

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞINDA KLİNİK EVRE VE KOGNİTİF
YIKIM İÇİN RETİNAL SİNİR LİFİ KALINLIĞI BİR
BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

DR. SİBEL ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BİLGE PİRİ ÇINAR

ZONGULDAK

2020

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞINDA KLİNİK EVRE VE KOGNİTİF
YIKIM İÇİN RETİNAL SİNİR LİFİ KALINLIĞI BİR
BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

Dr. Sibel ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bilge PİRİ ÇINAR

ZONGULDAK

2020

ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlığı eğitimi için başladığım bu yolculukta, engin tıbbi bilgilerinden yararlanma şansına sahip olduğum, çok daha ötesinde, aradığımızın bazen de aşıktaki bir adada olabileceğini, gölgelerin güneş sayesinde var olabileceğini ve yarının dünü olacak bugünü olduğu gibi kabul edebilmeyi de ruhuma işlemiş kıymetli hocam Prof. Dr. H. Tuğrul ATASOY’a sonsuz minnet ve saygılarımı iletirim.

Eğitim yolculuğumda tanıyabilme şansına sahip olduğum değerli hocam Doç. Dr. Bilge Piri ÇINAR’a; tezimin ilk kelimesinden son sayfasına dek harcadığı tüm emeklerle birlikte, bana açtığı yüzlerce yeni ufuk için teşekkürlerimi ve en içten saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimizin her anında, her konuda, bilgi, beceri ve tecrübeleriyle bizlere emek harcamış; değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Esra ACIMAN DEMİREL, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AÇIKGÖZ, Dr. Öğr. Üyesi Ulufer ÇELEBİ’ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin tüm aşamalarında desteklerini esirgememiş olan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’ndan değerli hocam Doç. Dr. M. Orçun AKDEMİR’e ve tüm Göz Hastalıkları Polikliniği ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Pek kıymetli dostlarım Dr. Burcu KARPUZ SEREN’e, Sibel GÜRSÜ DAĞLI’ya ve Elif YILDIZ’a, bana kattığı elektroensefalografi öğretileri için Yüksel ISLAK’a, her zaman yanımda olmuş bölüm sekreterimiz Makbule ÇAKICI’ya ve tüm nöroloji ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Bir kadın olarak, bilime ve aydınlığa özgürce adım atabilmemize olanak sağlamış, ulu önderimiz Mustafa Kemal ATATÜRK’e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak varlığımı anlamlı kılan ve her anlarını beni yetiştirmeye adanmış kıymetli aileme minnetle teşekkürlerimi sunarım.

ZONGULDAK, 2020

Dr. Sibel ÖZDEMİR

ÖZET

Sibel ÖZDEMİR, Parkinson Hastalığında Klinik Evre ve Bilişsel Yıkım için Retinal Sinir Lifi Kalınlığı Bir Biyobelirteç Olabilir mi? Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020

Amaç: İdiyopatik Parkinson hastalığında (İPH) retinal sinir lifi kalınlığı ile hastalık evresi, semptom şiddeti, yaşam kalitesi ve bilişsel bozulmanın derecesi arasındaki olası ilişkinin, optik koherans tomografinin hastalığın klinik evresi ve bilişsel bozulmada erken bir gösterge olup olamayacağının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji bölümünde İPH tanısı ile takip edilen, 40 hasta ve uygun özellikteki 24 kontrol grubu alındı, klinik değerlendirme ardından 34 hasta ve 21 kontrol ile çalışmaya devam edildi. Katılımcıların demografik özellikleri, el dominansı, ek hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hasta grubunun klinik değerlendirmesinde; Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, Hoehn ve Yahr evrelemesi kullanıldı. Hasta ve sağlıklı grupta bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde; Mini-Mental durum muayenesi Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize (ACE-R) ve Sayı Menzili Testi kullanıldı. Yaşam kalitesi, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği ile, depresyon durumu Geriatrik Depresyon Ölçeği-15 ile ve aşırı gündüz uyukluluğu durumu Epworth Skalası ile değerlendirildi. Retinal sinir lif tabakası (RSLT) kalınlığı optik koherans tomografi (OKT) ile değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda, inferior ve nazal kadran RSLT kalınlığında anlamlı azalma; ACE-R testi alt gruplarından bellek, akıcılık, lisan puanlarında anlamlı düşüklük saptandı. Total ACE-R, dikkat, bellek ve akıcılık puanı, sağ nazal liflerle; dil işlevleri ise sağ temporal liflerle ilişkili bulundu. Farklı bir ölçek olarak, OKT bulgularından N/T indeksi (nazal ve temporal retinal lif oranı ile elde edilen indeks) ve bilişsel işlevlerden dikkat arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Yaşın, RSLT ve bilişsel işlevleri etkileyen bir faktör olduğu tespit edildi. Interokuler RSLT farkı ile bilişsel yıkım arasında anlamlı ilişki saptanmasa da parkinsoniyen semptomları açısından sağ taraf baskın olan hastalarda bu fark daha belirgindi.

Sonuçlar: Optik koherans tomografi İPH’de nörodejenerasyonu ve multisistemik etkilenimi göstermek ve takip etmek için kullanılabilir. Yaş, bilişsel ve retinal değerlendirmelerde karıştırıcı ve kısıtlayıcı bir faktör olabilir. Bilişsel etkilenim ve OKT parametreleri bağıntı gösterebilir. Bulguların taraf dominansı, interokuler fark ve bilişsel değerlendirme arasındaki ilişkinin incelenmesi açısından çalışmamız özgündür. Nörodejeneratif sürecin dominant hemisfer ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. Ancak daha ayrıntılı değerlendirme için prospektif, longitudinal, geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Optik koherans tomografi, kognisyon, Parkinson hastalığı, retinal sinir lifi kalınlığı*

ABSTRACT

Sibel ÖZDEMİR, Can Retinal Nerve Fiber Thickness Be a Biomarker for Clinical Stage and Cognitive Destruction in Parkinson's Disease? Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Neurology Thesis, Zonguldak, 2020.

Aim: It was aimed to investigate the possible relationship between retinal nerve fiber thickness and disease stage, disease symptom severity, quality of life and degree of cognitive impairment in idiopathic Parkinson's disease (IPD), and to examine whether optical coherence tomography can be an early indicator of the clinical stage of the disease and cognitive impairment.

Material and method: The study was followed by 40 patients with a diagnosis of IPD from the Neurology Department of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, and 24 control groups with appropriate characteristics. After screening, it was continued with 34 patients and 21 controls. Participants' demographic characteristics, hand dominance, comorbid disease history, and medications were recorded. In the clinical evaluation of the patient group; Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Hoehn and Yahr grading were used. To evaluate cognitive functions in the patient and healthy group; Mini-Mental State Examination, Addenbrooke's Cognitive Examination Battery-Revised (ACE-R) and Digit Span Test were used. Quality of life was evaluated with the World Health Organization Quality of Life Scale, depression status was evaluated with the Geriatric Depression Scale-15, and excessive daytime sleepiness was evaluated with the Epworth Sleepiness Scale. Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was evaluated by optical coherence tomography (OCT).

Results: There was a significant thinning in the inferior and nasal quadrant RNFL thickness; significant decrease in memory, fluency, and language scores in the patient group. Total ACE-R, attention, memory, and fluency score were found to associated with the right nasal fibers. Language functions were found to be related to the right temporal fibers. As a different scale, a positive correlation was found between the N/T index (index obtained by nasal and temporal retinal fiber ratio), which is one of the OCT findings, and attention from cognitive functions. Age was found to be a factor

affecting RNFL and cognitive functions. Although there was no significant relationship between the interocular RNFL difference and cognitive impairment, this difference was more significant in patients with right-sided dominant parkinsonian symptoms.

Conclusions: Optical coherence tomography can be used to show and monitor neurodegeneration and multisystemic involvement in IPD. Age can be a confounding and limiting factor in cognitive and retinal assessments. Cognitive involvement and OCT findings may be correlated. Our study is specific in terms of examining the relationship between the side dominance of the findings, interocular difference and cognitive evaluation. It is thought that the neurodegenerative process may be related to the dominant hemisphere. However, prospective, longitudinal, and large-scale studies should be performed for more detailed evaluation.

Keywords: *Optical coherence tomography, cognition, Parkinson's disease, retinal nerve fiber thickness*

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Parkinsonizm	4
2.2. İdiyopatik Parkinson Hastalığı	6
2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji	6
2.2.2. Etiyoloji ve risk faktörleri	7
2.2.3. Parkinson hastalığında patogeneze	9
2.2.4. Parkinson hastalığında anatomik ve fizyolojik yollar	11
2.2.5. Klinik bulgular	15
2.2.5.1. Motor belirtiler	16
2.2.5.1.1. Bradikinezi	16
2.2.5.1.2. Tremor	16
2.2.5.1.3. Rijidite	17
2.2.5.1.4. Postural denge bozukluğu ve düşme	18
2.2.5.1.5. Distoni ve postür bozuklukları	18
2.2.5.1.6. Yürüme bozukluğu	19
2.2.5.2. Non-motor belirtiler	19
2.2.5.2.1. Nöropsikiyatrik bozukluklar	20
2.2.5.2.2. Uyku bozuklukları	22
2.2.5.2.3. Otonomik bozukluklar	23
2.2.5.2.4. Duyusal bozukluklar	25
2.2.5.2.5. Diğer semptomlar	26
2.2.6. Tanı kriterleri	27

2.2.7. Hastalığın klinik takibinde kullanılan ölçekler	30
2.2.7.1. Modifiye Hoehn & Yahr evrelemesi	30
2.2.7.2. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS veya BPHDÖ)	31
2.3. Parkinson Hastalığı ve Bilişsel Durum	31
2.3.1. İdiyopatik Parkinson hastalığında etkilenen bilişsel alanlar	40
2.3.1.1. Görsel-uzamsal işlevler	40
2.3.1.2. Yürütücü işlevler	40
2.3.1.3. Dikkat	41
2.3.1.4. Bellek	41
2.3.1.5. Lisan	42
2.3.1.6. Konstruksiyon ve pratiği	42
2.4. Parkinson Hastalığı ve Depresyon	42
2.5. Parkinson Hastalığı ve Oftalmolojik Bulgular	43
2.6. Optik Koherans Tomografi	45
2.7. Retinal Sinir Lifi Kalınlığı ve Bilişsel Durum Arasındaki İlişki	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Çalışma Popülasyonu	48
3.1.1. Hasta grubunun çalışmaya dâhil edilme kriterleri	48
3.1.2. Kontrol grubunun çalışmaya dâhil edilme kriterleri	48
3.1.3. Hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri	49
3.1.4. Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri	49
3.2. Çalışma Tasarımı	49
3.3. Klinik Değerlendirme	50
3.3.1. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS veya BPHDÖ)	50
3.3.2. Modifiye Hoehn & Yahr Skalası	51
3.4. Nöropsikolojik Değerlendirme	51
3.4.1. Mini-Mental Durum Muayenesi	52
3.4.2. Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası – Revize	52
3.4.3. Sayı menzili testi (Digit span test)	54

3.5. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği – 8 (EUROHIS-QOL Tr, WHOQOL-8 Tr)	55
3.6. Depresyonun Değerlendirilmesi: Geriatrik Depresyon Ölçeği-15 (GDÖ-15)	55
3.7. Gündüz Aşırı Uykululuğun Değerlendirilmesi: Epworth Uykululuk Ölçeği..	56
3.8. Optik Koherans Tomografi ile Retinal Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Ölçümü	57
3.6. İstatistiksel Analiz	57
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	75
6. KAYNAKLAR	94
7. EKLER	127
Ek 1: Etik Kurul Karar Belgesi	127
Ek 2: Hoehn ve Yahr Evrelemesi	128
Ek 3: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği.	129
Ek 4: Mini-Mental Durum Muayenesi	130
Ek 5: Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize	131
Ek 6: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği – 8	138
Ek 7: Geriatrik Depresyon Ölçeği-15	139
Ek 8: Epworth Uykululuk Ölçeği	140

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
ACE	Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Addenbrooke's Cognitive Examination
ACE-R	Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize - Addenbrooke's Cognitive Examination Revised
AH	Alzheimer hastalığı
ATP13A2	ATPaz tip 13A2 geni
BG	Bazal ganglionlar
BVMT-R	Kısa görsel-uzamsal bellek testi
CANTAB	Cambridge Nöropsikolojik Test Bataryası-Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CB1	Kannabinoid Tip 1 reseptör
CJD	Creutzfeldt-Jakob hastalığı
D	Dopamin reseptörü
DA	Dopamin agonisti
DJ-1	Daisuko-Junko-1 geni
FBXO7	F-box 7 protein geni
FTD	Frontotemporal demans
GDÖ-15	Geriatrik Depresyon Ölçeği-15
GH	Ganglion hücresi
GHK	Ganglion hücre kompleksi
GHT	Ganglion hücre tabakası
GIGYF2	GRB ilişkili GYF protein 2 geni
GNT	Kademeli adlandırma testi
GPe	Globus pallidus eksternus
GPi	Globus pallidus internus
HBB	Hafif bilişsel bozukluk
HBD	Hareket Bozuklukları Derneği
HBS	Huzursuz bacak sendromu
HT	Hipertansiyon
HTRA2	Mitokondrial serin proteaz geni
HY	Hoehn ve Yahr evrelemesi
ICSD-3	Uluslararası Uyku Bozukluğu Sınıflandırması-3-The International Classification of Sleep Disorders-3
İPH	İdiyopatik Parkinson hastalığı
İPHD	İdiyopatik Parkinson hastalığı demansı
İPT	İç pleksiform tabaka
KAH	Koroner arter hastalığı
KBD	Kortikobazal dejenerasyon
LC	Lewy cisimcikleri
LCD	Lewy cisimcikli demans
LRRK2	Lösinden zengin tekrar içeren kinaz 2 geni

MADRS	Montgomery-Asberg Depresyon Skalası-Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAO-B	Monoamin oksidaz-B
MMDM	Mini-Mental durum muayenesi
MoCA	Montreal Bilişseli Değerlendirme - Montreal Cognitive
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	Multipl skleroz
MSA	Multisistem atrofi
N	Nazal kadran
NI	Nazal inferior kadran
NPI	Nöropsikiyatri envanteri - The Neuropsychiatric Inventory
NS	Nazal superior kadran
ODN	Orta çaplı dikensi nöronlar
OKT	Optik koherans tomografi
PANDA	Parkinson Nöropsikometrik Demans Değerlendirmesi - Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PINK1	PTEN tarafından indüklenen kinaz 1 geni
PLA2G6	Fosfolipaz A2 geni
PPN	Pedinkulopontin nukleus
PPQ	Parkinson Psikoz Anketi - Parkinson Psychosis Questionnaire
PSP	Progresif supranükleer palsi
PTEN	Fosfataz ve tensin homologu geni
QOL	Yaşam kalitesi
RAVLT	Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi - Rey Auditory and Verbal Learning Test
RPE	Retina pigment epiteli
RSLT	Retinal sinir lifi tabakası
RUDB	REM uyku davranış bozukluğu
SN	Substansia nigra
SNAP25	Sinaptozom ilişkili protein 25
SNCA	alfa-sinuklein geni
SNk	Substansia nigra kompakt parça
SNr	Substansia nigra retiküler parça
SPECT	Single photon emission computerized tomography
SPECT-MIGB	Single photon emission computerized tomography-123I meta- iodobenzyl-guanidine
SSPE	Subakut sklerozan panensefalit
SSS	Santral sinir sistemi
STN	Subtalamik nukleus
T	Temporal kadran
TI	Temporal inferior kadran
TS	Temporal superior kadran
UCHL-1	Ubikutin-c-terminal hidrolaz-L1 geni
UKBB	Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası

UPBH	Uykuda periyodik bacak hareketleri
UPDRS	Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating
VOSP	Vizüel Nesne ve Uzaysal Algı Bataryası - Visual Object and Space Perception Battery
VPSG	Videopolisomnografi
WAIS	Wechsler Erişkin Zeka Skalası - Wechsler Adult Intelligence
WCST	Wisconsin Kart Eşleme Testi - Wisconsin Card Sorting Test
WHOQOL-8	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-8

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Parkinsonizm ile Seyirli Tabloların Sınıflaması	5
2	Parkinson Hastalığı için Tanımlanan Risk Faktörleri	9
3	Braak Modeli	10
4	İdiyopatik Parkinson Hastalığının Non-motor Semptomlar Kompleksi	27
5	Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri	28
6	Hareket Bozukluğu Derneği'nin İdiyopatik Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri	29
7	Modifiye Hoehn & Yahr Evrelemesi	30
8	İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda Bilişsel Yıkım Mekanizmaları	33
9	İdiyopatik Parkinson Hastalığında Hafif Bilişsel Bozukluk Tanısı için Hareket Bozuklukları Derneği Tarafından Önerilen Testler	35
10	Hareket Bozuklukları Derneği İdiyopatik Parkinson Hastalığı-Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri	35
11	Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Demansı için Seviye I Tanı Algoritması	38
12	Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Demansı için Seviye II Tanı Algoritması	39
13	Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği Puanlaması	51
14	Çalışma Grubunun Demografik Verileri	58
15	Hasta Grubunun Kullandığı Antiparkinson Tedaviler	59
16	Her İki Grubun Epworth Uykululuk Ölçeği Değerlendirme Sonuçları	62
17	Çalışma Grubunun Bilişsel Test Puanları	64
18	Çalışma Grubunun OKT ile değerlendirilen RSLT kalınlıklarının Karşılaştırılması	65
19	Çalışma Grubunun, Yaş ile Diğer Parametreler Arasındaki Bağlantı Analizi Sonuçları	66
20	Hastalık Süresi ile Diğer Parametrelerin Bağlantı Analizi Sonuçları	66
21	Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği ile Diğer Parametreler Arasındaki Bağlantı Analizi Sonuçları	66
22	Hoehn ve Yahr Evrelemesi ile Diğer Parametreler Arasındaki Bağlantı Analizi Sonuçları	67
23	Mini-Mental Durum Muayenesi ile Diğer Parametreler Arasındaki Bağlantı Analizi Sonuçları	68
24	Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize Toplam Puanları ile Bilişsel Alanların Alt Grupları Arasındaki Bağlantı Analizi Sonuçları	68

25	Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize'nin Alt Grupları ile Tüm Bilişsel Alanlar Arasındaki Bağntı Analizi Sonuçları	69
26	Çalışma grubunda, OKT Parametrelerinin Birbiri Arasındaki Bağntı Analizleri Sonuçları	70
27	Çalışma Grubunun Yaş, Bilişsel İşlevler ve OKT Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelendiği Bağntı Analizi Sonuçları	72
28	UPDRS İçin Regresyon Analizi Sonuçları (Enter Yöntemi)	73
29	UPDRS İçin Regresyon Analizi Sonuçları (StepWise Yöntemi)	73
30	ACE-R İçin Regresyon Analizi Sonuçları (Enter Yöntemi)	74
31	ACE-R İçin Regresyon Analizi Sonuçları (StepWise Yöntemi)	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Hastaların UPDRS Alt Grup Puanları	60
2	Hasta Grubunun Semptom Başlangıç Tarafına Göre Değerlendirilmesi	61
3	Hasta Grubunun Semptom Dominansına Göre Değerlendirilmesi	61
4	Hasta ve Kontrol Grubunun Depresyon Ölçeği Puanlarının Ortalamaları	62
5	Bilişsel Testler ve RSLT Kalınlığı Arasındaki Bağıntının Şematizasyonu	90

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH), sinsi başlangıçlı, yavaş progresyon gösteren, en sık görülen hareket bozukluğudur ve santral sinir sistemi (SSS)'nin Alzheimer hastalığı (AH)'ndan sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif hastalığıdır. Prevalansı ve insidansına yönelik pek çok çalışma bulunmakta ve genel olarak prevalansının 100.000'de 100-200 aralığında, insidansının ise 100.000'de 15 olduğu düşünülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (1). İPH sıklıkla 45 ile 70 yaş arasında başlar ve başlangıç yaşı altıncı dekada tepe yapar. Etiyolojide; travma, toksik ajanlar, kırsal alanda yaşama, ırk, genetik gibi çeşitli etmenlerin sorumlu olabileceği düşünülse de çoğunlukla multifaktöriyel sebepler sorumlu tutulmaktadır. Nöropatolojisinde; sinüklein içeren Lewy cisimcikleri (LC) ve sitoplazmik inklüzyonların anormal birikimi ile substantia nigra'nın pars kompaktasında dopaminerjik nöronların kaybı tanımlanmıştır. Hastalığın tipik klinik bulguları, bu nöronların kaybı sonucunda ortaya çıkmaktadır (2).

Parkinson Hastalığı, motor ve non-motor fonksiyonların birlikte etkilendiği heterojen bir klinik tablodur. Major tanı koydurucu bulguları; tremor, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, bradimimi, postural instabilite, yürüme bozukluğu, fleksiyon postürü ve donma fenomenidir (2,3). Hastalığın evrenlenmesinde 1967'de sunulan Hoehn ve Yahr skalası (HY), klinik derecelendirilmesinde ise Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS veya BPHDÖ) yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

Özellikle kliniğinde motor bulguları baskın olan hastalarda, hastalığın daha ileri dönemde olduğu kabul edilmektedir. Dopaminerjik nöronlarda yaklaşık olarak %60'dan fazla kayıp olduğunda semptomların ortaya çıktığı bilinmektedir (5). Oysaki hastalığın erken döneminde, non-motor birçok semptom prediktif olabilmektedir. Bunlar arasında; depresyon, bilişsel bozukluklar, uyku bozuklukları, konstipasyon, hiposmi/anosmi ve görsel bozukluklar gibi semptomlar bulunmaktadır. Patolojik çalışmalar ve görüntüleme çalışmalarından elde edilen kanıtlar, bu bulguların prelinik süreçle ilişkili olduğunu göstermektedir (6).

Bilişsel bozukluk İPH'nin non-motor semptomlarından biridir ve yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemektedir. İdiyopatik Parkinson hastalığında hafif bilişsel

bozulmadan (HBB), İPH demansına (İPHD) kadar değişen bir dizi bilişsel işlev bozukluğu görülebilmektedir ve sıklıkla görsel-uzamsal işlevler, bellek fonksiyonları, dikkat ve uyanıklık, planlama, lisan gibi bilişsel işlevlerde bozulmalar görülmektedir. Özellikle yürütücü işlevlerde görülen ve günlük yaşamda ciddi bozulmalara yol açabilen bu bulgular bilişsel bozulmanın erken belirtilerinden olabilmektedir (7). Hafif bilişsel bozukluk dönemi, demans gelişecek hastaları öngörebileceği gibi, bu dönem ayrıca, potansiyel nöroprotektif tedaviler kullanılarak, demans gelişimini önlemeye yardımcı bir basamak olarak da değerlendirilebilir (8). İdiyopatik Parkinson hastalığı demansı tanısında, spesifik bir görüntüleme yöntemi veya nöropsikolojik test bulunmamaktadır. Mini-mental Durum Muayenesi (MMDM), İPHD hastalarında global bilişsel değerlendirme için kullanılabilirle birlikte, İPH'ye spesifik değildir ve hafif bilişsel bozukluğu tanımlamakta sıklıkla yetersiz kalmaktadır (9). Parkinson hastalığında demans gelişmeden de izole bilişsel defisitler bulunabilir ve ek nöropsikolojik testlerle saptanabilmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada; MMDM değeri 24 ve üzeri olan İPH hastalarında, kontrol grubuna kıyasla sözel bellek, görsel bellek, düşünce akışı ve planlama testlerinde bozulma saptanmıştır (7).

İdiyopatik Parkinson hastalığında diğer bir non-motor bulgu olan depresyon %12-90 oranlarında bildirilmektedir (10). Depresyon ve demans arasında komplike bir ilişki vardır ve depresyon demans açısından yanlış tanı olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde depresyon varlığı mutlaka dikkate alınmalıdır.

Parkinson Hastalığı'nda non-motor semptomlardan olan görsel sistem bozuklukları ile ilgili olarak yapılan son çalışmalar, retinanın İPH'de etkilendiğini göstermektedir (6). İdiyopatik Parkinson hastalığında dopamin kaybı sonucu, dopaminerjik amakrin hücrelerinin azalması ve dolaylı olarak retina gangliyon hücrelerinin azalmasının kısmen retina pigment epitelinin (RPE) incelmeye yol açtığı düşünülmektedir (8). İdiyopatik Parkinson hastalığında görsel semptomlar olarak; kontrast duyarlılığında azalma, renkli görmede azalma, Görsel Uyarılmış Potansiyel'lerde uzama, Elektroretinogram'da amplitüd ve latans değişiklikleri saptanabilmektedir (8).

Optik koherans tomografi (OKT); retinanın ve optik diskin invaziv olmayan, hızlı, objektif ve tekrarlanabilir bir şekilde kesit görüntülerini elde ederek, optik sinir

hastalıklarında yapısal aksonal hasarın tespiti için son zamanlarda oldukça sık kullanılan bir incelemedir. Peripapiller retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ölçülerek yorumlanır ve aksonal kayıp hakkında bilgi vermektedir. Yapılan çalışmalarda İPH, AH, multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika gibi nörodejeneratif hastalıklarda ve glokom, papil ödem, kiazmal kompresyon gibi göz hastalıklarında OKT'nin nöronal kaybın önemli bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (11,12). Ayrıca AH, MS gibi bilişsel bozulma ile seyirli hastalıklarda, RSLT kalınlığı ile bilişsel bozukluklar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (13,14). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, İPH'de maküla ve RSLT kalınlığında anlamlı azalma olduğu, İPH şiddeti ve foveal kalınlıktaki değişiklikler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (12,15–17). Retinal kalınlıktaki azalma; daha şiddetli İPH, daha fazla sayıda semptom ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (8).

Kronik hastalıklara yaklaşımda hastaların yaşam kalitesinin göz önünde bulundurulması tedavi başarısında önemli bir unsurdur. Ayrıca İPH'de, sağlıklı bireylere göre yorgunluk daha yüksek oranlarda görülmektedir ve yaşam kalitesi puanları daha düşüktür (18). Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, hastalığın klinik seyrini değerlendirmek ve hastayı bir bütün olarak ele almayı sağlamaktadır.

Literatürde pek çok çalışmada; nörodejeneratif hastalıklarda retinal sinir lifi ve optik sinirde aksonal kayıp ile yaşam kalitesi, hastalığın progresyonu, semptomların şiddeti, bilişsel durum arasındaki ilişki incelenmiştir (11,12,14,19). Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan İPH'de OKT bulguları, son dönemde ilgi çeken konular arasında yer almaktadır. Hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi ile OKT parametreleri arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar bulunmakla birlikte, bilişsel durum ile ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (8,12,20–23). Bu bilgiler doğrultusunda; çalışmamızda; İPH'de RSLT ile hastalık evresi, semptom şiddeti ve bilişsel bozulma arasındaki olası ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca OKT'nin, hastalığın klinik evresi ve bilişsel bozulma üzerindeki öngörü değeri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinsonizm

Parkinsonizm; istirahat tremoru, hipokinezi, bradikinezi, akinezi, rijidite, postural instabilite, fleksiyon postürü, motor bloklar şeklinde donma fenomeni gibi semptomlar bütünü olarak tanımlanan bir sendromdur. Farklı etiyolojik sebeplerle, bazal ganglionlarda (BG) etkilenme nedeniyle parkinsonizm tablosu ortaya çıkabilmektedir. Parkinsonizm tablosunun en sık görülen klinik tablosu primer parkinsonizm grubunda yer alan İPH'dir. Ayırıcı tanıda; atipik parkinsoniyen hastalıklar, ilaç kullanımına bağlı sekonder parkinsonizm, metabolik hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, ağır metal toksikasyonu, enfeksiyonlar, normal basınçlı hidrosefali, vasküler patolojiler, toksinler ve travma düşünülmelidir (Tablo 1). Ayırıcı tanıda en önemli nokta öykü ve klinik değerlendirmedir. Bulguların asimetrik olması, istirahat tremorunun varlığı gibi tipik özelliklerin bulunması ile supranükleer bakış paralizisi, serebellar belirtiler, erken demans, erken ve şiddetli otonomik bulgular gibi atipik özelliklerin olmaması, levodopaya belirgin ve sürekli yanıt alınması İPH'yi ön planda düşündüren klinik bulgulardır. Diğer parkinsonizm nedenleri ve İPH ayrımını yapabilmek kimi zaman mümkün olamasa da tedavi yaklaşımı ve prognoz hakkında fikir yürütebilmek için, tanı konulabilmesi önem taşımaktadır (24).

Tablo 1. Parkinsonizm ile Seyirli Tabloların Sınıflaması (24)

Primer Parkinsonizm İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) Parkinson Hastalığının Genetik Formları
Atipik Parkinsonyen Hastalıklar (Parkinsonizm-Plus) Progresif Supranükleer Palsi (PSP) Kortikobazal Dejenerasyon (KBD) Multisistem Atrofi (MSA) <i>MSA-Pirimalidal (striatonigral dejenerasyon)</i> <i>MSA-Cerebellar (olivopontoserebellar atrofi)</i> Lewy Cisimcikli Demans (LCD) Lytico-Bodig Hastalığı (Guam'ın Parkinsonizm-Demans-Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) Kompleksi) Progresif pallidal atrofi Pallidopiramidal hastalık
Diğer Heredodejeneratif Parkinsonizm Nedenleri Dopa cevaplı distoni Huntington Hastalığı Wilson Hastalığı Alzheimer Hastalığı Herediter seruloplazmin yetmezliği Beyinde demir birikimli dejenerasyon (Hallervorden-Spatz hastalığı-Pantotenat Kinaz ilişkili Nörodejenerasyon) Olivopontoserebellar ve Spinoserebellar Atrofiler (Machado – Joseph hastalığı) Frontotemporal Demans ve Parkinsonizm (FTDP-17) Gerstmann- Straussler- Scheinker hastalığı Familyal progresif subkortikal gliozis Lubag hastalığı (X'e bağlı distoni-parkinsonizm) Familyal bazal ganglion kalsifikasyonu Striatal nekrozla giden mitokondrial sitopatiler Seroid lipofuksinoz Periferial nöropati ile giden ailesel parkinsonizm Parkinsoniyen-piramidal sendrom Nöroakantositozis Herediter hemokromatozis Nöroferritinopati Aseruloplazminemi
Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm İnfeksiyöz: Postensefalitik, kazanılmış immünyetmezlik sendromu, Creutzfeldt- Jakob hastalığı (CJD), subakut sklerozan panensefalit (SSPE), prion hastalıkları İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, metil dopa, lityum, flunarizin, sinnarizin Toksiner: MPTP (1- metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), karbon monoksit (CO), manganiz (Mn), cıva (Hg), metanol, etanol, merkuri, karbon difulfit, siyanid Vasküler: Multi-infarakt hastalık Tekrarlayan kafa travmaları: Boksör ensefalopatisi hastalığı Diğer: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon, beyin tümörleri, paraneoplastik, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali, hemiatrofi-hemiparkinsonizm, periferik indüklenmiş tremor ve parkinsonizm, psikojenik

2.2. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Parkinsonizmin en sık sebebi olan İPH; dopaminden zengin nigrostriatal yollardaki yaygın dejenerasyon sonucu ortaya çıkan istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, bradimimi, postural instabilite gibi klinik bulgularla prezente olan, yavaş progresif seyirli kronik bir hastalıktır. İlk kez 1817’de James Parkinson tarafından tanımlanmış olan İPH hakkında etiyolojik, epidemiyolojik, tanı, tedavi ile ilgili bir çok çalışma yapılmış olsa da, İPH açısından cevaplanmayı bekleyen daha bir çok soru bulunmaktadır (25).

Epidemiyolojik çalışmalarda, İPH vaka sayılarının büyük ölçekli planlanması önemli ve gerekli olmakla birlikte oldukça zahmetli bir yöntemdir. Ayrıca klinik olarak tanı konulduğu ve kesin tanı için bir biyobelirteç bulunmadığı için, epidemiyolojik çalışmalarda dâhil edilen vakaların İPH tanılarının bu alanda uzmanlaşmış hekimlerce konulması önerilmektedir (25). Hastalığın epidemiyolojik verilerini gözden geçirecek olursak, insidansın 100.000 kişide 4,5-26 aralığında olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (25). Ancak bu geniş dağılım aralığını açıklayabilecek pek çok etmen mevcut olup, genellikle 100.000 kişide 10-15 aralığında olduğu kabul edilmektedir (26). Prevalans verileri çeşitli çalışmalarda 14,6/100.000 ile 780/100.000 arasında değişen oranlardadır ve çalışma metoduna ve sosyokültürel farklılıklara göre değişiklikler olabilmektedir (25). Sanayileşmiş toplumlarda prevalans oranları, %0,3 olarak verilirken bu oran yaş ile birlikte artmakta ve 65 yaş üstünde %1 olarak bildirilmektedir (27). Türkiye için Eskişehir’de yapılmış bir çalışmaya göre; İPH’nın prevalansı 111/100.000 olarak bildirilmiştir (28). Mersin bölgesinde yapılan başka bir çalışmada ise prevalans 100.000’de 310,4 olarak bildirilmiştir (29). Prevalans ve insidans çalışmalarına göre cinsiyet açısından farklılıklar incelendiğinde; erkekler kadınlardan daha fazla riske sahip gözükmemekte olup, çalışmalarda 1,5 kat daha fazla risk bildirilmektedir (30).

Tanı kriterlerindeki değişiklikler, genetik, kültürel-çevresel ve metodolojik farklılıklar gibi faktörlerin etkisiyle İPH, etnik köken açısından farklılıklar gösterebilmektedir ve beyaz ırkta daha fazla olduğu bildirilmiştir. Özellikle lösinden

zengin tekrar içeren kinaz – 2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2- LRRK2) gen mutasyonu, Aşkenazi Yahudilerinde %30-40'a varan oranlarda bildirilmektedir. Coğrafya ve İPH arasındaki ilişkinin gösterildiği çalışmalar az sayıda olup, bu konudaki bilgiler kısıtlıdır ve en yüksek prevalans oranları Arjantin ve Avustralya'da bildirilmiştir (25). Mortalite riski İPH'de benzer yaş gruplarına göre kıyaslandığında; hastalığın sebep olduğu ek problemlere ikincil olarak mortalitenin arttığı bildirilmektedir ve erken başlangıçlı İPH'de beklenen yaşam süresindeki azalma daha belirgindir (31).

2.2.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Parkinson hastalığında risk faktörleri, çevresel ve genetik özellikler ile ilgili yapılmış pek çok çalışma mevcuttur ve bunların bir kısmı başka çalışmalarla tutarlılık gösterirken bir kısmı soru işaretleri içermektedir. Konuyla ilgili en çok veri; yaş, aile öyküsü, erkek cinsiyet, beyaz ırk, kırsal kesimde yaşama ve tarım ilaçlarına maruziyet gibi risk faktörleri ile ilgilidir.

En belirgin risk faktörü artmış yaştır. Elli yaşından önce risk daha az iken yaş arttıkça, giderek artmaktadır. Hastalığın 80 yaştan sonra azaldığı ile ilgili çalışmalar bildirilse de, bu durum 80 yaş üstündeki hasta sayısının azalması veya tanı koymanın zorlaşması sebebiyle açıklanabilmektedir (25,32). Prevalans ve insidans çalışmalarında İPH'nin erkeklerde görece fazla olduğu belirtilse de, nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu risk artışının nedeni olarak; seks hormonları, X kromozomu ile ilişkili genler, erkeklerin olası risk faktörlerine daha sık maruziyeti düşünülmektedir (25).

Yapılan bazı çalışmalar ile İPH' de %10-15 aile öyküsünün bulunması, etyolojideki genetik yapının önemini vurgulamaktadır. İkiz çalışmalarına göre, monozigotik ikizlerde oranın daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Ancak ailevi yük göz önünde bulundurulurken, ortak çevresel faktörlerin etkisi de akılda tutulmalıdır. Elli yaş üstünde yapılan ikiz çalışmalarında genetik faktörlerin önemini yitirdiği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (33,34).

Parkinson hastalığına benzer bulgular yaratan MPTP (1- metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin)'nin keşfi ile çevresel etkenlere maruziyetin, hastalığın etiyopatogenezinde etkili olabileceği görüşü ortaya çıkmıştır ve konu ile ilgili pek çok

Çalışma mevcuttur. Kırsal yaşam, çiftçilik, kuyu suyu kullanımı gibi faktörler ile ilgili çalışmalar arasında tutarsızlıklar olsa da, risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca tarım ilacı kullanımının İPH riskini 1,8 kat arttırdığı belirtilmektedir. Maruziyetin dozu ve süresi de etkilenimde önem taşımaktadır (35). Etiyopatogeneizde; mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres, protein birikimi ve dopamin seviyesinde değişim bildirilmiştir (35,36). Benzer şekilde demir ve manganezin yüksek doz alımı, kurşun maruziyeti, hayvansal kaynaklı alınan yağ oranı, enfeksiyöz bazı nedenler gibi faktörlerin parkinsonizm ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcutsa da sonuçlar tartışmalıdır (25).

Parkinsonizm tablosuna yol açan bazı gen mutasyonları son yıllarda ilgi odağı olmuştur ve parkinsonizme neden olan gen haritalarından bahsedilen çalışmalar hastalığın etiyopatogenezinin anlamada önem taşımaktadır (37). Genetik isimlendirmede, 18 spesifik kromozomal bölge şeklinde PARK lokusu bulunmaktadır ve kronolojik sırayla numaralandırılır (PARK1, PARK2, PARK3, ... PARK18) (37). Otozomal dominant olarak; α -sinuklein geni (SNCA), ubiquitin-c-terminal hidrolaz-L1 geni (UCHL-1), lösinden zengin tekrar içeren kinaz 2 geni (LRRK2), GRB ilişkili GYF protein 2 geni (GIGYF2) ile otozomal resesif olarak parkin geni, fosfotaz ve tensin homologu geni (PTEN) tarafından indüklenen kinaz 1 geni (PINK1), Daisuko-Junko-1 geni (DJ-1), ATPaz tip 13A2 geni (ATP13A2), F-box 7 protein geni (FBXO7), Fosfolipaz A2 geni (PLA2G6) geni tanımlanmıştır. Parkinson hastalarının bir kısmında bu genlerde mutasyon olduğu saptanmıştır (37).

Bu risk faktörlerinin yanında bazı çalışmalarda, İPH'ye karşı koruyucu olabilecek faktörler araştırılmıştır. Tütün tüketimi ve İPH riski ile ilgili bazı çalışmalarda, sigara içmenin riski azalttığı belirtilmektedir (38,39). Ancak bu durumun İPH'deki premorbid kişiliğin ve/veya düşük dopaminerjik tonusun, sigara içmeme davranışı ile ilişkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (40,41). Benzer şekilde kahve tüketimi ile İPH riskinde azalma da ilişkili bulunmuştur ve bu durum kafeinin; dopaminerjik nörotransmisyonu düzenleyen adenosin A2A reseptör antagonisti olması ile ilişkilendirilmiştir (38,42).

Tüm bu çevresel ve genetik etkenlere bağlı olarak İPH'nin ortaya çıktığı, ek olarak çevresel toksinlerin genetik polimorfizm nedeniyle metabolize edilmesindeki farklılıkların da katkısı olduğu düşünülmektedir (25).

Tablo 2: Parkinson Hastalığı için Tanımlanan Risk Faktörleri (25)

Riski Arttıran Faktörler
Artmış yaş
Aile öyküsü
Kuyu suyu içimi
Kırsal kesimde yaşama
Tarım ilaçları
Çiftçilik
Erkek cinsiyet
Kafa travması
Beyaz ırk
Diyet: Hayvansal yağlar, süt, demir
Obesite
Histerektomi ve/veya östrojen verilmesi
Fiziksel ve emosyonel stress
Meslek (Öğretmen, sağlık personeli, inşaat işçiliği...)
Metal maruziyeti
Koruyucu Faktörler
Tütün kullanımı
Kafein
Non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımı
Antihipertansif kullanımı
Alkol
Fiziksel aktivite

2.2.3. Parkinson hastalığında patogeneze

İdiyopatik Parkinson hastalığında motor belirtilerin oluşumunda, nigral dopaminerjik nöronlar sorumludur. Bununla birlikte, non-motor belirtilerden sorumlu mekanizmaların da tanımlanması oldukça önem taşımaktadır (43). Nigral dopaminerjik hücrelerin yaklaşık %60'ının kaybı ile klasik motor belirtiler beklenirken, bu sürecin öncesinde çeşitli non-motor belirtileri içeren bir dönem bulunmaktadır (5). Patolojide temel olarak, substantia nigra (SN) nöron kaybı, gliosis, intrasitoplazmik LC, Lewy nöritleri vurgulanmaktadır. Ancak, bazı ailesel formlarda, tipik klinik ve patolojik bulguların varlığında LC saptanmamasının, tanıyı dışlatmayacağı akılda tutulmalıdır (43).

Yapılan immun-boyama çalışmalarına göre LC'lerin; α -sinuklein, nörofilamanlar, ubikuitin ve diğer bazı proteinleri içerdiği düşünülmektedir. α -sinuklein birikimi açısından, LC'lerdeki patolojik değişikliğin, zamansal ve mekansal

ilerlemesine göre Braak modeli adını alan bir evreleme mevcuttur (44), (Tablo 3). Bu modelde; substantia nigra α -sinüklein birikimi ile ilerleyen patogenezin, aslında çok daha önce olfaktör sistem, beyin sapı (lokus seruleus ve vagusun dorsal motor nükleusu) ve periferik otonomik sinir sistemi gibi yapılardan başladığı vurgulanmaktadır. Tüm bu patolojik süreç ile lokus seruleus, median rafe ve nükleus bazalisteki noradrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik nöronların da etkilendiği, daha ileri dönemlerde de kortikal etkilenmenin olduğu belirtilmektedir (62). Klinik semptomatoloji göz önünde bulundurulduğunda, non-motor belirtilerin daha önce başlaması ile patolojik veriler uyumlu gözükmemektedir (44–47).

Dopaminerjik nöronlar; myelinsiz, zayıf myelinli aksonlara sahip, striatuma yoğun sinaptik bağlantılar yapan hücrelerdir. Ayrıca bu hücrelerde, tonik aktiviteden sorumlu L-tipi kalsiyum kanalları ve kalsiyum yükü mevcuttur. Bu anatomofizyolojik özellikler bu hücrelerin, olası enerji bozuklukları, kalsiyum tampon mekanizmaları bozuklukları gibi nörodejenerasyon etkenlerine yatkın olmalarına sebep olmaktadır (48–50). Ek olarak, bu nöronların sitozolünde bulunan dopaminin, enzimatik oksidasyonu sonucunda oluşan serbest radikallerin, özel veziküllerle korunması gerekmektedir. Bu sistemdeki aksaklıklar oksidatif stres yükünü arttırabilir (43).

Tablo 3: Braak Modeli (44)

Evre 1
Periferik sinir sistemi (otonomik nöronlar) Olfaktör sistem (olfaktör bulbus, anterior olfaktör nükleus) Medulla (vagus ve glossofarengeal sinirlerin dorsal motor nükleusu)
Evre 2
Pons (lokus seruleus, retiküler formasyonun magnoselüler parçası, posterior raphe nükleusu) Spinal kord; gri madde
Evre 3
Pons (pedüncülopontin nükleus) Mesensefalon (substantia nigra pars kompakta) Bazal ön beyin (Meynert'in bazal nükleusunu içeren magnoselüler nükleus) Limbik sistem (amigdalanın santral subnükleusu)
Evre 4
Limbik sistem (amigdalanın aksesuar kortikal ve bazolateral nükleusu, stria terminalisin intertisyel nükleusu, ventral klaustrum) Talamus (intralaminar nükleusu) Temporal korteks (anteromedial temporal mezokorteks, hipokampusün CA2 alanı)
Evre 5-6
Multipl kortikal alanlar (insular korteks, kortikal asosiyasyon alanları, primer kortikal alanlar)

Dopaminerjik nöronların ölümüne sebep olan hücre içi mekanizmalar hakkındaki bilgiler, genetik geçişli Parkinson hastalığı formlarında tanımlanan mutant proteinlerin anlaşılması ile elde edilmiştir. Bu genetik özellikler, moleküler anlamda hücre içi pek çok yolda kesişerek patogeneze sorumlu tutulmaktadır. Genetik özellikler ile ilişkili altta yatan olası mekanizmalar; α -sinuklein mutasyonu ve multiplikasyonları ile protein agregasyonu; parkin, PINK1, DJ-1, HTRA2 (mitokondiral serin proteaz geni) mutasyonları ile mitokondiral disfonksiyon; DJ-1 mutasyonu ile oksidatif stres ve antioksidatif disfonksiyon; LRRK2 mutasyonu ile bozulmuş kinaz aktivitesi; ATP13A2 ve beta glukoserebrosidaz etkilenmesi sonucu lizozomal disfonksiyon; parkin ve UHCL-1 mutasyonu ile ubiquitin-proteozom sistem disfonksiyonundan oluşmaktadır (51–53).

Bu yollara göre, α -sinuklein agregasyonu ve mitokondiral disfonksiyon, temel patolojik mekanizma olarak düşünülmektedir. Hücrelerin nihai ölümünde, hücre içi sinyal yollarının devreye girmesi ve otofajik aktivite ile apoptotik süreçlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (54). Genetik ve çevresel etkilerin patolojiyi desteklemesi ilerleyici dejeneratif süreçte sebep olmaktadır (43).

2.2.4. Parkinson hastalığında anatomik ve fizyolojik yollar

Hareket bozuklukları, ekstrapiramidal sistem adı altındaki özellikle bazal ganglionların (BG) yapısal ve işlevsel bozuklukları sonucunda gelişmektedir. Bazal ganglionlar, derin beyin bölgelerindeki simetrik çekirdek gruplarıdır ve yönlendirici-modüle edici görevleri mevcuttur. Yapısal olarak BG'lar; substansiya nigra retiküler ve kompakt parçası (SNr ve SNk), striatum (kaudat nükleus, putamen ve nükleus akkumbens), globus pallidus internus ve eksternus (GPi ve GPe), subtalamik nükleus (STN)'tan oluşmaktadır (55). Bir hareketin oluşması için korteks, BG ve talamusun başarılı bağlantılar kurabilmesi gerekmektedir. Bu devrede BG'ye neokortikal alandan yönelen bilgiler işlenir ve talamusun da katkılarıyla tekrar kortekse yönlendirilir. Öğrenilmiş, istemli bir hareketin, korteks tarafından başlatılması ve sürdürülebilmesi, BG'lar aracılığı ile sağlanmaktadır.

Hareket kontrolünün yanında BG'nin, non-motor devreler ile yürüttüğü dikkat ve hedefe önem atfedilmesi, yanıt seçimi, öğrenme ve davranışın adaptif kontrolü gibi

pek çok sistemde işlevi mevcuttur (56). Non-motor bulgular, bu devrede yer alan dopaminerjik sistemdeki bozukluklar ile ilişkilendirilmektedir. BG'lerde, bu işlevlerin yürütülmesini kortiko-subkortikal döngü ile sağlayan fonksiyonel devreler mevcuttur. Bu devreler; motor, okülomotor, asosiyatif (dorsolateral prefrontal), lateral orbitofrontal ile singulat limbik devrelerden oluşmaktadır (57). Bunlar arasında en çok bilgi sahibi olduğumuz, motor devredir ve diğer devreler görece kapalı devre olarak adlandırılır. Her bir devre için direkt ve indirekt yollar mevcuttur (58).

Motor devre; kortikal bölgelerden yardımcı motor alan, premotor alan, motor alan ve somatosensoriyel alandan girdiler almaktadır. Bu girdiler putamene, GPe, GPi ve SNr alanlarına, ardından talamusun motor korteks ile bağlantılı olan çekirdeklerine ulaşmaktadır. Okülomotor devre, frontal göz alanı ve posterior parietal korteksten gelen girdilerin kaudat nukleus ile bağlantılanmasından; asosiyatif devre, frontal dorsolateralden gelen girdiler ile frontal orbital korteksten gelen girdilerin kaudat nukleus ile bağlantılanmasından; limbik devre ise singulat korteksten gelen bilgilerin ventral striatuma ulaşmasından oluşmaktadır (58).

Tüm girdi ve yolların kullandığı birçok nörotransmitter bulunmaktadır. Nigrostriatal yolda dopaminerjik, STN'de glutamaterjik, kortikostriatal yolda glutamaterjik, talamostriatal yolda glutamaterjik, pedinkulopontin çekirdekte asetilkolinerjik, rafe çekirdeğinde serotonerjik, lokus sereleusta noradrenerjik nörotransmitterler sorumludur (56). İdiyopatik Parkinson hastalığının patofizyolojisiyle ilgili D1 ve D2, mezolimbik ve emosyonel bölüm ile ilgili olarak D3 ve D4, hipokampus / hipotalamusta ise daha fazla D5 olmak üzere, bu yolda beş tip dopamin reseptörü (D) tanımlanmıştır (59).

Bazal ganglionların görev ve işleyişi; standart model (antagonist denge modeli, devreler ve kutu-ok modeli), merkez-çevre modeli ve anormal ateşleme modeli gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır. Standart modele göre; motor devredeki afferent sinyallerin büyük kısmı frontal alanlardan (Broadmann 4 ve 6), bir kısmı da parietal korteksten gelmekte olan glutamaterjik eksitator uyarılardan oluşmaktadır ve BG'lerin ana girdi çekirdeği olarak bilinen striatuma ulaşmaktadır. Striatum kısmen talamustan girdilere ve SNk'den dopaminerjik girdilere sahiptir (60–62). Striatal nöronlar; afferentler, striatum içi sinapslar ve efferent bağlantılarda görev yapan orta çaplı dikenli nöronlar (ODN) ve internöronlardır. Giren ve çıkan uyarıların etkileşimi dört

grup halindeki striatal internöronlar aracılığı ile sağlanır. Bunlardan üçü GABAerjik dikensiz nöronlar bir tanesi ise geniş sonlanmaları olan kolinerjik dikensiz nöronlardır. Kolinerjik nöronlar; dopaminerjik afferentler, glutamaterjik reseptörler, GABA-A reseptörleri gibi pek çok bağlantıya sahiptir ve ODN ile sinaps yaparak aktivitelerini kontrol etmektedir (60,63–65).

Normal koşullarda striatal internöronlarda, dopamin etkisi ile kolinerjik salınım inhibe (D2 reseptörleri ile bağıntılı) olur. Dopaminerjik etki ile D5 reseptörü üzerinden ise kolinerjik internöronların uyarılabilirliği artmaktadır (64). Orta çaplı dikenli nöronlar ise yapısal özellikleri sayesinde bütünleştirici bir rol sağlamaktadır. Nörotransmitter olarak GABA kullanmaktadırlar ancak striatumdan çıkışlarda kortekse iletim için doğrudan bir yol olmadığı için direkt ve indirekt olarak iki çeşit yol ile bağlantı sağlanmaktadır. Bu yollarda kullanılan nörotransmitterler ve reseptörler farklılıklar göstermektedir. Direkt yolda bilgiler, GPi/SNr üzerinden talamusa ve oradan kortekse iletilmiş olur. Bu yolak GABA ile birlikte dinorfin ve substans P içermektedir ve D1 reseptörü bulunan nöronlardan temelini almaktadır. İndirekt yolda bilgiler, GPe/STN'ye ardından GPi/SNr'ye, sonra talamus ile kortekse ulaşmaktadır. Bu yolak ise GABA ve enkefalin içeren, D2 reseptörü bulunan nöronlardan temelini almaktadır. ayrıca D2 ile birlikte adenosin (A2) reseptörü yer almaktadır (60,62,66). Ek olarak, ODN sinapslarında kannabinoid reseptörü-1 (CB1) de yer almaktadır ve enkefalin, dinorfin içeren bağlantılarla ilişkilidir. Striatumda bulunan A2 ve CB1 reseptörlerinin, motor aktivite ve hedefe yönelik davranış modülasyonunda görevli olduğu düşünülmektedir (66).

Substantia nigra kompakt parçasından, striatuma olan dopaminerjik girdi ile hem uyarıcı hem de inhibe edici etki ortaya çıkar. Dopamin, D1 reseptörleri üzerinden direkt yolağı kolaylaştırır. D2 reseptörlerinde ise inhibisyon ile indirekt yolağı baskılamaktadır. Direkt ve indirekt bağlantıdan daha hızlı olarak korteksten STN'ye gelen, hiperdirekt yolak denilen glutamaterjik bir yolak da mevcuttur (67).

İşlem gören girdilerin BG'den çıkış noktası ise GPi ve SNr'dir. Bu noktalardan çıkan yolak GABAerjik etkili olup, çıkış sinyalleri tonik inhibisyonu sağlamak amacıyla, büyük bir kısmı talamus ventral anterior ve ventral lateral nukleuslara, küçük bir kısmı da beyin sapındaki pedinkulopontin nukleusa (PPN) ulaşmaktadır

(60). Standart model ile bradikinezi açıklanabilmekte iken tremorun açıklanmasında bu modelin yetersiz kaldığı bilinmektedir (60).

Standart model üzerinde yapılan düzeltmeler ile merkez-çevre modeli önerilmiş olup istenen hareketteki ölçeklendirme ve odaklanma anlaşılmak istenmiştir. Birincil olarak BG'lerde direkt yolağın aktivasyonu ile (GPi merkez alınarak) istenilen harekete izin verilirken, yarışan hareketlerin inhibisyonu için indirekt yolağın aktivasyonu ile hareketin azaltılması ve kontrolü yapılmaktadır. Çevresel inhibisyonun uygunca sağlanabilmesi ise hiperdirekt yol aracılığı ile olmaktadır. Bu modelde GPi'ye gelen girdilere göre, STN'den gelen girdiler daha yaygındır. GPi 'den çıkan uyarıların çoğu inhibitördür ancak az bir miktardaki nöron, istenen hareketin oluşmasına izin verebilmektedir (62,68). Merkez- çevre modeliyle İPH için, STN'nin aşırı aktivasyonu ile harekette inhibisyon ve sonucunda da bradikinezi/akinezi açıklanmaktadır. Ters bir açıdan düşündüğümüzde ise STN aktivitesi azalırsa inhibisyonun baskılanması sonucu hemiballismus ortaya çıkabilmektedir (68).

Standart model ve merkez-çevre modeline ek olarak, anormal ateşlenme modeli de tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalara göre BG devrelerinin çoğunda membran özellikleri sayesinde otonomik bir durum olarak osilasyonların mevcut olduğu gösterilmiştir. Mekanizması net olarak anlaşılmaya da anormal ateşleme modeli; çok sayıda nöronu kapsayacak şekilde ortalama bir değerden periyodik sapmaları ifade etmektedir (69–71). Striatumdaki ODN'ler, GABAerjik özellikleri ile korteksten gelen uyarılara inhibitör bir süzgeç uygulayarak afferent ve efferenlerin düzenini sağlamakta ve senkronizasyonun temelini oluşturmaktadır. Aksine STN, kortikal uyarıyı hızlıca alarak GPe, GPi ve SNr üzerinden etki etmektedir. Dopaminin azalması gibi patolojik süreçlerde, korteksten gelen uyarıların okunmasının bozulması ve ODN'lerden çıkan uyarıların artmasına ek olarak, STN'nin indirekt ve hiperdirekt yolak üzerinden etkisinin artması ile senkronizasyon artar, tüm BG-korteks döngüsünde aşırı senkronizasyon kaydedilir (70,72).

Nöronların etkileşimine göre değişmek üzere BG'de tanımlanan farklı osilasyonlar mevcuttur. Striatumdan çıkış nöronlarından ziyade GPe-STN, STN-GPi, BG-talamus gibi osilatuar etkileşimler bulunmaktadır (73). Striatumun bazı bölümlerinde beta, delta, teta band osilasyonları isimli lokal alan potansiyelleri mevcuttur. Motor sistemdeki en sık osilasyon frekansı betadır ve düzeyinin uyanıklık

ile ilişkisi bulunmaktadır. Örneğin davranışla ilgili görev öncesinde güçlü, istirahatde daha az ve uykuda çok hafiftir. Tedavi almayan İPH’de, STN ve GPi nukleuslarında baskın beta frekansı mevcuttur ve dopaminerjik tedavi ile bu frekansta baskılanma sonucunda klinik iyileşme gözlenmektedir (73). Özellikle bradikinezi; hareketten önce ve hareket esnasındaki beta baskılanmasının yetersizliği ile açıklanabilmektedir (72).

Sonuç olarak, direkt ve indirekt yollar arasında dengenin bozulması, BG çıkış nukleuslarındaki ortalama ateşleme hızını değiştirmektedir ve hareket bozuklukları mekanizmasına temel oluşturmaktadır. Dopamin azaldığında D1 aracılığıyla direkt yolda tonik uyarımın, D2 aracılığı ile indirekt yolda tonik inhibisyonun azalması sonucu GPi/SNr nöronlarında aktivite artmakta ve kortikal inhibisyon oluşmaktadır (62,63). Standart model açısından baktığımızda; antagonist yollar arasında dengenin bozulması, merkez-çevre modeli açısından; istenen ve istenmeyen hareketin zıtlığının azalması, anormal ateşleme modeli açısından ise; aşırı osilasyonların oluşturduğu karmaşanın, hareket bozukluklarına yol açtığı düşünülmektedir (68).

2.2.5. Klinik bulgular

Parkinson hastalığında; dopaminerjik ve nondopaminerjik hücrelerin çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla kaybı ile klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. İlk tanımlandığı yıllarda ‘Titrek felç’ olarak anılsa da, zaman içinde bu ismin yanıltıcı olduğu vurgulanmış ve hareket bozuklukları dışında psikiyatrik ve otonomik bozukluklara da değinilmiştir (74). Özellikle dopaminerjik nöronların etkilenmesi hastalığın motor belirtileri ile ilişkili iken, dopaminerjik nigrostriatal sistem dışında nöronların etkilenmesi ile non-motor semptomların ortaya çıktığı düşünülmektedir (75).

Sinsi ve yavaş progresyon gösteren İPH’ nin kliniğinde, başlangıç semptomu olarak sıklıkla istirahat tremoru ve ipsilateral ekstremitelerde yürüyüşe asosiyel kol hareketlerinde azalma belirtilmektedir (74). İPH’de bulguların asimetrik seyri, önemli klinik özellikler arasındadır (76). Klasik belirtiler tanı koymada önemli iken, hastaların klinik semptomlarının henüz yerleşmemiş olduğu dönemde, prodromal şikayetlerin olduğu ve bu nedenle hekime başvuru sayılarının arttığı bilinmektedir (77).

2.2.5.1. Motor belirtiler

2.2.5.1.1. Bradikinezi

Bradikinezi, motor hareketlerin yavaşlaması; hareketin fakirleşmesi (hipokinezi) ve hareketin yapılamaması (akinezi) ile ilişkili olup, parkinsonizm tablosunda oldukça önemli belirtilerdendir. Ayrıca fiziksel engellilik açısından oldukça belirleyicidir. Bradikinezi; harekete başlama zamanının uzaması ile takibinde ince hareketlerde bozulma, hareket sıklığının ve şiddetinin azalması, hareketin yürütülmesindeki, ardışık ve/veya eş zamanlı hedeflerin gerçekleştirilmesindeki zorluğu ifade etmektedir (78,79).

Bradikinezinin klinik olarak yansıyan bulguları incelendiğinde; yürüyüşün yavaşlaması, yürüyüşe eşlikçi kol hareketlerinin salınımında bozulma; yüz ifadesinin azalması sonucu hipomimi ve bradimimi, hipomiminin etkisi ile göz kırpma sıklığında azalma; ekstraoküler kaslarında bradikinezi sonucu sakkadlarda yavaşlama; el becerisi kaybı ve ince motor hareketlerde bozulma ile mikrografi, alet kullanma güçlükleri; monoton, hipofonik, dizartrik konuşma, palilali gibi kelimelerin tekrar edilmesi şeklinde konuşma bozuklukları; yutma kaslarında bradikinezi sonucunda yutma fonksiyonunda azalmanın yol açtığı siyalore bulguları gözlemlenmektedir (80–84). Hastalığın ileri evrelerinde mortalite üzerinde etkili olan yutma bozukluğu; bradikinezi ile birlikte otonomik disfonksiyonun da katkısı ile ortaya çıkmaktadır (85,86). Bradikinezinin muayenesi esnasında birinci ve ikinci parmağın birbirine tekrarlayıcı olarak vurulmasına, avuç açma ve kapama ardışık hareketlerine, ön kolun tekrarlayıcı supinasyon ve pronasyon hareketlerine, ayak tabanının yerden kaldırılıp indirilme hareketine ve bu hareketlerin genliğine, tekrarladıkça gelişen genlikte azalmaya dikkat edilmektedir (74).

2.2.5.1.2. Tremor

İdiyopatik Parkinson Hastalığı denildiğinde; en bilinen belirti ve hekime ilk başvuru nedeni tremordur. Klinik tremor saptanma oranı %85 civarındadır (87). Tipik olarak istirahatte ortaya çıkan, ritmik ve 4-6 Hz frekansında bir tremordur (88).

İstirahat tremoru en sık ellerde gözlenirken, çene, dudak, dil, kol, ayak ve bacakta da gözlenebilmektedir. Muayene ederken eller kucakta tutularak değerlendirilmelidir (74). İstirahat tremoru başlangıçta genellikle tek taraflıdır. El tremoru, ön kolda supinasyon-pronasyon hareketi ile veya 1.- 2. parmaklarda fleksiyon-ekstensiyon hareketleri şeklinde, ayak tremoru ise pedala basma hareketi gibi gözlenir. Muayene esnasında hastanın dikkatini odaklayacak görevler verilmesi tremorun ortaya çıkmasını kolaylaştırabilmektedir (74).

İstirahat tremoru ile birlikte İPH'de postural tremor ve/veya aksiyon tremoru da görülebilir. Olguların %40-60'ına postural tremor eşlikçi olabilmektedir (89). Sadece asimetrik postural tremor ile başlayan vakalar da bildirilmiştir (90). Postural tremorda frekans 7-12 Hz civarında yani daha yüksek ve re-emergent (tekrar beliren) bir tremordur. Öncesinde latent period olması beklenen özelliklerinden biridir (89,91). Baş tremoru, özellikle esansiyel tremorun İPH'den ayırt edilmesinde önemli bir bulgudur ancak İPH'de de olabilmektedir (92). Toplumda İPH ile en sık bağdaştırılan belirti olan tremorun %15-23 oranında gözlenmeyebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır (87,93).

2.2.5.1.3. Rijidite

Parkinson hastalığının önemli bulgularından biri olan rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılması sonucunda, o ekstremitenin pasif hareketi esnasında hissedilen direnç artışıdır. Bu dirence muayene esnasında hissedilen basamaklı hipertoniiden ve eşlik edebilen tremordan dolayı 'dişli çark bulgusu' tanımlaması da yapılmaktadır. Rijiditeyi spastisiteden ayırmada hareketin genliği ve hızı ile karşılaşılan direncin değişmemesi kullanılabilir (74). Rijidite; muayene esnasında istirahat halindeki el bileği ve dirsekte pasif rotasyon, fleksiyon, ekstensiyon hareketleri ile değerlendirilir. Hastanın muayeneye koopere olamaması ve hareketi aktif yapıyor olması ihtimalini değerlendirmek için pasif hareket aniden sonlandırılır ve hastanın harekete devam edip etmediği izlenir. Burada hastada paratoni varlığı değerlendirilmektedir. Paratoni; pasif harekete karşı oluşan tonus değişikliğidir. Paratoninin; pasif harekete karşı direnç gözlenen inhibitor paratoni (Gegenhalten) ve pasif harekete hastanın aktif olarak yardımcı olduğu, ekstremiten bırakıldıktan sonra da

harekete devam edildiğinin izlendiği fasilitatör paratoni (Mithegen) olarak 2 alt tipi tanımlanmıştır (94). Rijidite varlığı konusunda şüphe duyulduğunda hastanın karşı ekstremitesine istemli tekrarlayıcı bir hareket yaptırılması şeklindeki Froment manevrası ile muayenenin daha anlaşılır olması sağlanabilir (95).

2.2.5.1.4. Postural denge bozukluğu ve düşme

İdiyopatik Parkinson hastalığında postural reflekslerin bozulması ile başlayan dengesizlik ve düşme, fiziksel engellilik yaratan diğer belirtilerdendir. Postural denge bozukluğu ve düşme, daha geç dönemde ortaya çıkan semptomlar arasında yer almaktadır (96). Hoehn ve Yahr evrelemesine göre üçüncü evrede sıklıkla görülür. Düşme ve postural refleks kaybı erken dönemde ortaya çıkıyor ise atipik parkinsonizm sendromlarından şüphe edilmesi önerilmektedir (74).

Düşme, demans ve disfaji ile beraber İPH’de mortalite ve morbiditeye katkı sağlayan faktörlerdendir (97). İdiyopatik Parkinson hastalığında hastalar, sıklıkla öne düşme eğilimindedir (98). Klinik muayenede postural dengesizliği belirlemek için çekme testi kullanılmaktadır (99). Postural denge bozukluğu gelişen hastalarda öne fleksiyon postürü mevcutsa, genellikle festinasyon denilen, yürürken hızlanma ve durmakta güçlük çekme bulgusu sıklıkla gözlenir (100). Postural denge bozukluğu için ortostatik hipotansiyon, duyuşal bozukluklar, düşme korkusu kolaylaştırıcı faktörler arasında yer almaktadır. Düşme ataklarının; motor dalgalanmalar, postural denge bozuklukları, postur bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, demans, depresyon ve anksiyete, benzodiazepin ve alkol kullanımı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (101–106).

2.2.5.1.5. Distoni ve postür bozuklukları

Parkinsoniyen postür terimi; gövdede öne eğilmeyi, kollarda ve bacaklarda fleksiyon postürünü ifade etmek için kullanılmaktadır. Bu durum, hastalarda zaman zaman kas iskelet sistemi problemlerine ve ağrılara yol açabilmektedir (74). Klinik bulguların süregelen etkisiyle İPH’de bazı ekstremit ve gövde deformiteleri oluşabilmektedir. Distoni erken başlangıçlı genetik parkinsonizmlerde erken bulgu olarak

görülebilmektedir, orta-ileri evre hastalarda levodopa ilaç komplikasyonuna bağlı olarak da gelişebilmektedir (107).

İdiyopatik Parkinson hastalarında nadiren blefarospazm, göz açma apraksisi gibi gözlerde hareket bozuklukları görülebilir ancak özellikle göz açma apraksisi, PSP’de daha sık görülmektedir (108). Bazı İPH hastalarında torakolomber vertebranın anterior fleksiyonuna sekonder distonik bir postur (kamptokormi) gelişebilir. Bu durum, dopaminerjik ilaçların etkisi azaldığında belirginleşirken, yatar pozisyonda azalabilmektedir (109,110). Bunlar dışında skolyoz gelişimi, boyunda fleksiyon, ellerde ve ayaklarda deformiteler (striatal el, striatal ayak, ayak parmaklarında çekiç parmak vs.) gözlenebilmektedir (111,112).

2.2.5.1.6. Yürüme bozukluğu

Bradikinezinin de etkisiyle parkinsonizmde yürüme bozukluğu sıklıkla görülmektedir. Yürüyüş bozukluğu erken dönemlerde; yürüme hızında azalma, adım mesafesinde kısalma, eşlik eden kol hareketlerinde azalma şeklinde gözlenirken, ilerleyen dönemlerde; ayak sürüme, festinasyon, donma ve yürümeyi başlatamama bulguları eklenir ve zamanla şiddetlenebilir (74). Yürüme bozuklukları, İPH’nin erken ve orta dönemlerinde devamlı olan her adımda gözlenebilen özellikteki süreğen yürüme bozuklukları ve ileri evrelerinde ise epizodik yürüme bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır. Süreğen bozukluklara hasta zamanla adaptasyon gösterirken, epizodik bozuklukların gün içinde rastgele ortaya çıkması nedeniyle düşme riski daha belirgindir (113–115).

2.2.5.2. Non-motor belirtiler

İdiyopatik Parkinson hastalığının genellikle tanı almadan önceki dönemlerinde ortaya çıkan non-motor semptomlar, ileri evrelerde klinik tabloyu ağırlaştırmaktadır (Tablo 4). Daha sonra bu belirtiler baskın hale gelerek, beklenen yaşam süresini kısaltırken, yaşam kalitesini de düşürmektedir. Non-motor semptomların yaşam kalitesi üzerine belirgin etkisi bilinmektedir (116). Non-motor semptomlar genellikle farkedilmez veya sıklıkla yetersiz tedavi edilmektedir. Bu nedenle, semptomların tanınması oldukça

önem taşımaktadır (117). Non-motor belirtiler, beyin sapı ve otonom sinir sisteminin etkilenmesi sonucu veya kullanılan antikolinerjik ilaçlar, amantadin, monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri, dopamin agonistleri (DA) ve levodopaya bağlı yan etkiler şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Genellikle patofizyolojisinde, non-dopaminerjik hücre disfonksiyonu üzerinde durulsa da, pek çok nöroanatomik yapı ve nörokimyasal özellik tanımlanmıştır (117).

2.2.5.2.1. Nöropsikiyatrik bozukluklar

İdiyopatik Parkinson hastalığında depresyon en sık nöropsikiyatrik bozukluk olmakla birlikte, çoğunlukla reaktif bir temele değil, hastalığın oluşturmuş olduğu dejenerasyonun; serotonerjik sistem, limbik noradrenerjik ve dopaminerjik sistem üzerinde etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (118). Bununla birlikte, İPH ile en sık gözlenen psikiyatrik bozukluğun anksiyete bozukluğu olduğunu gösteren az sayıda çalışma da bulunmaktadır (119,120). Prevalans çalışmalarının metodolojik özelliklerine göre değişiklik gösterse de İPH’de depresyonun prevalansının %2,7 ile %90 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmişken, anksiyete bozukluğu % 38 gibi yine sık bir oranda bildirilmektedir (119,121). Depresyon ve anksiyete bozukluğu İPH’de genellikle bir arada bulunur ve İPH’de en sık gözlenen nöropsikiyatrik hastalıklar olarak bildirilmiştir (122,123). Duygudurum bozuklukları, İPH’de motor semptomların öncesinde gözlenebilir. Bu durumun, orta beyin yapılarının tutulumundan daha önce ponsa yer alan lokus sereleus (noradrenerjik) ve dorsal rafe nükleusun (seratonerjik) etkilenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (124). İPH’de depresyonu tanımak, hastalığın klinik özellikleri nedeniyle zaman zaman zor olabilmektedir. Ancak demans için bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde, tanı koymak oldukça önem taşımaktadır (125). Anksiyete bozuklukları ise yaygın anksiyete bozukluğu, agorafobi, panik bozukluk, sosyal fobi şeklinde ortaya çıkabilmektedir (74).

Canlı rüya görme, varsanı, sanrı, mani, deliryum, dürtü kontrol bozukluğu, dopamin disregülasyonu sendromu gibi diğer psikiyatrik belirtiler, genellikle İPH tedavisi ile ilişkilidir, ileri evrelerde hastalığı komplike hale getirebilmektedir. Aralarında en sık gözlenen varsanıdır; %15-30 sıklığında bildirilmiştir (123,126). Varsanılar görsel karakterde olup, içgörü sıklıkla korunmuştur (74). Demans varlığı, İPH’de psikotik

semptomlar açısından en önemli risk faktörüdür (127–130). Psikotik semptomlar, özellikle hastanın bakım ihtiyacı ve mortalite ile koreledir (130). Sanrılar, varsanılara oranla daha az görülmektedir ve sıklıkla perseküsyon sanrıları şeklinde izlenmektedir (74). Dürtü kontrol bozukluğu; daha çok dopamin agonistlerinin yan etkisi olarak gelişebilmektedir. Stereotipik davranışlar, hiperseksüalite, kompulsif davranışlar gibi bulgularla birlikte ortaya çıkabilmektedir. Dopamin disregülasyonu sendromunda hasta, semptomatik olarak parkinsoniyen açıdan iyi olmasına rağmen zaman içinde daha fazla dopaminerjik ilaç almaya meyilli hale gelir ve genellikle levodopa kullanımı ile ilişkilidir (74). Dopamin disregülasyonu sendromu prevalansı %3-4 arasında bildirilmiştir ve mezolimbik dopaminerjik sistemin disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (131).

Hastalığın erken evrelerinde bilişsel bozukluk klinik olarak belirgin görülme de bu dönemde yapılan nöropsikolojik testlerde bozulma saptanabilmektedir. Başlangıçta bellek ve yürütücü işlevlerde gelişen hafif bilişsel disfonksiyon görülebilir. Geç dönemde de bu durum demansa ilerleyebilmektedir (132,133). 65 yaş üstü İPH hastalarında demans riski normal kişilere göre daha fazladır. Yapılan çalışmalar ile İPH’de 5 kat daha yüksek demans riski olduğu gösterilmiştir (134). Ancak, İPH tanısı sonrasında ilk 2 yıl içinde demans bulgusu mevcutsa, LCD tanısını akılda tutmak gerekmektedir. İPH’de demans gelişimi açısından bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar; hastalığın ileri yaşta başlaması, hastalığın süresi, tedaviyle ilişkili görsel varsanıların ortaya çıkması, lisan ve bellek kusurlarının oluşması, tremorun geri planda olması ve hipokinezi, rijidite, postural denge bozukluğu, yürüyüş bozukluğunun ön planda olmasıdır (134,135). Bilişsel fonksiyonlardan dikkat, görsel-uzamsal beceriler, yürütücü işlevler, çalışma ve işlem belleği gibi işlevlerin bozulması sonucunda planlama, organizasyon, amaca yönelik davranışlarda sorunlar görülebilmektedir. Altta yatan temel mekanizmanın frontal disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dalgalanan dikkat ve bilgi işleme zamanında uzamanın etkisiyle, hastalarda düşünce akışı ve soruların yanıtlanması yavaşlayabilir (bradifreni). Bradifreni ve apati AH’ye göre İPH’de daha sık görülmektedir. Ayrıca, İPH’de, AH’deki bilişsel bozukluklardan farklı olarak, daha ağır derecede görsel-uzamsal işlevlerde bozulma, dalgalanan dikkat dağınıklığı, görsel varsanıların daha sık olması ile birlikte daha hafif derecede bellek bozukluğu gösterilmiştir (136–140).

2.2.5.2.2. Uyku bozuklukları

İdiyopatik Parkinson hastalığında genellikle noktüri, depresyon, yatakta dönmede zorlanma, kramp, kâbus, ağrı, distoni ve bacak kaslarında istemsiz gelişen jerklere bağlı uyku kalitesinde bozulma ve buna bağlı olarak da uyanmada zorlanma ile gündüz uykululuğu görülebilmektedir. Uyku kalitesinde bozulma sonucunda yaşam kalitesinde bozulma ortaya çıkmaktadır. İdiyopatik Parkinson hastalığında uyku bozukluklarının %74-98 oranında ve aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre 3,5 kat daha fazla olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (141,142). Uyku bozuklukları ve İPH arasındaki ilişki karmaşıktır. Beyindeki dejeneratif değişikliklerin çoğu uyku / uyanıklık döngülerini doğrudan etkileyebilir ve İPH’de uyku fizyolojisine aracılık eden nörotransmitterler (norepinefrin, serotonin, dopamin, GABA ve asetilkolin) etkilenmektedir (143). İdiyopatik Parkinson hastalığında gözlenen uyku bozuklukları arasında aşırı gündüz uykululuğu ve insomnia, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), huzursuz bacak sendromu (HBS), uykuda periodik bacak hareketleri (UPBH) de yer almaktadır (74).

Uyku bozuklukları hastalığın erken döneminde çok fazla farkedilemez iken, orta-ileri dönemlerde daha göze çarpar hale gelir. Ayrıca İPH tedavisinde mevcut olan bazı ilaçlar uyku bozukluğuna neden olabilmektedir. Uzun dönem kullanılan levodopa ve selejilinin REM uykusunu baskılama özellikleri olabileceği akılda tutulmalıdır (144,145).

Aşırı gündüz uykululuğu, hastada sürekli bir uykululuk hali veya ani, dayanılmaz, aşırı uyku atakları şeklinde olabilmektedir. Genellikle levodopa ve dopamin agonistlerinin doz ile bağıntılı yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, aşırı gündüz uykululuğunun, İPH’ nin uyku döngüsünde oluşturduğu patolojik sürece bağlı olarak da görülebileceği unutulmamalıdır (146–148). Bunlara ek olarak, İPH’de altta yatan patolojik sürecin, dopaminerjik ilaçların yan etkisine duyarlılığı arttırdığı şeklinde görüşler de bildirilmiştir (149). Yapılan bir çalışmada, aşırı gündüz uykululuğunun özellikle erkeklerde İPH’nin erken evrelerinde bulgu verebilecek bir durum olduğu vurgulanmıştır (150). Gündüz aşırı uykululuk, daha ciddi hastalık seviyesi, daha fazla morbidite, bilişsel bozulma ve depresyon ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (151). Bununla birlikte, aşırı gündüz uykululuğunun gelişmesine katkı sağlayan nedenler arasında depresyonun varlığı, uyku hijyeninin bozukluğu, sedatif ilaç kullanımı sayılabilir (74).

Diğer bir uyku bozukluğu olan REM uykusu davranış bozukluğu; canlı rüya görme, rahatsız edici veya zarar verici düzeyde olabilen otomatik hareketlerin oluştuğu bir uyku bozukluğudur. İdiyopatik Parkinson hastalığında RUDB; %50-75 gibi oldukça sık bir prevalansa sahiptir (152). Erkek hastalarda daha sık görülmektedir (131). RUDB'nin oluşmasında altta yatan patofizyolojik mekanizmanın, alfa-sinuklein patolojisi ve dopaminerjik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (150). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, nörodejeneratif hastalıkların öncesinde RUDB'nin ilk bulgu olabileceği vurgulamaktadır (153). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, RUDB'nin preseruleus, sublaterodorsal nükleus ve lateral pontin tegmentum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca amigdala disfonksiyonu da olumsuz rüyaların muhtemel sebebi olarak düşünülmektedir (154,155). Uyku bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması-3 (The International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) RUDB tanısı için; klinik öykü, tekrarlayan bulguların varlığı ve REM uykusundaki anormal davranışlara eşlik eden atoni olmadan, tonik ve/veya fazik elektromiyografik aktivitenin video-polisomnografi (VPSG) ile gösterilmesini önermektedir (156,157).

Huzursuz bacak sendromu genellikle istirahat halinde ve geceleri belirginleşen, bacaklarda rahatsızlık hissi ve bacakları hareket ettirme isteği ile karakterize edilen bir rahatsızlıktır. İPH'de %21 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir (158). Bu hastaların yaklaşık %30'unda İPH bulgularından önce HBS semptomu olduğu bildirilmiştir (159). Risk faktörü olarak, düşük serum ferritin düzeyi vurgulanmakla birlikte, hastalığın patofizyolojisinde, tedavisinde levodopanın etkili olması sebebiyle dopaminerjik sistemin rolü olduğu düşünülmektedir (159,160).

Uykuda periyodik bacak hareketleri, ayak başparmağı ve ayak bileğinde dorsifleksiyon ile birlikte diz-kalça eklemlerinde fleksiyon ile karakterize bir semptomdur. UPBH ile HBS %80 oranında birlikte görülür ve UPBH de HBS gibi dopaminerjik tedaviye iyi yanıt vermektedir (161).

2.2.5.2.3. Otonomik bozukluklar

Nörodejenerasyona sekonder otonom sinir sisteminin etkilenmesi ile İPH'nin hemen tüm evrelerinde otonomik bozukluklar görülebilmektedir. Bunlardan özellikle ortostatik hipotansiyon, yorgunluk ve poliüri hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir (74).

Otonomik bulgulardan; alt beyin sapı nukleusları, spinal otonomik nukleuslar, özefagus myenterik plexus, sempatik ganglionlar, nervus vagusta gözlenen alfa-sinuklein patolojisi sorumlu tutulmaktadır (162,163). Eğer erken evrelerde serebellar ve piramidal bulguların da eşlik edebildiği ciddi otonomik semptomlar varsa, MSA olasılığı gözden geçirilmelidir (24).

Postsinaptik sempatik denervasyon mekanizması ile kardiyak kasılma gücünün azalması, kalp hızı değişkenliği ve vazodilatasyon sonucu ortostatik hipotansiyon gelişmesi İPH'de önemli bir klinik bulgudur (85,164). Ortostatik hipotansiyon yatış halinden ayakta durma pozisyonuna geçişte kan basıncının 3 dk içerisinde sistolik 20 mmHg veya üzeri, diastolik 10 mmHg veya üzeri düşme göstermesi olarak tanımlanmaktadır (74). Ortostatik hipotansiyonun İPH'de prevalansı %58 olarak bildirilmiştir (165). İleri evre İPH'de daha çok beklenirken her evrede görülebileceği kabul edilmektedir. Özellikle erken evrede gelişen ortostatik hipotansiyon varlığında, ayırıcı tanıda MSA'nın da düşünülmesi gerekmektedir ve myokardial SPECT-MIGB (Single photon emission computerized tomography 123I meta-iodobenzyl-guanidine) tetkiki ayırıcı tanıda güvenilir kabul edilmektedir (166,167). İdiyopatik Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlardan özellikle dopamin agonistleri de ortostatik hipotansiyona katkı sağlayabilir (168).

Santral ve periferik sempatik sistem denervasyonuna bağlı ter bezleri, erektör pili kaslarında düşük otonomik innervasyon sonucu İPH'de %30-50 oranında termoregülasyon bozuklukları bildirilmektedir. Bu durum ter bezlerinin otonomik kontrolünün bozulması ile artmış terleme (hiperhidroz) veya azalmış terleme şeklinde gözlenebilmektedir (165,169). Hiperhidroz levodopa etkisinin bittiği dönemlerde de ortaya çıkabilmektedir (170). Hareketsizlik nedeniyle ve özellikle dopamin agonisti gibi dopaminerjik ilaçların kullanımına bağlı alt ekstremité ödemi de önemli semptomlardandır (171).

Gastrointestinal sistem işlev bozuklukları arasında; mide boşalma hızının yavaşlaması, azalmış bağırsak hareketleri, konstipasyon, disfaji ve siyalore yer almaktadır. Vagus siniri ve vagusun nukleusları, çölyak ganglion ve enterik sinir sistemindeki otonomik nukleuslarda İPH patofizyolojisi ile uyumlu alfa-sinuklein patolojisi saptanmıştır ve gastrointestinal bulguların da buna bağlı olduğu düşünülmektedir (172–174). Hastaların %80'inde kolon transfer zamanının uzaması ve konstipasyon ile birlikte

%65'inde anorektal basınç artışı bildirilmiştir (175,176). Disfaji ve siyalore nedeniyle aspirasyon pnömönisi gelişme riski, konstipasyon ve anorektal bozukluk nedeniyle megakolon ve ileus riski hastaların takibinde akılda tutulmalıdır (74).

Ürolojik sorunlar genellikle depolama veya boşaltımda yetersizlik sorunları olarak sınıflandırılabilir. Detrusor hiperaktivitesi nedeniyle depolama sorunları oluşabilir ve bununla ilişkili olarak poliüri, inkontinans, noktüri gibi bulgular gözlenebilmektedir. Bu yakınmalar, hastaların %60'ında bildirilmektedir (74,165). Bu durum frontal merkezin, pontin işeme merkezi üzerindeki baskılayıcı dopaminerjik etkisinin bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir. Üretral sfinkter kası ve pelvik kasların bradikinezi nedeniyle idrar akımında azalma, tutukluk gibi boşaltım sorunları da gözlenebilir. Bu ürolojik sorunlar nedeni ile üriner sistem enfeksiyonu riski İPH'de artmıştır (74).

Cinsel işlev bozukluğu İPH'de sıklıkla libido azalması, dopaminerjik ilaçlara bağlı libido artışı, erektil disfonksiyon, lubrikasyonda bozulma şeklinde gözlenebilir ve her iki cinsiyette de yaşam kalitesini bozmaktadır (177,178). Erkek İPH hastalarında belirtilen seksüel semptomların prevalansı %37-65 iken kadınlarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır ve bir çalışmaya göre kadın İPH hastalarında sağlıklı kontrollere göre %83 oranında libido kaybı bildirilmiştir (179).

2.2.5.2.4. Duyusal bozukluklar

İdiyopatik Parkinson hastalığında görülebilen duysal semptomlar arasında; ağrı, parestezi, akatizi sayılabilir. Tahmin edilen kronik ağrı prevalansı %30-85 arasında değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık %60 olarak bildirilmiştir (180). Genç yaş ve motor komplikasyonların bulunması, İPH'de ağrıyla ilişkilendirilmiştir. Kronik ağrısı olan hastaların yaşam kalitesinde düşme ve depresyon gelişme riskinde artış olduğu bildirilmiştir (180). Ayrıca erken semptomlar arasında vurgulanan 'donuk omuz' tablosu ile gelen, omuz ağrısı bulunan hastalarda ekstrapiramidal sistem muayenesi dikkatle yapılmalı, bu durumun ekstremitedeki bradikineziden kaynaklanabileceği hatırlanmalıdır (181). İdiyopatik Parkinson hastalığındaki ağrının, distonik postur gibi motor semptomların etkisi ya da talamik ve bazal ganglionlardaki duysal yolların etkilenmesi gibi sebeplerle oluştuğu düşünülmektedir (182). Akatizi ise diğer bir duysal bulgudur ve subjektif huzursuzluk ve hareket etme isteği olarak tanımlanmaktadır (74).

2.2.5.2.5. Diğer semptomlar

Oldukça karmaşık belirtilerden oluşan non-motor semptomlar dışında, ek olarak İPH’de olfaktör disfonksiyon, kilo kaybı, yorgunluk, görsel disfonksiyon, seboreik dermatit gözlenebilmektedir (74).

İdiyopatik Parkinson hastalığında koku algı bozukluğunun oldukça sık görülmesi ve nöropatolojik olarak ilk etkilenen bölgelerden olması nedeni ile olfaktör disfonksiyon İPH’de ayrı bir öneme sahiptir. Hastaların %80-90’ında kokuyu algılama, ayırt etme ve tanıma gibi çeşitli alanlarda koku algı bozuklukları bildirilmektedir (183–186). Ayrıca koku algı bozukluğunun bulunması, İPH gelişimi açısından bir risk faktörü olarak da bildirilmiştir (187).

İdiyopatik Parkinson hastalarında sağlıklı kişilere göre dört kat daha fazla kilo kaybı bildirilmiştir ve bu durum genellikle hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (188). Üstelik enerji alımının artmasına rağmen kilo kaybı gelişmektedir. Geniş çaplı prospektif bir çalışmada, bu kaybın hastalık tanısından önceki yıllarda başlamış olduğu belirtilmiştir (188). İdiyopatik Parkinson hastalarının üçte birinde, depresyon ve uyku bozukluklarının da etkisi ile yorgunluk şikayeti belirgindir ve yorgunluk büyük oranda yaşam kalitesini düşüren faktörlerdendir (189). Görsel semptomlar da İPH hastalarında oldukça sık ve hayat kalitesini düşürücü seviyede olabilmektedir. Görme keskinliğinde azalma, kontrast duyarlılığında azalma, renkli görmede bozulma, göz küresi hareketlerinde bozulma, göz kuruluğu gibi patolojilerle birlikte retinal tabakalarda yapısal değişiklikler olabilmektedir (6,190). Ayrıca İPH hastalarında %60’a varan oranlarda otonomik disfonksiyona sekonder melanosit uyarıcı hormonun etkilenmesi sebebiyle seboreik dermatit görülebilmektedir (191).

Tablo 4: İdiyopatik Parkinson Hastalığının Non-motor Semptomlar Kompleksi (117)

Nöropsikiyatrik semptomlar Depresyon, apati Anksiyete bozukluğu, panik atak Anhedoni Dikkat eksikliği Halüsinasyon, varsanı, sanrı Demans Deliryum (ilaca bağlı olabilir) Konfüzyon Obsesif ve dürtüsel davranış Tekrarlayıcı davranış	Uyku bozuklukları Huzursuz bacak sendromu / Periyodik ekstremitelerde hareketleri REM uykusu davranış bozukluğu Aşırı gündüz uykululuğu Non-REM uykusu hareket bozuklukları Canlı rüya görme İnsomni Uykuda solunum bozuklukları
Otonomik semptomlar Mesane bozuklukları: Acil idrar yapma isteği, noktüri, sık idrara çıkma Hiperhidroz Ortostatik hipotansiyon Cinsel disfonksiyon: Hiperseksüalite, erektil disfonksiyon, libido kaybı Kuru göz (kseroftalmi) veya yaşlı göz (lakrimasyon) Kuru ağız (kserostomi) Tükürük birikmesi (siyalore)	Gastrointestinal semptomlar (otonom semptomlarla birlikte ±) Gecikmeli mide boşalması, agözi Disfaji/boğulma, Reflü Bulantı - Kusma Kabızlık Yetersiz barsak boşalması Fekal inkontinans
Duyusal semptomlar Ağrı, parestezi	Diğer semptomlar Yorgunluk Diplopi Görme bulanıklığı Sebore Kilo kaybı Koku duyma bozukluğu (hiposmi)

2.2.6. Tanı kriterleri

İdiyopatik Parkinson hastalığı tanısı, anamnez ve klinik bulgulara göre konulur. Ayırıcı tanısında ilk değerlendirmede kranial görüntüleme önerilmektedir. Kesin tanı ancak patoloji ile mümkündür. Ayırıcı tanının yapılması, özellikle prognoz ve tedavi seçenekleri açısından önem taşımaktadır (131). Günümüzde en sık kullanılan tanı kriterlerinden biri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'nın (UKBB) kriterleridir. Bu kriterlere göre; temel bulgu olarak bradikinezi ele alınır. Bradikineziye rijidite, 4-6 Hz istirahat tremoru, postural denge bozukluğu bulgularından en az birinin eşlik etmesi koşulu ile, destekleyici kriterlerden en az 3 bulgunun varlığı, 16 tane dışlayıcı kriterin bulunmaması koşulu aranır (Tablo 5) (192). Daha sonra Hareket Bozukluğu Derneği (HBD) (Movement Disorders Society-MDS), İPH için yeni tanı kriterleri önermiştir (Tablo 6). Bu kriterlere göre en önemli bulgu parkinsonizmdir ve bradikineziye rijidite veya tremordan en az birinin eşlik

etmesi koşulu aranmaktadır. HBD'nin kriterlerinde, UKBB Kriterleri'nde mevcut olan postural instabilite çıkarılmıştır (193). İdiyopatik Parkinson hastalığının ayırıcı tanısında; kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transkranial ultrasonografi (B-mod), dopamine transporter SPECT (DATscan) görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Bu tetkiklerden MRG; İPH'yi demiyelinizan hastalıklar, vasküler hastalıklar, atipik parkinsonizm sendromları, neoplazi, hidrosefali, madde birikimi gibi ayırıcı tanılardan ayırmada fayda sağlamaktadır. Ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda, İPH hastalarının %80'den fazlasında substansiya nigra da hiperekojenite gösterilmiştir. Esansiyel tremor, ilaca bağlı parkinsonizm, psikojenik parkinsonizm gibi ayırıcı tanılar açısından ve erken evrelerde ise DATscan tetkiki yararlı olabilmektedir (131).

Tablo 5: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (192)

Dâhil olma kriterleri
Bradikinezi (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık)
Aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi
Rijidite
4–6 Hz frekansında istirahat tremoru
Postural denge kaybı (görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)
Dışlama Kriterleri
Parkinsoniyen bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı inme anamnezi
Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü
Kesin ensefalit öyküsü
Okülojirik krizler
Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanımı öyküsü
Birden fazla akrobada etkilenme
Sürekli remisyon
Üç yıldan sonra bulguların hala tek taraflı devam etmesi
Supranükleer bakış felci
Serebellar bulgular
Erken dönemde ağır otonomik tutulum
Erken dönemde ağır demans (Bellek, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)
Babinski bulgusu
Beyin tomografisinde beyin tümörü veya kommunikan hidrosefali olması
Yüksek dozda levodopaya yanıt alınmaması (malabsorpsiyon dışlanmalı)
MPTP 'ye maruziyet
Destekleyici Kriterler
<i>Parkinson hastalığı tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir;</i>
Tek taraflı başlangıç
İstirahat tremorunun varlığı
Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrisinin korunması, Levodopaya iyi yanıt (%70-100)
Levodopaya bağlı şiddetli diskinezi
Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi
Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

Tablo 6: Hareket Bozukluğu Derneği'nin İdiyopatik Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri (193)

Parkinsonizm varlığında;

Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için:

Kesin dışlama kriterlerinin olmaması,
En az iki destekleyici kriterin olması,
Kırmızı bayrakların olmaması,

Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için:

Kesin dışlama kriterlerinin olmaması,
Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması,
Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu,
Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici bulgu olmalı,
İkiden fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun görülmez

Destekleyici Kriterler;

Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması
Tedaviye başlangıç döneminde hastanın fonksiyonel olarak normale ya da normale yakın düzeye dönmesi
Eğer başlangıç tedavisine cevap hakkında yeterli bilgi yoksa, dramatik cevap aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:
Doz artışları ile belirgin düzelme ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme,
Hafif değişiklikler değerlendirilmez,
Bu değişiklikler; objektif (tedavi ile MDS- UPDRS III'te >%30 değişim) ya da subjektif (güvenilir hasta ya da hasta yakınından belirgin değişiklik olduğuna dair dökümanite bilgi olması) olarak belirtilmeli
Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin açık/kapalı dönem dalgalanmaları olması
Levodopa ilişkili diskinezinin olması
Klinik muayenede ekstremitelerde istirahat tremoru olması (geçmişte ya da o anki muayenede)
Koku duyusunun kaybı ya da MIBG (123 meta-iodobenzyl guanidine) sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi

Kesin Dışlama Kriterleri: Herhangi birinin varlığı Parkinson hastalığı tanısını dışlamaktadır:

Serebellar yürüyüş, ekstremitte ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (devamlı bakışla tetiklenen nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga jerkleri gibi) gibi net serebellar bulguların olması
Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizisi veya seçici olarak aşağı bakış vertikal sakkadlarda yavaşlama
Hastalığın ilk beş senesi içinde konsensüs tanı kriterlerini (Rascovsky K, 2011) dolduran olası davranışsal varyant, frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması
Alt ekstremitelere sınırlı Parkinsoniyen bulguların 3 yıldan uzun sürmesi
İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması
İlimli hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması
Belirgin kortikal duyu kusuru (grafestezi, sağlam primer duyu modalitelerinde stereognozi olması), belirgin ekstremitelerde ideomotor apraksi veya progresif afazi olması
Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi
Dökümanite edilmiş, hastanın bulguları ile uyumlu, parkinsonizm yapan başka alternatif durum olması veya uzman doktor tarafından yapılan muayenede Parkinson hastalığından daha başka bir hastalık olduğunu düşünme

2.2.7. Hastalığın klinik takibinde kullanılan ölçekler

2.2.7.1. Modifiye Hoehn & Yahr evrelemesi

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın belirtilerinin değerlendirilerek ölçek haline getirildiği bir evreleme sistemidir (4). Daha sonra çeşitli yenilemeler yapılmıştır ve günümüzde modifiye hali kullanılmaktadır (194) (Ek 2). Bu evreleme hastaların klinik özelliklerini ve defisitlerini değerlendirerek evre ve şiddet hakkında genel bir bilgi sağlamaktadır (Tablo 7). Özellikle 3. evreden sonra hastaların hayat kalitesinde etkilenebilir hale gelmektedir. Hastanın bakımı için bağımlılığı ve engellilik artışı evre arttıkça belirginleşmektedir (74). Dünya genelinde İPH evrelemesinde yaygınca kullanılmakta olan bu ölçeğin, belirtileri tanımlamada yetersizlik, evrelemenin geniş aralıklı olması, bir kategoriden diğerine geçişin lineer olmaması gibi eksikleri bulunmaktadır (194). Bu evrelemenin İPH dışında özellikle atipik parkinsonizmlerde kullanılması önerilmemektedir (195).

Tablo 7: Modifiye Hoehn & Yahr Evrelemesi (195)

Evre 1	Tek taraflı tutulum, semptomlar hafif
Evre 1,5	Tek taraflı bulgular ve aksiyel tutulum
Evre 2	İki taraflı tutulum (denge bozukluğu olmaksızın) Minimal özürllülük bulunabilir
Evre 2,5	Çekme testinde düzelme ile ılımlı iki taraflı tutulum
Evre 3	Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur
Evre 4	Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar Ciddi semptomlar ve belirgin özürllülük
Evre 5	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumda

2.2.7.2. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS veya BPHDÖ)

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, ilk olarak 1987'de Fahn, Elton ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Zaman içerisinde İPH'de yaygın kullanılan klinik ölçek haline gelmiştir. Non-motor sorunlar, günlük yaşam aktiviteleri, motor muayene ve klinik dalgalanmalar ile tedavinin komplikasyonlarını değerlendiren ve her maddenin semptom şiddetine göre 4 puan üzerinden derecelendirildiği bir hastalık şiddeti ölçeğidir. Hareket Bozuklukları Derneği tarafından UPDRS'in revize edilmiş bir formu geliştirilmiştir. Revize formunda; birinci bölüm 13, ikinci bölüm 13, üçüncü bölüm 18 ve dördüncü bölüm 6 maddeden oluşmaktadır (194,196) (Ek 3). Değerlendirme açısından yüksek UPDRS puanları şiddetli hastalık durumunu ifade etmektedir (196).

2.3. Parkinson Hastalığı ve Bilişsel Durum

İdiyopatik Parkinson hastalığı, motor semptomların dikkat çektiği bir bozukluk olmasına rağmen, bilişsel etkilenme ve demans gelişimi yaygın gözlenen non-motor semptomlar arasındadır. Bilişsel durum, normal bilişten, HBB'ye ve demansa uzanabilen geniş bir spekturumda yer alabilir (197). Hafif bilişsel bozukluk, hastanın kendi yaşına göre normal değerlerde bilişsel test puanlarını elde edemediği demans öncesindeki evre olarak tanımlanabilir (198). Yani hastalığın henüz demans gelişmemiş dönemlerinde dahi yürütücü işlevler, dikkat, görsel-uzamsal alan ve bellek ile ilgili bozukluklar gözlenebilir (197). Hastaların ilk tanı anında %36 oranında nöropsikiyatrik testlerle saptanabilen bilişsel bozulmalarının olduğu belirtilmektedir (133). Başka bir çalışmada hastalığın erken evrelerinde saptanan bilişsel bozulma oranı % 24 olarak bildirilmiştir (199). Hastalığın erken döneminde saptanan HBB, populasyon temelli çalışmalarda %23,5 ile % 55 arasındaki oranlarda gösterilmiştir (200). Daha güncel bir çalışmada, HBB saptanan hastaların oranı yaklaşık %33, insidansı ise 184/1000 olarak belirtilmiştir (201). Hafif bilişsel yıkım bulunan hastaların bir kısmında, hastalığın ileri evrelerinde demansa progresyon izlenmektedir (200–203). Yapılan çalışmalarda, İPH'de hastaların %20-83'ünde demans geliştiği

gösterilmiştir (204). Tanı anında demans saptanan hastaların insidansı 53,3-64,7/1000 ve 53,3/1000 olarak bildirilmiştir (201). Ancak HBB bulunan hastalarda demans gelişiminin daha yüksek oranlarda olduğu bilinmektedir. Bazalde HBB bulunan İPH hastalarında 5 kat daha fazla oranda demans geliştiği bildirilmiş, HBB hastalarının %12'sinde demans geliştiği gösterilmiştir (201). Hafif bilişsel bozukluk saptanan hastalarda, normal popülasyona göre ise 6 kat daha yüksek oranda demans gözlemlendiği bildirilmiştir (7). Bunun yanında, HBB olan İPH hastalarının %10'unda zamanla bilişsel işlevlerde düzelme belirtilmektedir (205). İPH'de demansın sıklığının yanında, demans gelişimi ile özürlülük artışı olması ve mortalite riski, konunun önemini arttırmaktadır (206).

Bilişsel bozulmanın altında yatan mekanizmalar hakkında bilgi, çok sayıda klinikopatolojik çalışmalar, elektrofizyolojik, görüntüleme ve genetik çalışmalara dayanmaktadır (197). Motor bulguların aksine demans gibi non-motor bulguların gelişim mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, bilişsel yıkımın frontal-striatal siklusta dopaminerjik etkilenmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bulgular, çoğunlukla frontal loba ve dopaminerjik kayıba dayandırılmaktadır. Bununla birlikte, non-dopaminerjik yollarda oluşan dejenerasyon ile çeşitli asetilkolinerjik ve monoaminerjik kayıp ile jeneralize bir etkilenmeyi savunan çalışmalar da mevcuttur (199,200,203,207). Özellikle genç hastalarda motor bulgular belirgin iken, bilişsel bozukluğun olmaması, motor bulgular açısından levodopadan faydalanılmasına rağmen bilişsel durumda levodopanın fayda sağlamaması, hatta bilişsel ve davranışsal parametrelerde bozulmaya sebep olabileceğinin gösterilmesi, alta yatan neden olarak ilk yaklaşımın yetersiz olduğunu düşündürmektedir (207). Bilişsel yıkımda etkili olan olası mekanizmalar Tablo 8'de özetlenmiştir (197).

Tablo 8: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda Bilişsel Yıkım Mekanizmaları (197)

Protein yanlış katlanmaları (α-sinüklein, amiloid ve tau)
Nörotransmitterler aktivitesi
Sinaptik disfonksiyon ve kayıp
Nöroinflamasyon
Mitokondrial disfonksiyon ve retrograde işaretleme
Mikroglial ve astroglial değişiklikler
Genetik
Epigenetik
Adenozin reseptör aktivasyonu
Serebral bağlantılarda bozukluklar

İdiyopatik Parkinson hastalığında, dopaminerjik nigral nöronların hasarı, diğer sinapslarda da bozulmaya yol açarak, özellikle limbik ve kortikal alanların etkilenmesi ile bilişsel bozulmaya katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, bu sinaptik regülasyonda görevli PINK1, LRRK2, DJ-1 ilişkili proteinler, yine sinaptik protein olan nörogranin ve sinaptozom ilişkili protein 25 (SNAP25)'in de İPH'de biliş ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (197). Sonuçta alfa-sinüklein, tau ve amiloid proteinleri ile orta beyindeki LC patolojisine ek olarak, İPH'de kortikal alanlarda da saptanabilmektedir. Nörotransmitter ve sinaptik etkileşimler, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi pek çok mekanizma ile subkortikal, limbik sistem ve kortikal alanların etkilenmesi sonucu demans geliştiği düşünülmektedir (197, 207).

Bilişsel bozulma açısından yapılan çalışmalarda, demografik, klinik ve genetik özellikler üzerinde durulmuştur. İleri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden depresyon-varsanı gibi ek psikiyatrik bozukluklar, postural instabilite varlığı, tremorun olmaması, motor bozukluklarda artış, eşlik eden gastrointestinal veya ürolojik problemlerin olması ve bazal nöropsikiyatrik test puanlarının düşük olması bilişsel bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (204,208–210). Özellikle ileri yaş, ciddi parkinsonizm bulgularının bulunması, rijidite, postural instabilite ve yürüme bozukluğunun olması ve başlangıçta HBB saptanması ile demans risk artışının saptandığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Hastalık başlangıç yaşı, erkek cinsiyet, eğitim düzeyi, depresyon-halüsinasyon gibi psikiyatrik bulguların varlığı, medikasyon ve demans ilişkisinin net olarak gösterilmediği çalışmalar da bulunmaktadır (209,211,212). 2012'de yapılan başka bir çalışmada, motor fenotip olarak bradikinezinin baskın olduğu formdaki İPH hastalarının tremor baskın olanlara kıyaslandığında daha hızlı bilişsel yıkım geliştirdiği gösterilmiştir (213). Wojtala ve ark. 'nın motor fenotip ve biliş ilişkisini

vurguladıkları çalışma ile; tremor baskın olanlarda akıcılık ve dikkat testlerinde gerileme belirtilmiş olup, yürütücü işlevler, dikkat ve belleğin en çok akinetik-rigid formda bozulduğu belirtilmiştir (204).

İdiyopatik Parkinson hastalığında bilişsel durum, nöropsikolojik testler ile değerlendirilmektedir. Bu testlerin uygulandığı esnada, hastanın duygudurum bozukluğu, apati, psikoz, motor dalgalanma gibi bulguların eşlik etmesi ve bilişi etkileyen bir ilaç kullanıyor olmasının sonuçları etkileyebileceği, bu yüzden testleri uygulayan kişinin bu konuda dikkatli olması gerekmektedir (205). Hastada demans gelişimi açısından prediktif olan HBB aşamasının farkındalığının önemi bilinmektedir. Bu nedenle 2012 yılında HBD, yaptığı yayın ile İPH'deki HBB için tanı ölçütlerini oluşturmuş ve erken farkındalığa dikkat çekmiştir (214). Buna göre İPH'de HBB, klinik bilişsel ve fonksiyonel kriterleri içeren bir sendrom şeklinde ifade edilmiştir ve hangi bilişsel alan için hangi testler yapılabileceği önerilmiştir (Tablo 9). Değerlendirme şekli, tanı kesinliği ve klinikle ilişkili iki seviye şeklinde HBB kriterleri ayrılmıştır. Seviye I; daha pratik testlerin uygulandığı ama kesinlik oranının daha düşük olduğu bir değerlendirme olup, onaylanmış global bir ölçeğe göre bilişsel alanların en az ikisinde bozulma saptanmasını önermektedir. Seviye II'de ise; alt tipleri belirlemek mümkün hale gelir ve bilişsel alanların her biri için en az iki test ile değerlendirme yapılır, iki testte bozulma saptanması anlamlıdır. Bu iki test aynı bilişsel alana veya farklı alanlara ait olabilir. Bir bilişsel alanda iki testin bozulması, tek-alanlı HBB olarak adlandırılırken, iki veya daha fazla alanda en az birer test bozulmuşsa, çoklu alan HBB olarak adlandırılmaktadır. Bu kriterlere göre tanı koyma basamakları Tablo 10'da verilmiştir (205,214).

Tablo 9: İdiyopatik Parkinson Hastalığında Hafif Bilişsel Bozukluk Tanısı için Hareket Bozuklukları Derneği Tarafından Önerilen Testler (214)

Değerlendirilen Alan	Önerilen Nöropsikolojik Testler
Dikkat ve Çalışma Belleği	WAIS-IV (ya da daha erken versiyonu) Harf Sayı Sıralama WAIS-IV Kodlama (ya da daha erken versiyonu) veya diğer alternatif görevler, yazılı ya da sözlü olarak İz Sürme Testi İleri-Geri Sayı Menzili Stroop renk-kelime testi
Yürütücü İşlevler	Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)/Düzenlenmiş WCST (Nelson'nin düzenlemesi) Londra Kulesi Testi–Drexel versiyonu/Stockings of Cambridge (CANTAB) Sözel Akıcılık Testi, kelime akıcılığı, kategori akıcılığı (hayvan, süpermarket ya da benzeri) ya da alternatif akıcılık görevleri (eğer standardize edilmiş versiyonu kullanılırsa) <i>*10 puanlık Saat Çizme Testi ile güçlü ilişki sebebiyle birden fazla sözel akıcılık testinde görülen anormallik iki anormal testin varlığını gerektiren MCI kriterini karşılamakta kullanılmamalıdır</i>
Lisan	WAIS-IV (ya da daha erken versiyonu) Benzerlik Adlandırma Testi Boston Adlandırma Testi (PH için geçerli olan kısa formu) Kademeli Adlandırma Testi (GNT)
Bellek	Gecikmeli hatırlama ve tanınmanın olduğu kelime listesi öğrenme testi; Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi California Sözel Öğrenme Testi Hopkins Sözel Öğrenme Testi Seçici Hatırlamalar Testi Wechsler Bellek Ölçeği-IV Mantıksal Bellek Alt Testi (ya da daha erken versiyonu) Rivermead Davranışsal Bellek Testi Paragraf geri çağırma alt testi Kısa Görsel-Uzamsal Bellek Testi–R (BVMT-R)
Görsel-Uzamsal Alan	Benton Çizgi Yönü Testi Hooper Görsel Algı Testi Saat Kopyalama

Tablo 10: Hareket Bozuklukları Derneği İdiyopatik Parkinson Hastalığı-Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri (214)

Dâhil olma kriterleri: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Kriterlerine göre İPH teşhisi Hasta veya yakını tarafından bildirilen veya klinisyen tarafından gözlemlenen bilişsel beceride kademeli düşüş Resmi nöropsikolojik testler veya global bilişsel yetenekler ölçeğinde bozulma Karmaşık fonksiyonel görevlerde küçük zorluklar olsa da, işlevsel bağımsızlığa etkinin belirgin olmaması
Dışlama kriterleri: Hareket Bozuklukları Derneği'nin kriterlerine göre İPH demansı tanısı Bilişsel bozukluk için başka bir açıklama (örn. deliryum, inme, majör depresyon, metabolik anormallikler, ilaç yan etkileri veya kafa travması) Klinisyenin görüşüne göre bilişsel testleri etkileyecek düzeyde İPH ile ilişkili diğer komorbid durumlar (örn. motor bozukluk veya şiddetli anksiyete, depresyon, aşırı gündüz uyku hali veya psikoz)

Demans gelişimi; verbal ve görsel bellek, yürütücü işlevler ve görsel-uzamsal alandaki bozukluk ile davranış değişikliklerinin ön planda olduğu bir durumu yansıtmaktadır. Hafif bilişsel bozukluk ve demansı ayıran en önemli parametre, bilişsel bozulmanın hastanın günlük işlevlerine etkisidir. Nöropsikolojik test sonuçlarına göre HBB ve İPHD’de benzer alanlarda bozulmalar olsa dahi, demansı olan olgularda klinik bulgular daha ciddidir. Bilişsel bozukluğu klinik özellikleri açısından değerlendirdiğimizde; demansı olanlarda, HBB olanlara göre daha belirgin olmak üzere yürütücü işlevler, bellek, dikkat, görsel-uzamsal işlevlerin bozulduğu bilinmektedir (200,215,216).

İdiyopatik Parkinson hastalığında görülen demans ve diğer demans tipleri klinik olarak karışabilmektedir. Örneğin AH ile birçok yönden ilişkilendirildiği veya farklılıkların vurgulandığı çalışmalar bulunmaktadır. Demans olsun veya olmasın, İPH hastalarında yürütücü işlev bozuklukları saptanabilmektedir ve AH’ye göre İPH’de daha belirgindir (215). Bellek sorunları ise AH’de daha ön plandadır. Ancak İPH demansında da özellikle yeni bilgileri öğrenme ve çağırma sorunları olabilmektedir ancak ipucu ile hatırlamada daha az bozulma gösterirler. Epizodik ve semantik bellek AH’de etkileniyorken, İPH’de semantik bellekteki bozukluklar daha az belirgindir. Görsel-uzamsal alandaki etkilenim İPH ‘de AH’ye göre daha belirgindir. Diğer bir karışabilen tablo LCD’dir. Dikkat ve uyanıklık her ikisinde de dalgalı seyredebilir. LCD’de deliryum ve varsanılar ön planda olması, levodopaya tutarsız yanıt, demansın başlangıçtan beri olması, İPH’de demansın genellikle motor semptomlardan daha sonra gelişmesi gibi ayırıcı özellikler mevcuttur (136,216–220).

İdiyopatik Parkinson hastalığında demans tanısı için, bilişsel alanlardan; dikkat, bellek, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal alan ve lisanı değerlendirilmesi gerekmektedir (194). Ayrıca, kullanılacak testlerin kortikal ve subkortikal alanların ikisini de değerlendirecek özellikte olması önerilmektedir (200). İdiyopatik Parkinson hastalığı demansı için özel geliştirilmiş Mini Mental Parkinson, SCOPA Cog, Parkinson hastalığı bilişsel değerlendirme ölçeği gibi testler bulunmaktadır (194). Reyes ve ark.’nın çalışmasında, İPH hastalarında demans tanısı için en iyi global değerlendirme ölçeği olarak Mattis Demans Skalası önerilmiştir (221). İPH’deki bilişsel yıkım için özel parametreleri değerlendiren başka testler de mevcuttur. Tarama amaçlı en sık Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) , Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-revise hali (Addenbrooke’s Cognitive Examination-ACE, ACE-R), kısmen daha duyarlı ve kapsamlı olan Parkinson Nöropsikometrik Demans

Değerlendirmesi (PANDA-Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) testleri kullanılmaktadır (222–226). Reyes ve ark.'nın çalışmasında, ACE-R'nin erken demansta duyarlı olduğu ve AH, frontotemporal demans (FTD), PSP, MSA gibi demans gruplarının ayırımında faydalı olduğu belirtilmiştir (221). Parkinson hastalığında HBB tanısında da; ACE-R, Parkinson Hastalığı Bilişsel Değerlendirme Skalası, Cambrige Davranış Envanteri – R ve Parkinson Hastalığı Anketi gibi testler faydalı bulunmuştur (227).

Tarama testi için ise, ülkemizde en sık MMDM testi kullanılır ve standardizasyonu mevcuttur (228–230). Bu teste göre 24 puan altı, demans olabileceğini düşündürmektedir (7). Ancak görsel-uzamsal alan ve yürütücü işlevler için yetersiz olduğundan İPH'de kullanılması önerilmez, kullanılıyor ise ek olarak bu alanlarla ilgili testlerin de eklenmesi veya MMDM puanı 26'nın altında saptanan hastaların demans açısından farklı bir test ile ayrıntılı değerlendirilmesi önerilmektedir (194).

Hareket Bozuklukları Derneği, İPHD tanı algoritması için önerilerde bulunmuştur. HBB tanısına benzer bir sınıflama ile seviye I ve seviye II test sistemi oluşturulmuştur. Seviye I uygulaması daha kolay ve taramada önerilen yaklaşım iken, seviye II testleri demans tanısı konulmuş hastalarda hastalık şiddeti, klinik takip, bilimsel araştırmalar gibi alanlarda testleri uygulamayı önermekte ve kalitatif değerlendirmeye sahip testlerden oluşmaktadır. Global değerlendirme dışında; yürütücü işlevler, bellek, enstrümental fonksiyonlar, nöropsikiyatrik fonksiyonlar olmak üzere dört alanı değerlendirmektedir (224). Ayrıca yine bu çalışmada olası İPHD tanısından da bahsedilerek, bilişsel bozukluğu oluşturabilecek ek nedenlerin göz önünde tutulması gereken durumlar da vurgulanmıştır. Oluşturulan kontrol listesindeki 8 sorunun hepsine evet yanıtı aranması önerilmiştir (224). Seviye I ve II tanı algoritmaları Tablo 11 ve 12'de ayrıntılı olarak verilmiştir (224).

Demans tanısı, klinik bulgular ve bilişsel muayenede dört temel bilişsel alandan en az ikisinde (dikkat, bellek, yürütme ve görsel-uzamsal işlevler) bozulma ile konulabilir. Bilişsel bozulma, günlük yaşamı sürdürmede bozukluğa yol açacak kadar şiddetli olmalıdır. Yine aynı çalışmada olası ve mümkün İPHD için klinik tanı kriterleri önerilmektedir (209). Sonuçta İPHD için tanıya yönelik altın bir standart mevcut değildir. Önerilen tüm kriterlerin klinik önemlerinin, duyarlılıklarının ve özgüllüklerinin değerlendirmesi araştırmaya açıktır (209).

Tablo 11: Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Demansı için Seviye I Tanı Algoritması

Queen Square Beyin Bankası kriterlerine göre İPH tanısı
Demanstan önce İPH'nin gelişmesi
26 puanın altında MMDM skoru
Günlük yaşamı etkileyecek düzeyde bilişsel bozukluk
Aşağıdaki testlerden ikisinde bozukluk saptanması Ayları geriye sayma Yediden geriye sayma Sözel akıcılık Saat çizme MMDM beşgen çizme Kelime hatırlama
Aşağıdaki davranışsal semptomlardan birinin varlığında; Apati, depresyon, delüzyon, artmış gündüz uyukluluğu; olası İPH demansı tanısını destekleyebilir Majör depresyon, deliryum veya kendi başına belirgin bilişsel bozukluklara neden olabilecek herhangi bir anormallik olması tanıyı belirsizleştirir

Tablo 12: Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Demansı için Seviye II Tanı Algoritması

Global etkilenme	Mattis Demans Skalası
Yürütücü fonksiyonlar	
Çalışma belleği	Sayı Dizisi Testi Uzamsal Dizi Testi (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery/CANTAB) Rakam Sıralama Testi
Kavramsallaştırma	Benzerlikler Testi (Wechsler Adult Intelligence Scale / WAIS-III) Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test / WCST)
Aktivasyonu ayarlama	Verbal Akıcılık
Değiştirme kontrolü	İz Sürme Testi
Bakım ayarlama	Stroop Testi Odd man out test
Davranışsal kontrol	Kavrama Davranış Testi
Bellek	Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory and Verbal Learning Test / RAVLT) Serbest ve Çağrışimli Geri Çağırma Test
Enstrümantal fonksiyonlar	
Lisan	Boston Adlandırma Testi
Görsel-yapısal	Saat Kopyalama Testi
Görsel-uzamsal	Benton Çizgi Oryantasyon Testi Küp analizi-Görsel Nesne ve Uzaysal Algı Bataryası'ndan (Visual Object and Space Perception Battery / VOSP)
Görsel-derinlik	Benton yüz tanıma testi Bölünmüş harfler testi-Görsel Nesne ve Uzaysal Algı Bataryası'ndan (Visual Object and Space Perception Battery / VOSP)
Nöropsikiyatrik fonksiyonlar	
Apati	Apati Skalası
Depresyon	Montgomery-Asberg Depresyon Skalası (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale / MADRS) Hamilton Depresyon Ölçeği Beck Depresyon Envanteri Geriatrik Depresyon Skalası-15 (GDS-15)
Görsel halüsinasyon	Parkinson Psiko Anketi (Parkinson Psychosis Questionnaire / PPQ)
Psikoz	Nöropsikiyatrik Envanter (The Neuropsychiatric Inventory / NPI)

2.3.1. İdiyopatik Parkinson hastalığında etkilenen bilişsel alanlar

2.3.1.1. Görsel-uzamsal işlevler

Görsel-uzamsal işlevler; objelerin uzaydaki pozisyonlarını ve mekânsal konumlarını, geometrik şekilleri, açıları, şeklin bütünü algılama ve yüz tanıma gibi işlevleri içermektedir. Görsel-uzamsal işlevlerin, frontal lob ile de bağlantılı olarak bilgi işleme, planlama, organizasyon işlevleri ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Parkinson hastalığı demansını, diğer demanslardan ayırmada önemli olan ve erken dönemlerden itibaren ön planda olan görsel-uzamsal işlev bozukluğu, özellikle yürütücü işlevlerin etkisi ile oluşmaktadır. Görsel-uzamsal ve görsel-yapısal işlevlerin değerlendirilmesi yapılırken, hastaların motor semptomlara bağlı başarısız olabilmeye ihtimali ise mutlaka dikkat edilmesi gereken bir konudur (231–233).

Daha önce yapılmış çalışmalarda, İPH hastalarında, görsel-uzamsal işlevler, görsel-motor görevler, görsel-yapısal görevleri içeren WAIS, açı eşleştirme, stimulus eşleştirme, şekil döndürme ve şekil çizme, çizgilerle üç boyutlu bir nesneyi oluşturma, rota bulma, eksik şekli tamamlama gibi testlerde anlamlı bozukluk saptanmıştır (234–237). Alzheimer hastalığı ile İPHD hastalarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da görsel-yapısal işlevlerin İPH’de daha belirgin bozulduğu belirtilmektedir (238). Sonuç olarak, görsel-algısal işlevlerin her alanında etkilenim olabilmesi açısından İPHD, AH’ye göre farklı özellikler içerirken, LCD ile bazı benzerlikler gösterebilmektedir (239).

2.3.1.2. Yürütücü işlevler

Yürütücü işlevler; yeni bir problemin çözülme sürecini içeren planlama, çalışma belleği, uygunsuz uyarıların inhibisyonu ve self-kontrol, bilişsel esneklik gibi basamaklardan oluşmuş süreçleri içeren bilişsel alanı temsil etmektedir. Anatomik ve fizyolojik olarak dorsolateral orbitomedial prefrontal kortikal-subkortikal yapılar ve bu yapıların bağlantıları ile ilişkilidir. Bu anatomik yapı ve döngüler, hastalarda ortaya çıkabilen nöropsikiyatrik bulguları kısmen açıklayabilmektedir. Dorsolateral prefrontal devre; amacın seçimi, planlama ve çalışma belleği ile ilgili iken,

orbitomedial devre interferansların inhibitör kontrolünden sorumludur. İdiyopatik Parkinson hastalığında erken dönemden itibaren bozukluk saptanabilen ve pek çok semptomda temeli oluşturan nokta, yürütücü işlevlerde bozulmadır. İdiyopatik Parkinson hastalığı demansında bu alandaki bozulma AH'ye göre daha belirgin olabilmektedir (215,240,241). Ayrıca İPH hastalarında özellikle yürütücü işlevlerde bozulma ile apatinin güçlü ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur ve frontal lob sendromu ile ilişkilendirilmektedir (241,242). Yine İPH hastalarında yürütücü işlev bozukluğu ve depresyon arasında da ilişki olduğu bilinmektedir (243).

2.3.1.3. Dikkat

İdiyopatik Parkinson hastalığında zaman zaman dikkatte ve dikkati sürdürmede bozulmalar görülebilmektedir. Özellikle bileşik işlemleri gerektiren görevlerde, motor işlemler ve çalışma belleği vijilansında defisitler olabilmektedir (209). Dikkat dalgalı seyredebilir ve uyku uyanıklık döngüsünde bozulmalar görülebilmektedir. Uyku uyanıklık bozukluklarından retikuler formasyon gibi beyin sapı yapılarının etkilenmesi sorumlu tutulmaktadır (209, 232). İdiyopatik Parkinson hastalığı demansında bildirilen dalgalanmalar %29 civarındadır ve görece LCD ve İPH'de AH'den daha belirgindir. Bunlara ek olarak, reaksiyon zamanında bozulma-uzama gibi bulgular İPHD ve LCD'de, normal kontrollere ve AH'ye göre belirgin artmıştır (209, 244).

2.3.1.4. Bellek

Bellek problemleri, İPHD hastalarında %67 oranında bildirilmiş olup, LCD ve AH ile kıyaslandığında daha az olduğu söylenebilir (245). Hafif bilişsel bozukluk vakalarında ise bellek skalaları karşılaştırıldığında, İPH ve LCD hastaları benzer özellikte iken, AH'nin daha farklı özellikler göstermektedir (209).

Kısa dönem hatırlamada, İPH hastalarında bozulma saptanabilirken, uzun dönem hatırlama, AH'ye göre daha iyi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca İPH'de çalışma belleği, verbal bellek, görsel-uzamsal bellek ve metodlu öğrenme de bozulabilir. İdiyopatik Parkinson hastalığında AH'ye göre bellek bozuklukları daha az

göze çarpmaktadır. Demans gelişen İPH hastalarında, bellek bozukluğunun sebebi depolama değil, daha çok planlama, işleme ve geri çağırma süreçleriyle ve yürütücü işlevlerle bağıntılıdır (209,246–250).

2.3.1.5. Lisan

Lisan bozuklukları, İPH hastalarında sıklıkla gözden kaçabilmektedir. İdiyopatik Parkinson hastalığı demansında AH'ye göre verbal akıcılık ve isimlendirmede bozulmanın ön planda olduğunu belirtilen çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, AH, LCD ve İPHD arasında verbal anlama, tekrarlama ve isimlendirme gibi fonksiyonlar açısından ufak farklılıklar dışında benzer bulguların olduğunu ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (245). Başka bir çalışmada, AH'ye kıyasla İPH hastalarında, ifade uzunluğunda ve konuşma melodisinde bozulma, dizartri-disgrafi daha fazla oranlarda bildirilmektedir (251). İdiyopatik Parkinson hastalığındaki lisan bozukluğu, ön planda verbal akıcılıkta bozulma şeklindedir ve daha çok yürütücü fonksiyonlarla ilişkilendirilmektedir (209,246,247).

2.3.1.6. Konstruksiyon ve praksi

Kontruksiyon ve praksi, bilişsel işlev ile motor koordinasyonun birlikte etkili olduğu işlevlerdir. Özellikle yürütücü işlevlerin bu süreçte etkili olduğu bilinmektedir. Genellikle İPH'de konstrüksiyon-praksi, kolayca uygulanabilen çizim testi (saat çizme testi...) ve desen kopyalama testi ile değerlendirilebilmektedir ve İPHD'de bu testlerde bozulma belirgindir. Özellikle planlama bozukluğunun da etkisiyle İPHD ve LCD'de, AH'ye göre daha belirgin bozulma görülmektedir (209,252,253).

2.4. Parkinson Hastalığı ve Depresyon

Depresyon İPH hastalarında normal insanlara göre daha sık görülmektedir (211). Prevalans çalışmalarının metodolojik özelliklerine göre değişiklik göstermekle birlikte, depresyonun prevalansı %2,7 ile %90 arasında değişmektedir (121). Demansı olan İPH hastalarında, demansı olmayanlara göre depresyon varlığı daha sık

bildirilmektedir. Depresyon İPH hastalarında AH'ye göre daha sık, LCD hastalarında ise İPH'ye göre daha sık saptanmaktadır (127,238).

Genel klinik özellikleri düşünüldüğünde, bilişsel yıkım varlığında depresyonu ayırt edebilmek sıklıkla zordur. Genellikle klinik olarak içiçe geçmiş ve birbirini etkileyen iki parametredir. Her ne kadar depresyon varlığı, demans gelişimi için güçlü bir prediktor olmasa da, depresyonu olan İPH hastalarında bilişsel bozukluğun daha sık olduğu belirtilmektedir (254). Bu iki klinik tabloyu ayırt edebilmek, hekim açısından zaman zaman zorlayıcı olsa da, öykü ve klinik değerlendirme ile birlikte, bilişsel bozulmanın değerlendirildiği vizitlerde mutlaka duygudurum ve anksiyete sorgulanmalıdır. Ayrıca belirli ölçeklerle duygudurumun objektif olarak değerlendirilmesi, hastaların bu açıdan takibe alınması önerilmektedir (254).

2.5. Parkinson Hastalığı ve Oftalmolojik Bulgular

İdiyopatik Parkinson hastalığında diğer sinir sistemi yapılarında saptanan LC'nin, görsel semptomları da içeren non-motor semptomlardan sorumlu olduğu ve prelinik dönemdeki bulgularla ilişkili olduğu düşünülmektedir (255,256). Görsel, oküler ve retinal patolojiler İPH'de daha önce bildirilmiş olup, bu alandaki takiplerin görece daha kolay ve noninvaziv olması, nörodejeneratif bir hastalık olan İPH için bir monitorizasyon imkânı sunmaktadır (6,190,257). Yapılan anket çalışmaları İPH hastalarında %78 oranında en az bir görsel semptom olduğunu göstermektedir (258,259). Altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da, multipl mekanizmaların bu süreçten sorumlu olduğu düşünülmektedir (190).

Retinanın SSS ile optik sinir sayesinde bağlantılı olduğu düşünüldüğünde, birçok nörodejeneratif süreçten (vasküler, inflamatuvar, mitokondrial bozukluklar, anormal protein birikimi) etkilenmesi beklenebilir. İPH'de, özellikle retinal dopamin düzeyinde azalma, lateral genikulat nukleus ve görsel korteks gibi bölgelerde dopaminerjik hücre kaybı, retinal nörodejenerasyon, alfa-sinüklein birikimleri görülebilir. Bununla birlikte, otonomik disfonksiyonun yanında subkortikal etkilenmenin de görsel anormalliklerle sonuçlandığı düşünülmektedir (6,260). İPH hastalarında, dopaminerjik amakrin hücreleri ve onların girdi sağladığı retinal ganglion hücrelerinde (GH) sayıca azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RPE'de

melanin yolağında levodopanın da görev aldığı bilinmektedir ve yine İPH’de RPE’de incelme olduğu gösterilmiştir (8,12,261). Bu patolojik sürecin sonucunda, İPH hastalarında görme keskinliği gibi temel görme yetilerinde, kontrast duyarlılığında, renkli görmede, perspektif ve mesafe ayarlamada zorluklar ile göz hareketlerinde bozulma, anormal pupil reaktivitesi, katarakt, görsel uyarılmış potansiyel’de p100 latansında uzama, elektroretinogramda amplitüd ve latans değişiklikleri, göz kırpma refleksinde bozukluk, göz kuruluğu, glokom ve görsel halüsinasyonlar görülebilmektedir (6,8,262,263). Ek olarak melanopsin içeren GH’nin, İPH’deki sirkadiyen ritm bozukluklarıyla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (262).

Renk ve kontrast ayırımının birlikte bozulması, İPH’de erken gözlenen bulgulardandır ve görme keskinliği normal iken gelişebilmektedir (239,240). Yapılan birçok çalışmada, foveal ve periferel bölgenin ikisinde de etkilenebilir olabileceği gösterilmiştir (6). Kontrast duyarlılığındaki bozulma, retinal dopamin kaybı ile ilişkilendirilmektedir. İPH hastalarındaki renkli görme bozukluğunda, yaş ile ilişkili bozukluklardan farklı olarak, bir kaç mekanizma aracılığıyla hem kromatik hem akromatik sensitivite değişiklikleri izlenmektedir (262,264). Renkli görmede ve kontrast duyarlılığında bozulma ile hastalık şiddeti, yaşam kalitesi ve bilişsel değişiklikler arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir (6). Ayrıca, optik nöropati İPH’de daha önce gösterilmiş olup, aksonal kayıp şekli mitokondrial nöropatilere benzemektedir. Optik sinirin temporal bölümü (yani papillomaküler demeti) daha sık etkilenebilir ve etkilenen vücut yarısının karşı tarafında daha belirgindir (16,263,265). Bu asimetric özellikten, İPH’de retinal patolojiyi göstermede önemli olan, foveal yeniden yapılanmada da bahsedilmektedir (266,267).

İdiyopatik Parkinson hastalarında anormal pupil reaktivitesi, ışık refleksi yanıt latansında artma, amplitüd ve hızda azalma gözlenebilmektedir. Altta yatan mekanizma net olarak anlaşılamasa da, parasempatik sistem ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anormal pupil reaktivitesi, İPH ‘de gözlenebilen erken bulgulardan sayılmaktadır (6). Lens ile İPH arasındaki ilişki araştırıldığında, artmış katarakt riski belirtilmektedir ve alfa-sinuklein ile birlikte alfa-kristallin gibi protein kümelenmesine sekonder olduğu düşünülmektedir (268–270). Parkinson hastalığında gözlenebilen lens patolojilerinde, mitokondrial disfonksiyon ve oksidatif stresin de etkisi olabileceği düşünülmektedir (6).

Diğer oftalmolojik hastalıklardan farklı olarak İPH’de OKT değerlendirilmesi için özel bir protokol yoktur. Ancak peripapiller RSLT kalınlığı ölçümü ve makuler volüm taraması yapılabilmektedir (6). Parkinson hastalarında RSLT’de anlamlı incelme ve foveal görmede bozulmanın olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6,8,20). Ancak, foveal görme için RSLT değerlendirilmesinden farklı olarak, makuler volüm/kalınlık ölçümünün daha değerli olabileceği düşünülmektedir (6,267,271–273). Parkinson hastalarında RSLT kalınlığında azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12,17,274). İdiyopatik Parkinson hastalığında, her iki parametrede de incelme saptanan çalışmaların yanı sıra (8), RSLT değişimi açısından İPH ve normal kontroller arasında anlamlı fark saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (15,275–277). Aaker ve arkadaşlarının çalışmasında İPH hastalarında RSLT incelmesi anlamlı saptanmamışken, makuler incelme saptanmıştır (15).

2.6. Optik Koherans Tomografi

Optik koherans tomografi, retinanın ve optik diskin yüksek çözünürlük ile kesitsel görüntülerinin elde edilmesini sağlayan, invaziv olmayan, hasta uyumunun iyi olduğu, hızlı, objektif ve tekrarlanabilir bir testtir. Optik koherans tomografi, optik sinir hastalıklarında yapısal aksonal hasarın tespiti için son zamanlarda oldukça sık kullanılan bir teknolojidir (8,14,278). İlk olarak Huang ve arkadaşları tarafından 1991 yılında geliştirilmiştir. 2002 yılında ise Time Domain-OKT (TD-OKT), 2004’ten beri yüksek rezolüsyonlu Spectral Domain-OKT (SD-OKT) kullanıma girmiştir ve yüksek rezolüsyonlu görüntü elde etmek mümkün olmuştur (279).

Optik koherans tomografi’de, infrared yaklaşık 800 nm’lik diod lazer ışığı ile dokuların yansıtıcılık derecesine göre farklı renklendirilen kesitler elde edilir. Kesitsel görüntülerde 8-10 mikron gibi bir aksiyel çözünürlüğün sayesinde üç boyutlu bilgi edinilmiş olur. Yöntemsel olarak ultrasona benzetmekle birlikte ışık yansıtıcılığına dayanan bir yöntemle görüntü elde edilmektedir. Kesitsel ya da B-mod seklindeki görüntülerin A-mod (lateral piksel tarama) taramalarla birleştirilmesinden oluşturulur. Elde edilen optik yansımalar iki boyutlu tomogramlara dönüştürülmektedir. Tomogramlardaki açık renkler yüksek yansıtıcı alanları, siyah ve mavi gibi renkler ise düşük yansıtıcı ve absorpsiyonu yüksek alanları ifade etmekte kullanılmaktadır. Optik

koherans tomografi makula ve optik disk yapılarının anatomik görüntülenmesini sağlamakla birlikte ek olarak, çeşitli yazılım programları sayesinde retina kalınlığı, RSLT kalınlığı, optik sinir başı parametreleri gibi nicekliksel veriler de sağlamaktadır. Optik yansıtıcılığa bağlı bir yöntem olduğu için katarakt, vitreus hemorajisi, korneal ödem gibi opasiteyi etkileyen hastalıklarda doğru ölçüm yapılamayabilir (14,280–284).

Optik koherans tomografi ile ölçülen parametreler arasında; Ganglion Hücre Kompleksi (GHK) analizi ve koroid kalınlık ölçümü yer almaktadır. Bu ölçümlerden GHK analizi ile retinadaki komplekste yer alan 3 tabaka hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu tabakalar; ganglion hücre aksonlarından oluşan, RSLT; ganglion hücre gövdesinden oluşan, GHT ve ganglion hücre dendritlerinden oluşan, iç pleksiform tabaka (İPT)'dır (285).

Retinal sinir lifi kalınlığı ölçümünde nazal, temporal, nazal superior-inferior, temporal superior- inferior olmak üzere altı kadranda (N, T, NS, NI, TS, TI) değerlendirme yapılabilir. Yapısal olarak bakıldığında RSLT; inferior ve superiorda daha kalın, nazalde ve temporalde daha incedir (286). RSLT aksonal hasarı göstermede önemlidir ve gri cevher ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Retinal sinir lifi kalınlığı ve beyin atrofisi arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (285,287). Yeni cihazlara ve çalışmalara göre GHT, İPT tabakaları da ayrı ayrı ölçülebilmektedir (285).

Optik koherans tomografi çalışmalarının çoğunluğu, retina ve makula hastalıklarına yönelik olsa da son yıllarda nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklarda kullanımı da dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda İPH, AH, MS, nöromiyelitis optika gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöronal kaybın önemli bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (12–17,274,285,288).

2.7. Retinal Sinir Lifi Kalınlığı ve Bilişsel Durum Arasındaki İlişki

Aksonal ve nöronal kayıba oldukça duyarlı olan RSLT ölçümü, nörodejeneratif hastalıklarda son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Özellikle AH gibi bilişsel yıkımla seyirli olan hastalıklarda, RSLT kalınlığı ile kognisyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Daha az sayıda çalışmada HBB'de de RSLT kalınlığı ve

progresyon açısından bağıntı bildirilmiştir (13,19,289–292). Başka bir çalışmada yine AH hastalarında RSLT ve GHT kalınlığında azalma gösterilmiştir (293). Retinal sinir lifi tabakası incelmesi ve MMDM skorlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; sağlıklılara göre AH ve HBB’de anlamlı incelme saptanmıştır (292). Popülasyon temelli yapılan bir çalışmada, GHT’de incelmenin, demans ile ilişkili olduğu vurgulanmış ve RSLT incelmesinin demans gelişimi açısından yüksek risk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada GHT inceliği ile demansın şiddetinin de korele olduğu vurgulanmıştır (294). Alzheimer hastalığında GHT ve İPT kalınlık ölçümünün, prelinik bir belirteç olarak kullanılabileceği de belirtilmektedir (295).

Yapılan çalışmalarda, İPH’de maküla ve RSLT kalınlığında anlamlı azalma olduğu, İPH şiddeti ve foveal kalınlıktaki değişiklikler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (12,15–17). Genel olarak, retinal kalınlıktaki azalmalar daha şiddetli İPH, daha fazla sayıda semptom ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (8). Bilişsel yıkım açısından OKT parametreleri kıyaslanan İPH hastalarıyla yapılmış bir çalışmada, bilişsel yıkım ve RSLT ile GHT incelmesi arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca, OKT’nin İPH hastalarında erken bilişsel bozulmanın saptanmasında bir biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır (22).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Polikliniği'nde, İPH tanısı ile düzenli takip edilen 40 hasta alındı. Oftalmolojik değerlendirme ardından, oftalmolojik açıdan uygun olmayan 6 hasta çalışma dışı bırakılarak, çalışmaya 34 hasta ile devam edildi. Hastalara çalışmanın özellikleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Kontrol grubu olarak; yaş, cinsiyet ve eğitim durumu eşleştirilmiş, Nöroloji veya Göz Hastalıkları Polikliniği'ne diğer sebeplerle başvurmuş, kronik nörolojik ve göz hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 21 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan ve kontrol grubundan imzalı onam alındı. Çalışmanın etik onayı, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

3.1.1. Hasta grubunun çalışmaya dâhil edilme kriterleri

- En az 5 yıldır İPH tanısının olması
- İPH evresinin erken-orta evrede olması (Hoehn & Yahr skalasına göre Evre 1-2-3-4 olan hastalar ancak aynı zamanda el fonksiyonları, testleri yapabilecek seviyede korunmuş olanlar)
- Mini Mental Durum Muayenesi Puanı > 20 olması
- Bilişsel durumu etkileyen ek nörolojik hastalığın ve RSLT'yi etkileyebilecek oftalmolojik bir hastalığın olmaması (DM, glokom....)
- 18 yaşından büyük olma

3.1.2. Kontrol grubunun çalışmaya dâhil edilme kriterleri

- Mini Mental Durum Muayenesi Puanı >20 olması
- Bilişsel durumu etkileyen ek nörolojik hastalığın ve RSLT'yi etkileyebilecek oftalmolojik bir hastalığın olmaması (DM, glokom....)

- 18 yaşından büyük olma

3.1.3. Hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

- Bilişsel durumu etkileyebilecek ek nörolojik hastalığa sahip olma (mental retardasyon, demans, psikoz, major depresyon vb.)
- Diyabetes mellitus, glokom, intraokuler basınç >21mmHg, konjenital renkli görme kusurları, konjenital optik sinir başı anomalileri, katarakt ve korneal skar gibi optik aksta opasite oluşturan tüm göz hastalıkları, görme keskinliğinin <0,6 olması, ileri seviyede kırma kusurunun bulunması
- Okuma-yazma bilmeme
- 18 yaşından küçük olma

3.1.4. Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

- Bilişsel durumu etkileyebilecek ek nörolojik hastalığa sahip olma (mental retardasyon, demans, psikoz, major depresyon vb.)
- Diyabetes mellitus, glokom, intraokuler basınç >21mmHg, konjenital renkli görme kusurları, konjenital optik sinir başı anomalileri, katarakt ve korneal skar gibi optik aksta opasite oluşturan tüm göz hastalıkları, görme keskinliğinin <0,6 olması, ileri seviyede kırma kusurunun bulunması
- Okuma-yazma bilmeme
- 18 yaşından küçük olma

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların yaş, cinsiyet, ekonomik düzey gibi demografik özellikleri, el dominansı, ek hastalık öyküsü, hasta grubunun hastalık süresi ve aldığı tedaviler kaydedildi. Hasta grubunun klinik değerlendirmesinde UPDRS ve HY evrelemesi kullanıldı. Hasta ve sağlıklı grubun nöropsikolojik değerlendirmesinde; MMDM, ACE-R ve Sayı Menzili Testi (ileri ve geri sayma) kullanıldı. Yaşam kalitesi değerlendirmesi, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi

Ölçeği (WHOQOL-8), depresyon durumu GDÖ-15, gündüz uyku durumu ise Epworth Uyku Skalası ile değerlendirildi.

Retinal sinir lif kalınlığı OKT (Spectralis; Heidelberg Engineering) cihazı ile değerlendirildi. Yapılacak işlemlerin ve testlerin hepsi invaziv olmayan ve katılımcıda herhangi bir fiziksel rahatsızlık oluşturmeyen test ve tetkiklerdir.

3.3. Klinik Değerlendirme

3.3.1. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS veya BPHDÖ)

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği ilk olarak 1987'de Fahn, Elton ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş, İPH'de yaygın kullanılan klinik ölçek haline gelmiştir. 5 bölüm ve 42 maddeden oluşan bu ölçekte değerlendirmede, her bir madde, semptom olmayan sıfır puan ve en şiddetli semptomu ifade eden 4 puan ile derecelendirilmektedir. Birinci bölümde, mental durum, davranış ve ruhsal durum; ikinci bölümde, günlük yaşam aktiviteleri; üçüncü bölümde, motor muayene ve diğer bölümlerde de klinik dalgalanmalar ile tedavinin komplikasyonları değerlendirilmektedir (296). Daha sonra HBD tarafından revize edilmiştir (Ek 3) (196). Revizyon ile temel başlıklar korunmuş, toplamda 50 maddeden oluşan UPDRS, son halini almıştır. Birinci bölüm, non-motor sorunlardan oluşmaktadır ve dopamin disregülasyon sendromu, motivasyon yerine anksiyete ve apati duygu durumu, uyku sorunları yerine gündüz – gece uyku problemleri ve ek olarak üriner sorunlar, konstipasyon, ayakta dururken iç geçme, yorgunluk maddeleri eklenmiştir. İkinci bölüm, motor sorunları yansıtmaktadır ve eski maddelere ek olarak, bıçak gibi küçük alet kullanma maddesi yerine hobi ve diğer ince motor etkinlikler eklenmiştir. Üçüncü bölümde motor muayene bilgileri yer almaktadır. Bu bölüm için ayak vurma testi tekrar tanımlanmış, postural ve kinetik tremor ayrı ayrı incelenmiştir. Dördüncü bölümde motor komplikasyonlar yer almaktadır; diskinezi, fluktuasyonlar ve kapalılık zamanı değerlendirilmiştir (196). Birinci bölüm 13, ikinci bölüm 13, üçüncü bölüm 18 ve dördüncü bölüm 6 maddeden oluşmaktadır ve her bir madde için 0 (hiç yok) ile 4 (en şiddetli) arasında puan (Tablo 13) verilerek değerlendirilmiştir (194,196).

Tablo 13: Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği Puanlaması

0 puan	Normal
1 puan	İşlevi etkilemeyecek sıklık ve şiddette/silik
2 puan	İşlevi az etkileyecek şiddette/hafif
3 puan	İşlevi ciddi derecede bozacak şiddet ve sıklıkta/orta şiddette
4 puan	İşlev yapamaz/şiddetli

Bu güncelleme ile nörolojik değerlendirmede, UPDRS içinde hasta ve hasta yakınına yöneltilebilen anket soruları sayesinde de, hekimler için kullanım kolaylığı sağlanmıştır. Yüksek UPDRS puanları, hastalık şiddeti ile korelidir (196). UPDRS ölçeğinin türkçe geçerlilik çalışması, 2016 yılında Akbostancı ve ark. tarafından yapılmıştır ve 2018 yılında yayınlanmıştır (297).

3.3.2. Modifiye Hoehn & Yahr Skalası

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın belirtilerinin değerlendirilerek evrelendirilmesi sistemi 1967'de ilk kez Hoehn ve Yahr tarafından belirtilmiş ve ölçek haline getirilmiştir (4). Evrelemenin orjinal hali 5 basamaklı iken daha sonra çeşitli yenilemeler yapılmıştır ve modifiye hali kullanılmaktadır. Kullanımı basit olmasına rağmen, fonksiyonel defisit ve objektif bulgular hakkında hekime genel bir fikir sağlamaktadır (194). Bu evreleme sistemine göre, özellikle 3. evreden sonra hastaların hayat kalitesinde etkilenme belirgin hale gelmektedir. Hastanın bakımı için bağımlılığı ve özürlülük artışı evre arttıkça belirginleşmektedir (74).

Dünya genelinde İPH evrelemesinde yaygınca kullanılmakta olan bu ölçeğin kullanıcılar tarafından belirtilen tanımlamada yetersizlik, evrelemenin geniş aralıklı olması, bir kategoriden diğerine geçişin lineer olmaması gibi eksikleri bulunmaktadır (194). Bu evrelemenin İPH dışında, özellikle atipik parkinsonizmlerde kullanılması önerilmemektedir (195) (Ek 2).

3.4. Nöropsikolojik Değerlendirme

Çalışmada, hasta ve sağlıklı kontrollerin nöropsikolojik değerlendirmesi için MMDM, ACE-R ve Sayı Menzili Testi (ileri ve geri sayma) kullanılmıştır.

3.4.1. Mini-Mental Durum Muayenesi

Hasta ve kontrol grubunda, ilk bilişsel değerlendirme ve tarama amacıyla standardize MMDM testi kullanıldı (298,299). Mini-Mental Durum Muayenesi ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, kullanım kolaylığı ve kısa oluşu nedeniyle nöropsikiyatrik bilişsel değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (300). Birinci bölümde oryantasyon, 10 puan; ikinci bölümde kayıt belleği 3 puan; üçüncü bölümde dikkat ve hesaplama 5 puan; dördüncü bölümde hatırlama 3 puan ve beşinci bölümde lisan 9 puan olmak üzere beş ana başlık bulunmaktadır. Toplamda 30 puan üzerinden değerlendirilen MMDM (Ek 4); bilişsel durumu değerlendirmede, tarama testi olarak kullanılır. Ülkemizde de en sık kullanılan testlerdendir ve geçerlilik çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmaya göre, hafif demansın tanısında, eşik değer 23/24 olarak önerilmiştir (228). Ancak özellikle İPH’de görsel-uzamsal alan ve yürütücü işlevleri değerlendirmede eksik olduğundan, HBB veya erken dönem demansta değerlendirme için yetersiz görülmekte ve ek tetkikler önerilmektedir (194).

3.4.2. Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası – Revize

Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası (ACE), demans ve erken evre demans ayırıcı tanısında kullanılan, bilişsel fonksiyonları kapsayıcı ve kısa bir şekilde değerlendirmek için oluşturulmuş bir bataryadır. Yıllar içerisinde ACE, gözden geçirilmiş ve görsel-uzamsal alanda değişiklikler belirgin olmak üzere, revize versiyonu (Ek 5) (ACE-R) oluşturulmuştur. ACE-R; erken bilişsel bozukluğun saptanmasında da duyarlıdır. Değerlendirmede iki kesme noktasının kullanılması önerilmiştir. Bunlardan 88 puan için duyarlılık; 0,94, özgüllük; 0,89, 82 puanlık kesme noktası için duyarlılık; 0,84, özgüllük ise 1,0 olarak belirtilmiştir. Yüksek kesme noktasının duyarlılığı yüksek iken, düşük kesme noktasının özgüllüğü yüksektir. Yeni versiyonda ayrıca, testin beş alt alanı için de kesme puanları tanımlanmıştır. Ek olarak, HBB hastalarının demansa dönüşümü açısından takibinde 80 kesme noktası anlamlı olabileceği de belirtilmiştir (225).

Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize’nin; bellek, görsel-uzamsal alan ve yürütücü işlevler açısından MMDM testindeki eksikleri gideren

yönleri bulunmaktadır (301,302). Bu nedenle İPH demansının, atipik parkinsoniyen sendromlarda izlenebilen bilişsel bozulmadan ayrımında, ACE-R'nin faydalı olabileceği düşünülmektedir (303,304). Reyes ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ACE-R'nin erken demansta sensitif olduğu ve AH, FTD, PSP, MSA gibi demans gruplarının ayrımında faydalı olduğu belirtilmiştir (221). ACE orjinal versiyonun, Parkinson hastalarında kullanımı ile ilgili geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2009 yılında yapılmıştır ve 83 kesme değeri, İPH demansı tanısında anlamlı bulunmuştur (221). Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da yapılan ACE'nin, demans tanısı için anlamlı olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada, normal bilişsel durum ve HBB arasındaki farkları belirlemede ACE'nin, erkek cinsiyet ve eğitilmiş grupta daha anlamlı olduğuna da değinilmiştir (305). Bununla birlikte McColgan ve ark.'nın çalışmasında 89 kesme noktası için duyarlılık %69, özgüllük %84 olmak üzere İPH-HBB tanısında faydalı olduğu bildirilmektedir (227).

Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize, ortalama 12-20 dakikada uygulanabilen, her bilişsel alanı temsil eden 5 alt grubu içeren bir bataryadır. Dikkat ve oryantasyon (18 puan), bellek (26 puan), akıcılık (14 puan), lisan (26 puan) ve görsel-uzamsal işlevler (16 puan) olmak üzere maksimum puanı, tüm alan puanlarının toplamı ile oluşturulur ve 100'dür.

1. Dikkat ve oryantasyon (18 puan): Bu alan MMDM'den örnek alınarak edilen sorulardan oluşmaktadır. Zaman ve mekan oryantasyonu ile ilgili sorular, 3 kelimenin kaydedilmesi ve anlık hatırlama ile 100'den geriye yedişer yedişer sayma veya 'DÜNYA' kelimesinin harflerini sondan başa doğru sayabilme sorularını içermektedir.

2. Bellek (26 puan): Bu bölümde, üç kelimenin gecikmeli hatırlanması testi MMDM testindeki gibidir. Ek olarak, bellek değerlendirilmesi için hastaya kurgusal bir isim soyisim ve adres okunur, anlık hatırlaması kontrol edilir ve kayıt altına alınır. Testin sonunda, uzun dönemde hatırlaması istenir ve sonuçları yine kaydedilir. Eğer kişi hatırlayamazsa, testin tanıma bölümünde anımsatmak amacıyla, içlerinden birinin doğru olduğu üç seçenek okunur. Bellek bölümünde ayrıca retrograd belleği değerlendirmek üzere 4 genel bilgi sorusu yöneltilir (Bunlar; Başbakanın adı nedir? Türkiye'nin ilk kadın başbakanının adı nedir? Cumhurbaşkanı'nın adı nedir? Türkiye'de 1960'lı yıllarda idam edilen başbakanın adı nedir?).

3. Sözel akıcılık (14 puan): Test edilecek kişiye her bir kategoride 60 saniye içinde tamamlamak üzere iki görev tanımlanır. İlk bölümde K harfi ile başlayan, özel isim olmayan kelimeler, ikinci bölümde ise hayvan isimleri sorularak, harf akıcılığı ve kategorik akıcılık değerlendirilir. Belirtilen kurallara uymak kaydıyla hastanın saydığı kelimeler kaydedilir.
4. Lisan (26 puan): Bu alanda, MMDM'deki lisan kategorisine benzer bir değerlendirme ile lisanın anlama, yazma, tekrarlama, okuma parametresi değerlendirilmekte ve adlandırma bölümünde MMDM'de mevcut olan 2 nesneye ilave 10 resim eklenmiştir. Ayrıca bu resimlerle ilgili anlamayı değerlendirme bölümü de mevcuttur.
5. Görsel-uzamsal işlevler (16 puan): Bu bölümde, iki ayrı bölüm şeklinde değerlendirme yapılır. İlk bölümde, MMDM'deki gibi üst üste gelen iki beşgenin çizimi ve buna ek olarak MoCA'daki gibi küp ve saat çizimi görevleri mevcuttur. Beşgenler 1 puan, küp 2 puan, saat çizimi 5 puan üzerinden değerlendirilir. İkinci bölümde ise, algısal yetenekleri değerlendirmek üzere, 4 kutuda dağılmış halde, farklı sayılardaki noktaları göz ile takip ederek, sayma ve yazımı eksik bırakılmış dört adet büyük harfi görsel olarak tanıma görevlerini içermektedir. Algısal yetenekler bölümü de 8 puandan oluşmaktadır.

3.4.3. Sayı menzili testi (Digit span test)

Türkiye'de Wechsler Yetişkin Zeka Testi (WAIS) olarak bilinen test bataryası, 1981'de WAIS-R, 1992'de WAIS-III, 2008 yılında WAIS-IV olarak yeniden düzenlenmiştir. Sayı menzili testi, bu bataryadaki kısa süreli belleği ve dikkati değerlendirmede kullanılan bir alt testtir (306–308). İleriye ve geriye doğru sayı menzili testinde, uygulayıcı tarafından bir dizi sayı 1'er saniye aralıklarla uygulanan kişiye tek tek söylenir. Ardından, dinleyiciden bu diziyi aynı sırayla tekrar etmesi istenir. Hastaya yöneltilen dizi seviyesi, iki adımda bir rakam artmak üzere uzar ve zorlaşır. Toplamda ileriye doğru sayı menzili testinde 8 çift, geriye doğru sayı menzili testinde 7 çift dizi mevcuttur. Dinleyici ard arda iki dizide yanlış yaparsa, test kesilir ve bir önceki rakam menzili oluşturmuş olur. Geriye doğru sayı menzili; kişiden kendisine söylenen diziyi ters sıradan söylemesi istenir. Bu bölüm çalışma belleğini

de değerlendirmektedir. İleri sayı menzili puanı, geri sayı menzili puanı ve iki puanın toplamı şeklinde üç veri değerlendirilebilir.

3.5. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği – 8 (EUROHIS-QOL Tr, WHOQOL-8 Tr)

Hastalar açısından algılanan sağlık kavramının ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi, hastalığın klinik progresyonuna yorum yapabilmek ve hastayı bir bütün olarak değerlendirebilmek için önemlidir. Özellikle, kronik hastalıklara yaklaşımda, hastaların yaşam kalitesinin göz önünde bulundurulması, tedavi başarısında önemli bir unsurdur. Parkinson hastalığında, yorgunluk ve yorulma düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve yaşam kalitesi (QOL) puanlarının daha düşük olduğu bilinmektedir (18). Yaşam kalitesi, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (WHOQOL)’nden türetilmiş olan, genel hasta popülasyonumuzun yaşlı olması sebebiyle görece daha kısa şekilde değerlendirebilmek için EUROHIS-QOL-Tr (WHOQOL-8 Tr) skalası ile değerlendirildi (309). Bu skalanın 2010 yılında yapılmış Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunmaktadır ve çalışmada, hasta uyumu açısından uygun bir test olduğu da vurgulanmıştır (310). Ölçekte yaşam kalitesi, WHOQOL’ün orijinal versiyonundan özel metodlarla seçilmiş 8 soru ile değerlendirilmekte, genel sağlık, genel yaşam, fiziksel, ruhsal, sosyal ve çevresel alanlardaki memnuniyete yönelik soruları içermektedir. Her soru için, 0-5 puan dağılımında cevap verilir ve 0-hiç memnun olmamayı, 5 ise çok memnun olmayı ifade etmektedir. Puan arttıkça yaşam kalitesinin iyiliği yönünde yorumlanabilir. Ölçeğin değerlendirilmesinde soruların ortalaması, soruların toplanması ya da bu toplamın 100 üzerinden değerlendirilmesi gibi yöntemler tercih edilebilmektedir (Ek 6) (310–312).

3.6. Depresyonun Değerlendirilmesi: Geriatrik Depresyon Ölçeği-15 (GDÖ-15)

Depresyon, yaşlı ve kronik hastalık yükü fazla olan popülasyonda farklılık gösterebilir ve bu hastalarda aktivite düzeyinde azalma nedeniyle yanlış yorumlanabilmektedir. Bu nedenle, geriatrik popülasyonda depresyonu

değerlendirmede, dikkatli olunması ve farklı ölçütler gerekebileceği akılda tutulmalıdır. İçeriğinin farklılığı dışında, ölçeğin veya testin yapısının da yaşlı hastaların uygulayabileceği şekilde olması gerekmektedir. Geriatrik Depresyon Ölçeği, ilk olarak Yesavage ve ark. tarafından 1983 yılında geliştirilmiş olup ‘evet’ ve ‘hayır’ cevaplarına göre ilerleyen 30 soruluk bir testtir (313). Ölçeğin kesme noktası, 13/14 olarak belirtilmiştir. Yaşlı hastalara uygulanabilir, geçerli bir tarama testi olarak tasarlanmıştır. Puanın yüksek olması, depresif belirti düzeyinin yüksek olması anlamına gelmektedir (313,314). Ölçeğin, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 1997 yılında Ertan ve ark. tarafından yapılmıştır (315). Faydalı özellikleri ile birlikte GDÖ-30, hem klinisyenler hem de hastalar için zaman alıcı bir ölçek olabilmektedir. Yaşlılarda depresyon tanısı için etkili olan, 15 soruluk ve benzer formatta, daha basit ve kısa zaman alan GDS-15 ölçeği 1986’da geliştirilmiştir (316). Birçok çalışmada faydalı bulunmuş, yaygınca kabul görmüş ve birçok farklı popülasyonda kullanılmaktadır (317–320). Kesme değeri 3/4 olarak belirlenmiş, özgüllük ve duyarlılığı kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur (320). Parkinson hastalarında, depresyonu tanımada kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (321). Durmaz ve ark. tarafından 2018 yılında, GDÖ-15’in Türkiye geçerlilik çalışması yapılmış ve GDÖ-30, DSM-V ile korele bulunmuştur (Ek 7) (317).

3.7. Gündüz Aşırı Uykululuğun Değerlendirilmesi: Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth uykululuk ölçeği, gün içinde uyuklama hali ve uykululuğu değerlendirmek için kullanılır. İlk olarak, 1990’da geliştirilmiş ve 1997’de modifiye edilmiştir. Toplamda 8 madde, her bir madde için 0-3 arasında değişen dört farklı puan şeklinde skorlanır. Puanlamaların toplamı 24 puan üzerinden değerlendirilmektedir ve 0-5 puan arası normal, 6-10 puan normal ama artmış gün içi uykululuk, 11-12 puan artmış ama ılımlı gün içi uykululuk, 13-15 puan artmış, orta derecede gün içi uykululuk, 16-24 puan artmış, şiddetli gün içi uykululuk olarak sınıflandırılmaktadır. Puan ne kadar yüksek ise, kişinin gündüz uykululuk derecesi o kadar fazla olarak değerlendirilir (322). Test sonucunda 11-24 puan aralığında saptanan hastalarda, testin artmış gündüz uykululuğunu gösterebildiği çalışmalar da vurgulanmıştır (323–325).). Türkiye için de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunmaktadır (Ek 8) (326).

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

Nörodejenrasyonun bir göstergesi olarak retinal sinir lifi kalınlığı optik koherans tomografi (Spectralis; Heidelberg Engineering) ile değerlendirilmiştir. Ölçümleri yapan personel, hasta ve kontrol grubu için kördür. İşlem öncesi hastalara ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılarak intraoküler basınç ölçümü, ön segment ve retina muayenesi yapılmıştır. İşlem öncesi pupil dilatasyonu uygulanmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, istatistiksel analiz SPSS 19.0 paket program ile yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu hem görsel hem de normal dağılım testleriyle incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmasında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler içinse Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişki, normal dağılıma uygunluğuna göre gerekli olduğunda Pearson ya da Spearman bağıntı analizi ile incelenmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde 0,05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. PH şiddeti, kognisyon ve RSLT arasındaki ilişki, diğer bağımsız değişkenler ile birlikte çoklu doğrusal regresyon analizi enter ve stepwise modeli ile çalışıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya İPH tanısı olan ve ortalama yaşı $64,76 \pm 11,29$ (35-91) olan 34 hasta (12K/22E) alındı. Kontrol grubu olarak ortalama yaşı $66,24 \pm 9,73$ (48-86) olan 21 sağlıklı kontrol (9K/12E) dâhil edildi. Her iki grubun ortalama yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,623$). Cinsiyet grupları açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunun %35,2'si kadın cinsiyette iken, sağlıklı kontrol grubunda kadın cinsiyet oranı %42 olarak hesaplandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,575$). İPH tanısı olanların %85,3'ü sigara hiç kullanmamışken, sağlıklı grupta bu oran %33,3 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,0001$). Her iki grup arasında eğitim düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,726$). Çalışma grubunun özgeçmişleri sorgulandığında; hasta grubunda 8 hastada hipertansiyon (HT) (%23,5), 1 hastada tiroid bozukluğu (%2), 3 hastada koroner arter hastalığı (KAH) (%8), 1 hastada HT ve tiroid bozukluğu (%2), 1 hastada HT ve KAH (%2), 1 hastada HT ve SVO (%2), 1 hastada astım ve 1 hastada (%2) blefarospazm mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubunda ise; 2 hastada HT (%9), 1 hastada KAH (%9) ve 1 hastada ise tiroid bozukluğu ve KAH (%9) mevcuttu. Hasta ve kontrol grubunun hiçbirinde kronik nörodejeneratif hastalık, diyabet, hipertansif retinopati, glokom, oftalmolojik muayeneye engel oluşturacak opasite ve kırma problemleri mevcut değildi. Her iki grubun demografik verileri Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14: Çalışma Grubunun Demografik Verileri

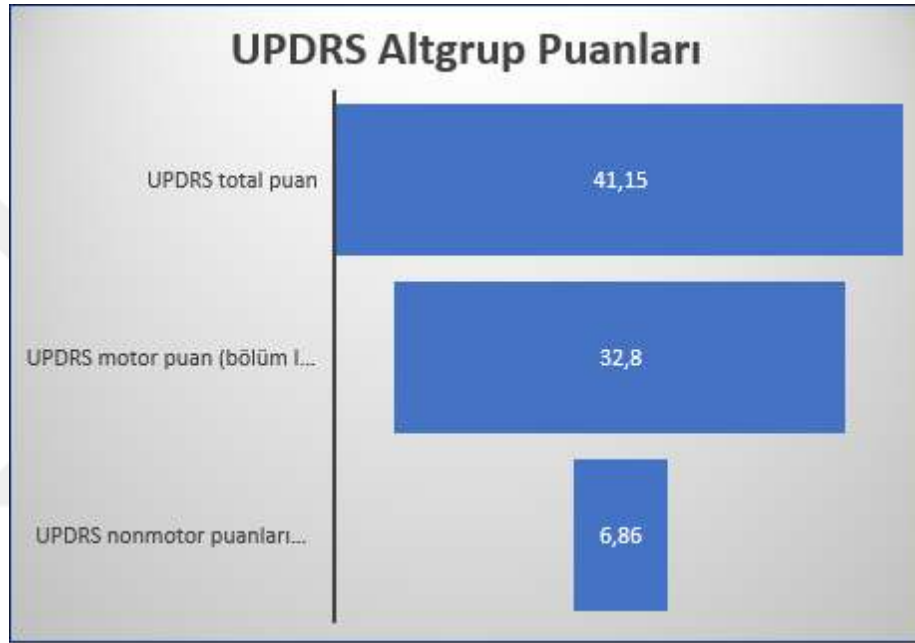
	Hasta grubu (N=34)		Kontrol grubu (N=21)		p değeri
Yaş $\pm$SD (min-max)	66,24 $\pm$ 9,73 (48-86)		66,24 $\pm$ 9,73 (48-86)		0,623
Cinsiyet (K/E)	12/22		9/12		0,575
Eğitim düzeyi [n(%)]	5 yıl	24 (70,6)	5 yıl	15 (71,4)	0,726
	8 yıl	3 (8,8)	8 yıl	3 (14,3)	
	11 yıl ve üzeri	7 (20,5)	11 yıl ve üzeri	3 (14,3)	
Sigara n(%)	Kullanmıyor	29 (85,3)	Kullanmıyor	7 (33,3)	<0,0001
	Kullanıyor	3 (8,8)	Kullanıyor	8 (38,1)	<0,0001
	Bırakmış	2 (5,9)	Bırakmış	6 (28,6)	<0,0001
Alkol n(%)	Kullanmıyor	31 (91,2)	Kullanmıyor	15 (71,4)	0,062
	Kullanıyor	2 (5,9)	Kullanıyor	2 (9,5)	
	Bırakmış	1 (2,9)	Bırakmış	4 (19)	

Hasta grubu, İPH nedeniyle aldığı tedaviler açısından incelendiğinde; 1 hasta kendi isteği ile herhangi bir tedavi almıyordu, sadece 2 hasta monoterapi alıyordu (%5). 28 hasta MAO-B inhibitörü (%84), 27 hasta levodopa (%81), 23 hasta dopamin agonisti (%69), 4 hasta amantadin (%12) alıyordu. Hastaların almakta olduğu tedaviler Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15: Hasta Grubunun Kullandığı Antiparkinson Tedaviler

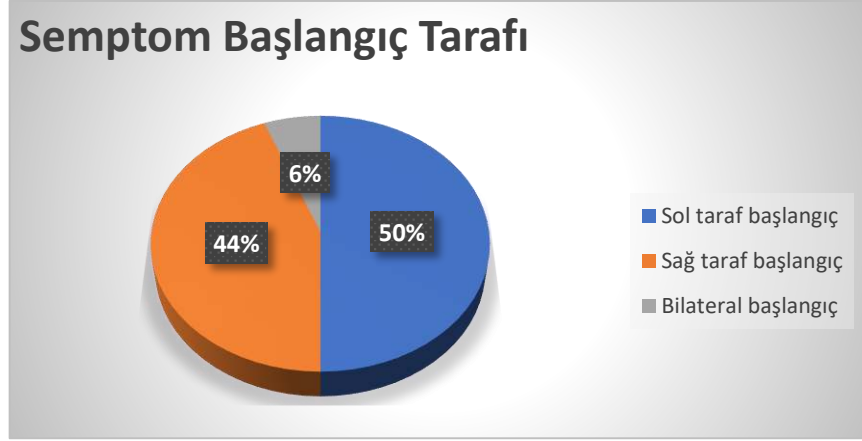
Kullanılan İlaç	N
MAO-B inhibitörü	1
Levodopa+benzerasid	1
MAO-B inhibitörü Levodopa+karbidopa+entakapon Ropinirol	1
MAO-B inhibitörü Levodopa+karbidopa+entakapon	1
MAO-B inhibitörü Levodopa+benzerasid	3
MAO-B inhibitörü Levodopa+benzerasid Pramipeksol	5
MAO-B inhibitörü Levodopa+karbidopa+entakapon Levodopa+benzerasid	3
MAO-B inhibitörü Levodopa+karbidopa+entakapon Pramipeksol	6
MAO-B inhibitörü Pramipeksol	5
Levodopa+karbidopa+entakapon Pramipeksol	2
MAO-B inhibitörü Levodopa+karbidopa+entakapon Pramipeksol Amantadin	2
MAO-B inhibitörü Levodopa+karbidopa+entakapon Pribedil	1
Levodopa+benzerasid Levodopa+karbidopa+entakapon Pramipeksol Amantadin	1
Levodopa+karbidopa+entakapon Duodopa Amantadin	1

Çalışmaya dâhil edilen hasta grubunun ortalama hastalık süresi $7,24 \pm 4,65$ (5-25) yıl olarak hesaplandı. Hastalık şiddeti UPDRS ve HY evrelemesi ile değerlendirildi. Ortalama UPDRS skoru; $41,15 \pm 27,45$, HY evresi ise ortalama $1,42 \pm 0,64$ (median:2) olarak saptandı. Hasta grubunun, UPDRS ölçeğinde motor ve non-motor sorunlar kısmından aldıkları puanlar ayrı ayrı değerlendirildi ve ortalama motor sorunlar puanı; $32,79 \pm 20,05$ (11-106) iken, non-motor sorunlar puanı ortalama $6,85 \pm 5,7$ (1-25) olarak hesaplandı (Şekil 1).

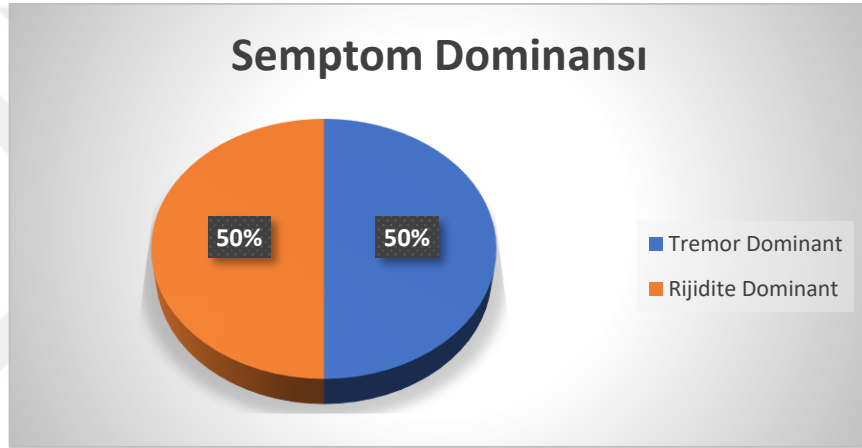


Şekil 1: Hastaların UPDRS Alt Grup Puanları

Hasta grubu, semptomların başlangıç taraflarına göre değerlendirildiğinde; 17 hastada sol taraf başlangıç (%50), 15 hastada sağ taraf başlangıç (%44,1) ve sadece 2 hastada bilateral başlangıç (%5,9) mevcuttu (Şekil 2). Semptom dominansı incelendiğinde ise; 17 hastada tremor ağırlıklı (%50), 17 hastada rijidite ağırlıklı başlangıç olduğu (%50) görüldü (Şekil 3). Ayrıca hasta grubunun el dominansı açısından değerlendirilmesinde sadece 2 hastada sol el dominansı mevcuttu (%5,8) ve 32 hastada sağ el dominansı mevcuttu (%94,2).

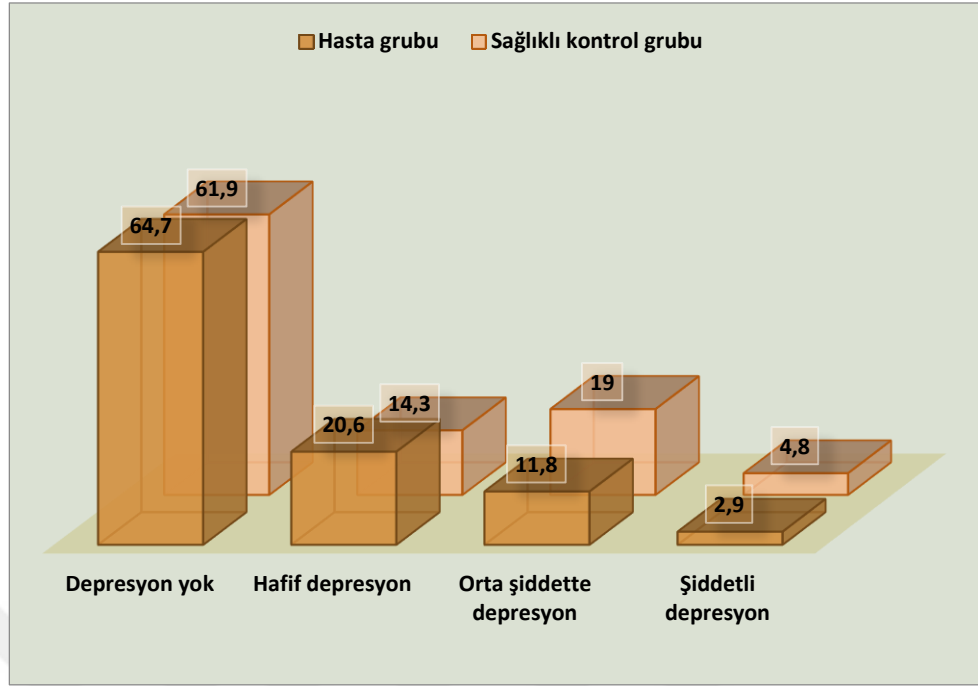


Şekil 2: Hasta Grubunun Semptom Başlangıç Tarafına Göre Değerlendirilmesi



Şekil 3: Hasta Grubunun Semptom Dominansına Göre Değerlendirilmesi

Çalışma grubunda depresyon varlığı GDÖ ile değerlendirildi. Hasta grubunun ortalama depresyon skoru; $4,41 \pm 3,04$ iken, sağlıklı grupta ortalama depresyon skoru; $4,71 \pm 4,18$ olarak saptandı, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,910$). Hasta grubunda %64,7 (22/34) oranında depresyon yok iken, bu oran kontrol grubunda da yine benzer oranlarda idi (%61,9). Her iki grup arasında depresyon varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,635$) (Şekil 4). Cinsiyet açısından, sağlıklı grupta kadınların depresyon skorları erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptandı ($p=0,007$).



Şekil 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Depresyon Ölçeği Puanlarının Ortalamaları

Sağlıklı grupta gündüz aşırı uykululuk ortalama skoru; $6,05 \pm 4,4$ iken, hasta grubunda ortalama $7,41 \pm 5,04$ olarak saptandı. Hasta grubun gündüz aşırı uykululuk puanı kontrol grubuna göre daha yüksek olma eğiliminde olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,328$). Epworth uykululuk ölçeği alt gruplarına göre her iki grup değerlendirildiğinde hasta grubunda sadece 1 hastada artmış, şiddetli gün iç uykululuk saptanırken (%2,9), sağlıklı grupta şiddetli gün içi uykululuğu olan hasta izlenmedi. Ayrıca; hasta grupta artmış orta derecede gün içi uykululuk %17,6 iken, sağlıklı grupta %9,5 saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Her İki Grubun Epworth Uykululuk Ölçeği Değerlendirme Sonuçları

Epworth Uykululuk Ölçeği	Hasta grubu N(%)	Kontrol grubu N(%)
Normal	14 (%41,2)	11 (%52,4)
Normal ama artmış gün içi uykululuk	7 (%20,6)	5 (%23,8)
Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	6 (%17,6)	3 (%14,3)
Artmış orta derecede gün içi uykululuk	6 (%17,6)	2 (%9,5)
Artmış, şiddetli gün içi uykululuk	1 (%2,9)	-

Her iki grubun yaşam kalitesi WHOQOL8 ile değerlendirildi ve hasta grubun ortalama skoru; $31,47 \pm 7,39$ iken, kontrol grubunun ortalama skoru $29,90 \pm 6,48$ saptandı, her iki grup arasında yaşam kalitesi puanları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,221$). Sağlıklı grupta; yaşam kalitesi skorlarının erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha iyi olduğu görüldü ($p=0,041$).

Her iki grup da çalışmaya alınmadan önce, bilişsel işlevler hakkında bilgi edinebilmek ve bilişsel tarama amacıyla MMDM ile değerlendirildi. MMDM skoru 20 ve üstü olanlar çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubunun ortalama MMDM skoru, $28,48 \pm 1,91$ iken, hasta grubunun ortalama skoru $26,91 \pm 3,27$ olarak hesaplandı, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,075$). Çalışma grubunun bilişsel işlevleri ACE-R bataryası ile değerlendirildi. Toplam ACE-R skoru, hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla, $73,74 \pm 12,93$ ve $82,76 \pm 9,39$,) ($p=0,007$). Addenbrooke bilişsel değerlendirme ölçeğinin alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; bellek, akıcılık, dil işlevleri puanları hasta grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla; 0,021; 0,029; 0,034). Addenbrooke bilişsel değerlendirme ölçeğine ek olarak dikkati ve kısa süreli belleği ayrıca değerlendirdiğimiz sayı menzili testinde de, ileri sayma ve toplam skorda, kontrol grubunun, hasta gruba göre, anlamlı biçimde iyi puanlar aldığı görüldü (sırasıyla; 0,005 ve 0,007). Cinsiyetler açısından sağlıklı grupta, hem ACE-R toplam skorda hem de alt gruplarda anlamlı fark izlenmezken, hasta grubunda, sadece dil işlevlerinde, cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptandı ve erkek hastaların kadın hastalara göre dil işlevlerinin daha iyi korunduğu görüldü ($p=0,0034$). Her iki grubun bilişsel test puanları Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: Çalışma Grubunun Bilişsel Test Puanları

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
MMDM	26,91±3,27	28,48±1,91	0,075
ACE-R	73,74±12,93	82,76±9,39	0,007
Dikkat ve oryantasyon	16,85±2,04	17,57±1,12	0,32
Bellek	14,97±5,90	18,43±3,77	0,021
Akıcılık	8,12±2,30	9,67±2,55	0,029
Dil işlevleri	21,56±3,67	23,29±3,77	0,034
Görsel-mekansal işlevler	12,53±2,64	13,81±1,94	0,089
Sayı menzili testi (ileri sayma)	4,88±1,88	6,29±1,64	0,005
Sayı menzili tetsi (geri sayma)	3,32±1,68	4,19±1,66	0,054
Sayı menzili testi (toplam)	8,21±2,97	10,48±2,87	0,007

Çalışma grubunun OKT parametreleri incelendiğinde; sağlıklı grupta cinsiyetler arasında fark saptanmadı. Hasta grupta ise, sağ nazal superior ve sol temporal superior RSLT değerleri kadınlarda daha kalın olarak saptandı (sırasıyla; $p=0,013$ ve $0,003$).

Hasta grubunda sağ temporal inferior ortalama RSLT değeri, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek iken, sağ nazal inferior ortalama RSLT değeri hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla; $p=0,019$ ve $0,026$) (Tablo 18).

Hasta grubunun hastalık semptom dominansı özellikleri (tremor ya da rijidite) ve lateralizan başlangıç özellikleri (sağ-sol) değerlendirildi. Gruplar arasında klinik özellikler, bilişsel testler ve OKT parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalık başlangıç tarafı ile interokuler fark arasındaki olası ilişki araştırıldı, interokuler fark açısından başlangıç tarafı ile ilişki saptanmadı. Bununla birlikte; sağ taraf başlangıçlı olan hastalarda interokuler farkın daha fazla olma eğiliminde olduğu görüldü (sol taraf başlangıç olanlarda, mean:4, standart sapma: 5,35413; sağ taraf başlangıçlı olanlarda; mean:10, standart sapma:19,80676).

Tablo 18: Çalışma Grubunun OKT ile değerlendirilen RSLT kalınlıklarının Karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Sağ OKT RSLT	95,88±14,97	99,95±12,6	0,665
Sağ temporal superior RSLT	130,82±29,89	138±23,17	0,451
Sağ nazal superior RSLT	104,03±26,39	117,57±26,74	0,177
Sağ temporal RSLT	71,18±14,12	68,62±12,15	0,67
Sağ nazal RSLT	72,76±12,97	77,71±12,95	0,193
Sağ temporal inferior RSLT	141±28,12	129,43±25,68	0,019
Sağ nazal inferior RSLT	103,68±26,77	121,19±26,54	0,026
Sol OKT RSLT	98,53±10,87	96,57±14,09	0,216
Sol temporal superior RSLT	129,03±23,62	126,95±28,46	0,472
Sol nazal superior RSLT	116,97±25,89	118,52±32,66	0,863
Sol temporal RSLT	72,38±16,76	71,05±16,47	0,841
Sol nazal RSLT	73,78±18,15	68,33±12,93	0,326
Sol temporal inferior RSLT	136,08±25,95	136,71±25,09	0,611
Sol nazal inferior RSLT	114,50±32,18	115,76±27,47	0,928
NT indeksi (sol)	1,09±0,45	1,01±0,28	0,623
NT indeksi (sağ)	1,06±0,9	1,16±0,29	0,125

Hasta grubunun demografik özelliklerinden yaş ve hastalık süresi ile demografik özellikler, UPDRS ve HY evrelemesi skorları, bilişsel testler arasındaki ilişki, nonparametrik testlerden Spearman bağıntı analizi ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda hastalık evresi, motor semptomlar, non-motor semptomlar, uykululuk puanları yaş ile iyi düzeyde negatif korele iken (sırasıyla, rho: -0,635, -0,529, -0,524, -0,509), ACE-R toplam puanı ve bellek puanı yaş ile orta düzeyde negatif korele saptanmıştır. Kontrol grubunda yaş ile depresyon puanları arasında orta düzeyde negatif bağıntı izlenmiştir (Tablo 19). Hastalık süresi ile hastalık evresi ve motor, non-motor semptom puanları arasında orta düzeyde pozitif bağıntı saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 19: Çalışma Grubunun, Yaş ile Diğer Parametreler Arasındaki Bağntı Analizi Sonuçları

	Hasta grubu rho değeri	Kontrol grubu rho değeri
Yaş & Hoehn-Yahr evrelemesi	-0,635	-
Yaş & ACE-R puanı	-0,396	0,125
Yaş & bellek puanı	-0,410	0,236
Yaş & motor semptom puanı	-0,529	-
Yaş & non-motor semptom puanı	-0,524	-
Yaş & Epworth puanı	-0,509	0,182
Yaş & GDÖ puanı	0,241	-0,443

Tablo 20: Hastalık Süresi ile Diğer Parametrelerin Bağntı Analizi Sonuçları

	rho değeri
Hastalık süresi & Hoehn Yahr evrelemesi	0,478
Hastalık süresi & motor semptom puanı	0,448
Hastalık süresi & non-motor semptom puanı	0,418

Yaş ve UPDRS arasında iyi düzeyde negatif bağntı gözlenirken (rho: -0,552); UPDRS ve hastalık evresi, motor semptomlar, non-motor semptomlar puanları arasında çok iyi derecede pozitif bağntı izlenmiştir (sırasıyla, rho: 0,913, 0,986, 0,903). Hastalık süresi ile UPDRS arasında ise orta seviyede pozitif bağntı (rho: 0,476) saptanmıştır. Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği ile görsel-mekansal işlevler arasında orta düzeyde negatif bağntı mevcuttur. Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği puanları ve yaşam kalitesi ölçeği puanları arasında iyi düzeyde negatif bağntı, depresyon ölçeği ile iyi düzeyde pozitif bağntı saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21: Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği ile Diğer Parametreler Arasındaki Bağntı Analizi Sonuçları

	rho değeri
UPDRS & yaş	-0,552
UPDRS & hastalık süresi	0,476
UPDRS & Hoehn-Yahr evrelemesi	0,913
UPDRS & görsel-mekansal işlevler	-0,409
UPDRS & EUROHIS-QOL8	-0,675
UPDRS & motor semptom puanı	0,986
UPDRS & non-motor semptom puanı	0,903
UPDRS & GDÖ skoru	0,560

Hastalık evresi ile motor ve non-motor semptomlar puanları arasında çok iyi düzeyde pozitif bağıntı saptandı (sırasıyla, rho: 0,887, 0,849). Hastalık evresi ve yaşam kalitesi puanları arasında iyi düzeyde negatif bağıntı saptandı (rho: -0,603). Hastalık evresi ve depresyon ölçeği ile iyi düzeyde pozitif (rho: 0,512), uykululuk ölçeği ile orta düzeyde pozitif bağıntı saptandı (rho: 0,469) (Tablo 22).

Tablo 22: Hoehn ve Yahr Evrelemesi ile Diğer Parametreler Arasındaki Bağıntı Analizi Sonuçları

	rho değeri
Hoehn-Yahr evrelemesi & EUROHIS-QOL8	-0,603
Hoehn-Yahr evrelemesi & motor semptom puanı	0,887
Hoehn-Yahr evrelemesi & non-motor semptom puanı	0,849
Hoehn-Yahr evrelemesi & GDÖ puanı	0,512
Hoehn-Yahr evrelemesi & Epworth puanı	0,469

Hasta grubu ve kontrol grubunda, MMDM ile ACE-R toplam puanı arasında iyi düzeyde pozitif bağıntı (sırasıyla, rho: 0,694, 0,716) saptanmıştır. Hasta grubunda MMDM puanı ile dikkat ve oryantasyon alanı puanı çok iyi düzeyde pozitif korele (rho: 0,906), görsel mekansal işlev puanları iyi düzeyde pozitif korele (rho: 0,625), bellek, akıcılık ve dil puanları orta düzeyde pozitif korele (sırasıyla, rho: 0,487, 0,474, 0,436) saptanmıştır. Kontrol grubunda ise MMDM puanı ile dikkat ve oryantasyon alanı puanları orta düzeyde pozitif korele (rho:0,413), dil puanı iyi düzeyde pozitif korele (rho: 0,680), görsel mekansal işlevler puanları ise iyi düzeyde pozitif korele (rho: 0,551) saptanmıştır. MMDM ve depresyon ölçeği puanları arasındaki bağıntı hasta grubunda negatif ve orta düzeyde (rho: -0,403) saptanırken, kontrol grubunda bağıntı izlenmemiştir (Tablo 23).

Tablo 23: Mini-Mental Durum Muayenesi ile Diğer Parametreler Arasındaki Bağntı Analizi Sonuçları

	Hasta grubu rho değeri	Kontrol grubu rho değeri
MMDM & ACE-R puanı	<i>0,694</i>	<i>0,716</i>
MMDM & dikkat ve oryantasyon puanı	<i>0,906</i>	<i>0,413</i>
MMDM & bellek puanı	<i>0,487</i>	0,304
MMDM & akıcılık puanı	<i>0,474</i>	0,215
MMDM & dil puanı	<i>0,436</i>	<i>0,680</i>
MMDM & görsel-mekansal işlevler puanı	<i>0,625</i>	<i>0,551</i>
MMDM & GDÖ puanı	<i>-0,403</i>	0,257

Hasta grubunda, ACE-R puanları ile beş bilişsel alanda ve ek olarak sayı menzili testi arasında pozitif bağntı saptanırken, kontrol grubunda sadece dikkat oryantasyon, bellek, akıcılık alanlarında iyi düzeyde pozitif bağntı izlenmiştir (Tablo 24).

Tablo 24: Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize Toplam Puanları ile Bilişsel Alanların Alt Grupları Arasındaki Bağntı Analizi Sonuçları

	Hasta grubu rho değeri	Kontrol grubu rho değeri
ACE-R puanı & dikkat ve oryantasyon puanı	<i>0,566</i>	<i>0,636</i>
ACE-R puanı & bellek puanı	<i>0,893</i>	<i>0,634</i>
ACE-R puanı & akıcılık puanı	<i>0,701</i>	<i>0,692</i>
ACE-R puanı & dil puanı	<i>0,754</i>	0,325
ACE-R puanı & görsel-mekansal işlevler puanı	<i>0,742</i>	0,287
ACE-R puanı & sayı menzili testi toplam puanı	<i>0,682</i>	0,263
ACE-R puanı & sayı menzili testi-ileri sayma puanı	<i>0,449</i>	0,208
ACE-R puanı & sayı menzili testi-geri sayma puanı	<i>0,706</i>	0,185

Tablo 25: Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize'nin Alt Grupları ile Tüm Bilişsel Alanlar Arasındaki Bağntı Analizi Sonuçları

ACE-R alt grupları	Hasta grubu rho değeri	Kontrol grubu rho değeri
Dikkat ve oryantasyon puanı & dil puanı	0,357	0,799
Dikkat ve oryantasyon puanı & görsel-mekansal işlev puanı	0,474	0,126
Akıcılık puanı & dil puanı	0,524	0,467
Akıcılık puanı & görsel-mekansal işlev puanı	0,462	0,471
Akıcılık puanı & sayı menzili testi toplam puanı	0,469	0,319
Akıcılık puanı & sayı menzili testi-geri sayma puanı	0,458	0,244
Dil puanı & görsel-mekansal işlev puanı	0,592	0,127
Dil puanı & sayı menzili testi toplam puan	0,505	0,061
Dil puanı & sayı menzili testi-geri sayma puanı	0,597	0,290
Bellek puanı & akıcılık puanı	0,568	0,151
Bellek puanı & dil puanı	0,526	0,147
Bellek puanı & görsel-mekansal işlev puanı	0,514	0,455
Bellek puanı & sayı menzili testi toplam puanı	0,647	0,239
Bellek puanı & sayı menzili testi-ileri sayma puanı	0,464	0,205
Bellek puanı & sayı menzili testi-geri sayma puanı	0,627	0,223
Görsel-mekansal işlev puanı & sayı menzili testi-geri sayma puanı	0,594	0,326

Hasta grubunun UPDRS içindeki motor ve non-motor semptom puanları arasında çok iyi derecede bağntı saptanırken ($\rho=0,829$), motor ve non-motor semptom puanları ile GDÖ puanı arasında da iyi derecede bağntı saptandı (sırasıyla, $\rho=0,523$ ve $0,668$). Ayrıca non-motor semptom puanı ile de Epworth skoru arasında iyi derecede bağntı saptanmıştır ($\rho=0,539$). Yaşam kalitesi ile motor, non-motor semptom puanı ve GDÖ skorları arasında iyi derecede bağntı saptanırken (sırasıyla, $\rho=-0,664$, $-0,647$ ve $-0,657$), Epworth skoru arasında orta derecede bağntı saptanmıştır ($\rho=-0,385$). Sağlıklı grupta ise; yaşam kalitesi ile depresyon arasında iyi derecede negatif bağntı izlenmiştir ($\rho=-0,718$).

Hasta grubunun OKT parametrelerinin birbiri ile arasındaki olası ilişki araştırıldığında; sağ global RSLT değeri ile sağ temporal superior ve sağ temporal inferior RSLT değerleri arasında çok iyi derecede bağntı saptandı (sırasıyla, $\rho=0,911$ ve $\rho=0,867$). Sağ global RSLT; hasta grubunda sağ nazal superior, sağ temporal, sağ nazal ve sağ nazal inferior RSLT değerleri arasında iyi derecede bağntı saptandı (sırasıyla, $\rho=0,611$ - $0,675$ - $0,654$ - $0,680$). Hasta grubunun sağ temporal superior RSLT ile sağ temporal RSLT ve sağ temporal inferior RSLT arasında çok iyi derecede bağntı

saptandı (sırasıyla, $\rho=0,754-0,835$). Sağ temporal superior RSLT ile sağ nazal superior, sağ nazal inferior, sol temporal superior ve sol RSLT arasında orta derecede bağıntı izlenmiştir (sırasıyla; $0,485-0,492-0,0,402-0,474$). Sağ nazal superior RSLT ile sol global RSLT ve sol nazal superior RSLT arasında iyi derecede bağıntı (sırasıyla; $0,545-0,656$) saptandı. Sol global RSLT; sağlıklı grupta, sol temporal inferior ile çok iyi düzeyde bağıntılı (sırasıyla; $\rho=0,836$), hasta grubunda ise, sol nazal superior, sol nazal inferior, sol temporal superior ve sol temporal inferior ile iyi düzeyde bağıntılı saptanmıştır (sırasıyla; $\rho=0,639, 0,615, 0,543, 0,526$) (Tablo 26).

Tablo 26: Çalışma grubunda, OKT Parametrelerinin Birbiri Arasındaki Bağıntı Analizleri Sonuçları

	Hasta grubu rho değeri	Kontrol grubu rho değeri
Sağ RSLT & sağ temporal superior RSLT	<i>0,911</i>	<i>0,804</i>
Sağ RSLT & sağ nazal superior RSLT	<i>0,611</i>	<i>0,769</i>
Sağ RSLT & sağ temporal RSLT	<i>0,675</i>	<i>0,463</i>
Sağ RSLT & sağ nazal RSLT	<i>0,654</i>	<i>0,685</i>
Sağ RSLT & sağ temporal inferior RSLT	<i>0,867</i>	<i>0,697</i>
Sağ RSLT & sağ nazal inferior RSLT	<i>0,680</i>	<i>0,531</i>
Sağ RSLT & sol RSLT	0,389	<i>0,918</i>
Sağ RSLT & sol temporal superior RSLT	0,254	<i>0,633</i>
Sağ RSLT & sol nazal superior RSLT	0,142	<i>0,549</i>
Sağ RSLT & sol temporal RSLT	0,291	<i>0,541</i>
Sağ RSLT & sol nazal RSLT	0,166	<i>0,616</i>
Sağ RSLT & sol temporal inferior RSLT	0,293	<i>0,793</i>
Sağ RSLT & sol nazal inferior RSLT	0,338	<i>0,496</i>
Sağ temporal superior RSLT & sağ nazal superior RSLT	<i>0,485</i>	0,455
Sağ temporal superior RSLT & sağ temporal RSLT	<i>0,754</i>	<i>0,645</i>
Sağ temporal superior RSLT & sağ temporal inferior	<i>0,835</i>	<i>0,634</i>
Sağ temporal superior RSLT & sağ nazal inferior RSLT	<i>0,492</i>	0,251
Sağ temporal superior RSLT & sol RSLT	<i>0,474</i>	<i>0,790</i>
Sağ temporal superior RSLT & sol temporal RSLT	0,314	<i>0,716</i>
Sağ temporal superior RSLT & sol temporal inferior RSLT	0,268	<i>0,669</i>
Sağ nazal superior RSLT & sağ nazal RSLT	0,368	<i>0,580</i>
Sağ nazal superior RSLT & sağ nazal inferior RSLT	0,257	<i>0,495</i>
Sağ nazal superior RSLT & sol RSLT	<i>0,545</i>	<i>0,678</i>
Sağ nazal superior RSLT & sol nazal superior RSLT	<i>0,656</i>	<i>0,685</i>
Sağ nazal superior RSLT & sol temporal superior RSLT	0,307	<i>0,560</i>
Sağ temporal RSLT & sağ temporal inferior RSLT	<i>0,697</i>	<i>0,652</i>
Sağ temporal RSLT & sol temporal RSLT	<i>0,567</i>	<i>0,699</i>
Sağ temporal RSLT & sağ temporal superior RSLT	0,364	<i>0,465</i>

Tablo 26: (devamı)

	Hasta grubu rho değeri	Kontrol grubu rho değeri
Sağ temporal RSLT & sol temporal inferior RSLT	0,287	0,494
Sağ temporal inferior RSLT & sağ nazal inferior RSLT	0,552	0,147
Sağ temporal inferior RSLT & sol RSLT	0,196	0,637
Sağ temporal inferior RSLT & sol temporal	0,361	0,556
Sağ temporal inferior RSLT & sol temporal inferior	0,153	0,726
Sağ nazal RSLT & sağ nazal inferior RSLT	0,276	0,653
Sağ nazal RSLT & sol RSLT	0,119	0,631
Sağ nazal RSLT & sol nazal RSLT	0,236	0,808
Sağ nazal RSLT & sol nazal inferior RSLT	0,255	0,615
Sol RSLT & sol temporal superior RSLT	0,543	0,736
Sol RSLT & sol nazal superior RSLT	0,639	0,545
Sol RSLT & sol temporal RSLT	0,255	0,622
Sol RSLT & sol nazal RSLT	0,453	0,605
Sol RSLT & sol temporal inferior RSLT	0,526	0,836
Sol RSLT & sol nazal inferior RSLT	0,615	0,513
Sol temporal RSLT & sol nazal inferior RSLT	0,675	0,347
Sol temporal superior RSLT & sol temporal RSLT	0,477	0,281
Sol temporal superior RSLT & sol temporal inferior RSLT	0,715	0,513
Sol nazal superior RSLT & sol nazal RSLT	0,549	0,680
Sol nazal superior RSLT & sol nazal inferior RSLT	0,632	0,226
Sol nazal superior RSLT & sol temporal inferior RSLT	0,303	0,515

Hasta ve sağlıklı grupta demografik özellikler, klinik özellikler, bilişsel işlevler ve OKT parametreleri arasındaki olası ilişki Spearman bağıntı analizi ile değerlendirildi. Sağlıklı grupta bellek ile depresyon arasında orta derecede bağıntı ($\rho=0,435$), sayı menzili testi ile yaşam kalitesi ve depresyon arasında orta derecede bağıntı saptandı (sırasıyla, $\rho=0,523$, $-0,611$).

Hasta grubunda yaş ve sağ nazal superior ile sol temporal inferior RSLT kalınlığı arasında negatif ve orta düzeyde bir bağıntı saptanmıştır ($\rho:-0,438$, $\rho:-0,479$) . Sağlıklı grupta anlamlı ilişki izlenmemiştir. Her iki grubun ACE-R skoru ile sağ nazal RSLT kalınlığı arasında orta düzeyde bir pozitif bağıntı (sırasıyla, $\rho: 0,467$, $0,454$) saptanmış iken kontrol grubunda sol nazal RSLT ile orta düzeyde pozitif bağıntı izlenmiştir ($\rho:0,500$). Bilişsel alanlara göre değerlendirildiğinde, hasta grubunda, akıcılık ile sağ nazal RSLT, orta düzeyde pozitif korele ($\rho:0,470$), sağlıklı grupta, dil işlevleri sağ ortalama RSLT ile iyi düzeyde pozitif korele ($\rho:0,528$), sağ nazal RSLT kalınlığı ile orta düzeyde pozitif korele ($\rho:0,426$) saptanmıştır. Dil işlevleri, hasta grupta ise sadece sağ temporal inferior RSLT kalınlığı ile orta düzeyde pozitif

korele izlenmiştir (rho:0,440). Bellek fonksiyonları ile RSLT arasındaki ilişki araştırıldığında; hasta grupta sağ nazal ve sağ nazal inferior RSLT kalınlığı orta düzeyde pozitif korele saptanmıştır (sırasıyla, rho: 0,400, 0,440). Kontrol grubunda anlamlı bağıntı izlenmemiştir. Dikkati ve kısa süreli belleği değerlendirdiğimiz sayı menzili testinde, ileri sayma puanı hasta grubunda, sağ nazal RSLT kalınlığı ve sağ N/T indeksi ile orta düzeyde pozitif korele saptanmıştır (sırasıyla, rho:0,461, 0,447). Sayı menzili testi toplam puanı ile sağ nazal RSLT kalınlığı, hasta grubunda iyi düzeyde, sağlıklı grupta orta düzeyde pozitif korele saptanmıştır (sırasıyla, rho: 0,520, 0,444). Sayı menzili testi geri sayma puanı ise sadece sağlıklı grupta sağ nazal inferior RSLT kalınlığı ile orta düzeyde pozitif korele saptanmıştır (rho:0,498) (Tablo 27).

Tablo 27: Çalışma Grubunun Yaş, Bilişsel İşlevler ve OKT Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelendiği Bağıntı Analizi Sonuçları

	Hasta grubu rho değeri	Kontrol grubu rho değeri
Yaş & sağ nazal superior RSLT	-0,438	0,256
Yaş & sol temporal inferior RSLT	-0,479	0,314
ACE-R skoru & sağ nazal RSLT	0,467	0,454
ACE-R skoru & sol nazal RSLT	0,268	0,500
Akıcılık & sağ nazal RSLT	0,470	0,308
Dil & sağ OKT RSLT	0,389	0,528
Dil & sağ nazal RSLT	0,380	0,426
Dil & sağ temporal inferior	0,440	0,169
Bellek & sağ nazal RSLT	0,400	0,167
Bellek & sağ nazal inferior RSLT	0,440	0,256
Sayı menzili testi-ileri sayma puanı & sağ nazal RSLT	0,461	0,317
Sayı menzili testi-ileri sayma puanı & sağ NT indeksi	0,447	0,304
Sayı menzili testi-geri sayma puanı & sağ nazal inferior RSLT	0,238	0,498
Sayı menzili testi toplam puanı & sağ nazal RSLT	0,520	0,444

Hastalık şiddeti ve klinik parametreler arasındaki ilişki çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. UPDRS değerleri normal dağılmadığından, ln dönüşümü yapılarak Enter yöntemi ile sadece depresyon puanı anlamlı elde edilmiştir (p=0,031). Depresyon puanındaki bir birimlik artış UPDRS değerini 0,077 artırmaktadır. Diğer bağımsız değişkenler ise anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Oluşturulan model ile UPDRS'deki değişimin sadece %41,5'lik kısmı açıklanmaktadır (Tablo 28).

Stepwise yönteminde ise hastanın yaşı, depresyon ve hastalık süresi anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Depresyon puanındaki artış 0,072 birim, hastalık süresindeki artış ise 0,042 birimlik bir artışa neden olmaktadır. Hastanın yaşında ise bir birimlik bir artış olduğunda UPDRS değeri 0,019 azalmaktadır ($p=0,007$). Oluşturulan model ile lnUPDRS'deki değişimin sadece %52,1'lik kısmı açıklanmaktadır (Tablo 29).

Bilişsel testler ile diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi ile hem enter hem de stepwise yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası üzerine, yaş ve eğitimin 11 yıl olması etkili bulunurken, diğer açıklayıcı değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 30-31).

Tablo 28: UPDRS İçin Regresyon Analizi Sonuçları (Enter Yöntemi)

	B (%95 CI)	SH	Beta	t	p	Basit	Kısmi	VIF
(Constant)	4,03 (0,506- 7,554)	1,684		2,393	0,027			
Cinsiyet (Kadın)	0,036 (-0,45- 0,523)	0,232	0,031	0,156	0,878	0,126	0,498	2,008
Hastanın yaşı (yıl)	-0,013(-0,038- 0,011)	0,012	-0,263	-1,114	0,279	-0,542	0,350	2,858
Hastalık süresi (yıl)	0,031 (-0,014- 0,076)	0,021	0,257	1,455	0,162	0,477	0,626	1,597
Bellek	0,026 (-0,028- 0,08)	0,026	0,269	1,004	0,328	0,077	0,272	3,676
Akıcılık	0,018 (-0,08- 0,117)	0,047	0,072	0,391	0,700	0,205	0,574	1,743
Dil	0,023 (-0,066- 0,112)	0,042	0,147	0,535	0,599	0,044	0,260	3,845
Görs mekân	-0,075 (-0,187- 0,037)	0,053	-0,326	-1,405	0,176	-0,350	0,363	2,756
Sayı menzili toplam	-0,035 (-0,12- 0,05)	0,041	-0,171	-0,854	0,404	0,011	0,488	2,050
Depresyon	0,077 (0,008- 0,146)	0,033	0,423	2,326	0,031	0,496	0,589	1,699
Sagoctg	-0,004 (-0,019- 0,011)	0,007	-0,108	-0,553	0,587	0,167	0,511	1,957
Solocctg	0,004 (-0,016- 0,023)	0,009	0,073	0,406	0,689	0,196	0,608	1,644

$R^2=0,415$; $F=2,933$; $p=0,019$; Durbin atson= 1,844

Tablo 29: UPDRS İçin Regresyon Analizi Sonuçları (StepWise Yöntemi)

	B (%95 CI)	SH	Beta	t	p	Basit	Kısmi	VIF
(Constant)	4,153 (3,13- 5,175)	0,498		8,334	0,000			
Hastanın yaşı (yıl)	-0,019 (-0,033--0,006)	0,007	-0,383	-2,893	0,007	-0,542	-0,486	1,098
Depresyon	0,072 (0,024- 0,12)	0,023	0,396	3,083	0,005	0,496	0,510	1,036
Hastalık süresi (yıl)	0,042 (0,009- 0,074)	0,016	0,346	2,644	0,013	0,477	0,453	1,070

$R^2=0,521$; $F=11,874$; $p<0,001$; Durbin Watson= 2,005

Tablo 30: ACE-R İçin Regresyon Analizi Sonuçları (Enter Yöntemi)

	B (%95 CI)	SH	Beta	t	p	Basit	Kısmi	VIF
(Constant)	134,442 (73,442- 195,442)	29,332		4,583	0,000			
Cinsiyet	-3,622 (-13,131- 5,887)	4,572	-0,141	-0,792	0,437	-0,187	0,498	2,008
Yaş (yıl)	-0,613 (-1,114- -0,111)	0,241	-0,563	-2,538	0,019	-0,342	0,350	2,858
Hastalık süresi (yıl)	0,331 (-0,595- 1,257)	0,445	0,125	0,744	0,465	0,102	0,626	1,597
Depresyon	-0,858 (-2,372- 0,656)	0,728	-0,216	-1,178	0,252	-0,294	0,272	3,676
Sagoctg	0,241 (-0,031- 0,513)	0,131	0,301	1,845	0,079	0,335	0,574	1,743
Soloctg	-0,388 (-0,783- 0,007)	0,190	-0,343	-2,045	0,054	-0,088	0,260	3,845
Hoehn yahr evresi	-4,076 (-14,298 - 6,146)	4,915	-0,216	-0,829	0,416	0,029	0,363	2,756
Eğitim								
8 yıl	6,82 (-7,376- 21,016)	6,826	0,164	0,999	0,329	0,069	0,488	2,050
11 yıl	9,81 (-1,487- 21,106)	5,432	0,315	1,806	0,085	0,529	0,589	1,699

$R^2=0,426$; $F=3,476$; $p<0,001$; Durbin Watson= 2,866

Tablo 31: ACE-R İçin Regresyon Analizi Sonuçları (StepWise Yöntemi)

	B (%95 CI)	SH	Beta	t	p	Basit	Kısmi	VIF
(Constant)	70,60 (66,149-74,971)	2,157		32,717	<0,001			
Eğitim								
11 yıl	16,440 (6,414-26,466)	4,902	0,529	3,354	0,002	0,529	0,529	1,000

$R^2=0,255$; $F=11,247$; $p=0,002$; Durbin Watson= 1,681

5. TARTIŞMA

İdiyopatik Parkinson hastalığı, motor semptomların yanı sıra, non-motor bulguların da gözlenebildiği kronik nörodejeneratif bir hastalıktır (8). Motor ve non-motor fonksiyonların birlikte etkilendiği İPH’de, erken evrede non-motor bulgular tanı için oldukça yol göstericidir (8). Non-motor problemler arasında yer alan bilişsel yıkım, psikiyatrik bulgular, uyku problemleri, görsel problemler ve otonomik semptomlar, hastalığın kliniğini oldukça geniş bir yelpazeye yaymaktadır. Bilişsel etkilenme ise, HBB’den, demansa kadar değişebilen geniş bir aralıkta prezente olmaktadır. İdiyopatik Parkinson hastalarında, ilk tanı anında %36 oranında nöropsikiyatrik testlerle saptanabilen HBB olduğu bildirilmiştir (133). Bu hastaların bir kısmı, hastalığın ileri evrelerinde demansa progrese olmaktadır. İdiyopatik Parkinson hastalığında, bilişsel alanlardan görsel-uzamsal işlevler, bellek, dikkat ve uyanıklık, lisan, yürütücü işlevler gibi pek çok alanda etkilenme görülebilmektedir (197).

İdiyopatik Parkinson hastalığında, görsel halüsinasyonlar, görme keskinliği, renkli görme, kontrast duyarlılığı ve hareket algısında bozulma gibi görsel bulgu ve semptomlar görülebilmektedir (6). Ancak, kimi zaman görsel kayıp olmaksızın, retinal yapısal değişiklikler de saptanabilmektedir (327). Nörodejeneratif hastalıklarda son yıllarda dikkat çeken bir alan olan, retinadaki sinir lifleri ve retinal tabakalardaki değişiklikler; OKT ile kolay ulaşılabilir ve noninvaziv şekilde incelenebilmektedir (328). İdiyopatik Parkinson hastalığında, dopaminerjik sistemdeki bozukluğun, bazal ganglionlarda sınırlı kalmadığı, retinadaki amakrin, ganglion, horizontal ve bipolar hücrelerin işlevlerinde ve yapısında da görüldüğü düşünülmektedir (328). Yapılan postmortem patolojik çalışmalarda; İPH hastalarının göz yapısında düşük dopamin seviyesinin saptanması, bu konu ile ilgili doğrudan kanıt olarak görülmektedir (257,260). Dopamin eksikliği; ganglion hücrelerindeki preganglionik etkilenmeye bağlı olarak, bu hücrelerde azalmaya neden olmaktadır. Ek olarak, Meynert’in kolinerjik nükleus bazalisi, entorhinal korteks, lateral genikulat nükleus, görsel kortekste dopaminerjik nöronal kaybın da bu duruma katkı sağladığı düşünülmektedir (12). Volümetrik MRG çalışmaların da talamus, putamen, pallidum, hipokampus gibi yapılarda atrofi ile GHT’deki incelmeye arasında bağlantı saptanması, nörodejeneratif ilişkiyi desteklemektedir (22).

Retinal sinir lifi tabakasının myelinsiz yapısı sayesinde aksonal kaybın göstergesi olması nedeni ile; AH, MS, CADASIL, nöromiyelitis optika, İPH, migren, HBB, MSA, spinoserebellar ataksi gibi pek çok nörolojik hastalıkta, OKT'nin, nörodejenerasyonun bir belirteci olduğu düşünülmektedir (11,263). Özellikle AH gibi bilişsel yıkımın ön planda olduğu hastalıklarda, RSLT kalınlığı ve diğer OKT parametreleri ile bilişsel bozukluklar arasındaki ilişki dikkat çekicidir (19,289,329). Yine OKT ile RSLT'nin değerlendirildiği MS çalışmalarında; fiziksel disabilite, klinik bulgular, bilişsel durum, MRG ölçümleri ile OKT parametreleri arasında bağlantı gösterilmiştir (330–333).

Nörodejeneratif bir hastalık olan İPH'de retinal parametreler son yıllarda dikkat çekmektedir. İPH ve sağlıklıların karşılaştırıldığı çalışmada RSLT'de anlamlı incelmeye olduğu ilk olarak Inzelberg ve ark. tarafından tanımlanmıştır (17). Daha sonra, pek çok çalışmada, OKT ölçümleri ile birçok değişken arasında negatif ve pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (12,15,17,275,334). Retinal kalınlıktaki azalma, daha şiddetli İPH, daha fazla sayıda semptom ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (6,8,12).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda; erken-orta evre İPH grubunda, RSLT ile demografik ve klinik özellikler, bilişsel işlevler, depresyon ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca OKT'nin, hastalığın klinik evresi ve şiddeti ile bilişsel bozulma için erken bir gösterge olup olamayacağı araştırılmıştır. Çalışmaya 40 hasta ve 24 sağlıklı kontrol alınmış olup, dışlama kriterlerine yönelik değerlendirilme sonucunda; 34 hasta ve 21 kontrol olgusu ile devam edilmiştir. İdiyopatik Parkinson hastalığı ve OKT arasındaki ilişkiyi gösteren, farklı hasta sayıları ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur (17,21,22,275,335,336) Bizim çalışmamızda; cinsiyet grupları açısından İPH hastaları incelendiğinde %35,2'sinin kadın olduğu görüldü (K/E;12/22). Bu bulgu, hastalığın doğal seyrinde gözlenen erkek cinsiyet hakimiyeti ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (30). Çalışmadaki kadın erkek oranı açısından sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu, sigara kullanmama oranları açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda sigara kullanmayan olgu oranı %85,3, kontrol grubunda %33,3 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Tütün

tüketimi ve İPH riskinde azalmaya yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur (38,39). Diğer çalışmalara göre örneklem büyüklüğümüz küçük olsa da, bulgularımız literatür verileri ile uyumlu olarak, tütün tüketimi ve İPH arasındaki negatif ilişkiyi desteklemektedir (337,338).

İdiyopatik Parkinson hastalığında, başlangıç tedavisinde ilk tercih genellikle monoterapi olmakla birlikte, takiplerde monoterapinin sıklıkla tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir. Şu anda mevcut olan tek başına veya kombine antiparkinsoniyen tedaviler, semptomların uzun vadede yönetiminde, tatmin edici bir strateji sunamamaktadır (339). Hastaların özellikle uzun dönem takiplerinde, yaşam kalitesini yükseltebilmek için sıklıkla kombine tedaviler kullanılmaktadır. Ancak bu durum hastalar için kullanım zorluğu, yan etkiler gibi sorunlara yol açabilmektedir (340). Bizim çalışmamızda sadece 2 hasta (%5) monoterapi alıyorken, grubun %84'ü MAO inhibitörü, %81'i levodopa, %69'u dopamin agonisti alıyordu. İngiltere ve ABD'deki geniş çaplı bir çalışmada hastaların çoğuna birinci basamak tedavi olarak monoterapi ve tercihen levodopa başlandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, monoterapi sürdürme oranı ABD'de % 57.9 ve İngiltere'de % 23.8 olarak bildirilmektedir (341). Klinik pratikte genel olarak, erken-orta evrede monoterapi önerilirken, orta evrenin belirli bir aşamasından itibaren hastanın kliniğine göre ikinci ve bazı olgularda da üçüncü ilaç eklenmektedir. Çalışma grubumuzun en az 5 yıldır İPH tanısı ile takip edildiği ve HY evresinin median değerinin 2 olduğu göz önünde bulundurulduğunda, büyük çoğunluğunun politerapi ile izlenmesi, hastalığın doğası ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen İPH tanılı hasta grubunun ortalama hastalık süresi $7,24 \pm 4,65$ yıl olarak hesaplanmıştır ve literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir (12,23,75,263,279,342,343). Ortalama hastalık süresi, genellikle hastalık şiddeti hakkında yorum yapabilmek için de kullanılabilir. Çalışma grubunun hastalık şiddeti UPDRS ve HY evrelemesi ile değerlendirildi. Ortalama UPDRS skoru, 41,15; HY evresi ise, 1,42 olarak saptandı. Literatürde ise; Altıntaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada; total UPDRS puanı 24,23; Leyland ve ark.'nın çalışmasında total UPDRS puanı 46,5; Garcia-Martin ve ark.'nın çalışmasında UPDRS 25,10; Uchida ve ark.'nın çalışmasında 22,9; Kaur ve ark.'nın çalışmasında ise UPDRS-III puanı 19 olarak saptanmıştır (12,20,21,343,344). Hastalık evresi açısından çalışmalar

değerlendirildiğinde; Sung ve ark.'nın çalışmasında 1,76; Yıldız ve ark.'nın çalışmasında hastaların %68,2'sinin 1, %13,6'sının 2 olduğu, Garcia-Martin ve ark.'nın çalışmasında ortalama 2,2; yine Garcia-Martin ve ark.'nın diğer bir çalışmasında ise 2,7 olduğu; Mailankody ve ark.'nın çalışmasında 1,73; Kaur ve ark.'nın çalışmasında median HY evresinin 2 olduğu belirtilmiştir (8,20,22,23,328,343). Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda; İPH hasta popülasyonu, erken-orta evre hastalardan oluşmaktadır ve literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Hastalık şiddeti ile farklı klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırıldığı literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu hasta grubu seçimi ve yansıttığı hasta popülasyonunun iyi tanımlanması oldukça önemlidir.

Hasta grubunun, UPDRS ölçeğinde motor ve non-motor semptomlar kısmından aldıkları puanlar değerlendirildi ve ortalama motor puan (bölüm II + III); 32,79 iken, non-motor puanı (bölüm I) ortalama 6,85 olarak hesaplandı. Konuyla ilgili diğer çalışmalarda ise Altıntaş ve ark.'nın çalışmasında; UPDRS motor puanı 15,64; Uchida ve ark.'nın çalışmasında UPDRS motor puanı 22,9; Pillai ve ark.'nın çalışmasında UPDRS motor puanı 23, Sung ve ark.'nın çalışmasında UPDRS bölüm 1;2;3 puanları sırasıyla 1,76; 6,37; 18,78 olarak saptanmış ve bu son çalışmada ek olarak non-motor semptomlar için Non-motor Semptomlar Skalası (NMSS) ile değerlendirilme yapılmıştır (12,22,329,344). Mailankody ve ark.'nın çalışmasında; motor UPDRS puanı 30,5 olarak belirtilmiştir (328). Motor ve non-motor semptomların derecesini Cubo ve ark. farklı olarak NMSS ve Kısa Parkinson Değerlendirme Skalası ile değerlendirmiştir (345). Leyland ve ark. ile Aydın ve ark.'nın çalışmasında ise motor puan ayrımı yapılmamıştır (21,346). Skala olarak UPDRS kullanılan çalışmalar ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında; motor ve non-motor puanların görece hafif yüksek olduğu gözlenmektedir. Bununla birlikte; çalışmamızda, non-motor puanların etkilenmesine sebep olan depresyon, bilişsel yıkım, uykululuk seviyesi gibi parametreler değerlendirildiği için non-motor ve motor puan ayrımlarına göre analizlerin yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda; yaş, hastalık süresi, UPDRS total puanı ile motor ve non-motor semptomlar ilişkili bulunmuştur. Regresyon analizi sonucunda da depresyon ve hastalık süresinin, UPDRS puanları üzerinde doğrudan etkili faktörler olduğu gösterilmiştir.

Rijidite ön planda olan hastalarda nörodejeneratif sürecin daha belirgin olduğunun vurgulandığı Rohani ve ark.'nın çalışmasında, tremor dominant hastalar %77,8 iken rijidite dominant hastalar %22,2 olarak belirtilmiştir (335). Çalışmamızda, hasta grubu rijidite veya tremorun dominans olma özelliklerine göre incelendi ve literatürden farklı olarak hastaların yarısında tremor dominans saptandı.

Çalışmamızda hem hasta grubunda hem de sağlıklı grupta depresyon oranları belirgin olarak düşük saptandı ve iki grup arasında fark izlenmedi. Depresyon varlığı İPH hastalarında sık görülmektedir ve bilişsel işlevleri etkileyebileceğinden, hastaların bilişsel işlevlerinin değerlendirildiği her vizitte mutlaka depresyon belirtileri sorgulanmalı ve depresyon ölçekleri ile objektif olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca depresyonun demans için bir risk faktörü olduğu, bellek ve dil bozukluklarını şiddetlendirdiği düşünüldüğünde, depresyon tanısının konulması, İPH hastalarının tedavi ve takibinde büyük önem taşımaktadır (125,347). Bir çok çalışmada İPH'de depresyon açısından cinsiyetler arasında fark saptanmazken (348,349), bazı çalışmalarda fark olduğu görülmüştür (350). Bizim çalışmamızda da genel literatür ile uyumlu olarak, İPH hastalarının depresyon oranlarında cinsiyetler arası fark saptanmadı. Ancak yaş, HY evresi, UPDRS puanları ile depresyon puanları arasında ilişki saptandı. Bulgularımız, depresyon riski ile hastalık süresi ve kısa Parkinson ölçeğinin ilişkili bulunduğu çalışma ile birlikte değerlendirildiğinde; hastalık şiddetinin artmasıyla depresyon gelişiminin arttığı sonucuna varılabilir (119). Depresyonun non-motor bulgular arasında yer aldığı düşünüldüğünde, bağıntı analizi sonucunda depresyon skalası puanı ile non-motor UPDRS puanının korele çıkması beklenen bir bulgudur. Ek olarak depresyon ve UPDRS motor puanlar arasında da ilişki saptanması, motor semptomların hastalarda yarattığı uzun süreli zorlukların depresyonu tetikleyebileceğini düşündürmüştür.

İdiyopatik Parkinson hastalığında; gündüz aşırı uykululuk, RUDB, HBS, UPBH gibi uyku problemleri görülmektedir (74). Çalışmamızda, hasta grubun gündüz aşırı uykululuk puanı sağlıklı gruba göre daha yüksek olma eğiliminde olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, artmış orta şiddette ve şiddetli gün içi uykululuk grubundaki hasta dağılımı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaması hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Literatürde, sağlıklı kontrol ve İPH hastaları arasında gündüz uykululuk

puanları arasında anlamlı fark saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (351). Epworth Uykululuk Skalasını kullanarak İPH hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise; gündüz uykululuğu anlamlı şekilde artmış bulunmuş; hastalık süresi ve evresi ile ilişkili saptanmıştır. Yine aynı çalışmada cinsiyetler arası uykululuk ölçeği açısından fark bulunmadığı belirtilmiştir (352). Bizim çalışmamızda ise Epworth skalası ve yaş, HY evresi ile bağıntı saptanırken, UPDRS ve cinsiyet ile ilişki saptanmamıştır. Ancak UPDRS alt puanları ile kıyaslandığında uyku bozukluğunun İPH’de gözlenen bir non-motor bulgu olması ile uyumlu olarak, Epworth puanı ve UPDRS non-motor puanı iyi derecede korele bulunmuştur. Non-motor semptomları değerlendirirken, Epworth Uykululuk Skalası’nın da katkısı olabileceği düşünülebilir ancak bu konuda yapılacak daha fazla ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve OKT ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak; OKT bulgularının, demografik veriler, İPH hastalık şiddeti, hastalık süresi, hastalık evresi, hayat kalitesi ile ilişkisinin incelendiği görülmektedir. Bununla birlikte; bilişsel değerlendirme, OKT ve İPH arasındaki ilişki, çok az sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir (12,17,21,22,257,327,336,343,345). Çalışma sonuçlarının farklılık göstermesi; farklı örneklem büyüklükleri, hastalığın farklı evrelerindeki hastaların değerlendirilmesi, OKT cihaz ve yazılımının farklı olmasına bağlanabilir (344).

Çalışmamızda, hasta ve sağlıklı grubun OKT ile ölçülen ortalama RSLT değerleri, her iki göz için ayrı ayrı hesaplandı. Sağ ve sol gözde 6 kadran ve global RSLT değerleri ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki değerlendirildi. Hasta grubunda, yaş ile sağ nazal ve sol temporal bölge RSLT arasında anlamlı derecede negatif ilişki gösterilirken, sağlıklı grupta anlamlı ilişki izlenmemiştir. Bu veri, nörodejeneratif bir hastalık olan İPH’in, tek taraflı optik siniri oluşturan liflerde yol açtığı dejenerasyona, ilerleyen yaşın katkı sağladığını düşündürmüştür. Çalışmamız ile uyumlu olarak, Archibald ve ark.’nın çalışmasında da yaş ile maküler kalınlık, RSLT gibi OKT ölçümleri arasında negatif bağıntı belirtilmiştir. Artan yaşın, retinal anormallikleri saptamayı kolaylaştırdığı da akılda tutulmalıdır (275). Başka bir çalışmada; OKT bulguları ile bilişsel işlevler arasında saptanan bağıntıyı değerlendirirken, yaşın karıştırıcı bir etki yaratabileceği belirtilmiştir (344). Cubo ve ark.’nın çalışmasında ise, yaş ile OKT bulguları arasında anlamlı bağıntı

saptanmamıştır (345). Bir metanalizde; RSLT kalınlığı ile yaş arasında bağıntı olduğu, ancak subgrup analizi yapamadıkları için, başka bir çalışmada ise; yaşın karıştırıcı etkisine yönelik uygun regresyon modelini sağlayamadıkları için, çalışmaların bu konuyu değerlendirmede kısıtlı olduğu ifade edilmiştir (21,263).

Yaş ve RSLT ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; RSLT ve hastalık başlangıç yaşı karşılaştırıldığında; anlamlı bağıntı saptanmamıştır (328,335). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak, hastalık başlangıç yaşı ile RSLT arasında anlamlı bağıntı gözlenmemiştir.

Çalışma grubunun RSLT değerleri incelendiğinde; sağlıklı grupta cinsiyetler arasında fark saptanmazken, hasta grupta sağ nazal superior ve sol temporal superior RSLT değerleri için, cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptandı. Kadın cinsiyette erkeklere göre RSLT daha kalın saptanırken; yapılan diğer çalışmalarda; RSLT ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır (328,335). Diğer pek çok çalışmada ise cinsiyet ile OKT parametreleri arasındaki bağıntısına bakılmamıştır (11,343,349). Çalışmamızdaki kadın cinsiyetteki bu olumlu farkın; İPH hasta grubunda erkek cinsiyetin fazla olması ve erkeklerde İPH'nin daha sık gözlenmesi ile ilişkili olarak; erkeklerde RSLT incelmesinin daha ön planda olabileceği düşünülmüştür. Ancak, çalışmamızda gösterilen İPH'de erkek cinsiyet ve RSLT arasındaki ilişki, yapılacak diğer çalışmalarla desteklenmelidir.

Çalışmamızda hasta grubunda; sağ nazal inferior ortalama RSLT değeri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Diğer kadrarlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmadı. Literatürde İPH hastalarında yapılmış OKT çalışmalarına baktığımızda; RSLT açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmayan çalışmalar bulunmaktadır (15,23,275,329,349,353). Bununla birlikte; Inzelberg ve ark.'nın 10 İPH hastası ve 10 kontrolü incelediği çalışmada; İPH grubunda; inferior kadranda anlamlı incelmeye; Altıntaş ve ark.'nın 17 İPH hastası ve 11 kontrolün incelendiği çalışmada da, hasta grubunda neredeyse tüm kadrarlarda anlamlı incelmeye saptanmıştır. Ek olarak aynı çalışmada farklı parametreler de değerlendirilmiş ve hasta grubunda, maküler volüm, maküler kalınlıkta incelmeye saptanmış, foveal kalınlıkta anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (12,17). Yapılan başka bir çalışmada da; ortalama RSLT'de,

superiorda ve nazalde anlamlı incelmeye saptanırken, maküler kalınlık ve volümetrik ölçümlerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (343).

Rohani ve ark.'nın 27 İPH hastası ve 25 kontrol grubu bulunan çalışmasında semptom dominansı ile klinik özellikler, bilişsel durum, OKT bulguları arasında anlamlı bir bağlantı saptanmazken, rijidite dominant hastalarda nazal ve inferior kadran RSLT kalınlığı daha ince bildirilmiş ve nörodejeneratif sürecin akınetik rijid formda daha belirgin olabileceğine vurgu yapılmıştır (335). Bizim çalışmamızda da benzer kadranlarda incelmeye saptansa da, farklı olarak semptom dominansına göre; klinik özellikler, bilişsel testler ve RSLT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Moreno-Ramos ve ark.'nın 10 AH, 10 LCD, 10 İPHD, 10 kontrol grubunun kıyaslandığı çalışmada, farklı olarak demansı bulunan İPH hastalarının değerlendirildiği görülmektedir. Bu çalışmada; İPHD olan grupta, sağlıklı kontrollere göre RSLT'de anlamlı incelmeye saptanmıştır (11). Aydın ve ark.'nın 25 İPH ve 29 kontrol grubunu değerlendirdiği çalışmada; santral, nazal ve temporal kadranlarda anlamlı incelmeye saptanmıştır. Bu çalışma; nazalde incelmeye saptaması, global RSLT'de saptanmaması yönünden bizim çalışmamızla benzer görünmektedir (346).

Garcia-Martin ve ark.'nın, 46 İPH hastası ve 33 kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada; Cirrus OKT cihazı ile yapılan ölçümlerde nazal hariç tüm kadranlarda, Spectralis OKT cihazı ile yapılan ölçümlerde nazal ve inferior hariç tüm kadranlarda ve foveal kalınlıkta incelmeye saptanmıştır. Ek olarak bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada aynı taraf N/T (Nazal/Temporal) indeksi de değerlendirilmiş ve indeksin artmış olduğu görülmüştür (8). Garcia-Martin ve ark.'nın 75 İPH hastası ve 75 kontrol grubu olmak üzere örneklem büyüklüğü biraz daha fazla olan diğer bir çalışmasında ise, inferior ve temporal alanlarda belirgin incelmeye ve N/T indeksinde artma bildirilmiştir. Maküler volum açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada farklı olarak ilk defa OKT cihazları ve değerlendirme teknikleri de kıyaslanmıştır ve aksonal hasarı değerlendirmede N-aksonal spectralis OKT'nin faydalı olduğu vurgulanmıştır (274). Bu iki çalışma örnek alınarak bizim çalışmamızda da N/T indeksi hesaplanmış, ancak nazal incelmeye diğer çalışmalara oranla muhtemelen daha fazla olduğu için, indekse yansıyan bir fark izlenmediği düşünülmüştür.

Literatürdeki pek çok çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda, nörodejeneratif bir hastalık olan İPH’de, RSLT kalınlığının azaldığı, görece daha sınırlı kadranda olsa da gösterilmiştir (22, 327, 354, 355). RSLT’deki azalmanın daha kısıtlı alanlarda olması ve diğer çalışmalarda gösterilmiş N/T indeksindeki anlamlı değişikliğin, bizim çalışmamızda gözlenmemesi, çalışmamızın örnekleminin bazı çalışmalara görece küçük olması, erken evre ve demansı bulunmayan İPH hastalarının çalışmaya alınmış olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca mevcut cihaz ile maküler kalınlık, maküler volum, foveal kalınlık, İPT kalınlığı ve GHT kalınlığının ölçülememesi çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır. Ek olarak çalışmamızda, OKT ölçümü yapan görevlinin hasta ve kontrol grubuna kör olması, Garcia-Martin ve ark.’nın OKT’nin aksonal hasar için prediktif olup olmadığını değerlendirdiği çalışmasının aksine, ölçümümüzün güvenilirliğini arttırmaktadır (20).

Yavaş ve ark.’nın 44 İPH hastası ve 21 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada; İPH hastalarında RSLT’de anlamlı incelmeye saptanmıştır ve regresyon analizi sonucunda; kadransal değerlendirmede nazal, superior-nazal, inferior-nazal ve inferior-temporal bölgede anlamlı incelmeye bildirilmiştir. Bu çalışmada farklı olarak; dopamin agonisti kullanan hastaların, levodopa kullanan hastaların ve kontrol grubunun OKT bulguları arasında kıyaslama yapılmıştır. Dopamin agonisti kullanan grupta RSLT daha ince, levodopa kullanan grupta ise kontrol grubuna göre daha kalın saptanmış olup, levodopanin RSLT üzerinde koruyucu etkisi olabileceği vurgulanmıştır. Bu kalınlık farkı özellikle superior-nazal ve inferior-nazal bölgelerde belirgin bildirilmiştir ve hastaların en az 6 aylık levodopa monoterapisi ile takip edildiği belirtilmiştir (356). Bizim çalışmamızda; hasta grubunda, sağ temporal inferior ortalama RSLT değerinin, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanması ilgi çekicidir. Hasta grubunda levodopa almakta olan hastaların oranı %81 gibi yüksek oranlarda olduğu için bu durumun, saptadığımız kalınlık artışı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Ancak, monoterapi oranı düşük olduğundan ilaçlar arası kıyaslama yapılamaması ve çalışmanın prospektif olmaması nedeniyle; levodopanin RSLT üzerindeki olası koruyucu etkisini gösterecek; iyi tasarlanmış, prospektif ve büyük çaplı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda ortalama RSLT değeri, kadransal ölçümleri ve N/T indeksi ile yaşam kalitesi ölçeği, UPDRS puanı, HY evresi, hastalık süresi ve GDÖ sonuçları arasında bağıntı saptanmadı. Bu bilgiler genel olarak literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (17,22,343,345,353). Farklı olarak Sung ve ark.; OKT parametreleri ile NMSS arasında ilişki saptamıştır (22). Altıntaş ve ark. UPDRS ile RSLT arasında ilişki saptamamış ancak foveal kalınlık ile UPDRS'in ilişkili olduğunu bulmuştur (12). İlginç bir çalışma olarak; Garcia-Martin ve ark.'nın çalışmasında; maküler kalınlık ve HY evresi negatif korele saptanmış, N/T indeksi ile HY evresi ise pozitif korele saptanmıştır. Bu durum, temporal incelme sonucunda, N/T indeksi artışının, nörodejenerasyon göstergesi olarak, hastalığın ileri evreleri ile uyumlu olmasına bağlanmıştır. Yine aynı çalışmada yaşam kalitesi ölçeği ile de değerlendirme yapılarak, foveal kalınlığın hem hastalık şiddeti hem de yaşam kalitesi açısından bir prediktor olabileceği belirtilmiştir (8). Garcia-Martin ve ark.'nın aksonal hasarı belirlemede GHT ölçümünün daha faydalı bulunduğu çalışmalarında ise GHT ile UPDRS, HY evresi ve hastalık süresi arasında negatif bağıntı saptanmıştır (20). Bahsedilen parametreler açısından son iki çalışmada belirgin bağıntı saptanması, bizim çalışmamızda ise herhangi bir ilişki gösterilememesi; hasta sayımızın az olması ve çalışmamızda global RSLT incelmesinin çok belirgin olmaması ile ilişkili olarak düşünülmüştür.

Hasta grubu, semptomların başlangıç tarafına göre değerlendirildiğinde; bilateral başlangıç %5,9 gibi oldukça düşük oranlarda, sağ veya sol taraf başlangıç, birbirine oldukça yakın oranlarda idi. Bu durum, asimetrik klinik başlangıç ve seyrin, erken-orta evre İPH' de daha belirgin olduğu bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda; semptomların başlangıç tarafı ile; klinik özellikler, bilişsel durum, OKT bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İnteroküler fark değerlendirildiğinde; hastalığın başlangıç tarafı ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak sağ taraf başlangıç olanlarda, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da, interoküler farkın daha fazla olma eğiliminde olduğu verisi, sağ gözde nazal liflerin sağlıklılara göre daha ince olması bilgisi ile birlikte değerlendirildiğinde; İPH'de nörodejenerasyonun dominant hemisfer ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Cubo ve ark.'nın çalışmasında; sağ/sol göz OKT bulguları ve motor semptomların dominans olduğu taraf arasındaki olası ilişki araştırılmış ve sağ

dominans semptomları olan hastalarda, sol hemisferik etkilenme olduğu öngörülerek, iki göz arası anlamlı fark saptanan alanlar bulunsa da, sağ dominans semptomları olan hastalarda çoğu alanda fark gözlenmemiş, sol dominans semptomları olan hastalarda hiçbir alanda interoküler fark gözlenmemiştir (344). Bodis-Wolner'in, İPH hastalarında retinal bulguları değerlendirdiği çalışmasında da; sağ/sol retinal lif incelmesinin farkı değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunmamıştır (257). İnteroküler fark ve İPH dominansı ile ilgili daha fazla yorum yapabilmek için, bu ilişkiyi destekleyecek daha fazla hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Retinal sinir lifi kalınlıklarını, hem her iki gözde hem de her göz için ayrı ayrı 6 kadranda ve global olarak değerlendirdiğimiz OKT parametrelerinin kendi aralarındaki bağıntı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Hasta grubunda; sağ global RSLT kalınlığı ile; sağ temporal superior ve sağ temporal inferior kadranslar arasında çok iyi düzeyde ilişki saptandı. Sol global RSLT kalınlığı ise sol nazal superior, sol nazal inferior ve sol temporal inferior ile iyi düzeyde ilişkili olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda sağ global RSLT ile sağ temporal superior, sağ nazal superior, sol global RSLT, sol temporal inferior ile arasında çok iyi düzeyde ilişki saptandı. Kontrol grubunda sol global RSLT, sol temporal inferior ile çok iyi düzeyde ilişkiliydi. Sol göz ve sağ göz için tüm parametreler kendi içinde tutarlı gözükmeyle birlikte; hasta grubunda, sol gözde nazal liflerin sol global RSLT ile, sağ gözde temporal liflerin sağ global RSLT ile daha ilişkili olması, sağ temporal ve sol nazal liflerin ortak olarak sağ hemisferden gelmesi nedeniyle, İPH'de sağ hemisfer (nondominant hemisfer)'in görece korunduğu hipotezini desteklemektedir. Hasta grubunda sağ el dominansı %94 oranında saptanmıştır ve sol dominans bireylerde bile büyük oranda sol hemisferin dominant olması nedeniyle, dominant hemisferden belirgin lifler alan sağ nazal liflerin incelmış olması hastalık ile bağlantılı patolojik dejenerasyonun, dominant hemisferde daha ön planda olabileceğini düşündürmüştür.

İdiyopatik Parkinson hastalığında; demans düzeyinde olmasa da yürütücü işlevler, dikkat, görsel-uzamsal alan ve bellek ile ilgili bozukluklar sıklıkla gözlenebilmektedir (197). Demansı olanlarda ise, HBB olanlara göre daha belirgin olmak üzere; yürütücü işlevler, bellek, dikkat ve görsel-uzamsal işlevlerde bozulma olduğu bilinmektedir (200,215,216). Çalışmamızda genel tarama için, hastalarda MMDM testi kullandıktan sonra, İPH bilişsel muayenesinde görece daha değerli,

geçerli ve güvenilir bulunan; ACE-R bataryası ile global bilişsel ve alanlara göre bilişsel değerlendirme yapıldı (194,221,301–304). Çalışmamızda; toplam ACE-R skoru, hasta grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. ACE-R'nin alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; bellek, akıcılık, dil işlevleri puanlarının, hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü. Toplam ACE-R VE MMDM puanları arasında da beklenen şekilde belirgin bağıntı saptandı. Literatürdeki çalışmalarda; McColgan ve ark.'nın çalışmasında; İPH hastalarında HBB varlığını göstermede, ACE-R başarılı bulunurken, bilişsel alanların alt grupları hakkında bilgi verilmemiştir (227). Chade ve ark.'nın çalışmasında ise; İPH hastalarının AH, FTD ve sağlıklı kontrollere göre ACE ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Fronto-subkortikal patoloji ile uyumlu olarak akıcılık, bellek, dikkat ve oryantasyonda AH'ye ve kontrollere göre bozulma belirtilirken, LCD'ye göre fark saptanmamıştır. İdiyopatik Parkinson hastalığında; AH'ye göre görsel-yapısal işlevler, bellek ve oryantasyonu değerlendirmede ACE bataryası başarılı bulunmuş, bizim çalışmamızın aksine lisan işlevleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (357). Komadina ve ark.'nın çalışmasında, ACE-R testinin, İPH ve HBB ayrımı için, akıcılık puanlarının değerli olduğu vurgulanmıştır (358). Ritmann ve ark.'nın İPH, PSP ve KBD hastalarında, ACE-R'nin ayırım gücünü değerlendirdikleri çalışmada; parkinsoniyen sendromları ayırmada verbal akıcılık bölümünün önemli olduğu saptanmıştır (359). Berankova ve ark.'nın çalışmasında; kontrollere göre İPH, HBB ve İPHD hastalarında ACE-R total ve lisan puanları hariç hepsinde fark saptanmış, akıcılık puanlarının önemi yine vurgulanmıştır (360). Verbal akıcılık ve bellek puanları kontrol, HBB-İPH ayrımında, oryantasyon ve dikkat puanları HBB-İPH ve İPHD ayrımında en iyi alt grup olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, ACE-R alt grupları diğer spesifik nöropsikiyatrik testlerle karşılaştırılmış ve lisan bölümü hariç, testler arasında anlamlı bağıntı saptanmıştır (360). Sobreira ve ark.'nın çalışmasında ACE-R'nin, İPHD tanısı için yeterli olduğu belirtilmiştir (361). Pfeiffer ve ark.'nın çalışmasında ACE testi ile, HBB-İPH hastalarında, epizodik bellek, yürütücü işlevler, lisan, praksi, görsel-uzamsal alan, dikkat, işleme belleğinde anlamlı bozulma bildirilmiştir (362). Rocha ve ark.'nın çalışmasında, 70 İPH hastası değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollere göre İPH'de

MMDM ve ACE-R puanları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca, ACE-R'nin tüm alt gruplarında düşüklük bildirilmiştir (363).

Genel literatürden yola çıkarak, klinik değerlendirmede, İPH'de ACE-R bataryası ile bilişsel bozukluk saptanabilme oranı artmaktadır. Ancak çalışmamızda her bilişsel alanda bozulma saptanmamasının, çalışmaya erken evre İPH hastalarının ve bilişsel semptomu olmayan hastaların alınması ya da örneklem büyüklüğünün görece küçük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte; iki grup arasında lisan puanlarında anlamlı fark saptanması, İPH hastalarında özellikle beklenen görsel-uzamsal alanlarda bozulmanın saptanmaması, genel görüşe göre farklı bir durum olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunda; ACE-R puanı ve hastalık süresi, HY evresi, UPDRS puanı arasında ilişki olmadığı görülmekle birlikte, yaş ve ACE-R puanı arasında anlamlı ilişki, UPDRS ile ACE-R'nin görsel-mekansal işlevler alt grubu arasında negatif ilişki saptandı. Ek olarak regresyon analizinde; yaşın, ACE-R puanları üzerinde etkili olduğu görüldü. Yaş, bilişsel yıkım için önemli bir risk faktördür. McColgan ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde; yaşın bilişsel puanda etkili olduğu, ancak hastalık süresi ile ilişki olmadığı bildirilmiştir. Chade ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak HY ileri evre hastalarda, bilişsel testler ile klinik evrenin anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır (357). Pfeiffer ve ark.'nın çalışmasında; UPDRS puanı ve bilişsel yıkım arasında bağıntı saptanmıştır (362). Rocha ve ark.'nın çalışmasında; HY evresi ile UPDRS total puanı arasında negatif bağıntı saptanmıştır (363). Sonuç olarak bizim çalışmamızda; bilişsel alanlardan sadece görsel-mekansal alan puanı ile UPDRS arasında ilişki saptanırken, toplam bilişsel puan ve hastalık evresi, hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmaması; görece hasta sayımızın az olması ve çalışma grubunun erken evre hastalardan oluşması ile açıklanabilir.

Eğitim süresinin bilişsel testler üzerindeki olası etkisi, regresyon analizi ile değerlendirildi ve eğitim düzeyinin ACE-R puanları üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Benzer şekilde yapılan bir çok çalışmada; bilişsel testler ile eğitim arasındaki ilişki gösterilmiştir (227,358,363). Cinsiyetler açısından bilişsel testler değerlendirildiğinde; sağlıklı grupta, hem ACE-R toplam skorda hem de alt gruplarda anlamlı fark izlenmezken, hasta grubunda, sadece dil işlevlerinde, cinsiyet grupları

arasında anlamlı fark saptanmadı. Erkek hastaların kadın hastalara göre dil işlevlerinin daha iyi korunduğu görüldü. Bununla birlikte; regresyon analizinde cinsiyetin, ACE-R üzerinde anlamlı etki oluşturmadığı saptandı. Literatürde bununla ilgili ayrıntılı çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle, saptadığımız bu verinin, dil işlevleri ve cinsiyet arasındaki ilişkiye yönelik yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda yaşam kalitesi ölçeği ile yapılan analizlerde; bilişsel yıkımın, yaşam kalitesi ile korele olduğu bildirilen çalışmaların aksine, bilişsel puanlarla arasında bağıntı saptandı. Bu durumun, çalışmaya alınan hastaların bilişsel yıkım derecesinin diğer çalışmalara göre daha düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, hastalık şiddetini ifade eden UPDRS motor ve non-motor puanları, HY evresi, depresyon ölçeği ve uyku ölçeği ile yaşam kalitesi arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı bağıntı saptandı (8,116,189).

Hasta grubunda, bilişsel testler ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ACE-R toplam skoru, akıcılık, bellek, sayı menzili testi ile değerlendirdiğimiz dikkat, dikkati sürdürme ile sağ nazal RSLT kalınlığı arasında pozitif bağıntı saptanırken, sayı menzili testinde N/T oranı ile pozitif bağıntı saptandı. Bellek için ek olarak; sağ nazal inferior ile de pozitif bağıntı gösterildi. Çalışmamızda dil işlevleri ile RSLT kalınlığı arasında, sadece sağ temporal inferior RSLT’de pozitif ilişki gösterildi (Şekil 5). Daha önce de belirtilen şekilde; semptomları sağ taraftan başlayan hastaların, istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmasa da, interoküler farkının daha fazla olma eğilimi ve sağ gözde nazal liflerin sağlıklılara göre daha ince olması nedeni ile, nörodejenerasyonun dominant hemisfer ile daha fazla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, interoküler fark ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki, daha önce literatürde tartışılmamıştır. Sağ nazal liflerin görece bilişsel yıkımla daha ilişkili saptanması, muhtemel nörodejenerasyonun dominant hemisfer ile daha fazla ilişkili olabileceği görüşümüzü desteklemektedir.

İdiyopatik Parkinson hastalığında; kortikal atrofi ve bilişsel yıkımın değerlendirildiği çalışmalarda; hem bilişsel bozukluğu olmayan ve hem de HBB-İPH hastalarında, sol parietal, temporal, lingual ve frontal alanlarda daha belirgin bir atrofının yanında sağ temporal atrofiden de söz edilmiştir. Aynı çalışmada, atrofi bölgeleri ile MMDM, UPDRS, hastalık süresi gibi parametrelerle ilişki saptanmamıştır

(364). Claassen ve ark.'nın çalışmasında; erken dönem ve geç dönem İPH hastaları kortikal asimetri açısından değerlendirildiğinde; erken dönem hastalarda sol posterior bölgelerde kortikal atrofiden bahsedilmektedir (340). Bu çalışmalardaki sonuçları, bizim verilerimizle birlikte değerlendirdiğimizde; nörodejenerasyonun sol hemisferde baskın olabileceği görüşümüz desteklenmektedir (336).

Çalışmamızda; sağ nazal lifler ile birçok bilişsel işlev arasında pozitif bağıntının gösterilmesi, sağ nazal liflerin sol hemisferden gelen liflerle oluşması nedeniyle, İPH'de nörodejenerasyonun, sol hemisferden başlayan ve distale etki eden bir süreç olduğu görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca RSLT kalınlığı ile ilişki saptadığımız pek çok bilişsel alanın, dominant hemisfer prefrontal, frontal ve temporal yapılarla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. İPH'de, dopaminerjik eksikliğin, kortiko-subkortikal yollar aracılığıyla bu bölgeleri de etkilediğini ve nörodejenerasyonun dominant hemisferde başlayabileceği düşünülmektedir (215,240). Yine dominant hemisferde, Broca alanının dopaminerjik bağlantılarının etkilenmesi, sadece lisan değil, diğer bilişsel testlerin uygulanmasında da etkilenme yaratabilmektedir. İdiyopatik Parkinson hastalığında gözlenen verbal akıcılıkta bozulmanın, frontal yollardaki etkilenim ve yürütücü işlevlerle bağlantılı olması, dominant hemisferdeki komplike bilişsel ilişkilerle açıklanabilmektedir (365). Diğer farklı hipotezimiz ise; çalışmamızda sağ nazal liflerin verbal akıcılık, dikkat, bellek ile ilişkili olmasının yanı sıra, sağ temporal lifler ile dil işlevleri arasında da bağıntının gösterilmesi, sağ nazal ve sağ temporal lifler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki temel alınarak, asimetric doğası kabul edilen İPH'de nörodejenerasyonun, tek taraflı gözde distalden başlayıp, proksimale yayıldığı görüşüdür (Şekil 5). Bu dejenerasyonun ilerleme yönü için, retrokiazmatik alanlardaki patolojik sürecin (pek çok SSS bozukluğunda vasküler, inflamatuvar, protein agregasyonu gibi sebeplerle başlayan patolojinin retinal bölgeye de etkisinin olması gibi) distale ulaşması sebebiyle olabileceği gibi, retinal dopaminerjik defisit sonucu gelişen hastalığın, distalden proksimale, lateral genikulat nukleus ve vizuel kortekse ilerlediği görüşü mevcuttur (6,260).

Çalışmamızda dil işlevlerinin, sağ temporal RSLT kalınlığı ile ilişkili saptanması, daha önce bir çalışmada gösterilen sağ hemisferik hasarda; lisanın, söylemsel, leksikal-semantic ve prozodik süreçlerdeki bozulma ile ilişkisinin

gösterilmesi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; çalışmamızda sağ retrokiasmatik alandan gelen sağ temporal liflerin, lisan ile korele bulunması, sağ hemisfer ve lisan işlevleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (340) (Şekil 5).

Şekil 5: Bilişsel Testler ve RSLT Kalınlığı Arasındaki Bağının Şematizasyonu

yaptıkları değerlendirme sonucunda, maküler volümetrik ve lineer SD-OKT parametrelerinin hiçbirisi ile bağıntı saptanmamıştır. Ancak retina pigment epiteli volümü ile MoCA testi arasında anlamlı ilişki bildirilmiş ve bilişsel bozukluk için bir potansiyel biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır (344).

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar arasında; hasta sayısının görece az olması , ileri evre hastaların alınmaması, İPH tanısı olan hastalarımızın hiçbirinde patolojik doğrulama yapılamamış olması (ancak en az 5 yıl süre ile takip edilmiş, tanı doğruluğu yüksek olan hastalar çalışmaya alınmıştır), çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, OKT cihazımızın foveal kalınlık, maküler kalınlık, maküler volum, GHT, İPT, DPT gibi ayrıcalıklı ölçümler için uygun yazılıma sahip olmaması sayılabilir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre;

1. Orta evreden itibaren, İPH hastalarında politerapi sıklığında artış mevcuttur.
2. Asimetrik klinik başlangıç, hastalığın genel özellikleriyle uyumlu olarak belgindir.
3. Hastalık şiddeti ile ilgili parametrelerin ve hastalığın evresinin birbiri ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.
4. Yaş ve hastalık süresi, motor ve non-motor bulguların şiddeti ile yakın ilişkilidir.
5. Depresyon ve hastalık süresi, UPDRS üzerinde bağımsız şekilde etkili faktörlerdir.
6. Depresyon; hastalık evresi ve şiddeti ile ilişkilidir ve bir non-motor belirti olduğu için, hastaların tanısında ve takibinde mutlaka değerlendirilmelidir. Non-motor semptomların, özellikle bilişsel durumun değerlendirilmesinde karıştırıcı bir faktör olabileceği unutulmamalıdır.
7. Yaş ve hastalık evresi ile ilişkili bulunan Epworth Uykululuk Skalasının, non-motor UPDRS puanları ile ilişkili olması, non-motor semptomları değerlendirirken, Epworth Uykululuk Skalasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir.
8. Eğitim düzeyi; bilişsel puanlar üzerinde bağımsız bir etkiye sahiptir.
9. Tütün kullanımının, İPH için koruyucu olabileceği görüşü, çalışmamız ile desteklenmektedir.
10. Yaşam kalitesi ile bilişsel puanlar arasında ilişki saptanmamışken, hastalık şiddeti, hastalık evresi, depresyon varlığı, gündüz uykululuk artışı ile arasında ilişki mevcuttur.

11. Optik koherans tomografi; hızlı, noninvaziv ve maliyet etkin bir tetkik olarak, nörodejenerasyonu göstermek ve takip etmek için kullanılabilir.
12. İdiyopatik Parkinson hastalığında, inferior ve nazal kadran RSLT kalınlığındaki incelme, erken nörodejenerasyon açısından ve hastalığın multisistemik bir etkilenim olduğunu göstermede anlamlı bir biyobelirteç olabilir.
13. Gelecekte RSLT kalınlığı ölçümü ve takibi, İPH gibi nörodejeneratif hastalıkların erken tanısında kullanılabilir.
14. Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize, İPH erken evre hastalarda kolay, hızlı ve global bir bilişsel değerlendirme sağlayan uygun bir testtir.
15. Erken evre, demansı olmayan hastalarda dahi bilişsel puanlarda düşme saptanması, İPH hastalarında bilişsel yıkımın, erken dönemlerden beri var olduğunu göstermektedir.
16. İdiyopatik Parkinson hastalığında, bilişsel semptom olmadığı halde; bellek, akıcılık, lisan alanlarında bozulmalar saptanabilir.
17. Hastalık evresi, şiddeti ve süresi ile ACE-R puanları arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durumun, çalışmada az sayıda ve erken evre hasta grubunun değerlendirmeye alınması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
18. Farklı bir ölçek olarak çalışmamızda, OKT bulgularından N/T indeksi ve bilişsel bulgular birlikte değerlendirilmiştir. Bilişsel işlevlerden dikkat ile N/T indeksi arasında ilişki saptanmıştır.
19. Bilişsel alanlardan; total ACE-R puanı, dikkat, bellek ve akıcılık; sağ nazal liflerle, dil işlevleri ise sağ temporal liflerle ilişkili bulunmuştur.
20. Yaş ile RSLT dejenerasyonu belirgin hale gelmektedir. Bununla birlikte, RSLT ve İPH'nin başlangıç yaşı arasında ilişki saptanmamıştır.
21. Yaş ile bilişsel bozulma artmaktadır. Ancak yaş, RSLT ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki çalışmalarında, karıştırıcı ve kısıtlayıcı bir faktör olarak tanımlanmaktadır.
22. Erkeklerde, RSLT'nin daha ince saptanması, İPH'de erkek cinsiyetin baskın olması ve doğal olarak çalışmamızdaki erkek sayısının fazla olması ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Ancak, bu farkın başka çalışmalarla desteklendiğinde, daha farklı anlamları olabileceği düşünülmüştür.
23. Semptom dominansı ve RSLT arasında ilişki gösterilememiştir.

24. Hastalığın başlangıç tarafı ile, bilişsel durum ve OKT bulguları arasında ilişki saptanmamıştır.
25. Lisan işlevlerinde bozulmada, sağ hemisferin de rolü olabileceği düşünülmüştür.
26. Interokuler RSLT farkı ile bilişsel yıkım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak interokuler RSLT farkının, sağ taraf semptomatik olan hastalarda daha belirgin olması, sağ nazal liflerin hasta grubunda anlamlı daha ince olması, yine sağ nazal lifler ile bilişsel testlerin daha ilişkili olması, yaş ile ilişkili RSLT incelmelerinin sağ nazal ve sol temporal liflerle ilişkili olması sonuçlarıyla, nörodejeneratif sürecin dominant hemisfer ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. Dejerasyonun proksimal başlayıp distal mi ilerlediği, yoksa distaldeki patolojik sürecin, sonrasında proksimali mi etkilediği konusunda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Taraf dominansı, interokuler fark ve bilişsel değerlendirme arasında ilişkiyi incelemesi açısından çalışmamız oldukça özgündür. Ancak daha ayrıntılı değerlendirmek için prospektif, longitudinal, geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2017. p. 901–5.
2. Ropper A, MA S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. Emre M, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011.
3. Stanley FJ. Hareket Bozuklukları: İlkeler ve Uygulamalar. 1st ed. Akbostancı M, editor. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. 79–103 p.
4. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427–42.
5. Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson' disease. In: *Annals of Neurology*. 1998. p. 1–9.
6. Guo L, Normando EM, Shah PA, De Groef L, Cordeiro MF. Oculo-visual abnormalities in Parkinson's disease: Possible value as biomarkers. *Mov Disord* [Internet]. 2018 Sep;33(9):1390–406.
7. Yıldız D, Erer Özbek S, Zarifoğlu M, Bakar M, Karlı N, Türkeş N. Parkinson Hastalarında Bilişsel Fonksiyonların Nöropsikometrik Testlerle Değerlendirilmesi ve Parkinson Hastalığı Kliniği ile Korelasyonu. *Eval Cogn Funct Park Dis Patients with Neuropsychometric Tests to Identify its Clin Correl*. 2010;47(1):47–52.
8. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate parkinson disease severity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(2):696–705.
9. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Ten Have T, Colcher A, Horn SS, et al. Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease with Normal Global Cognition According to Mini-Mental State Examination Score. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb;57(2):304–8.
10. Cummings JL. Depression and parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry*. 1992;149(4):443–54.
11. 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 Alzheimer's Dis*. 2013;34(3):659–64.

12. Altıntaş Ö, Işeri P, Özkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol*. 2008;116(2):137–46.
13. Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LVF, Costa CF, Pires LA, Almeida ALM, et al. Macular thickness measurements with frequency domain-oct for quantification of retinal neural loss and its correlation with cognitive impairment in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016;11(4).
14. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2008;14(7):906–12.
15. 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*. 2010;4:1427.
16. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, Carbonelli M, Savini G, Scaglione C, et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: A mitochondrial pattern? *Eur J Neurol*. 2013;20(1):198–201.
17. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*. 2004;44(24):2793–7.
18. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248(1–2):151–7.
19. Işeri PK, Altinas Ö, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J neuro-ophthalmology*. 2006;26(1):18–24.
20. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):470–8.
21. Leyland L-A, Bremner FD, Mahmood R, Hewitt S, Durteste M, Cartlidge MRE, et al. Visual tests predict dementia risk in Parkinson disease. *Neurol Clin Pract*. 2020;10(1):29–39.

22. Sung MS, Choi S-M, Kim J, Ha JY, Kim B-C, Heo H, et al. Inner retinal thinning as a biomarker for cognitive impairment in de novo Parkinson's disease. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):11832.
23. Yıldız D, Pekel NB, Yener NP, Seferoğlu M, Günes A, Sığırlı D. Assessment of neurodegeneration by optical coherence tomography and mini-mental test in Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(2):212.
24. Çakmur R. Parkinsonizm: Klinik Özelliklerine Göre Ayırıcı Tanı ve Sınıflama. In: Elibol B, editor. *Hareket Bozuklukları*. Ankara: Rota Tıp Kitapevi; 2011. p. 61–78.
25. Hanağası HA. Parkinson Hastalığında Epidemiyoloji ve Çevresel Faktörler. In: Elibol B, editor. *Hareket Bozuklukları*. Ankara: Rota Tıp Kitapevi; 2011. p. 91–100.
26. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003.
27. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin* [Internet]. 2016;34(4):955–65.
28. Gökçal E, Gür VE, Selvitop R, Babacan Yıldız G, Asil T. Motor and non-motor symptoms in parkinson's disease: Effects on quality of life. *Noropsikiyatri Ars*. 2017;54(2):143.
29. Doğu O. Parkinson Hastalığı'nın epidemiyolojisi ve risk faktörleri. In: Emre M, editor. *Parkinson Hastalığı*. 2010. p. 75–80.
30. Taylor KSM, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):905–6.
31. Ishihara L, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec 1;78:1304–9.
32. Taylor KSM, Counsell CE, Harris CE, Gordon JC. Screening for undiagnosed parkinsonism in people aged 65 years and over in the community. *Park Relat Disord*. 2006;12(2):79–85.
33. Elbaz A, McDonnell SK, Maraganore DM, Strain KJ, Schaid DJ, Bower JH, et al. Validity of family history data on PD. *Neurology*. 2003 Jul 8;61(1):11–7.

34. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: An etiologic study. *J Am Med Assoc.* 1999;281:341–6.
35. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect.* 2006 Feb;114(2):156–64.
36. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and parkinson's disease: A metaanalysis. *Environ Res.* 2001;86:122–7.
37. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jan;2(1):a008888–a008888.
38. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002 Sep 1;52(3):276–84.
39. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Navajas RFC. Smoking and Parkinson's disease: Systematic review of prospective studies. *Movement Disorders.* 2004. p. 614–21.
40. Ishihara LS, Brayne C. What is the evidence for a premorbid Parkinsonian personality: A systematic review. *Movement Disorders.* 2006. p. 1066–72.
41. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, MacGregor L, Katzenschlager R, Shaw K, et al. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:317–21.
42. Schwarzschild MA, Chen JF, Ascherio A. Caffeinated clues and the promise of adenosine A2a antagonists in PD. *Neurology.* 2002. p. 1154–60.
43. Elibol B. Parkinson Hastalığında Nöron Kaybının Moleküler Mekanizmaları. In: Elibol B, editor. *Hareket Bozuklukları.* Ankara: Rota Tıp Kitapevi; 2011. p. 101–12.
44. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, De Vos RAI, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease - Where does it end? In: *Journal of Neural Transmission, Supplement.* 2006.
45. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64:485–91.

46. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2010;16(2):79–84.
47. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*. 2008;115:399–407.
48. Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2007;30(5):244–50.
49. Michel PP, Alvarez-Fischer D, Guerreiro S, Hild A, Hartmann A, Hirsch EC. Role of activity-dependent mechanisms in the control of dopaminergic neuron survival. *J Neurochem*. 2007;101:289–97.
50. Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic α -synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with lewy bodies. *J Neurosci*. 2007;27(6):1405–10.
51. Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: Paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet*. 2006;7:306–18.
52. Schulz JB. Update on the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;5:3–7.
53. Cookson MR, Bandmann O. Parkinson's disease: Insights from pathways. *Hum Mol Genet*. 2010;19(1):21–7.
54. Bredesen DE, Rao R V., Mehlen P. Cell death in the nervous system. *Nature*. 2006;443:796–802.
55. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989;12:366–75.
56. Yalçın Çakmaklı G, Saka Topçuoğlu E. Bazal Gnaglionların İşlevsel Nöroanatomisi. In: Elibol B, editor. *Hareket Bozuklukları*. Ankara: Rota Tıp Kitapevi; 2011. p. 19–30.
57. Alexander G. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357–81.
58. Rosin B, Nevet A, Elias S, Rivlin-Etzion M, Israel Z, Bergman H. Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical networks. *Park Relat Disord*. 2007;13(3):437–9.

59. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci.* 2000;23(10):64–70.
60. Nambu A. Basal Ganglia: Physiological Circuits. In: *Encyclopedia of Neuroscience.* 2009. p. 111–7.
61. Dani JA, Zhou FM. Selective dopamine filter of glutamate striatal afferents. *Neuron.* 2004;42:522–4.
62. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol.* 2007;64:20–4.
63. Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol.* 2008;18:595–604.
64. Pisani A, Bernardi G, Ding J, Surmeier DJ. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci.* 2007;30:545–53.
65. Sullivan MA, Chen H, Morikawa H. Recurrent inhibitory network among striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci.* 2008;28:8682–90.
66. Ferré S, Lluís C, Justinova Z, Quiroz C, Orru M, Navarro G, et al. Adenosine-cannabinoid receptor interactions. Implications for striatal function. *Br J Pharmacol.* 2010;160:443–53.
67. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci Res.* 2002;43(2):111–7.
68. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, Flaherty AW, Eskandar EN. From symphony to cacophony: Pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:378–87.
69. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Park Relat Disord.* 2009;15S3:237–40.
70. Eusebio A, Brown P. Oscillatory activity in the basal ganglia. *Park Relat Disord.* 2007;13:434–6.
71. Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. Vol. 21, *Movement Disorders.* 2006. p. 1566–77.
72. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson’s disease: networks, models and treatments. Vol. 30, *Trends in Neurosciences.* 2007. p. 357–63.

73. Bora Tokçaer A. Hareket Bozukluklarının Patofizyolojisi. In: Elibol B, editor. Hareket Bozuklukları. Ankara: Rota Tıp Kitapevi; 2011. p. 31–41.
74. Kızıltan G. Parkinson Hastalığının Hareketle İlişkili ve İlişkisiz Belirti ve Bulguları. In: Elibol B, editor. Hareket Bozuklukları. Ankara: Rota Tıp Kitapevi; 2011. p. 113--128.
75. Aygün D, Türkel Y, Onar M. Parkinson hastalığında motor olmayan belirtilerin tanı ve tedavisi. Park Hast ve Hareket Bozuklukları Derg. 2009;12(2):80–90.
76. Lee CS, Schulzer M, Mak E, Hammerstad JP, Calne S, Calne DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: Implications for pathogenesis. Neurology. 1995;45:435–9.
77. Gonera EG, Van't Hof M, Berger HJC, Van Weel C, Horstink MWIM. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. Mov Disord. 1997;12:871–6.
78. Allen NE, Canning CG, Sherrington C, Fung VSC. Bradykinesia, muscle Weakness and reduced muscle power in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24:1344–51.
79. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in parkinson's disease. Brain. 2001;124:2131–46.
80. Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in parkinson's disease. Brain. 1994;117:517–29.
81. Louis ED, Winfield L, Fahn S, Ford B. Speech dysfluency exacerbated by levodopa in Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2001;16(3):562–5.
82. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Cismondo S, O'Connell D, Senard JM, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 1999;22:213–5.
83. Giovannoni G, Van Schalkwyk J, Fritz VU, Lees AJ. Bradykinesia akinesia inco-ordination test (BRAIN TEST): An objective computerised assessment of upper limb motor function. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67:624–9.
84. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg & Psychiatry. 2008 Apr 1;79(4):368–76.

85. Wolters EC. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2009;15(3):6–12.
86. Fernandez HH, Lapane KL. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med Sci Monit*. 2002;8:241–146.
87. Hughes AJ, Lees AJ, Daniel SE, Blankson S. A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease. *Arch Neurol*. 1993;50:140–8.
88. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139(1):318–24.
89. Jankovic J. Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. In: *Handbook of Parkinson's Disease, Third Edition*. 2003. p. 71–107.
90. Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V, Peng R, Meilak C, Brooks DJ. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: Clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:115–7.
91. Findley LJ, Gresty MA, Halmagyi GM. Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:534–46.
92. Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello JM, Fénelon G, et al. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1245–8.
93. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease: Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 1973;23:783–90.
94. Dewey RB. Clinical Features of Parkinson's Disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, editors. *Parkinson's Disease And Movement Disorders*. New Jersey: Humana Press; 2000. p. 71–84.
95. Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord*. 2007;22:909–14.
96. DeKosky ST, Marek K. Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders. *Science (80-)*. 2003;302:830–4.
97. Hely MA, Morris JGL, Traficante R, Reid WGJ, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(3):300–7.

98. Bloem BR, Munneke M, Carpenter MG, Allum JHJ. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology*. 2003;61(7):1023.
99. Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kisjes H, Van Den Berg BM, Van Hilten JJ. Clinical Tests for the Evaluation of Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:1669–74.
100. Giladi N, Shabtai H, Rozenberg E, Shabtai E. Gait festination in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2001;7(2):135–8.
101. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94:41–5.
102. Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18:496–502.
103. Gray P, Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs*. 2000;32:222–8.
104. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: A prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:721–5.
105. Bloem BR, Grimbergen YAM, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001;248(11):950–8.
106. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: Characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing*. 2001;30:47–52.
107. Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Park Relat Disord*. 2001;8:109–21.
108. Lamberti P, De Mari M, Zenzola A, Aniello MS, Defazio G. Frequency of apraxia of eyelid opening in the general population and in patients with extrapyramidal disorders. *Neurol Sci*. 2002;2:81–2.
109. Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, Merims D, Melamed E. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease Characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord*. 1999 May 1;14(3):443–7.

110. Bloch F, Houeto J-L, Du Montcel ST, Bonneville F, Etchepare F, Welter M-L, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(11):1223–8.
111. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2006;4:284–95.
112. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(7):423–31.
113. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord*. 2004;19:871–84.
114. Giladi N, Hausdorff JM, Balash Y. Episodic and continuous gait disturbances. In: Galvez-Jimene N, editor. *Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease*. 2nd ed. London: Taylor and Francis; 2005. p. 321–32.
115. Korrell M, Tanner C. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Ebadi M, Pfeiffer R, editors. *Parkinson's disease* CRC Press, New York. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2005. p. 39–50.
116. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord*. 2007;22(11):1623–9.
117. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235–45.
118. 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*. 2005;128(6):1314–22.
119. Chuquilín-Arista F, Álvarez-Avellón T, Menéndez-González M. Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2019 Oct 9;33(4):207–13.

120. Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lépine JP, et al. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectionnal DoPaMiP study. *Mov Disord*. 2010;25(2):157–66.
121. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183–9.
122. Pincus J, GJ T. *Behavioral Neurology*. 4th ed. New York: NY: Oxford University Press; 2002. 177–195 p.
123. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(4):492–6.
124. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2000;15(4):669–77.
125. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The Frequency and Associated Risk Factors for Dementia in Patients with Parkinson's Disease. *Arch Neurol*. 1995;52:695–701.
126. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol*. 2002;249:419–23.
127. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:528–36.
128. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:184–91.
129. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:734–8.
130. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000 Apr 1;123(4):733–45.

131. Türk Nöroloji Derneği ve Türkiye Parkinson Derneği PH ve HBÇG. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi. Çakmur R, editor. Ankara: Türk Nöroloji Derneği; 2011.
132. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007 May 29;130(7):1787–98.
133. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004 Mar 1;127(3):550–60.
134. 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*. 2004;19:1043–9.
135. Reijnders J, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AFG. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(5):379–82.
136. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'brien J, Gray A, Cormack F, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*. 2002;59(11):1714–20.
137. Cahn-Weiner DA, Grace J, Ott BR, Fernandez HH, Friedman JH. Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Cogn Behav Neurol*. 2002;15(2):79–87.
138. Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Denning Tr, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(2):157–64.
139. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1215–20.
140. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1983;106(2):257–70.

141. Partinen M. Sleep disorder related to Parkinson's disease. *J Neurol.* 1997;244(1):S3–6.
142. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep J Sleep Disord Res.* 2002;25(2):S120-38.
143. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(S1):S117–22.
144. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 1982;5(2):183–94.
145. Hublin C, Partinen M, Heinonen EH, Puukka P, Salmi T. Selegiline in the treatment of narcolepsy. *Neurology.* 1994;44(11):2095.
146. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol.* 2005;12(3):199–207.
147. Paus S, Brecht HM, Köster J, Seeger G, Klockgether T, Wüllner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(6):659–67.
148. Arnulf I, Konofal E, Merino–Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology.* 2002;58(7):1019–24.
149. Brunner H, Wetter TC, Hogl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E. Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: effects of dopaminergic treatment. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2002;17(5):928–33.
150. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005 Nov 8;65(9):1442 LP – 1446.
151. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1999;14(6):922–7.

152. Askenasy JJM. Sleep disturbances in Parkinsonism. *J Neural Transm.* 2003;110(2):125–50.
153. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):572–7.
154. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 2000;123(2):331–9.
155. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain.* 2007;130(11):2770–88.
156. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest.* 2014;146(5):1387–94.
157. Iranzo A, Santamaría J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2005;28(2):203–6.
158. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol.* 2002;59(3):421–4.
159. Poewe W, Högl B. Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;63(8 suppl 3):S12–6.
160. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol.* 1982;39(11):739.
161. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1997;12(1):61–5.
162. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. α -Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32(3):284–95.
163. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211.

164. Haensch C-A, Lerch H, Jörg J, Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(2):134–7.
165. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(2):77–83.
166. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH. Cardiac uptake of [123I] MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology.* 1999;53(5):1020.
167. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2007;69(4):333–41.
168. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res.* 2005;15(2):76–82.
169. Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006;253(7):vii42–7.
170. Goetz CG, Lütge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology.* 1986;36(1):73.
171. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):929–37.
172. Braak H, Sastre M, Bohl JRE, de Vos RAI, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre-and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.* 2007;113(4):421–9.
173. Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009;24(6):793–800.
174. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008;23(8):1065–75.
175. Jost WH, Schrank B. Defecatory disorders in de novo Parkinsonians--colonic transit and electromyogram of the external anal sphincter. *Wien Klin Wochenschr.* 1998;110(15):535.

176. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2008;115(3):443–60.
177. Möller JC, Eggert KM, Unger M, Odin P, Chaudhuri KR, Oertel WH. Clinical risk–benefit assessment of dopamine agonists. *Eur J Neurol.* 2008 Sep 1;15(s2):15–23.
178. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011 Sep 2;4(6):375–83.
179. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, et al. Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. Rektorova I, editor. *Park Dis.* 2011;2011:924605.
180. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord.* 2008 Jul 30;23(10):1361–9.
181. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg; Psychiatry.* 1989 Jan 1;52(1):63 LP – 66.
182. Ford B, Pfeiffer RF. Pain Syndromes and Disorders of Sensation. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, editors. *Parkinson's Disease and Non-motor Dysfunction.* Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 255–67.
183. Doty RL, Deems DA, Frye RE, Pelberg R, Shapiro A. Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch Otolaryngol neck Surg.* 1988;114(12):1422–7.
184. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(5):436–46.
185. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Bohl JRE, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(5):413–26.
186. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2001;16(1):41–6.

187. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63(2):167–73.
188. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003 May 1;53(5):676–9.
189. Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, Amelio M, De Pandis MF, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):215 – 220.
190. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(11):2827–43.
191. Arsic Arsenijevic VS, Milobratovic D, Barac AM, Vekic B, Marinkovic J, Kostic VS. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of *Malassezia* yeasts, their different species and enzymes production. *BMC Dermatol*. 2014;14(1):5.
192. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 1992 Mar 1;55(3):181 – 184.
193. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Oct 1;33(10):1601–8.
194. Balaban H, Akbostancı MC. Hareket Bozukluklarında Kullanılan Ölçekler. In: Elibol B, editor. *Hareket Bozuklukları*. Ankara: Rota Tıp Kitapevi; 2011. p. 511–27.
195. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004 Sep 1;19(9):1020–8.
196. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008;23(15):2129–70.

197. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(4):217–31.
198. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183–94.
199. Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1239 LP – 1245.
200. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008;23(7):998–1005.
201. Nicoletti A, Luca A, Baschi R, Cicero CE, Mostile G, Davi M, et al. Incidence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease: The Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study. *Front Aging Neurosci*. 2019 Feb 8;11:21.
202. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007;22(9):1272–7.
203. Wojtala J, Heber IA, Neuser P, Heller J, Kalbe E, Rehberg SP, et al. Cognitive decline in Parkinson's disease: the impact of the motor phenotype on cognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(2):171–9.
204. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*. 2009 Nov 3;73(18):1469 – 1477.
205. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*. 2012;79(15):1591–8.
206. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, et al. CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010/08/18. 2010 Sep 21;75(12):1055–61.

207. Emre MBT-H of CN. Clinical features, pathophysiology and treatment of dementia associated with Parkinson's disease. In: *Parkinson's Disease and Related Disorders, Part I*. Elsevier; 2007. p. 401–19.
208. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60(3):387–92.
209. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007;22(12):1689–707.
210. Levy G, Schupf N, Tang M-X, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002 Jun 1;51(6):722–9.
211. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RHS, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000 Apr 25;54(8):1596 – 1603.
212. Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, Geskus RB, Schmand BA, Dalrymple-Alford JC, et al. Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2017;32(7):1056–65.
213. Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(6):601–6.
214. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012/01/24. 2012 Mar;27(3):349–56.
215. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Jan;54(1):25–9.
216. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1986 Sep 1;36(9):1179 – 1179.

217. Stern Y, Richards M, Sano M, Mayeux R. Comparison of Cognitive Changes in Patients With Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Arch Neurol*. 1993 Oct 1;50(10):1040–5.
218. Reichmann H, Schneider C, Löhle M. Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:S87–92.
219. McKeith IG, Burn D. Spectrum of Parkinson's Disease, Parkinson's Dementia, And Lewy Body Dementia. *Neurol Clin*. 2000;18(4):865–83.
220. Hely MA, Reid WG, Halliday GM, McRitchie DA, Leicester J, Joffe R, et al. Diffuse Lewy body disease: clinical features in nine cases without coexistent Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 May;60(5):531–8.
221. Reyes MA, Lloret SP, Gerscovich ER, Martin ME, Leiguarda R, Merello M. Addenbrooke's Cognitive Examination validation in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2009;16(1):142–7.
222. Kalbe E, Riedel O, Kohn N, Dodel R, Calabrese P, Kessler J. Sensitivität und Spezifität des „Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment”(PANDA): Ergebnisse der GEPAD-Studie. *Aktuelle Neurol*. 2007;34(03):140–6.
223. Kaya Y, Aki OE, Can UA, Derle E, Kibaroglu S, Barak A. Validation of Montreal Cognitive Assessment and discriminant power of Montreal Cognitive Assessment subtests in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia in Turkish population. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;27(2):103–9.
224. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007;22(16):2314–24.
225. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry A J psychiatry late life allied Sci*. 2006;21(11):1078–85.
226. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9.

227. McColgan P, Evans JR, Breen DP, Mason SL, Barker RA, Williams-Gray CH. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Aug 1;27(9):1173–7.
228. 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 Psikiyatr dergisi= Turkish J psychiatry*. 2002;13(4):273.
229. Küçükdeveci AA, Kutlay S, Elhan AH, Tennant A. Preliminary study to evaluate the validity of the mini-mental state examination in a normal population in Turkey. *Int J Rehabil Res*. 2005;28(1):77–9.
230. Elhan AH, Kutlay S, Kucukdeveci A, Cotuk C, Ozturk G, Tesio L, et al. Psychometric properties of the Mini-Mental State Examination in patients with acquired brain injury in Turkey. *J Rehabil Med*. 2005;37:306–11.
231. Cummings JL. Intellectual Impairment in Parkinson's Disease: Clinical, Pathologic, and Biochemical Correlates. *Top Geriatr*. 1988 Jan 1;1(1):24–36.
232. Gürvit H EM. Parkinson Hastalığı'nın Bilişsel ve Davranışsal Belirtileri. In: Emre M, editor. *Parkinson Hastalığı Kitabı*. 2009. p. 157–83.
233. Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's Disease. In: Anderson K, editor. *Behavioral Neurology of Movement Disorders*. 2nd ed. 2005. p. 84–95.
234. Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol*. 1984;41(5):485–90.
235. Villardita C, Smirni P, Le Pira F, Zappala G, Nicoleiti F. Mental deterioration, visuoperceptive disabilities and constructional apraxia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1982;66(1):112–20.
236. Danta G, Hilton RC. Judgment of the visual vertical and horizontal in patients with Parkinsonism. *Neurology*. 1975;25(1):43.
237. Oyeboode JR, Barker WA, Blessed G, Dick DJ, Britton PG. Cognitive functioning in Parkinson's disease: In relation to prevalence of dementia and psychiatric diagnosis. Vol. 149, *The British Journal of Psychiatry*. United Kingdom: Royal College of Psychiatrists; 1986. p. 720–5.

238. Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, Chemerinski E, Kuzis G, Merello M, et al. Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(4):381–7.
239. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004 Dec 14;63(11):2091 LP – 2096.
240. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2012/09/27. 2013;64:135–68.
241. Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Dimensions of Executive Function in Parkinson's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2–3):140–4.
242. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Rocco M, Mattis PJ, Gordon MF, et al. Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*. 2007 Sep;20(3):184–92.
243. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Leiguarda R, Starkstein SE. Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1997;54(8):982–6.
244. Ding W, Ding LJ, Li FF, Han Y, Mu L. Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(12):2275–81.
245. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2004;19(1):60–7.
246. Bocanegra Y, Trujillo-Orrego N, Pineda D. Dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review. *Rev Neurol*. 2014;59(12):555–69.
247. Brennan L, Devlin KM, Xie SX, Mechanic-Hamilton D, Tran B, Hurtig HH, et al. Neuropsychological subgroups in non-demented Parkinson's disease: a latent class analysis. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(2):385–95.
248. Saint-Cyr JA, Taylor A, Lang AE. Procedural Learning and Neostriatal Dysfunction In Man. *Brain*. 1988 Aug 1;111(4):941–60.

249. Helkala E-L, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ. Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol*. 1988 Aug 1;24(2):214–7.
250. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit Memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's Diseases. *Arch Neurol*. 1993 Apr 1;50(4):374–9.
251. Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*. 1988;38(5):680.
252. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509–18.
253. Cahn-Weiner DA, Williams K, Grace J, Tremont G, Westervelt H, Stern RA. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cogn Behav Neurol*. 2003;16(2):85–92.
254. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, et al. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord*. 2007;22(16):2418–25.
255. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121–34.
256. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The concept of prodromal Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(4):681–97.
257. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2009;116(11):1493.
258. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2011;26(13):2387–95.
259. Urwyler P, Nef T, Killen A, Collerton D, Thomas A, Burn D, et al. Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(3):318–22.

260. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(11):2473–5.
261. Garcia-Martin E, Satue M, Otin S, Fuertes I, Alarcia R, Larrosa JM, et al. Retina Measurements For Diagnosis Of Parkinson Disease. *Retina.* 2014;34(5).
262. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Carelli V. Retinal ganglion cells and circadian rhythms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and beyond. *Front Neurol.* 2017;8:162.
263. Yu J, Feng Y, Xiang Y, Huang J, Savini G, Parisi V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85718.
264. Silva MF, Faria P, Regateiro FS, Forjaz V, Januário C, Freire A, et al. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain.* 2005;128(Pt 10):2260–71.
265. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(1):53–89.
266. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol.* 2012;2012.
267. Bodis-Wollner I, Miri S, Glazman S. Venturing into the no-man's land of the retina in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(1):15–22.
268. Moreau KL, King JA. Protein misfolding and aggregation in cataract disease and prospects for prevention. *Trends Mol Med.* 2012;18(5):273–82.
269. Ecroyd H, Carver JA. Crystallin proteins and amyloid fibrils. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(1):62.
270. Ho C, Troncoso JC, Knox D, Stark W, Eberhart CG. Beta-Amyloid, Phospho-Tau and Alpha-Synuclein Deposits Similar to Those in the Brain Are Not Identified in the Eyes of Alzheimer's and Parkinson's Disease Patients. *Brain Pathol.* 2014;24(1):25–32.
271. Lee J-Y, Ahn J, Kim TW, Jeon BS. Optical coherence tomography in Parkinson's disease: is the retina a biomarker? *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):197–204.
272. Bodis-Wollner I. Foveal vision is impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(1):1–14.

273. Bodis-Wollner I, Glazman S, Yerram S. Fovea and foveation in Parkinson's disease. *Behav Neurosci.* 2013;127(2):139.
274. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2161–7.
275. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(6):431–6.
276. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, et al. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol.* 2012;12(1):1–7.
277. Albrecht P, Müller A-K, Südmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS One.* 2012;7(4):e34891.
278. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation.* 1996;93(6):1206–13.
279. Afrashi F. Optik Koherens Tomografi (OKT): Teknik, Endikasyonlar ve Değerlendirme (Analiz). *Türkiye Klin Oftalmoloji-Özel Konular.* 2015;8(2):12–7.
280. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia.* 2000;2(1–2):9–25.
281. Aydın A, Bılge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract.* 2007;2(2).
282. Schuman JS, Hee MR, Arya A V, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995;6(2):89–95.
283. Aydın A. Optik koherens tomografinin glokom tanı ve takibinde yeri. *Glokom-Katarakt.* 2011;6(1).
284. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178–81.

285. Karadağ AS, Kalenderoğlu A. Psychiatric Disorders And Eye: Optical Coherent Tomography In Psychiatry Aspect. *Turkish J Clin Psychiatry*. 2017;20(3):227–37.
286. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996 Nov;103(11):1889–98.
287. Ong Y-T, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci Lett*. 2015;584:12–6.
288. Adam CR, Shrier E, Ding Y, Glazman S, Bodis-Wollner I. Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease. *J Neuro-ophthalmology*. 2013;33(2):137–42.
289. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(10):1860–7.
290. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *JOSA A*. 2002;19(1):197–207.
291. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(7):523–6.
292. Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, Oktem C, Akkoyun I, Can U. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci*. 2015;36(7):1141–6.
293. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):5953–8.
294. Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, et al. Association of retinal neurodegeneration on optical coherence tomography with dementia: a population-based study. *JAMA Neurol*. 2018;75(10):1256–63.

295. Liu Y-L, Hsieh Y-T, Chen T-F, Chiou J-M, Tsai M-K, Chen J-H, et al. Retinal ganglion cell–inner plexiform layer thickness is nonlinearly associated with cognitive impairment in the community-dwelling elderly. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2019;11:19–27.
296. Fahn S, Elton RL. UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Dev Park Dis*. 1987;2:153–63.
297. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzaev S, Özkan S, Tokcaer AB, et al. Turkish Standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Nov 16;5(1):54–9.
298. Molloy DW, Standish TIM. A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatrics*. 1997;9(S1):87–94.
299. Dick JP, Guiloff RJ, Stewart A, Blackstock J, Bielawska C, Paul EA, et al. Mini-mental state examination in neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5):496–9.
300. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The mini-mental state examination. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(7):812.
301. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000;55(11):1613–20.
302. Nestor P, Hodges JR. The clinical approach to assessing patients with early onset dementia. *Early-onset Dement A Multidiscip approach*. 2001;23–46.
303. 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*. 2005;11(4):268–73.
304. Bak TH, Rogers TT, Crawford LM, Hearn VC, Mathuranath PS, Hodges JR. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):420–2.
305. Mihci E, Gurvit H, Bilgic B, Alpaslan H, Tumac A, Yildiz S, et al. Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's cognitive examination in Turkey. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(4):162.

306. Sezgin N, Baştuğ G, Karaağaç SY, Yılmaz B. Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği gözden geçirilmiş formu (WAIS-R) Türkiye standardizasyonu: Ön çalışma. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Derg. 2017;54(1).
307. Webber TA, Soble JR. Utility of various WAIS-IV Digit Span indices for identifying noncredible performance validity among cognitively impaired and unimpaired examinees. Clin Neuropsychol. 2018;32(4):657–70.
308. Wechsler D. Wechsler memory scale (WMS-III). 3rd ed. Vol. 14. Psychological corporation San Antonio, TX; 1997.
309. Nosikov A, Gudex C. Development of a common instrument for mental health. EUROHIS Dev common instruments Heal Surv. 2003;57:35.
310. Eser E, Lagarlı T, Baydur H, Akkurt V, Akkus H, Arslan E, et al. EUROHIS (WHOQOL-8. Tr) Türkçe sürümünün Türk toplumundaki psikometrik özellikleri. Turkish J Public Heal. 2010;8(3):136.
311. Power M. Development of a common instrument for quality of life. In: Nosikov A, Gudex C, editors. EUROHIS: Developing Common Instruments for Health Surveys. Amsterdam: IOS Press; 2003. p. 145–63.
312. Schmidt S, Mühlhan H, Power M. The EUROHIS-QOL 8-item index: psychometric results of a cross-cultural field study. Eur J Public Health. 2006;16(4):420–8.
313. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1982;17(1):37–49.
314. Elkin N. Bir aile sağlığı merkezine başvuran yaşlı bireylerde depresyon sıklığı ve yaşam doyumunun değerlendirilmesi. 2016;
315. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. Nöropsikiyatri arşivi. 1997;34(2):62–71.
316. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontol J Aging Ment Heal. 1986;
317. Durmaz B, Soysal P, Ellidokuz H, Isik AT. Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. North Clin Istanbul. 2018;5(3):216.

318. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *Top Geriatr.* 1991;4(3):173–8.
319. D'ATH P, Katona P, Mullan E, Evans S, Katona C. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract.* 1994;11(3):260–6.
320. de Craen AJM, Heeren TJ, Gussekloo J. Accuracy of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) in a community sample of the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Jan 1;18(1):63–6.
321. Weintraub D, Oehlberg KA, Katz IR, Stern MB. Test characteristics of the 15-item geriatric depression scale and Hamilton depression rating scale in Parkinson disease. *Am J Geriatr psychiatry.* 2006;14(2):169–75.
322. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540–5.
323. Parkes J, Chen S, Clift S, Dahlitz M, Dunn G. The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res.* 1998 Mar 1;7(1):41–52.
324. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.* 2000;9(1):5–11.
325. van der Heide A, van Schie MKM, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Arnulf I, Mayer G, et al. Comparing treatment effect measurements in narcolepsy: the sustained attention to response task, Epworth sleepiness scale and maintenance of wakefulness test. *Sleep.* 2015;38(7):1051–8.
326. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M, Telcioğlu M, Semiz ÜB, et al. Epworth uykululuk ölçeğinin geçerliği ve güvenirliği. *Türk Psikiyatr Derg.* 1999;10(4):261–7.
327. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos L, Margetis L, Tsapakis S, Kanakis M, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(1):24–9.

328. Mailankody P, Battu R, Khanna A, Lenka A, Yadav R, Pal PK. Optical coherence tomography as a tool to evaluate retinal changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(10):1164–9.
329. Pillai JA, Bermel R, Bonner-Jackson A, Rae-Grant A, Fernandez H, Bena J, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Alzheimer's Disease: A Case–Control Study in Comparison to Normal Aging, Parkinson's Disease, and Non-Alzheimer's Dementia. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias®*. 2016;31(5):430–6.
330. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008;268(1–2):12–7.
331. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santab rbara J, Pascual LF, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol*. 2014;261(8):1522–30.
332. Abdel Naseer M, Fathi S, Roshdy NK, Labib DM, Khalil DH, Ibrahim W, et al. Cognitive and physical disability in Egyptian patients with multiple sclerosis: genetic and optical coherence tomography study. *Neurol Res*. 2019;41(7):644–51.
333. Alonso R, Gonzalez-Moron D, Garcea O. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: A review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:77–82.
334. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *J Neuro-ophthalmology*. 2013;33(1):62–5.
335. Rohani M, Langroodi AS, Ghourchian S, Falavarjani KG, Soudi R, Shahidi G. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2013;34(5):689–93.
336. Litvinenko I V, Dynin PS, Trufanov AG, Gimadutdinov RF, Maltsev DS. Eye as an object of investigation of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrol i psikhiatrii Im SS Korsakova*. 2018;118(6. Vyp. 2):105–14.
337. Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, Stern GM. Smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(7):577–81.

338. Chen H, Huang X, Guo X, Mailman RB, Park Y, Kamel F, et al. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Mar 16;74(11):878 LP – 884.
339. Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc J-L. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol*. 2003 Jan 1;53(S3):S3–15.
340. Claassen DO, McDonell KE, Donahue M, Rawal S, Wylie SA, Neimat JS, et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. *Brain Behav*. 2016;6(12):e00573.
341. Kalilani L, Friesen D, Boudiaf N, Asgharnejad M. The characteristics and treatment patterns of patients with Parkinson's disease in the United States and United Kingdom: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225723.
342. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, et al. Fluctuations in attention. *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1714 – 1720.
343. Kaur M, Saxena R, Singh D, Behari M, Sharma P, Menon V. Correlation Between Structural and Functional Retinal Changes in Parkinson Disease. *J Neuro-Ophthalmology*. 2015;35(3).
344. Uchida A, Pillai JA, Bermel R, Bonner-Jackson A, Rae-Grant A, Fernandez H, et al. Outer Retinal Assessment Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients With Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):2768–77.
345. Cubo E, Peña MJL, Varela ED-F, Gil OP, Gutierrez PG, González EA, et al. Lack of association of morphologic and functional retinal changes with motor and non-motor symptoms severity in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2014;121(2):139–45.
346. Aydin TS, Umit D, Nur OM, Fatih U, Asena K, Nefise OY, et al. Optical coherence tomography findings in Parkinson's disease. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018;34(3):166–71.
347. Tröster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC. Neuropsychological Impairment in Parkinson's Disease With and Without Depression. *Arch Neurol*. 1995 Dec 1;52(12):1164–9.

348. Brown GL, Wilson W. Parkinsonism and depression. *South Med J*. 1972;65(5):540–5.
349. Cubo E, Bernard B, Leurgans S, Raman R. Cognitive and Motor Function in Patients with Parkinson's Disease with and without Depression. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(6).
350. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology*. 1981 Jun 1;31(6):645 – 645.
351. Van Hilten JJ, Weggeman M, Van der Velde EA, Kerkhof GA, Van Dijk JG, Roos RAC. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J neural Transm Dis Dement Sect*. 1993;5(3):235–44.
352. Hobson DE, Lang AE, Martin WRW, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive Daytime Sleepiness and Sudden-Onset Sleep in Parkinson Disease A Survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*. 2002 Jan 23;287(4):455–63.
353. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G, George E, et al. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2015;355(1):44–8.
354. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, et al. Inner Retinal Layer Thinning in Parkinson Disease. *Arch Ophthalmol*. 2009 Jun 8;127(6):737–41.
355. Boeke A, Rosen D, Mastrianni J, Xie T, Bernard J. Optical coherence tomography as potential biomarker in Parkinson's disease and Alzheimer's disease (P5. 177). *AAN Enterprises*; 2016.
356. Yavas GF, Yilmaz Ö, Küsbeci T, Öztürk F. The Effect of Levodopa and Dopamine Agonists on Optic Nerve Head in Parkinson Disease. *Eur J Ophthalmol*. 2007 Jul 1;17(5):812–6.
357. Chade A, Roca M, Torralva T, Gleichgerrcht E, Fabbro N, Gómez Arévalo G, et al. Detecting cognitive impairment in patients with Parkinson's disease using a brief cognitive screening tool: Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE). *Dement Neuropsychol*. 2008;2(3):197–200.

358. Komadina NC, Terpening Z, Huang Y, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJG. Utility and Limitations of Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for Detecting Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(5):349–57.
359. Rittman T, Ghosh BC, McColgan P, Breen DP, Evans J, Williams-Gray CH, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 2013 May 1;84(5):544 LP – 551.
360. Berankova D, Janousova E, Mrackova M, Eliasova I, Kostalova M, Skutilova S, et al. Addenbrooke's Cognitive Examination and Individual Domain Cut-Off Scores for Discriminating between Different Cognitive Subtypes of Parkinson's Disease. Teive H, editor. *Park Dis*. 2015;2015:579417.
361. Sobreira E, Pena-Pereira MA, Eckeli AL, Sobreira-Neto MA, Chagas MHN, Foss MP, et al. Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(11):929–33.
362. Pfeiffer HCV, Løkkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(5):307–18.
363. Rocha MSG, Bassetti EM, Oliveira MO, Estevam NM, Brucki SMD. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised is accurate for detecting dementia in Parkinson's disease patients with low educational level. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(1):20–5.
364. Pereira JB, Svenningsson P, Weintraub D, Brønnick K, Lebedev A, Westman E, et al. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(22):2017–25.
365. Bastiaanse R, Leenders KL. Language and Parkinson's Disease. Vol. 45, *Cortex*. Bastiaanse, Roelien: University of Groningen, Center for Language and Cognition Groningen, Oude Kijk in 't Jatstraat 26, Groningen, Netherlands, 9712 EK, y.r.m.bastiaanse@rug.nl: Elsevier Masson SAS; 2009. p. 912–4.

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Karar Belgesi



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 14/02/2019
TOPLANTI NO : 2019/04

KARARLAR :

- 13- Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-33-14/02 Protokol no'lu "Parkinson Hastalığında Klinik Evre ve Kognitif Yıkım için Retinal Sinir Lifi Kalınlığı Bir Biyobelirteç Olabilir mi?" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Hoehn ve Yahr Evrelemesi

Parkinson Hoehn - Yahr Evrelemesi

Modified Hoehn & Yahr Scale

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Evre	Açıklama
1	Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postüral dengesizlik. Semptomlar hafiftir.
1,5	Tek taraflı ve aksiyel tutulum
2	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 postüral anormallikler. Minimal özürölülük bulunabilir.
2,5	Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık
3	Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.
4	Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürölülük.
5	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

Hoehn MM, Yahr MD (1967) Neurology. 1967; 17:427-42.

Goetz CG, Poewe W (2004) Mov Disord. 2004;19:1020-8.

Hastanın Evresi: _____

Ek 3: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği

Hasta Adı veya Numarası		Merkez umarası	Değerlendirme Tarihi (ay/gün/yıl)	Değerlendirenin İsmi Baş Harfleri
-------------------------	--	----------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Hasta Adı ve Tarih

1.A	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.3b	Rijidite-SaÜE	
			3.3c	Rijidite-SoÜE	
Bölüm 1			3.3d	Rijidite-SaAE	
1.1	Kognitif tutulum		3.3e	Rijidite-SoAE	
1.2	Varsanılar ve psikoz		3.4a	Parmak vurma- sağ	
1.3	Depresyon		3.4b	Parmak vurma- sol	
1.4	Anksiyete		3.5a	El hareketleri- sağ	
1.5	Apati		3.5b	El hareketleri- sol	
1.6	DDS		3.6a	Elin pronasyon supinasyonu- sağ	
1.6a	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.6b	Elin pronasyon supinasyonu- sol	
			3.7a	Ayak vurma-sağ	
1.7	Uyku sorunları		3.7b	Ayak vurma- sol	
1.8	Gündüz uyuklama		3.8a	Bacak hareketleri- sağ	
1.9	Ağrı ve diğer duyuşsal sorunlar		3.8b	Bacak hareketleri- sol	
1.10	Üriner sorunlar		3.9	Sandalyeden kalkma	
1.11	Konstipasyon		3.10	Yürüyüş	
1.12	Ayakta dururken iç geçme		3.11	Yürürken donma	
1.13	Halsizlik		3.12	Postüral stabilite	
Bölüm 2			3.13	Postür	
2.1	Konuşma		3.14	Genel spontanlık	
2.2	Siyalore		3.15a	Ellerde postural tremor- sağ	
2.3	Çiğneme ve yutma		3.15b	Ellerde postural tremor- sol	
2.4	Yeme		3.16a	Ellerde kinetik tremor- sağ	
2.5	Giyinme		3.16b	Ellerde kinetik tremor- sol	
2.6	Hijyen		3.17a	İstirahat tremoru amplitüdü- SaÜE	
2.7	Yazma		3.17b	İstirahat tremoru amplitüdü- SoÜE	
2.8	Hobi ve diğer ince motor etkinlikler		3.17c	İstirahat tremoru amplitüdü- SaAE	
2.9	Yataкта dönme		3.17d	İstirahat tremoru amplitüdü- SoAE	
2.10	Tremorun günlük etkinliklere etkisi		3.17e	İstirahat tremoru amplitüdü- dudak/çene	
2.11	Yatağa yatıp kalkma, sandalyeye oturup kalkma		3.18	Tremorun devamlılığı	
2.12	Yürüme ve denge			Diskinezi var mıydı?	☐ Hayır ☐ Evet
2.13	Donma			Bu hareketleri muayeneyi engelledi mi?	☐ Hayır ☐ Evet
3a	Hasta ilaç kullanıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet		Hoehn- Yahr evrelemesi	
3b	Hastanın klinik durumu	☐ Off ☐ On	Bölüm 4		
3c	Hasta levodopa alıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet	4.1	Diskinezilerle geçirilen zaman	
3.C1	Evetse, son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?		4.2	Diskineziden fonksiyonel etkilenme	
Bölüm 3			4.3	Off durumunda geçirilen zaman	
3.1	Konuşma		4.4	Motor dalgalanmalardan fonksiyonel etkilenme	
3.2	Yüz ifadesi		4.5	Motor dalgalanmaların karmaşıklığı	
3.3a	Rijidite- boyun		4.6	Off dönemi ağırlı distonisi	

Ek 4: Mini-Mental Durum Muayenesi

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

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Puanı

Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)	
Hangi yıl içindeyiz?	_____
Hangi mevsimdeyiz?	_____
Hangi aydayız?	_____
Bu yılın kaç ayı?	_____
Hangi gündeysiniz?	_____
Hangi ülkede yaşıyorsunuz?	_____
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	_____
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	_____
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	_____
Şu an bu binada kaçınca kattasınız?	_____

Kayıt Hafızası (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.	_____

Dikkat 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)	_____

Hatırlama (Toplam puan 3)	
• Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	_____

Lisan (Toplam puan 9)	
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	_____
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan	_____
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediklerimi yapın. "Masada duran kâğıdı 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) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	_____
e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	_____
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	_____

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) J Psychiatr Res. 12(3):189-98.



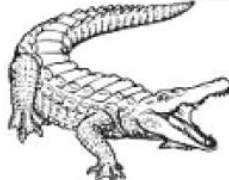
Toplam Puan (0-30): _____

Ek 5: Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası-Revize

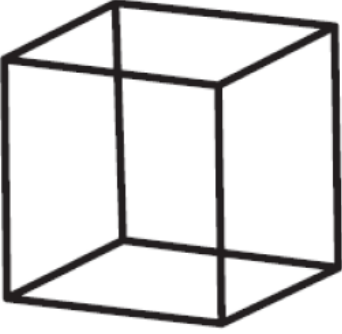
ADDENBROOK KOGNİTİF MUAYENESİ – ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A (2005)					
İsim: _____		Tarih: _____			
Doğum Yılı: _____		Muayene eden: _____			
El Tercihi: _____		Eğitim (yıl): _____			
		Meslek: _____			
ORYANTASYON					
Gün □	Tarih □	Ay □	Yıl □	Mevsim □	[Skor 0-5]
Ülke □	Kent □	Hastane □	Bölüm □	Kat □	[Skor 0-5]
KAYIT					
Mavi □	Şahin □	Lale □	Deneme sayısı _____		[Skor 0-3]
DİKKAT ve KONSANTRASYON					
93 □	86 □	79 □	72 □	65 □	[Skor 0-5]
A □	Y □	N □	Ü □	D □	
BELLEK – Hatırlama					
Mavi □	Şahin □	Lale □			[Skor 0-3]
BELLEK – Anterograd Bellek					
Mahir Çelik Hisar Yokuşu sok. No:73 Arpaçay mah. Ereğli	1. Deneme _____ _____ _____	2. Deneme _____ _____ _____	3. Deneme _____ _____ _____	[Skor 0-7]	BELLEK
BELLEK – Retrograd Bellek					
Başbakanın adı _____ □					[Skor 0-4]
Türkiye'nin eski kadın başbakanının adı _____ □					
Cumhurbaşkanının adı _____ □					
Türkiye'nin 1960'larda idam edilen başbakanının adı _____ □					

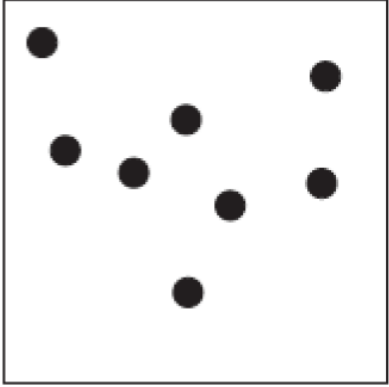
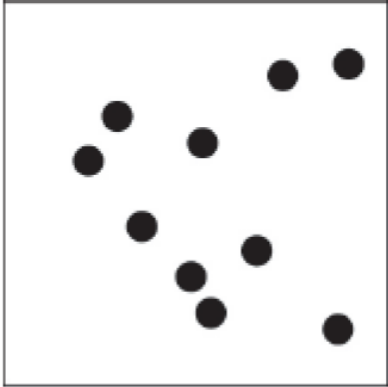
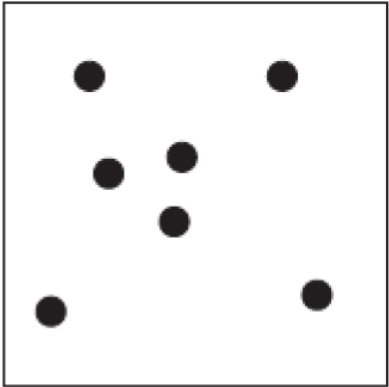
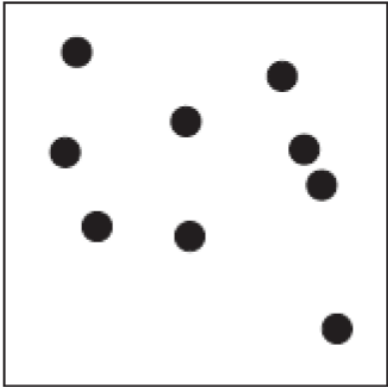
SÖZEL AKICILIK – “K” harfi ve hayvanlar

K harfi					[Skor 0-7]	AKICILIK	
				>17	7		
				14-17	6		
				11-13	5		
				8-10	4		
				6-7	3		
				4-5	2		
				2-2	1		
				<2	0		
				Toplam	Doğru		
Hayvanlar					[Skor 0-7]		
				>21	7	AKICILIK	
				17-21	6		
				14-16	5		
				11-13	4		
				9-10	3		
				7-8	2		
				5-6	1		
				<5	0		
				Toplam	Doğru		
DİL -Anlama							
Okuma					[Skor 0-1]		DİL
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN							
3 basamaklı emir					[Skor 0-3]		
“Kağıdı sağ elinize alın. □ Ortadan ikiye katlayın.□ Ayağınızın dibine bırakın. □”							
DİL - Yazma							
					[Skor 0-1]		

DİL - Tekrarlama				
Şereflikoçhisar ☐	Kavrayışsızlık ☐	2	4	[Skor 0-2]
Zavallılık ☐	İstatistikçi ☐	1	3	
		0	0-2	
“Üstünde, ötesinde ve altında” ☐				[Skor 0-1]
“Eğer gelmiş olsaydı belki anlaşılabildik” ☐				[Skor 0-1]
DİL -Adlandırma				
_____	_____	_____		[Skor 0-2] Kalem + saat
				[Skor 0-10]
_____	_____	_____		
				
_____	_____	_____		
				
_____	_____	_____		
				
DİL - Anlama				
- Krallıkla ilgili olanı gösterin _____ - Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin _____ - Hangisi Antarktika'da yaşar, gösterin _____ - Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin _____				[Skor 0-4]

DİL

DİL - Okuma			DİL	
Vahşet ☐	Tedavi ☐	Serdengeçti ☐		[Skor 0-1]
Sabahın köründe gitmiş. ☐			Geldiğini görmemişim. ☐	
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER				GÖRSEL-MEKANSAL İŞLEVLER
			[Skor 0-1]	
				
			[Skor 0-2]	
				
Saat			[Skor 0-5]	

ALGISAL YETENEKLER		[Skor 0-4]
		
		

GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER

ALGISAL YETENEKLER										
								[Skor 0-4]	GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER	
HATIRLAMA										
Mahir Çelik Hisar Yokuşu sok., no:73 Arpaçay mah. Ereğli						_____ _____ _____ _____		[Skor 0-7]	BELLEK	
TANIMA										
Tahir Çelik		Mahir Çelik		Mahir Çetin		hatırladı		[Skor 0-5]	BELLEK	
Eskihisar sok.		Kale Yokuşu sok.		Hisar Yokuşu sok.		hatırladı				
No: 37		No: 73		No: 76		hatırladı				
Bostanlı mah.		Arpaçay mah.		Narlıçeşme mah.		hatırladı				
Ereğli		Eğridir		Salihli		hatırladı				
GENEL SKORLAR										
MMSE								/30	SKOR	
ACE-R								/100		
ALTSKORLAR										
Dikkat ve Oryantasyon								/18		
Bellek								/26		
Akıcılık								/14		
Dil								/26		
Görsel-Mekansal								/16		

NOTLAR

DİL (Adlandırma):

Kalem	Saat	Kanguru	Penguen	Çapa	Deve
Keman	Gergedan	Fıçı	Taç	Timsah	Akordiyon

DİL (Anlama):

Krallıkla ilgili olanı gösterin	
Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin	
Hangisi Antartika'da yaşar, gösterin	
Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin	

DİL (Okuma):

Vahşet	Sabahın körtünde gitmiş.
Tedavi	Geldiğini görmemişim.
Serdengeçti	

ALGISAL YETENEKLER

(Noktaları Sayma):

1	2	3	4

ALGISAL YETENEKLER

(Harfleri Tanıma):

1	2	3	4

Diğer Notlar:

Ek 6: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği – 8

EK 1- EUROHIS-QOL- Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi

Bu anket sizin yaşamınızın kalitesi, sağlığınız ve yaşamınızın öteki yönleri hakkında neler düşündüğünüzü sorgulamaktadır. Sorular son iki hafta içinde kimi şeyleri ne kadar yaşadığınızı, yapabildiğinizi, iyi ya da doyurucu bulduğunuzu ve ne sıklıkta hissettiğinizi soruşturmaktadır.

Lütfen bütün soruları cevaplayınız. Eğer bir soruya hangi cevabı vereceğinizden emin olamazsanız, lütfen size en uygun görünen cevabı seçiniz. Genellikle ilk verdiğiniz cevap en uygunu olacaktır.

Lütfen her soruyu okuyunuz, duygularınızı değerlendiriniz ve her bir sorunun ölçeğinde size en uygun olan yanıtın rakamını yuvarlağa alınız.

		Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
1	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	1	2	3	4	5
		Hiç hoşnut değil	Çok az Hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
2	Sağlığınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
		Hiç	Çok az	Orta Derecede	Çokça	Tamamen
3	Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	1	2	3	4	5
		Hiç hoşnut değil	Çok az Hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
4	Günlük işleri yürütebilme becerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
5	Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
6	Aileniz dışındaki kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
		Hiç	Çok az	Orta Derecede	Çokça	Tamamen
7	İhtiyaçlarınızı karşılamaya yeterli paranız var mı?	1	2	3	4	5
		Hiç hoşnut değil	Çok az Hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
8	Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

Ek 7: Geriatrik Depresyon Ölçeği-15

Geriatric Depression Scale Short Form Geriatric Depression Scale Short Form (GDS-SF)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Geçen hafta kendinizi nasıl hissettiniz? Aşağıdaki sorulara en doğru cevapları veriniz.

		Evet	Hayır
1	Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	☐ ₀	☐ ₁
2	Faaliyet ve ilgilerinizin çoğunu bıraktınız mı?	☐ ₁	☐ ₀
3	Hayatınızın anlamsız olduğunu düşünüyor musunuz?	☐ ₁	☐ ₀
4	Sıklıkla canınız sıkın mıdır?	☐ ₁	☐ ₀
5	Keyfiniz çoğu zaman yerinde mi?	☐ ₀	☐ ₁
6	Sanki size kötü bir şey olacakmış gibi bir korku yaşıyor musunuz?	☐ ₁	☐ ₀
7	Kendinizi çoğu zaman mutlu hissedersiniz mi?	☐ ₀	☐ ₁
8	Sıklıkla çaresiz hissedersiniz mi?	☐ ₁	☐ ₀
9	Dışarı çıkıp değişik şeyler yapmaktansa evde kalmayı mı tercih edersiniz?	☐ ₁	☐ ₀
10	Birçok kişiye göre daha fazla unutkanlığınız var mı?	☐ ₁	☐ ₀
11	Hayatta olmak sizin için güzel bir şey mi?	☐ ₀	☐ ₁
12	Kendinizi oldukça değersiz buluyor musunuz?	☐ ₁	☐ ₀
13	Gücünüz kuvvetiniz yerinde mi?	☐ ₀	☐ ₁
14	Durumunuz size ümitsiz geliyor mu?	☐ ₁	☐ ₀
15	Çoğu insanın sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?	☐ ₁	☐ ₀

0-4: Depresyon yok

5-8: Hafif depresyon

9-11: Orta düzey depresyon

12-15: Şiddetli depresyon

Javald I, Sheikh, Yesavage JA (1986) J Clin Gerontol. 1986 June;5(1/2):165-173

Toplam Puan (0-15): _____

Ek 8: Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uyuklarsınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

		Hiçbir zaman uyuklamam	Nadiren uyuklarım	Zaman zaman uyuklarım	Büyük olasılıkla uyuklarım
1	Oturmuş bir şeyler okurken	☐	☐	☐	☐
2	Televizyon seyrederken	☐	☐	☐	☐
3	Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	☐	☐	☐	☐
4	Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	☐	☐	☐	☐
5	Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	☐	☐	☐	☐
6	Birisiyle oturmuş konuşurken	☐	☐	☐	☐
7	Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	☐	☐	☐	☐
8	İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda	☐	☐	☐	☐

Normal	Normal ama artmış gün içi uykululuk	Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk
0-5	6-10	11-12	13-15	16-24

Johns MW (1992) Sleep. 1992 Aug;15(4):376-81

Toplam Puan: _____