



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA GÖRSEL UYANDIRILMIŞ
POTANSİYEL (VEP) VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OCT)
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emna Jamoussi

İSTANBUL 2017



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA GÖRSEL
UYANDIRILMIŞ POTANSİYEL (VEP) VE OPTİK KOHERENS
TOMOGRAFİ (OCT) BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emna Jamoussi

**Dr. Cihat Örken
(UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL 2017



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİğİ**

**İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA GÖRSEL
UYANDIRILMIş POTANSİYEL (VEP) VE OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ (OCT) BULGULARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emna Jamoussi

**Dr. Sibel stn zek
(UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL 2017

ÖZ TÜRKÇEMLE BİR ÖNSÖZ

ÖZEL TEŞEKKÜR: MUAZZAM GÜZEL AHENKLİ
TÜRKÇE DİLİNE

SEVGİ İLE ÖĞRENDİM BU DİLİ, AMA BAKTIMKI HALA YOL
KATETMEK VAR BU GÜZEL DİLİN DAĞINDA..

TÜRKÇEDE TEZ YAZMAK BENİM İÇİN ZORLAYICI İDİ,
AYNI ZAMANDA ÇOK EĞLENCELİ VE ÇOK EĞİTİCİYDİ..

CİHAT HOCAMA, GÜZEL TÜRKÇESİ İÇİN, TÜRKÇE
DÜZELTME ŞİLESİ EN ÇOK ÜSTLEDİĞİ İÇİN, SABIRLA
TÜRKÇE EĞİTİMİ AMACIYLA HATALARIMI KIRMIZI İLE
ÇİZİP GÖSTERDİĞİ İÇİN, BU SAYFADA ÖZ TÜRKÇEMLE
TÜRKÇE DİLİNE ONUR VERMEDEN VE CİHAT HOCAMA
ÖZELLİKLE ONUR VERMEDEN GEÇMEK OLMAZDI.

BİR ÖRNEK DE VERMEK GEREKİRDİ OKUYANLARA,
NEDEN BU TEZDE ÇOK İNSAN TÜRKÇE DÜZELTMEK
ZORUNDA KALDI ☺☺

GÖZYAŞLARIMLA

:') :')

DR EMNA JAMOUSSI

TEŞEKKÜR

Hocalarıma,

Güzel humanist bir insan olduğu için ve uzmanlık süresinde bilim dünyama fener tuttuğu için, bende nöroloji sevigisinin mumunun alevini yaktığı için, tezimi, bozuk Türkçemi düzelttiği için, değerli hocam nöroloji babası ve tez danışmanım çok sevdiğim Dr. Cihat ÖRKEN'e,

Güzel bir insan olduğu için ve uzmanlık süresinde bana hem hocalık hem de annelik yaptığı için, yeterince sözlerle tarif edemeyeceğim nöroloji annesi değerli sevgili hocam Prof.Dr.Serap ÜÇLER'e,

Disiplin, nörolojide öykü alma önemi, işe ve hastalara sevgi ve sadakât ilham ettiği için, sevdiğim sayın hocam Doç.Dr.Demet KINAY'a,

Tez danışmanıma ve tezde bana yardım eden uzmanlarıma ve diğer arkadaşlara: Bu tezde çok kişinin emeği vardır, onlara özel olarak teşekkür etmeden geçmek olmazdı;

Güzel renkleriyle ve sanatıyla beni mutlu ettiği için, tez süresinde bana hem manevi hem somut destek verdiği için ve bozuk Türkçemi düzelttiği için sayın ablam ve tez danışmanım Dr. Sibel ÜSTÜN ÖZEK'e,

Bozuk Türkçemi ve tezin bir kısmını düzelttiği için sayın uzmanım AliRıza SONKAYA'ya,

Tezin bir kısmını düzelttiği için, ayrıca VEP yaparken teknik yardımları için sayın uzmanım Elif ÜNAL'a

Güzel şefkatli sesi için ve bana hareket bozukluğu polikliniğinden hastalar gönderdiği için, sayın Raziye TIRAŞ ablama,

Çok tatlı ve şefkatli olduğu için Canan ablama,

Bilimsel sevgi ilham ettiği, Aşk ile çalıştığı için sayın Onur ablama,

VEP yaparken bana teknik olarak çok yardım eden sevgili tatlı birtaneZeynep ablalama,

Tez konumun belirlenmesi ve VEP aşamalarında teknik olarak bana yardımcı olan Emir abime,

VEP yaparken arada gelen, stresli dönemlerimizde bizi güldüren Tuğrul abiye,

Güzel sohbetleri için sevimli arkadaşım Dr.Devran'a,

Elektrofizyolojiyi sevdiği ve sevdirdiği için Doç.Dr Leyla' ya,

Ve onlarsız olmaz, Sibel ve Gülhan sekreter hanımlara çok teşekkür ederim.

Göz Hastalıkları Bölümü'nden başta Başasistan Dr Burak Erden ve Asistan Dr. Ali Cihat Aslan olmak üzere, A polikliniğindeki OCT ekim odasındaki tüm oftalmoloji alışanlarınateşekkr ederim, sizin yardımınız olmadan bu tez olmazdı.

Genel Teşekkürler

Yine tüm değerli, bilgili ve büyük kalple asistanlık boyunca bana yol gösteren, iyi ki tanıımışım dediğim sevdiğim uzmanlarıma, (yukarda isimleri geçmeyen Leman, Selma, Kebiret ablalarıma büyük kalpleri ve bilimsel olarak yardımları için ayrıca teşekkürler)

Tüm asistanlığım boyunca gerçek anlamda kardeşlerim gibi, birlikte güldüğümüz birlikte ağladığımız, hem zor günleri paylaştığımız hem de güzel anılar biriktirdiğimiz, birlikte sadece nöroloji alanında değil, birbirimiz sayesinde hayat dersleri de aldığımız asistan arkadaşlarıma,

Yine ilk günlerimde 3 yol arkadaşlarım olan gurbette olduğum günlerde hep bana yol gösteren arkadaşım Terane (Teriş), birlikte nöroloji maceramız başladığımız arkadaşım Gizem (Gizo) ve bana çok şey öğreten kıdemlim Barış; ayrıca kıdemlilerime Fatma ve Hayriye, daha sonra gelenler Can, Yunus Emre, Yağmur(Yağmura), Doğa, Süreyya, Sinan (Sinano), Hazal, Hasan, Ceren, Büşra hiç birinizi unutmayacağım..

Özellikle ilk günlerimde ve en zor zamanlarımda bana yardım eden altın ekip acil arkadaşlarıma, özellikle arkadaşım Dr Emre'ye ve Yusuf abiye,

Birlikte nice nöbetler geçirdiğimiz, nice stresli olduğumuz yada güldüğümüz anlar için, destekleri için, tüm servis hemşire arkadaşlarıma Fatma, Arzu, Elif, Sevgi abla, Kader, Cansu, Büşra, Sevim, Fatma, ve bana Türk tarihini sevdiren Ali abiye, hepiniz değerlisiniz,

Ve onsuz olmaz servisin sekreteri Duygu' ya,

Gündüz gece benden yardımlarını esirgemeyen servisin kahramanı olan başta Kenan olmak üzere , Bekir abi, Abdurrahman abi ve tüm servisin personeline,

Nerden mezunsun diye sorulduğu zaman ismini gururla söyleyeceğim hastanem OKMEYDANI Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne, insanlarıyla, duvarlarıyla, Kedileriyle (özellikle unutmadığımız kayıp kedilerimiz Nöron ve Oliv), bana verdiği altın anlarıyla....

Yeterince teşekkür edemeyeceğim hakları ödeyemeyeceğim Tunus aileme ve Türkiye manevi aileme

Ve sevgili hastalarıma, özellikle tatlı Parkinson hastalarıma



Dr Emna Jamoussi

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	I
TABLolar.....	IV
RESİMLER.....	V
TÜRKCE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	X

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. TEMEL BİLGİLER.....	3
2.1. PARKİNSON HASTALIĞI.....	3
1.1.1. Tarihçe:.....	3
2.1.2. Sıklık/Prevalans/İnsidans	5
2.1.3. Patoloji:.....	5
2.1.4. Anatomi	6
2.1.5. Etiyoloji	9
2.1.6. Biyokimyasal değişiklikler:.....	10
2.1.7. Klinik:	11
2.1.8. Parkinson Hastalığında görme fonksiyon bozuklukları:	16
2.1.9. Parkinson hastalığının tedavisi	22
2.2. GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYEL (VEP).....	27
2.2.1. Tarihçe:.....	27
2.2.2. Çalışma Prensipleri:.....	28
2.2.3. VEP Kayıt Prosedürleri	30
2.2.4. VEP'i Etkileyen Faktörler.....	34
2.2.5. Parkinson Hastalığında VEP	35
2.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OCT)	37
2.3.1. Tarihçe.....	37
2.3.2. fizik prensipleri ve teknik	38
2.3.3. OCT ile normal retinanın değerlendirilmesi	40
2.3.4. Çalışmamızda kullandığımız OCT cihazın hakkında bilgiler ve kullanım şekli kılavuzu: Cirrus™ HD-OCT :	43
2.3.5. Parkinson Hastalığında OCT	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	53

5.TARTIŞMA	65
5.1. VEP ölçümlerin bulguları ve PH evreleri, UPDRS skoru ile korelasyonu	66
5.2. OCT ölçümlerin bulguları	68
5.2.1. RNFL ortalama kalınlığı	68
DeğerlerimizCarl Zeiss Cirrus 4000 Hd OCT cihazının veritabanlara göre karşılaştırmış ve hastaların % 25 RNFL incelmış, saptandı.	68
5.2.2.kadranların kalınlığı: İntaoküler RNFL kalınlığı değerlendirilmesi	69
5.2.3. Makula kalınlığı ve makula volümü	69
5.2.4. Hoehn ve Yahr skoru ve UPDRS ile OCT bulguları arasındakikorelasyon	71
5.3. Yaşve PH süresi ile korelasyon	72
5.4. Sağ/Sol korelasyon	72
5.5. VEP ve OCT korelasyon.....	73
6.SONUÇ	74
7.KAYNAKLAR	76

KISALTMALAR

DA: Dopaminerjik

BG: Bazal Gangliyonlar

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

cAMP: Cyclic Adenosine Monophosphate

C/D : çukurluk/Disk

COMT: katekol-O-metiltransferaz

EEG: Elektroensefalografi

EP: Evoked Potentials

FAZ: Foveal avasküler zon

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

GCA: ganglion hücre analizi

GPe: Globus Pallidus eksternus

GPi : Globus Pallidus internus

GPA: Guided Progression Algoritim

H-Y: Hoehn veYahr

HYE: Hoehn Yahr Evrelemesi

Hz: Hertz

İPH: İdiopatik

İPL: iç pleksiform tabaka

LC: Lewy Cisimcikleri

LD: levodopa

L-Dopa: levodopa

MAO: monoaminooksidaz

Max: maximum

Min: minimum

MPTP: 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridi

mRNA: Messenger Ribonucleic acid

OCT: Optical Coherence Tomography

ONH: optic nerve head

PERG: Patern ElektroRetinoGram

PET: Pozitron-Emisyon-Tomografisi

PH: Parkinson Hastalığı

REM: Rapid-Eye-Movement

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer

RPE: retina pigment epiteli

UCH-L1: Ubiquitin C-terminal hidrolaz

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

USG: ultrasonografi

SD-OCT: Spectral Domain-OCT

SS-OCT: Swept source OCT

SN: Substansiya Nigra

SNr : Substansiya Nigra pars retikülata

STN: subtalamik nukleus

TD-OCT: Time Domain-OCT

Ve ark: ve arkadaşları

VEP: Visual Evoked Potentials

VİP: vasoactive intestinal polipeptid

μm : Mikrometre

mm^3 : Milimetreküp

sn: saniye

<: Küçüktür

>: Büyüktür

TABLÖLAR

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve tanımlayıcı klinik özellikleri.....	53
Tablo 2. Çalışma grubunun OCT ve VEP ölçümlerinin grup geneli ortalama değerleri.....	54
Tablo 3. Referans değerlerine göre OCT ve VEP değerlerinin dağılımlarının incelenmesi..	55
Tablo 4. OCT sonuçlarının defekt yüzdesi yöntemine göre değerlendirilmesi.....	56
Tablo 5. Hastalık evrelerine göre OCT ve VEP verilerinin incelenmesi.....	58
Tablo 6. Motor semptomların belirgin tarafına göre gözler arası retinal kalınlık farkının incelenmesi.....	59
Tablo 7. Sağ göz için yaş PHD süresi ve UPDRS ile OCT ve VEP verilerinin korelasyonu.....	60
Tablo 8. Sağ göz için OCT ve VEP verilerinin korelasyonu.....	60
Tablo 9. Sol göz için yaş, PHD süresi ve UPDRS ile OCT ve VEP verilerinin korelasyonu.....	61
Tablo 10. Sol göz için OCT ve VEP verilerinin korelasyonu.....	61
Tablo 11. Göz tarafına göre VEP ve OCT sonuçlarının değerlendirilmesi.....	62
Tablo 12. Göz tarafına göre OCT sonuçlarının defekt yüzdesi yöntemine göre değerlendirilmesi.....	63
Tablo13 VEP ve OCT verilerinde kadın/erkek karşılaştırma.....	64

RESİMLER

Resim1: Ayurveda Hint tıp sisteminde Parkinson Hastalığının tedavisinde kullanılan Mucuna pruriens.....	3
Resim2: Geleneksel Çin tıbbi ilaç karışımı.....	4
Resim 3: ‘Essay on Shaking Palsy’ adlı Dr James Parkinson’un yazdığı deneme..	4
Resim4: Parkinson Hastalığının fonksiyonel anatomisi.....	8
Resim5: Retinayı oluşturan nöral hücreler ve tabakalar.....	18
Resim6: Retina’da makula fovea ve foveola.....	19
Resim7: VEP ile değerlendirilen görsel yolları.....	28
Resim8: dama tahtası şeklinde patern uyarılar.....	30
Resim9: VEP ölçümü koşulları.....	31
Resim10: VEP elektrod yerleşimi.....	32
Resim 11: VEP dalgaları.....	33
Resim12:OCT fonksiyon prensipi USG ile kıyaslanarak.....	38
Resim13: USG’nin çözünürlüğüne göre OCT’nin çözünürlüğü.....	38
Resim14: Michelson interferometer.....	39
Resim15: OCT’in siyah üstü beyaz gri skala ile görüntü	41
Resim16: OCT aracı ile Retinanın farklı tabakaların görüntüsü.....	41
Resim17: OCT’in renkli skala ile görüntü.....	42
Resim18: OCT’in beyaz üstü siyah gri skala ile görüntü.....	42
Resim19: Cirrus™ HD-OCTcihazın standart çıktısı her iki göze ait RNFL ve ONH analiz raporu.....	44

Resim20: Cirrus™ HD-OCT cihazın standart çıktısı her iki göze ait makula kalınlığı ve maküler volüm analiz raporu.....	46
Resim21: Cinsiyete göre dağılım.....	53
Resim 22: Hoehn ve Yahr evrelemesine göre dağılım.....	54
Resim 23: RNFL kadrantlarında incelme oranı.....	57
Resim24: Göz tarafına göre maküler kalınlık defekt yüzdesi.....	57



İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA GÖRSEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYEL (VEP) VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OCT) BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç:

- 1.Görsel Uyandırılmış Potansiyel (VEP) aracılığıyla Idiopatik Parkinson Hastalarında P100 latansını ölçerekön görme yollarının değerlendirilmesi
- 2.Optik koherans tomografi (OCT) aracılığıyla Idiopatik Parkinson Hastalarında retina kalınlığı değişikliklerinin değerlendirilmesi
- 3.P100 latansı ile Idiopatik Parkinson Hastalığının evrelemesi ve şiddeti arasındaki ilişki
- 4.Retina Kalınlığı ile Parkinson Hastalığının evrelemesi ve şiddeti arasındaki ilişki
- 5.VEP ve OCT'in verilerine göre interoküler, intraoküler asimetri bulunup bulunmaması

Gereç ve Yöntemler: Sağlık Bilimleri Üniversitesi ,Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Hareket Bozukluğu polikliniğine Eylül 2017 ayında farklı evrelerde ardışık başvuran 20 hastasının 40 gözü prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil olan hastalarda anamnez, başlangıç bulgusu ve semptomları, mevcut klinik ve taraf bulguları belirlendi. Rutin fizik ve nörolojik muayeneleri iki nörolog tarafından yapıldı. Hastalığın şiddeti UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ve Hoehn&Yahr (H&Y) skalaları kullanarak değerlendirildi.

Tüm olguların görsel uyandırılmış potansiyel (VEP) ve optik koherens tomografi (OCT) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Çalışma, yaşları 43 ile 82 arasında değişen 20 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması $63,5 \pm 10,6$. Olguların % 35'i (n= 7) kadın, %75'i (n=13) erkektir.

OCT ve VEP verileri kılavuzlarda belirtilen referans değerlerine göre incelenmiştir. P100 latans patolojik olan 21 (%52) göz bulunmaktadır. RNFL kalınlıkları incelendiğinde ise ortalama 10 (%25) gözde retinal incelmeye mevcuttur. En sık incelmeye gözlenen kadran ise alt kadrandır.

Kadranlara göre RNFL kalınlığı, makuler kalınlık ve volüm defekt yüzdelerinin dağılımı incelendiğinde defekt oranlarının RNFL alt kadranda diğer kadranlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Makuler kalınlık ve volüm defektleri de RNFL kalınlık defektlerine göre daha yüksek oranlardadır.

Hastalık evrelerine göre VEP incelendiğinde P100 latansının H&Y evreye paralel olarak uzadığı gözlenmekle beraber bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. İleri evrelerde RNLF ortalama kalınlığı artarken santral makula kalınlığı ve volümünün de azaldığı görülmüştür. Ancak yine istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

Yine hastalık evrelerine göre OCT ve VEP verileri incelendiğinde hastalık evresi ile P100 amplitüdü, RNFL üst, alt, nazal kadran ve temporal kadran kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hastalarda motor tutulumun bulunduğu tarafta retinal incelmenin daha fazla olup olmadığını incelendiğinde RNFL ortalama kalınlığındaki fark, sol tarafında motor tutulumu olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,044).

Sonuç:

Hastalık evrelerine göre VEP incelendiğinde P100 latansının evreye paralel olarak uzadığı gözlenmekle beraber bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. İleri evrelerde RNLF ortalama kalınlığı artarken santral makula kalınlığı ve volümünün de azaldığı görülmüştür. Ancak yine istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

UPDRS ile P100 latansı arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

Anahtar kelimeler:

Parkinson Hastalığı-görsel uyandırılmış potansiyeller- visual evoked potentials (VEP)- optik koherens tomografi (optical coherence tomography (OCT))- retinal sinir lifi kalınlığı (Retinal nerve fiber layer (RNFL))



EVALUATION OF VISUAL EVOKED POTENTIALS (VEP) AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) FINDINGS IN PARKINSON DISEASE

ABSTRACT

Purpose:

1. Assess the anterior visual pathway in Parkinson disease patients through measuring P100 latency using Visual evoked potentials (VEP)
2. Assess the changes in retinal thickness in Parkinson disease patients using optical coherence tomography (OCT)
3. Evaluate the correlation between P100 latency and severity of Parkinson disease
4. Evaluate the correlation between retinal thickness and severity of Parkinson disease
5. Evaluate inter ocular and intra ocular symmetry /asymmetry

Materials and Methods: This was a prospective study of 40 eyes of 20 patients who randomly applied to the outpatient clinic for movement disorder in Okmeydanı education and research hospital, Health sciences university during the month of september 2017.

Anamnesis, first sign and symptoms, clinical aspects and predominant side of the disease were noted for all the patients who were included in the study. Routine physical and neurological examinations were performed by two neurologists. The severity of the disease was assessed using the Hoehn and Yahr (H&Y) scale and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Visual evoked potentials and Optical coherence tomography tests were performed to all the patients.

Results: The study was conducted with 20 patients aged between 43 and 82. The average age of the patients was $63,5 \pm 10,6$. 35 % of the patients (n=7) were female and 75 % (n=13) were male.

The results of VEP and OCT tests were assessed according to the reference values specified in the manuals of the devices used for the purpose.

In 21 eyes (52% of total eyes), P100 latency was pathologic.

In 10 eyes (25% of total eyes) average RNFL thickness was reduced. The quadrant which was most concerned by this thickness reduction was the inferior quadrant.

When the RNFL thickness, the macular thickness and volume defect percentage distribution were evaluated according to the quadrants, the proportions were found to be higher in the inferior quadrant, compared to other quadrants.

Macular thickness and volume defects were also in higher proportions than the RNFL thickness defects.

When VEP findings were assessed according to the stage of the disease, P100 latency was found to be delayed in a parallel way to the H&Y stage; but this result didn't reach statistical significance. While average RNFL thickness increased in advanced stages, central macular thickness and volume decreased. But this was again non statistically significant.

Again when VEP and OCT findings were assessed according to the stage of the disease, there wasn't any statistically significant difference found between P100 amplitudes, superior, inferior, nasal and temporal RNFL quadrant thicknesses.

In order to evaluate the inter ocular retinal thickness symmetry in patients according to the predominant motor side of the disease, the RNFL thickness of the contralateral side was subtracted from that of the eye of the predominant side, and the difference between both was found. The result was that when the predominant side of the motor symptoms was the left side, the difference of RNFL thicknesses between the two eyes was significantly increased ($P:0,044$).

Conclusion:

When VEP findings were assessed according to the stage of the disease, P100 latency was found to be delayed in a parallel way to the H&Y stage; but this result didn't reach statistical significance. While average RNFL thickness increased in

advanced stages, central macular thickness and volume decreased. But this was again non statistically significant.

For both eyes there is a strong positive correlation between the UPDRS and P100 latency.

Keywords:

Parkinson disease-Visual evoked potentials (VEP)-Optical coherence tomography (OCT)-retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness.



*‘BİR göz gibi süzüyor beni camlardan gece,
Dönüyor etrafımda bir sürü kambur cüce,’*

Necip Fazıl KISAKÜREK (Sayıklama)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gözlerin edebiyatta olduğu kadar tıpta da büyük bir önemi vardır. Öyle ki ‘gözler bir çok hastalığın belirtisi’ olabilir. İster sistemik hastalıklar (Diabetes mellitus’ta diabetik retinopati, Behçet hastalığında üveit olduğu gibi) ister daha spesifik hastalıklarda ve nörolojik hastalıklarda görsel sistemin yeri oldukça önemlidir. Öyle ki nörolojik pek çok hastalık görsel sistemden başlar (multipl skleroziste optik nörit ya da farklı nörolojik sendromlarda oftalmoplejiler sadece bazı örneklerdir).

Bu yüzden görsel bulgular ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki erken tanıda çok yardımcı olabilir. Birçok nörolojik hastalıklarda vizüel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potentials=VEP) ve Optik Koherens Tomografi’in (optical coherence tomography=OCT) tanıda önemli yeri olmaktadır.

VEP uzun süredir kullanılmakta iken, OCT daha yeni bir yöntemdir ve birçok oftalmolojik ve nörolojik hastalıkların tanısı için kullanılmaktadır.

Multipl skleroz, epilepsi, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda VEP ve OCT ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Parkinson Hastalığı (PH) nörodejeneratif bir hastalıktır. Sık görülen bir extrapiramidal sistem bozukluğu olan Parkinson hastalığı ile ilgili patogenez ve fizyopatoloji çalışmaları sayesinde beyin biyokimyası ve nörotransmitter metabolizması daha iyi anlaşabilmektedir.

Parkinson hastalığının non motor belirtileri arasında görsel bulgular gittikçe önemli bir yer almaktadır. Görme keskinliğinde, renkli görmede ve kontrast duyarlılığında azalma bunlar arasında sayılabilir. Ayrıca Parkinson hastalığında görülen dopaminerjik disfonksiyon, sadece bazal ganglionlarda değil, retinada da görülebilir ve horizontal, amakrin, bipolar ve ganglion hücreler düzeyinde dikkat çekicidir.

Parkinson hastalarında retinada hem fonksiyonel hem yapısal değişiklikler oluşur. Fonksiyonel değişiklikler VEP ile ölçülebilirken yapısal değişiklikler ise biyolojik dokularda yüksek çözünürlükte kesitler almayı sağlayan bir görüntüleme yöntemi olan OCT aracılığıyla değerlendirilebilir.

1978'ten bu yana, Bodis-Wollner ve Yahr'ın Parkinson hastalarında yaptığı VEP incelemeleri sonrasında birçokçalışmada PH hastalarında VEP değ erlendirildi (1).

Parkinson hastalarında OCT değ erlendirmeleri de yapılmış olup, az sayıda çalışmada OCT ve VEP verileri ile PH şiddeti karşılaştırılmıştır.

Bizim çalışmamızın amacı PH'da retinayı hem fonksiyonel hem yapısal açıdan değ erlendirmek, VEP aracılığıyla P100 latansı ve amplitüdünü ölçerek retinayı elektrofiyolojik olarak değ erlendirmek, OCT aracılığıyla optik peripapiller retina sinir lifi (retinal nerve fiber layer RNFL) kalınlığı ve makuler kalınlığı ve volümü ölçerek morfolojik retinal değişiklikleri saptamak,VEP ve OCT bulgularıyla birlikte değ erlendirerek, tanı ve evreleme açısından Parkinson hastalığında yeri olup olmadığını araştırmaktır.

2.TEMEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞI

1.1.1.Tarihçe:

Parkinson Hastalığı (PH) ve belirtileri çoktan beri biliniyor. M.Ö. 1000 li yıllarda antik Hint tıp sistemi olan Ayurveda’da **Kampavata** olarak biliniyordu.O zamanda bir bitki ile tedavi ediliyordu; Mucuna Pruriens, bugün bu bitki L Dopa1 kaynağı olarak biliniyor (2,3,4).



Resim 1:Ayurveda Hint tıp sisteminde Parkinson Hastalığının tedavisinde kullanılan

Mucuna pruriens

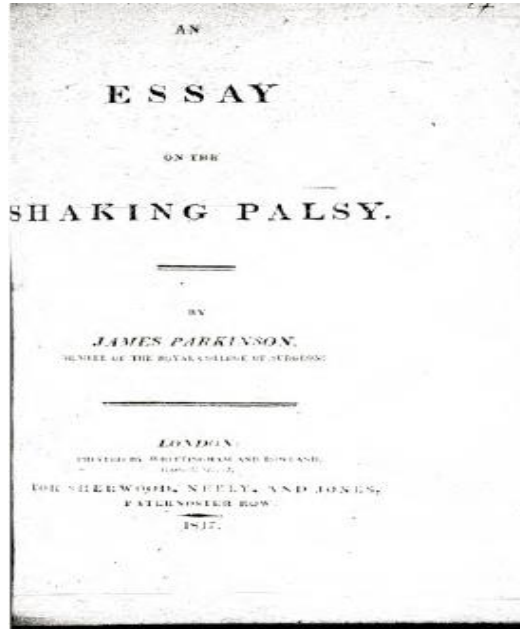
M.Ö. 425 ’e ait eski Çin kaynaklarında Parkinson Hastalığını belirten tanımlar saptandı. Zhang Zihe (1156- 1228), ‘Ru Men Shi Qin’ adı olan kitabında ilk olarak tipik bir Parkinson vakasının belirtilerini tanımlamıştır. Geleneksel Çin tıbbı bugün tremora ve rijiditeye karşı etkisi tespit edilen bir ‘anti tremor ilaç’* da önermiştir (5).

*Gastrodia tuber ve akrep; büyük yapraklı gentian, olematis kökü, Ledebouriella kökü, schizonepeta bitkisi ve gingerbitki, kuru rehmannia, çin angelica kökü, peony kökü, atractylodes rhizome ve astragalus kökü ve chuanxiong karışımından ibaret



Resim2:Geleneksel Çin tıbbi ilaç karışımı

Batı tıp literatürüne gelince Parkinson Hastalığı aslında ilk kez M.S.175yılında fizikçi Galen tarafından ‘shaking palsy’ (Paralisis ajitans) olarak tanımlanmıştır. 1817 yılında İngiliz doktor James Parkinson, bu ‘Shaking palsy’ (Paralisis ajitans) hakkında ‘An essay on the Shaking Palsy’ adlı detaylı bir deneme yayınlamıştır (3,6). Bu deneme tıp hayatında muayene ettiği ve gezilerinde rastladığı 6 vakaya dayanıyordu.



Resim 3: ‘Essay on Shaking Palsy’ adlı Dr James Parkinson’un yazdığı deneme

60 yıl sonra, yani 1887 yılında Fransız Nörolog Jean Martin Charcot, Dr. James Parkinson'un çalışmalarının önemine dikkat çekmiştir ve hastalığı 'Parkinson Hastalığı' olarak adlandırıp hastalığın esas belirtilerini gerçek anlamıyla tanımlamıştır (2,3).

2.1.2.Sıklık/Prevalans/Insidans

Parkinson Hastalığı Alzheimer Hastalığından sonra, dünyada yaygın olarak ikinci sırada görülen nörodejeneratif hastalıktır (7). Hastalık çoğunlukla 40-70 yaşlar arasında başlamakta ve başlangıç yaşı 6.dekadda yoğunlaşmaktadır. 30 yaşından önce başlangıç oldukça nadirdir. Cinsiyet farklılığı göstermez (8). Ortalama 10-20 yıllık bir sürece yayılarak ilerlemektedir (9, 10).

Hastalık prevalansı değişkendir ve bu değer 80,6-187/100.000'dir (11). Türkiye için prevalans değeri ise yaklaşık olarak 111/100.000 olarak bildirilmiştir (12).

Parkinson Hastalığı'nın yaş ile sıklığının artış gösteriyor olması toplumların yaşlanması ile hasta sayısının daha artmasının bekleneceğini öngörmektedir. Nüfusu en yoğun ve PH için prevalans verileri olan 10 ülke için mevcut hasta sayısı 4.1-4.6 milyon arasında hesaplanmaktadır. Bu ülkelerin yaşlanma hızları da dikkate alınıp bir projeksiyon yapıldığında 2030 yılında bu ülkelerdeki hasta sayısının 8.7-9.1 milyona çıkacağı ileri sürülmektedir. Çalışmaların sonuçları yapılan ülkeye göre değişiklik gösterse de, değişik araştırmalarda yıllık insidansı 10.2-18/100 000 olarak bulunmuştur.

PH insidansı çoğu toplumda erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (13).

2.1.3. Patoloji:

Parkinson hastalığının motor belirtilerinden sorumlu olan selektif nöron kaybı temel olarak substansiya nigradaki (SN) dopaminerjik (DA) nöronların belli bir grubundan başlar.

İlk klinik bulguların ortaya çıkması bu nöronların yaklaşık %-60-80'ı kaybedildikten sonra, tahminen 4-6 yıllık prelinik bir dönemi takiben gerçekleşir (14,15).

Başlangıçta ve/veya zamanla diğer monoaminerjik ve kolinerjik nöronlar; hastalığın ilerleyen dönemlerinde de kortikal nöronlar değişen oranlarda dejeneratif sürece katılır. PH klasik olarak, SN'da nöronal kayıp ve gliosis yanında, kalan nöronlarda intrasitoplazmik eozinofilik Lewy cisimcikleri (LC) ve intersellüler alanda Lewy nöritlerinin varlığı ile tanımlanır (16). Ancak bazı monogenik ailevi PH formlarındaki bulgulara dayanarak, Lewy patolojisinin görülmemesi tipik klinik ve patolojik bulguların varlığında PH tanısını artık dışlamamaktadır (17). Braak ve arkadaşlarınca (ve ark) Lewy patolojisinin ana bileşeni olan alfa-sinüklein'in immüno-boyaması temel alınarak yapılan patolojik çalışmalar, nöron kaybı ile paralel bir değerlendirme olmamakla beraber, nörodejenerasyonun zamansal ve bölgesel dağılımı konusunda klasik anlayışımızı yeniden belirlemiştir (18). Buna göre, alfa-sinüklein birikimi ölçü alındığında, patolojik sürecin SN'dan çok daha önce kaudal beyin sapı yapılarında ve olfaktör bulbusta, hatta periferde enterik sinir sisteminde başladığı ve ilerleyen zamanla yaygın kortikal tutulumun gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu veriler, klinikte prelinik ve klinik non-motor belirtilerin artan önemine patolojik bir zemin oluşturmakla beraber, normal bireylerdeki insidental alfa-sinüklein patolojisi ve Lewy cisimcikli demans hastalarındaki bulgularla çelişmektedir (19).

2.1.4. Anatomi

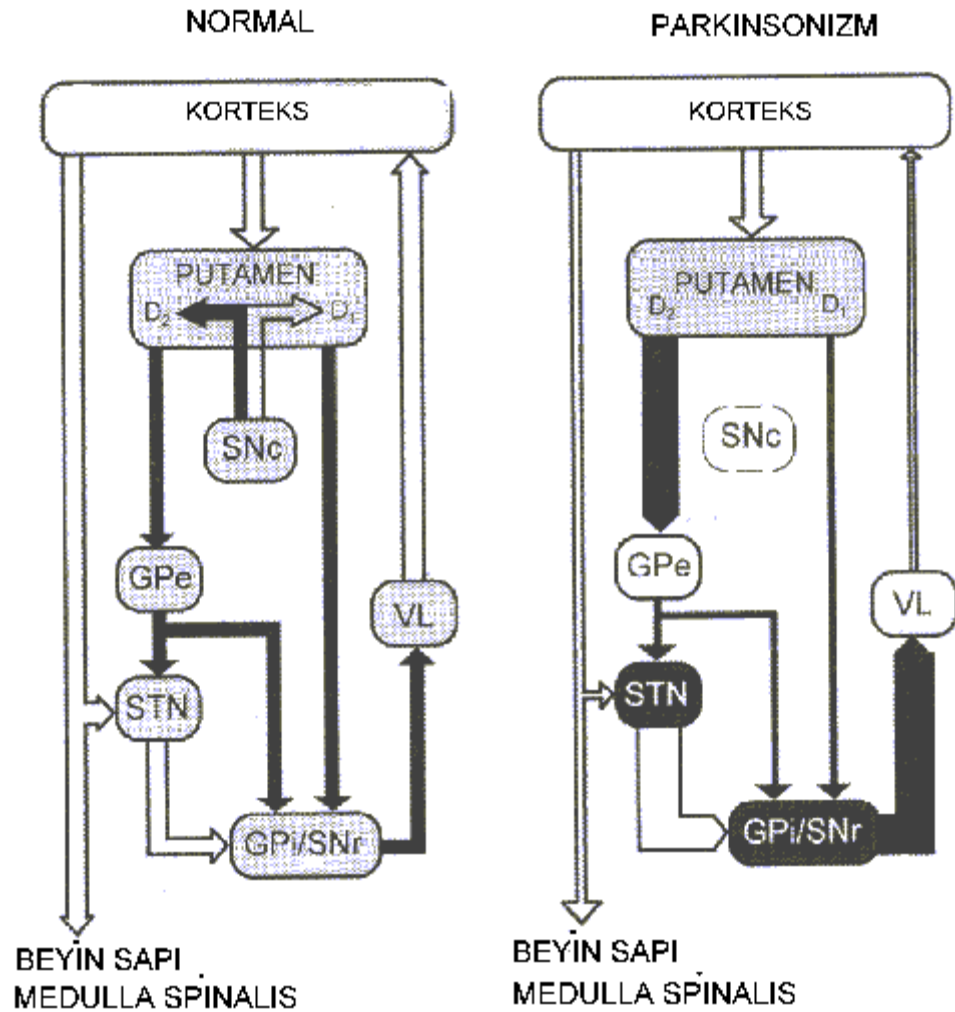
Bazal gangliyonlar (BG), bazı nörotransmitterlerin eşlik ettiği bir dizi nükleuslar arası bağlantı ve birbirinden ayrı girdi-çıkı bileşenlere sahiptir. Bunların yanı sıra, sinir sisteminin birçok bölümüyle çok sayıda nöron aracılığı ile bağlantı kurarlar. BG, büyük bir çekirdek grubudur. BG'lerin temel parçalarını kaudat nukleus, putamen ve globus pallidus (eksternus ve internus) oluşturur. Diğer iki subkortikal çekirdek, subtalamik nukleus ve substansiya nigra (pars kompakta ve pars retikülata), bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmadıkları halde, bu sistemle

fonksiyonel olarak ilgilidirler (20). Bazal gangliyonların aktivitesi duysal korteks, talamus ve beyin sapından alınan bilgilerle başlatılır.

Çıktıları ise globus pallidus aracılığıyla, serebral korteksin motor alanlarının ve beyin sapındaki diğer motor merkezlerin aktivitelerini etkiler. Böylece bazal gangliyonlar beyin sapı ve medulla spinalise doğrudan inen yollarla değil, serebral korteksi etkileyerek, kas hareketlerini düzenlerler (21,22). BG'lerin afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lere giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. BG'lerde işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları globus pallidus internus (GPi) ve substansiya nigra pars retikülata (SNr)'dır. BG'lerin efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler. Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt olanı korteksin aktivitesini artırırken, indirekt olanı inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani GPi ve SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nukleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani GPi/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Striatuma gelen ve gama amino bütirik asit (GABA) içeren inhibe edici bilgi direkt yol üzerinden SNr/GPi kompleksini inhibe eder. Böylece talamusun inhibe edici sistemi inhibe edildiği için talamokortikal yol harekete geçer. Bu, motor hareketin oluşabilmesi için gerekli olan yoldur. İndirekt yol üzerinden işlev gören striatal nöronlar ise GABA ile önce pallidus eksternayı (GPe) inhibe eder. GPe normalde GABA içerir, ama striatum tarafından inhibe edildiği için GABA'yı subtalamik nukleusa iletemez. Serbest kalan STN glutamat ile GPi ve SNr'yı uyarır. GABA içeren GPi/SNr uyarılarak, GABA'yı talamusa iletir ve talamus inhibe olur. Dolayısıyla glutamat içeren talamokortikal yol harekete geçemez ve korteks uyarılamaz. Böylece hareketin oluşması engellenmiş olur. Amaçlı bir hareket direkt ve indirekt yolların denge içinde çalışmasıyla sağlanır. Substansiya nigra pars kompakta'dan striatuma gelen dopamin, normalde direkt

yolun aktivitesini D1 reseptörleri üzerinden artırırken, indirekt yolun aktivitesini D2 reseptörleri üzerinden azaltır.

Nigrostriatal yol dejenerasyona bağlı olarak striatumda dopamin azalması striatal internöronlar arasında kolinerjik aktivitede artışa neden olur. Dopamin eksikliği direkt/indirekt yol arasındaki dengeyi, indirekt yolda aktivite artışı lehine çevirir. Böylece talamokortikal yolun inhibisyonu artar ve kortekse uyarıcı bilgi gitmesi engellenir. Bu da korteksten kortikospinal projeksiyonların uyarılmasını engeller ki Parkinson hastalığının temel bulgularından hareket ve tonus bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olur (23,24). (resim4).



Resim4: Parkinson Hastalığının fonksiyonel anatomisi

2.1.5. Etiyoloji

Günümüzde bu hastalığın semptomlarının gelişmesinden sorumlu olan nigral dejenerasyonun nedeni bilinmemektedir. Kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinler ve yaşlanmanın katkılarıyla büyük olasılıkla multifaktöriyel olduğu düşünülür (25,26).

Son zamanlarda bulunan genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin İPH'nın patogenezesinden sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (27).

Yaşlanma: PH belirtilerinin ortaya çıkması için, striatumdaki dopamin düzeyinin %80'den fazla azalma göstermesi gerektiği saptanmıştır (28). SNr'daki pigmentli nöronların toplam sayısının, yaşa göre eşlendirilmiş kontrollerdekinin %31'ine düştüğü bulunmuştur (29). İPH, 40 yaşından önce ender olmasına rağmen 50 yaştan sonra insidansla giderek artma görülür ve 85 yaştan sonra da artma devam eder (30). 40 yaşın altında başlayan olgular erken başlangıçlı İPH, 20 yaşından önce başlayan olgular juvenil Parkinson hastalığı olarak tanımlanır. Juvenil parkinsonizmde farklı bir nigral dejenerasyon örüntüsü vardır ve genellikle kalıtsaldır (31). İlerleyen yaşla İPH'nın artan prevalansı arasında görülen korelasyon için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığını kapsamaktadır (30).

Genetik: Hastaların birince derece akrabalarında PH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Parkinson hastalarının %15'inde, en az bir, birinci derecede akrabada İPH vardır. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında İPH görüldüğü bildirilmiştir. PET çalışmalarında, İPH olanların ikizlerinde subklinik İPH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Diğer yandan ailevi Parkinson hastalığında yapılan çalışmalar sonucunda mutasyonu halinde doğrudan hastalığa yol açan ondan fazla genetik lokus saptanmıştır. Bunlar 4.kromozom 9 üzerindeki alfa-sinnüklein (otozomal dominant) ve UCH-L1 (Ubiquitin C-terminal hidrolaz) (otozomal dominant) genleri, 6. kromozom üzerindeki parkin geni (otozomal resesif), 1. kromozom üzerindeki DJ-1 geni (otozomal resesif) ve 1,2,4,12 kromozomlar üzerinde yeri saptanan ancak henüz tam olarak tanımlanmayan gen lokuslarıdır (33).

Cinsiyet: Çalışmaların çoğunda, İPH'nın prevalansı erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermemektedir. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda erkeklerde İPH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (30,34).

Çevre: 1982 yılında Kaliforniya'da genç narkotik bağımlılarında, MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda ekzojen ajanlara maruz kalmanın, İPH'ya yol açabileceğini düşündürmüştür. Çeşitli kimyasal maddelerin parkinsonizm yaptığı bilinmektedir fakat MPTP'ye bağlı parkinsonizmin çarpıcı özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, tamamen İPH'nın anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (35). Diğer ekzojen nörotoksinler, eser elementler, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksit, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksittir (30). Hastalığa yol açabilecek çevresel faktörler, kırsal alanda yaşama, kuyu suyu içme, tarım böceklerinin ilaçlanması olarak sıralanmaktadır. Betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi endojen toksinler dopamin hücre ölümüne yol açarak hastalığa neden olabilirler (30).

Travma: Diğer nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak şiddetli kafa travmasının Parkinsonien sendroma neden olabileceği belirtilmektedir (36). Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile İPH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (37,38,39). Prospektif yolla toplanan bilgiler böyle bir ilişki göstermedikçe, travmanın İPH'da risk artışına yol açtığı kabul edilmemelidir.

2.1.6. Biyokimyasal değişiklikler:

Parkinson'daki patolojik değişiklikler sonucu, özellikle dopamini etkileyen bazı biyokimyasal bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Nigrostriatal nöronların hasarı sonucu striatal dopamin-asetilkolin dengesi bozulmakta ve kolinerjik etkinlik baskın hale geçmektedir. Nigrostriatal sistem dışında, mesolimbik ve mezokortikal dopaminerjik nöronlarda da dejenerasyon sonucu limbik ve neokortikal (frontal, oksipital,

temporal) alanlarda dopamin miktarı düşük bulunmaktadır. Yine parkinsonluların hipotalamusunda, locus ceruleus ve area postrema gibi beyin sapı çekirdeklerinde dopamin azalmaktadır. Şu anda sadece spinal kord dopaminerjik nöronlarının korunmuş olduğu ve burada dopamin miktarında herhangi bir azalma olmadığı belirlenmiş durumdadır (40,41). Yine Parkinson'da serebral ve serebellar kortekste GABA konsantrasyonunda azalma da hastalık şiddeti ile korelasyon gösterir (41).

Parkinson hastalığında bazı nöropeptidlerin metabolizması da bozulmaktadır. Metenkefalin ve leu-enkefalin striatumda, P-maddesi substantia nigra'da belirgin miktarda azalmıştır. Frontal korteks ve hipokampusta somatostatin konsantrasyonu düşük bulunmaktadır. Bu düşüklük özellikle demanslı olgularda belirgindir. Somatostatinle entellektüel fonksiyonlar arasında görülen bu ilişki dışında Parkinson'da nörotransmitter değişikliklerinin klinik semptomlarla ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır.

2.1.7. Klinik:

2.1.7.1. Kardinal belirtiler

Hastalığın kardinal semptomları Charcot'nun tanımlamasından bu yana tremor, rigide, bradikinezi ve postural dengesizlik olarak belirlenmiştir.

İstirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi, postural dengesizlik, maske yüzle muayeneye gelen, ağzından tükürük akan ve dizartrik konuşan yaşlı bir hastada başka bir hastalık olasılığı oldukça düşüktür. (8,42)

Semptomların tümü her Parkinson hastasında bir arada görülmediği gibi, ortaya çıktığı zaman her hastada aynı şiddette olmaz. Böylece klinik bakımdan 'heterojen' bir hastalık olan PH'da semptom ve bulgu kombinasyonlarının her hastada farklı olduğu dikkat çeker (43).

Tremor hastaların %75-80'inde ortaya çıkar ve sıklıkla ilk semptomudur. Tipik olarak hastanın eli hareketsizken, kucığında serbest bir şekilde dayalı dururken görülür ve 4-7 Hz frekanslı yavaş bir tremordur (İstirahat tremoru).

Aktiviteyle amplitüdü azalır. Uykuda kaybolur. Mental aktiviteyle ve stresli durumlarda tremorun şiddeti ve amplitüdü artar. En sık ellerde asimetrik bir şekilde görülür. Ancak kol, ayak bacak, çene, dudak ve dilde de tremor ortaya çıkabilir.

Bazen hastalığın diğer semptomları vücudu yaygın olarak tuttuğu halde, tremor sadece başlangıç noktasında sınırlı kalabilir. Yaklaşık %20 hastada hastalığın hiç bir evresinde tremor görülmez.

Tipik İstirahat tremoru dışında, Parkinson'da ellerin ve parmakların ileri uzatılmasıyla ortaya çıkan daha hızlı frekanslı (7-8 Hz), daha düşük amplitüdlü postural bir tremor da gözlenmektedir. (8,43).

Rijidite kas tonusunun agonist ve antagonist kaslarda eşzamanlı artmasından ortaya çıkar.

Erken dönemlerde seyrek rastlanır, fakat yerleşmiş Parkinson olgularının %89-99'unda gelişmektedir. Vücuttaki tüm çizgili kas gruplarını etkileyebilir. PH'da ekstremiteler kadar aksiyel kasları da etkileyen rigidite genellikle ünilateral başlar ve hastalık ilerledikçe karşı tarafın kaslarına yayılabilir. Hasta 'sertik' 'tutukluk' 'katılık' olarak tarif eder rigiditeyi.

Muayenede kas tonusunda tipik olarak 'dişli çark belirtisi' saptanılır.

Erken dönemlerde bu belirtiyi ortaya çıkarmak amacıyla karşı ekstremitede aktif sinkinetik hareketler yaptırmak faydalı olabilir (Froment belirtisi) (8).

Postural hipertoni özellikle gövde ve ekstremitelerin flexör kaslarında belirgin olduğundan hasta karakteristik olarak öne eğik pozisyonda durur. Omuzlar düşük, kollar dirsekten fleksiyonda, eller gövdenin ön tarafında, dizler fleksiyon postüründedir. Önceleri hafif düzeyde olan antefleksiyon postürü, hastalık ilerledikçe kifoza dönüşür. Aksiyel kaslardaki rigidite daha seyrek olarak 'kamptokormi' adı verilen belden ileri derecede öne eğrilige neden olabilir. Bunların yanı sıra, hastalarda ulnar deviasyon, distal falangeal eklemlerde fleksiyon şeklinde el ve ayaklarda da deformiteler sıktır (8,43).

Parkinson hastalığında Bradikinezi, en rahatsızlık verici ve başkalarına bağımlılığa neden olan en önemli semptomdur. Hastaların er geç hepsinde gelişen ‘bradikinezi’ hareketlerin yavaşlaması, ‘hipokinezi’ hareketlerin fakirleşmesi, ‘akinezi’ ise tam hareket kaybı anlamını taşır. Hastalarda istemli hareketlerin başlamasında gecikme, bir hareketten diğerine geçmede zorlanma ve hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Önceleri distal kaslar, daha sonra tüm kas grupları etkilenir. Yemek yeme ve giyinme süresi oldukça uzar. Konuşma bozukluğu (sesin amplitüdü azalmış ve monotondur), yürüyüş bozukluğu (ayakları sürter tarzda, başlamada, sürdürmede ve tempo değiştirmede güçlük), kolların bozuk kullanımı (yazı bozukluğu-mikrografi ve yürürken asosiye kol hareketlerinin kaybolması) ve yüz ifadesinin kaybolmasında, akinetik mekanizmalar rol oynar. Diğer parkinsonien semptomlarda olduğu gibi bradikinezi de hastanın emosyonel durumundan etkilenir. Bunu en iyi gösteren fenomen ‘kinezia paradoxa’ olarak adlandırılır. Akinetik bir hasta emosyonel bir stressle yüklenince ani, hızlı hareketler yapmaya başlayabilir (8,43,44).

Parkinson Hastalığında en fazla özrürlük yaratan ve tedavisi en güç olan belirtilerden birisi Postüral denge bozukluğu. Hastalığın erken evrelerinde postüral refleksler normaldir. Parkinson Hoehn-Yahr (H-Y) 3.evreden itibaren postüral denge bozukluğu gelişmeye başlar ve ileri evrede bulunan böyle hastalarda postüral reflekslerin bozulması sonucunda düşmeler başlar. Örneğin sandalyeden kalkmada, yürürken dönüşler sırasında veya hafif darbelerde dahi dengelerini koruyamazlar, sendelerler ve bir yere tutunamazlarsa öne, geriye veya yanlara doğru düşerler. Düşmeler baş ve vücutta yaralanmalara ve/veya kırıkları neden olabilir (45,46,47).

2.1.7.2. Diğer motor semptomlar

Bu dört kardinal belirtinin yanısıra Parkinson’da başka bazı motor belirtilerden de söz edilmektedir. Ancak bunların bir kısmı kardinal belirtilerin değişik bölgelerdeki yansımaları olup farklı belirtiler olarak değerlendirilmeleri doğru değildir.

Örneğin ‘maske yüz’ fasiyal bradikinezi ve rigiditeye; dizartri, hipofoni ve sialore gibi bulber semptomlar orofasiyal – lingual – faringeal – laringeal kasların

bradikinezi ve rijiditesine; solunum problemleri ise respiratuar kasların rijiditesine bağlı olarak ortaya çıkan belirtilerdir. Parkinson'da görülebilen tremor dışındaki bazı istemsiz hareketleri ise bu dört ana belirtiyeye dayandırmak güçtür. Bunlar orofasiyal diskinezi, myokloni, tikler, akatizi ve distonilerdir.

2.1.7.3. Non motor semptomlar

Parkinson hastalığının tanısı motor semptomlara dayanmakla beraber, bugün biliniyor ki çeşitli motor olmayan (non motor) semptomlar da hastalığın büyük bir parçasını oluşturmaktadır. Bu non motor semptomlar birçok hastada mevcuttur, hatta bazen motor semptomlardan önce ortaya çıkabilir. Bunlar başlıca duyuşal bozukluklar, otonom fonksiyon bozuklukları, nöropsikolojik, nöropsikiyatrik ve uyku bozukluklarıdır. Bu semptomlar motor belirtilerden daha şiddetli olduğu takdirde, hastaların önde gelen yakınmalarını oluşturabilirler.

Parkinson hastaların %10'u müphem, rahatsızlık verici uyuşukluk, karıncalama, sertlik, anormal ısı hissi gibi **duyuşal semptomlardan** yakınmaktadır. Genellikle bu semptomları lokalize etmek pek mümkün olmamakla birlikte, en çok yakınma Parkinson belirtilerinin ilk çıktığı tarafta veya en çok tutulan taraftadır. Bu semptomlar, genellikle hafif olup nadiren tedaviye ihtiyaç duyulur. Ancak bazen oldukça ağırlı semptomlar da ortaya çıkabilir (8).

Parkinson'da otonom fonksiyon bozukluğu, **ortostatik hipotansiyon**, gastrointestinal problemler (yutma, gastrik boşalım, intestinal motilite ve salivasyonda bozukluk), vücut ısı disregülasyonu, terleme disfonksiyonu, sfinkter disfonksiyonu, mesane disfonksiyonu erektil disfonksiyon şeklinde ortaya çıkar (48).

Parkinsonlularda görülen **nöropsikiyatrik bozukluklardan** en erken ortaya çıkan ve en çarpıcı olan kişilik değişikliğidir. Hastalar, öncesine göre, daha apatik, içe dönük ve uysal bir karakter kazanırlar. Bu değişiklikler bazen motor belirtiler ortaya çıkmadan önce aile bireylerinin dikkatini çeker. Bu kişilik değişikliklerinden bazıları

altta yatan depresyona bağlanmaktadır. Parkinsonlularda bildirilen **depresyon** oranı, değişik serilerde %40-60 dır(8,49).

Parkinsonda görülen bir diğer nöropsikiyatrik semptom**demanstır**. Normal topluma göre PH'da üç-dört misli daha sık demans gelişir. Anlık bellek, yakın bellek, visuospatial becereliler ve lisan fonksiyonlarında bozukluk hastalığın değişik evrelerinde ortaya çıkabilmektedir (43).

Parkinson hastalarında **uyku bozuklukları** sıkça görülür ve bu durum uzun zamandır tanımlanmaktadır. Parkinson hastalığındaki uykusuzluk, sıklıkla uykuya dalmada zorluk olarak kendi gösterir ve depresyon ya da anksiyetesi olan Parkinson hastalarında bu durum daha belirgindir. Ağrı, noktüri, huzursuz bacaklar sendromu ve şiddetli motor parkinsonizm semptomları ile diskineziler de uykusuzluğa neden olabilir. Parkinson hastalığında en sık görülen uyku bozukluğu, Parkinson semptomlarından önce ortaya çıkabilen REM (Rapid-eye-movement) uykusu davranış bozukluğudur. REM uykusu davranış bozukluğu, kişinin kendisinin veya yatak arkadaşının yaralanmasına neden olan şiddet içerikli anormal davranışlarla şekillenir (50).

Parkinson hastalığında görülen istirahat tremoru ile koku bozukluğu aynı sıklıktadır. (50,51,52). Parkinson hastalarının %80-90 kadarında **koku bozukluğu** bildirilmiştir (52,53). Özellikle erken dönemde oluşan bu koku bozukluğunun yalnız tek bir özelliği etkilemediği; koku algılama, koku ayırt etme ve tanımlamayı da etkilediği bildirilmiştir (52,54). Ayrıca toplumda uygulanan koku testlerinde elde edilen hiposminin, ileri dönemde PH'na yakalanma için bir risk etmeni olduğu ileri sürülmüştür (55). Özellikle son dönemde yapılan nöropatolojik yorumlar PH'nda ilk olarak etkilenen sistemin koku sistemi olduğunu ortaya koymaktadır (56).

Sonraki paragrafta daha ayrıntılı açıklanacak olan, son yıllarda daha fazla dikkati çeken diğer bir non-motor Parkinson belirtisi **görme fonksiyonun bozukluğu** dur.

2.1.8. Parkinson Hastalığında görme fonksiyon bozuklukları:

Parkinson Hastalığında görme fonksiyon bozuklukları arasında; kuru gözler, okuma güçlüğü, algı bozuklukları ve kompleks görsel halüsinasyonlar bulunur. Böyle görsel semptomlar Parkinson hastalığında önemli bir morbidite sebebidir. Görsel hallüsinasyonlar kognitif çöküşün bir prediktördür. Parkinson Hastalığında görsel yolların belli seviyelerinde fonksiyon bozukluğu hakkında kanıtlar vardır. Bunlar hem yüksek kortikal görsel işleme bozuklukları hem de retinanın yapısı ve fonksiyon bozuklukları hakkındaelektrofizyolojik ve morfolojik kanıtlardır (7).

2.1.8.1. Retina

2.1.8.1a. Embriyolojisi:

Embriyolojik olarak retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu gelişir. İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü belirmeye başlar. Aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış gömleği retina pigment epitelini, iç gömleği de retinanın diğer katlarını oluşturmaktadır (57).

2.1.8.1.b. Gözün ve Retinanın anatomik yapısı:

Göz hem optik hem de nöronal bir aygıt olarak mükemmel bir yapıdır. Göze giren ışık retinaya ulaşmak için kornea, aköz humor, lens ve vitreusdan oluşan saydam bir ortamdan geçmek zorundadır. Retina gözün arka bölümünü döşeyen nöronal bir membrandır.

Klasik olarak fovea bölgesi hariç tutulursa retinada dışarıdan içeriye doğru 10 paralel tabaka ayırt edilebilir.

1.Pigmentepiteli

2.Rod ve koni tabakası: fotoreseptör hücrelerin dış ve iç segmentlerini içerir.

3.Dış sınırlayıcı membran: aslında bir membran olmayıp Müller hücrelerini birbirlerine ve fotoreseptör hücrelere bağlayan bir sıra “zonula adherentes” den oluşur.

4.Dış nükleer tabaka: fotoreseptör hücrelerin hücre gövdeleri ve lifleri bulunur.

5.Dış pleksiform tabaka: fotoreseptör, horizontal ve bipolar hücrelerin birbirleri ile sinaps yaptıkları bölge.

6.İç nükleer tabaka: horizontal, bipolar, amakrin ve interpleksiform hücrelerin gövdeleri bulunur.

7.İç pleksiform tabaka: bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin birbirleri ile sinaps yaptıkları bölgedir.

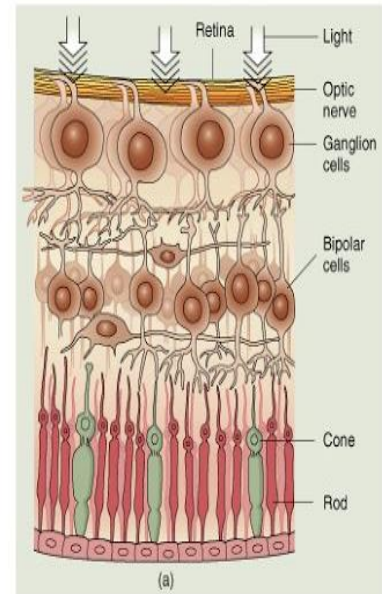
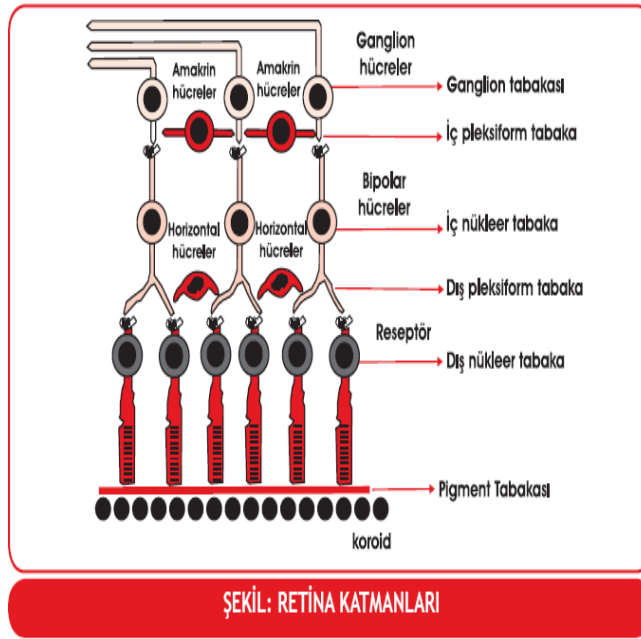
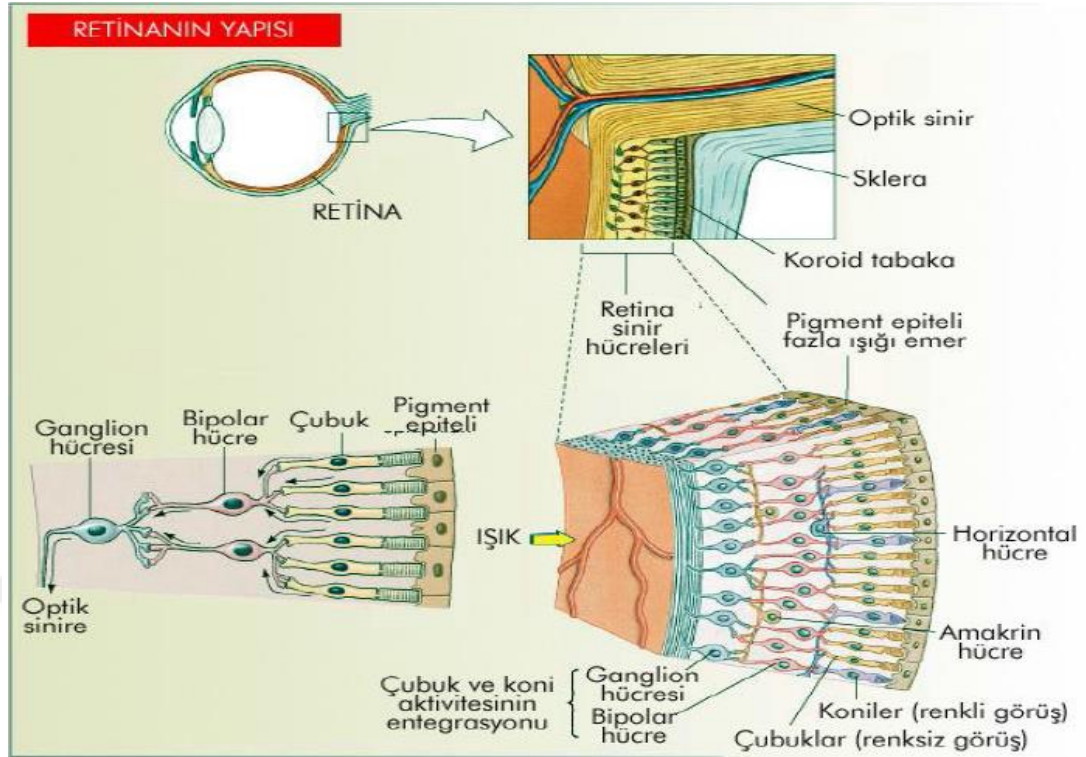
8.Ganglion hücre tabakası: ganglion hücrelerinin gövdeleri ve yer değiştirmiş amakrin hücreler bulunur.

9.Optik sinir lifleri tabakası

10.İç sınırlayıcı membran: Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarını vitreusa bağlayan bir basal laminadır.

Nöral retina altı tip nöron içermektedir.

- 1.Fotoreseptör hücreler
- 2.Horizontal hücreler
- 3.Bipolar hücreler
- 4.Amakrin hücreler
- 5.İnterpleksiform hücreler
- 6.Ganglion hücreleri

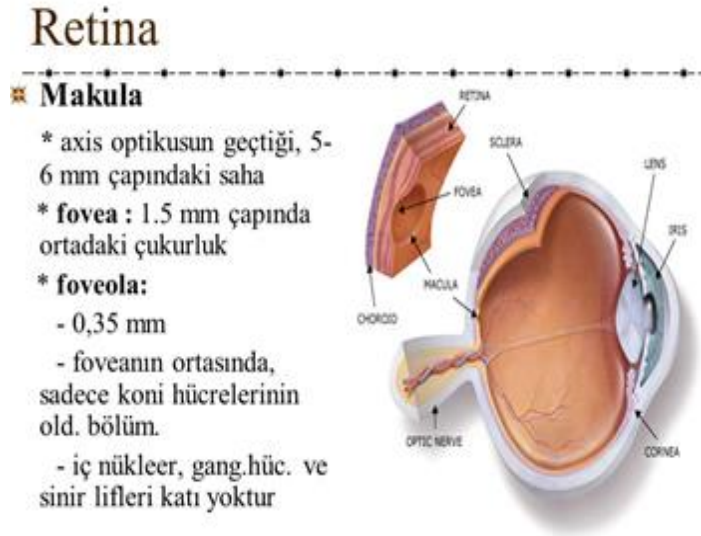


© 2000 John Wiley & Sons, Inc.

Resim5: Retinayı oluşturan nöral hücreler ve tabakalar

2.1.8.2 Makula, fovea ve foveola:

Makula, gözün arkasında retinanın merkezi kısmında bulunan 5-6 mm'lik yer kaplayan ışığa çok duyarlı bir bölgedir. Burada ganglion hücre tabakası birkaç kattır ve iç tabakalarında yüksek konsantrasyonda ksantofil ve zeaksantin pigmenti içerir. Fovea, makula merkezindeki 1.5 mm çaplı alandır. Foveola, foveanın merkezi olup santral 0.35 mm'lik alandır. Retinanın en ince bölümü olup ganglion hücresi yoktur, sadece yoğun olarak kon fotoreseptörleri ve Müller hücrelerini içerir. Umbo, foveolanın merkezindeki depresyondur ve foveolar ışık reflesinden sorumludur. Foveal avasküler zon (FAZ), kan damarı içermeyen ve etrafı kapillerlerle çevrelenmiş olan, foveada bulunan ve foveoladan biraz daha geniş olan bir alandır (0.6 mm çapında).



Resim6: Retina'da makula, fovea ve foveola

2.1.8.3 Retina ve Dopamin İlişkisi:

Fotoreseptör hücreler: Bunlar yüksek derecede özelleşmiş birinci sıra nöronlar olup koni ve rodlardan oluşur. Koni sistemi yüksek ışık şiddetinde (fotopik şartlar) fonksiyon görerek renkli görme ve ince detayların rezolüsyonunu sağlar.

Rod sistemi düşük ışık şiddetinde (skotopik şartlar) fonksiyon görür ve renkleri belirleyemez(58,59).

Horizontal hücreler: Çoğu memelilerin retinasında iki tip horizontal hücre bulunur (aksonlu ve aksonsuz). Primatlar ve insanda bulunan tüm horizontal hücreler aksonludur. İnsanlardaki horizontal hücrelerin dendritleri koniler ile akson terminalleri ise rodlar ile bağlantılıdır (60).

Son yıllardaki çalışmalar memeli horizontal hücrelerinin GABA’erjik olduğunu desteklemektedir (61).

Horizontal hücreler birbirlerine “gap junction” lar aracılığı ile yaygın şekilde bağlanmışlardır. Bu bağlanma (coupling) gücünün skotopik ve fotopik şartlarda değişken miktarlarda salınan dopamin ile modüle edildiği düşünülmektedir. Dopamin, horizontal hücrelerdeki D1 reseptörüne bağlanır ve cAMP bağımlı bir protein kinaz aracılığı ile gap junction kanallarının açık kalma süresini azaltır (62).

Bipolar hücreler: Bunlar dendritleri ile fotoreseptör terminallerinden sinaptik input alır ve aksonları amakrin ve ganglion hücrelerinin dendritleri ile sinaps yapar. Bu nedenle bipolar hücreler fotoreseptörlerden ganglion hücrelerine direkt veya indirekt olarak sinyal iletirler. Memeli bipolar hücrelerinin fizyolojisi iyi bilinmemektedir.

Amakrin hücreler: Bipolar hücrelerden ganglion hücrelerine ışık sinyallerinin transferini modüle eden internöronlardır. Büyük bir çoğunluğunun aksonu yoktur. Farklı tipte amakrin hücrelerinde GABA, glisin, asetil kolin ve dopamin gibi nörotransmitterler ve somatostatin, VIP, substans P, nörotensin, enkefalin ve kolesistokinin gibi peptitlerin bulunduğu saptanmıştır.

Farklı türde amakrin hücrelerinden birisi olan dopaminerjik amakrin hücreleri dopamin içerir ve bağlantı paternleri nedeni ile fotopik yoldan skotopik yolağa enformasyon transferi ile ilgilidir.

İnterpleksiform hücreler: Dopamin veya GABA içerirler (63). Belirli amakrin hücrelerden bipolarlara ve diğer amakrin hücrelere enformasyon transferi sağlarlar.

Ganglion hücreleri: Bipolar ve amakrin hücrelerden sinaps alır ve aksonları ile optik siniri oluştururlar. Lateral genikulat cisim, diğer diensefalik merkezler ve superior kollikulus da sonlanırlar.

Dopamin retinada bulunan major katelokamin olup amakrin ve/veya interpleksiform hücrelerin olası transmitteridir (64).

Dopamin, retina pigment epiteli (RPE) fonksiyonunda da özel önem taşır, çünkü retinal nöronlar tarafından kullanılan bir transmitterdir. Retinada dopamin seviyesinde ışık ile uyarılan değişiklikler RPE tarafından algılanır. Alt vertebralılarda dopamin, RPE hücrelerindeki pigment migrasyonunu düzenler (65). Tavuk RPE hücrelerinde D2 dopamin reseptörleri ve D2 reseptör mRNA'sı saptanmıştır. Bu sistemde D2 reseptörleri RPE basal membranında bulunmaktadır (66). Retinada dopamin sentez ve yıkımı ile ilgili enzimler de bulunur ve biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar retinada bulunan dopamin reseptörlerinin beyinde bulunanlar ile aynı olduklarını göstermiştir (67,68).

Vertebralıların retinası ışık ile stimüle edildiğinde bir dizi amakrin veya interpleksiform hücre tarafından dopamin salgılanır ve bu salınım ışığa karşı nöral adaptasyon için modülatör bir yanıttır (69).

Dopamin diurnal hücresel ve fizyolojik fonksiyonları düzenleyen önemli bir retinal nörotransmitter ve nöromodülatördür. Günün ilk ışıkları ile birlikte dopamin sentez ve kullanımında aşırı bir artış olur ve bu olayı başlatan, sirkadiyen bir saat olmayıp tamamen ışık uyarısıdır. Sabit karanlıkta tutulan farelerde dopamin sentez ve kullanımında sirkadiyen bir ritim gözlenmez (70).

Memeli olmayan vertebralılarda retinal melatonin ve dopamin sırası ile (gece melatonin, gündüz dopamin) gece ve gündüz boyunca inhibitör parakrin sinyaller ile karşılıklı etkileşirler. Günümüzde bu karşılıklı inhibitör etkileşimin memelilerde de bulunduğu gösterilmiştir.

Memeli retinasında dopaminin melatonini baskıladığı ve bunu D2 ve D4 dopaminerjik reseptörler aracılığı ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (71).

Olasılıkla tüm retina hücreleri dopamin reseptörleri taşımaktadırlar. Örnek olarak; D1B reseptörü RPE tarafından gerçekleştirilen fagositoz işleminin modülasyonunda rol oynar. D4 reseptörü fotoreseptörlerdeki melatonin sentezinin inhibisyonu ile ilgilidir. Dopamin D1 benzeri reseptörler aracılığı ile horizontal ve amakrin hücre gap junction'larının bağlantılarını ortadan kaldırır (uncoupling). Dopamin D2 otoreseptörleri aracılığı ile bazı amakrin hücre alt grupları tarafından diğer tansmitterlerin salınmasını modüle eder. Rollerini tam olarak bilinmese de ganglion hücrelerinde de dopamin reseptörleri bulunur. Müller hücreleri de dopamin ile etkilenmektedir. Retinada gerçekleşen ritmik regülasyonlarda da dopaminin multipl etkilerinin olması söz konusudur (72).

2.1.9. Parkinson hastalığının tedavisi

Parkinson hastalığında semptomların tedavisini kabaca üçe ayırmak mümkündür:

- Medikal tedavi
- Cerrahi tedavi
- Fizyoterapi

2.1.9.1. Medikal tedavi:

Her hastada er veya geç olarak uygulanan en yaygın seçenektir. Parkinson hastalarında substantia nigra nöronlarının dejenerasyonunun nedeni kesin olarak

anlaşılamadığı için bu süreci tamamen önleyici bir tedavi henüz bulunamamıştır. Bu nedenle kullanılan ilaçlar daha çok semptomatik etki sağlar.

Hastalığın erken evrelerinde tedavi oldukça başarılıdır. Ancak hastalık ilerledikçe semptomların ağırlaşmasının yanısıra, özellikle uzun süre kullanılan levodopaya (LD) bağlı olarak gelişen motor flüktüasyonlar ve diskineziler gibi pek çok sorun doğar. Tedavi protokolü her hastada farklıdır. İlaç seçiminde dikkat edilecek özellikler şöyle sıralanabilir:

1. Hastanın bulunduğu yaş
2. Hastalık evresi
3. Önde gelen semptom (tremor, bradikinezi vb)
4. Hastayı en fazla rahatsız eden semptom
5. Mesleğini sürdürmesi ya da emeklilik durumu

Semptomları benzer dahi olsa erken ve ileri yaştaki hastaların tedavileri aynı olmaz. Bazı ilaçlar (antikolinergikler; amantadin gibi) yaşlı hastalarda unutkanlık, hezeyan veya halüsinasyonlara yol açarak mental fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Öte yandan levodopanin semptomatik etkisi en güçlü bir ilaç olmasına karşın kullanan her hastada yıllar içinde flüktüasyonlar ve diskinezilere yol açması nedeniyle bu ilacı mümkün olduğunca geciktirmek, özellikle erken yaştaki hastalara özürllük dönemi gelişinceye kadar başlamak mantıklı görünmektedir (73). Aşağıda Parkinson hastalığında semptomların tedavisinde başlıca kullanılan ilaçların çeşitli özellikleri yer almaktadır:

2.1.9.1.a. Levodopa:

Levodopa bradikinezi başta olmak üzere tüm Parkinson semptomlarına etkilidir. Kan-beyin bariyerini geçemeyen dopaminin prekürsörüdür. Levodopanin yan etkileri arasında bulantı, kusma, postüral hipotansiyon, görsel halüsinasyonlar sayılabilir.

LD uzun süre kullanıldığında pek çok sorun doğar. İlacın etki süresi zaman içinde çok kısalmakta olup hastalar her bir dozun yaptığı iyiliğin başlangıç ve bitişini

hissetmeye başlarlar (doz sonu fenomeni = “wearing off”). Kimi hastada ise her levodopa dozu etkili olmaz ve gün içinde beklenmedik zamanlarda ortaya çıkan birkaç saatlik iyi (“on”) ve kötü (“off”) dönemler birbirini izler (“on-off” flüktüasyonlar). Bunların dışında levodopaya bağlı olarak gelişen geç komplikasyonlardan biri de kore, atetoz, distoni gibi istemsiz hareketlerin belirmesidir. Genellikle koreoatetoz “on” döneminde, distonik kasılmalar ise “off” dönemlerinde ortaya çıkar. Bu nedenle Parkinson hastalığı tanısı alan hastalara levodopanin ilk seçenek olarak verilmemesi, olabildiğince geciktirilmesi eğilimi vardır (74,75).

2.1.9.1.b. Dopamin agonistleri

Dopamin agonistleri (Bromokriptin, kabergolin, lisurid ve pergolid ergo türevi; apomorfin, piribedil, pramipeksol..)hem Parkinson semptomlarının tedavisinde levodopa’dan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluşturmaları, hem de levodopa’ya göre daha az motor komplikasyon oluşturmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Bu nedenle son yıllarda levodopa tedavisine başlamayı geciktirmek amacıyla, özellikle genç başlangıçlı PH olgularında monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar (76,77). Dopamin agonistlerinin kullanımını destekleyen diğer bir faktör de nigrostriatal nöronal kayıp hızını azaltabilme konusundaki laboratuvar ve özellikle görüntüleme düzeyindeki tartışmalı da olsa varolan bazı bulgulardır. Dopamin agonistleri doğrudan postsinaptik reseptörleri uyarırlar. Levodopa tedavisine ek olarak ya da monoterapi olarak kullanılabilirler (78,79).

2.1.9.1.c. MAO-B inhibitörleri

MAO-B inhibitörleri Parkinson hastalığında nöroprotektif etkisi olduğu ileri sürülen ilaçlardır. Ancak bu konudaki araştırmalar sürmektedir.

Selejilin ve rasajilin beyinde monoaminooksidaz (MAO) enziminin dopamin yıkımından sorumlu izoformu olan MAO tip B (MAO-B)’yi geri dönüşümsüz olarak bloke ederler. MAO-B inhibisyonu beyinde dopaminin yıkımını azaltarak endojen dopaminin etkisini arttırmaktadır. Bu nedenle MAO-B inhibitörleri monoterapide kullanılabilirler, levodopaya eklenerek de verilir. Levodopanin yıkımını önleyerek onun yararlı etkisi kadar yan etkilerini de arttırabileceği için kombine tedavide LD dozu azaltılmalıdır.

Semptomatik etkileri göreceli olarak zayıftır. Selejilin görece sık yan etki yapar. Dopaminerjik (bulantı, hipotansiyon, diskineziye artış gibi) yan etkileri yanında; amfetamin metabolitine bağlı (insomni, ajitasyongibi) yan etkileri vardır. İnsomni etkisi nedeniyle, selejilin sabah saatlerinde kullanılmalıdır. Rasajilin'in çalışmalarında yan etki profili plaseboya yakın bulunmuştur(74).

2.1.9.1.d. Katekol-O-Metiltransferaz İnhibitörleri

Levodopa, periferde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilebildiği gibi, katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimi ile de 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilir. COMT inhibitörleri, levodopa'nın beyne geçmeden önce periferde COMT enzimi ile yıkımını önler, beyne daha fazla miktarda levodopa geçmesini sağlar. Bu nedenle, COMT inhibitörleri daima levodopa ile birlikte kullanılmalıdır, levodopa olmadan, monoterapide etkisizdirler. Günümüzde iki COMT inhibitörü mevcuttur: tolkapon ve entakapon. Bu maddeler levodopa'nın tepe plazma seviyelerini değiştirmeden, plazma yarı ömrünü uzatırlar. Böylece levodopa'nın her bir dozunun etki süresini uzatırlar (82).

2.1.9.1.e. Amantadin

Amantadin etkinliği nispeten zayıf olduğu için erken evredeki hastalara ve her türlü semptoma yönelik olarak verilir. Dopaminin sentez ve salınımını arttırdığı sanılır. Antikolinerjiklere benzer yan etkileri nedeniyle ileri yaşlarda verilmemelidir. Ayaklarda ödem, livedo retikularis şeklinde seyrek görülen yan etkileri vardır (73).

2.1.9.1.f. Antikolinerjik (Antimuskarinik) ilaçlar

Antikolinerjikler kolinerjik sistemin GABA aracılığıyla dopaminerjik sisteme yaptığı inhibitör etkiyi kaldırma amacıyla verilirler. En fazla istirahat tremoru ve rijiditeye etkilidirler. Ancak bu ilaçlar ileri yaşlardaki hastalarda unutkanlık ve mental fonksiyonlarda yavaşlamaya yol açmaları nedeniyle 60 yaşın üzerindekiilere önerilmez. Periferik yan etkileri ağız kuruması, konstipasyon, üriner retansiyon ve akomodasyon güçlüğüdür (83).

2.1.9.1.g. Başka perspektifler

Son yıllarda nöroinflamatuvar olayların da Parkinson'da önemli roller oynadığı ileri sürülmekte ve bazı aşilar hastalarda denenmektedir (84).

2.1.9.2. Cerrahi yöntemler

Parkinson hastalığı, medikal tedaviden yeterince yarar sağlanamadığı dönemde cerrahi tedaviden belirgin ölçüde yarar gören bir hastalıktır. Bu cerrahi tedaviler deneyimli merkezlerce uygulandığında yüksek etkinlikli ve düşük riskli uygulamalardır. Bu hastalığın cerrahi tedavisinde başlıca iki tür stereotaktik yöntem uygulanmaktadır:

(1) lezyon temelli uygulamalar (radyofrekans ile unilateral talamotomi veya pallidotomi);

(2) nörostimulasyon uygulamaları. Bu uygulamaların yapıldığı başlıca derin beyin yapıları, subtalamik nukleus, pallidum (internal-posterior segment) ve talamustur (nucleus ventrointermedius).

Talamotomi ve pallidotomi genellikle tek taraflı yapılmaktadır.

Talamotomi tremor dominant; pallidotomi ise ilaç diskinezilerinin ön planda olduğu hastalarda endikedir. Bununla birlikte, bilateral subtalamik nukleus nörostimulasyonu son zamanlarda hastalığın cerrahi tedavisindeki en önemli seçenek halini almıştır; bu uygulama ile bradikinezi başta olmak üzere tüm kardinal semptomlarda düzelme elde edilebilir (85).

2.1.9.3. Fizyoterapi

İleri evrede olan, günlük aktivitelerinde yardıma gereksinim gösteren ve özellikle bradikinezinin ön planda olduğu hastalar için gereklidir (73).

2.2.GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYEL (VEP)

2.2.1.Tarihçe:

Eskiden beri retinaya gelen ışık uyarısının oksipital lobda farklı bir dalgaya neden olduğu bilinmektedir. Örneğin fotik stimülasyonla yapılan Electroensefalografi (EEG) çekimleri esnasında her ışık çakmasından sonra oksipital derivasyonlarda farklı bir potansiyelin ortaya çıktığı önceden de bilinmekteydi (58,86). Görme yollarının oksipital korteksten kaydedilen sinyallerle değerlendirilebileceği düşünülerek ilk kez 1941 yılında görsel uyarılmış potansiyel tekniği deneysel olarak kullanılmaya başlanmıştır. Zamanla kilitli olarak verilen görsel uyaranlara karşı yanıt olarak oluşur. Ortalama amplitüdları 3–25 μ V olan VEP dalgalarının 100 μ V'a kadar amplitüde ulaşabilen EEG dalgalarından ayrıştırılması gerekiyordu. 1950'li yıllarda Dawson'un ortalama yöntemlerini bulması uyandırılmış potansiyeller(evoked potentials (EP)) konusunda en önemli gelişmeydi; ortalama yöntemleri ile EP sinyalini süregitmekte olan zemin EEG aktivitesinden ve elektriksel gürültüden ayırtetmek ve oldukça düşük amplitüdü olan potansiyelleri kaydetmek mümkün olabildi. Kayıtlar süperpoze edilerek bu dalgalar gösterilmeye çalışıldı (87). 1960'larda laboratuvar bilgisayarlarının geliştirilmesiyle birlikte VEP ölçümleri klinik uygulamaya da girmeye başlamıştır.

1969'da ekrandan verilen bir dama tahtası şeklinin (checkerboard pattern) sürekli değişmesiyle uyarılmış bir potansiyel meydana geldiği saptandıktan sonra, daha duyarlı ve bireyler arası farklılıkları daha az olan kayıtlar yapılmaya başlandı (88).

1982 uyarılmış potansiyeller kongresinde VEP daha çok taraftar buldu (89).

Daha sonraki yıllarda sayısal bilgisayarların gelişimiyle bilgisayar ortamında ortalamaların alınması, VEP'leri daha sık ve kullanışlı hale getirildi.

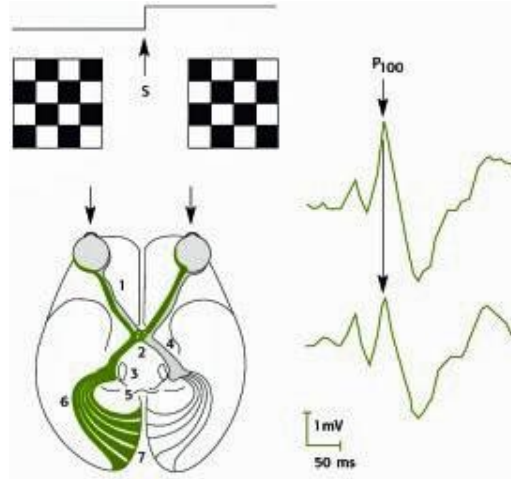
2.2.2. Çalışma Prensipleri:

Görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potentials: VEP) görsel bir uyarana karşı beyinde oluşan elektriksel sinyallerdir.

VEP saçlı deriden yüzeyel elektrodlarla kaydedilen EEG'den ortalama alma tekniğiyle elde edilen uyarılmış bir potansiyel dalgasıdır.

Görsel uyarılmış potansiyel görsel yolların bütünlüğünü değerlendirmede önemli bilgiler veren kullanışlı bir tanı aracıdır.

Görsel yollar: Retinadaki ganglion hücrelerinin santral aksonları papillaya girince optik siniri yapar. Nervus optikus görme duyusunu taşıyan bir sinirdir. Kiazma optikumda nazal lifler çaprazlaşır, temporal lifler çaprazlaşmaz. Traktus optikus talamusun korpus genikulatum lateralesine ulaşır. Buradan çıkan lifler parietal ve temporal lob derinliğinden geçerek (optik radiato), oksipital lobun görme korteksine ulaşır.



Resim7: VEP ile değerlendirilen görsel yolları

Optik sinir liflerinde iletimin bozulduğu durumlar, lateral genikulat cisim patolojilerinde, optik radyasyo ve oksipital korteks bozukluklarında ve düzeltilmemiş refraksiyon kusurlarında VEP'den elde edilen cevaplarda amplitüd ve latansta çeşitli değişiklikler oluşarak tanıya götürücü olmaktadır (90).

VEP'ler ön görme yollarındaki lezyonları göstermekte son derece duyarlıdır. Non-invaziv olarak kaydedilebilmesi ve milisaniyeler düzeyinde mükemmel bir zamansal çözünürlüğe sahip olması ile görme yollarındaki dinamik değişiklikleri yansıtır (91).

En belirgin komponenti normal kişilerde 100 ms civarında ortaya çıkan P100 dalgasıdır.

VEP latansı P100 dalgasının tepe latansı olarak okunur ve bu değer 60 yaşın altındaki normallerde 115 ms'in altındadır (92).

Ama bu değer ± 5 ms laboratuvar laboratuvar ortalaması , kadın erkek cinsiyetini kafa çapına göre değişkenlik gösterir.

İki taraflı uzamış latans her iki optik sinirde, optik kiazmada veya kiazmanın posteriorundaki görme yollarına bağlı olabilir (93).

Bilateral retrokiazmatik lezyonlar genişse kortikal körlük oluşturur. Ancak klinik disfonksiyonun şiddetine rağmen VEP'ler korunmuştur.

Kortikal körlüğü ve bilateral oksipital lezyonu olan hastalarda VEP'lerin korunmasının iki olası açıklaması vardır. VEP'ler ekstra striate korteksten oluşabilir ya da kortikal alan 17'nin kaynaklanabilir (94).

Sonuç olarak VEP maküler ve optik sinir fonksiyonunu değerlendirmede duyarlı ve güvenilir bir testtir. Fakat, retrokiazmatik hastalıkları değerlendirmede kuşkulu değerdedir (94).

2.2.3. VEP Kayıt Prosedürleri

VEP başlıca iki farklı uyaranla elde edilebilir:

1. Flaş VEP: Arka arkaya gelen ışık çıkmaları. Santral retina işlevi ve iletim yolları değerlendirilmektedir.

2. Patern VEP: Genellikle siyah ve beyaz kareli dama tahtası şekli kullanılır. Siyah ve beyaz kareler sürekli olarak belli bir frekansta birbirleriyle yer değiştirirler. Saniyede 1-2 kez bu şeklin siyah kareleri beyaza, beyazları siyaha döner (patern reversal) ve bu değişimlerle aynı anda hastanın başına yerleştirilen elektrodlardan kaydedilip ortalama alınmaya gönderilen traselerin başlangıcı tetiklenir (92). Patern uyaran sıklıkla bir bilgisayar monitörü aracılığıyla deneklere uygulanmaktadır.

Patern VEP'te kullanılan dama tahtası şeklindeki patern uyarılardaki karelerin büyüklüğü alınan kaydın amacına göre değişkenlik gösterir. Patern VEP kaydında sıklıkla iki farklı boyutta karelerin kullanıldığı görsel uyaranlar uygulanır. Küçük kareler daha çok fovea bölgesini, büyük kareler ise retinanın periferal alanlarını uyarırlar. Uyarının göze giriş açısı karelerin büyüklüğü ve deneğin uyarana olan uzaklığı ile değişir.



Resim8: dama tahtası şeklinde patern uyarılar

Pattern VEP'le yapılan çalışmada iki evrenin yer değiştirmesi ekrandaki total ışık outputunda (luminans: parlaklık) fark olmadan gerçekleşir.

Flaşla yapılan çalışmada parlaklık sürekli değişmektedir. Bu da normal bireylerde yapılan çalışmalarda, bireyler arası varyasyonlara ve aynı bireyde zaman içinde alınan yanıtlarda farklılığa neden olur.

Pattern-Shift VEP ölçümlerinde ise bu varyasyonlar yoktur ve daha güvenilir sonuçlar alınır. Ayrıca görme yollarındaki ileti defektlerine duyarlılık daha yüksektir (95).

VEP ölçümü için kişi, ekranın bir metre uzağında olup, tek gözü kapatılarak ekranın merkezindeki bir noktaya bakışı fikse ettirilir. Ekrandaki şekil saniyede 1 veya 2 defa değiştirilir(Resim 9).

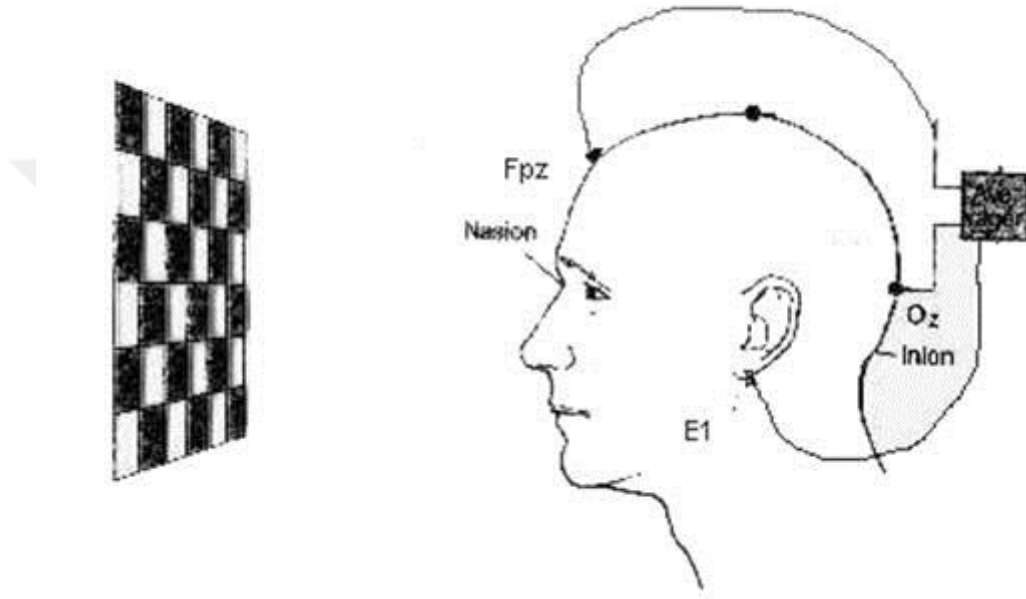


Resim9:VEP ölçüm koşulları

Ortaya çıkan kortikal cevaplar aynı EEG'de olduğu gibi yüzey elektrodları ve değişik amplifikatörler kullanılarak kaydedilirler. Ancak EEG'nin dalga amplitüdleri 100 mikrovolt (μV) gibi yüksek değerlerde iken, VEP amplitüdları 3-25 μV gibi küçük voltajlardır. Böylece ortaya çıkacak olan istenmeyen sinyal/gürültü oranı nedeni ile VEP'de kortikal cevapların ortalaması bir bilgisayar yardımı ile kaydedilir (96).

Kullanılan elektrotlar iğne ve yüzey elektrodu olarak iki tiptir. İnvaziv olan iğne komalı hastalar gibi özel durumlarda kullanılabilir. Klinikte çoğu zaman yüzey elektrodları kullanılır. (97)

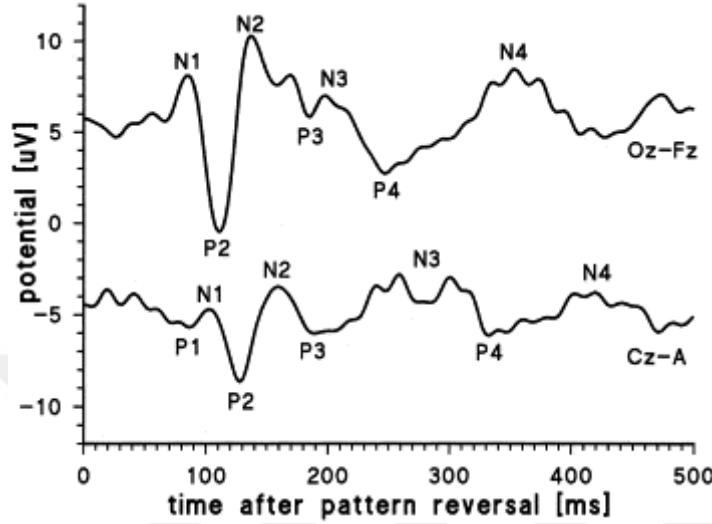
Aktif elektrod genellikle protuberansia oksipitalis eksternanın 2 cm yukarısına yapıştırılır. İnaktif elektrod ise vertekse yerleştirilir (97,98).



Resim10: VEP elektrod yerleşimi

Bu elektrodlardan elde edilen sinyaller, filtreleme, kuvvetlendirme ve ortalama alma (averajlama) işlemlerine programlanmış bir bilgisayara gider. Bu işlemler yoluyla zemindeki yaklaşık 50 mikrovoltluk EEG dalgaları baskılanıp silinir ve daha düşük amplitüdlü (yaklaşık 10 mikrovolt) uyarılmış potansiyel sinyalleri güçlendirilir. Bu şekilde elde edilen yaklaşık 100 sinyalin ortalaması alan bilgisayar, ortaya çıkan VEP kaydını bir monitöründe gösterir (99).

VEP kayıtlarında genellikle normal kimselerde 3 dalga dikkati çeker. Birinci ve üçüncü dalgalar negatif, ikinci dalga ise pozitifdir (N1, P2, N3).



Resim 11: VEP dalgaları

Negatif dalgaların gerek amplitüdü gerekse gecikmesi (latansı) normal bireyler arasında oldukça geniş varyasyonlar gösterir. Bu nedenle klinik uygulamada, VEP'in değerlendirilmesi yalnızca ilk rastlanan, geniş, pozitif dalgayla yapılır.

Bu dalga genellikle uyarandan 100 milisaniye sonra ortaya çıktığından P100 veya P2 dalgası olarak adlandırılır.

P100 dalgası hemen herkeste kaydedilebilir.

Dikkat düzeyi veya görme keskinliği gibi parametrelerden etkilenmediğinden güvenilir bir ölçüm olarak kabul edilir.

P100 dalgasının amplitüdü de oldukça geniş varyasyonlar gösterebilmektedir. Bu nedenle genellikle değerlendirilen dalganın uyarandan sonra ortaya çıkış süresidir (gecikme:latans).

2.2.4. VEP’i Etkileyen Faktörler

2.2.4.1. Non-patolojik ve Bireysel Faktörler

Uyaran sıklığı: Patern VEP’te dama tahtası şeklindeki görsel uyarının değişim hızının normalden az olması değişiklik oluşturmaz. Ama testin uygulanma süresinin uzamasına neden olur. Patern VEP’te daha yüksek hızlar, özellikle 4 sn’nin üzeri latansda uzamaya neden olabilir.

Kontrast: Patern uyarıda kontrasttaki değişikliklerin VEP üzerine olan etkisi genellikle küçüktür ama düşük kontrast seviyelerinde latansda uzama ve genlikte azalma meydana gelir. Kontrastın iki önemli içeriği vardır: Kareler arası zıtlık ve kare sınırlarının keskinliği.

Fiksasyon: Patern VEP fiksasyona bağımlıdır, fiksasyon bozukluğu genlikte azalmaya neden olur.

Uyaran yoğunluğu: Flaş VEP’te normal sınırlar içerisinde uyarın yoğunluğunu arttırmak genlikte artmaya ve latansta düsmeye neden olur.

Pupil çapı: Artmış pupil çapı uyarının şiddetini artırma etkisine sahiptir.

Yaşlılık: Erişkin dönemin büyük kısmında P100 latansı sabit olarak kalırken 60 yaşından sonra artmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalarda yaşa bağımlı normal değerler özellikle önemlidir.

Cinsiyet: Kadınlardan oluşan gruplarda erkeklerden oluşan guruba göre P100 latansı daha kısa olmasına rağmen, bu fark bahsedilmeyecek kadar küçüktür (100).

2.2.4.2 Patolojik Faktörler ve Hastalıklar

Klinikte görülen ve optik sistem ile görme yollarını etkileyen pek çok patolojik durum ve hastalıkta VEP’te değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklarda kaydedilen VEP bulguları patognomonik olmamakla birlikte hastalığın tanısına ve takibine yardımcı olmaktadır.

VEP ölçümlerinden en sık demiyelinizan hastalıkların tanısının konulmasında yardımcı bir yöntem olarak yararlanır. Multiple sklerozdan kuşkulanan bir hastada diğer santral sinir sistemi yapılarının yanı sıra optik sinirin de tutulumunun saptanması oldukça yararlı bir bulgudur. Kesin MS’lu hastaların % 85’inde VEP bozukluğu saptanabilmektedir. Demiyelinizan hastalıklar dışında VEP’in bir diğer önemli kullanım alanı kiazma basılarıdır. Bunlar dışında santral sinir sisteminin farklı bazı hastalıklarında da VEP bozuklukları bildirilmektedir.

Alkolizm, Charcot-Marie-Tooth, diabet, Down Sendromu, endokrin orbitopati, Friedreich ataksisi, glokom, histerik körlük, iskemik optik nöropati, kronik böbrek yetmezliği (özellikle hemodiyaliz hastalarında), kornea ve lens opasitesi, Leberin optik nöropatisi, lökodistrofi, mitokondrial myopatiler, nörosifiliz, optik sinir tümörleri, optik sinir travması, Parkinson hastalığı demansı, pernisiyöz anemi, retinopati, sarkoidoz gibi durumlarda değişik oranlarda VEP bozukluğu saptanabilir.

2.2.5. Parkinson Hastalığında VEP

Parkinson hastalığında görsel disfonksiyon bilinen non-motor bir belirtidir. Bu disfonksiyon ilk defa 1978 yılında Bodis-Woller ve Yahr tarafından yapılan psikofizikve VEP ölçümleri sırasında tanımlanmıştır (1).

Elektrofizyolojik çalışmalar ve nörokimyasal değerlendirmeler sayesinde PH’ındaki görsel işlem kusurunda (visual processing defect) dopaminerjik eksikliğin rolü tespit edilmiştir (101). PH’ında gecikmiş VEPler kanıtlanmış olup motor semptomların şiddeti ile koreledir (102).

Yine klinik evre ile korrele olan patern elektoretinogram (PERG) anormallikleri de bozulmuş ganglion hücre yanıtlarını yansıtmaktadır (103).

Retinal dopamin eksikliği Parkinson Hastalığında bu görsel disfonksiyonun ana mekanizması olarak değerlendirilmektedir (103).

Parkinson hastalığında post mortem çalışmalarda azalmış retinal dopamin konsantrasyonu tesbit edilmiştir (104).

Dopaminerjik eksiklik VEP’te gecikmiş latansların nedenidir ve L-Dopa tedavisi ile normalize olabilmektedir (105).

3 ay L-Dopa tedavisi aldıktan sonra Parkinson semptomlarında iyileşme P100 latansında düzelme ile ilişkiliydi (103).

Dopaminin görmenin reseptif organizasyonunda temel bir rolü vardır. Dopamin eksikliğine bağlı en tipik hastalık olan Parkinsonda spasyotemporal kontrast duyarlılığında ciddi kayıplar olduğu ve bu durumun motor semptomlarla da paralellik gösterdiği görülmüştür (106).

2.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OCT)

Optik Koherens Tomografi (OCT) biyolojik dokularda yüksek çözünürlükte kesitler almayı sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Bu non-invaziv görüntüleme yöntemi en çok oftalmolojide kullanılmaktadır: retina, koroid, ön segment, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü oluşturmaktadır.

OCT, yakın-infrared ışığın düşük koherens interferometrisini kullanarak histolojik kesitlere benzeyen görüntüler sağlamaktadır (107).

2.3.1. Tarihçe

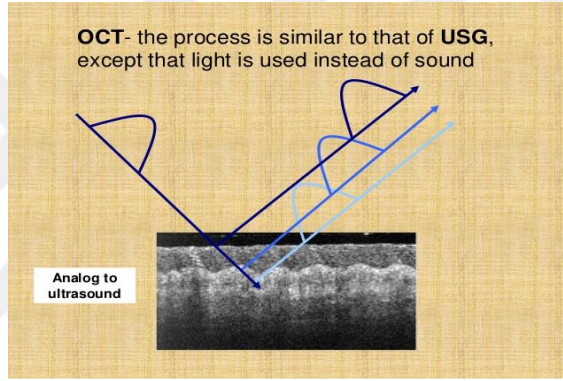
OCT, ilk olarak Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde, Huang ve arkadaşları tarafından geliştirildi ve 1991 yılında bildirimi yayınlandı (108). Femtosaniye lazerler üzerine çalışan Fujimoto, interferometri ile dokulardan yansıyan ışıktaki gecikmeyi ölçerek, mikron düzeyinde duyarlılıkla ölçümler yapabildi (109,110). Femtosaniye lazerler klinik kullanım için çok büyük ve pahalı olduğundan dolayı, Huang daha ucuz ve kompakt yapıda ama aynı duyarlılıkta ölçüm yapabilen diyet lazerle çalışan interferometre üzerinde araştırma yaptı (108). Huang, bu tekniği optik koherens domain interferometri olarak isimlendirdi. Bu icat edilen girişimsel olmayan yeni görüntüleme tekniği retina ve diğer dokularda mikron düzeylerinde çözünürlükte olup; dokulardan yansıyan ışığın koherensini ölçüp, kesit görüntüler sağladığı için optik koherens tomografi olarak isimlendirildi. Daha sonra, fiber optik OCT sistemi zaman içinde görüntüleme hızını arttırmak amacıyla geliştirildi (108,110). 2002 yılında Time Domain-OCT (TD-OCT)'ler klinik pratiğine girip, onlarla saniyede 400 kesit ve 10 mikronluk rezolüsyon sağlanabildi (111). 2004'ten bu yana daha yüksek rezolüsyonlu Spectral Domain-OCT'ler (SD-OCT) klinik pratiğimize girdi; ve bu sayede daha kısa sürede daha yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilebildi. Ayrıca bu ileri OCT sistemleri daha hızlı tarama

yöntemine sahiptir ve tüm maküla bölgesinin 3 boyutlu yapılanmasını da göstermektedir. 2010 yılında Swept source OCT'ler (SS-OCT) kullanıma başlandı (111).

2.3.2. fizik prensipleri ve teknik

OCT'nin çalışma prensibi ultrasonografiye benzer.

Ultrasonografide (USG) ses dalgaları (1500 m/sn) ile dokunun akustik geri yansıma özellikleri kullanılıyor. OCT'de ise ışık dalgaları (300 000 km/sn) ile dokuların optik geri yansıma özellikleri kullanılıyor.



Resim12:OCT fonksyon prensibi USG ile kıyaslarak

Işığın dalga boyu ultrasonun ses dalgalarından daha kısa olduğu için uzaysal çözünürlüğü daha fazladır.



Resim13: USG'nin çözünürlüğüne göre OCT'nin çözünürlüğü

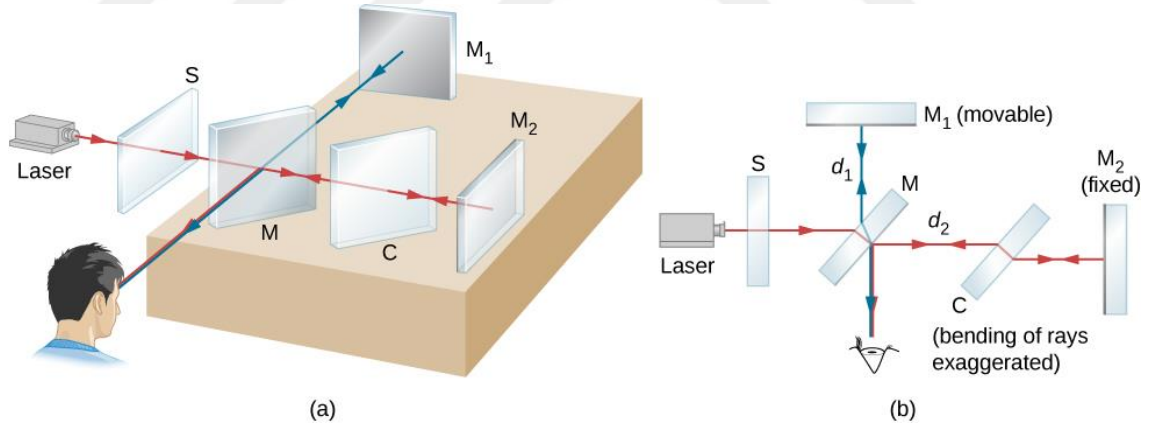
Işık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için, ultrason'dakıgibi probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerektirmiyor (112).

Klinik kullanımdaki OCT cihazlarında kızıl ötesine yakın yüksek aydınlatmalı (süperlüminesan) 840nm diod lazer kullanılıyor.

Bu lazerler uzun ömürlü, ekonomik ve kompakt yapıdadır.

Işık hızı çok yüksektir. Bu nedenle dokulardan yansıyan gecikmeyi direkt ölçmek mümkün değildir. Ve bu yüzden ışığın yansırken olan gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçülür.

Cihazda, görüntü elde etmek için ışık kullanarak yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümü yapabilen düşük koherensli Michelson interferometre mevcuttur (108).



Resim14: Michelson interferometer

İnterferometrede; örnek, referans, ışık kaynağı ve alıcı kolu vardır.

Lazer ışını ışın ayırıcı ile ikiye ayrılır:

İlk huzme oküler ortama girer ve farklı katmanlardan geri yansır.

İkinci huzme referans ışın oluşturur ve bilinen değişken bir mesafedeki referans aynadan geri yansır.

Aynı yol boyunca geri yansıyan ışınlar birbiriyle karşılaştığında interferans sinyali ortaya çıkar ve bu alıcı tarafından tespit edilir.

Referans ışın yolu üzerindeki referans aynanın yer değiştirmesi ile farklı derinliklerdeki yapıların analizi mümkün hale gelir (112).

Referans ayna hareket ederken algılayıcıdaki sinyallerin boyutu ölçülerek, uzunlamasına 500 ayrı noktanın optik yansıtıcılıklarının dokudaki uzaklıklarına karşılık gelecek şekilde işaretlenmesi ile A-tarama görüntü, 2,5 saniyede ardışık 100 A-tarama görüntüsü birleştirilerek B-tarama görüntü elde edilir (112).

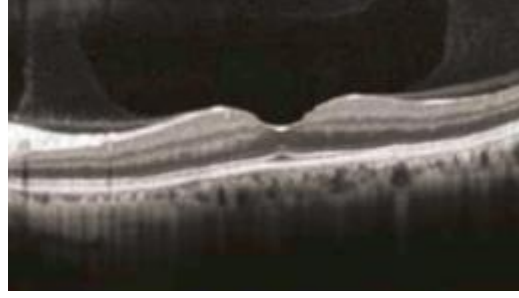
Diğer bir tabirle, OCT de ışık kaynağından gönderilen ışınların bir kısmı referans aynasına diğer kısmı göze gönderilir. Farklı mesafelerdeki farklı göz içi yapılardan yansıyan ışıkla referans aynadan yansıyan ışık arasındaki zamansal farklılıklar ölçülür.

Elde edilen kesitsel görüntüleme aksiyel ve transvers taramalarla iki boyutlu veri serisine çevrilir (107).

2.3.3. OCT ile normal retinanın değerlendirilmesi

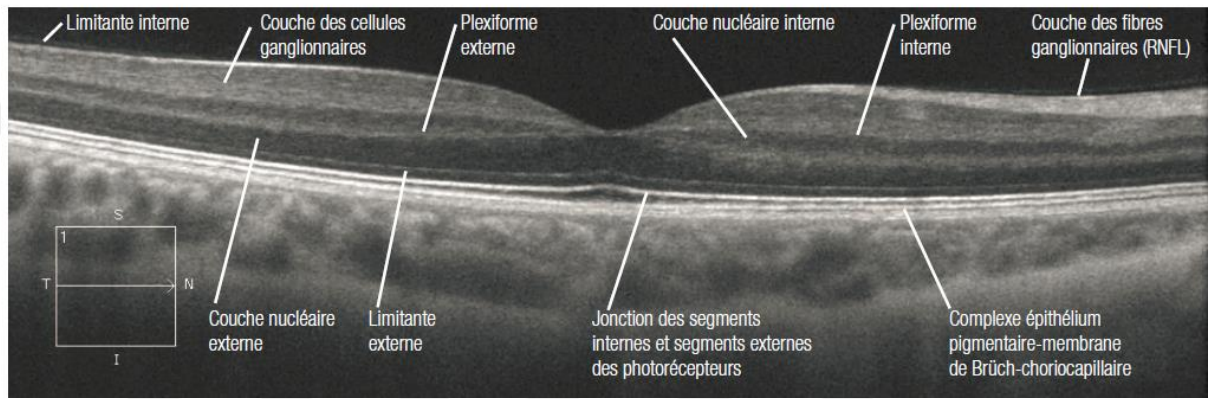
Optik koherens tomografide görüntü, retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılık özelliklerine bağlı olarak elde edilir.

Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre beyazdan siyaha doğru değişen gri skala ile görüntü oluşturulur (Resim 15).



Resim15: OCT'in siyah üstü beyaz gri skala ile görüntü

OCT normal



Resim16: OCT aracı ile Retinanın farklı tabakalarının görüntüsü

Bu şekilde ince detaylar ve yansıma değişiklikleri daha iyi değerlendirilir.

Vitröz ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah olarak görüntülenir.

Retina sinir lifi ve retina pigment epiteli gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkte kaydedilir.

Retina pigment epitelindeki yüksek melanin pigment seviyesi ve koriokapillaristeki hemoglobin düzeyinden ötürü bu yapıların da optik yansıtıcılığı yüksektir (111).

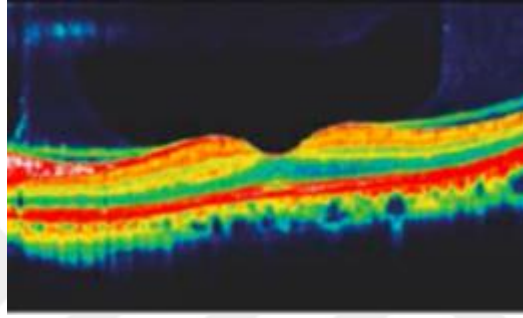
Retina sinir lifleri yatay yerleşimleri nedeniyle OCT'de oldukça yüksek yansımaya neden olurlar.

Özellikle papillaya yaklaştıkça retina sinir lifi kalınlığında ve yansıtıcılıkta artış görülür. Fotoreseptörler düşük yansıtıcılıkları nedeniyle koyu gri renktedir.

İç nükleer tabakada yer alan bipolar, horizontal ve müller hücrelerinin nükleusları OCT 'de düşük yansıma özelliği gösterir.

Dış ve iç pleksiform tabaka ise yerleşim özelliği nedeniyle OCT'de orta-yüksek yansıma gösterecek şekilde görüntülenir.

Bu şekilde değerlendirilen dokular bir bilgisayar programı yardımıyla renkli görüntülere dönüştürülür, beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi, siyah alanlar ise lacivert-siyah renge dönüşür (Resim17) (112).



Resim17:OCT'nin renkli skala ile görünümü

OCT cihazlarında isteğe göre siyah üstü beyaz gri skala, beyaz üstü siyah gri skala ve renkliskala görüntüleri alınabilmektedir (Resim 15,17,18).



Resim18:OCT'nin beyaz üstü siyah gri skala görüntüsü

OCT de ışığı geriye şiddetle yansıtan dokuya ait güçlü ışık sinyalleri; hiperreflektivite, ışığı geriye zayıf yansıtan dokulardan gelen düşük sinyaller hiporeflektivite olarak yorumlanır. Doku içinde daha yüzeyel konumdaki yüksek yansıma özelliğine sahip bir yapı veya lezyon, altındaki dokulara ışığın geçmesini engeller ve gölgelenme oluşturur.

Gölgede kalan doku görülemez, gölgelenme koridorları ve noktasal gölgelenme meydana gelir (örnek: vitreus opasiteleri, sert eksüdalar, kanamalar...).

Ayrıca aşırı ışığın dış retina katmanlarına geçişini sağlayan pigment dokuların kaybı durumunda ters gölgelenme ortaya çıkar. Retina pigment epiteli ışığı absorbe eden ana kaynaktır, bu nedenle bu hücrelerin atrofisi belirgin bir ters gölgelenmeye yol açar (107).

2.3.4. Çalışmamızda kullandığımız OCT cihazın hakkında bilgiler ve kullanım şekli kılavuzu: Cirrus™ HD-OCT :

Cirrus™ HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Inc tarafından 2007’de piyasaya sürüldü.

Normatif veri tabanı, %43’ü Kafkas ırkından olmak üzere 19-84 yaş arası 284 sağlıklıdan oluşur.

Her OCT çıktısında hastanın kimlik bilgileri doğrulandıktan sonra çekim kalitesi de değerlendirilmelidir. Cirrus için kabul edilebilir sinyal gücü ≥ 6 ’dır.

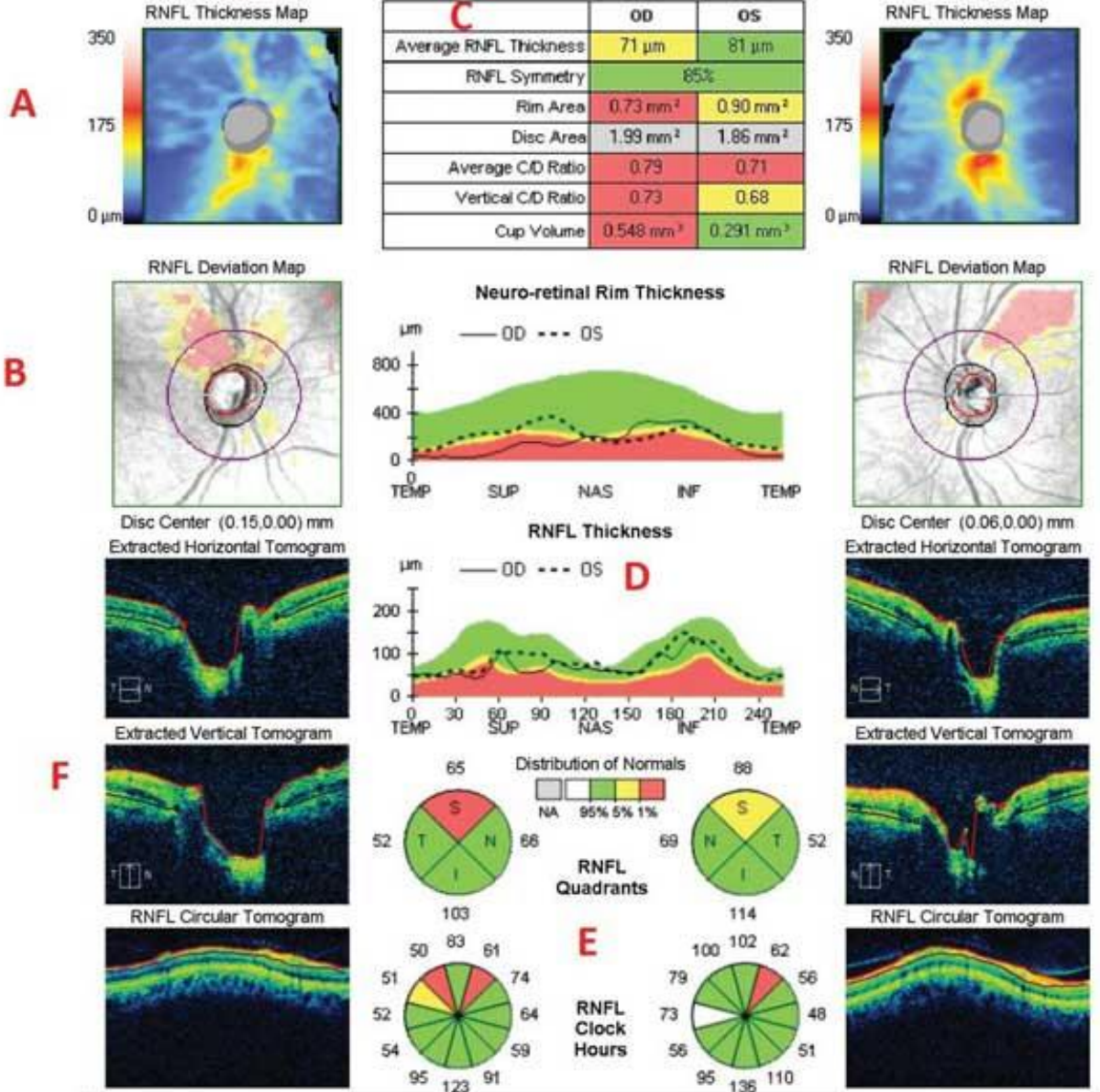
Cihazın standart çıktısı her iki göze ait retinal sinir lif kalınlığı (retinal nerve fiber layer) (RNFL) ve optik sinir başı (optic nerve head) (ONH) analiz raporu, resim 19’de görülmektedir: Çıktının sol üst kısmında RNFL kalınlık haritası topografik görüntüsü yer alır (113).

Name: OD OS
 ID: Exam Date: 3/17/2011 3/17/2011 CZMI
 DOB: 1955 Exam Time: 9:27 AM 9:28 AM
 Gender: Female Technician: Operator, Cirrus
 Doctor: Signal Strength: 8/10 9/10



RNFL and ONH: Optic Disc Cube 200x200

OD OS



SW Ver: 5.1.0.96
 Copyright 2010
 Carl Zeiss Meditec, Inc
 All Rights Reserved
 Page 1 of 1

Resim19: Cirrus™ HD-OCT cihazın standart çıktısı her iki göze ait RNFL ve ONH analiz raporu

RNFL topografik haritası normatif veritabanından bağımsız, sadece çekim yapılan bireyin kalınlık haritasıdır. Haritada sıcak renkler kalın, soğuk renkler ince alanları gösterir. Sağlıklı gözlerde inferior ve superior bölgelerde RNFL, nazal ve temporale göre daha kalın olduğundan sarı ve kırmızı renklerin kum saati şekli oluşur. Ayrıca kalınlık haritası bize görüntü kalitesi hakkında da bilgi verir (113).

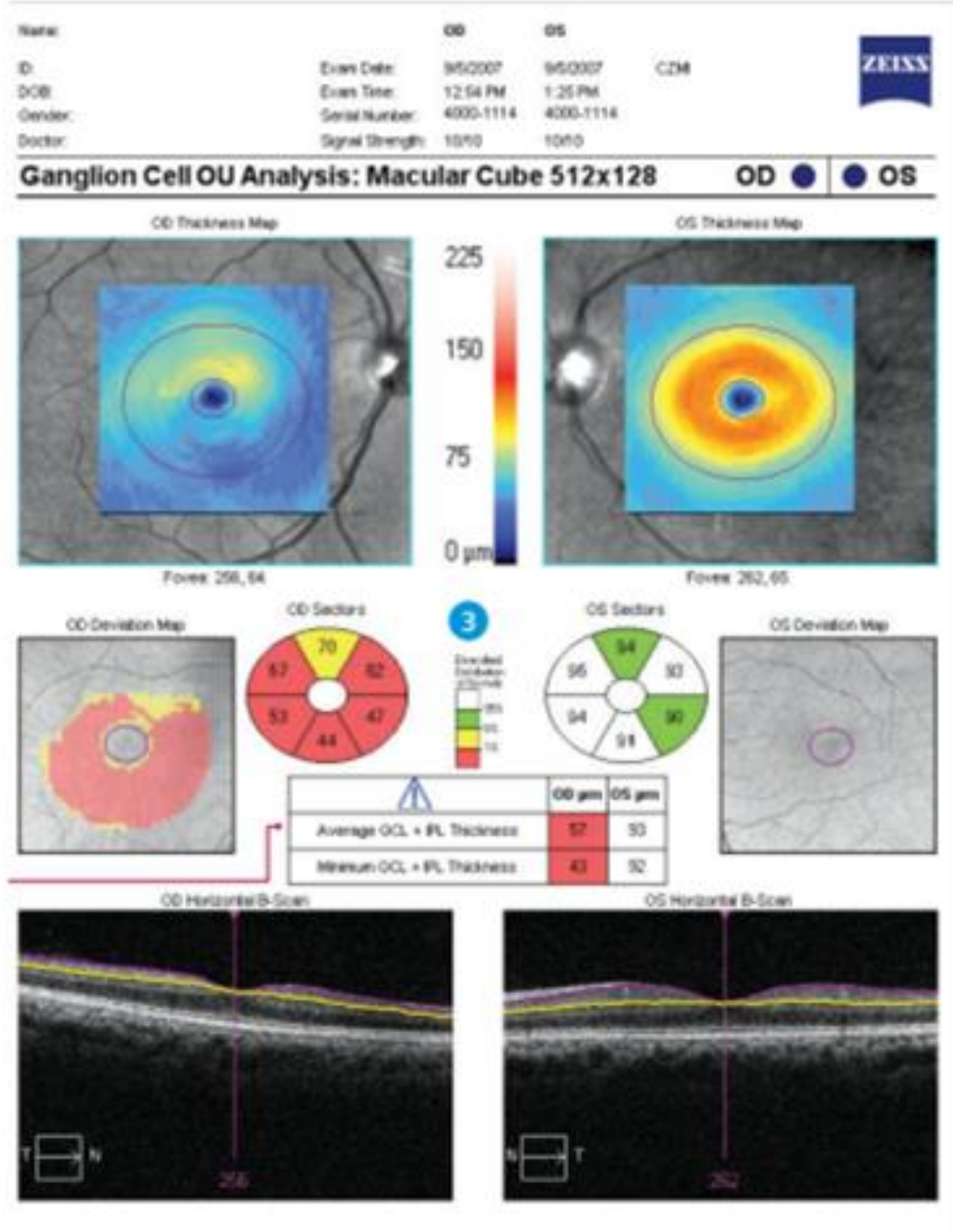
Kalınlık haritasının hemen altında RNFL deviasyon haritası yer alır. En-face infrared fundus görüntüsünde çukurluk sınırı, şekli ve disk sınırı ve ölçüm halkası izlenir. Bu haritada normatif veritabanına göre aynı yaştaki normal bireylerle karşılaştırılarak istatistiksel analiz yapılır ve istatistiksel anlamlı fark görülen alanlar renk kodlu olarak.

Çıktının üst orta bölümünde anahtar parametreleri normatif veri tabanı ile karşılaştıran tablo yer alır. Tabloda her iki gözün ortalama RNFL kalınlığı, rim alanı, disk alanı, ortalama çukurluk/disk (C/D), vertikal C/D ve çukurluk hacmi ile 2 göz arası RNFL simetrisi renk kodlu olarak gösterilir. RNFL kalınlığı için yaşa göre normatif veri tabanı ile karşılaştırılır ve kırmızı, sarı, yeşil, beyaz renk kodları ile gösterilir. Disk alanı değerleri, normatif verilerle karşılaştırılmaz; özet tablosunda gri gösterilir. Ayrıca disk alanı normal sınırların dışındaysa normatif veri karşılaştırması uygulanmaz ve karşılaştırma için hiçbir normatif veri mevcut değilse, örneğin <18 y normatif veritabanı olmadığından gri gösterilir.

Normal dağılım renk skalasındaki renklerin yorumu aşağıda açıklanmıştır (113).

Ölçüm	Eşleştirilen normal	Gri	Beyaz	Yeşil	Sarı	Kırmızı
RNFL						
Ort RNFL kalınlığı,	Yaş	Uygulanamaz	Ölçümlerin en kalın %5'i (Beyaz>%95)	Ölçümlerin %90'ı (%5<Yeşil<%95)	Ölçümlerin en ince %5'i (%1<Sarı<%5, sınırdadır)	Ölçümlerin en ince %1'i (Kırmızı<%1, normal sınırlar dışında)
RNFL simetri,						
RNFL kadran ve sektör,						
RNFL kalınlık grafiği						

Cirrus OCT'nin makula görüntüleme protokolü ganglion hücre analizidir (GCA). Bu analizde makula küp taramadan RGH tabakası ve iç pleksiform tabakaların (IPL) toplam kalınlığı ölçülür.



Resim20: Cirrus™ HD-OCT cihazın standart çıktısı her iki göze ait makula kalınlığı ve maküler volüm analiz raporu

Makula için normal dağılım renk skalasındaki renklerin yorumu aşağıda açıklanmıştır.

Ölçüm	Eşleştirilen normal	Gri	Beyaz	Yeşil	Sarı	Kırmızı
Makula kalınlığı	Yaş	Uygulanamaz	Ölçümlerin en kalın %5'i (Beyaz>%95)	Ölçümlerin %90'ı (%5<Yeşil<%95)	Ölçümlerin en ince %5'i (%1<Sarı<%5, sınırda)	Ölçümlerin en ince %1'i (Kırmızı<%1, normal sınırlar dışında)

Cirrus OCT için 2009 yılında, RNFL progresyonunu tespit etmeyi kolaylaştırmak için "Guided Progression Algorithm (GPA)" programı sunulmuştur. Hem eğitim hem olay tabanlı analiz yaparak gerek grafik gerek harita gerekse nümerik şekilde progresyonu gösterir.

Cirrus OCT çıktısını yine Zeiss firmasının Humphrey görme alanı çıktısı ile kombine etmek de mümkündür (113).

2.3.5. Parkinson Hastalığında OCT

Optik koherens tomografi (OCT), parkinsonlu hastalarda retinal Ganglion Hücreleri hasarına bağlı olarak, etkilenen retina sinir lifi tabakasının (RNFL) non-invaziv olarak görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Son zamanlarda OCT ile RNFL kalınlık ölçümleri, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda da çalışılmaya başlanmıştır. Aksonal hasar varlığında yapısal değişiklikler gösteren RNFL, nörodejenerasyonun invivo olarak tespit edilebilmesi için uygun bir model olmakta ve son zamanlarda nöron hasarı ile karakterize nörodejeneratif hastalıklarda, RNFL kalınlık ölçümlerinin takibi gündeme gelmektedir (114).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları polikliniğinden takip edilmekte olan Parkinson hastaları içinden İdiopatik Parkinson Hastalığı tanı kriterlerine uyan, ardışık olarak seçilen, yaş ortalamaları $63,5 \pm 10,6$ (min:43-max:82) olan, H-Y evreleme skalasına göre 1-4 evre arasında 13'u erkek, 7'ü kadın olmak üzere toplam 20 hasta alındı.

VEP ve OCT değerlendirmeleri dolayısıyla 40 göze yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerden Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde onayları alınarak çalışma hakkında bilgi verildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Çalışmaya alınan hastaların hepsi İPH'nın klinik özelliklerini taşımaktaydı. Vakaların tanılarında, İPH klinik tanısında kullanılan İngiltere Parkinson Hastalığı Birliğinin tanı kriterleri kullanıldı:

- Bradikinezi (tekrarlayan hareketlerin hız ve amplitüdünde progresif azalma ile istemli hareketlerin başlamasının yavaşlaması)

- Ve aşağıdakilerden en az biri: Kas rijiditesi, 4-6 Hz. İstirahat tremoru, primer görsel, vestibüler, serebellar veya progresif disfonksiyona neden olmayan postür bozukluğu.

-Hastaların hepsi L-Dopa preparatları kullanmaktayken incelemeye alındı.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Evre 1 ve 4 arası hastalar çalışmaya dahil edildiler, evre 5 hastalar klinik durumun ağırlığı nedeniyle testlerde uyum ve uygulama sorunu yaşanabileceğinden.

-Görme keskinliği yeterli olmayan (düzeltmeyle 8/10'in üzerine çıkmayan), gözde görmeyi engelleyecek opasiteleri olan (katarakt vb.), glokom, retinal hastalıklar, daha önce intraoküler cerrahi ya da lazer uygulanan hastalar.

- Parkinson dışında retinayı etkileyecek başka nörolojik hastalığı, diabetes mellitus ya da ciddi hipertansiyonu mevcut olan hastalar.

- Ölçüm sırasında koopere olamayan ya da iki ölçüm arasında sadece biri uygulanan hastalar.

Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr Skalası ile yapıldı,

Değiştirilmiş Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE) (115,116):

Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre 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 aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürlülük bulunabilir.

Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık

Evre 3: Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre 5: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürlülük.

Evre 6: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

Klinik ciddiyet derecesi Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (türkçesi: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)) ile değerlendirildi.

UPDRS, motor (total 92 puan), günlük aktivite (total 52 puan), duygu-düşünce (total 16 puan), tedavi komplikasyonu (total 23 puan) olmak üzere hastaları 4 klinik özellik açısından değerlendirmektedir (total 183 puan) (117).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda anamnez, özgeçmiş ve soygeçmişleri incelendi, rutin fizik ve nörolojik muayeneleri iki nörolog tarafından yapıldı.

Başlangıç bulgusu ve semptomları, mevcut klinik ve taraf bulguları belirlendi.

Değiştirilmiş Hoehn ve Yahr evrelemesine göre hastalığın evresi belirlendi.

UPDRS skoru hesaplandı.

VEP ve OCT ölçümleri:

Tüm olguların VEP ölçümleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nörolojik Kliniği Elektrofizyoloji laboratuvarında yapıldı.

Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) testleri, yarı karanlık ses izolasyonlu odada yapıldı. Medelec Synergy® marka EMG-VEP düzeneği kullanıldı. Ölçümler her iki gözde ayrı ayrı yapıldı. Miotik veya midriatik damlalar kullanılmadı, görme düzeltildi ve diğer göz kapatıldı. Hasta ile uyarının verildiği ekran arası uzaklık bir metreydi. Hasta ekranın ortasındaki kırmızı bir fiksasyon noktasına baktırıldı. Görsel uyarın TV monitörü üzerine yansıtılmış, her saniyede 2 kontrastın birbiriyle yer değiştirdiği ters dama şekilleriydi. Aktif Oz elektrodu midfrontal pozisyondaydı, Fz (Oz-Fz). İşaret-gürültü oranı 2 den fazla olan VEP işaretleri alındı. Geçici VEP cevabı, gecikme zamanları 75, 100, 145 msn olan negatif, pozitif, sonra tekrar negatif kutuplu 3 dalga tepesinden oluştu. Her bir ortalama dalganın en yüksek gecikmesi ve amplitüd büyüklüğü ölçüldü ve ilk pozitif dalga boyu olan 100 dalgasının latans ve amplitüddeki cevap değişiklikleri alındı. Yani VEP P100 latans ve VEP N75 P100 amplitüdü parametreleri değerlendirmeye alındı. Latans milisaniye, amplitüd ise mikrovolt olarak ölçüldü.

Bir hastada VEP ölçümleri değerlendirirken, her iki göz birlikte değerlendirildi.

Kadınlarda P100 latans >117 ms, erkeklerde P100 latans >120 ms ise uzamış olarak değerlendirildi. Latans normal sınırlarda ise ve iki göz arasında 6 ms fark varsa, uzamış latansı olan göz patolojik olarak değerlendirildi.

Amplitüd < 4µV ise azalmış olarak değerlendirildi.

Tüm Optik Koherens Tomografi (OCT) çekimleri pupil büyütülmesine gerek duyulmaksızın Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğinde gerçekleşti.

CARL ZEISS Cirrus 4000 HD® marka OCT cihazı düzeneği kullanıldı.

Bütün gözler için hem ortalama sinir kalınlıkları hem de üst, alt, nazal ve temporal kadranlara ait sinir lifi kalınlıkları mikron olarak ölçüldü. Yaşa göre normatif veri tabanı ile karşılaştırılıp gri, beyaz, yeşil, sarı, kırmızı renk kodları ile gösterildi.

Bütün gözler için ortalama santral maküler kalınlığı mikron olarak ölçüldü, santral maküler volüm ise milimetre küp olarak ölçüldü. Yaşa göre normatif veri tabanı ile karşılaştırılıp gri, beyaz, yeşil, sarı, kırmızı renk kodları ile gösterildi.

Bütün gözler için ortalama santral maküler kalınlığı mikron olarak ölçüldü, santral maküler volüm ise milimetre küp olarak ölçüldü. Yaşa göre normatif veri tabanı ile karşılaştırılıp gri, beyaz, yeşil, sarı, kırmızı renk kodları ile gösterildi.

İstatistik olarak bu verilerin araştırılması amaçlandı :

1.Görsel Uyandırılmış Potansiyel (VEP) aracılığıyla Idiopatik Parkinson Hastalarında P100 latansını ölçerek ön görme yollarının değerlendirilmesi

2.Optik koherans tomografi (OCT) aracılığıyla Idiopatik Parkinson Hastalarında retina kalınlığı değişikliklerinin değerlendirilmesi

3.P100 latansı ile Idiopatik Parkinson Hastalığının evrelemesi ve şiddeti arasındaki ilişki

4.Retina Kalınlığı ile Parkinson Hastalığının evrelemesi ve şiddeti arasındaki ilişki

5.VEP ve OCT'in verilerine göre interoküler, intraoküler asimetri bulunup bulunmaması

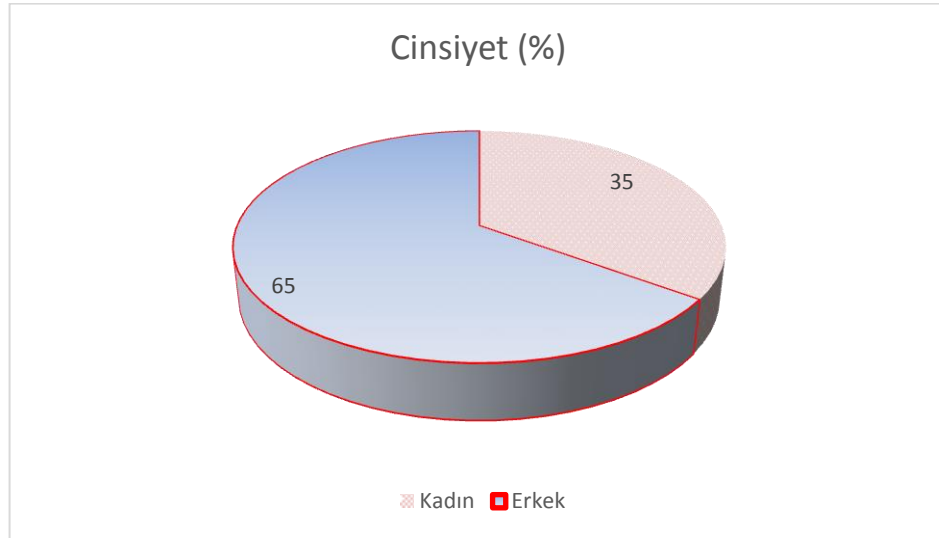


4.BULGULAR

Çalışma 7'si kadın 13'ü erkek olmak üzere toplam 20 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışma grubunun yaş ortalaması $63,5 \pm 10,6$ 'dır. Çalışma grubunun demografik ve diğer tanımlayıcı klinik özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 1).

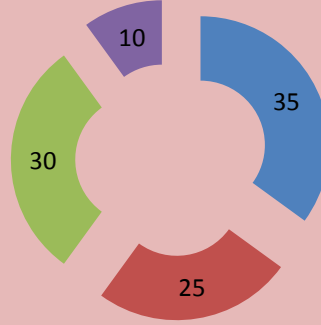
Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve tanımlayıcı klinik özellikleri

Cinsiyet (n,(%))	Kadın	7 (35,0)
	Erkek	13 (65,0)
Yaş (Ortalama±Standart Sapma)		63,5 ± 10,6
YY Evre (n,(%))	Evre 1	7 (35,0)
	Evre 2	5 (25,0)
	Evre 3	6 (30,0)
	Evre 4	2 (10,0)
PH süresi (Ortalama±Standart Sapma)		4,4 ± 3,7



Resim21: Cinsiyete göre dağılım

Hoehn ve Yahr evrelemesine göre dağılım



Resim 22: Hoehn ve Yahr evrelemesine göre dağılım

Çalışma grubundaki tüm gözlerin OCT ve VEP ölçümlerinin ortalama değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma grubunun OCT ve VEP ölçümlerinin grup geneli ortalama değerleri

	Ort $\pm$ SS
P100 latans (ms)	118,8 $\pm$ 7,8
P100 amplitüd (μ V)	6,1 $\pm$ 2,3
RNFL ortalama kalınlığı (μ m)	84,7 $\pm$ 16,9
RNFL üst kadran (μ m)	101,4 $\pm$ 29,5
RNFL alt kadran (μ m)	111,0 $\pm$ 23,9
RNFL nazal kadran (μ m)	65,0 $\pm$ 12,5
RNFL temporal kadran (μ m)	62,0 $\pm$ 14,7
Santral makular kalınlığı (μ m)	230,1 $\pm$ 57,9
Santral makular volüm (mm ³)	9,7 $\pm$ 0,7

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

OCT ve VEP verileri klavuzlarda belirtilen referans değerlerine göre de incelenmiştir. P100 latans patolojik olan 21 (%52) göz bulunmaktadır. RNFL kalınlıkları incelendiğinde ise ortalamada 10 (%25) gözde retinal incelmeye mevcuttur. En sık incelmeye gözlenen kadran ise alt kadrandır. Referans değerlerine göre OCT ve VEP değerlerinin ayrıntılı verileri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Referans değerlerine göre OCT ve VEP değerlerinin dağılımlarının incelenmesi

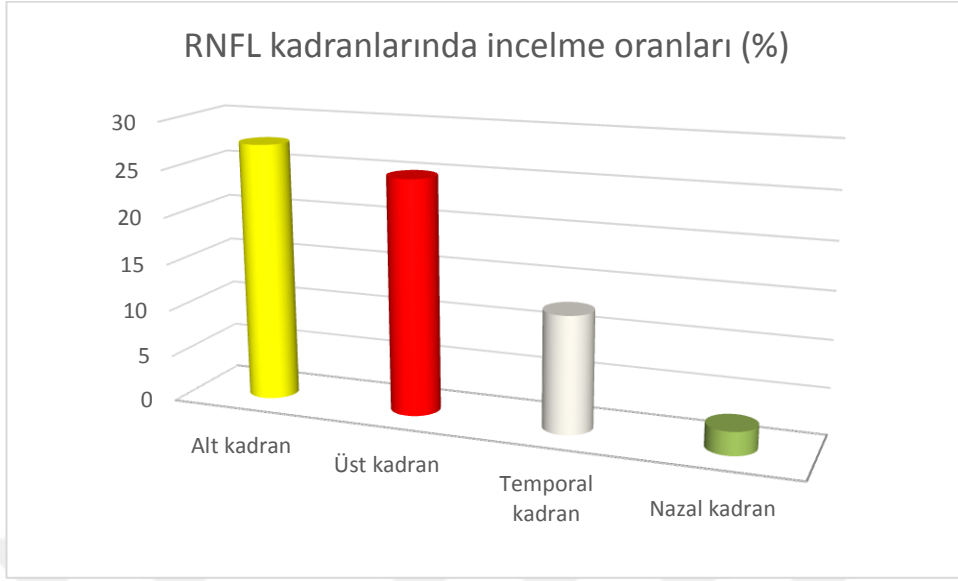
		n (%)
P100 latans	Patolojik	21 (52,5)
	Normal	19 (47,5)
P100 amplitüd	Azalmış	5 (12,5)
	Normal	35 (87,5)
RNFL ortalama kalınlığı	Kalınlaşmış	2 (5,0)
	Normal	28 (70,0)
	İncelmiş	10 (25,0)
RNFL üst kadran	Kalınlaşmış	2 (5,0)
	Normal	28 (70,0)
	İncelmiş	10 (25,0)
RNFL alt kadran	Kalınlaşmış	6 (15,0)
	Normal	23 (57,5)
	İncelmiş	11 (27,5)
RNFL nazal kadran	Kalınlaşmış	3 (7,5)
	Normal	36 (90,0)
	İncelmiş	1 (2,5)
RNFL temporal kadran	Kalınlaşmış	2 (5,0)
	Normal	33 (82,5)
	İncelmiş	5 (12,5)
Santral makular kalınlığı	Kalınlaşmış	1 (2,5)
	Normal	14 (35,0)
	İncelmiş	25 (62,5)
Santral makular volüm	Ortalamanın üzerinde	12 (30,0)
	Ortalamanın altında	28 (70,0)

Kadranlara göre RNFL kalınlığı, makuler kalınlık ve volüm defekt yüzdelerinin dağılımı incelendiğinde defekt oranlarının RNFL alt kadranda diğer kadrana göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Makuler kalınlık ve volüm defektleri de RNFL kalınlık defektlerine göre daha yüksek oranlardadır. Ayrıntılı oranlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 4).

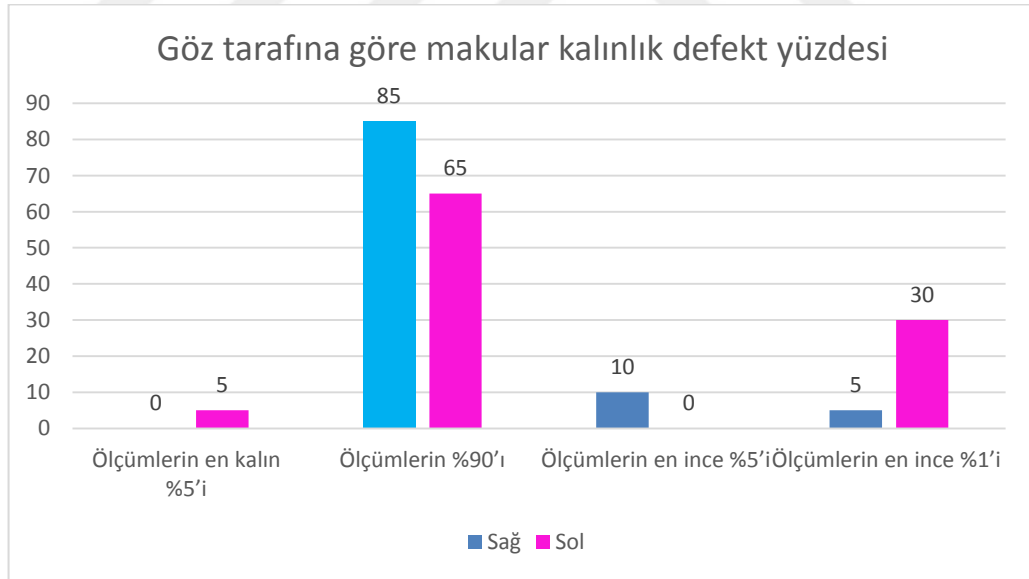
Tablo 4. OCT sonuçlarının defekt yüzdesi yöntemine göre değerlendirilmesi

		n (%)
RNFL ortalama defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	4 (10,0)
	Ölçümlerin %90'ı	25 (62,5)
	Ölçümlerin en ince %5'i	5 (12,5)
	Ölçümlerin en ince %1'i	6 (15,0)
RNFL üst kadran defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	1 (2,5)
	Ölçümlerin %90'ı	28 (70,0)
	Ölçümlerin en ince %5'i	1 (2,5)
	Ölçümlerin en ince %1'i	10 (25,0)
RNFL alt kadran defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	4 (10,0)
	Ölçümlerin %90'ı	25 (62,5)
	Ölçümlerin en ince %5'i	7 (17,5)
	Ölçümlerin en ince %1'i	4 (10,0)
RNFL nazal kadran defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	2 (5,0)
	Ölçümlerin %90'ı	32 (80,0)
	Ölçümlerin en ince %5'i	6 (15,0)
	Ölçümlerin en ince %1'i	0 (0)
RNFL temporal kadran defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	3 (7,5)
	Ölçümlerin %90'ı	35 (87,5)
	Ölçümlerin en ince %5'i	0 (0)
	Ölçümlerin en ince %1'i	2 (5,0)
Santral makular kalınlık defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	0 (0)
	Ölçümlerin %90'ı	31 (77,5)
	Ölçümlerin en ince %5'i	2 (5,0)
	Ölçümlerin en ince %1'i	7 (17,5)
Santral makular volüm defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	0 (0)
	Ölçümlerin %90'ı	29 (72,5)
	Ölçümlerin en ince %5'i	2 (5,0)
	Ölçümlerin en ince %1'i	9 (22,5)

a



Resim 23: RNFL kadrnlarında incelme oranı



Resim24: Göz tarafına göre makular kalınlık defekt yüzdesi

Hastalık evrelerine göre VEP incelendiğinde P100 latansının evreye paralel olarak uzadığı gözlenmekle beraber bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. İleri evrelerde RNLF ortalama kalınlığı artarken santral makula kalınlığı ve volümünün de azaldığı görülmüştür. Ancak yine istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

Yine hastalık evrelerine göre OCT ve VEP verileri incelendiğinde hastalık evresi ile P100 amplitüdü, RNFL üst, alt, nazal kadran ve temporal kadran kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (**Hata! Yer işareti başvurusu geçersiz.**).

Tablo 5. Hastalık evrelerine göre OCT ve VEP verilerinin incelenmesi

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	p ^a
	Ort. $\pm$ SS,	Ort. $\pm$ SS,	Ort. $\pm$ SS,	Ort. $\pm$ SS,	
P100 latans (ms)	115,5 $\pm$ 6,8	118,0 $\pm$ 9,7	121,4 $\pm$ 6,9	124,8 $\pm$ 4,0	0,093
P100 amplitüd (μ V)	5,9 $\pm$ 2,5	6,5 $\pm$ 2,7	6,2 $\pm$ 2,0	5,2 $\pm$ 1,9	0,804
RNFL ortalama kalınlığı (μ m)	81,1 $\pm$ 13,9	82,1 $\pm$ 13,6	88,2 $\pm$ 23,6	93,3 $\pm$ 5,5	0,511
RNFL üst kadran (μ m)	99,5 $\pm$ 24,9	102,8 $\pm$ 19,8	98,9 $\pm$ 44,2	111,5 $\pm$ 8,9	0,897
RNFL alt kadran (μ m)	104,4 $\pm$ 21,2	105,4 $\pm$ 17,7	118,5 $\pm$ 31,3	125,5 $\pm$ 10,1	0,234
RNFL nazal kadran (μ m)	65,6 $\pm$ 11,5	56,6 $\pm$ 7,2	68,6 $\pm$ 14,5	73,0 $\pm$ 12,7	0,060
RNFL temporal kadran (μ m)	56,2 $\pm$ 10,9	63,5 $\pm$ 14,7	67,2 $\pm$ 19,0	63,0 $\pm$ 7,3	0,293
Santral makular kalınlığı (μ m)	248,6 $\pm$ 26,5	223,9 $\pm$ 70,8	224,0 $\pm$ 69,1	198,8 $\pm$ 69,6	0,428
Santral makular volüm (mm ³)	9,9 $\pm$ 0,6	9,5 $\pm$ 0,6	9,7 $\pm$ 1,0	9,3 $\pm$ 0,6	0,437

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, ^a Tek yönlü ANOVA testi

As

Hastalarda motor tutulumun bulunduğu tarafta retinal incelmenin daha fazla olup olmadığını incelemek için, motor tutulumun bulunduğu taraftaki gözün RNFL kalınlığından tutulumun olmadığı taraftaki RNFL kalınlığı çıkarılmış ve aradaki fark bulunmuştur. Özetle motor tutulumun olduğu tarafın daha fazla etkilenip etkilenmediği incelenmiştir. Negatif değerler incelmeyi göstermektedir. RNFL ortalama kalınlığındaki fark, sol tarafında motor tutulumu olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksektir (p:0,044). Kadranlara göre inceleme yapıldığında ise RNFL kalınlığındaki farklarda anlamlı düzeyde bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Motor semptomların belirgin tarafına göre gözler arası retinal kalınlık farkının incelenmesi

	motor semptomların belirgin tarafı		p ^a
	Sağ	Sol	
	Ort. ±SS	Ort. ±SS	
ΔP100 latans (ms)	-0,2 ±2,2	-1,0 ±2,1	0,360
ΔRNFL ortalama kalınlığı (μm)	4,8 ±12.1	-4,6 ±7.1	0,044
ΔRNFL üst kadran (μm)	3,7 ±24.9	-,3 ±21.8	0,711
ΔRNFL alt kadran (μm)	9,3 ±19.3	-7,7 ±18.5	0,059
ΔRNFL nazal kadran (μm)	9,0 ±9.9	-3,0 ±16.7	0,074
ΔRNFL temporal kadran (μm)	-1,0 ±20.5	-3,9 ±10.2	0,683

^aBağımsız gruplarda T testi

Sağ göz için yaş PHD süresi ve UPDRS ile OCT ve VEP verilerinin korelasyonu incelendiğinde; yaş ile RNFL ortalama ve RNFL üst kadran verileri arasında güçlü düzeyde negatif, yaş ile RNFL alt kadran ve RNFL temporal kadran verisi arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Yaş ile santral maküler volüm arasında ise güçlü düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. UPDRS ile P100 latansı arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo 7).

Yine sağ göz için OCT ile VEP verileri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 8).

Tablo 7. Sağ göz için yaş PHD süresi ve UPDRS ile OCT ve VEP verilerinin korelasyonu

Sağ göz	Yaş		PHD süresi		UPDRS	
	r	p	r	p	r	p
P100 latans (ms)	0,360	0,119	0,421	0,064	0,676	0,001
P100 amplitüd (μ V)	-0,313	0,179	0,194	0,413	-0,026	0,915
RNFL ortalama kalınlığı (μ m)	-0,686	0,001	0,259	0,269	-0,011	0,963
RNFL üst kadran (μ m)	-0,633	0,003	0,170	0,474	-0,088	0,713
RNFL alt kadran (μ m)	-0,572	0,008	0,082	0,731	-0,056	0,814
RNFL nazal kadran (μ m)	-0,382	0,097	0,360	0,119	0,035	0,884
RNFL temporal kadran (μ m)	-0,468	0,037	0,314	0,178	0,085	0,723
Santral makular kalınlığı (μ m)	0,036	0,881	0,028	0,906	-0,04	0,868
Santral makular volüm (mm^3)	-0,778	<0,001	0,291	0,213	-0,252	0,284

r: pearson korelasyon analizi katsayısı

Tablo 8. Sağ göz için OCT ve VEP verilerinin korelasyonu

Sağ göz	P100 latans (ms)		P100 amplitüd (μ V)	
	r	p	r	p
RNFL ortalama kalınlığı (μ m)	-0,295	0,206	0,181	0,445
RNFL üst kadran (μ m)	-0,318	0,172	0,109	0,647
RNFL alt kadran (μ m)	-0,305	0,192	0,107	0,653
RNFL nazal kadran (μ m)	0,106	0,656	-0,078	0,743
RNFL temporal kadran (μ m)	-0,193	0,416	0,436	0,054
Santral makular kalınlığı (μ m)	0,098	0,680	0,000	1,000
Santral makular volüm (mm^3)	-0,416	0,068	0,229	0,333

r: pearson korelasyon analizi katsayısı

Sol göz için yaş, PHD süresi ve UPDRS ile OCT ve VEP verilerinin korelasyonu incelediğinde; yaş ile RNFL temporal kadran arasında orta düzeyde negatif, yaş ile diğer tüm kadranlar ve ortalama RNFL arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. PHD süresi ile RNFL temporal kadran arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. UPDRS ile P100 latansı arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo 9).

Yine sol göz için OCT ile VEP verileri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 10).

Tablo 9. Sol göz için yaş, PHD süresi ve UPDRS ile OCT ve VEP verilerinin korelasyonu

Sol göz	Yaş		PHD süresi		UPDRS	
	r	p	r	p	r	p
P100 latans (ms)	-0,020	0,932	0,397	0,083	0,671	0,001
P100 amplitüd (µV)	-0,272	0,247	0,213	0,366	0,105	0,661
RNFL ortalama kalınlığı (µm)	-0,707	<0,001	0,299	0,200	0,147	0,536
RNFL üst kadran (µm)	-0,621	0,003	0,179	0,451	0,013	0,958
RNFL alt kadran (µm)	-0,712	<0,001	0,292	0,212	0,242	0,304
RNFL nazal kadran (µm)	-0,600	0,005	0,240	0,307	0,177	0,455
RNFL temporal kadran (µm)	-0,478	0,033	0,492	0,028	0,242	0,304
Santral makular kalınlığı (µm)	-0,156	0,512	0,170	0,472	-0,089	0,710
Santral makular volüm (mm ³)	-0,698	0,001	0,196	0,408	-0,159	0,502

r: pearson korelasyon analizi katsayısı

Tablo 10. Sol göz için OCT ve VEP verilerinin korelasyonu

Sol göz	P100 latans (ms)		P100 amplitüd (µV)	
	r	p	r	p
RNFL ortalama kalınlığı (µm)	-0,012	0,959	0,245	0,299
RNFL üst kadran (µm)	-0,166	0,484	0,296	0,204
RNFL alt kadran (µm)	0,182	0,442	0,209	0,377
RNFL nazal kadran (µm)	0,174	0,463	-0,029	0,905
RNFL temporal kadran (µm)	-0,048	0,840	0,234	0,320
Santral makular kalınlığı (µm)	-0,215	0,363	-0,133	0,576
Santral makular volüm (mm ³)	-0,051	0,830	0,133	0,577

r: pearson korelasyon analizi katsayısı

Göz tarafına göre VEP ve OCT sonuçları incelendiğinde taraf ile P100 latansı ve amplitüdü, RNFL ortalama ve üst, alt, nazal kadran ve temporal kadran kalınlıkları santral makula kalınlığı ve volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Göz tarafına göre VEP ve OCT sonuçlarının değerlendirilmesi

	Taraf		p ^a
	Sağ	Sol	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
P100 latans (ms)	118,6 ± 7,3	119,0 ± 8,6	0,890
P100 amplitüd (µV)	6,3 ± 2,3	5,8 ± 2,3	0,518
RNFL ortalama kalınlığı (µm)	87,1 ± 15,9	82,4 ± 17,9	0,386
RNFL üst kadran (µm)	102,3 ± 25,5	100,5 ± 33,7	0,850
RNFL alt kadran (µm)	115,2 ± 22,9	106,8 ± 24,6	0,268
RNFL nazal kadran (µm)	67,9 ± 12,1	62,2 ± 12,5	0,152
RNFL temporal kadran (µm)	62,9 ± 16,1	61,2 ± 13,4	0,719
Santral makular kalınlığı (µm)	247,0 ± 24,9	213,2 ± 75,3	0,064
Santral makular volüm (mm ³)	9,7 ± 0,7	9,6 ± 0,8	0,567

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, ^a Bağımsız gruplarda T testi,

OCT sonuçları göz tarafına göre defekt yüzdesi yöntemi ile değerlendirildiğinde; sol göz tarafında ilerlemiş santral makular kalınlık defekt yüzdesi (Ölçümlerin en ince %1'i) sağ taraftan daha yüksek bulunmuştur. Diğer OCT sonuçları ile göz tarafı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Göz tarafına göre OCT sonuçlarının defekt yüzdesi yöntemine göre değerlendirilmesi

		Taraf		p ^a
		Sağ	Sol	
		n (%)	n (%)	
RNFL ortalama defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	2 (10,0)	2 (10,0)	0,909
	Ölçümlerin %90'ı	13 (65,0)	12 (60,0)	
	Ölçümlerin en ince %5'i	3 (15,0)	2 (10,0)	
	Ölçümlerin en ince %1'i	2 (10,0)	4 (20,0)	
RNFL üst kadran defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	0 (,0)	1 (5,0)	0,853
	Ölçümlerin %90'ı	15 (75,0)	13 (65,0)	
	Ölçümlerin en ince %5'i	0 (,0)	1 (5,0)	
	Ölçümlerin en ince %1'i	5 (25,0)	5 (25,0)	
RNFL alt kadran defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	2 (10,0)	2 (10,0)	0,778
	Ölçümlerin %90'ı	14 (70,0)	11 (55,0)	
	Ölçümlerin en ince %5'i	3 (15,0)	4 (20,0)	
	Ölçümlerin en ince %1'i	1 (5,0)	3 (15,0)	
RNFL nazal kadran defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	1 (5,0)	1 (5,0)	0,182
	Ölçümlerin %90'ı	18 (90,0)	14 (70,0)	
	Ölçümlerin en ince %5'i	1 (5,0)	5 (25,0)	
	Ölçümlerin en ince %1'i	0 (,0)	0 (,0)	
RNFL temporal kadran defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	2 (10,0)	1 (5,0)	>0,999
	Ölçümlerin %90'ı	17 (85,0)	18 (90,0)	
	Ölçümlerin en ince %5'i	0 (,0)	0 (,0)	
	Ölçümlerin en ince %1'i	1 (5,0)	1 (5,0)	
Santral makular kalınlık defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	0 (,0)	1 (5,0)	0,035
	Ölçümlerin %90'ı	17 (85,0)	13 (65,0)	
	Ölçümlerin en ince %5'i	2 (10,0)	0 (,0)	
	Ölçümlerin en ince %1'i	1 (5,0)	6 (30,0)	
Santral makular volüm defekt yüzdesi	Ölçümlerin en kalın %5'i	0 (,0)	0 (,0)	>0,999
	Ölçümlerin %90'ı	14 (70,0)	15 (75,0)	
	Ölçümlerin en ince %5'i	1 (5,0)	1 (5,0)	
	Ölçümlerin en ince %1'i	5 (25,0)	4 (20,0)	

^aFisher's exact test

Tablo 13 VEP ve OCT verilerinde kadın/erkek karşılaştırma

	Cinsiyet		p
	Kadın	Erkek	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
P100 latans (ms)	117,1 $\pm$ 6,4	119,7 $\pm$ 8,5	0,330
P100 amplitüd (μ V)	6,6 $\pm$ 2,2	5,8 $\pm$ 2,3	0,322
RNFL ortalama kalınlığı (μ m)	82,8 $\pm$ 21,1	85,7 $\pm$ 14,5	0,605
RNFL üst kadran (μ m)	92,6 $\pm$ 37,6	106,0 $\pm$ 23,6	0,174
RNFL alt kadran (μ m)	110,4 $\pm$ 27,7	111,3 $\pm$ 22,1	0,917
RNFL nazal kadran (μ m)	62,1 $\pm$ 13,1	66,6 $\pm$ 12,2	0,283
RNFL temporal kadran (μ m)	65,9 $\pm$ 17,9	59,9 $\pm$ 12,5	0,219
Santral makular kalınlığı (μ m)	201,8 $\pm$ 79,8	245,3 $\pm$ 35,1	0,021
Santral makular volüm (mm^3)	9,4 $\pm$ 1,0	9,9 $\pm$ 0,4	0,041

5.TARTIŞMA

Parkinson hastalığı substansiya nigradaki pigmente dopamin nöronlarının kaybı ile ilişkilidir, ayrıca başka dopaminerjik nöron kaybı da söz konusudur (örnek. Lateral genikulat nukleus, Meynert'in kolinerjik nukleus bazalisi, görsel korteks) (117).

İnsanlarda retinanın iç nükleer ve iç pleksiform tabakalarında D1 ve D2 reseptörlerinin varlığı deneysel olarak gösterilmiştir. Bu reseptörler, retinal ganglion alıcı alan organizasyonu için gerekli gözüküyor (103).

Nguyen-Legros'un deneysel çalışmaları retinal dopaminerjik hücrelerin progresif ölümünün kortekse bozuk girdiye yol açtığını öne sürmektedir. Retina ganglion hücrelerinin aksonları optik sinir aracılığıyla beyinde farklı hedeflere ulaşmaktadır (108). Retinal ganglion hücrelerinin azalması ilgili retinal bölge ve RNFL kalınlığı azalmasına neden olur.

Parkinson hastalarında, retinada elektrofizyolojik ve morfolojik değişiklikler meydana gelmektedir (117). OCT yakınlarda RNFL kalınlığını ölçmek amacıyla kullanılmaya başlandı. Bu yolla da retinal ganglion hücre sinir lifinin bütünlüğünü değerlendirmek mümkün oldu (119). PH'ında retina incelemesi, VEP latanslarında gecikmeler, ve pattern elektroretinografide (PERG) amplitüd azalması saptandı. Bu sonuçlar retinada dopaminerjik eksikliğin yapısal ve işlevsel değişiklikler oluşturabildiğine dair hipotezi desteklemektedir (103,117, 120).

Retinal kalınlığı ölçmekte OCT kullanılmaya başlanmasından bu yana (121), PH hastalarında RNFL kalınlığı ve makula kalınlığı hakkında birçok çalışma yapıldı (122). Hem görsel fonksiyonlar hem OCT ölçümlerinin aynı zamanda değerlendirildiği çalışmalar ise daha az sayıdadır. (101,123)

Retinal değişikliklerin değerlendirmesi nöronal dejenerasyonun non-invazif, gelecek vaadeden, tekrarlanabilir, alternatif bir göstergesi olabilir. Bu çalışmanın amacı tanı doğruluğunun yanı sıra retinal bozuklukların PH'n evreleri ve şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. Ayrıca tek taraf dominant (sağ/sol) Parkinson hastalarında inter oküler (sağ-sol) asimetrisinin varlığı da incelendi.

5.1. VEP ölçümlerin bulguları ve PH evreleri, UPDRS skoru ile korrelasyonu

Bizim çalışmamızda P100 latansın ortalaması her iki cinsiyet için ortalama olarak $118,8 \pm 7,8$ ms saptandı:

Kadınlarda P100 latans ortalaması $117,1 \pm 6,4$ ms olarak saptandı.

Erkeklerde P100 latans ortalaması $119,7 \pm 8,5$ ms olarak saptandı.

Bizim laboratuvar normallerine göre, kadınlarda 117 ms ve üstü, erkeklerde ise 119 ms ve üstü değerleri uzamış sayılıyor.

Dolayısıyla bu saptadığımız değerler kendi laboratuvar değerlerimize göre uzamış sayılıyor.

Oran olarak ise %52,5 hastada P100 latansı uzamış saptandı

Bodis'in ilk çalışmasından beri bu yana yapılan Parkinson da VEP ölçümleri çalışmalarının çoğunda P100 latansı patolojik bulundu (1,8,103,125,126). Bazı çalışmalarda ise PH larda P100 latans ve amplitüd anlamlı patolojik saptanmamıştır (123,127,128).

Çalışmamızda VEP amplitüd ortalaması $6,3 \pm 2,3$ μ V olarak saptandı.

Bizim laboratuvar normallerine göre VEP amplitüd 4 μ V altında ise patolojiktir.

Bulduğumuz VEP amplitüd ortalaması kendi laboratuvar değerlerimize göre normaldi.

Oran olarak ise sadece % 12,5 hastada amplitüd azalmış bulundu.

P100 latansı uzaması hastalarda retinanın fonksiyonel olarak tutulumu lehinedir.

P100 amplitüdü azalması hastalarda aksonal tutulum lehinedir.

Ganglion hücrelerinden uzanan aksonlar optik sınır üzerinden beyne doğru devam eder (129), dolayısıyla parkinson hastalarında akson tutulumu beklerdik.

Fakat bu normal değerler tüm hastalarımızın dopamin tedavisi alması ile açıklanabilir (130).

Bizim çalışmamızda Evre ile P100 latans uzaması arasında paralellik var, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. UPDRS ile P100 latansı arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaların bazıları ile uyumlu iken , bazıları ile uyumlu değildir.

Son zamanlarda yapılan hem VEP hem OCT ölçümleri çalışan bazı çalışmaların sonuçları bunlardır:

Kaurve ark çalışmasında PH'larında VEP latanslarında gecikme, VEP amplitüd değerlerinde anlamlı yükselme bulundu .Bu çalışmada amplitüd yükselmesi hastaların dopamin alması ile açıklandı (130).

Çalışmamıza göre, bizim saptadığımız VEP ortalama latansı daha uzamış ($118,8 \pm 7,8$ ms). VEP amplitüd ortalaması ise normal sınırlardadır ($6,3 \pm 2,3$ mv).

Fonksiyonel retinal değişiklikler PH evresi ile korele bulmamıştır Kaur ve ark çalışmasında (130).

Bizim çalışmamızda hastalık evresi ile P100 latans gecikmesi arasında rakamsal olarak olarak gözlenen korelasyon istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Garcia Martin ve ark VEP latanslarında gecikme, VEP amplitüd değerlerinde azalma saptamış (129).

PH'in süresi VEP latansı ve amplitüdü ile anlamlı korele bulundu.

PH evresi ve VEP latansları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş.

Altıntaş ve ark çalışmasında, P100 latans değeri ile kontrol grubu değeri arasında anlamlı fark yoktu, fakat fonksiyonel retinal değişiklikleri PH evresi ile anlamlı korrele bulmuşlardır.(123).

Büttner ve ark çalışmasında PH hastalarında, VEP latanslarında gecikme ve motor semptomların şiddeti ile korrele bulundu (102).

Bodis-Wollner ve ark da VEP ile H-Y evreleri arasında ilişki buldu (103).

5.2. OCT ölçümlerin bulguları

5.2.1. RNFL ortalama kalınlığı

Bizim çalışmamızda RNFL ortalama değeri $84,7 \pm 16,9$ μ molarak saptandı.

Değerlerimiz Carl Zeiss Cirrus 4000 Hd OCT cihazının veritabanlarına göre karşılaştırmış ve hastaların % 25 RNFL incelmış, saptandı.

PH'ında peripapillar RNFL incelenmesi ilk 2004'te Inzelberg ve ark. Tarafından 10 hastada tespit edilmiştir (121). Peripapillar RNFL ganglion hücrelerin aksonları temsil ediyor.

Bu çalışmada bulunan sonuç daha sonra başka gruplar tarafından onaylandı (120,123, 129,131,132,133). Başka çalışmalarda ise RNFL incelemesi saptanmamıştır (134,136).

Kaur ve ark çalışmasında Parkinson hastalarında ortalama RNFL kalınlığı incelmış bulundu (130).

Garcia ve ark Cirrus OCT ile yapılan çalışmasında Parkinson hastalarında ortalama RNFL kalınlığı incelmış bulundu (129).

Altıntaş ve ark çalışmasında Parkinson hastalarında ortalama RNFL kalınlığı anlamlı incelmış bulundu (123).

Bizim çalışmamızda saptadığımız RNFL ortalama kalınlığı bütün yukardaki bahsettiğimiz çalışmalarda bulunan değerlerden daha ince bulundu $84,7 \pm 16,9$ μ m. Halbuki Cihazın veritabanlarına göre %25 sadece incelmış gözüküyor.

Chorostecki ve ark, Aaker ve ark çalışmalarında RNFL ortalama kalınlığı normal bulundu (134,136).

Bizim çalışmamızda RNFL ortalama değeri incelmesine rağmen, Cirrus HD-OCT cihazın veritabanlarına göre hastaların %70'i RNFL kalınlığı normal sınırlarda, bu da son bahsettiğimiz çalışmalarla daha çok uyumlu.

5.2.2.kadranların kalınlığı: İntaoküler RNFL kalınlığı değ erlendirilmesi

Bizim  alışmamızda en çok superior (%25; %25'inde inceleme şiddetli < %1) ve inferior (%27,5; %10 şiddetli inceleme <%1 , %17,5 %5 incelmiş) kadranlar incelmiş.

Kaur veark çalışmasında anlamlı RNFL kalınlık incelmesi hastaların üst ve temporal kadranlarda bulundu. Nazal ve alt kadranlarda ise hastalar ve kontrol grubu arasında fark yoktu (130).

Garica veark çalışmasında nazal kadran dışında, diğ er tüm kadranlarda RNFL kalınlığı incelmiş (129).

Bodis-Wollner veark, Archibald veark, Kirbas veark özellikle temporal kadranda inceleme saptadılar (103,117,120).

Inzelberg ve ark alt kadranda daha çok incelme saptadı (121).

Yukarda bahsettiğ imiz çalışmalarda ve kendi çalışmamızda gördüğümüz gibi bazı çalışmalarda tüm kadranlarda, bazı çalışmalarda belli kadranlardaincelme saptandı.

Dolayısıyla, PH ında bir kadran tercihi var diyemeyiz, yani , intraoküler asimetri yok gibi gözüküyor.

Hatta yeni yapılan bir meta-analizde çalışmada tüm kadranlarda jeneralize RNFL incelme gösterilmiştir (136).

5.2.3. Makula kalınlığı ve makula volümü

Bizim  alışmamızda santral makula kalınlığı $230,1 \pm 57,9 \mu\text{m}$ olup %62,5 oranında incelmiş bulundu. Ortalama santral makuler volüm ise $9,7 \pm 0,7 \text{ mm}^3$ hastaların %70'inde incelmiş bulundu. Bizim  alışmamızda foveal kalınlığı değ erlendirilmedi.

Kaur ve ark çalışmasında ortalama makuler kalınlıkta fark bulunmadı Parkinson hastaları ve kontrol grup arasında; makuler volüm'de de PH ve kontrol grup arasında anlamlı fark görülmedi (130).

Garcia ve ark. çalışmasında santral maküler kalınlığından ziyade makula merkezindeki fovea'nın kalınlığı değerlendirilip incelenmiş bulundu (129).

Altıntaş ve ark. çalışmasında PH hastalarda makulanın tüm kadralarında, fovea hariç, inceleme saptandı. PH hastalarda ortalama maküler volüm kontrol gruba göre anlamlı inceleme saptandı (123).

Chorostecki ve ark. çalışmasında ortalama RNFL kalınlığında inceleme saptamadığına rağmen, maküler volümlerde anlamlı inceleme saptadı (134).

Hajee ve ark. çalışmasında inceleme retinanın, iç retinanın maküler bölgesinde de bu inceleme tespit edildi (132).

Psikofizik yada elektrofizyolojik ölçümler kullanarak Bodis- Wollner and Yahr (1978); Regan and Neima (1984); Tartaglione ve ark. (1984, 1987); Marx ve ark. (1986); Onofrij ve ark. (1986); Bulens ve ark. (1986); Buttner ve ark. (1996); Bodis- Wollner ve ark. (1987); Price ve ark. (1992); Hutton ve ark. (1993); Regan and Maxner (1987); Birch ve ark. (1998); Silva ve ark. (2005) ve birçok başka ekipler PH'da bozuk foveal görsel işleme lehine sonuçlar bildirmişlerdir.

Literatüre göre, Parkinson hastalığında retinada maküler inceleme ve intrasellüler alfa-sinuklein tespit edildi. Patognomonik olan alfa-sinuklein embriyonik dopaminerjik nöronlar ile ilişkili iken, sinir sisteminde ve retinada non-DA nöronlarda belirgin etki gösteriyor (137).

Foveal görsel bozukluklar intraretinal dopaminerjik devrenin disfonksiyonuna ve beyne retinal son çıktının niteliğine bağlı görünmektedir (103).

Shahnaz ve ark.'nin son birkaç yılda PH'ında insan retinası üzerine yaptığı morfolojik ve mikrovasküler yaptığı çalışmalarda foveayı hassas nokta olarak belirtildi (124,137).

Çalışmamızda hastaların çoğunda maküler kalınlıkta ve volümünde inceleme saptanmış olup yukarıda bahsettiğimiz birçok çalışma ile uygundur. Ve bu sonuç maküler bölge alfa-sinuklein non-DA nöronlardaki etkisi teorisini destekliyor.

5.2.4. Hoehn ve Yahr skoru ve UPDRS ile OCT bulguları arasında korelasyon

Braak ve ark'ın PH'nın retinanın patobiolojisi teoresine göre, farklı PH evrelerinde Lewy cisimciklerin dağıtımına göre, PH non dopaminerjik periferik nöronlardan santral nöronlara doğru, caudo kranial bir yönde, ilerlediğini ve uzun aksonlu nöronların kapsadığı öne sürüyor (138).

Dacey ve ark'larına göre, retinal amakrin hücrelerinin bir alt kümesinin, tam da dopaminerjik amakrin hücreler, birçok akson benzeri süreçlere yol açtığını açıkladı; bu akson benzeri süreçler dendritik ağaçtan kaynaklanıp milimetreler uzanırlar.

Bu amakrin hücrenin benzersiz yapısı, iç pleksiform tabakadaki uzun mesafeli lateral etkileşimlerde dopamin rol oynadığı lehinidir (139).

Alfa-sinuklein'e karşı hücrelerin hassaslığına gelince, uzun aksonlarda alfa sinuklein birikimi var mı yok mu bilinmemektedir. Retinal ganglion hücreler beyin en uzun aksonlu duyuşal nöronlardır, Lewy cisimcikler insanın retinasında bulunuyor mu bulunmuyor mu araştırılmadı (103).

Tüm bu üstteki bahsettiğimiz çalışmalar PH farklı evreler ve PH şiddetine göre retina oranlı bir şekilde etkilendiği öne sürmektedir.

Dolayısıyla birçok çalışma PH retina etkilenmesi H-Y skoru ve şiddeti ölçen bazı skorlamalar kullanarak, retinayı PH'nın şiddeti değerlendirmekte yer aldığı almadığı araştırmaya hedef koydu.

Bazı çalışmalarda korelasyon varken bazılarında bulunmadı.

Bizim çalışmamızda Hoehn ve Yahr evrelerine göre OCT verileri incelendiğinde hastalık evresi ile RNFL ortalama ve üst, alt, nazal kadran ve temporal kadran kalınlıkları santral makula kalınlığı ve volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

UPDRS ile RNFL ortalama ve üst, alt, nazal kadran ve temporal kadran kalınlıkları santral makula kalınlığı ve volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kaur ve ark çalışmasında OCT verileri ile PH şiddeti ile korele bulunmadı. Ters bir korelasyon izlendi UDPR skoru ve RNFL kalınlığı arasında (130).

Garcia ve arkbuldular ki daha şiddetli PH semptomları değerlendirmek için foveal kalınlık en iyi parametra idi (129).

Altıntaş ve ark PH şiddeti ve foveal kalınlık arasında da bir korelasyon ispat etti. Ama RNFL kalınlığı, makuler kalınlığı ve maküler volümü ile korelasyon bulmadı (123).

Cubo ve arkkorelasyon bulmadı (140).

Chorostecki ve ark anlamlı bir korelasyon bulmadılar H-Y evrelemesi ile RNFL kalınlığı arasında (134).

5.3. Yaşve PH süresi ile korelasyon

Bizim çalışmamızda sağ göz için yaş PHD süresi ile OCT ve VEP verilerinin korelasyonu incelendiğinde; yaş ile RNFL ortalama ve RNFL üst kadran verileri arasında güçlü düzeyde negatif, yaş ile RNFL alt kadran ve RNFL temporal kadran verisi arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Yaş ile santral maküler volüm arasında ise güçlü düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.

Sol göz için yaş, PHD süresi ile OCT ve VEP verilerinin korelasyonu incelediğinde; yaş ile RNFL temporal kadran arasında orta düzeyde negatif, yaş ile diğer tüm kadranlar ve ortalama RNFL arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. PHD süresi ile RNFL temporal kadran arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

Garcia ve ark çalışmasında PH süresi ile yapısal değişiklikler arasında korelasyon bulunmadı (129).

Cubo ve ark çalışmasında Yaş ve PHD süresi retinal inceleme ve işlevsel değişikliklerle korele bulunmadı (140).

5.4. Sağ/Sol korelasyon

Bizim çalışmamızda RNFL ortalama kalınlığındaki fark, sol tarafında motor tutulumu olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksektir (p:0,044). Yani interoküler asimetri saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza benzer Cubo ve ark çalışmasında sol tarafında tutulumu olan hastalarda maküler volüm, iç nazal ring kalınlığı, dış üst ring kalınlığı, dış temporal ring kalınlığı, sol tarafında motor tutulumu olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (140). Bu da sol motor predominansı olan hastalarda interoküler asimetriye lehinedir.

Bodis Wollner ve ark çalışmasında aynı hastada sağ ve sol göz arasındaki korelasyon belirgin değildi: hem erken dönemdeki hem progresif dönemdeki hastalar farklar gösterdi (103).

Başka çalışmalarda predominans olan tarafına göre asimetri pek araştırılmamış.

Bu bizim çalışmamızın bir avantajı sayılabilir.

Genel olarak da sağ gözdeki veriler ile sol gözdeki veriler karşılaştırıldı. Bu açıdan sağ göz ile sol göz arasında genel anlamda anlamlı fark bulunmadı.

5.5. VEP ve OCT korelasyon

Bizim çalışmamızda OCT ile VEP verileri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon bulunamamıştır. Bu nokta pek konuşulmadı diğer çalışmalar bakıldığında, Garcia ve ark belirttiği gibi, Garcia ve ark çalışmasında VEP ile değerlendirilen retinanın fonksiyonu ve OCT ile değerlendirilen retinanın yapısı korele bulundu.

Bizim çalışmamızda korelasyon bulmamızın sebebi hastaların dopamin tedavi aldıkları için RNFL kalınlığında anlamlı incelmeye bulunmaması.

6.SONUÇ

Bizim çalışmamızda IPH da P 100 latansı hem kadınlarında hem erkeklerinde uzamış bulundu. %52 inde P100 latans patolojik bulundu.

Ayrıca Hoehn and Yahr evresi ilerledikçe P100 latansı uzamış bulundu. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

UDPRS ile P100 latansı arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

OCT aracılığıyla retina kalınlığı değerlendirdiğimizde, gözlerin %70 i RNFL kalınlığı normal bulundu, ayrıca Hoehn ve Yahr evrelemesi ile yada UPDRS bir korelasyon bulunmadı.

Patolojik RNFL kalınlıkları arasında en çok incelmış kadranslar alt ve ikinci sırada üst kadrans bulundu.

Gözlerin % 62,5'i santral makuler kalınlığı incelmış, %70 i makuler volümü incelmış bulundu.

İleri evrelerde RNFL ortalama kalınlığı artarken santral makula kalınlığı ve volümünün de azaldığı görülmüştür Ancak yine istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

Anlamlı RNFL kalınlık incelmesi bulunmaması tüm hastaların dopamin tedavisi altında olmasıyla açıklanabilir.

Parkinson hastalığında alfa-sinuklein retinada non-DA nöronlarda belirgin etki göstermesi ile bulduğumuz santral makula kalınlığında incelme ve volümünde azalma açıklanabilir.

Birkaç çalışma Foveal bölgenin en hassas bölge olduğunu belirtmektedir, ve en erken o bölgede tutulum olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmada foveal bölge kalınlığı bakılmadı.

Bu çalışma yaptıktan sonra bizim bulunduğumuz kanaatlar:

- 1) Parkinson Hastalığının şiddeti değerlendirmek için UPDRS yanında P100 latansının VEP ile ölçülmesi önerilebilir
- 2) RNFL kalınlığından ziyade, sadece makuler kalınlığı, ve makuler volümü ölçülebilir

Bu bulunduğumuz öneriler daha geniş kapsamda çalışmalar ile tespit edilmeli, bizim popülasyonumuzun sayısı az ve evreler arasında eşit dağıtım olmadığı için, daha geniş ve homojen gruplarda çalışmaya ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. I. Bodis-Wollner, M.D. Yahr, Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease, *Brain* 101 (1978) 661e671.
2. Goetz, Christopher G. “The History of Parkinson’s Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*: 1.1 (2011): a008862. PMC. Web. 16 Dec. 2017.
- 3.Eger A-F ,Gaudet-Blavignac Ch, Hammer A (2009). La maladie de Parkinson. Université de Genève.
4. R Katzenschlager et al., *Mucuna pruriens* in Parkinson’s disease: a double blind clinical and pharmacological study, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004;75:1672-1677.
5. Zhang Z-X, Dong Z-H, Román GC 2006. Early descriptions of Parkinson's disease in ancient China. *Arch Neurol* 63: 782–784.
6. James Parkinson, An essay on the shaking palsy. 1817.*J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring; 14(2): 223–222. doi: 10.1176/jnp.14.2.223.
- 7.Neil K. Archibald, Michael P. Clarke, Urs P. Mosimann, David J. Burn; The retina in Parkinson's disease, *Brain*, Volume 132, Issue 5, 1 May 2009, Pages 1128–1145, <https://doi.org/10.1093/brain/awp068>.
8. Örken, C. Parkinson hastalarında görsel uyarılmış potansiyel ölçümlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi: Nöroloji servisi.; 1992.
9. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson’s disease. *Mov Disord* 1996;11(3):236-246.

10. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult* 1986;4:1-8.
11. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol* 1983;40:151-154.
12. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(suppl 1):44-45.
13. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007;68(5):384-386.
14. Poewe WH, Wenning GK. Natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44(Suppl 1):1-9.
15. Jankovic J, Marsden CD (1988) Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds) *Parkinson's disease and movement disorders*. Urban & Schwarzenberg, Baltimore, pp 95–119.
16. Perl DP. The neuropathology of Parkinsonism. In: Koller WC, Melamed E. Editors. *Handbook of Clinical Neurology Vol. 83 (part I). Parkinson's disease and related disorders*. Amsterdam, Elsevier; 2007. P. 205-215.
17. Gupta A, Dawson VL, Dawson TM. What causes cell death in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64 (suppl):S3-S15.
18. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RA, Del Tredici K. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease: where does it end? *J Neural Transm Suppl* 2006;(70):89-97.
19. Burke RE, Dauter WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64:485-491.

20. Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. Eds. Movement Disorders Neurologic principles and practice. McGraw-Hill Companies. New york. 1997;11:1153-
21. Delwaide PJ, Gonce M. Pathophysiology Parkinson's Signs. In: Parkinson's disease and Movement Disorders edt by Jankovic J, Tolosa E. Williams and Wilkins, Maryland-1998; 159-175.
22. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000.
23. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends neurosc 1989; 12: 366-375.
24. Smith Y, Bevan MD, Shink E, et al. Microcircuitry of the direct and indirekt pathwas of the basal ganglia, Neuroscience, 1998;86:353-387.
25. Le Witt PA Parkinson's disease: Etiologic Considerations In: Parkinson's disease and movement disorder edt by Adler CH, Ahlskog JE. Humana Press, New Jersey 2000 ; 91-100.
26. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganare D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease:evidence from a longitudinal study of dopaminerjic functions in twins. Ann Neurol. 1999;45:577-582.
27. Samuel MG, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. INJankovic J, Tolosa E. Eds. Parkinson's disease and movement disorders. Lipincott Williams &Wilkins. Baltimore. 1998;7:133 159.
28. Gassen M, Youdim MBH. The potential role of iron chelators in the treatment of Parkinson's disease and other neuro degenerative disorders affecting basal ganglia.
29. Gibb WR, Lees AJ. Pathological clues to the cause of Parkinson's Disease. In : Marsden CD, Fahn S, eds. Mov Disord 3. Oxford, UK: ButterworthHeinemann; 1994:147-165.

30. Current clinical practice. Parkinson's disease and Movement Disorders. Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
31. Fahn S. Parkinsonism. In:rowland LP, eds Merrit's Textbook of Neurology. 9thed., Md. Lipincott Williams & Wilkins. Baltimore. 1995:713-730.
32. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. Neurology 1992;42:1894 1900.
33. Alan E, Guttmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The New England J of Med 2003;348:1356-1364.
34. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. Adv Neurol 1987;45:277-283.
35. Przedborski S, Jackson V. Mechanisms of MPTP toxicity. Mov Disord. 1998;13(1):35-38.
36. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. Mov Disord 1989;4:20-36.
37. Stern M, Dulaney E, Gruber S et al. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. Ann Neurol 1990;28:294-295.
38. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of multifactorial etiologic hypothesis. Neurology 1993;43:1173-1180.
39. Michele GD, Filla A, Volpe G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. Mov Disord 1996;11(1):17-23.
40. Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. Marsden FC, Fahn S (eds). Movement Disorders 2. London, Butterworth, 1987, 166-230.
41. Rinne UK, Rinne OK, Rinne JK, et al. Chemical neurotransmission in the parkinsonian brain. Medical Biology, 1987, 75-81.

42. Weiner WJ. Parkinson's disease. Weiner WJ, Lang AE (eds). Movement Disorders: A Comprehensive survey. New York, Futura Publishing Co. Inc., 1989, 23-115.
43. Özekmekci, S. Parkinson Hastalığı'nın Genel Klinik Özellikleri. In: Emre, M. Parkinson Hastalığı. Ankara, Türkiye. : Güneş tıp kitabevi; 2010. P. 116-126.
44. Banou E. (2015) Kinesia Paradoxa: A Challenging Parkinson's Phenomenon for Simulation. In: Vlamos P., Alexiou A. (eds) GeNeDis 2014. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 822. Springer, Cham.
45. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, et al. 'Stops walking when talking' does not predict falls in Parkinson's disease. Ann Neurol 2000;48:268.
46. Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Kollner WC, editors. Movement Disorders: Neurologic Principles & Practice. Chap:14. New York: McGraw-Hill. 2nd ed, 2004. P. 233-45.
47. Balash Y, Hausdorff JM, Giladi N. Clinical evaluation and treatment of gait disorders in Parkinson's disease. In: Ebadi M, Pfeiffer RF, editors. Parkinson's Disease. Chap:17. Boca Raton: CRC Press 2005. p.183-9.
48. Jankovic J. (2007). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:368–376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045.
49. Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician. Chap: 4. Totowa, New Jersey: Humana Press 2000. P. 71-84.
50. Happe S, Trenkwalder CM. In: Ebadi M, Pfeiffer RF, editors. Parkinson's Disease. Chap:21. Boca Raton: CRC Press 2005. P. 217-27.
51. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. J Chronic Dis. 1975 Oct;28(9):493–7.

52. 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 Head Neck Surg.* 1988 Dec;114(12):1422–7.
53. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 May;62(5):436–46.
54. 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 Jan;16(1):41–6.
55. 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 Feb;63(2):167–73.
56. 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 May;61(5):413–26.
57. İnan S,Kocatepe. Retina Anatomisi Retinal Anatomy. *Tip Dergisi Kocatepe Medical Journal* 2014;15(3): 355-9.
58. Adams RD, Victor M.Special techniques for neurologic diagnosis. Adams RD, Victor M (eds). *Principles of Neurology.* New York, Mc Graw Hill, 1989, 10-31.
59. Celesia GG. Visuel evoked responses. In:Owen JH, Davis H (eds). *Evoked Potential Testing:Clinical Applications,* Grune & Stratton, Orlando, 1985, 1-54.
60. Dacheux RF, Raviola E. Functional anatomy of the neural retina. In: Albert DM, Jacobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES eds. *Principles and Practice of Ophthalmology,* 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, 1601-1624.
61. Vardi N, Kaufman DL, Sterling P. Horizontal cells in cat and monkey retina express different isoforms of glutamic acid decarboxylase. *Vis Neurosci* 1994; 11:135-142.

62. McMahon DG, Knapp AG, Dowling JE. Horizontal cell gap junctions: Single channel conductance and modulation by dopamine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86:7639-7643.
63. Ryan MK, Hendrickson AE. Interplexiform cells in macaque monkey retina. *Exp Eye Res* 1987; 45:57-66.
64. Ehinger B. Functional role for dopamine in the retina. In: Osborne NN, Chader G, eds. *Progress in Retinal Research*, Vol 2, Oxford, Pergamon Press, 1983; 213-232.
65. Dearry A, Burnside B. Dopamine induces light adaptive retinomotor movements in teleost photoreceptors and retinal pigment epithelium. In: *Dopaminergic Mechanisms in Vision*. New York, Arthur R. Liss, 1988; 109-135).
66. Rohrer B, Stell WK. Localization of putative dopamine D2-like receptors in the chick retina, using in situ hybridization and immunocytochemistry. *Brain Res* 1995; 695:110-116.
67. Osborne NN. Indoleamines in the eye with special reference to the serotonergic neurones of the retina. In: Osborne NN, Chader G, eds. *Progress in Retinal Research*, Vol 3, Oxford, Pergamon Press, 1984; 61-104.
68. Qu XZ, Fertel R, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Pharmacological characterization of rat retinal dopamine receptors. *J Pharm Exp Ther*, 1989; 248:621-625.
69. Feigenspan A, Gustincich S, Raviola E. Pharmacology of GABA(A) receptors of retinal dopaminergic neurons. *J Neurophysiol* 2000; 84:1697-1707.
70. Nir I, Hague R, Iuvone PM. Diurnal metabolism of dopamine in the mouse retina. *Brain Res* 2000; 870:118-125.
71. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett* 2000; 286:119-122.
72. Nguyen-Legros J, Versaux-Botteri C, Vernier P. Dopamine receptor localisation in the mammalian retina. *Mol Neurobiol* 1999; 19:181-204.

73. Özekmekçi, S. Parkinson hastalığı tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı ilaç Kullanımı Sempozyumu; 14 Ocak 1999; İstanbul, Türkiye. s. 143-149.
74. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 2004b;351:2498-508.
75. Stacy M., Bowron A., Guttman M., Hauser R., Hughes K., Larsen J.P., LeWitt P., Oertel W., Quinn N., Sethi K., Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. Movement Disorders. 2005 20:726-33.
76. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 284: 1931–1938. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. New England Journal of Medicine 2000; 342: 1484–1491.
77. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. New England Journal of Medicine 2000; 342: 1484–1491.
78. Parkinson Study Group: Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. JAMA 2002b; 287: 1653–1661.
79. Whone AL, Watts RL, Stoess AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REALPET study. Annals of Neurology 2003; 54: 93–101.
80. Goetz Cg, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Mov Disord. 2005; 20(5): 523-539.

81. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO study. Archives of Neurology 2002; 59: 1937–1943.
82. Çakmur, R. Parkinson Hastalığı'nın Farmakolojik Tedavisi: kullanılan ilaçlar ve Genel ilkiler. In: Emre, M. Parkinson Hastalığı. Ankara, Türkiye. : Güneş tıp kitabevi; 2010. P. 175-293.
83. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Systemic Reviews 2003; 2:CD003735.
84. GençE. DağdelenM. Parkinson Hastalığı Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2017;5(1):28-33.
85. Savaş A. Akbostancı C, Kanpolat Y. Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi. Turkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics 2008;1(2):5-12.
86. Chiappa KH. Principles of evoked potentials. Chiappa KH (ed). Evoked Potentials in Clinical Medicine. New York, Raven Press, 1983, 1-25.
87. Dawson GD. A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. J. Physiol. 1951; 115: 2-3.
88. Glueck BC, Ford MR, Molyn MA. Computer analysis of the electroencephalogram. Psychiatric Annals, 1988; 18: 236-245.
89. Sanaç A.Ş. Visual evoked potansiyel. Türk Oftalmoloji Gazetesi, 1988, 18: 84 107.
90. Gündüz K, Doğan ÖK. Elektrodiagnostik yöntemler III-Görsel Uyarıya KortikalCevap (VECR veya VER). T. Oft. Gaz. 1988; 18: 441-446.
91. Celesia GG. Visual evoked potentials in clinical neurology. In: Aminoff MJ. Ed. Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 453-471.

92. Emre Öge A. Yayla V. Uyandırılmış potansiyeller. itfnoroloji. Web. (2009).
93. Kumral K, Oktar N; M.S. Ege Üniversitesi Nöroloji Bilimler Dergisi Özel sayısı, Cilt: 11, sayı: 3-4 Temmuz – Aralık 1994 201-331.
94. Alter M, Halpern L, Kurtland LT, et al. Multiple sclerosis in Israel. Arch Neurol 1962;7: 253-63.
95. Donnell J Creel. Visually Evoked Potentials. Created: March 1, 2012. Updated: July 14, 2015.<http://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/visually-evoked-potentials/>.
96. Fishman, G.A, Birch, D.G, Holder G, et al. Electrophysiologic testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway. Second Edition. Chapter 5, 2001.
97. O'Dwyer PA. Kansu T. Torun N. Nöro-Oftalmoloji El Kitabı. 1. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevi. 2008. Sf 343-52.
98. Aydın P. Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara. Güneş tıp kitabevi. 2001. Sf 65-6.
99. Skarf B. Clinical use of visual evoked potentials. Ophtalmol Clin, 1989, 499-518.
100. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50(11): 5197-200.
101. Miri S, Glazman S, Mylin L, Bodis-Wollner I. A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22 (Suppl 1), S134-7.

102. Büttner T, Kuhn W, Müller T, Heinze T, Pühl C, Przuntek H. Chromatic and achromatic visual evoked potentials in Parkinson's disease, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 100 (1996) 443e447.
103. Bodis-Wollner I (2009) Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm* 116:1493–1501.
104. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31 (1990) 2473e2475.
105. Bodis-Wollner I, Yahr MD, Mylin L, Thornton J. Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked potentials in humans, *Ann. Neurol.* 11 (1982) 478e483.
106. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S, Bobak P, Mylin L, Yahr M. Visual dysfunction in Parkinson's disease Loss in spatiotemporal contrast sensitivity, *Brain* 110 (1987) 1675e1698.
107. Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management*, 2015; 19: 4446-48.
108. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254(5035): 1178-81.
109. Çıtırık M, İlhan Ç, Teke MY. Optik K Koherens Tomografi. *Güncel Retina* 2017;1(1):58-68.
110. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz.* 2008; 38(2): 168-175.
111. Afrashi F. Optik Koherens Tomografi (OKT): Teknik, Endikasyonlar ve Değerlendirme (Analiz). *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2015; 8(2): 12-7.
112. Batioğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2010; 3(1): 1-11.

113. Altan Ç. OCT çıktılarını nasıl okumalıyız?-2. <http://www.todnet.org/glokom/oct-cikti.htm>.
114. Balcı S Y, Muhsin Ersilan M, Temel. Glokom, Parkinson hastalığı ve nörodejenerasyon. *Marmara Medical Journal* 2015; 28: 8-12 DOI: 10.5472/MMJ.2015.03691.1
115. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004 Sep. 19(9):1020-8. [Medline].
116. Lang AET, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease in quantification of neurological deficit (ed TL munsat) Butterworths, Stoneham 1989.
117. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(pt 5):1128–1145.
118. Joo HR, Peterson BB, Dacey DM, Hattar S, Chen SK. Recurrent axon collaterals of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Vis Neurosci*. 2013;30:175–182.
119. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol*. 2013;20:198–201.
120. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M (2013) Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol* 33:62–65.
121. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease, *Vis. Res.* 44 (2004) 2793e2797.
122. Bodis-Wollner I, S. Miri, S. Glazman, Venturing into the no-man's land of the retina in Parkinson's disease, *Mov. Disord*. 29 (2014) 15e22.
123. Altıntaş O, Işeri P, Özkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease, *Doc. Ophthalmol*. 116 (2008) 137e146.

124. Miri, Shahnaz et al. A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* , Volume 22 , S134 - S137.
125. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*. 1992;42:887–890.
126. Gołab M, Fabian A, Honczarenko K. Significance of visual evoked potentials (VEP) in the diagnosis of Parkinson disease [in Polish]. *Neurol Neurochir Pol*. 2003;37(suppl 5):145–154.
127. Dinner DS, Lüders H, Hanson M, et al. Pattern evoked potentials in Parkinson's disease. *Neurology*, 1985, 610-3.
128. Hakim AM, Mathieson G, Dementia in Parkinson's disease: Electroencephalogr Clin Neurphysiol, 1987, 349-57.
129. 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. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* February 2014, Vol.55, 696-705. doi:10.1167/iovs.13-13062.
130. Kaur M, Saxena R, Singh D, Behari M, Sharma P, Menon V. Correlation Between Structural and Functional Retinal Changes in Parkinson Disease. *J Neuroophthalmol*. 2015 Sep;35(3):254-8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000240.
131. Yavas GF, Yilmaz O, Kuşbeci T, Öztürk F (2007) The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol* 17:812–816.
132. Hajee M, March W, Lazzaro D, Wolintz A, Shrier E, Glazman S, Bodis-Wollner I (2009) Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol* 127(6):737–741.
133. Rohani M, Langroodi A, Ghourchian S, Falavarjani K, Soudi R, Shahidi G. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *J Neurosci* 2013;34:689–93.

134. Chorostecki a J, N. S.-B (2015). Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 44-48.
135. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, et al. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1427–1432.
136. Yu J-G, Feng Y-F, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, Yang WJ, Fu XA. Retinal nerve fiber layer thickness changes in parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e85718.
137. Miri S, Shrier EM, Glazman S, The avascular zone and neuronal remodeling of the fovea in Parkinson disease, *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 Feb; 2(2): 196–201.
138. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H et al (2002) Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 249:1–5.
139. Dacey DM (1988) Dopamine-accumulating retinal neurons revealed by in vitro fluorescence display a unique morphology. *Science* 240(4856):1196–1198.
140. Cubo, E. Jesús López P, Varela M ve ark (2013). Lack of association of morphologic and functional retinal changes with motor and non-motor symptoms severity in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996). 121. . 10.1007/s00702-013-1093-y.

EKLER

Ek 1

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 özürllük 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 özürllük.
5	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

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

1. Entelektüel Yıkım

0-Yoktur

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

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

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

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

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0-Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign"halüsinasyonlar.

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

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendinebakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

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

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya dahafazla).

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

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

4. Motivasyon / İnisiyatif

0-Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, dahapasif.

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

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

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir.

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

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir. 4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon

0- Normal

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

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derecede olabilir.

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

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

7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi. 2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir. 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini

Kullanma

0-Normal.

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

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

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

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

0- Normal.

1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.

2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.

3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir. 4-

Tamamen yardıma gereksinimi vardır.

11. Kişisel Temizlik

0-Normal

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

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

0-Normal

- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimiyoktur
- 2- Yalnız basınadönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlükvardır
- 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
- 4- Yardımsızıyapamaz.

13. Düşme (Donma ile ilişkisiz)

0-Yoktur

- 1- Nadirendüşme.
- 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
- 3- Günde ortalama bir keredüşme.
- 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14.YürürkenDonma

0-Yoktur.

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

15. Yürüme

0- Normal

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

16. Tremor

0- Yoktur

- 1- Hafif ve seyrek olarakvardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsızeder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyiengeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar 0-

Yoktur

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

II. MOTORMUAYENE

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

18. Konuşma

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

19. Yüz ifadesi

- 0- Normal
- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (PokerciYüzü)
- 2- İlimli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalmavardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralıkkalıdır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralıkkalıdır.

20. İstirahat Tremoru

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

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral

Tremor 0-Yoktur

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

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

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir. 2- Hafif - ortaderecededir.
- 3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.
- 4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlüklerle gerçekleştirilir.

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

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

4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erekt postür.

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

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir. 3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir. 4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

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

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

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile yürüyemez.

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

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer. 3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir. 4- Destek olmadan ayakta duramaz.

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

0- Yoktur

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir.

Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

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

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

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

I. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftayaait)

A. DİSKİNEZİLER

1. Süre: Diskineziler uyanıkken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)
0-Yoktur
1- Günün%1-25'ini
2- Günün %26-50'sini
3- Günün%51-75'ini
4- Günün%76-100'ünü
2. Diskineziler ne kadar özürlülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğeuğrayabilir.)
0- Özürlülükyaratmaz.
1- Hafif derecede özürlülük
2- Orta derecede özürlülük
3- Ağır derecede özürlülük
4-Tamamen
3. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?
0- Ağrılı diskeniziyoktur
1- Hafif derecededir
2- Ortaderecededir
3- Şiddetlidir
4- Ağırır
4. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)
0-Hayır
1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

5. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı?
0- Hayır
1- Evet
6. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi varmı?
0- Hayır
1- Evet
7. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyormu?
0-Hayır
1- Evet
8. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır? 0-Yoktur
1- Günün%1-25'i
2- Günün%26-50'si
3- Günün %51-75'i
4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

9. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0-Hayır

1- Evet

10. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu varmı?

0-Hayır

1- Evet

11. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu varmı? 0-Hayır

1- Evet



ÖZGEÇMİŞ

Dr. Emna JAMOUSSI

1982 Tunus'ta doğdum

1987 – 1993 18 Hindistan sokağı İlk Okulu'nda (Tunus) eğitim gördüm

1993 – 2000 Pilot Bourguiba Lisesi'nde (Tunus) eğitim gördüm

2000 – 2010 'Faculté de Médecine de Tunis' (Tunus) Tıp Fakültesi'nde eğitim gördüm

2010 – 2013 İstanbul Üniversitesinde Türkçe dil dersleri aldım sonra denklik ve TUS sınavına hazırladım

2013-Halen S.B.Ü Okmeydanı E.A. Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde eğitim görmekteyim