat:</i> Bozulmuş. Spontan ve odaklanmış dikkatte bozulma, dikkat testlerinde kötü performans; performans gün içinde veya günden güne dalgalanabilir. • <i>Yürütücü işlevler:</i> Bozulmuş. Bozukluk, başlama, planlama, konsept oluşturma, kural bulma, kural değiştirme veya koruma testlerinde olabilir; yavaşlamış mental hız (bradifreni) • <i>Görsel-mekansal işlevler:</i> Bozulmuş. Bozulma görsel mekansal işlevler, görsel-mekansal oryantasyon, görsel algı veya yapılandırma testlerinde görülebilir • <i>Bellek:</i> Bozulmuş. Bozulma yakın geçmişteki olayların serbest hatırlanması veya yeni bilgileri öğrenme testlerinde görülebilir; hatırlama genellikle ipucuyla düzelir, tanıma genellikle serbest hatırlamadan daha iyidir • <i>Dil:</i> Ana fonksiyonlar büyük oranda korunmuş. Kelime bulma güçlükleri ve kompleks cümleleri anlamada bozulma olabilir 2. Davranışsal özellikler • <i>Apati:</i> Spontanitenin azalması; motivasyonun, ilginin ve iradi davranışların kaybı • Kişilikte ve duygudurumda, <i>depresif özellikler ve anksiyeteyi</i> içeren değişiklikler • <i>Halüsinasyonlar;</i> çoğunlukla görsel, genellikle kompleks, kişi, hayvan veya objelerin iyi şekillenmiş görüntüleri • <i>Hezeyanlar;</i> genellikle paranoid özellikte, aldatılma veya başka birinin varlığı hezeyanları • <i>Aşırı gündüz uyuklamaları</i>
III. Parkinson hastalığı demansını dışlandırmayan, ancak tanıyı kuşkuda bırakan özellikler • Demansın sebebi oldukları düşünülmeyen, ancak kognitif bozukluğa neden olabilecek diğer anormalliklerin varlığı, örn. görüntülemeye anlamlı vasküler hastalık varlığı • Motor ve kognitif semptomların gelişimi arasındaki zaman ilişkisinin bilinmemesi
IV. Mental bozukluğun nedeni olabilecek diğer hastalıkların veya bozuklukların mevcudiyeti, bunların varlığında PH-D tanısını koymak mümkün olmaz • Kognitif ve davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması - Akut konfüzyon - Sistemik hastalıklar veya anormallikler - İlaç intoksikasyonu - DSM IV'e göre major depresyon - NINDS-ARIEN kriterlerine göre “Muhtemel Vasküler Demans” ile uyumlu özellikler

2.2.6. Ayırıcı Tanı

2.2.6.1. Lewy Cisimcikli Demans

PH-D'de demans bulguları, parkinsonizm yerleştikten sonra ortaya çıkarken LCD'de demans bulguları, parkinsonian bulgularla eş zamanlı ya da kısa süre sonra ortaya çıkar. Eğer parkinsonizm demans başlangıcından 1 yıldan daha uzun süre önce başladıysa bu tablo PH-D olarak sınıflandırılır. Ayrıca klinik bulgulara göre de ayırım yapılabilir. LCD'de klinik kötüleşme hızlıdır ve levodopa (L-dopa) yanıtı PH demansına göre daha azdır (179). PH demansında, parkinsonian semptomlar bilateral asimetric ve daha şiddetlidir (180). Tremor PH demansında LCD'den daha yaygındır (181). Bilişsel durumda dalgalanma LCD'de yaygındır ancak nadiren PH-D'de de görülür.

Klinik demans şiddeti aynı olan PH-D ve LCD olan hastalarda yapılan MRG'de volümetrik ölçüm sonucunda LCD olanlarda daha belirgin kortikal atrofi saptanmıştır (182). Bu klinik ayırıcı özelliklere rağmen bu hastalıkların farklı hastalıklar olduğu kesin değildir.

2.2.6.2. Progresif Supranükleer Palsi (PSP)

PSP erken PH demansını taklit edebilen bir sendromdur. Bu hastalığın ayırt edici özellikleri, erken vertikal supranükleer bakış parezisi ve düşme ile belirgin postural instabilitedir (183,184). L-dopa yanıtı azdır ancak %20 hastada hastalığın erken döneminde L-dopayla iyileşme gözlenebilir (183). Tipik olarak, başlangıçta bradikinezi ve rijidite simetriktir (185). Apati, disinhibisyon, disfori gibi davranış değişiklikleri ve anksiyete yaygındır (186).

2.2.6.3. Multisistem Atrofi (MSA)

MSA genellikle parkinsonizm tablosu ile başlar ve disotonomi, serebellar ataksi, ve kortikospinal sistem bulguları da gözlenir. Bu bulguların simetrik başlangıçlı olması, titreme olmaması ve levodopaya kötü yanıt olması PH demansı yerine MSA tanısını akla

getirir (187). MSA'da gözlenen demans tablosu PSP, kortikobazal dejenerasyon gibi diğer durumlardan daha hafif derecededir (188).

2.2.6.4. Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)

KBD'de de asimetric bradikinezi, rijidite ve postural instabilite gibi parkinsonizm semptomları görülür. Ayırıcı olarak ideomotor apraksi, yabancı el fenomeni, afazi, kortikal duysal fonksiyonlarda kayıp gözlenir (187). Tremor olamaması ve L-dopa yanıtının olamaması KBD'yi PH-D'den ayırır.

2.2.6.5. Alzheimer Hastalığı (AH)

AH'nin erken evrelerinde, ince ekstrapiramidal bulgular gözlenebilir, ancak klinik olarak parkinsonizm, AH'nin geç evrelerine kadar gelişmez (189). PH olanlarda nadir olmayarak AH gelişebilir. Bunu erken dönem PH-D'den ayırt etmek güçtür, afazi, apraksi derin amnestik sendrom gibi kortikal disfonksiyon bulguları ikinci demans tablosunun olduğunu düşündürür. Nöropsikiatrik semptomlar PH-D'ye AH'den daha sık eşlik eder (166).

2.2.6.6. Serebrovasküler Hastalık

Periventrilüler ve subkortikal beyaz cevher, bazal gangliyonlar ve beyin sapı gibi bölgelerdeki multipl vasküler enfarktlar, demans ve vasküler parkinsonizm gelişmesine neden olabilir. Belirtilerin ani başlangıçlı olması, alt ekstremitelerdeki tutulumun daha belirgin olması, aşamalı bir seyrin olması, vasküler risk faktörlerinin, focal nörolojik bulguların, psödobulber palsinin olması ve nörogörüntülemelerde vasküler hastalık belirtisinin baskın olması serebrovasküler hastalığı akla getirir.

2.2.7. Prognoz

Parkinson hastalarında demans gelişmesi, hastaların yaşam kalitelerinin kötüleşmesine, yaşam süresinin azalmasına, evde bakım hizmeti ihtiyacının artmasına ve nöropsikiyatrik semptomların artmasına neden olur (190-193). PH-D olanlarda, mortalite 2 kat artar ve hatta motor semptomları kontrol altında olan Parkinson hastalarında demans gelişimden sonra ortalama 4 yıllık yaşam süresi saptanmıştır (191).

2.2.8. Tedavi

PH-D düşünülen hastada farmakolojik tedaviye başlamadan önce zihinsel bozukluğu tetikleyebilecek diğer faktörler dışlanmalıdır. Hasta, antikolinergik, trisiklik antidepresan veya benzodiazepin grubundan bir ilaç kullanıyorsa kesilmelidir. Dopaminerjik ilaçlar, halüsinasyon, hezeyan gibi psikotik belirtileri ve konfüzyonu arttıracakları için, özellikle DA agonistlerinin dozu azaltılmalı ya da kesilmeli, tedavi mümkün olduğu kadar yeterli dozda yalın L-dopa preparatlarına indirgenmelidir.

Bellek bozukluğu için asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (rivastigmin 4,5-6 mg/gün, donepezil 10 mg/gün ve galantamin 16 mg/gün) yararlı olduğu bildirilmiştir (96,162,194). Halüsinasyon gibi eşlik eden psikotik belirtilerin tedavisi için öncelikle varsa enfeksiyonun tedavisi, sıvı-elektrolit ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi, sedatif, antidepresan, anksiyolitik ilaçların kesilmesi, antiparkinsonien ilaçların azaltılması (sırasıyla antikolinergikler, amantadin, MAO-B inhibitörleri, dopamin agonistleri, levodopa) gerekmektedir (96). Semptomatik olarak da atipik antipsikotikler verilebilir (96,162,194). Klozapin ve ketiapinin PH'nin motor belirtilerini kötüleştirmeden psikoza düzelttiği öne sürülmektedir (195). Antipsikotikler etkisiz kaldığı zaman kolinesteraz inhibitörlerinin yararlı olduğu bildirilmektedir (96,162). Antikolinergik ilaçlar genellikle PH hastalarında bilişsel problemleri şiddetlendirebilir (196).

2.3. PARKİNSON HASTALIĞI VE GÖZ

2.3.1. Görme ile İlgili Sorunlar

PH'de görme keskinliğinde kayıp, renk ayırımında azalma, görsel kontrast duyarlılığında azalma ve hareketi algılamada bozulma şeklinde görsel fonksiyon bozuklukları yaygın olarak görülür (197-201).

Parkinson hastalarında ortaya çıkan bozulmuş görme keskinliği, ilk olarak küçük bir kesitsel çalışmada 1990'lı yılların başlarında raporlanmıştır (202). Azalmış görme keskinliğinin klinik önemi Parkinson hastalığında görsel halüsinasyonlar için bir risk faktörü olarak vurgulanır (203,204).

PH'de kontrast duyarlılığındaki anormalliklerle ilgili ilk klinik veriler, 1984 yılında Regan ve Neima'nın yaptığı bir çalışmada sunulmuştur (205). L-dopa tedavisi alanlarda kontrast duyarlılığı bulgularında düzelmeler gözlenmiştir (206). Azalmış kontrast duyarlılığı düşmelerde, okuma güçlüklerine, araba kullanma performansında ve ileri yaş hastalarda günlük yaşam aktivitelerinde güçlükler neden olur (207,208). SMMT skorları eşit olan hastalarda yapılan bir çalışmada görsel halüsinasyonları olan hastalarda olmayanlara göre kontrast duyarlılığının daha kötü olduğu saptanmıştır bu da görsel komplikasyonları olan PH'nda retinal disfonksiyonun tahmini rolü olduğunu düşündürür (209).

PH'de yaşlanma ve glokom gibi retinal hastalıklardan farklı olarak renkli görmenin tüm yollarında etkilenme olduğu saptanmıştır (210,211). PH hastalarında renkli görme anormalliği genellikle mavi duyarlı konileri içerir (212).

PH ve PH-D olanların hareket algısının test edildiği bir çalışmada, PH hastalarında görsel dikkat, uzaysal ve hareket algısında kontrollere göre bozukluk vardır. PH hastalarında görsel işlem hızı ölçümleri ve alternatif görsel dikkat ölçümlerinin farklı olması, retinal etkinin yanı sıra kortikal etki olduğunu da düşündürür, bozulmuş görme algısı ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki bu hipotezi destekler ve PH'de görme algısındaki bozulmada retinal ve kortikal unsurların rolünü destekler.

Biousse ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan derlemesinde, literatürde PH'de bildirilen görme değişiklikleri gözden geçirilmiştir (213) (tablo 11).

Tablo 12. Parkinson Hastalığı'nda görme fonksiyonundaki değişiklikler

Görme fonksiyonundaki bozukluklar Renk ayırımında azalma Kontrast duyarlılığında azalma Retinal dopamin eksikliği Görsel-uzamsal defisit Okuma güçlüğü Diplopi
Görsel halüsinasyonlar
Anormal göz kapağı hareketleri Spontan göz kırpmada azalma Blefarospazm Göz kapağı açma apraksisi
Anormal göz hareketleri Sakkad performansında azalma Sakkad amplitüdünde azalmış adaptif modifikasyon Hafıza güdümlü sakkadlarda defisit Oküler mikrotremor REM uykusu davranış bozukluğu
Pallidotomi komplikasyonları Kontralateral homonim hemianopsi Kare dalga jerkleri

2.3.2. Retina ve Dopamin

Retinada 6 tip hücre bulunmaktadır.

1. *Fotoreseptör hücreler*; yüksek derecede özelleşmiş, birinci sıra nöronlar olup koni ve rodlardan oluşur. Koni sistemi, yüksek ışık şiddetinde (fotopik şartlar) fonksiyon görerek renkli görme ve ince detayların rezolüsyonunu sağlar. Rod sistemi, düşük ışık şiddetinde (skotopik şartlar) fonksiyon görür ve renkleri belirleyemez (214).

2. *Horizontal hücreler*; çoğu memelilerin retinasında iki tip horizontal hücre bulunur (aksonlu ve aksonsuz). Primatlar ve insanda bulunan tüm horizontal hücreler aksonludur. İnsanlardaki horizontal hücrelerin dentritleri koniler ile akson terminalleri ise rodlar ile bağlantılıdır (215).

Son yıllardaki çalışmalar, memeli horizontal hücrelerinin GABA'erjik olduğunu desteklemektedir (216). Horizontal hücreler birbirleri ile gap junctionlar aracılığı ile yaygın şekilde bağlanmışlardır. Bu bağlanma gücünün skotopik ve fotopik şartlarda değişken miktarlarda salınan dopamin ile modüle edildiği düşünülmektedir. Dopamin, horizontal hücrelerdeki D1 reseptörüne bağlanır ve cAMP bağımlı bir protein kinaz aracılığı ile gap junction kanallarının açık kalma süresini azaltır (217)

3. *Bipolar hücreler*; dentritleri ile fotoreseptör terminallerinden sinaptik input alır ve aksonları amakrin ve ganglion hücrelerinin dentritleri ile sinaps yapar. Bu nedenle bipolar hücreler, fotoreseptörlerden ganglion hücrelerine direkt ve indirekt olarak sinyal iletirler. Memeli bipolar hücrelerinin fizyolojisi iyi bilinmemektedir.

4. *Amakrin hücreler*; bipolar hücrelerden ganglion hücrelerine ışık sinyallerinin transferini modüle eden internöronlardır. Büyük bir çoğunluğunun aksonu yoktur. Farklı tipte amakrin hücrelerinde GABA, glisin, asetilkolin ve dopamin gibi nörotransmitterler ve somatostatin, VIP, substans P, nörotensin, enkefalin ve kolesistokinin gibi peptitlerin bulunduğu saptanmıştır. Farklı türde amakrin hücrelerinden birisi olan dopaminerjik amakrin hücreleri DA içerir ve bağlantı paternleri nedeni ile fotopik yoldan skotopik yolağa enformasyon transferi ile ilgilidir. Omurgalı SSS'de en ulaşılabilir dopaminerjik nöronlar, retinanın dopaminerjik amakrin hücreleridir. DA içeren amakrin hücreler retinada iç tabakada gangliyon hücrelerine komşu olarak lokalizedir (218).

5. *İnterpleksiform hücreler*; DA veya GABA içerirler (219). Belirli amakrin hücrelerden bipolar hücelere ve diğer amakrin hücelere enformasyon transferi sağlarlar.

6. *Ganglion hücreleri*; bipolar ve amakrin hücrelerden sinaps alır ve aksonları ile optik siniri oluştururlar. Lateral genikulat cisim, diğer diensefalik merkezler ve süperior kollikulusda sonlanırlar.

DA, retinada bulunan major katekolamin olup amakrin ve/veya interpleksiform hücrelerin olası transmitteridir (220).

DA, retinal pigment epiteli (RPE) fonksiyonunda da özel önem taşır, çünkü retinal nöronlar tarafından kullanılan bir transmitterdir. Retinada, ışık ile uyarılan DA seviyesi değişiklikleri, RPE tarafından algılanır. Vertebralılarda DA, RPE hücrelerindeki pigment migrasyonunu düzenler (221).

Retinada DA sentez ve yıkımı ile ilgili enzimler de bulunur ve biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar, retinada bulunan DA reseptörlerinin beyinde bulunanlar ile aynı olduklarını göstermiştir (222,223).

Vertebralıların retinası ışık ile stimüle edildiğinde, bir dizi amakrin veya interpleksiform hücre tarafından DA salgılanır ve bu salınım ışığa karşı nöral adaptasyon için modülatör bir yanıttır (224).

DA, diurnal hücrel ve fizyolojik fonksiyonları düzenleyen önemli bir retinal nörotransmitter ve nöromodülatördür. Günün ilk ışıkları ile birlikte DA sentez ve kullanımında aşırı bir artış olur ve bu olayı başlatan, sirkadiyen bir saat olmayıp tamamen ışık uyarısıdır. Sabit karanlıkta tutulan farelerde, DA sentez ve kullanımında sirkadiyen bir ritm gözlenmez (225). Memeli olmayan vertebralılarda, retinal melatonin ve DA, sırası ile (gece melatonin, gündüz DA) gece ve gündüz boyunca inhibitör parakrin sinyaller ile karşılıklı etkileşirler. Günümüzde bu karşılıklı inhibitör etkileşimin memelilerde de bulunduğu gösterilmiştir. Memeli retinasında, DA'nın melatonini baskıladığı ve bunu D2 ve D4 dopaminerjik reseptörler aracılığı ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (226).

Olasılıkla tüm retina hücreleri DA reseptörleri taşımaktadırlar. Örnek olarak; D1 reseptörü, RPE tarafından gerçekleştirilen fagositoz işleminin modülasyonunda rol oynar. D4 reseptörü, fotoreseptörlerdeki melatonin sentezinin inhibisyonu ile ilgilidir. DA, D1 benzeri reseptörler aracılığı ile horizontal ve amakrin hücre gap junctionlarının bağlantılarını ortadan kaldırır. DA, D2 reseptörleri aracılığı ile bazı amakrin hücre alt grupları tarafından diğer transmitterlerin salınmasını modüle eder. Rollerini tam olarak bilinmese de ganglion hücrelerinde de DA reseptörleri bulunur. DA, Müller hücrelerini de etkilemektedir. Retinada gerçekleşen ritmik regülasyonlarda da DA'nın multipl etkilerinin olması söz konusudur (227).

Retinal sinyaller vertikal ve horizontal yolla iletilir. Vertikal nörotransmisyonunda, fotoreseptörlerden alınan uyarılar, bipolar hücreler aracılığıyla retinal gangliyon

hücrelerine iletilir. Retinal gangliyon hücreleri, optik sinir görsel bilgi akışında ortak bir yol olarak görev alır. Vertikal sistemde ana nörotransmitter, eksitator ionotropik ve inhibitör metabotropik reseptörler üzerinden etkisini gösteren glutamattır. Horizontal nörotransmisyon, primer olarak inhibitör transmitterler GABA, glisin ve ek olarak elektiriksel gap junctionlar aracılığıyla, horizontal ve amakrin hücrelerin katkısıyla olur. Santral foveada sinyal iletimi bire bir koni-bipolar hücre-gangliyon hücreler şeklinde olur ve görme keskinliği ve renkli görme sağlanır (228).

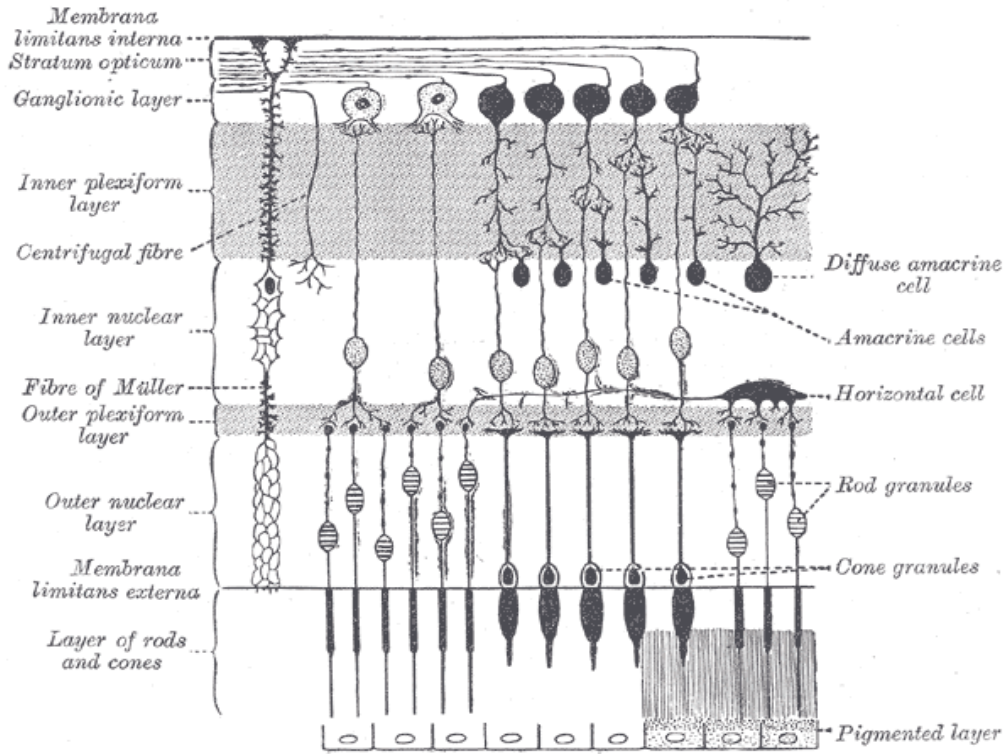
2.3.2.1. Retina Sinir Lifi Tabakası

Retina; reseptörleri, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonları ile birçok anatomist tarafından beyin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir (resim 4). RSLT, gangliyon nöronlarını ve bu nöronların optik sinir başını oluşturan aksonlarını içerir, afferent görme yollarının en proksimalidir. RSLT, beyindeki gri cevher ile benzerlik göstermektedir ve kalınlığındaki değişiklikler yalnızca akson hasarına bağlıdır. Bu açıdan bakıldığında retinanın, beyin kolayca izlenebilir bir parçası olduğu kabul edilir (229).

Retina gangliyon hücrelerinin aksonları, lateral genikülat nükleus, mezensefalon, pretektum ya da hipotalamustaki nükleuslarda sinapslar yapmaktadır. RSLT, periferik retinada en ince, optik diskin üst ve alt kenarı komşuluğunda en kalındır. İnsanlarda yaklaşık 200 µm'dir. Retina sinir lifi, optik sinir başına girerken 90 derece arkaya döner. Tüm retina aksonlarının gözü terk ederken içinden geçtiği, koroid ve sklerayı delen 200-300 arası deliğin oluşturduğu oval yapıya "lamina kribroza" denilir. Aksonlar, lamina kribrozadaki deliklerden glial sütunların içine demetler halinde geçer (230).

RSLT ölçümü, oftalmolojide optik sinir hastalıklarının ve özellikle de glokomun tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Son yıllarda, başta MS olmak üzere PH, AH, anterior iskemik optik nöropatiler (AİON), toksik ve inflamatuvar diğer optik nöropatiler (ON), nöromyelitis optika (NMO), psödotümör serebri, migren, Leber'in herediter optik nöropatisi, Friedreich ataksisi, optik sinir başı druzeni gibi nöro-oftalmolojik hastalıklarda kullanımı giderek artmaktadır (229).

RSLT kalınlığı, yaş, etnik köken, aksiyal uzunluk optik disk boyutu gibi faktörlerden etkilenir (231).



http://www.fpnotebook.com/_media/eyeRetinaMicroGrayBB882.gif

Resim 5. Retinanın yapısal tabakaları

2.3.3. Parkinson Hastalığı'ndaki Retinal Değişiklikler

PH'de, retinada DA eksikliği ve dopaminerjik nöronal dejenerasyonun, birçok görsel anormalliğe neden olabileceği gözlemlenmiştir (212,232,233). İnsan retinasındaki dopaminerjik nöronal hücrelerin iç nükleer tabaka ve iç pleksiform tabakada olduğu tespit edilmiştir (234). Özellikle, dopaminin kontrolündeki horizontal ve amakrin hücre bağlantılarının etkileneşinin, Parkinson hastalarında görülen görsel kusurların merkezini oluşturduğu düşünülmektedir (212). PH'de vizüel disfonksiyon, pregangliyonik dopaminerjik eksikliğin bir sonucu olabilir ancak insan ve maymullardaki retinal gangliyon hücreleri dopaminerjik değildir. Hayvan modellerinde MPTP kullanılarak oluşturulan parkinsonizmde dopaminerjik eksikliğin, retina gangliyon hücreleriyle bağlantısı olan amakrin hücre grubunda kayba neden olduğu gösterilmiştir (235,236). Retinal DA eksikliğinin, aksonları RSLT'yi oluşturan gangliyon hücrelerinde reseptif modifikasyonlar yaparak görsel değişikliklere neden olduğuna inanılmaktadır. DA, maymun ve insan retinasında D1 ve D2 reseptörler aracılığıyla, uzaysal kontrast duyarlılığı ve renkli görmede rol alan gangliyon hücrelerinde reseptif değişiklikler yapar (212,237,238).

PH'de görülen görme bozuklukları, ilk olarak ratlarda ve insanlarda psikofiziksel ve görsel uyarılmış potansiyel (vizüel evoked potansiyel=VEP) ölçümleri ile gösterilmiştir (239-241). Hayvan modellerinde, VEP ve kontrast duyarlılığındaki değişikliklerin, dopaminerjik retinal sistemin yıkımından kaynaklandığı gözlenmiştir, bu da PH'de bu sistemde de dejeneratif bir süreç olduğunu düşündürmektedir. Son çalışmalarda bu varsayım, pregangliyonik amakrin hücre eksikliği ve dopaminerjik bağlantılardan kaynaklanan azalmış gangliyon hücre aktivitesinin gösterilmesi ile kanıtlanmaya çalışılmıştır (237,242,243). VEP latanslarında saptanan uzama ile retinal ya da post-retinal disfonksiyonun neden olduğu görsel uyaranlara yanıtlarda gecikme olduğu doğrulanmıştır (241,244). Vizüel sistemde retinanın diğer katmanlarına göre daha az dopaminerjik nöron olduğu göz önüne alındığında, bu gecikmiş yanıtın en azından bir kısmının retina hasarından kaynaklandığı düşünülebilir (201).

Patern elektroretinogram (pERG) yanıtlarının azalması ile gangliyon hücrelerinde disfonksiyon olduğu rapor edilmiştir (244-246). Bipolar hücre yanıtlarını ölçen multifokal ERG testleri ile, bipolar hücre fonksiyonlarında PH hastaları ile kontrol grubu arasında farklılıklar olduğu ortaya konulmuştur (247).

RSLT'de, iç retinal tabakada ve makulada incelme birçok çalışmada rapor edilmiştir, bu dopaminerjik hücre kaybının, PH hastalarındaki görsel fonksiyon anormalliklerinin ilerlemesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (4,248-250).

Parkinson hastalarında yapılan postmortem histopatolojik çalışmalarda, hiç L-dopa tedavisi almayan hastalarda retinal DA konsantrasyonunun, kontrol grubuna ve son dozdan en az 15 saat sonra ölen Parkinson hastalarına kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (232).

PH'deki, kontrast duyarlılığında azalma, renkli görmede azalma gibi retinal değişiklikler zaman içinde progresyon gösterir ancak L-dopa tedavisi ile bu bulgularda iyileşme olabilir (238,251).

PH'de yüksek kortikal görsel işlevlerin de retina gibi etkilendiği gösterilmiştir (201). PH'de dopaminerjik hücre kaybı sadece SN'da olmaz, aynı zamanda heterojen dopaminerjik hücre popülasyonlarında da olur. Bunlardan bazıları retinal ganglia, Meynert'in kolinerjik nükleus bazalisinin ve entorinal korteksin dopaminerjik yollarının

çıktırlardır (252). Yüksek görsel alanlardan, lateral genikulat nükleus ve dopaminerjik hücrelerle bağlantıları olan visüel korteks de PH'de etkileniyor olabilir (253,254).

PH'de lokal retinadaki dopaminerjik nöron grubu, BG ve kortikal hafıza sistemi etkilenir (255). İleri evre PH'de bilişsel etkilenme görülebilir. AH'de total maküler volüm ve SMMT skorları arasında yüksek bir korelasyon saptanmıştır (256).

2.3.4. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, ilk olarak 1991 yılında, Massachusettes Teknoloji Enstitüsü'nde David Huang ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (257). Oftalmolojinin yanı sıra kardioloji, gastroenteroloji ve dermatoloji alanlarında da kullanılmaktadır.

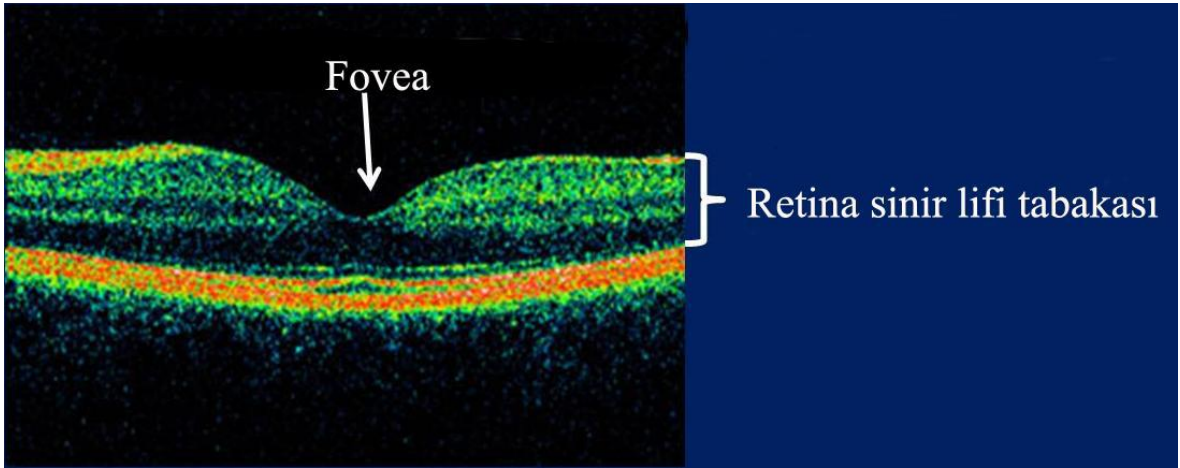
OKT, farklı doku katmanlarından geri yansıyan ışığın şiddetini ve yansıma gecikme zamanını kullanarak dokuların üç boyutlu kesitsel görüntülenmesi esasına dayanır (257,258). Bu teknoloji, görüntü elde edilme hızı ve son derece yüksek çözünürlük özelliği sayesinde mikroskopta görülen doku kesitlerine benzer tomografik kesitler sunar. Bu nedenle; non-invaziv doku biyopsisi olarak da tanımlanmaktadır. OKT, B-mod ultrasonografi ile bir bakıma analogdur, ancak ultrasonografiden farklı olarak sesin değil ışığın geri yansıtılmasını sağlar. Çözünürlüğü, ultrasonografiden daha fazladır ve prob-doku temasına ihtiyaç duymaz (259,260).

OKT'de görüntüler, B mod ultrasonografide olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Yalancı renklendirme ile doku katmanları, uzman tarafından birbirinden daha iyi ayırtedilebilmektedir. Burada, hiperreflektif dokular (RSLT, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı ile, hiporeflektif (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmakta, refleksivitesi bu iki uç nokta arasında yer alan doku katmanları ise kırmızı ile mavi arasındaki diğer gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedirler (261) (Resim 6).

OKT günümüzde çeşitli nöro-ofthalmik durumlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında anterior iskemik optik nöropati (AİON), toksik ve inflamatuvar diğer optik

nöropatiler, multiple sklerozis, nöromyelitis optika, psödotümör serebri, migren, optik sinir başı drusenleri, Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON), AH ve Friedreich hastalığı yer almaktadır (229).

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



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

Resim 6. OKT ile RSLT ölçümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışmamız vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Göz Anabilim Dalı ile ortak olarak yürütülmüştür. Çalışma için KA13/167 proje kodu ile Başkent Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Bu araştırmada yer alan bireyler, Başkent Üniversitesi Etik Komitesi tarafından kabul edilen aydınlatılmış onam formunu okuyup imzaladıktan sonra gönüllü olarak çalışmamıza katılmışlardır. Çalışmaya Aralık 2012- Aralık 2013 yılları arasında nöroloji polikliniğine başvuran 60-86 yaş arası Parkinson olguları ve sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan 10 kişi glokom, ileri derecede katarakt, dejeneratif miyop, optik nöropati, diyabetik retinopati ve hasta uyumsuzluğu nedenleri ile çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmamıza, 20 tane Parkinson hastası, 20 tane PH-D olan hasta, 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 60 kişi dahil edilmiştir. 20 kişiden oluşan PH grubundan toplam 39 göz, PH-D olan 20 kişilik gruptan toplam 39 göz ve 20 kişilik kontrol grubundan toplam 40 göz değerlendirilmiştir.

Olguların, öyküleri alınıp, nörolojik muayeneleri tamamlandıktan sonra, PH evrelendirilmesi; Hoehn-Yahr Evreleme ölçeği (H&Y) ile, PH şiddeti; Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile, bilişsel durumu SMMT ve MoCA ile değerlendirilmiştir. Olguların muayeneleri sırasında rutin demografik detaylar ve ilaç öyküsü not edilmiştir.

Anamnez, nörolojik muayene, görüntüleme tetkikleri ve kognitif değerlendirme sonucunda PH, PH-D ve kontrol grubu olmak üzere 20'şer kişilik üç grup oluşturulmuştur. Tüm hastalara göz hastalıkları anabilim dalında RSLT kalınlığını etkileyebilecek göz patolojilerinin dışlanabilmesi için görme keskinliği, intraoküler basınç ölçümü, oküler

motilite, ön segment ve retina muayenesini içeren ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapılmıştır. Oftalmolojik muayene sonrasında, çalışmaya dahil edilen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun OKT yöntemi ile RSLT kalınlığı ölçülmüştür.

İstatistiksel analizde, RSLT kalınlığı ile PH evresi ve kognitif kayıp arasındaki ilişki araştırılmıştır. PH ve PH-D hastalarının birbirleri ile ve kontrol grubu ile RSLT kalınlığı karşılaştırılmıştır. PH evresi ile RSLT kalınlığı, hastalık süresi ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Demografik özelliklere göre RSLT kalınlığının değerleri incelenmiştir.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank klinik tanı kriterlerine göre PH tanısı alan olgular ve hastaların eğitim durumlarına göre yapılan SMMT skoru 24'ün altında olan ve MoCA skoru 21'in altında olan ve Kumral ve arkadaşlarının 2007 yılında tanımladıkları PH-D tanı kriterlerine göre PH-D tanısı olan ve yeni tanı konan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır.

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Piramidal sistem bulgusu, serebellar sistem bulgusu, vertikal bakış parezisi, dispraksi, klinik bulguların başlangıcından sonraki iki yıl içerisinde otonomik fonksiyon bozukluğunun varlığı, psikoz varlığı, öyküde ciddi kafa travması, ensefalit, serebrovasküler hastalık ve toksik maddeye maruz kalma gibi olası sekonder parkinsonizm nedenlerinin olması, iletişim güçlüğü olan olgular, test performanslarını PH dışında etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığı olan olgular ve öyküsünde glokom, katarakt, hipertansiyon ve diyabete bağlı göz tutulumu, ileri derecede miyopi, optik nöropati gibi optik sinir ve retinal hastalıkları olan olgular çalışma dışı bırakıldılar.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)

PH ve PH-D olan hastalarda, hastalığı değerlendirmek amaçlı Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS-Unified Parkinson Disease Rating Scale) kullanılmıştır. (Ek 1).

BPHDÖ'nün dört ana kategorisi bulunmaktadır, toplamda 42 soru ve muayene yöntemi kullanılarak, 199 puanla ölçüm yapılmaktadır ve yüksek puan semptomların daha kötü olduğu bir hastalık düzeyine işaret eder.

I. Zihinsel, davranışsal ve duygu durum (0-16)

II. Günlük yaşam aktiviteleri (0-104)

III. Motor değerlendirme (0-56)

IV. Bir önceki haftada meydana gelen tedavi komplikasyonları (0-23)

BPHDÖ Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği, Akbostancı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (262).

3.3.2. Hoehn&Yahr Evreleme Ölçeği (H&Y)

PH ve PH-D olan hastalarda PH evresini belirlemek üzere H&Y evreleme ölçeği kullanılmıştır.

PH'de Hoehn-Yahr evrelemesi halen kullanılmaya devam eden bir ölçektir. Bu ölçekte beş evre tanımlanmıştır. Bu ölçek, genellikle hastalığın derecesini ve yayılımını belirtmede kullanılır (Ek 2).

Evre 1; Semptomlar sadece vücudun bir tarafında vardır. Yeti yitimine yol açmayacak düzeyde hafif semptomlar ve bulgular bulunur. Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik.

Evre 2; Semptomlar vücudun her iki tarafında da bulunur, denge bozukluğu yoktur. İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler.

Evre 3; Beden hareketleri önemli ölçüde yavaşlamıştır, denge bozukluğu vardır, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.

Evre 4; Ciddi yeti yitimi vardır, yaşamını kendi başına sürdüremeyecek durumdadır. Günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi vardır.

Evre 5; Yeti yitimi tamdır. Ayakta duramaz ve yürüyemez. Devamlı bakıma gereksinimi vardır. Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır.

Ayrıca PH'de, eşlik eden demansı olanları ayırt etmek için hastalara eğitim durumlarına uygun MMSE ve MoCA testi uygulanmıştır.

3.3.3. Standardize Mini Mental Test

Standardize Mini Mental Test (SMMT) (Ek-3), ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (263). SMMT, demans tanısında klinik pratikte sık kullanılan bir testtir (263,264). Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Türkiye standardizasyon çalışmasında, 23/24 eşik değeri hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (265). Mini mental testin cut-of değerinin 24 puan olarak belirlendiği toplum bazlı geniş bir çalışmada, sensitivitesi %87, spesifitesi %82 olarak bulunmuştur (266).

3.3.4. Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Montreal Kognitif Değerlendirme ölçeği (MoCA) (Ek-4) adı verilen ölçek sağlıklı bireyleri HBB olan bireylerden ayırt etmek amacıyla, Nasreddine ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir (267). Türkçe dahil 24 ayrı dile çevirisi ve uyarlama

alışmaları yapılmıştır. Ölçekte, dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim boyutlarını değerlendiren maddeler bulunmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30' dur.

Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışması (268) sonucunda, sağlıklı bireyleri HBB olan bireylerden ayırt etmek için kesme puanı 21 olarak belirlenmiştir. Bilişsel bozukluğın daha ileri evrelerinde ise tarama amacıyla halen yaygın olarak kullanılmakta olan SMMT'nin daha pratik olduğu belirtilmektedir (267).

3.3.5. Optik Koherans Tomografi ile Retinal Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Ölçümü

RSLT ölçümü öncesinde, retina sinir lifi kalınlığını etkileyebilecek oftalmolojik hastalıkların ekartasyonu amaçlı ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Bu amaçla; görme keskinliği, intraoküler basınç ölçümü, oküler motilite, ön segment ve retina muayenesi yapılmıştır, gerekli görülen hastalara pupil dilatasyonu uygulanmıştır. Oftalmolojik muayene sonrasında; glokom, diyabetik retinopati, ileri derecede miyop, hipertansif retinopati ve OKT'ye uyumu zorlaştıran ileri derecede kataraktı saptanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. OKT ölçümü için, hasta ile OKT teknisyeni karşılıklı oturtulur, hastanın çenesini cihaza yaslaması ve teknisyenin yönlendirdiği ışığa gözünü sabitlemesi istenir. Sabitleme sonrasında, önce sağ sonra sol gözden ölçümler alınır. Bu ölçüm sayesinde, retina-vitreus ara yüzeyinin ve maküla bölgesinin, retina pigment epiteline kadar tüm katları ayrıntılı olarak değerlendirilir (Ek 5).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığının belirlenmesinde Kolmogorov-Sminnov ve Shapiro-Wilk analizlerinden faydalanıldı. Cinsiyet, yaşı ve H&Y evresinin tanı gruplarındaki dağılımı sayı ve yüzdeler olarak gösterildi. Ayrıca yaşı, hastalık süresi ve BPHDÖ skorlarına ait değişkenler için tanımlayıcı istatistikler verildi. Tanımlayıcı

istatistikler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak tablolarda gösterildi.

Kategorik ve sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler, normal dağılıma uygun, grup varyansları eşit parametreler için Bağımsız rneklem t-testi ve Tek Yönlü ANOVA istatistikleri ile analiz edildi. Her iki analiz için geçerli olan grupların varyanslarının eşitliği varsayımı ise Levene istatistiği ile kontrol edildi. Levene testinin sonuçlarına göre grupların varyansları eşit varsayıldı ve analizler geçerli kabul edildi. ANOVA istatistiğine ilişkin grupların karşılaştırılmasında Fisher LSD (en küçük anlamlı fark) testi kullanıldı. Grup varyanslarının eşitliği varsayımını karşılamayan parametreler arasındaki ilişkiler Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Bu değişkenlerin ikili karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon olup olmadığının belirlenmesi ve korelasyonun derecesi için ise Spearman nonparametrik bağıntı analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Aralık 2012- Aralık 2013 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran; ayrıntılı anamnez, klinik özellikler, görüntüleme tetkikleri ve kognitif değerlendirme sonucu tanı konulan 20 Parkinson hastası, 20 PH-D olan hasta ve 20 sağlıklı gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Tablo 4.1. PH, PH-D ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Demografik Özellikler	TANI							
	Kontrol Grubu		PH		PH + Demans		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet								
Kadın	13	65,0	9	45,0	10	50,0	32	53,3
Erkek	7	35,0	11	55,0	10	50,0	28	46,7
Yaş								
60-69	7	35,0	2	10,0	1	5,0	10	16,7
70-79	11	55,0	16	80,0	9	45,0	36	60,0
80-89	2	10,0	2	10,0	10	50,0	14	23,3
H&Y evresi								
1			8	40,0	1	5,0	9	22,5
2			11	55,0	7	35,0	18	45,0
3			1	5,0	6	30,0	7	17,5
4			0	0,0	6	30,0	6	15,0
Toplam	20		20		20		60	100,0

Tablo 4.1’de, PH, PH-D ve kontrol grubunun demografik özellikleri sunulmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, PH grubunun %45’i (9), PH-D grubunun %50’si (10), kontrol grubunun %65’i (13) kadındır. Yaş dağılıma bakıldığında; PH grubunun %10’u (2), PH-D grubunun %5’i (1) ve kontrol grubunun %35’i (7) 60-69 yaş aralığında yer almaktadır. PH’nin evrelendirmesi için kullanılan H&Y evresine bakıldığında hastaların %22,5’unun evre 1, %45’inin evre 2, %17,5’unun evre 3 ve %15’inin evre 4 olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.2. Yaş ortalamaları

	Hasta Sayısı	Ortalama	Minimum Değer	Maksimum Değer
Yaş				
Kontrol	20	73,0000	65,00	85,00
PH	20	74,7500	68,00	83,00
PH-D	20	78,8500	67,00	86,00
Toplam	60	76,8000	67,00	86,00

Tablo 4.2’de, hastaların yaş ortalamaları sunulmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması 73 (65-85 yaş), PH hastalarının 74,75 (68-83 yaş), PH-D hastalarının ise 78,85 (67-86 yaş) olarak gözlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastalık süresi, BPHDÖ skoru ve BPHDÖ motor skoru ortalamaları

	Hasta Sayısı	Ortalama	Minimum Değer	Maksimum Değer
Hastalık süresi				
PH	20	4,7500	2,00	13,00
PH-D	20	5,7500	1,00	14,00
Toplam	40	5,2500	1,00	14,00
BPHDÖ skoru				
PH	20	28,6500	17,00	48,00
PH-D	20	43,2500	19,00	66,00
Toplam	40	35,9500	17,00	66,00
BPHDÖ-Motor skoru				
PH	20	13,7000	9,00	26,00
PH-D	20	21,7500	7,00	33,00
Toplam	40	17,7250	7,00	33,00

Tablo 4.3’de hastalık süreleri ve hastalık derecesini belirlemek için kullanılan BPHDÖ skorlarına ilişkin ortalamalar sunulmuştur. PH grubunda hastalık süresi ortalama 4,75 yıldır (2-13 yıl), PH-D grubunda ortalama hastalık süresi 5,75 yıldır (1-14 yıl).

PH grubunun BPHDÖ skoru ortalaması 28,65 (8,49-17,0) iken PH-D grubunun BPHDÖ skorlarına bakıldığında ise ortalama skor 43,25 (13,16-19,0) olduğu gözlenmiştir. PH grubunun BPHDÖ motor skoru ortalaması 13,7 (9,0-26,0), PH-D grubunun BPHDÖ motor skoru ortalaması 21,75 (7,0-33,0) olarak gözlenmiştir.

Tanı grupları ve RSLT kalınlık değeri arasındaki ilişkinin istatistiği gruplar homojen dağılmadığı için Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir. Bu değişkenlere ilişkin tanımlayıcı bilgiler ve analize ilişkin anlamlılık değeri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 4.4. Tanı grupları ile RSLT kalınlık değerleri arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	RSLT Ortalama	Standart Sapma	Minimum Değer	Maksimum Değer	χ^2	Anlamlılık Değeri
Tanı						9,880	0,007**
Kontrol Grubu	20	91,6500	7,27487	80,00	112,00		
PH	20	82,6000	8,06813	63,00	95,50		
PH-D	20	83,4500	12,13401	59,50	106,00		
Toplam	60	85,9000	10,11703	59,50	112,00		

**p<0,01

Tablo 4.4’de grupların RSLT kalınlık ortalamaları verilmiştir. PH grubunda RSLT kalınlık ortalaması 82,6 μm (63,0-95.5 μm), PH-D grubunda 83,45 μm (59,5-112,0 μm), kontrol grubunda 91,65 μm (80,0-112,0 μm) olarak bulunmuştur. Tüm hastaların RSLT kalınlıklarının ortalaması ise; 85,9 μm olarak saptanmıştır. Gruplar arasında RSLT kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.007)

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi, RSLT kalınlık değerleri ile tanı grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için Mann- Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu karşılaştırmalara ilişkin tablo aşağıdadır.

Tablo 4.5. Tanı gruplarının RSLT kalınlık değerleri için ikili karşılaştırma

Tanı Grupları	Karşılaştırılan Grup	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Anlamlılık Değeri
Kontrol Grubu	PH	83,500	293,500	-3,153	0,002**
	PH-D	118,000	328,000	-2,219	0,026*
PH	PH-D	193,500	403,500	-0,176	0,860

*p<0,05

**p<0,01

İkili karşılaştırma tablosunda görüldüğü gibi, kontrol grubunun RSLT kalınlık değerleri ortalamaları, hem PH hem de PH-D hastalarının ortalamalarından daha azdır bu istatistiksel olarak anlamlıdır. PH hastaları ve PH-D hastalarının RSLT kalınlık değerleri karşılaştırdığında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.6. RSLT kalınlık değerleri ile cinsiyet, yaş ve hastalık süresi arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	RSLT Ortalama	Standart Sapma	Minimum Değer	Maksimum Değer	Anlamlılık Değeri
Cinsiyet						0,138
Kadın	32	87,7188	8,83262	69,00	112,00	
Erkek	28	83,8214	11,21112	59,50	106,00	
Yaş						0,045*
60-69	10	88,8500	10,59625	69,00	106,00	
70-79	36	87,3194	8,89715	63,00	112,00	
80-89	14	80,1429	11,21199	59,50	97,00	
Toplam	60	85,9000	10,11703	59,50	112,00	
Hastalık süresi						0,351
2 yıl ve altı	4	77,0000	6,32456	69,00	83,00	
3-5 yıl	23	84,6739	10,47574	63,00	106,00	
6 yıl ve üstü	13	81,9615	10,34702	59,50	94,00	
Toplam	40	83,0250	10,17976	59,50	106,00	

*p<0,05

Tablo 4.6'da cinsiyet, yaş ve hastalık süresi ile RSLT kalınlıkları arasındaki ilişki incelenmiştir. RSLT ortalamaları, kadınlarda 87,71 µm (69,0-112,0 µm) iken erkeklerde

83,82 μm (59,5-106,0 μm) olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında RSLT kalınlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Yaş grupları ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişkiye baktığımızda ise, 60-69 yaş arasındaki hastaların RSLT kalınlık değerlerinin 88,85 μm ; 70-79 yaş arasındakilerin 87,32 μm ; 80-89 yaşları arasındaki hastaların ise 80,14 μm ortalamaya sahip olduğu gözlenmektedir. Yaş grupları ile RSLT değerlerinin arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Hastalık süresi ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$)

Tablo 4.7. Yaş Gruplarının İkili Karşılaştırma Tablosu

Yaş Grupları	Karşılaştırılan Yaş Grupları	RSLT Ortalamaları Arasındaki Fark	Standart Hata	Anlamlılık Değeri
60-69	70-79	1,53056	3,48419	0,662
	80-89	8,70714	4,03567	0,035*
70-79	60-69	-1,53056	3,48419	0,662
	80-89	7,17659	3,07004	0,023*
80-89	60-69	-8,70714	4,03567	0,035*
	70-79	-7,17659	3,07004	0,023*

Yaş grupları ile RSLT değerleri arasındaki ilişkinin hangi grupların farkından kaynaklandığını bulmak için Fisher LSD (en küçük anlamlı fark) testi kullanılmıştır ve elde edilen sonuçlar tablo 4.7’de sunulmuştur. Bu testin sonuçlarına göre 80-89 arasındaki yaş grubuna dahil olan hastaların RSLT ortalaması diğer yaş gruplarından anlamlı derecede düşük saptanmıştır($p<0,05$). 80-89 yaş grubunun RSLT ortalaması 60-69 arası yaşa sahip olanların ortalamasından 8,71 birim, 70-79 arası yaş grubundan ise 7,18 birim daha düşüktür. 60-69 arası yaş grubu ile 70-79 arasındaki yaşların RSLT ortalamaları arasında ise anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.8. H&Y evresine göre RSLT kalınlığı ortalamaları

H&Y evresi	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Minimum Değer	Maksimum Değer
1,00	9	82,7778	7,35744	69,00	95,50
2,00	18	81,2222	8,45789	63,00	91,00
3,00	7	84,5000	11,71182	69,50	101,00
4,00	6	87,0833	16,71053	59,50	106,00
Toplam	40	83,0250	10,17976	59,50	106,00

Tablo 4.8’de H&Y evresine göre RSLT kalınlığı ortalamaları incelenmiştir. Evre 1’deki hastaların RSLT kalınlığı 82,7 μm (69,0-95,5 μm), Evre 2’deki hastaların RSLT kalınlığı ortalaması 81,2 μm (63,0-91,0 μm), Evre 3’deki hastaların RSLT kalınlığı ortalaması 84,5 μm (69,5-101,0 μm), Evre 4’deki hastaların RSLT kalınlığı ortalaması 87,08 μm (59,5-106,0 μm) olarak gözlenmiştir.

Tablo 4.9. H&Y evresine göre yaş ve PH süresi ortalamaları

	H-Y Evresi	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Minimum Değer	Maksimum Değer	χ^2	Anlamlılık Değeri
Yaş							1,876	0,598
	1	9	74,5556	3,87657	68,00	79,00		
	2	18	77,0556	4,96425	68,00	86,00		
	3	7	78,5714	7,34523	70,00	86,00		
	4	6	77,3333	7,42069	67,00	86,00		
	Toplam	40	76,8000	5,56638	67,00	86,00		
PH süresi							2,149	0,542
	1	9	4,6667	2,44949	2,00	10,00		
	2	18	5,1111	2,74159	2,00	13,00		
	3	7	4,1429	2,19306	1,00	7,00		
	4	6	7,8333	5,11534	3,00	14,00		
	Toplam	40	5,2500	3,15213	1,00	14,00		

H-Y evresi 1’de bulunan 9 hasta 74,55 yaş ortalaması, 4,66 hastalık süresi ortalamasına; evre 2’deki 18 hasta 77,05 yaş ve 5,11 hastalık süresi ortalamasına; evre 3’deki 7 hasta 78,57 yaş, 4,14 hastalık süresi ortalamasına; evre 4’deki 6 hasta ise 77,33 yaş ve 7,83 hastalık süresi ortalamasına sahiptir. H-Y evresi ile yaş ve hastalık süresi arasındaki ilişki Kruskal-Wallis ile test edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.10. RSLT kalınlığı ile H&Y Evresi ve PH süresi arasındaki korelasyon

		H&Y Evresi	PH Süresi	BPHDÖ Motor skoru
RSLT Kalınlığı	Korelasyon Katsayısı	0,169	0,115	0,34
	Anlamlılık Değeri	0,296	0,480	0,836
	N	40	40	40

Tablo 4.10’da RSLT değerlerinin H&Y evresi, PH süresi ve BPHDÖ motor skoru ile korelasyonu incelenmiştir. RSLT kalınlığının hem H&Y evresi hem de PH süresi ile anlamlı bir korelasyonu bulunmamaktadır. RSLT değerleri ile BPHDÖ motor skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır.

Tablo 4.11. BPHDÖ skorları ile H&Y Evresi, PH süresi ve RSLT kalınlık değerleri arasındaki korelasyon

		H&Y Evresi	PH Süresi	RSLT
BPHDÖ Skorları				
	Korelasyon Katsayısı	0,898	0,083	0,159
	Anlamlılık Değeri	0,000**	0,609	0,326
	N	40	40	40

**p<0,01

Tablo 4.11’de BPHDÖ skorları ile H&Y evresi, PH süresi ve RSLT kalınlığı arasındaki korelasyon incelenmiştir. BPHDÖ skorları ile PH süresi ve RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 4.12. PH-D olan olgulardaki demans süresi ile RSLT kalınlığı, MoCA skorları ve SMMT skorlarının korelasyonu

		RSLT	MoCA	SMMT
Demans Süresi				
	Korelasyon Katsayısı	0,045	-0,133	-0,148
	Anlamlılık Değeri	0,849	0,598	0,534
	N	20	18	20

Tablo 4.12’de PH-D grubunda demans süresi ile RSLT kalınlığı, MoCA ve SMMT skorlarının korelasyonu incelenmiştir. PH-D grubunda demans süresi ile RSLT kalınlığı ve MoCA ve SMMT skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.13. Retinanın İnfior (inf) - Superior (sup) - Temporal (temp) – Nasal (nas) kadrantlardaki RSLT kalınlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Minimum Değer	Maksimm Değer	Anlamlılık Değeri
OCTnas						0,279
Kontrol	20	69,5750	14,35845	54,50	119,50	
PH	20	64,1750	8,24186	48,00	76,50	
PH-D	20	65,5000	9,49792	53,50	88,50	
Toplam	60	66,4167	11,07645	48,00	119,50	
OCTtemp						0,566
Kontrol	20	64,7500	6,64811	51,50	76,00	
PH	20	61,5500	10,54177	35,00	81,00	
PH-D	20	64,1750	12,16907	44,50	85,50	
Toplam	60	63,4917	9,98409	35,00	85,50	
OCTinf						0,003**
Kontrol	20	118,7000	14,84960	99,00	149,00	
PH	20	98,9750	18,19592	58,50	129,50	
PH-D	20	104,1000	21,28540	60,50	130,50	
Toplam	60	107,2583	19,86341	58,50	149,00	
OCTsup						0,005**
Kontrol	20	111,5750	9,69845	97,50	127,50	
PH	20	98,5250	13,92884	71,00	124,50	
PH-D	20	99,5500	15,60356	68,50	126,00	
Toplam	60	103,2167	14,38318	68,50	127,50	

*p<0,05

**p<0,01

Kadranlara göre RSLT kalınlıkları ile tanı grupları arasındaki ilişkiler, tek yönlü ANOVA ile test edilmiştir. Yukarıdaki tabloda temporal ve nasal RSLT kalınlıklarının tanı gruplarında farklılaşmadığı görülmektedir. İnférieur ve süperior RSLT kalınlıkları ise tanı grupları arasında birbirinden farklı ortalamalara sahiptir. İnférieur ve süperior RSLT kalınlık değerleri için bu farklılığın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını aşağıdaki karşılaştırma tablosunda görebiliriz.

Tablo 4.14. Retinanın İnférieur (inf) - Süperior (sup) kadranlardaki RSLT kalınlıklarının gruplar arasında ikili karşılaştırma tablosu

	Gruplar	Karşılaştırılan Gruplar	Ortalamalar Arasındaki Fark	Standart Hata	Anlamlılık Değeri
OCTinf					
	Kontrol	PH	19,72500	5,78697	0,001**
		PH-D	14,60000	5,78697	0,014*
	PH	Kontrol	-19,72500	5,78697	0,001**
		PH-D	-5,12500	5,78697	0,380
	PH-D	Kontrol	-14,60000	5,78697	0,014*
		PH	5,12500	5,78697	0,380
OCTsup					
	Kontrol	PH	13,05000	4,20929	0,003**
		PH-D	12,02500	4,20929	0,006**
	PH	Kontrol	-13,05000	4,20929	0,003**
		PH-D	-1,02500	4,20929	0,808
	PH-D	Kontrol	-12,02500	4,20929	0,006**
		PH	1,02500	4,20929	0,808

*p<0,05

**p<0,01

Yukarıdaki tabloda, hem PH hem de PH-D grubunda inf ve sup kadranlarda RSLT kalınlıklarının kontrol grubu değerlerinden anlamlı olarak daha az olduğu görülmektedir. İnférieur kadran RSLT kalınlığı, PH grubunda kontrol grubundan 19,725µm, PH-D grubunda ise 14,600µm daha düşüktür. Süperior kadran RSLT kalınlığına baktığımızda, PH grubunda kontrol grubundan 13,050µm, PH-D grubunda ise 12,025µm daha düşük olduğu gözlenmektedir. PH grubu ile PH-D grubu arasında inf ve sup kadran RSLT kalınlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda, PH, PH-D ve sağlıklı kontrol grubu arasında RSLT kalınlığı açısından fark olup olmadığını ve PH ve PH-D gruplarında H&Y evresi, total BPHDÖ skoru ve BPHDÖ motor altskoru ve hastalık süresi ile RSLT kalınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını ve gruplar arasında kadranlara göre RSLT kalınlığı açısından fark olup olmadığını araştırdık. Parkinson hastalarını PH ve PH-D olanlar şeklinde iki gruba ayırmamızın nedeni, literatürdeki çalışmalarda RSLT kalınlığının diğer bir nörodejeneratif hastalık olan demans hastalarında da azalmış olarak saptanmış olmasıdır.

PH'de, orta beyindeki dopaminerjik nöron kaybının yanı sıra retinal dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyon, hastalarda izlenen görsel fonksiyon bozukluğunun nedenidir. RSLT myelinsizdir, böylece bu tabakada oluşan değişiklikler aksonal hasarlanma ile oluşur. PH'ndaki patolojik değişikliklerin aksonal ve nöronal bileşenlerine odaklanmak için retina kullanılabilir. Gangliyon hücrelerinin aksonları RSLT'yi oluşturur. Gangliyon hücrelerine dopaminerjik girdinin azalmasının bu seçilmiş liflerde atrofiye neden olması olasıdır ve bu durum OKT ile tespit edilebilir. PH'deki dopaminerjik nörodejenerasyonun derecesini belirlemek için retina beyin bir penceresi olarak kabul edilebilir (218).

PH'deki görsel defisitler, amakrin hücrelerdeki dopaminerjik denervasyondan kaynaklanır (201,269). DA, ışığa adaptasyon, rod ve konlar döngüsünde görsel sinyal iletimini kolaylaştırma ve retinal hücrelerde multipl trofik etkilere sahiptir (230). PH hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında, fovea etrafında dopaminerjik inervasyonda kayıp ve retinal dopaminerjik nöronların korunmasına rağmen retinal DA konsatrasyonunda azalma saptanmıştır (269-271). Bu değişiklikler, retina yapısal tabakalarında değişikliklerle sonuçlanabilir ya da sadece fonksiyonel defisite neden olabilir, ancak net etkinin ne olduğu bilinmemektedir. PH progresyonunu veya nöroprotektif ajanlara yanıtı değerlendirmek için potansiyel bir biyolojik belirteç belirleme arayışı içinde yapılan bir dizi çalışmada OKT kullanılmıştır (232,247,248,272). OKT non invaziv bir görüntüleme yöntemidir (248) ve Parkinson hastalarında peripapiller RSLT incelmesine kanıt sağlamıştır (228,248,272,276). OKT incelemesi ile görsel fonksiyonel bozuklukla ilişkili olarak erken subklinik PH saptanabilir (249).

Sağlıklı bireylerde yapılan RSLT çalışmalarında, RSLT kalınlığının yaşa bağlı azaldığı, ancak cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (273-275). Biz de çalışmamızda, literatür ile benzer olarak, cinsiyet ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir fark saptamadık. Literatür ile benzer olarak, tüm hastaları ve kontrol grubunu yaşa göre gruplandırdığımızda, 80 yaş ve üstündeki grupta, RSLT'nin anlamlı derecede daha ince olduğunu, ancak 80 yaş altındaki yaş grupları arasında belirgin farklılık olmadığını gözlemledik.

PH'de, OKT yöntemi ile ölçülen RSLT kalınlığında azalma olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir; ancak PH şiddeti ile RSLT arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (272,279).

Altıntaş ve arkadaşlarının 17 Parkinson hastası ve 11 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun, OKT ile ölçülen RSLT kalınlığı, makular kalınlık, foveal kalınlık ile hastalık süresi, total BPHDÖ skoru ile motor altskoru ve VEP P100 latansı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; hastalık süresi ve P100 latansı ile RSLT kalınlığı, foveal kalınlık ve makula volümü arasında bir ilişki saptamamışlardır. Parkinson hastalarının parpapiller RSLT ve makula kalınlığı ve volümünde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma saptamışlardır. RSLT kalınlığının süperior, nasal ve inferior kadrantlarda anlamlı olarak azalmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca foveal incelik ile BPHDÖ skoru ve BPHDÖ motor altskoru arasında anlamlı bir ters ilişki saptamışlardır ve bu sonuçları PH'nin şiddeti ile RSLT kalınlığı korelidir şeklinde yorumlamışlardır (272). Biz de çalışmamızda, PH şiddetini belirlemek için kullandığımız BPHDÖ skorları ve BPHDÖ motor altskoru ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık, RSLT kalınlığı ile BPHDÖ skoru ve BPHDÖ motor altskoru arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ayrıca inferior ve süperior kadrantlarda RSLT kalınlığını, PH ve PH-D grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptadık.

Rohani ve arkadaşlarının 27 Parkinson hastasının RSLT kalınlığı ile 25 PH olmayan kontrolün RSLT kalınlığını kıyasladığı bir çalışmada, Parkinson hastalarının RSLT kalınlığında kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada, PH alt grupları arasındaki nörodejenerasyon sürecini değerlendirmek amacıyla, PH olanlar, akinetik rijit (AR) ve tremor dominant (TD) olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve total peripapiller RSLT, AR grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TD grubundan daha ince saptanmıştır (276).

Kırbaş ve arkadaşlarının 42 Parkinson hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubunun SD-OKT ile ölçülen RSLT kalınlıklarını kıyasladıkları çalışmasında Parkinson hastalarının RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye saptanmıştır. Kadranlara göre bakıldığında ise sadece temporal RSLT kalınlığında kontrol grubuna göre anlamlı incelik saptanmıştır (228).

İnzalberg ve arkadaşlarının, 10 Parkinson hastası ve 10 sağlıklı kontrol grubu kullanarak yaptıkları çalışmada Parkinson hastalarının inferior ve temporal RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye saptanmıştır. Bunun dopaminerjik girdinin azaldığı gangliyon hücreleri alt grubunun, anormal glutamat üretimine katkıda bulunması ve bunun da seçilmiş optik sinir liflerinde atrofiye neden olduğunu, sonuç olarak da RSLT kalınlığında lokalize incelmelere neden olduğunu öne sürmüşlerdir (248).

Biz de çalışmamızda, literatürle benzer şekilde PH hastalarının RSLT kalınlığında, kontrol grubuna göre anlamlı bir incelmeye saptadık. Ayrıca PH ve PH-D gruplarının inferior ve süperior kadranlardaki RSLT kalınlığını, kontrol grubunun inferior ve süperior kadran RSLT kalınlığından anlamlı olarak daha düşük saptadık. Bu durumun dopaminerjik girdinin azaldığı gangliyon hücreleri alt gruplarında, DA'nin nörotrofik etkilerinin azalmış olmasına bağlı olarak seçilmiş optik sinir liflerinde atrofiye neden olması, sonuç olarak da RSLT kalınlığında lokalize incelmelere neden olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, PH şiddetini belirlemek için kullandığımız BPHDÖ skorları ve BPHDÖ motor altskoru ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık, RSLT kalınlığı ile BPHDÖ skoru ve BPHDÖ motor altskoru arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bunun, OKT'ye kooperasyon kısıtlılıkları olması nedeniyle, ileri evre hastaları çalışmamıza dahil edememiş olmamızdan kaynaklanmış olabileceğini düşündük, çünkü ileri evre hastalarda motor altskorda belirgin yükseklik beklenmektedir.

Ayrıca H&Y evrelemesi kullanarak Parkinson hastalarının evresini belirleyip hastalık evresi ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde H&Y evresi ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu durumun, benzer şekilde çalışmamıza kooperasyon kısıtlılıkları nedeniyle ileri evre hastaları dahil edememiş olmamızdan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Yine aynı şekilde, PH süresi arttıkça evrenin ve BPHDÖ skorunun artması düşüncesiyle yaptığımız incelemede, PH hastalık süresi ile hastalık evresi ve BPHDÖ skorları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bunun, uzun hastalık süresine sahip ileri evre ve hastalık şiddeti yüksek olan hastaların, yatağa bağımlı hastalar olmaları ya da çalışmamızda kullanılan testlere motor kısıtlılıklar nedeniyle koopere olamamaları nedeniyle, çalışmamıza alınamamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

PH ile kontrol grubu ya da normal değerlerdeki RSLT kalınlıklarının kıyaslandığı birkaç çalışmada, literatürün aksine anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (247,249,277-280). Archibald ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 34 Parkinson hastası ile 17 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun RSLT kalınlığını kıyasladıkları çalışmada total ve kadranlara göre RSLT kalınlığı, maküler volüm ve foveal kalınlıkta gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (277).

Aaker ve arkadaşlarının 9 Parkinson hastası ve 16 bireyden oluşan kontrol grubunun yüksek çözünürlüklü SD (spektral domain)-OKT kullanarak ölçülen RSLT ve iç retinal tabaka (İRT) kalınlıklarını kıyasladıkları çalışmada PH hastaları grubunun RSLT kalınlığında normal değerlere göre ve İRT kalınlığında kontrol grubuna göre bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada maküler kalınlıkta normal değerlere göre anlamlı bir azalma saptanmış ve SD-OKT ile maküler kalınlık ölçümünün, PH'de objektif, noninvaziv, kolayca ölçülebilir bir in vivo biomarker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (278).

Moschos ve arkadaşlarının yaptığı 16 Parkinson hastası ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun RSLT kalınlığının karşılaştırıldığı çalışmada Parkinson hastalarının inferior ve temporal RSLT kalınlığının kontrol grubundan daha az olduğu saptanmıştır. Süperior ve nasal RSLT kalınlığında ve RSLT kalınlığı ortalamasında 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (247).

Hajee ve arkadaşlarının, daha detaylı ve sistemik bilgi sağlayan SD-OKT kullanarak yaptıkları bir çalışmada, Parkinson hastalarının dopaminerjik amakrin hücreleri ve onların bağlantıda olduğu gangliyon hücrelerinin bulunduğu iç nükleer tabaka kalınlığında (özellikle de süperior ve inferior internal retinal tabakasında) anlamlı incelmeye olduğu ve kontrol grubundan sinir lifi tabakası, gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabakayı içeren paramaküler retinanın %15 daha ince olduğu, ancak RSLT kalınlığında gruplar

arasında farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan hastaların hepsi erken evre Parkinson hastası olduğu için retinal inceliğin erken tanı ve nöroprotektif tedavi ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (249).

Cubo ve arkadaşlarının 30 Parkinson hastası ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, OKT, VEP ve patern ERG sonuçlarında PH ve kontroller arasında bir farklılık saptanmamış, aynı çalışmada Parkinson hastalarında motor ve nonmotor semptomların şiddeti ile OKT, VEP, patern ERG sonuçları arasında bir ilişki saptanmamıştır (279).

Benzer şekilde Tsironi ve arkadaşlarının yaptığı 24 Parkinson hastası ve 24 bireyden oluşan kontrol grubunun alındığı bir çalışmada grupların inferior, superior, temporal ve nasal RSLT kalınlığı ortalaması arasında bir farklılık saptanmamıştır (280).

Inzelberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Parkinson hastalarında hastalık süresi ile RSLT kalınlığı arasında ilişki saptanmamıştır (248). Çalışmamızda da, PH'deki retinal değişikliklerde hastalık süresi uzadıkça ortaya çıkabilecek etkilenmeyi değerlendirmek amacı ile hastalık süresi ve RSLT kalınlığı arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Moreno-Ramos ve arkadaşlarının 10 PH-D hastası, 10 AH hastası, 10 LCD hastası ve 10 kognitif olarak normal kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında, çalışmaya dahil edilen tüm demans tiplerinin hastalarının OKT ile ölçülen RSLT kalınlıklarında, kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma saptamışlardır. LCD hastalarının RSLT kalınlığının, AH ve PH-D hastalarının RSLT kalınlığından daha ince olduğu saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastalara uygulanan SMMT skorları ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve bu durum kognitif etkilenme ne kadar fazla ise RSLT kalınlığındaki azalma da o kadar belirgindir şeklinde yorumlanmıştır (281). Bizim bilgilerimize göre bu çalışma PH-D ve RSLT kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışmadır.

PH'de RSLT kalınlığında saptanan incelmenin, AH'nin aksine dopaminerjik nörodejenerasyonun trofik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda PH-D olanlarda ayrıca demansa bağlı nörodejeneratif değişikliklerin de eklenmesi ile RSLT kalınlığındaki incelme varlığını araştırmak amaçlı yaptığımız incelemede, PH-D olanların RSLT kalınlığı ile kognitif olarak normal Parkinson hastalarının RSLT kalınlığı

kıyaslanmış ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ancak PH-D olanların RSLT kalınlığında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. PH-D olanlarda RSLT kalınlığı ile SMMT-MoCA skorları ve hastalık süresi arasındaki korelasyon incelenmiş ancak aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durumun, hastaların çoğunun yeni tanı almış PH-D olması nedeniyle demanslarının ileri düzeyde olmamasından kaynaklandığını düşünülmektedir..

Literatürde, PH'nin yanı sıra diğer nörodejeneratif hastalıklarda da benzer şekilde RSLT'de incelmeye olduğu gösterilmiştir. Iseri ve ark. nın Alzheimer hastaları ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada, ortalama total maküler volüm ve RSLT kalınlığının AH'de belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. SMMT skorları ile total maküla volümü arasında korelasyon olduğu öne sürülmüştür (256). Parisi ve arkadaşlarının, Alzheimer hastası ve sağlıklı kontrol grubunun, OKT ile ölçülen RSLT kalınlıklarını kıyasladıkları çalışmada, AH olanlarda RSLT kalınlığında belirgin incelmeye saptanmıştır. Bu çalışmada, OKT'ye ek olarak retina fonksiyonunu değerlendirmek için patern elektroretinogram (PERG) kullanılmıştır. Alzheimer hastalarında, RSLT incelmeye ek olarak, anormal PERG yanıtları olduğu gösterilmiştir (282).

Bizim çalışmamızda da, literatür ile benzer olarak, PH ve PH-D gruplarında RSLT kalınlığı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. PH ve PH-D grupları arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durumun nedeni, PH-D'de de PH ile benzer mekanizma ile retinal etkilenme olması, PH-D'nin AH ve diğer demanslardan farklı bir nöropatolojik süreç sonucu ortaya çıkması olabilir.

Çalışmamızda PH'de hastalık evresi ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır ve H&Y evrelemesine göre ileri evre hastaların RSLT kalınlığı diğer gruplara göre fazla saptanmıştır. Bu durumun, ileri evre hasta sayısının az olması ve bu gruptaki iki genç yaş hastanın RSLT kalınlığı sonuçlarının tüm ileri evre hastaların RSLT kalınlık ortalamalarını ekilemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yaş arttıkça RSLT kalınlığındaki incelmeye artması bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer birçok çalışmada da gösterilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. OKT ile RSLT ölçümü, hasta uyumu ve göz fiksasyonu gerektirdiğinden, fiksasyon problemleri, motor semptomlar, diskineziler ve

tremorun etkileri nedeniyle ileri evre Parkinson hastaları teste koore olamamıştır; bazı hastalar bu nedenle çalışmaya dahil edilememiştir. İleri evre ve şiddeti yüksek PH hastalarının kooperasyon ve hareket kısıtlılıkları nedeniyle çalışmaya dahil edilememesi sonucu, PH evresi ve şiddeti ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olabilir. Çalışmamızdaki PH ve PH-D grubunun yaş ortalamasının kontrol grubundan fazla olması, RSLT kalınlığında yaşla ortaya çıkan azalmanın etkisi ile PH ve PH-D gruplarının RSLT kalınlıklarındaki düşüklükte etkili olmuş olabilir. Çalışmamızda kullanılan OKT cihazının retina yapısal tabakaları hakkında detaylı bilgi veren SD-OKT olmaması nedeniyle elde ettiğimiz veriler çerçevesinde yapılan incelemeler kısıtlı kalmıştır.

Çalışmamızdaki bulgulara göre; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PH ve PH-D gruplarında RSLT'nin anlamlı derecede ince olması; retina sinir lifi dejenerasyonu ile santral sinir sistemi dejenerasyonun eş zamanlı olabileceğini ve gelecekte RSLT ölçümünün, hastalığın erken tanısını koymada, hastalığın progresyonunun izleminde ve tedaviye yanıtın izleminde yararı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak; bu hipotezin desteklenmesi için daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca retina yapısal tabakaları hakkında daha detaylı bilgiler veren OKT tekniklerinin kullanılması ile dopaminerjik nörodejenerasyonun şiddeti konusunda fikir edilebilir.

6. SONUÇ

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

Bizim çalışmamızda, PH ve PH'ye kognitif etkilenmenin de eklenmesiyle ortaya çıkan PH-D'e RSLT kalınlığının anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Ancak hastalık süresi, şiddeti ve evresi ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu araştırma, RSLT izleminin dopaminerjik nörodejenerasyonun derecesi hakkında fikir verebileceğini öne sürmektedir.

Çalışmamız, PH evresi, PH-D, MoCA skorları ile RSLT arasındaki korelasyonu araştırması bakımından özgündür.

RSLT kalınlığı ile PH şiddeti, evresi, süresi ve PH-D'deki kognitif kayıp arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi ve RSLT ölçümünün PH erken tanısında, tedavinin takibinde kullanılabilmesi için daha çok sayıda hasta ile daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones 66, 1817.
2. Duvasion RC. History of Parkinsonism. *Pharmacology and Therapeutics* 32: 1-17, 1937.
3. de Goede CJT, Keus SHJ, Kwakkel G, Wagenaar RC. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 82: 509-515, 2001.
4. Morris ME, Iansek R, Matyas RA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 117: 1169-1181, 1994.
5. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, ed. *Merrit's Textbook of Neurology*. 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 679-693, 2000.
6. Leung H, Mok V. Parkinson's disease: aetiology, diagnosis, and management. *Hong Kong Med J* 11: 476-489, 2005.
7. Apaydın H. Alfa-Sinnüklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukları dergisi* 2: 23-30, 1999.
8. Lang AE, Riley DE, Bergeron C. Cortical-basal ganglionic degeneration. In: Calne DB, ed. *Neurodegenerative diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders 877-894, 1994.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50: 140-148, 1993.
10. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 52: 183-191. 1993.
11. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114: 2283-2301, 1991.
12. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 318: 876-880, 1988.
13. Uhl GR, Walther D, Mash D, Faucheux B, Javoy-Agid F. Dopamine transporter messenger RNA in Parkinson's disease and control substantia nigra neurons. *Ann Neurol* 35: 494-498, 1994.
14. Gibb WRG. The neuropathology of Parkinsonian disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and Movement disorders*. 2 nd ed. Baltimore. Md: Williams & Wilkins 253-270, 1993.

15. Louis ED, Goldman JE, Powers JM, Fahn S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Dis* 10: 188-194, 1995.
16. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 745-752, 1988
17. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Parkinson Hastalığında tanı ölçütleri. *Nöroloji arşivi* 56: 33-39, 1999.
18. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 32: 133-137. 1982.
19. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318: 121-134, 2004.
20. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 413-426, 2002.
21. Carvey PM. *Drug Action in the Central Nervous System*. New York, Oxford University Press 224-242, 1998.
22. Kuzuhara S, Mori H, Izumiya N, Yoshimura M, Ihara Y. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl)* 75: 345-353, 1988.
23. Calne DB, de la Fuente-Fernandez R, Kishore A. Contributions of positron emission tomography to elucidating the pathogenesis of idiopathic parkinsonism and dopa responsive dystonia. *J Neural Transm Suppl* 50: 47-52, 1997.
24. Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Mov Disord* 13: 17-23, 1998.
25. Kosel S, Egensperger R, von Eitzen U, Mehraein P, Graeber MB. On the question of apoptosis in the parkinsonian substantia nigra. *Acta Neuropathol (Berl)* 93: 105-108, 1997.
26. Beck KD, Valverde J, Alexi T, Poulsen K, Moffat B, Vandlen RA, Rosenthal A, Hefti F. Mesencephalic dopaminergic neurons protected by GDNF from axotomy-induced degeneration in the adult brain. *Nature* 373: 339-341, 1995.
27. Gash DM, Zhang ZM, Ovidia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, Russell D, Martin D, Lapchak PA, Collins F, Hoffer BJ, Gerhardt GA. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 380: 252-255, 1996.
28. McGeer EG, McGeer PL. Neurodegeneration and the immune system. In: Calne DB, ed. *Neurodegenerative diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders 277-299, 1994.
29. Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. Eds. *Movement Disorders Neurologic principles and practice*. McGraw-Hill Companies. New York 11: 1153, 1997.

30. Delwaide PJ, Gonce M. Pathophysiology Parkinson's Signs. In: Parkinson's disease and Movement Disorders ed by Jankovic J, Tolosa E. Williams and Wilkins, Maryland 159-175, 1998.
31. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000.
32. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends neurosc 12: 366-375, 1989.
33. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirekt pathwas of the basal ganglia. Neuroscience 86: 353-387, 1998.
34. Zileli T, Baysal Aİ. Nöroanatomi-Nörofizyoloji esasları. Hacettepe Üniv. Yayınları 10-15, 1989.
35. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press, Ankara 170-179, 1998.
36. Zhang Z-X, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. Neuroepidemiology 12: 195-208, 1993.
37. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. Mov Disord 137-152, 1997.
38. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. Neurol Consult 4: 1-8, 1986.
39. Benhari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 11: 221-226, 2005.
40. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? Neurology 68: 326-337, 2007.
41. Jankovic J, Shannon KM. Movement disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in Clinical Practice. Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2081-2122, 2008.
42. Rajput AH and Birdi S. Epidemiology of Parkinson's Disease. Parkinsonism Relat Disord 3: 175-186, 1997.
43. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. Eur J 2: 44-45, 1995.
44. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Europarkinson Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62: 10-15, 1997.

45. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol* 40: 151-154, 1983.
46. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 43: 1173-1180, 1993.
47. Manyam BV. Paralysis agitans and levodopa in 'Ayurveda': ancient Indian medical treatise. *Mov Disord* 5: 47-48, 1990.
48. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganare D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic functions in twins. *Ann Neurol* 45: 577-582, 1999.
49. Le Witt PA. Parkinson's disease: Etiologic Considerations In: Parkinson's disease and movement disorder ed by Adler CH, Ahlskog JE. Humana Press, New Jersey 91-100, 2000.
50. Nestler E, Hyman S, Malenka R. *Molecular Neuropharmacology*. 1st ed. McGraw-Hill Companies. Inc 2001.
51. Ozansoy M., Başak A.N. Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi *Parkinson Hast. Hareket Boz Der* 7: 109-120, 2004.
52. Ottley R, Agbontaen J, Fodstad H. "Tailoring treatment for the Parkinson's disease patient. *JAAPA* March 01, 1999.
53. Samuel MG, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E. Eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Lipincott Williams & Wilkins. Baltimore 7: 133-159, 1998.
54. Gassen M, Youdim MBH. The potential role of iron chelators in the treatment of Parkinson's disease and other neuro degenerative disorders affecting basal ganglia.
55. Gibb WR, Lees AJ. Pathological clues to the cause of Parkinson's Disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Mov Disord* 3. Oxford, UK: Butterworth- Heinemann 147-165, 1994.
56. Current clinical practice. *Parkinson's disease and Movement Disorders*. Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
57. Fahn S. Parkinsonism. In: rowland LP, eds *Merrit's Textbook of Neurology*. 9th ed., Md. Lipincott Williams & Wilkins. Baltimore 713-730, 1995.
58. Adler CH, Ahlskog JE. *Parkinson's disease and movement disorders: diagnosis and treatment guidelines for the practising physician*. New Jersey, Humana Press 2000.
59. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, Maraganore DM, Zimmerman TR Jr, Duvoisin RC, Harding AE, Marsden CD, Brooks DJ. Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 42: 1894-1900, 1992.
60. Alan E, Guttmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England J of Med* 348: 1356-1364, 2003.

61. Vila M, Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature Med* 10: 58-62, 2004.
62. Bertoli-Avella AM, Oostra BA, Heutink P. Chasing genes in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Hum Genet* 114: 413-438, 2004.
63. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Rourmier C. α -Synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 364: 1167-1169, 2004.
64. Ibanez P, Bonnet AM, Débarges B. French Parkinson's Disease Genetics Study Group, Causal relation between α -Synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364: 1169-1171, 2004.
65. Goedert M. Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: tauopathies and α -synucleinopathies. *Philosophical Transactions of Royal Society London B* 354: 1101-1118, 1999.
66. Payami H, Zarepari S, James D, Nutt J. Familial aggregation of Parkinson's disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol* 59: 848-850, 2002.
67. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Adv Neurol* 45: 277-283, 1987.
68. Przedborski S, Jackson V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Disord* 13: 35-38, 1998.
69. de Rijk MC, Breteler MMB, den Breeijen JH, Launer LJ, Grobbee DE, van der Meché FG, Hofman A. Dietary antioxidants and Parkinson disease: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 54: 762-765, 1997.
70. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. *Mov Disord* 4: 20-36, 1989.
71. Stern M, Dulaney E, Gruber SB, Golbe L, Bergen M, Hurtig H, Gollomp S, Stolley P. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. *Ann Neurol* 28: 294-295, 1990.
72. Michele GD, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, Marconi R, Castellano AE, Campanella G. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. *Mov Disord* 11: 17-23, 1996.
73. Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: Findley LJ, Koller WC, eds. *Handbook of tremor Disorders*, Marcel Dekker Inc, New York 275-291, 1995.
74. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 23: 783-790, 1983.
75. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York 71-107, 2003.

76. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi 15-17, 2003.
77. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi 42: 249-254, 2005.
78. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. Adv Neurol 60: 595-599, 1993.
79. Gilroy R. Movement disorders. In: Hefta JE ed. Basic Neurology. Newyork: Mc Graw-Hill 177-178, 2000.
80. Yaltkaya K. Paralizi ajitans, parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları. Yaltkaya K, ed. Nöroloji Ders Kitabı, 3. baskı, Feryal matbaası s. 335-337, 1998.
81. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55: 181-184, 1992.
82. Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's disease: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 74: 2046-2054, 2006.
83. Guttman M, Kisj SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. CMAJ 168: 293-301, 2003.
84. Saulino M, Doherty J, Fried G. Rehabilitation concerns in degenerative movement disorders of the central nervous system. Braddom RL (Ed.). Physical Medicine & Rehabilitation. Saunders 1213-1221, 2007.
85. Patrick SK, Denington AA, Gauthier MJA. Quantification of the UPDRS Rigidity Scale. IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering 9: 31-41, 2001.
86. Allan H. Ropper, Robert H. Brown (çeviri editörü: Murat Emre). Adams and Victor's Principles of Neurology, Güneş kitabevi, Ankara 2006.
87. Schapira, Ann Neurol 59: 559-561, 2006.
88. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's Disease: Second of two parts. N Engl J Med 339: 1130- 1143, 1998.
89. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. A comparative randomised study of rasagiline versus placebo or entacapone as adjunct to levodopa in Parkinson's disease (PD) patients with motor fluctuations (the LARGO study). 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Francisco, Calif., 2004. Abstract S38.004. Neurology 62 (7 suppl 5): A1-626, 2004.
90. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Neurology 49: 1066-1071, 1997.

91. Cozzens J.W. Surgery for Parkinson's disease. *Dis Mon* 53: 227-242, 2007.
92. Hauser RA, Zesiewicz TA. Management of early Parkinson's Disease. *Med Clin North Am* 83: 393-414, 1999.
93. Hallett M, Litvan I. Evaluation of surgery for Parkinson's Disease: A report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 53: 1910-1921, 1999.
94. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Eng J Med* 342: 461-468, 2000.
95. Koller WC, Pahwa R, Lyons KE, Albanese A. Surgical treatment of Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* 167: 1-10, 1999.
96. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 67-76, 2007.
97. Hou I-GG, Lai EC. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *International Journal of Gerontology* 1: 53-64, 2007.
98. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 387-391, 2008.
99. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 72: 12-20, 2009.
100. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 23: 1799-1807, 2008.
101. Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19: 687-692, 2004.
102. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 58: 1247-1255, 2002.
103. Taki J, Yoshita M, Yamada M. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 18: 453-461, 2004.
104. Benarroch EE. Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic Failure*. 4th ed. New York: Oxford University Press 37-44, 1999.
105. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396: 67-72, 2006.

106. K sbeci  .Y., K ken T., Demirba  H.. Sialorrhea and Salivary Composition in Patients With Parkinson's Disease Journal of Neurological Sciences (Turkish) 3: 264-270, 2009.
107. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. Brain 128: 1314-1322, 2005.
108. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 5: 235-245, 2006.
109. Markham CH, Diamond SG. Clinical overview of Parkinson's disease. Clin Neuroscience 1: 5-11, 1993.
110. Fronczek R, Overeem S, Lee SY. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. Brain 130: 1577-1585, 2007.
111. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. Postgraduate Medical Journal 79: 561-565, 2003.
112. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? Neurology 67: 853-858, 2006.
113. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 368-76, 2008.
114. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. Clin Auton Res 15: 76-82, 2005.
115. Talland GA. Cognitive functions in Parkinson's disease. J Nerv Ment Dis 135: 196-205, 1962.
116. Bloom JC, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Raskind M, Lanska DJ. Diagnosis and evaluation of dementia. Neurology 45: 211-218, 1995.
117. Selekler K. Modern Tıp Seminerleri Dizisi. 26. sayı. Alzheimer ve Diğ er Demanslar. Ankara, G ne  Kitabevi Yayınları 131, 2002.
118. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, Stern Y. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. Arch Neurol 49: 492-497, 1992.
119. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. J Geriatr Psychiatry Neurol 1: 24-36, 1988.
120. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 20: 1255-1263, 2005.
121. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. Mov Disord 19: 1043-1049, 2004.

122. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 56: 730-736, 2001.
123. Piccirilli M, D'Alesandro P, Finali G, Piccinin GL, Agostini L. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. Prognostic value for dementia? *Eur Neurol* 29: 71-76, 1989.
124. Marder K, Tang MX, Alfaró B, Mejia H, Cote L, Louis E, Stern Y, Mayeux R. Risk of Alzheimer's disease in relatives of Parkinson's disease patients with and without dementia. *Neurology* 52: 719-724, 1999.
125. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, Kubisch C. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 38: 1184-1191, 2006.
126. Obi T, Nishioka K, Ross OA, Terada T, Yamazaki K, Sugiura A, Takanashi M, Mizoguchi K, Mori H, Mizuno Y, Hattori N. Clinicopathologic study of a SNCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology* 70: 238-241, 2008.
127. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 62: 1265-1269, 2005.
128. Pankratz N, Byder L, Halter C, Rudolph A, Shults CW, Conneally PM, Foroud T, Nichols WC. Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. *Mov Disord* 21: 45-49, 2006.
129. Harhangi BS, de Rijk MC, van Duijn CM, an Broeckhoven C, Hofman A, Breteler MM. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. *Neurology* 54: 1272-1276, 2000.
130. Huang X, Chen P, Kaufer DI, Tröster AI, Poole C. Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. *Arch Neurol* 63: 189-193, 2006.
131. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 132: 2958-2969, 2009.
132. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, Foltynie T, Lewis SJ, Brown J, Ban M, Spillantini MG, Compston A, Burn DJ, Chinnery PF, Barker RA, Sawcer SJ. Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol* 62: 145-153, 2007.
133. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 20: 1571-1576, 2005.

134. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T, Lerch JP, Evans AC, Dagher A, Ito K. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 64: 224-229, 2005.
135. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 254-259, 2007.
136. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 188-194, 2012.
137. Carlesimo GA, Piras F, Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease: a multimodal imaging study. *Neurology* 78: 1939-1945, 2012.
138. Shin J, Choi S, Lee JE, Lee HS, Sohn YH, Lee PH. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 315-321, 2012.
139. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 58: 773-776, 2005.
140. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 59: 102-112, 2002.
141. Kövari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 106: 83-88, 2003.
142. Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kemppainen N, Villemagne VL, O'Keefe G, Någren K, Chaudhury KR, Masters CL, Brooks DJ. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1331-1338, 2008.
143. Petrou M, Bohnen NI, Müller ML, Koeppe RA, Albin RL, Frey KA. A β -amyloid deposition in patients with Parkinson disease at risk for development of dementia. *Neurology* 79: 1161-1167, 2012.
144. Kotzbauer PT, Cairns NJ, Campbell MC, Willis AW, Racette BA, Tabbal SD, Perlmutter JS. Pathologic accumulation of α -synuclein and A β in Parkinson disease patients with dementia. *Arch Neurol* 69: 1326-1331, 2012.
145. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, Lee VM, Leverenz JB, Montine TJ, Duda JE, Hurtig HI, Trojanowski JQ. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 72: 587-598, 2012.

146. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, Shaw LM, Van Deerlin V, Trojanowski JQ, Clark C. CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology* 75: 1055-1061, 2010.
147. Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Blennow K, Zetterberg H, Ballard C, Kurz MW, Andreasson U, Tysnes OB, Larsen JP, Mulugeta E. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 1080-1086, 2010.
148. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 720-724, 2003.
149. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 180: 270-276, 2002.
150. Mori H. Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease-its relation to DLB and DLBD. *Parkinsonism Relat Disord* 11: 41-45, 2005.
151. Tsuboi Y, Dickson DW. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? *Parkinsonism Relat Disord* 11: 47-51, 2005.
152. Press DZ, Mechanic DJ, Tarsy D, Manoach DS. Cognitive slowing in Parkinson's disease resolves after practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 524-528, 2002.
153. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, Mo SJ, Riklund K, Nyberg L. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 11: 679-687, 2012.
154. Marini P, Ramat S, Ginestroni A, Paganini M. Deficit of short-term memory in newly diagnosed untreated parkinsonian patients: reversal after L-dopa therapy. *Neurol Sci* 24: 184-185, 2003.
155. Morrison CE, Borod JC, Brin MF, Hälbjg TD, Olanow CW. Effects of levodopa on cognitive functioning in moderate-to-severe Parkinson's disease (MSPD). *J Neural Transm* 111: 1333-1341, 2004.
156. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, Blessed G, Fairbairn A, Tomlinson BE, Perry RH. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 413-421, 1985.
157. Mattila PM, Røyttä M, Lönnberg P, Marjamäki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 102: 160-166, 2001.
158. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancov LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 60: 1745-1748, 2003.

159. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, Mathis ChA, Davis JG, Moore RY, Dekosky ST. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 253: 242-247, 2006.
160. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, Ota T, Asahina M, Fukushi K, Kuwabara S, Hattori T, Suhara T, Irie T. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 73: 273-278, 2009.
161. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 1689-1707, 2007.
162. Emre M. Dementia associated with Parkinson's diseases: features and management. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 152-160, 2007.
163. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123 (Pt 4): 733-745, 2000.
164. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60: 387-392, 2003.
165. Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 43: 1690-1692, 1993.
166. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 67: 1605-1611, 2006.
167. Gürvit H. Parkinson hastalığının kognitif ve davranışsal belirtileri. Emre M, editör. *Parkinson Hastalığı İçerisinde*. Ankara: Güneş Kitabevi 1600-1633, 2009.
168. DeKosky ST, Kaufer DI, Hamilton RL. The dementias. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Butterworth and Heinemann 1855-1907, 2008.
169. Louis ED, Schupf N, Manly J, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology* 64: 1157-1161, 2005.
170. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65: 1239-1245, 2005.
171. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 127: 550-560, 2004.

172. Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 601-606, 2012.
173. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, Melzer TR, Kirwan J, Keenan R, Wells S, Porter RJ, Watts R, Anderson TJ. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 75: 1717-1725, 2010.
174. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol* 11: 697-707, 2012.
175. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66: 996-1002, 2006.
176. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 15: 1221-1224, 2000.
177. Leentjens AF, Verhey F R, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 15: 644-649, 2000.
178. Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 329-334, 2002.
179. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1200-1203, 2005.
180. Mega MS, Masterman DL, Benson DF, Vinters HV, Tomiyasu U, Craig AH, Foti DJ, Kaufer D, Scharre DW, Fairbanks L, Cummings JL. Dementia with Lewy bodies: reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology* 47: 1403-1409, 1996.
181. Galasko D, Katzman R, Salmon DP, Hansen L. Clinical and neuropathological findings in Lewy body dementias. *Brain Cogn* 31: 166-175, 1996.
182. Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 69: 747-754, 2007.
183. Litvan I, Campbell G, Mangone CA, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Pearce RK, D'Olhaberriague L. Which clinical features differentiate progressive

- supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain* 120 (Pt 1): 65-74, 1997.
184. Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, Wenning G, D'Olhaberriague L, Verny M, Chaudhuri KR, McKee A, Jellinger K, Bartko JJ, Mangone CA, Pearce RK. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* 46: 922-930, 1996.
 185. Quinn N. Parkinsonism-recognition and differential diagnosis. *BMJ* 310: 447-452, 1995.
 186. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 47: 1184-1189, 1996.
 187. Christine CW, Aminoff MJ. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med* 117: 412-419, 2004.
 188. Bak TH, Crawford LM, Hearn VC, Mathuranath PS, Hodges JR. Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase* 11: 268-273, 2005.
 189. Portet F, Scarmeas N, Cosentino S, Helzner EP, Stern Y. Extrapyrarnidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. *Arch Neurol* 66: 1120-1126, 2009.
 190. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 866-874, 1999.
 191. Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 59: 1708-1713, 2002.
 192. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 52: 784-788, 2004.
 193. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 48: 938-942, 2000.
 194. Tolosa E, Katzenschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 110-145. 2007
 195. Morgante L, Epifanio A, Spina E. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 27: 153-156, 2004.

196. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 160-165, 2010.
197. Jones RD, Donaldson IM, Timmings PL. Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 7: 232-238, 1992.
198. Silva MF, Faria P, Regateiro FS, Forjaz V, Januário C, Freire A, Castelo-Branco M. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain* 128: 2260-2271, 2005.
199. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S, Bobak P, Mylin L, Yahr M. Visual dysfunction in Parkinson's disease Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain* 110: 1675-1698, 1987.
200. Armstrong RA. Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011: 908306, 2011.
201. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 132: 1128-1145, 2009.
202. Jones RD, Donaldson IM, Timmings PL. Impairment of highcontrast visual acuity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 7: 232-238, 1992.
203. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 734-738, 2001.
204. Matsui H, Udaoka F, Tamura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Kameyama M. Impaired visual acuity as a risk factor for visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 19: 36-40, 2006.
205. Regan D, Neima D. Visual fatigue and visual evoked potentials in multiple sclerosis, glaucoma, ocular hypertension and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 673-678, 1984.
206. Hutton JT, Morris JL, Elias JW. Levodopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50: 721-724, 1993.
207. Lord SR. Visual risk factors for falls in older people. *Age Ageing* 35: ii 42-45, 2006.
208. Worringham CJ, Wood JM, Kerr GK, Silburn PA. Predictors of driving assessment outcome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 230-235, 2006.
209. Diederich NJ, Goetz CG, Raman R, Pappert EJ, Leurgans S, Piery V. Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 21: 289-295, 1998.
210. Castelo-Branco M, Faria P, Forjaz V, Kozak LR, Azevedo H. Simultaneous comparison of relative damage to chromatic pathways in ocular hypertension and glaucoma: correlation with clinical measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 499-505, 2004.

211. Campos SH, Forjaz V, Kozak LR, Silva E, Castelo-Branco M. Quantitative phenotyping of chromatin dysfunction in best macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 123: 944-999, 2005.
212. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res* 37 (24): 3509-3529, 1997.
213. V. Biouesse, MD; B.C. Skibell, MD; R.L. Watts, MD; D.N. Loupe, MMSc, CO, COMT; C. Drews-Botsch, PhD, MPH; and N.J. Newman, MD. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 62: 177-180, 2004.
214. Celesia GG. Visual evoked responses. In: Owen JH, Davis H (eds). *Evoked Potential Testing: Clinical Applications*, Grune & Stratton, Orlando 1-54, 1985.
215. Dacheux RF, Raviola E. Functional anatomy of the neural retina. In: Albert DM, Jacobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*. 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1601-1624, 2000.
216. Vardi N, Kaufman DL, Sterling P. Horizontal cells in cat and monkey retina Express different isoforms of glutamic acid decarboxylase. *Vis Neurosci* 11: 35-142, 1994.
217. McMahon DG, Knapp AG, Dowling JE. Horizontal cell gap junctions: Single channel conductance and modulation by dopamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 7639-7643, 1989.
218. Tian Tian, Ziao-Hua Zhu, Yun-Hai Liu. Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson's disease. *Int J Ophthalmol* 4: 433-438, 2011.
219. Ryan MK, Hendrickson AE. Interplexiform cells in macaque monkey retina. *Exp Eye Res* 45: 57-66, 1987.
220. Ehinger B. Functional role for dopamine in the retina. In: Osborne NN, Chader G, eds. *Progress in Retinal Research*, Vol 2, Oxford, Pergamon Press 213-232, 1983.
221. Dearry A, Burnside B. Dopamine induces light adaptive retinomotor movements in teleost photoreceptors and retinal pigment epithelium. In: *Dopaminergic Mechanisms in Vision*. New York, Arthur R. Liss 109-135, 1988.
222. Osborne NN. Indoleamines in the eye with special reference to the serotonergic neurones of the retina. In: Osborne NN, Chader G, eds. *Progress in Retinal Research*, vol 3, Oxford, Pergamon Press 62-104, 1984.
223. Qu XZ, Fertel R, Neff NH, Hadjconstantinou M. Pharmacological characterization of rat retinal dopamine receptors. *J Pharm Exp Ther* 248: 621-625, 1989.
224. Feigenspan A, Gustincich S, Raviola E. Pharmacology of GABA (A) receptors of retinal dopaminergic neurons. *J Neurophysiol* 84: 1697-1707, 2000.
225. Nir I, Hague R, Iuvone PM. Diurnal metabolism of in the Mouse retina. *Brain Res* 870: 118-125, 2000.

226. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett* 286: 119-122, 2000.
227. Nguyen-Legros J, Versaux-Botteri C, Vernier P. Dopamine reseptor localisation in the mammalian retina. *Mol Neurobiol* 19: 181-204, 1999.
228. Serkan Kirbas, MD, Kemal Turkyilmaz, MD, Ahmet Tufekci, MD, Mustafa Durmus, MD. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Parkinson Disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 33: 62-65, 2013.
229. Mudun A. Nöro-Oftalmolojik Hastalıklarda Optik Koherens Tomografisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2: 5-9, 2011.
230. Miller R.N., Newman N.J., Biousse V., Kerrison B.J. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophtalmology: The Essentials (Kansu T. çev. ed.) 2. Basım, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi 2010.
231. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, Greenfield DS, Patella VM, Quigley HA, Tielsch J. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 114: 1046-1052, 2007.
232. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 31: 2473-2475, 1990.
233. Rodnitzky RL. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 5: 102-106, 1998.
234. Frederick JM, Rayborn ME, Laties AM, Lam DM, Hollyfield JG. Dopaminergic neurons in the human retina. *J Comp Neurol* 210: 65-79, 1982.
235. Bodis-Wollner I. Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci* 13: 296-302, 1990.
236. Tatton WG, Kwan MM, Verrier MC, Seniuk NA, Theriault E. MPTP produces reversible disappearance of tyrosine hydroxylase-containing retinal amacrine cells. *Brain Res* 527: 21-31, 1990.
237. 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 Res* 38: 1479-1487, 1998.
238. Price MJ, Feldmen RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 42: 887-890, 1992.
239. Dyer RS, Howell WE, MacPhail RC. Dopamine depletion slows retinal transmission. *Exp Neurol* 71: 326-340, 1981.
240. Onofrj M, Bodis-Wollner I. Dopaminergic deficiency causes delayed visual evoked potentials in rats. *Ann Neurol* 11: 484-490, 1982.
241. Bodis-Wollner I, Yahr MD. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 101: 661-671, 1978.

242. Tagliati M, Bodis-Wollner I, Kovanecz I, Stanzione P. Spatial frequency tuning of the monkey pattern ERG depends on D2 receptor-linked action of dopamine. *Vision Res* 34: 2051-2057, 1994.
243. Tagliati M, Bodis-Wollner I, Yahr MD. The pattern electroretinogram in Parkinson's disease reveals lack of retinal spatial tuning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100: 1-11, 1996.
244. Gottlob I, Schneider E, Heider W, Skrandies W. Alteration of visual evoked potentials and electroretinograms in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 66: 349-357, 1987.
245. Peppe A, Stanzione P, Pierelli F, De Angelis D, Pierantozzi M, Bernardi G. Visual alterations in de novo Parkinson's disease: pattern electroretinogram latencies are more delayed and more reversible by levodopa than are visual evoked potentials. *Neurology* 45: 1144-1148, 1995.
246. Langheinrich T, Elst L, Tebartz V, Lagrèze WA, Bach M, Lücking CH, Greenlee MW. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clin Neurophysiol* 111: 66-74, 2000.
247. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, Koutsandrea C. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol* 21: 24-29, 2011.
248. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease. *Vision Res* 44: 2793-2797, 2004.
249. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, Bodis-Wollner IG. Inner retinal layer thinning in Parkinson's disease. *Arch Ophthalmol* 127: 737-741, 2009.
250. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm* 116: 1493-1501, 2009.
251. Barbato L, Rinalduzzi S, Laurenti M, Ruggieri S, Accornero N. Color VEPs in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92: 169-172, 1994.
252. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *New Engl J Med* 339: 1044-1053, 1998.
253. Reader TA, Quesney LF. Dopamine in the visual cortex of the cat. *Experimentia* 42: 1242-1244, 1986.
254. Parkinson D. Evidence for a dopaminergic innervation of cat primary cortex. *Neuroscience* 30: 171-179, 1989.
255. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinson's Dis Relat Disord* 9: 83-89, 2003.

256. Iseri PK, Altintas O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 26: 18-24, 2006.
257. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 254: 1178-1181, 1991.
258. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113: 325-332, 1995.
259. Costa RA, Skaf M, Melo La Jr, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, Huang D, Wojtkowski M. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 25: 325-353, 2006.
260. Fercher AF. Optical coherence tomography - development, principles, applications. *Z Med Phys* 20: 251-276, 2010.
261. Aydın A., Bilge H.A. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glo-Kat* 2: 77-82, 2007.
262. Akbostancı MC, Balaban H, Atbaşoğlu C. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği Motor Muayene Bölümü ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'nin değerlendiriciler arası güvenilirlik çalışması. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 3: 7-13, 2000.
263. Folstein MF, Folstein S, Mc Hugh PR. "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198, 1975.
264. Tangalos, EG, Smith, GE, Ivnik, RJ, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT, Offord KP, Parisi JE. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: Clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 71: 829-837, 1996.
265. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Der* 13: 273-281, 2002.
266. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 269: 2386-2391, 1993.
267. Nasreddine ZS, Philips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assesment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53: 695-699, 2005.
268. Selekler K, Cangöz B, Uluc S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarının ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 13: 166-171, 2010.
269. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 108: 17-40, 2004.

270. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg Radiol Anat* 10: 137-144, 1988.
271. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 2473-2475, 1990.
272. Altintas O, Iseri P, Ozkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol* 116: 137-146, 2008.
273. Kanamori A, Escano MF, Eno A, Nakamura M, Maeda H, Seya R, Ishibashi K, Negi A. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 217: 273-8, 2003.
274. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 19: 197-207, 2002.
275. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 3369-3373, 2003.
276. Mohammad Rohani, Arash Sefidkar Langroodi, Shadi Ghourchian, Khalil Ghasemi Falavarjani, Reza SoUdi, Gholamali Shahidi. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Neurol Sci* DOI 10.1007/s10072-012-1125-7, 2012.
277. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 17: 431-436, 2011.
278. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 4: 1427-1432, 2010.
279. Cubo E, López Peña MJ, Diez-Feijo Varela E, Pérez Gil O, Garcia Gutierrez P, Araus González E, Prieto Tedejo R, Mariscal Pérez N, Armesto D. Lack of association of morphologic and functional retinal changes with motor and non-motor symptoms severity in Parkinson's disease. *J Neural Transm* DOI 10.1007/s00702-013-1093-y, 2013.
280. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, Zacharaki F, Ralli S, Hadjigeorgiou GM. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmology* 12: 54, 2012,
281. Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A, Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 34: 659-64, 2013.
282. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 112: 1860-1867, 2001.

8. EKLER

Ek 1: Hoehn Yahr Evrelemesi

Evre 1; Semptomlar sadece vücudun bir tarafında vardır. Yeti yitimine yol açmayacak düzeyde hafif semptomlar ve bulgular bulunur.

Evre 2; Semptomlar vücudun her iki tarafında da bulunur. Postür ve yürüyüş etkilenmiştir ve minimal özrürlük bulunabilir.

Evre 3; Beden hareketleri önemli ölçüde yavaşlamıştır, denge bozukluğu vardır. Postural refleksler kaybolmuştur, orta düzeyde fonksiyon bozukluğu vardır

Evre 4; Ciddi yeti yitimi vardır, yaşamını kendi başına sürdüremeyecek durumdadır.

Evre 5; Yeti yitimi tamdır. Ayakta duramaz ve yürüyemez, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Devamlı bakıma gereksinimi vardır.

Ek 2: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile

giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. “on” ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon

0- Normal

1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.

3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.

4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi.

2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.

3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.

3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
- 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
- 4- Tamamen yarım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
- 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
- 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
- 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
- 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
- 4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)

- 0- Yoktur
- 1- Nadiren düşme.
- 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
- 3- Günde ortalama bir kere düşme.
- 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal
- 1- Ilımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

- 0- Yoktur
- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyular.
- 4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

- 0- Normal
- 1- İlmli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

- 0- Normal
- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
- 2- İlmli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6

cm

veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
- 2- Düşük amplitüdlü ve sürekli ya da orta amplitüdlü, ancak arasıra mevcuttur.
- 3- Orta amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
- 2- Orta amplitüdlüdür, hareketle ortaya çıkar.
- 3- Orta amplitüdlüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
- 4- Yüksek amplitüdlüdür, yemek yemesini engeller '

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

0- Yoktur

1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

2- Hafif - orta derecededir.

3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlkle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdlü ve hızlı olarak birbirine vurur)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdlü ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdlü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erekt postür.

1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test, Hasta önceden uyarılır)

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.).

0- Yoktur

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kimseler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdlü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdlü olması.

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanıkken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'ini
- 2- Günün %26-50'sini
- 3- Günün %51-75'ini
- 4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürlülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

- 0- Özürlülük yaratmaz.
- 1- Hafif derecede özürlülük
- 2- Orta derecede özürlülük
- 3- Ağır derecede özürlülük
- 4- Tamamen

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

- 0- Ağrılı diskenizi yoktur
- 1- Hafif derecededir
- 2- Orta derecededir
- 3- Şiddetlidir
- 4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

- 0- Hayır
- 1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

- 0- Hayır
- 1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'i
- 2- Günün %26-50'si
- 3- Günün %51-75'i
- 4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır

1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

0- Hayır

1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır

1- Evet

Ek 3: Standardize Mini Mental Test

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

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

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

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

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

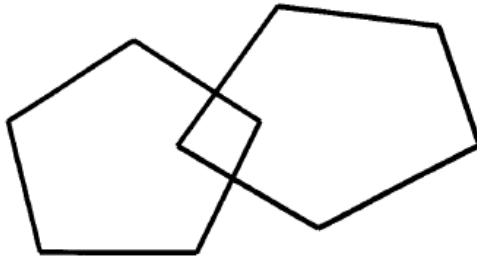
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

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

LİSAN (Toplam puan 9)

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



Ek 4: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN																									
Küp Kopyalama		Çevresi Rakamlar Kollar [] [] []		___/5																									
ADLANDIRMA																													
[] [] []					___/3																								
BELLEK		Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BURUN</th> <th>KADİFE</th> <th>CAMİ</th> <th>PAPATYA</th> <th>MOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.deneme</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.deneme</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	1.deneme						2.deneme						Puan yok						
	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR																								
1.deneme																													
2.deneme																													
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı [] 2 1 8 5 4 Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı [] 7 4 2			___/2																								
		Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB			___/1																								
		100 den başlayarak yedişer çıkarma [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.			___/3																								
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. [] Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı. []			___/2																								
		Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın. [] N ≥ 11 kelime			___/1																								
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat - cetvel			___/2																								
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BURUN</th> <th>KADİFE</th> <th>CAMİ</th> <th>PAPATYA</th> <th>MOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>Kategori ipucu</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Çoklu seçmeli ipucu</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin				BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	[]	[]	[]	[]	[]	Kategori ipucu						Çoklu seçmeli ipucu						___/5
	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR																								
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	[]	[]	[]	[]	[]																								
Kategori ipucu																													
Çoklu seçmeli ipucu																													
SEÇMELİ																													
YÖNELİM		[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir			___/6																								
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004		www.mocatest.org		Normal 21 / 30	TOPLAM ___/30																								
Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz																													

Ek 5. OKT Yöntemi ile Ölçülen Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi (normal göz)

