



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Doç. Dr. Muhteşem Gedizlioğlu

PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİNERJİK
TEDAVİNİN KONTRAST DUYARLILIK, GÖRSEL
UYARILMIŞ POTANSİYELLER VE GÖRME ALANI
ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr.H.Sabiha Türe

İzmir 2006

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Muhteşem Gedizlioğlu

PARKINSON HASTALIĞINDA DOPAMİNERJİK
TEDAVİNİN KONTRAST DUYARLILIK, GÖRSEL
UYARILMIŞ POTANSİYELLER VE GÖRME ALANI
ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Uzm.Dr.İpek İnci

Dr.H.Sabiha Türe

2006

ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren klinik şefimiz Doç.Dr.Muhteşem Gedizlioğlu'na,

Asistanlığım süresince ilgi ve desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum klinik şef yardımcımız Uzm.Dr.R.Reha Bilgin'e, Uzm.Dr.M.Ertan Karaadam'a, Uzm.Dr.C.Ahmet Kulan'a, Uzm.Pınar Çe'ye,

Rotasyonlarım sırasında klinik tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri klinik şefi DoçDr.Levent Mete'ye, EÜTF Nöroloji ABD başkanı Prof.Dr.Hatice Karasoy'a, Dahiliye klinik şefi Uzm.Dr.Baki Gürgen'e,

Uyumla çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine ve klinik personeline,

Tez danışmanım olarak tezimin her aşamasında büyük emeği geçen Uzm.Dr.İpek İnci'ye,

Tezimin istatistiksel analizlerindeki yardımlarından dolayı Dr.Murat Ellez'e, Tez çalışmamda olguların ayrıntılı göz muayenelerini yapan, özveri ile çalışan eşim Op.Dr.Melih Türe'ye,

Öğrenciliğim ve asistanlığım süresince bana destek veren ve her zaman yanımda olan aileme,

Yoğun çalışmalarım sırasında anlayış ve sabır gösteren kızım Zeynep'e çok teşekkür ederim.

Dr. H.Sabiha Türe

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ ve AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
III- MATERYAL-METOD	32
IV- BULGULAR	38
V- TARTIŞMA	44
VI- SONUÇLAR	50
VII- ÖZET	51
VIII- KAYNAKLAR	53

I-GİRİŞ ve AMAÇ

Nöroloji kapsamında yer alan önemli bir hastalık grubu hareket bozukluklarıdır. Hareket bozuklukları içinde en sık rastlanılanlardan biri Parkinson hastalığıdır. Parkinson hastalığı, substansiya nigra pars kompaktada (SN_k) bulunan dopaminerjik nöronların kaybı ile fronto-talamo-striatal sistemdeki tüm komponentlerin bozukluğu ile seyreden progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığında ana kimyasal patoloji dopaminin azalmasıdır.

Parkinson hastalığı, önceleri pirimer motor sistem hastalığı olarak değerlendirilirken, son yıllarda motor fonksiyonlar kadar duyu ve algılamayı, kognitif fonksiyonları, uykuyu ve emosyonel fonksiyonları da etkilediği gösterilmiştir.⁽¹⁻⁶⁾

Dopamin, amakrin ve interpleksiform retinal hücrelerde bulunur ve retinanın major mediatör nörotransmittörüdür.⁽⁷⁾ Dopaminerjik tedavi almadan ölen Parkinsonlu hastaların otopsilerinde azalmış retinal dopamin konsantrasyonu saptanırken; levodopa tedavisi altında ölen hastaların otopsilerinde retinal dopamin konsantrasyonu normal olarak saptanmıştır. Retina dopamin konsantrasyonunun tedaviye duyarlı olduğu belirtilmiştir.⁽⁸⁾

Son 30 yıl boyunca Parkinson hastalarının vizüel bozuklukları ile ilgili çalışmalar giderek artmıştır. Uzamış VEP (Visual Evoked Potential) latansları, patern elektroretinogram bozuklukları, azalmış kontrast duyarlılıkları ve renkli görme patolojileri gösterilmiş ve dopamin agonisti tedavi ile bunların düzeldiği iddia edilmiştir.^(2,9-15) Klorpromazin gibi dopamin antagonisti alan gönüllü sağlıklılarda ve şizofreni hastalarında ise VEP ve kontrast sensitivite bozuklukları gösterilmiştir.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

Bu tez çalışmasında, Parkinson hastalarında; hastalığın başlangıcında herhangi bir antiparkinson tedavi kullanmadan, kontrast duyarlılığı, uyarılmış görsel potansiyeller ve görme alanı incelemesi yapıldı ve dopaminerjik tedavinin bu görsel parametrelere etkisi incelendi. Sağlıklı kontrol grubu ve 6 ay sonra levodopa tedavisi alan aynı hastalardaki sonuçlar ile karşılaştırıldı. Ayrıca hastalık süresi ile ilişkisi, 5 yıl ve üzeri dopaminerjik tedavi gören hasta grubu incelenerek karşılaştırıldı.

II- GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Parkinson hastalığı ilk kez, İngiliz doktor ve paleontolog 'James Parkinson' tarafından 1817 'de 'An assay on the Shaking Palsy' adlı makalede tanımlanmıştır.⁽¹⁸⁾ James Parkinson tanımında tremor, kas gücünde azalma, gövdenin öne doğru eğilmesi ve adımların koşar gibi hal almasından bahsetmiştir. Bu tanımda entellektüel durumda ve duylularda hasar olmadığı belirtilmiş ve rijidite ya da hareketlerde yavaşlamadan bahsedilmemiştir. 1841 yılında Marshall Hall bir kitabında aynı özelliklerden 'paralizi ajitans' adı altında söz etmiştir.⁽¹⁹⁾

Bu tanımlamalardan önce de Leonardo da Vinci'nin Windsor Şatosu'ndaki kolleksiyonlarında yer alan anatomik çizimlerinde; yine 18. yüzyıl sonları ile 19. yüzyıl başı arasında yaşayan Guiseppe Longhi'nin eserlerinde de 'titreyen ve öne eğik postürün' işlenmesi bu hastalığın daha eski zamanlarda da gözlemlendiğini düşündürmektedir.⁽²⁰⁾

19. yüzyılın ikinci yarısında Charcot ve öğrencileri Paris'te kronik hastaların bulunduğu Salpetriere Hastanesi'nde yaptıkları gözlemlerle Parkinson hastalığının klinik bulguları ile ilgili bilinenleri genişletmişlerdir. Sanders, Reynolds'un 1879'da 'System of Medicine' dergisinde yayınlanan bir yazısında 5 klinik evre tanımlamıştır. Bu sınıflama günümüzde tedavi denemelerinde yaygın olarak kullanılan Hoehn-Yahr ölçüm skalasına önemli ölçüde benzerlik göstermektedir.⁽²¹⁾

19.yüzyılın son yirmi yılında hastalık ile ilgili literatürler hızla artmıştır, bugün tanıdığımız klinik özelliklerin hemen hemen tamamı sunulmuştur. Fizyopatolojik mekanizmalar ise halen araştırılmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

De Pedro Cuesto ve Stawiartz 1945-1989 yılları arasında yaptıkları Parkinson hastalığı insidans çalışmalarında cins ayırımı yapmaksızın oluşturulan değerlendirmede insidansı 4.5- 23.8 /100.000 arasında bulmuşlardır. Parkinson hastalığının prevalansı genel popülasyonda 80.6 -187/ 100.000 arasındadır. 50 yaşın altındakilerde 2.3 /100.000 olan oran, 80 yaşın üzerinde 1145 / 100.000'ne ulaşmaktadır.⁽²²⁾

Parkinson hastalığı 30 yaşından önce nadir olmasına karşın, ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 62 yaş civarındadır. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar; 80 yaş üzeri pik oluşturmaktadır.⁽²³⁾

Parkinson hastalığı erkeklerde daha sıktır. Stern ve arkadaşları çalışmalarında olguların % 60.4'ünü erkek olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada hastaların % 96 'sının beyaz ırk olduğu da saptanmıştır.⁽²⁴⁾ En sık Avrupa ve kuzey Amerika 'da görüldüğü, Japonya, Çin ve Afrika'da oranların belirgin olarak düşük olduğu tespit edilmiştir.^(25- 26)

FİZYOANATOMİ

Parkinson hastalığında esas neden nigrostriatal yoldaki dejenerasyon sonucu dopamin aktivitesindeki azalmadır. Genel olarak serebral dopaminerjik sistemlerin büyük fonksiyonel önemi bulunur. Dopamin, inhibitör etkili bir nörotransmitterdir ve daha basit işlevsel nörotransmitterlerin (GABA, asetil kolin gibi) aktivitesini düzenler; karmaşık mental fonksiyonlarla ilgili kortikal bölgelerin aktivitesini modüle eder. Nörosensoryal organların normal

fonksiyonlarında etkili bir rol oynamasının yanı sıra nörotoksik olabilecek maddelerin üretimini değiştirmesiyle gerçek bir nöroprotektif işlev görür.

Dopamin ekstrapiramidal motor fonksiyon (*nigrostriatal yol*), mizacın düzenlenmesi (*mezolimbik yol*), kognitif fonksiyonlar ve hafıza ile ilgili aktiviteler (*mezokortikal yol*), termoregülasyon (*hipotalamusun median preoptik nukleusu*), sindirimin düzenlenmesi (*hipotalamus*), büyüme hormonu ve prolaktin salınımı gibi bazı endokrin fonksiyonlarda düzenlemeler (*tüberoinfundibuler yol*), bazı nosisepsiyon (*diensefalospinal yol*), görme (*retinanın dopaminerjik hücreleri*) ve işitme fonksiyonları gibi birçok fonksiyonlara sahiptir.⁽²⁷⁾

Dopaminerjik sistem, genellikle hücre somalarının yoğun olarak bulunduğu mezensefalik-hipotalamik-diensefalik çekirdek bölgelerinde lokalize olarak, beynin diğer bölgelerine aksonal uzanımlarla bağlantı kurar.

Nigrostriatal Yol: Substantia nigradan nukleus kaudatus ve putamen olmak üzere tüm neostriatuma uzanır. En büyük dopaminerjik yoldur. Beyindeki toplam dopaminin %75'ini içerir. Nigrostriatal yolun aksonlarının striatumdaki uçlarından salınan dopamin, hem kortikostriatal sinir uçlarını inhibe ederek, eksitatör nöromediatör olan glutamatın salınımını frenler hem de striatumun intrinsek nöronları olan büyük kolinerjik nöronlarda postsinaptik inhibisyon yapar.

Mezolimbik ve mezokortikal Yol: Mezensefalonun ventromedial tegmentumunda substantia nigra yakınında yerleşmiş nöron topluluğunun (Nukleus Paranigralis) aksonlarından oluşur. Kısmen limbik sistemde (özellikle nukleus akkumbens, amigdal, stria terminalis ve bulbus olfaktorius) ve kısmen de beyin korteksinde (median prefrontal korteks, gyrus cingularis'in ön kısmı ve entorinal korteksde) sonlanır.

Tüberoifundibular Yol: Hipotalamusda nukleus arkuatus'tan başlayan ve kaudalde hipotalamik eminensia medialis'te sonlanan dopamin sistemidir. Ayrıca dorsal ve rostral hipotalamik dopamin nöron grupları vardır. Rostral dopamin lifleri ventral hipotalamusta sonlanarak hormonal aktiviteleri kontrol altında tutarlar. Tüberoifundibular yoldaki dopamin aktivitesi ön hipofizde hormon sekresyonunu inhibitör kontrol sağlar. Bunlardan salgılanan dopamin portal sistemle ön hipofize geçerek nörohormon görevini görür.

Hipotalamospinal ve nigrospinal Yollar: Hipotalamustan medulla spinalise uzanan liflerin lateral gri cevherdeki pregangliyoner sempatik etkinliğe katkısı vardır. Bu nedenle hipotalamospinal yolun otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmüştür. Nigrospinal dopamin nöronları ise ara nöronlar veya motor nöronlar üzerinde sonlanır.

Retinanın interpleksiform ve amakrin hücreleri: Bu hücreler dopaminerjiktir ve kontrasta duyarlılığı arttırmaktadırlar.

Dopamin Reseptörleri

İlk olarak Calne 1974 yılında adenilat siklaza bağlı D1 reseptörleri ve bu ara basamağa bağlı olmadan etki gösteren D2 reseptörleri şeklinde tanımlamıştır. Son zamanlarda D3, D4, D5 reseptörleri tespit edilmiştir. Carlsson (1993) dopaminerjik reseptörleri iki gruba ayırmıştır. Birinci grupta Parkinson hastalığı üzerinde kesin olmayan bulgulara sahip D1, D5 reseptörleri, ikinci grupta ise D2, D3, D4 reseptörleri bulunmaktadır.⁽²⁸⁾ D2 reseptörleri Parkinson hastalığının tedavisinde en aktif olanlardır. Postsinaptik D1 reseptörlerinin aktive edilmesi, D2 reseptörler üzerinden oluşan etkinliği arttırmaktadır. D3 reseptörlerinin limbik projeksiyonla birlikte striatum

bölgesinde yerleşmiş olmaları, L-Dopa tedavisinin yol açtığı psişik bozuklukların ortaya çıkmasındaki rolleri hakkındaki hipotezi doğrulamıştır.

D1 ve D2 reseptörlerinin serebral yerleşimi striatum, nukleus akkumbens ve tuberkulum olfaktorius gibi dopaminerjik innervasyonun en fazla olduğu bölümlerdir. D1 reseptörleri postsinaptiktir ve striatumdaki nonkolinerjik internöronların membranları üzerinde yerleşmiş olarak bulunurlar. D2 reseptörleri de bu hücrelerin üzerindeki postsinaptik membranlarda bulunmaktadır fakat aynı zamanda bu reseptörler korteksten orijin alan glutamat içeren nöronların presinaptik terminallerinde de görülebilmektedirler. Bir başka grup D2 reseptörü ise nigrostriatal projeksiyonun bir bölümünü oluşturan presinaptik otoreseptörlerdir. D3 reseptörü özellikle nukleus akkumbenste, D4 ise prefrontal kortekste yoğun bulunur.^(29,30)

ETYOLOJİ

Hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından sorumlu olan nigral dejenerasyonun nedeni bilinmemektedir. Nörotoksik mekanizmalar, oksidatif stres, immün sistem aktivasyonu, apoptoz, nörotrofik faktörlerin eksikliği, mitokondriyal bozukluklar, genetik faktörler ve santral sinir sistemi enfeksiyonları olası mekanizmalar arasında sayılabilir.

Nörotoksik Mekanizmalar

Uzun yıllardır Parkinson hastalığına nörotoksik bir maddenin neden olabileceği ileri sürülmüştür. Laboratuvar çalışmalarında, birçok maddenin nigrostriatal yolda dopaminerjik nöronların selektif hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Nörotoksinler arasında striatal dopamin kaybına en fazla neden olan ajan 1- metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropiridin (MPTP)'dir. MPTP monoamin oksidaz tip B enzimiyle MPP⁺ formuna dönüşerek mitokondri

solunum zincirinde ilk basamakta yer alan kompleks I'ı inhibe eder, ATP miktarı azalır ve ortamda serbest radikaller oluşur. Diğer nörotoksik ajanlar arasında mitokondri elektron transport zincirinde MPP⁺ gibi kompleks I'ı inhibe eden tetrahidroizokinolin; bir dopamin ürünü olan ve oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle tirozin hidroksilazı inhibe eden salsolinol; hayvan modellerinde striatum içine enjekte edilmesiyle nigrostriatal yollarda hasar meydana getiren 6-OHDA ve ağır metaller sayılabilir. Deneysel olarak glutamat reseptörlerinin, özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA), uyarılması kalsiyum kanallarının uzun süre açık kalmasına ve hücre içindeki Ca⁺⁺ miktarının artışına neden olmaktadır. Glutamat eksitotoksitesi birçok yazar tarafından Parkinson hastalığına sebep olmaktan öte, devam etmekte olan dejeneratif süreci hızlandıran bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır.⁽³¹⁻³⁴⁾

Oksidatif Stres

Dopamin fizyolojik koşullar altında bir nörotransmitterdir ancak zaman ve konsantrasyona bağlı olarak, oksidatif stres üzerinden substansiya nigra nöronlarında toksik etki yaratabilir. Spontan otooksidasyona uğrayarak membranlarında, hücre içi organellerde, enzimlerde ve nükleik asitlerde hasara yol açar. Monoamin oksidaz ile enzimatik yıkımı sonunda hidrojen peroksid oluşur ve bu ürün de hidroksil ve süperoksid radikallerine dönüşür.⁽¹⁹⁾ Mitokondriyal bozukluk ve nitrik oksid (NO) diğer serbest radikal oluşum nedenleridir. Oksidatif stres geriye dönüşümsüz toksisite açısından belli bir eşik değere ulaşmışsa akut hasara yol açabileceği gibi, birikici bir etkiyle yıllar içinde de substansiya nigra nöronlarında hasara yol açabilir.⁽³¹⁻³⁴⁾

İmmün Sistem Aktivasyonu

İmmün sistem aktivasyonunun pirimer olarak nigrostriatal hasarı başlatmadığı, dejenerasyon başladıktan sonra ikincil olarak aktive olup, bu süreci hızlandırdığı düşünülmektedir. Lewy cisimlerinde immün sistem

aktivasyonuna ait biyolojik 'marker'ların saptanması, bazı Parkinson hastalarının serebrospinal sıvılarının in vitro dopaminerjik hücrelerde toksik etki göstermesi immün sistemin dopaminerjik hücre ölümü mekanizmalarında yer aldığına göstergesidir. (32)

Apoptoz

Nöronal apoptoz, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer alan genlerimiz tarafından kontrol edilen programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozu diğer bir hücre ölüm mekanizması olan nekrozdan ayıran morfolojik özellikler, apoptozda hücre içi organellerin korunması, elektron mikroskopide çekirdek ve membranın korunması, bir membranla çevrili apoptotik cisimciklerin varlığı ve inflamatuvar bir yanıtın olmayışıdır. (35,36)

Apoptoz santral sinir sisteminin gelişimi sırasında fazla sayıda olan veya yanlış yapılanmış nöronların yok edilmesi gibi fizyolojik bir işleve sahipken, akut veya kronik nörodejeneratif hastalıklarda ilerleyici nöron kaybından da sorumlu olan bir mekanizmadır. Eksitotoksin, beta amiloid, MPTP, mitokondriyal kompleks inhibitörleri ve serbest oksijen radikalleri apoptozu başlatabilir. (36,37,38,39) Apoptozun Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bir hipotez olarak ileri sürülmüş, doku kültürü çalışmalarında ve insanlarda postmortem doku incelemelerinde bunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir. (36,39)

İnflamasyon ve Nörotrofik Faktörlerin Eksikliği

Astroglıadan zengin bir ortamda bulunan nöronlar, astroglıadan fakir ortamda bulunan nöronlara göre hastalığa daha az duyarlı olmaktadır. Dopaminerjik nöronları Parkinson hastalığına karşı koruyan glial faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte glial hücrelerin fibroblast büyüme faktörü gibi

nörotrofik faktörler salgılaması ve bu faktörlerin dopaminerjik nöronlar üzerinde etki göstermesi, dopamin ve serbest radikalleri katabolize etmesi söz konusu olabilir. Astroglialardan salgılanan sitokinler nitrik oksit üretimi, demir ve kalsiyum homeostazının bozulması ve apoptoz yoluyla dopaminerjik nöronlarda hasara yol açma ile sonuçlanabilen inflamatuar bir reaksiyona neden olur. İnflamatuar faktörler nitrik oksit sentezini arttırarak sinerjistik etki yaparlar.^(34,40)

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin Parkinson hastalığının gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir. Kırsal yaşam ve kuyu suyu kullanma, karbonmonoksit, siyanür, manganez, peptisid ve herbisidlere maruz kalma mitokondrial kompleks I'ı inhibe ederek Parkinson gelişiminde etkili olabilir.^(41,42)

Mitokondriyal Hasarlar

Postmortem Parkinson hastalarının beyinlerinde fosforilaston (OXPHOS) aktivitesi üzerinde yapılan çalışmalarda substansiya nigra pars kompaktada kompleks I aktivitesinde %30-40 arasında azalma izlenmiştir. Kompleks I eksikliği multisistem atrofi gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da saptanmıştır. Mitokondriyal hasar, solunum zincir aktivitesindeki azalmadan dolayı doğrudan hücre ölümüne yol açmasının yanı sıra, mitokondri içinde oluşan serbest radikallerin sitoplazma içine sızarak sitodestrüktif etkilerini açığa çıkarmalarına neden olur.⁽³¹⁾

Genetik Faktörler

Geniş popülasyonlarla yapılan çalışmalarda hastaların birinci derece akrabalarında Parkinson hastalığı gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu, %10-15 hastanın en azından bir 1. derece akrabasında Parkinson hastalığı olduğunu göstermektedir.^(32,33,43) Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda da L-dopaya yanıt veren ve semptomları erken yaşta ortaya çıkan 1p, 4q, 2p, 6q

kromozomlarında gen mutasyonları ortaya konmuş olan otozomal dominant ve resesif geçişli Parkinson olguları bildirilmiştir. ⁽⁴⁴⁾

Parkin son zamanlarda tanımlanan 465 aminoasitten oluşmuş bir proteindir. İlk olarak otozomal resesif juvenil parkinsonizm genetik defekti gösteren Japon bir ailede klonlanmıştır. Parkindeki mutasyonlar otozomal resesif Parkinson hastaları ile birlikte olduğunda bu mutasyonların her biri striatum ve substansiya nigrada E3 ligaz fonksiyonunda kayıp ya da azalmayla sonuçlanır, bu da substrat proteinlerinin anormal birikimine neden olur. Bugüne kadar tanımlanmış olan kalıtsal Parkinsonizm tipleri tablo-1 de gösterilmiştir.

Hastalık	Lokus	Kalıtım	Gen	Lewy Cismi	Başlangıç Yaşı
Park 1	4q21-22	OD	α -sinüklein	Var	Geç
Park 2	6q25.2-q27	OR	Parkin	Yok	Erken
Park 3	2p13	OD	Bilinmiyor	Var	Geç
Park 4	4p15	OD	α -sinüklein**	Var	Geç
Park 5	4p14	OD	UCH-L1	Bilinmiyor	Geç
Park 6	1p35-36	OR	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Erken
Park 7	1p36	OR	DJ-1	Bilinmiyor	Erken
Park 8	12p11.23-q13,11	OD	Bilinmiyor	Yok	Geç
Park 9	1p36	OR	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Juvenil
Park 10	1p32	Yatkınlık	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Geç
NR4A2	2q22-23	OD	NURR1	Bilinmiyor	Geç

Tablo 1: *Familyal Parkinson Tipleri (OD:Otozomal dominant OR: Otozomal Resesif) , α -sinüklein**:* sinüklein içeren gen bölgesinde triplikasyon

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

1900'lü yılların başında influenza pandemisini takiben ensefalit ve eşlik eden parkinsonizm tablosunun görülmesi idiyopatik Parkinson hastalığının etiyolojisinde enfeksiyonun da bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ancak postensefalitik parkinsonizm ve idiyopatik Parkinson hastalığı arasında histopatolojik ve klinik farklılıklar izlenmiştir. İnfluenza A virüsünün yanı sıra Cocksackie B virüs ve kızamık virüsüne bağlı ensefalit tablolarında, Jacob-Creutzfeldt hastalığında ve Nocardia asteroides enfeksiyonlarında hastalıktan sorumlu ajanların striatum ve substansiya nigra üzerinde selektif hasara yaratmalarıyla parkinsonizm tabloları ortaya çıkabilmektedir. ⁽³²⁾

NÖROPATOLOJİ

Parkinson hastalığı morfolojik olarak Subtansiya nigra kompakta (SNk) ve diğer subkortikal çekirdeklerde melanin pigmenti içeren ve dopamin üreten nöronların selektif ve progresif kaybı ve beraberinde özellikle subkortikal çekirdekler ve hipokampusta, daha az sıklıkla da serebral korteksde intrastoplazmik α -sinüklein pozitif Lewy cisimcikleri ve distrofik Lewy nöritlerinin varlığı ile karakterizedir. ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ Söz konusu değişimlere reaktif glial hücre proliferasyonu ve sekonder olarak kaudat çekirdek ile putamendeki dopamin içeriğinde azalma eşlik etmektedir. ⁽⁴⁸⁾ 'In vivo' izotop radyografik beyin görüntülemeleri ve postmortem beyin dokusu incelemelerinden elde edilen verilere göre Parkinson hastalığında patolojik değişimler hastalık semptomlarından yıllar önce başlamakta ve dejeneratif sürecin subklinik veya preklinik fazında bazal ganglionlardaki dopaminerjik nöron kaybı % 50-75 gibi bir orana varmaktadır. Striatal dopamin içeriğinde %80 oranında bir azalma meydana geldiğinde klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. ^(45,46,49)

Parkinson hastalığında nörodejenerasyon sadece dopamin üreten hücrelerle sınırlı kalmamakla birlikte, öncelikle SNk'daki nöromelanin içeren nöronların kaybı söz konusu olup, klinik belirtilerin temelini striyatal dopaminerjik deafferantasyon oluşturmaktadır. Parkinson hastalığındaki klasik patolojik durumlardan birisi de nigral nöronlarda postmortem olarak gösterilebilen intrasitoplazmik Lewy cisimciğidir. İlk olarak Alman patolog Lewy tarafından 1914 yılında tanımlanmıştır.⁽⁴⁶⁾ Lewy cisimciği Parkinson hastalığına spesifik olmayıp multisistem atrofi, progresif supranükleer felç gibi hastalık tabloları ile birlikte de tanımlanmıştır. Parkin gen mutasyonu gibi Parkinson hastalığının bazı genetik formlarında Lewy cisimcikleri görülmemektedir.^(50,51)

Lewy cismi 5-25 mikron boyutlarında olup, klasik olarak değişen oranlarda eosinofili gösteren çekirdek, gövde ve bir halodan ibaret 3 tabakadan oluşur. Lewy cisminin α -sinüklein, ubikuitin, sinfilin-1, parkin, ubikuitin C-terminal hidroksilaz L1 (UCH-L1), proteazomal elemanlar, ısı şok proteinleri, torsin A, hiperfosforile nörofilament proteinleri gibi çok sayıda protein ve lipidler, redoks-aktif demir gibi yapıları içerdiği bilinmektedir.⁽⁵²⁾ α -sinüklein cisminin major fibriller komponenti ve presinaptik proteini olup normal fonksiyonu bilinmemektedir. α -sinüklein katlanmamış α -heliks formunda bulunurken, genetik mutasyonlar, çevresel stres ve diğer faktörler ile transformasyona uğrayabilir; ubikuitin-proteazom sistemi (UPS) ile eliminasyonuna direnç geliştirebilir ve filamentöz fibriller şeklinde agregasyon gösterip, çözünürlüğü olmayan intrasellüler inklüzyonlar (Lewy cismi) ile nöronun işlevlerini bozup ölümüne neden olabilir.^(46,53) Parkinson hastalığının nöropatolojik bulgularından bir diğeri de hücre kaybının meydana geldiği alanlarda reaktif glial hücre proliferasyonudur. Reaktif glia hücreleri enflamatuar özellikleri ile bir dizi dokuya zarar verici patolojileri de tetikleyebilir.⁽⁴⁸⁾

KLİNİK

Parkinson hastalığı geleneksel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmaktaysa da, bugün artık motor ve nonmotor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) tutuluş paterni ile çok daha kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir.

Klinik belirtiler sinsi bir şekilde başlar ve yıllar içinde tablo giderek ağırlaşır. Her hastada semptom ve bulguların kombinasyonu farklı ise de motor semptomatolojiye göre subgruplara ayırmak mümkündür. Bu şekilde başlangıçtan itibaren 3 farklı tipten söz edilebilir. Tremor dominant tip, bradikinezi, postural instabilite ve yürüyüş bozukluğunun baskın olduğu akinetik rijit tip ve mikst tip. Olguların büyük kısmında belirli bir bulgunun baskın olmadığı mikst tip görülür. Klinik bulgular tablo 2’de özetlenmiştir.

MOTOR TUTULUM İLE BAĞLANTILI BELİRTİ ve BULGULAR

Kardinal bulgular

- İstirahat tremoru
- Rijidite (Dişli çark belirtisi)
- Akinezi, bradikinezi
- Postural instabilite (Postural reflekslerin kaybı)

Diğer Klinik Belirti ve Bulgular

- Postür bozukluğu (Antefleksiyon, kifoz, skolyoz)
- Yürüyüş Bozukluğu (Küçük adımla ayakları sürüyerek yürüme)
- Festination (Giderek hızlanan yürüyüş)
- Freezing (Kilitlenme hali)
- Assosiye hareketlerin kaybı
- Paradoksal hiperkinezi

Hipomimi (Maske yüz)
Glabellar refleks artışı (Myerson belirtisi)
Distoni
Mikrografi
Konuşma bozukluğu (Hipokinetik dizartri)
Hipofoni
Disfaji
Siyalore
Nörooftalmolojik belirtiler

Nonmotor Tutulum İle Bağlantılı Belirti ve Bulgular

Bilişsel –Nöropsikiyatrik

Demans
Depresyon
Anksiyete
Panik Ataklar
Bradifreni
Uyku Bozukluğu
Yorgunluk

Otonomik Bozukluklar

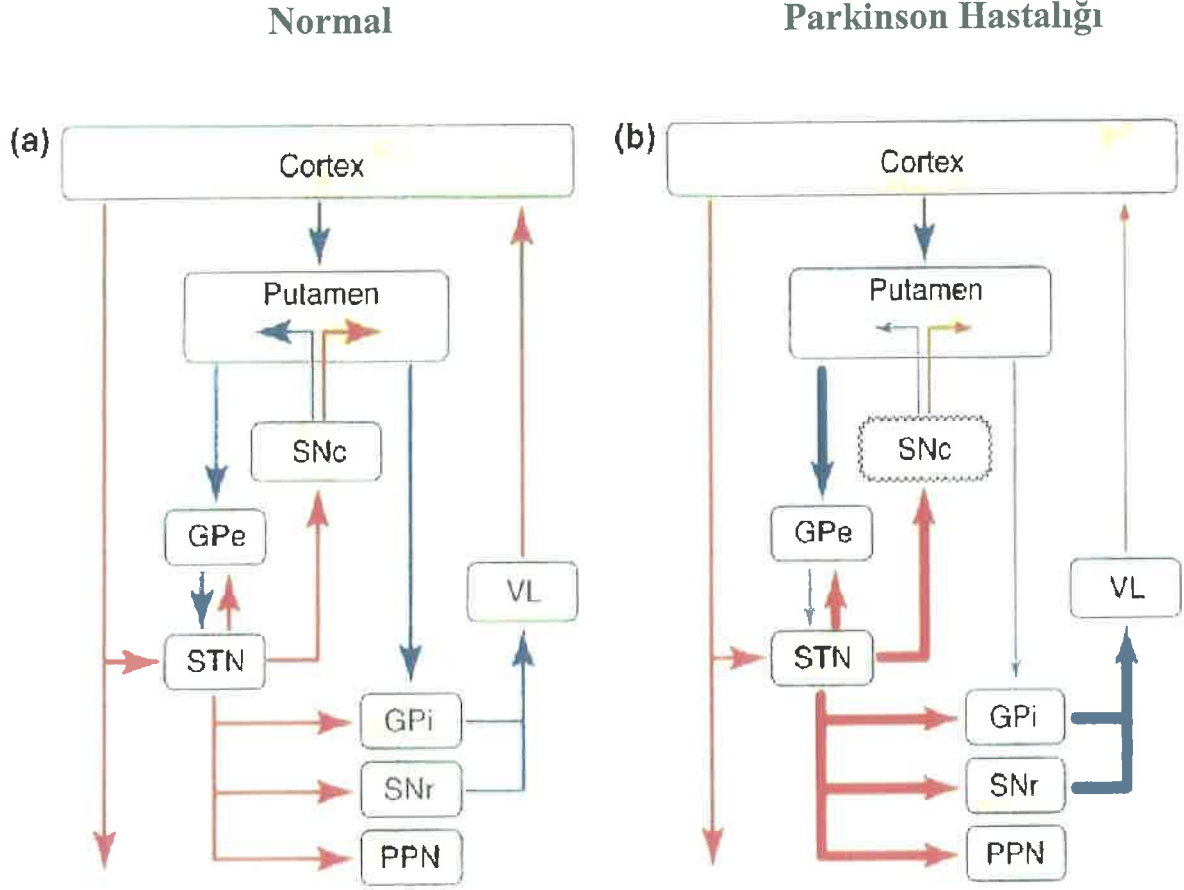
Konstipasyon
Ortostatik Hipotansiyon
Artmış terleme
Seksüel disfonksiyon
Üriner disfonksiyon

Tablo 2 : Parkinson hastalığının klinik belirti ve bulguları

MOTOR BULGULARIN PATOFİZYOLOJİSİ

Duysal-motor, motor ve premotor korteksden gelen motor işlev ile ilgili aksonlar ile talamusdan kaynaklanan aksonlar putamenin arka kısmında, prefrontal korteks alanlarından gelenler kaudat çekirdek, putamenin ön kısmı ve subtalamik nukleuslarda sonlanır. Talamusdan kaynaklanıp subtalamik çekirdeklerde sonlanan aksonlar da vardır. Bazal ganglionların ana giriş kapısını oluşturan striatum ile çıkış kapısını oluşturan GPi ve SNr arasında direkt ve indirekt olarak isimlendirilen iki paralel bağlantı olduğu varsayılmaktadır. Bu modele göre GPi/SNr çıktı nöronlarının aktivitelerini zıt yönde kontrol eden direkt ve indirekt yollar arasındaki denge indirekt yol lehine bozulursa hipokinetik; direkt yol lehine bozulursa hiperkinetik hareket bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

Nigrostriatal dopaminerjik afferentlerin D1 reseptörleri aracılığı ile direkt yol üzerinde kolaylaştırıcı, D2 reseptörleri aracılığı ile de indirekt yol üzerinde inhibe edici modülasyon yaptıkları düşünüldüğünde dopaminerjik denervasyonun yol açtığı Parkinson hastalığında dengenin indirekt yol lehine bozulduğu anlaşılır. Böylece, GPe'dan gelen inhibitör girdiden kurtulan STN'nin aktivitesi artar, dolayısı ile STN'ce aktive edilen GPi/SNr çıktı nöronlarının talamus üzerindeki inhibitör tonusu artar; bu şekilde kortikal motor alanların talamokortikal projeksiyonla yeterince aktive edilmemesi hipokineziye neden olur. Modelin en kritik noktası, STN'daki patolojik artmış aktivite olmasına rağmen, son deneysel bulgular bunun modelde ileri sürüldüğü gibi sadece GPe'den gelen inhibitör uyarıların azalması sonucu gelişmediğini, korteks ve talamusdan STN'e gelen eksitatör uyarılardaki patolojik artışın da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan parkinsonizmin diğer önemli bileşenlerinin (tremor ve motor donmalar gibi) bu modelde tam olarak yerini bulmadığı bilinmektedir.⁽⁵⁴⁾ Normal motor devre ve Parkinson hastalığındaki motor devre şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Normal bireylerde ve Parkinson hastalığında varsayılan kortiko-striyato-pallido-kortikal döngünün bileşenleri ve aralarındaki ilişkilerin şematik görünümü. Okların kalınlığı ait oldukları yolun aktivitesinin patolojik durumdaki artışına göre kalın, azalmasına göre ince çizilmiştir.

TANI

Parkinson hastalığının tanısında altın standart halen nörolojik muayenedir. Parkinson hastalığı, prototip hastalık olup, izole parkinsonien bulguların varlığı ile karakterizedir. Parkinson hastalığının başka parkinsonizm tablolarından klinik olarak ayırt edilmesine yardımcı olan diğer özellikler ise parkinsonien bulguların asimetrisi, belirgin istirahat tremoru, levodopa ile klinik olarak anlamlı yanıtın varlığıdır. Parkinson hastalığının tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde en sık kullanılanı Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı üç basamaktan oluşmaktadır. ^(55,56)

Birinci Basamak

- 1- Bradikinezi
- 2- Aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması
 - a- Rijidite
 - b- 4-6 Hz'lik istirahat tremoru
 - c- Vizüel, vestibüler, serebellar ve derin duyu disfonksiyonuna bağlı olmayan dengesizlik.

İkinci Basamak

Diğer parkinsonizm nedenlerinin dışlanması

Üçüncü Basamak

Aşağıdaki kriterlerden en az üçünün desteklemesi

- 1- Unilateral başlangıç
- 2- Progresif seyirli olması
- 3- Başlangıç tarafta bulguların daha belirgin devam etmesi
- 4- Levodopaya çok iyi (%75-100) yanıt olması
- 5- Levodopaya bağlı diskinezilerin ağır olması
- 6- En az 5 sene ya da daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi
- 7- Klinik seyirin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi.

TEDAVİ

Parkinson hastalığında dopamin salgılayan substansiya nigra nöronlarının dejenerasyonunun patofizyolojisi kesin olarak bilinmediği için bu süreci tamamen önleyici veya yavaşlatıcı bir tedavi henüz bulunamamıştır. Bununla birlikte hastalığın semptomları, tedavide kullanılan ilaçlarla oldukça etkin biçimde baskılanabilmektedir. Günümüzde Parkinson hastalığında tedavinin esas hedefi, hastalarda en iyi fonksiyonel düzelmeyi sağlamaktır. Hastalığın erken evrelerinde, dopamin eksikliğini düzeltme amacıyla uygulanan semptomatik tedaviden hemen her hasta fayda görür. Ancak hastalık ilerledikçe semptomların ağırlaşmasının yanı sıra, özellikle levodopanın uzun süre kullanımına bağlı gelişen motor komplikasyonlar ve hastalığa bağlı olarak gelişen nonmotor semptomlar, tedavileri güç ciddi sorunlar olarak karşımıza çıkar.^(57,58)

Hastaların büyük bir bölümünde semptomatik tedavi ilaçlarla sağlanır. İlaçların yarar sağlamadığı seçilmiş hastalarda, belli kriterler çerçevesinde cerrahi tedavilere başvurulur. İlaçlar, klinik tabloları benzer dahi olsa her hastada farklı etki gösterdiği için tedavi protokolü hastaya özeldir. Bu nedenle istenilen sonuç alınana kadar aynı hastada bazen birkaç tedavi değişikliği yapılabilmektedir. Parkinson hastalığında ilaçlar ömür boyu kullanılır.

Parkinson hastalığının progresyonunu yansıtan evreler Hoehn-Yahr ölçeğine göre belirlenmektedir.⁽⁵⁹⁾

Hoehn- Yahr ölçeğine göre Parkinson hastalığı evreleri

- 0- Klinik belirti olmaması
- 1- Yalnız tek taraflı tutulma
- 2- Yalnız iki taraflı tutulma

- 3- Postural reflekslerin bozulması, dengesizlik ve düşme anamnezi. Hafif orta derecede özürülük hali
- 4- Tamamen ilerlemiş klinik tablo
- 5- Yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı olma.

Hoehn-Yahr ölçeğine göre 1. ve 2. evrede bulunan hastalar erken evrede kabul edilir.

Parkinson hastalığında kullanılan ilaçların hepsi semptomatik etkileriyle nigrostriyatal sistemdeki dopamin yetmezliğini düzeltmeyi hedefler. Kullanılan ilaçlar ana gruplarıyla şöyledir.

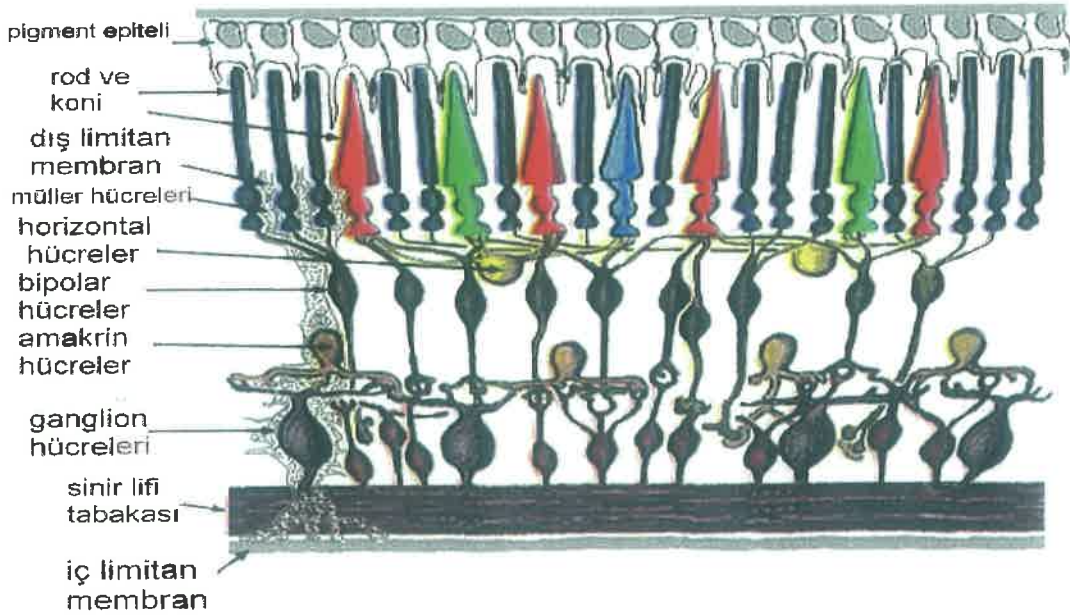
- 1- Levodopa
- 2- Dopamin reseptör agonistleri
- 3- Antikolinergik ilaçlar
- 4- Amantadin
- 5- KOMT inhibitörleri
- 6- MAO-B inhibitörleri

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, hastalık evresi, önde gelen semptom, hastayı en fazla rahatsız eden semptom, demans varlığı, Parkinson hastalığı dışında başka hastalıkların bulunması ve kullanılan ilaçların potansiyel yan etkileri temel belirleyici faktörlerdir. Genç yaş hastalarda levodopanin uzun dönemdeki motor komplikasyon geliştirme riski yüksek olduğundan tedaviye levodopa dışındaki ilaçlarla başlanması görüşü paylaşılmaktadır.^(59,60,61)

RETİNA ve DOPAMİN

Retina, nöral ektodermden gelişmiş olmasıyla santral sinir sisteminin periferik bir uzantısıdır. İşlevsel olarak nöral tabakalanma göstermesi ve zengin kimyasal iletili içeriği ile küçük bir beyin modeli gibi düşünülebilir.

Görme işlevi, görme alanındaki objeden yayılan ışık ışınlarının gözün saydam kırıcı yapılarını geçerek, çok katmanlı nöronal bir ağ tabakası halindeki retina ulaşması ile başlar.(Şekil 2)



Şekil 2: Retina katmanları.

Retina görsel bilginin kortekse ulaşmadan önce bazı düzenlemelere tabi tutulduğu ara istasyon gibidir. Görme korteksi objenin renk ve kontrastını belirleyen mutlak ışık miktarından çok, objeyle çevresi arasındaki kontrasta, görüntü yüzeyindeki iki nokta farkına cevap verir.

Görsel bilgi ışık ışınları şeklinde retinaya girdiğinde nöral tabakalarda pek çok basamaktan geçerek korteksin en iyi şekilde algılayabileceği hale gelir.

Işığın retinaya giriş kapısı fotoreseptör hücreler olup çubuk (rod) ve koni olarak iki çeşittir. Koniler başlıca makulada yerleşmiş olup renkli ve santral görmeden sorumludur. Çubuk hücreler ise çoğunlukla makula dışında bulunup karanlık şartlarda ve çevresel görmede rol alır. Bu hücreler ışık uyarısını absorbe ederek elektrokimyasal uyarıya çevirme özelliğine sahiptir. Işık ışınları fotoreseptör hücrelerin dış segmentinde bulunan ışığa hassas rodopsin pigmentine ulaştığında, pigmentte parçalanma başlar ve istirahat halinde depolarize olan fotoreseptörler hiperpolarize hale gelir. ^(62,63)

Işık şiddeti ile doğru orantılı dereceli yanıtı sağlayan elektriksel ileti; fotoreseptörlerden itibaren gangliyon hücrelerine kadar ara nöronlarda da (bipolar, horizontal, amakrin hücreler) geçerli olan ileti tipidir. ⁽⁶³⁾

Gangliyon hücreleri retinanın çıkış kapısı olup aksonları optik siniri oluşturur. Optik sinir kiazmada bilinen çaprazını yaparak traktus opticum, korpus genikulatum laterale, radyasyo optikum yoluyla kortekse ulaşır. Görsel bilginin retinada ayırt edici ve düzenleyici işlemleri yapılarak gangliyon hücrelerinden itibaren kortekse kadar olan bu uzun mesafede iletilmesi aksiyon potansiyeli ile gerçekleşir.

Gangliyon hücreleri ışık ışınları şeklinde retinaya ulaşan görsel bilgiyi, 'on' merkez ve 'off' merkez gangliyon hücreleriyle iki paralel yoldan işleyerek iletir. 'On' merkez gangliyon hücreleri merkezi algılama alanından selektif aydınlatıldığında uyarılır ve kortekse gönderdiği aksiyon potansiyeli oluşma frekansı artar. Eğer çevresel algılama alanından aydınlatılırsa inhibe olur.

'Off' merkez gangliyon hücreleri ise çevresel algılama alanından aydınlatıldığında uyarılırlar. Bu hücrelerin merkezi algılama alanından aydınlatılmaları hücre aktivitesinde inhibisyon yapar. Eğer ışık kısa bir süre uygulanıp kapatılırsa aktivitelerinde hızlı bir artış olur.

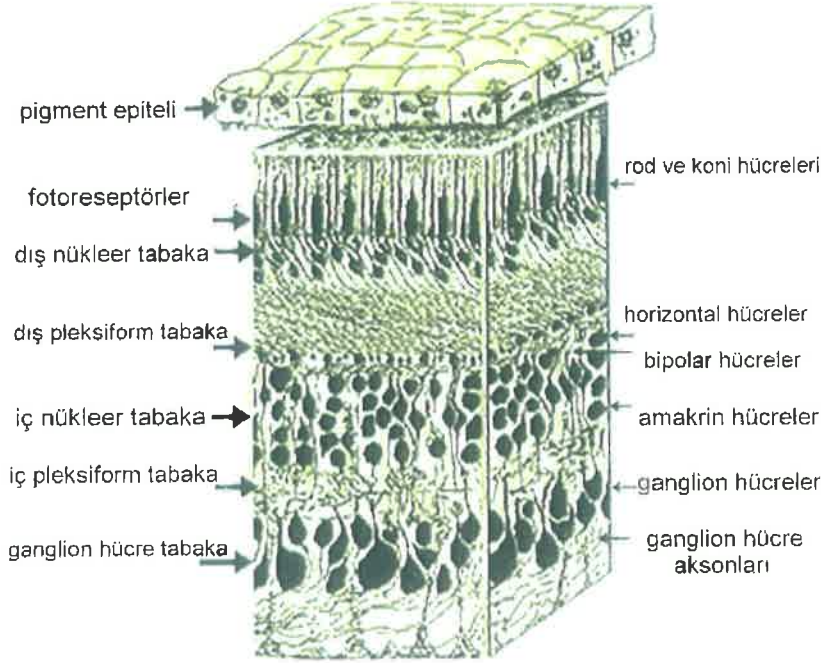
Gangliyon hücrelerinin algılama alanlarının merkez-çevre organizasyonu göstermesi ve görsel bilgiyi iki paralel yoldan işlemesi sayesinde; retina üzerine düşen ışık ışınlarının komşu iki nokta arasındaki en zayıf kontrastı dahi algılayabilir, görsel modeldeki hızlı değişiklikler kaydedilebilir. Özetle bu işleyiş görme keskinliğini, dolayısıyla görme sisteminin performansını artırır.

Gangliyon hücreleri aydınlanmadaki kontrast veya ışık şiddetindeki ani değişikliklere ek olarak görsel modelin renk, hareket, yön, şekil gibi pek çok özelliklerini de değerlendirme yeteneğine sahiptir. Fonksiyonel olarak farklı pek çok gangliyon hücresi alt tipi olduğu düşünülse de M ve P tipi daha iyi tanımlanmıştır. M gangliyon hücreleri (Magno) geniş hücre gövdelerine ve geniş algılama alanına sahiptir. Bir uyarı ya da hareketin kaba özelliklerini analiz eder. P gangliyon hücreleri (Parvo) daha küçük hücre gövdelerine ve daha küçük algılama alanına sahiptir. Renkli görmeye ve görsel bilginin ayrıntılarını değerlendirmede rol alır. ⁽⁶⁴⁾

Gangliyon hücrelerinin tüm bu cevapları oluşturabilmesinde, fotoreseptörlerden itibaren farklı dizilim gösteren ara hücreler önemli role sahiptir. Ara hücreler, bipolar, horizontal ve amakrin hücreler olup her biri fotoreseptörlerin ışıkla uyarılmasıyla oluşan sinyalin gangliyon hücrelerine iletilmesinde ve şekillenmesinde özel görevler üstlenir.

Tüm bu hücreler retinada hücre gövdeleri ve sinaptik bağlantıları açısından düzenli bir tabakalanma gösterir. Hücre gövdeleri üç tabakada dizilim gösterirken, sinaptik bağlantıların yoğunluk kazandığı iki ağsı tabaka vardır. (dış

ve iç pleksiform) Dış pleksiform tabakada fotoreseptör, bipolar ve horizontal hücreler sinaps yaparken, iç pleksiform tabakada bipolar, gangliyon ve amakrin hücreler sinaps yaparlar (Şekil 3).



Şekil 3: Retinal hücreler ve sinaps tabakaları

Fotoreseptör hücre karanlıkta depolarize durumdadır. Depolarize durumdayken glutamat olduğu düşünülen bir kimyasal iletilici salgılanır. Glutamat 'on' merkez bipolar hücreyi inhibe ederken, off' merkez hücreyi uyarır. Koni ışıkla uyarıldığında hiperpolarize reseptör potansiyeli gelişir ve glutamat serbestlenmesi en alt düzeye iner. Dolayısıyla karanlıkta oluşan etkiler tersine döner. Işık etkisi ile glutamat azaldığı için 'on' merkez bipolar hücre tonik inhibisyondan kurtulur ve depolarize olur. 'Off' merkez bipolar hücresi ise hiperpolarize olur. Bipolar hücreler dış pleksiform tabakada bu işlemleri geçtikten sonra, merkezi algılama alanına ışık düştüğünde kendileri gibi cevap veren gangliyon hücreleri ile iç pleksiform tabakada sinaps yaparlar.

Karanlık şartlarda devreye giren çubuk (rod) hücreleri ise iç pleksiform tabakada önce amakrin hücrelere sonra gangliyon hücrelerine bağlanır. Bipolar hücreden gelen uyarıya gangliyon hücrelerinin cevabı amakrin hücreler tarafından şekillendirilir. Amakrin hücreler iç pleksiform tabakanın en önemli ara nöronlarıdır. Bazı amakrinler merkez-çevre alanı yapılanmasında rol alır. Bazı amakrinler ise yöne ve harekete özgü cevabın oluşturulabilmesinde düzenleyicidir. En az yirmi çeşit amakrin hücre olduğu bilinse de bunların işlevsel rolü ve mekanizması net bilinmemektedir. Genel anlamda kabul edilen görüş amakrin hücrelerin gangliyon hücre cevabının düzenlenmesinde yardımcı olduğudur. Amakrin hücrelerin esas dikkat çekici yönü zengin kimyasal iletili içeriğine sahip olmalarıdır.⁽⁶³⁻⁶⁸⁾

İnsan retinasına en fazla benzerlik gösteren memeli retinalarında yapılan çalışmalarda, çoğu amakrin hücrelerinden serbestlenen peptidler (vazoaktif intestinal peptid, histidin, izolosin, kolesistokinin, insülin, nörotensin...), eksitator ve inhibitör aminoasitler, asetil kolin, serotonin ve dopamin gibi kimyasal iletiler gösterilmiştir.^(66,67)

Retinadaki kimyasal iletilerden fizyolojik rolü diğerlerine göre daha belirgin olanı dopamindir. İlk olarak 1963'de fare retinası amakrin hücrelerinde, katekolamin histofloresans yöntemiyle tanımlanmıştır. Başlangıçta insan retinasında direkt çalışılmadığı için verilerin çoğu insan retinasına en fazla benzerlik gösteren memeli retinalarının çalışmalarına dayandırılmıştır. 1984'de dopamin biyosentetik enzimi olan tirozin hidroksilaza karşı antikor kullanılarak insan retinasında da gösterilmiştir.^(7,64,66,67,69) Dopaminin insan retinasında kesin olarak gösterildiği lokalizasyon pleksiform tabakalardır.

İç pleksiform tabakada amakrin hücrelerden serbestlenen dopamin interpleksiform hücreler aracılığıyla dış pleksiform tabakaya ulaşır. Burada

horizontal hücrelerin birbirleriyle yaptıkları elektriksel geçiş köprülerine bağlanarak bu köprülerin geçirgenliğini azaltır. Horizontal hücreler görsel bilginin lateral iletilmesini, dolayısıyla çevresel görme alanını yapılandıran hücrelerdir. Elektriksel geçiş köprüleri sayesinde bu alanın çapını değiştirebilme yeteneğine sahiptirler. Dopamin elektriksel geçiş köprülerine bağlanarak bu geçirgenliği azaltması çevresel algılama alanının çapını küçültür. Böylece iki nokta arasındaki kontrast belirgin hale gelir ve görme keskinliği ve kontrastı artar.

Dopamin retinanın çıkış kapısı olan gangliyon hücrelerinin ışık uyarısına karşılık merkez-çevre algılama alanlarının düzenlenmesini ve bu düzeyden optik sinir yoluyla kortekse kadar iletilmesini sağlar.^(66,67,69,70,71)

İnsan retinasında D_1 ve D_2 dopamin reseptörleri gösterilmekle birlikte bunların ayrı ayrı rolleri açıklanamamıştır. Memeli retinalarında ise D_1 ve D_2 den başka D_4 reseptörleri de tanımlanmıştır.⁽⁷²⁻⁷⁵⁾

Retinada dopamin sentezi ışık uyarısıyla başlar. Aydınlik şartlarda retina dopamin düzeyi, karanlıktakinden 4-5 kat daha yüksektir. Normal sirkadiyen ritimde gündüz yüksek düzeyde seyreden dopamin sentezi, gece ışık yoğunluğunun azalması ile düşer. Bu tablo melatonin ritmiyle tam terstir. Retina dopamin düzeyinin aydınlık ve karanlıkta farklı olması aydınlık ve karanlığa uyumda rolü olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada karanlığa uyum sağlayan bireylere, karanlık uyum eşiği ölçülüp; daha sonra bu bireylere dopamin agonistleri ve/veya L-Dopa +benserazid vererek tekrar aynı bireylerde karanlık uyum eşiği ölçülmüş sonuçta dopaminin karanlığa uyum eşiğini arttırdığı gösterilmiştir.⁽⁷⁶⁾

Dopaminin görsel bilgiyi işleminin ötesinde hücre morfolojisini de etkilediği gösterilmiştir. MPTP uygulanan tavşanlarda retinal hücrelerde hızlı yaşlanmayı gösteren bulgular saptanmıştır. Farelerde ise MPTP sonrası retinal hücrelerde lipofuksin artışı görülerek dopamin azalmasının hücre yaşlanmasını arttırdığı tartışılmıştır.

İnsanlarda retinayı direkt olarak incelemek halen zordur. Araştırmalar çoğunlukla tedavi denemeleri ve elektrofizyolojik çalışmalarla yürütülebilmektedir. Dopaminin görme işlevindeki rolünün belirlenmesinde Parkinson hastalığı ise mükemmel model oluşturmaktadır.

GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (VEP)

Retina üzerine düşen ışık uyarısının oksipital loblarda fark edilebilir bir dalga formu oluşturduğu bilinmektedir. Regan ve Heron 1960 yılında dama tahtası şeklindeki bir paternin hızlı değişimleri ile görsel uyarılmış yanıt ortaya çıkabildiğini gözlemlemişlerdir. Görme yollarının ışık uyarısı ile uyarılması sırasında oksipital bölgede skalp üzerinden kaydedilen yanıtlar görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) olarak adlandırılır. Klinik anlamda oksipital korteksin görmeyi sağlayan uyarana verdiği özel bir cevaptır. Uyarı patern veya flaş uyarı şeklinde olabilir. Flaş uyarımı tekniği güçlü bir ışık çakması oluşturduğundan diğer göz ne kadar kapatılırsa kapatılsın iki gözün uyarımları birbirine karışmakta ve yanıltıcı cevaplara neden olabilmektedir. Ayrıca ekrandaki total ışık yoğunluğu sürekli değişmekte ve bu fark cevabı olumsuz etkilemektedir.

Görme korteksi görüntü yüzeyinde yer alan iki noktanın arasındaki kontrast ile kenar ve çizgilerin algılanmasına daha hassas olduğundan patern uyarı kullanmak homojen aydınlanmaya oranla çok daha duyarlı sonuçlar vermektedir. Patern değişik boyutlarda keskin kenarlı siyah-beyaz karelerden

oluşabildiği gibi (dama tahtası modeli) dikey veya yatay durumda keskin kenarlı bantlar şeklinde de (ızgara modeli) olabilir. Uyarın modelinden başka, uyarın elemanlarının boyutu, uyarının hızı, çevrenin aydınlanma derecesi, görsel uyarılmış potansiyel cevabını etkileyen önemli parametrelerdir.^(77,78,79,80)

Görsel uyarılmış potansiyeller, multipl skleroz ve optik nörit, tümörler, iskemik optik nöropati, herediter spinoserebellar dejenerasyon ve ambliopi ve glokom gibi göz hastalıklarında bozulabilir. Parkinson hastalığında ise 1978 yılında yapılan bir çalışmada hastaların %50'sinden fazlasında patolojik VEP sonuçları elde edilmiştir.⁽⁹⁾ Sonraki çalışmaların çoğunda da bu görüş desteklenmiş, ancak kullanılan teknik farklılıkları nedeniyle değişik sonuçlar bildirilmiştir.⁽⁹³⁻⁹⁹⁾

GÖRME ALANI

Hem oftalmolojik hem de nörolojik görüntülemeye önemli gelişmeler olmasına rağmen, gözün fonksiyonel olarak test edilmesi açısından halen çok önemli bir parçayı oluşturmaktadır. Görme alanı ölçümünün amacı görme alanı topografisini çıkararak normalden sapmayı tespit etmektir. Gözü zemin aydınlatmaya adapte ettikten sonra zemin aydınlatmasından daha parlak uyarın verilerek test edilir. Görme alanı muayenesi kinetik, statik veya her iki tekniğin kombinasyonu şeklinde yapılabilir.⁽⁸¹⁾ Günümüzde otomatik perimetreler kullanılmaktadır. Otomatik eşik perimetrisi (Standart akromatik perimetri- SAP-) özellikle glokomatöz ve nörolojik hastalıkların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve 1980'lerden bu yana altın standart olarak kabul görmektedir. Ancak test süresinin uzun olması (bir göz ortalama 20 dakika) hastanın sıkılmasına ve testin güvenlik kriterlerinin düşmesine neden olur. SAP kadar güvenli, istatistiki analiz yöntemleri ile korele olabilen ve daha kısa süreli bir teste ihtiyaç duyulmuştur. 1995 yılında Olsson ve arkadaşlarının yayınladıkları

makaleler ile tanıttıkları Swedish Interactive Thresholding Algorythm (SITA) görme alanı test programı bu amaca hizmet etmektedir.⁽⁸²⁾ Görme alanı değerlendirilmesinde görme alan defektinin yorumlanmasının yanında global indeksler de kullanılır. Bunlardan Mean Deviasyon (MD) değeri, hasta cevabı ve o yaş grubundaki ortalama normal değer arasındaki farkın ortalamasıdır. Görme alanının jeneralize depresyonunu gösterir.

Görme alanının periferik sınırları üstte 60, temporalde 109, altta 75, nazalde 65 derece olmak üzere eliptik yapıdadır. Görme alanı uyarını retinaya ulaştığında gangliyon hücreleri, bipolar, horizontal ve amakrin hücreleri geçerek fotoreseptörlere ulaşır. Fotoreseptörlerin dış segment membranlarında çok katlı fosfolipid ve proteinlerle birlikte görme pigmenti bulunmaktadır. Fotonlar tarafından uyarılan bu pigmentler aktive olur ve bu dış segmentlerde siklik guanizin fosfat azalmasına yol açar. Kalsiyum kanalları kapanır ve hücre hiperpolarize olur. Bu da sinaptik aralığa nörotransmitter salınımını azaltır. Fotoreseptörlerin gangliyon hücreleri ile bağlantılarının da topografik farklılığı olduğu bilinmektedir. Merkezi retinada fotoreseptör, gangliyon hücresi oranı 1 iken; bu oran perifer retinada 300/ 1'e kadar düşmektedir.⁽⁸³⁾

KONTRAST DUYARLILIK (SENSİTİVİTE)

Kontrast duyarlılık testleri ilk olarak 1956'da Schade tarafından vizüel sistemin fizyolojisini incelemek amacıyla kullanılmıştır. 1965 yılında Campbell ve Green aynı amaçla sinuzoidal pattern kullanarak kontrast duyarlılık ölçümleri yapmışlardır. Daha sonraları Bodis Wolner ve Diamond 1976'da, Hess ve Garner 1977'de kontrast duyarlılık ölçümlerini oftalmolojik ve nörolojik hastalıkları incelemek amacıyla kullanmışlardır. Bu konuda en kapsamlı çalışma 1978 yılında Arden tarafından yapılmıştır. Arden, görme sistemi için saf uyarın

kabul edilen sinuzoidal örnekleri özel baskı yöntemiyle kağıt levhalar üzerine geçirerek pratik kullanım değeri büyük olan bir kitapçık oluşturmuştur. ⁽⁸⁴⁾

Kontrast sensitivite görme sisteminin değişik frekans ve kontrasttaki uyaranları ayırma yeteneğidir. Bu fonksiyonun yaşla ilgili olarak nasıl geliştiği birçok çalışmada araştırılmıştır. Veriler 2 aylık bebekte fotopik sensitivite fonksiyonunun çok düşük olduğunu göstermektedir. Daha sonraki aylarda görme keskinliğindeki artmayla birlikte kontrast sensitivite de progresif olarak artar ve 6 ay civarında erişkin düzeyine ulaşır. Elli yaş üzerinde ise tüm frekanslarda kontrast duyarlılık azalması görülür. Bu özellikle orta ve yüksek uzaysal frekanslarda belirgindir. Kontrast sensitivite yönünden erkek ve kadın arasında fark yoktur. ^(85,86)

Snellen eşeli standart bir ölçümdür ve bu ölçüm görsel sistem hakkında sınırlı bilgiler edinilmesini sağlar. Çünkü bu testteki objelerin hepsi yüksek kontrasta sahiptir. Fonksiyonel görme dünyası çeşitli büyüklükte ve farklı kontrastlardan oluşmuş objelerden meydana gelmiştir. Bunun sonucu olarak birçok alternatif test geliştirilmiştir. Bunlar arasında kontrast sensitivite testlerinin önemli bir yeri vardır.

Kontrast sensitivite testi yapılırken ortam aydınlatması sabit yapılmalıdır. Aydınlanmanın kontrast duyarlılık fonksiyonu eşik değerleri üzerine etkisi vardır. Kontrast duyarlılık fonksiyonu ortalama 100 cd/m² oda aydınlatmasında ölçülmelidir. ⁽⁸⁷⁾ Kontrast sensitivite ölçümü değişik uzaysal frekanslarda ve kontrast değerlerinde kendini gösteren, ardışık dalga paterninde ışığı yansıtan aydınlık ve karanlık şeritlerin veya kartların tanınması esasına dayanır. Bu paternler bir TV ekranında elektronik olarak oluşturularak gösterilebilir veya grafiksel yöntemle kliniksel test kartları şeklinde sunulabilir. Kontrast sensitivite ölçümü için en çok “Cambridge Low Contrast Gratings”(Clement Clarke

International Ltd) testi A.J. Wilkins ve J.G. Robson'un açıkladığı şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bazı hastalıklarda görme keskinliği tam olmasına rağmen sensitivite eşiği belirgin olarak yükselmekte ve bunun belirlenmesi hastalığın erken tanısında ve takibinde yardımcı olmaktadır. Sensitivite eşiğinde yükselme özellikle optik sinir hastalıkları, multipl skleroza bağlı retrobulber nevrit, suprageniküler bölge lezyonlarını tanımada yararlıdır.⁽⁸⁸⁾ Yapılan pek çok çalışmada, Parkinson hastalığında da kontrast sensitivitenin belirgin olarak etkilendiği gösterilmiştir.^(2,7,14,15,17,88,89)

III- MATERYAL–METOD

Bu çalışma, 2003-2006 yılları arasında Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yapıldı. Parkinson polikliniğinde yeni tanı almış, parkinsonien bulgular dışında başka nörolojik bulguları olmayan ve refraksiyon kusuru dışında oftalmolojik patolojisi bulunmayan 25 hasta çalışma kapsamına alındı. 5 hasta değişik nedenlerle çalışma dışı kaldı (1 hasta L-Dopa tedavisini tolere edemedi, 1 hasta psikotik bozukluk tanısı aldı, 1 hastanın takiplerde tanısı esansiyel tremor olarak değiştirildi, 2 hastaya ise ise takiplerde ulaşılamadı) ve çalışma 20 hasta ile tamamlandı. Benzer yaş grubundan nörolojik ve oftalmolojik açıdan sağlıklı 20 birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Ayrıca hastalığın süresi ile ilişki araştırılması açısından en az 5 yıldır antiparkinson tedavi alan, oftalmolojik patolojisi olmayan 20 Parkinson hastası da çalışma kapsamına alındı. Parkinson hastalığının sık görüldüğü yaş grubunda katarakt gibi oftalmolojik sorunların sık saptanması nedeni ile gruplar oluşturulurken 150'den fazla olguya göz bakışı yapıldı ve uygun olmayan olgular çalışmaya alınmadı.

Yeni tanı Parkinson hastalarında L-dopa tedavi (250 mg/gün) öncesi ve ortalama 6 ay sonrası kontrollerinde incelemeler yapıldı ve tedavinin etkisi incelendi.

Yeni tanı hasta grubunda, daha önce herhangi bir antiparkinson tedavi almış olması, Parkinson hastalığı dışında herhangi bir nörolojik hastalığın olması (iskemik, demyelizan, dejeneratif, sistemik-DM-), mental yıkım olması, kırma kusuru dışında herhangi bir oftalmolojik patoloji (geçirilmiş göz cerrahisi, katarakt, glokom, makula dejenerasyonu, optik nöropati...) varlığı dışlama kriterleri olarak belirlendi. Geç dönem Parkinson hasta grubunda ise, görme

alanı testini yapabilecek motor yeterlilikte hastalar çalışmaya alındı; antiparkinson tedavi alması dışında diğer tüm kriterler geçerli idi.

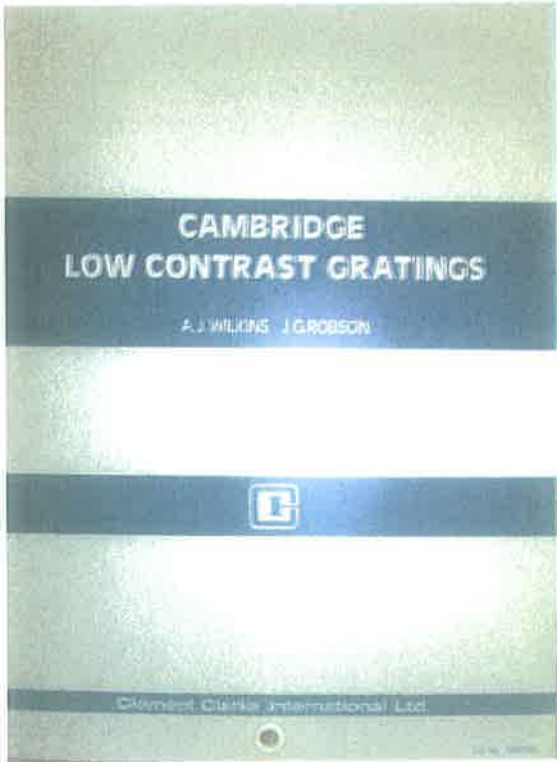
Çalışmaya alınan tüm hastalara ayrıntılı oftalmolojik muayene (refraksiyon, biyomikroskopi, tonometri, gözdibi bakışı), patern VEP, görme alanı, kontrast sensitivite ölçümleri yapıldı.

Görsel uyarılmış potansiyeller Medelec Neuropto OS5 sistemi ile kaydedildi. Hasta ve kontrol grubu içindeki bireyler karanlık ortamda uyarın modelin 1 metre karşısına oturtuldu. Kayıtlar orta hatta iniona yerleştirilen aktif gümüş klorür elektrodu ile yapıldı. Referans elektrot ise uluslararası 10/20 sistemine göre Cz noktasına yerleştirildi. Televizyon ekranı aracılığı ile 2 Hz'lik frekansda %100'lük kontrastta, değişik büyüklüklerde, büyükten küçüğe siyah-beyaz karelerden oluşan 32 ve 64 karelik dama tahtası modeli kullanıldı ve göz uyarın modelinin ortasındaki beyaz noktaya fiske edildi. Sağ ve sol göz ayrı ayrı uyarın verilerek uygulandı. Görme korteksinin ışık uyarısıyla, saçlı deriden kaydedilen cevabı P100 latans değerleri çalışma kapsamına alındı. Tedavi öncesi ve sonrası, eski tanılı Parkinson hastaları ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı.

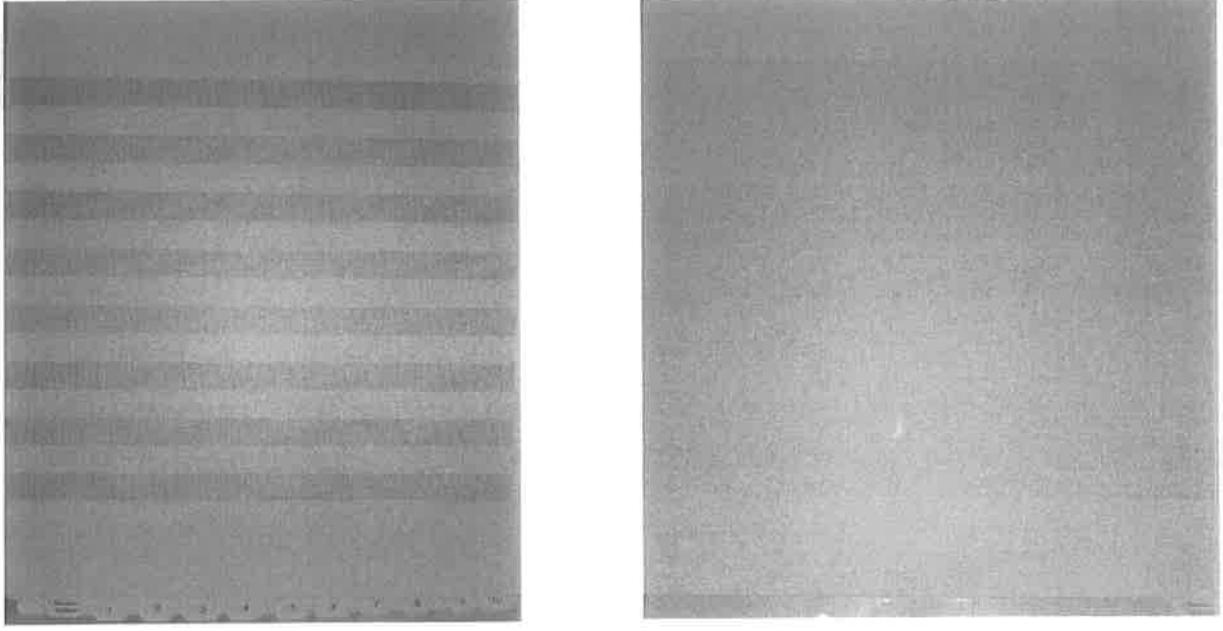
Hastalara görme alanı Humphrey Field Analyzer II-i series otomatize perimetri cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara test olarak SITA standart 24-2 white stimulus, stimulus size III olarak uygulandı. Tüm bireylerin uzak-yakın refraksiyon değerleri alınıp, yakın tashihle perimetri yapıldı. Fiksasyon kaybı 4/20 üzerinde olan görme alanları çalışmaya alınmadı. Görme alanındaki mean deviasyon (MD) değerleri istatistiksel incelemeye alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara kontrast duyarlılık testi olarak Cambridge Low Contrast Gratings eşeli kullanıldı. Bu test 6 metre mesafeden ve yeterli aydınlatması sağlanan muayene odasında yapıldı. Optimum illüminasyon

seviyesi 100 cd/m^2 'dir. Normalde gün ışığındaki bir oda içerisinde bu aydınlatma sağlanmış olur. Cambridge Low Contrast Gratings eşeli 12 çift tablodan oluşur. 1. tablo tektir ve hastaya testi anlatmak için kullanılan ve en yüksek kontrasta sahip gratingler (tekrarlanan ızgara biçiminde noktalardan oluşan bantlar) den oluşmuştur. 1. ve 10. arası tablolarda kontrast gittikçe azalır. 10'dan sonraki tablo ise numaralandırılmamıştır ve normalde kullanılmaz. Alt ve üstte yer alan her bir tabloda gratingler vardır ve bunlar siyah-beyaz bantlardan oluşmuş, yatay pozisyonda dizilmişlerdir (Şekil 4-5).



Şekil 4. Cambridge Low Contrast Gratings eşelinin kapak resmi



Şekil 5: Cambridge Low Contrast Gratings eşelinin demonstrasyon sayfaları

Hastaya demonstrasyon tablosunda gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra en iyi düzeltilmiş görmeyi sağlayan refraktif düzeltme altında hastanın sıra ile diğer gözü kapatılarak numaralı sayfalar çevrildi. Hastaya siyah ve beyaz bantların hangi sayfada olduğu soruldu (hangi sayfanın çizgili olduğu soruldu). Her doğru cevapta diğer sayfaya geçildi. Kontrast her sayfada gittikçe azaldığı için, hastanın ilk yanlış cevabı verdiği tablo sayfası kaydedildi. Test 4 kez tekrarlanarak 4 seri skor elde edildi ve bu skorlar toplanarak her bir göz için toplam skorlar elde edildi. Daha sonra Cambridge Low Contrast Gratings eşelinde hazırlanmış çeviri tablosundan toplam skora karşı gelen eşdeğer kontrast duyarlılık değerleri bulundu. Kontrast duyarlılık değerlerinin geometrik artışı nedeniyle her kontrast değerinin logaritmik karşılıkları tablodan bulundu. Örneğin toplam skor 10 ise kontrast duyarlılık karşılığı 33, logaritmik kontrast duyarlılık karşılığı 1.52 olarak hesaplanır (Tablo 3).

Yeni tanı Parkinson hastalarına tedavi başlamadan önce tüm bu testler yapılarak veriler kaydedildi. L- dopa tedavisi başlanarak ortalama 6 ay sonraki kontrollerinde testler tekrar uygulandı. Eski tanı Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarına aynı testler yapılarak Parkinson hastalığının VEP, Görme alanı ve kontrast sensitivite üzerindeki etkileri ve L-dopa tedavisinin görsel parametrelere etkileri araştırıldı. İstatistik çalışmada SPSS 13.0 version programı kullanıldı. İki parametre arasındaki ilişkinin incelemesinde t-testi, 3 veya daha fazla parametrenin karşılaştırılmasında varyans analizi ve saptanan farkın kaynağını saptamada Schafee testi kullanılmıştır.

Toplam skor	Kontrast duyarlılık	Log	Toplam skor	Kontrast duyarlılık	Log
4	10	1.00	23	140	2.15
5	13	1.11	24	150	2.18
6	16	1.20	25	170	2.23
7	20	1.30	26	180	2.26
8	24	1.38	27	190	2.28
9	28	1.45	28	210	2.32
10	33	1.52	29	230	2.36
11	37	1.57	30	250	2.40
12	43	1.63	31	270	2.43
13	49	1.69	32	290	2.46
14	55	1.74	33	310	2.49
15	62	1.79	34	340	2.53
16	70	1.85	35	370	2.57
17	78	1.89	36	400	2.60
18	88	1.94	37	440	2.64
19	99	2.00	38	480	2.68
20	110	2.04	39	520	2.72
21	120	2.08	40	560	2.75
22	130	2.11			

Tablo 3: Cambridge Low Contrast Gratings eşelinde hazırlanmış çeviri tablosu: toplam skora karşılık gelen kontrast duyarlılık ve logaritmik karşılıkları.

IV- BULGULAR

Çalışma her biri 20 bireyden oluşan üç grup ile yapıldı. Birinci grup yeni tanı konmuş Parkinson hastaları, ikinci grup en az beş yıldır antiparkinson tedavi alan Parkinson hastaları, üçüncü grup ise benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri tablo 4'de gösterilmiştir.

	Grup		
	Yeni Tanı	Eski Tanı	Kontrol
Cinsiyet			
Kadın	12	9	14
Erkek	8	11	6
Toplam	20	20	20
Yaş	61,15 (44-75)	64,55 (49-75)	57,3(44-75)

Tablo 4 : Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı

Yeni tanıli hastaların yakınmalarının başlangıç süresi 3-48 ay (ortalama 13.40 ± 9.7), eski tanıli hastaların 60-180 ay (ortalama $90.6 \pm 33,1$) idi. Hoehn-Yahr ölçeğine göre yeni tanıli hastaların 16'sı (%80) evre 1'de, 4'ü (%20) evre 2, eski tanıli hastaların 8'i (%40) evre 2, 11'i evre 3 (%55), 1'i (%5) evre 4 olarak değerlendirildi.

Yeni tanıli Parkinson hastalarının tedavi öncesi VEP incelemesinde elde edilen P100(32), P100(64) değerleri, sağlıklı kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. Sağ gözlerde, P100(32) değerinde anlamlı latans farkı bulundu ($p=0.038$), P100(64) değerinde latans farkı anlamlı değildi ($p=0.130$, $p<0.05$). Sol gözlerde P100(32) değerinde anlamlı latans farkı elde edilmez iken ($p=0.129$), P100(64) değerinde fark anlamlı idi ($p=0.011$, $p<0.05$).

Yeni tanılı Parkinson hastalarının tedavi öncesi ve sonrası P100(32) ve P100(64) değerleri aynı sıra ile karşılaştırıldığında her iki gözde de anlamlı latans farkı saptanmadı. (sırası ile $p=0.803$, $p=0.281$, $p=0.696$, $p=0.703$, $p<0.05$). Yeni tanılı Parkinson hastalarının tedavi sonrası P100(32) ve P100(64) değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine her iki gözde de anlamlı latans farkı saptanmadı (sırası ile $p=0.89$, $p=0.46$, $p=0.92$, $p=0.11$, $p<0.05$). Bu sonuçlar bize, tedavi öncesi saptanan bozukluğun tedavi sonrası düzeldiğini düşündürdü.

Eski tanılı hastaların sağ ve sol P100(32) ve P100(64) değerleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm değerlerde latans farkı anlamlı bulundu (sırası ile $p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.06$, $p=0.001$, $p<0.05$). Eski tanılı hastaların VEP verileri aynı sıra ile yeni tanılı hastaların tedavi öncesi verileri ile karşılaştırıldı. P100(32) değerinde her iki gözde de anlamlı latans farkı saptanmaz iken, P100(64) değerinde her iki gözde de fark anlamlı idi. (sırası ile $p=0.132$, $p=0.006$, $p=0.80$, $p=0.03$, $p<0.05$). Tüm grupların P100 değerlerinin ortalamaları tablo 5’de gösterilmiştir.

P100 Ortalamaları (msn)		Yeni Tanı		Eski Tanı	Sağlıklı Kontrol
		Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası		
Sağ	P100(32)	107.75± 6.23	107.4 ±7.64	112.55 ± 12.46	103.65 ± 1.30
	P100(64)	111.9 ± 7.05	113.55 ± 8.37	121.20 ± 12.31	108.20 ± 8.07
Sol	P100(32)	108.5 ± 7.49	113.55 ± 8.3	114.25 ± 12.24	104.95 ± 7.06
	P100(64)	113.7 ± 8.71	114.65 ± 10.61	121.55 ± 12.87	106.7 ± 7.91

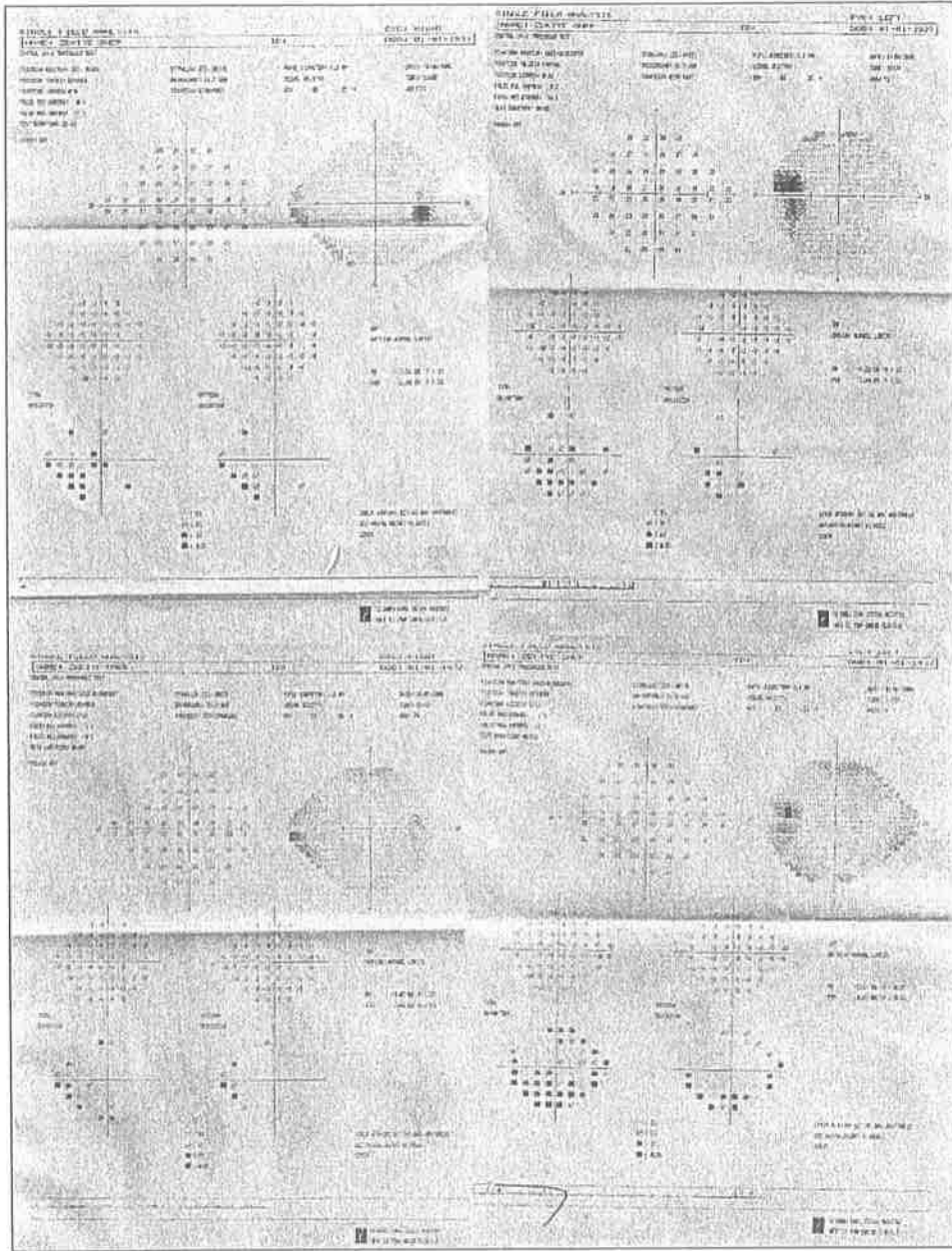
Tablo 5 : P100 değerlerinin grup ve gözlere göre ortalamaları

Yeni tanılı Parkinson hastalarının görme alanları MD değerleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, hasta grubunda her iki gözde anlamlı fark bulundu (sağ gözlerde $p=0.006$, $p<0.05$ -sol gözlerde $p=0.007$, $p<0.05$). Bu anlamlı farklılığın tedavi sonrası ortadan kalktığı; tedavi sonrası MD değerlerinde kontrol grubundan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sağ gözlerde $p=0.13$, $p>0.05$ -sol gözlerde $p=0.23$, $p>0.05$). Tedavi ile yeni hasta grubunda MD değerlerinde anlamlı azalma görüldü (Şekil 6).

Eski tanılı hasta grubunda ise hastaların teste motor ve visuel düşük uyumu nedeniyle fiksasyon kaybı yüksekti. Tablo 6'da görme alanlarının MD değerleri ortalamaları verilmiştir.

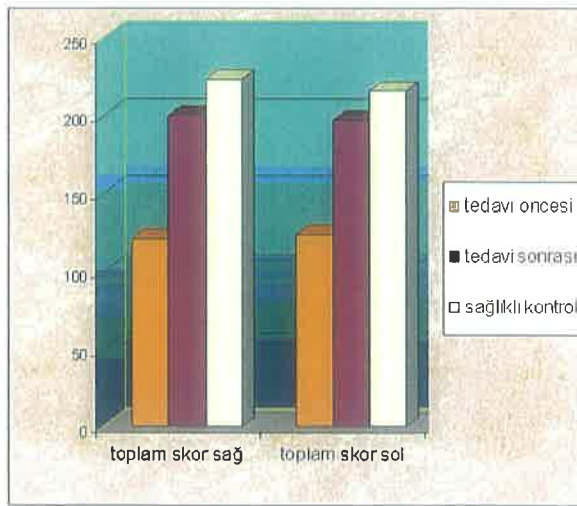
Görme Alanı MD ortalama	Yeni Tanı		Eski Tanı	Sağlıklı Kontrol
	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası		
MD Sağ	8.78 ± 7.90	5.72 ± 7.40	9.10 ± 8.20	3.84 ± 3.57
MD Sol	9.87 ± 7.82	6.15 ± 8.10	9.70 ± 8.70	3.61 ± 3.48

Tablo 6: Görme alanı MD değerinin gruplara ve gözlere göre ortalama dağılımı.



Şekil 6 : Yeni tanılı bir Parkinson hastasının görme alanları. Üstteki iki görme alanı tedavi öncesi yapılmış, 6 aylık L-dopa tedavisi sonrası yapılan alttaki resimlerdeki görme alanında defektlerin azaldığı ve MD değerlerinde düşme görülmektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastalara kontrast duyarlılık testi olarak Cambridge Low Contrast Gratings eşeli kullanıldı. Yeni tanı Parkinson hastalarının tedaviye başlamadan önce toplam kontrast sensitivite skala ortalaması sağ gözlerde 120.70, sol gözlerde 123.25 olarak bulundu. Bunların logaritmik karşılığı sağda 2.14, solda 2.10 olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise bu değerler sağda 223.0, solda 215.5 olarak bulundu. Logaritmik karşılıklarının ortalaması sağda 2.32 solda ise 2.31 olarak saptandı. Bu veriler arası farklılık anlamlı bulundu (Sağ ve sol gözlerde: $p=0.001$, $p<0.05$ - kontrast logaritmik değer farklılığı sağ gözlerde $p=0.0021$, $p<0.05$ -sol gözlerde $p=0.001$, $p<0.05$).



Grafik 1: Yeni tanı olgularda tedavi öncesi-sonrası ve sağlıklı kontrol grubunda kontrast değerleri

Yeni tanı Parkinson hastaları grubunda kontrast sensitivite toplam skala ortalaması tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında; L-dopa tedavisi öncesi, sağ gözlerde 120.70, sol gözlerde 123.25 olan değerler tedavi ile sağda 199.50 solda ise 196.50'ye yükseldiği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sağ gözlerde $p=0.001$, $p<0.05$ -sol gözlerde $p=0.026$, $p<0.05$). Logaritmik karşılıkları ise sağ gözlerde 2.14 iken tedavi sonrası 2.30'a, sol gözlerde 2.10'dan 2.29'a yükselmiştir ve bu artış anlamlı bulundu (sağ gözlerde $p=0.026$, $p<0.05$ -sol gözlerde $p=0.002$, $p<0.05$).

Yeni tanılu grupta tedavi sonrasındaki kontrast sensitivite değerleri ile sağlıklı kontrol grubu verileri arasında anlamlı bir fark görölmedi (kontrast toplam skor sağ gözlerde $p=0.163$, $p>0.05$; sol gözlerde $p=0.240$, $p>0.05$, logaritmik karşılık sağ gözlerde $p=0.47$, $p>0.05$; sol gözlerde $p=0.53$, $p>0.05$).

Eski tanılu Parkinson hasta grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem toplam skor hem de logaritmik karşılıkları anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.01$). Tablo 7’de kontrast sensitivite değerlerinin gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Kontrast Sensitivite		Yeni Tanı		Eski Tanı	Sağlıklı Kontrol
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		
Sağ	Toplam skor ortalama	120.70	199.50	92.50	223.0
	Logaritmik karşılık	2.14	2.30	1.93	2.32
Sol	Toplam skor ortalama	123.50	196.50	96.45	215.50
	Logaritmik karşılık	2.10	2.29	1.94	2.31

Tablo7: Kontrast sensitivite değerlerinin gruplara ve gözlere göre dağılımı.

V- TARTIŞMA

Parkinson hastalığının tanı kriterlerini oluşturan belirti ve bulgularının nigrostriyatal dopaminerjik yol dejenerasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastalığa motor bozukluklar dışında kognitif fonksiyon, otonom ve duyu bozukluklarının eşlik ettiği bilinmekle beraber bunların fizyopatolojisi net açıklanamamıştır.^(1-6,90)

İlk kez 1975'de Andre Barbeau Parkinson hastalarında trombosit fonksiyonlarını inceleyerek bazal ganglionlarda bilinen değişikliklerin ötesinde, sistemik bir dopaminerjik işlev bozukluğu olduğunu ileri sürmüştür.⁽⁹¹⁾

Retina, nöral ektodermden gelişmiş olmasıyla santral sinir sisteminin periferik bir uzantısıdır. İşlevsel olarak nöral tabakalanma göstermesi ve zengin kimyasal iletili içeriği ile küçük bir beyin modeli gibi düşünülebilir. Retinadaki kimyasal ileticilerden fizyolojik rolü en belirgin olanı dopamindir.^(3,7,67,69)

1978'de ise Bodis Wollner ilk olarak Parkinson hastalarının %60'nda elektrofizyolojik olarak görsel uyarılmış potansiyel P100 dalga latansında gecikme tesbit etmiş; böylelikle Parkinson hastalığında görme duyusu ile ilgili sistemlerin de etkilendiğine dikkat çekmiştir.⁽⁹⁾

Son 30 yıl boyunca Parkinson hastalarının vizüel bozuklukları ile ilgili çalışmalar giderek artmıştır. Uzamış VEP (Vizual Evoked Potantial) latansları, patern elektroretinogram bozuklukları, azalmış kontrast duyarlılıkları, renkli görme ve görme alan patolojileri gösterilmiş ve dopamin agonisti tedavi ile bunların düzeldiği iddia edilmiştir.^(2,9-15) Klorpromazin gibi dopamin antagonisti alan gönüllü sağlıklılarda ve şizofreni hastalarında VEP ve kontrast sensitivite bozuklukları gösterilmiştir.^(16-17,92)

Parkinson hastalarında görsel uyarılmış potansiyel değerleri arasında anlamlı ilişki olduğunu söyleyenler olduğu gibi herhangi bir ilişki olmadığını bildirenler de vardır.⁽⁹³⁾

Bizim çalışmamızda, siyah-beyaz karelerden oluşan 32 ve 64 karelik dama tahtası modeli kullanıldı. Seçilmiş 20 parkinson hastasında hastalığın başlangıcında, herhangi bir antiparkinson tedavi kullanmadan önceki dönemde kaydedilen P100 amplitüd değerleri ve 6 aylık L-dopa tedavisi sonrası kontrol değerleri benzer yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca en az 5 yıldır (ortalama 7.7yıl) antiparkinson tedavi alan hastalarla, hem sağlıklı gönüllülerin hem de yeni tanıli Parkinson hastalarının verileri karşılaştırıldı.

Sonuçlarımıza baktığımızda, tedavisiz grupta sağ gözlerde P100(32) değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı latans uzaması bulundu. Bu değer tedavi ile anlamlı düzelme göstermedi. Sol gözlerde tedavi öncesi ve sonrası P100(32) değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu değerde dopaminerjik tedavi ile değişmedi. P100(64) değerlerinin sol gözlerde tedavi öncesi kontrol grubuna göre anlamlı uzamış olduğu saptandı, sağ gözlerde anlamlı fark bulunamadı. Tedavi sonrası her iki gözde P100(64) değerlerinde anlamlı fark bulunamadı. Eski tanıli hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, P100(32-64) değerleri her iki göz için anlamlı olarak uzamış bulundu. Eski tanıli hastalar ve tedavi öncesinde yeni tanıli hastalar ile karşılaştırıldığında P100(64) değerinde anlamlı latans uzaması elde edildi.

Bu veriler, çalışma grubumuzda VEP sonuçları sabit ve tutarlı olmasa da, Parkinson hastalığının erken döneminde tüm parametrelerde bir miktar VEP etkilenmesi olduğunu düşündürmektedir. Gözleri ayrı ayrı incelediğimizde çelişkili sonuçlar elde ettik. P100 değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası farklılık

olmadığı görüldü. Eski tanılı hastalarda ise sağlıklı kontrol grubuna göre her iki uyararla da anlamlı latans uzaması saptandı.

Görsel uyarılmış potansiyellerin değerlendirilmesinde, uyarının modeli, uyarın elemanlarının boyutu, uyarının hızı ve çevrenin aydınlanma derecesinin görsel uyarılmış potansiyel cevabını etkileyen önemli parametreler olduğu bilinmektedir. ^(77,78,79,80) Literatürde de bu konuda çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. İncelenen değerlerin farklı sonuçlar vermesinin temelinde yöntem ve vaka seçimlerinin farklılığının rol oynadığı düşünülmüş ve Parkinson hastalarında hangi yöntemin daha duyarlı olduğu kesinleşmemiştir. ⁽⁹³⁻⁹⁹⁾

Yapılan çalışmalarda VEP değişikliklerinin L-dopa tedavisi ile düzelebileceği konusunda da farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Buradaki farklı sonuçlar da yine uygulanan yöntem farklılıklarına bağlanmakta; hastalığın süresinin en önemli belirleyici faktör olduğu vurgulanmaktadır. ^(93,99,100,101) Bizim çalışmamızda da yeni tanılı Parkinson hastalarının tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonrası P100 latansları arasında fark bulunamamıştır. Ancak eski tanılı hastalar tedavi altında olmalarına rağmen P100 değerlerinin anlamlı uzadığı görülmüştür. Bu da Parkinson hastalığının progresif özellikte olması ile ilişkili olabilir.

Parkinson hastalığı ve görsel uyarılmış potansiyeller konusunda her ne kadar yöntem ve vaka seçiminde farklılık olsa da Parkinson hastalarında görsel uyarılmış potansiyeller normalden farklılık göstermektedir.

Görme alanı incelenmesi hem oftalmolojik hem de nörolojik hastalıklarda, gözün fonksiyonel olarak test edilmesinde halen çok önemli bir parçayı oluşturmaktadır. Görme alanı ölçümünün amacı görme alanı topografisini çıkararak normalden sapmayı tesbit etmektir. Retina ve görme yolları

patolojilerinde ve takiplerinde önemli yeri vardır. Gözü zemin aydınlatmaya adapte ettikten sonra zemin aydınlatmasından daha parlak uyarın verilerek test edilir. Son zamanlarda perimetrik incelemelerde çok önemli teknolojik gelişmeler olsa da, görme alanı testi yüksek hasta uyumu gerektiren bir testtir. Günümüzde kullanılan en hızlı test 1995 yılında Olsson ve arkadaşlarının yayınladıkları makaleler ile tanıttıkları Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) görme alanı test programıdır. ⁽⁸²⁾ SITA fast programında dahi test yaklaşık 6 dakika sürmekte ve bu sürede hastadan hareket etmeden, sabit bir noktaya bakış fiksasyonu istenmektedir. Bu motor ve visüel uyumu özellikle ileri dönem Parkinson hastalarında sağlamak oldukça zordur. Çalışmamızda da geç dönem hastalarda teste uyumun bozuk olması nedeniyle fiksasyon kaybı yüksek çıkmıştır. Ancak yeni tanı almış Parkinson hastaları grubunda uyumlu hastada görme alanı güvenilir olarak ölçülebilir. Çalışmamızda yapılan görme alanları ile elde edilen MD değerlerinin, kontrol grubuna göre, yeni tanıli hastalarda tedavi öncesi anlamlı olarak yüksek bulunduğu ve bu yüksekliğin tedavi sonrası ortadan kalktığı saptandı. Literatürde sadece cerrahi tedavi uygulanan Parkinson hastalarında gelişen görme alanı defekti ile ilgili çalışmalar mevcuttur. ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

Görme keskinliği ölçümü, bilinen büyüklükteki detayları ayırt etme yeteneğini göstermektedir. Uzun yıllar hastaların görme performansının değerlendirilmesinde Snellen görme keskinliği tek kriter olarak kullanılmıştır. İyi Snellen görme keskinliğine rağmen kişilerin subjektif yakınmalarının varlığında görme fonksiyonu kaybı miktarının belirlenmesi ihtiyacı, kontrast duyarlılık testinin keşfine yol açmıştır.

Kontrast duyarlılık ölçümü oldukça yüksek hassasiyete sahiptir. Görme keskinliği, renk görme, görme alanı, elektroretinografi ve görsel uyarılmış potansiyeller ile yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar, kontrast duyarlılık kaybının

yüksek hassasiyetini ortaya koymuştur. ^(105,106) Diğer tüm incelemeler %100 kontrast sağlanarak uygulanmaktadır.

Kalitatif görsel yakınmaları olan hastaları değerlendirmede görme keskinliği yeterli bir kriter değildir. Kontrast duyarlılık seviyesi bir çok hastalığın erken tanısında önem taşımaktadır. Bazı Parkinson hastaları herhangi bir göz hastalığı olmamasına rağmen görme azlığından şikayet etmektedir. Şikayetleri genellikle bulanık görme veya parlak görememe şeklindedir. Bu hastalar normal görme keskinliğine sahiptirler ve herhangi bir göz hastalığı yoktur. ⁽¹⁰⁷⁾

Çalışmamıza aldığımız Parkinson hastalarında kontrast sensitivite değişikliklerini saptamak amacıyla kullandığımız Low Contrast Grading testi yanı sıra bu amaçla kullanılan bir çok farklı ticari test vardır. Bunlardan başlıcaları; Arden grating, Vistech contrast sensitivity, von Bekesy, Nicolet, Regan Low Contrast Charts, Pelli Robson kontrast duyarlılık testleridir. ⁽¹⁰⁸⁾ Çalışmamızda kullanılan 'Cambridge Low Contrast Grating' testi düşük kontrast duyarlılık testi olup, bu tür testler yalnızca görme keskinliği normal ve iyi derecede olan kişilere uygulanır. ⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾

Çalışmamızda yeni tanılı Parkinson hastaları grubunda, kontrast sensitivite toplam skala ortalaması ve logaritmik karşılığı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu; tedavi sonrası bu değerlerin anlamlı şekilde arttığı ve kontrol grubu ile aralarındaki farkın ortadan kalktığı tespit edildi. Eski tanılı Parkinson hasta grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem toplam skor, hem de logaritmik karşılıkları anlamlı düşük bulundu.

Yapılan çalışmalarda Parkinson hastalığında kontrast sensitivitenin anlamlı olarak bozulduğu saptanmıştır. ^(2,14,15,17,88,89,95,107,11,112) Langheinrich ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Parkinson hastalarının VEP ve kontrast sensitiviteyi kontrol grubu ile karşılaştırmış; VEP verileri arasında fark saptanmazken, kontrast sensitivitenin bozulduğu bulunmuştur.⁽⁹⁵⁾ Thomas Hutton da makalesinde, Parkinson hastalarında kontrast sensitivitenin bozulduğunu ve bu bozulmanın hastalığın evresi ile arttığını belirtmiştir. Ayrıca kontrast sensitivitedeki bu bozukluğun L-dopa tedavisi ile düzelttiğini belirtmiştir⁽¹⁰⁷⁾.

Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer sonuçlar çıkmıştır. Özellikle ilk tanıda kontrast sensitivitenin kontrol grubuna göre düşük olması ve tedavi ile bu düşüklüğün ortadan kalkması dikkat çekicidir. Ayrıca aynı grupta görsel uyarılmış potansiyel verilerinin anlamlı yüksek olmaması; kontrast sensitivitenin daha duyarlı bir değerlendirme parametresi olduğunu göstermektedir.

Kontrast sensitivite eski tanılı hastalarda uzun süre L-dopa tedavileri almalarına rağmen kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu da Parkinson hastalığının motor bulgularına benzer şekilde nöron kaybının artmasıyla tedaviye yanıtınlığı göstermektedir. Benzer bir çalışmada da, tedaviye rağmen Parkinson hastalığı ile ilişkili görsel disfonksiyonun ilerlediği gösterilmiştir.⁽¹¹⁰⁾

Çalışmamızda saptadığımız verilere göre, Parkinson hastalığı'nın başlangıç döneminde görme ile ilgili yakınma olmasa bile, görme alanı ve özellikle kontrast sensitivite verileri normal popülasyona göre bozulmuştur. Görsel uyarılmış potansiyeller ile ilgili veriler çelişkilidir. Bu fonksiyon bozukluğunun retinal düzeyde azalmış dopaminerjik aktivite nedeniyle olabileceğini düşündük. Başlangıçta L-dopa tedavisi ile görülen düzelme, nöronal hasarın ilerlemesiyle geç dönemlerde ortadan kalkmaktadır.

SONUÇLAR

1-Yeni tanı alan Parkinson hastalarının tedavi öncesi P100 değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ gözlerde 32 karelik uyaran ile, sol gözlerde 64 karelik uyaran ile anlamlı uzun bulundu. Tedavi sonrası değerler ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında yine anlamlı fark görülmedi. Eski tanıli Parkinson hastalarında ise kontrol grubuna göre her iki uyaranla da belirgin latans uzaması görüldü. Bu bulgular bize erken dönemde tutarlı olmayan, fakat ileri dönemde belirgin VEP bozukluğu bulunduğunu düşündürmektedir.

2-Görme alanı incelemelerinde, yeni tanıli grupta tedavi öncesinde kontrol grubuna göre belirgin MD değeri artışı görüldü. Tedavi ile MD değerlerinde anlamlı düzelme saptandı. Bulgular bize Parkinson hastalığında görme alanı etkilenimi olduğunu ve tedavi ile düzelme olabileceğini göstermektedir, fakat bu konuda literatürde yapılmış bir çalışmaya rastlamadığımız için yeni çalışmalar ile bu bulgumuz desteklenmelidir.

3-Kontrast sensitivite ölçümlerinde ise yeni tanıli Parkinson hastaları grubunda, kontrast sensitivite toplam skala ortalaması ve logaritmik karşılığı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu; tedavi sonrası bu değerlerin anlamlı şekilde arttığı ve kontrol grubu ile aralarında fark olmadığı tespit edildi. Eski tanıli Parkinson hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem toplam skor, hem de logaritmik karşılıkları anlamlı düşük bulundu. Bu bulgular görme sistemi etkileniminin değerlendirilmesinde, kontrast sensitivitenin duyarlı bir ölçüm olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Son otuz yıldır Parkinson hastalığı'nda bazal ganglionlarda bilinen nigrostriyatal dopaminerjik yetersizliğin ötesinde genel bir dopaminerjik işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların bir kısmında bu genel dopaminerjik işlev bozukluğu içinde multisinaptik görme yollarının da etkilendiği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda 2003-2006 yılları arasında polikliniğimize başvuran 20 yeni Parkinson hastasında, hastalığın başlangıcında, herhangi bir tedavi almadan ve tedaviye başlandıkta altı ay sonra görsel uyarılmış potansiyeller (P100), görme alanı, kontrast sensitivite değişiklikleri ölçüldü. Ayrıca hastalığın süresi ile ilişkisi açısından en az beş yıldır (ortalama 7.7 yıl) tedavi gören 20 Parkinson hastası da çalışma kapsamına alındı; her iki grup benzer yaş grubunda olan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Parkinson hastalığı dışında nörolojik veya sistemik hastalığı olanlar, kırma kusuru dışında göz hastalığı olanlar ve eski Parkinson hastaları grubu dışında önceden herhangi bir antiparkinson tedavi görenler çalışma kapsamına alınmadı.

Hastalığın başlangıcında P100 değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 32 karelik uyarın ile sağ gözlerde, 64 karelik uyarın ile sol gözlerde anlamlı uzun bulundu. Bu değerler tedavi sonrasında tekrar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi. Tedavi öncesi ve sonrası P100 değerleri arasında fark bulunmadı. Eski tanılı Parkinson hastalarında ise kontrol grubuna göre her iki uyarınla da belirgin latans uzaması görüldü.

Görme alanı incelemelerinde, yeni tanılı grupta tedavi öncesinde kontrol grubuna göre belirgin MD değeri artışı görüldü. Tedavi ile MD değerlerinde anlamlı düzelme saptandı.

Kontrast sensitivite ölçümlerinde ise yeni tanılı Parkinson hastaları grubunda, kontrast sensitivite toplam skala ortalaması ve logaritmik karşılığı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu; tedavi sonrası bu değerlerin anlamlı şekilde arttığı ve kontrol grubu ile aralarında fark olmadığı tespit edildi. Eski tanılı Parkinson hasta grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem toplam skor, hem de logaritmik karşılıkları anlamlı düşük bulundu.

Parkinson hastalığı'nın başlangıç döneminde görme ile ilgili yakınma olmasa bile, görsel testlerle saptanabilen ve erken dönemde dopaminerjik tedavisi ile düzelen görme sistemi etkilenimi olduğu görülmüştür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise, motor bulgulara benzer şekilde, tedavinin erken dönemlere göre etkisiz kaldığı görülmüş; bunun da Parkinson hastalığı'nın progresif seyirli olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Görme sistemi etkileniminin değerlendirilmesinde, oftalmolojik patolojisi olmayan hastalarda, en duyarlı ölçüm kontrast sensitivitedir.

Temel bilimler alanında yapılan çalışmalar sayesinde dopamin görme sistemi üzerinde retinada kesin olarak tanımlanmış; görme keskinliğinin arttırılmasında ve kontrast algılanmasında önemli fonksiyonları olduğu bildirilmiştir.

Parkinson hastalarını değerlendirirken bulanık görme ya da ayrıntıları seçememe gibi şikayetler olduğunda; göz muayenesinde açıklayıcı bir neden yoksa retinal dopaminerjik hipoaktivite akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Amick M, Cronin-Golomb A, Gilmore G. Visual processing of rapidly presented stimuli is normalized in Parkinson's disease when proximal stimulus strength is enhanced. *Vision Research* 2003;43(26):2827-35.
- 2-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* 1987;110 (6):1675-98.
- 3-Cronin-Golomb A, Amick M. Spatial abilities in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. In Boller F, Cappa S, eds. *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier, 2001(second ed);(6):119-143.
- 4-Waterfall ML, Crowe SF. Meta-analytic comparison of the components of visual cognition in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995;17(5):759-72.
- 5-Garcia-Borreguero D, Larossa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Medicine Review* 2003;7(2):115-29.
- 6-Oertel WH, Hoglinger GU, Caraceni T, Girotti F, Eichhorn T, Spottke A.E et al. Depression in Parkinson's disease. An update. *Advances in Neurology* 2001;86: 373-83.
- 7-Ehinger B. Functional role of dopamine in retina. *Progress in Retinal Research* 1983;2:213-32.
- 8-Harnois C, Di Pialo T. Decreased dopamine in retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1990;31: 2473-5.
- 9-Bodis-Wollner I, Yahr MD. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 1978;101:661-71.
- 10-Gawel MJ, Das P, Vincent S, Rose FC. Visual and auditory evoked responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:227-32.

- 11-Marx M, Bodis-Wollner I, Bobak P, Harnoris C, Mylin L, Yahr M. Temporal frequency-dependent VEP changes in Parkinson's disease. *Vision Res.* 1986;26:185-93.
- 12-Ghilardi MF, Marx MS, Bodis-Wollner I, Camras CB, Glover AA. The effect of intraocular 6-hydroxydopamine on retinal processing of primates. *Ann Neurol* 1989;25:357-64.
- 13-Ikeda H, Head GM, Ellis CJ. Electrophysiological signs of retinal dopamine deficiency in recently diagnosed Parkinson's disease. *Vision Res* 1994;34:2629-38.
- 14-Mestre D, Blin O, Serratrice G, Pailhaus J. Human spatio-temporal contrast sensitivity: dopaminergic induced variations. *Eur J Phatmacol* 1990;183:1022-23.
- 15-Mason G, Mestre D, Blin O. Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man.(Review). *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:449-63.
- 16-Bartel P, Blom M, Robinson E, Van der Meyden C, Sommer DK, Becker P. Effects of chlorpromazine on pattern and flash ERG's and VEP's compared to oxazepam and placebo in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77:330-39.
- 17-Bulens C, Meerwaldt JD, Van der Wildt GJ, Keemink CJ. Visual contrast sensitivity in drug-induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:341-45.
- 18-Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):223-36.
- 19-Adams RD, Victor M, Ropper AH, eds. *Principles of Neurology*, 8th. ed. New York ,NY :Mc Graw-Hill ;2006 :1067-75.
- 20-Calne DB, Dubin A, Stem G. Did Leonardo describe Parkinson's disease ? *N Engl J Med*1989;320(9): 594.
- 21-Poirier J, Kogan S. Environmental genetics and idiopathic Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1991;18:70-6.

- 22-De Pedro Cuesto J and Stawartz L. Parkinson's disease incidence magnitude, comparability, time trends. *Acta Neurol Scand* 1991;84:382-88.
- 23-Meador KJ, Meador MP, Loring DS. Neuroepidemiology of Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:120.
- 24-Stern M, Dunaley E, Gruber SB, Golbe L, Bergen M, Hurtig H, Gollomps S. The epidemiology of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1991;48:903-7.
- 25-Kurtzke JF, Goldberg ID. Parkinsonian death rates by race, sex and geography. *Neurology* 1988;38:1558-61.
- 26-Li S, Shoenberg BS, Wang C, Rui D, Bolis L, Shoenberg DG. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 1985;42:625-27.
- 27-Ertekin C. Nörolojide fizyopatoloji ve tedavi. Bilgehan Matbaası, İzmir. 1987;93-5.
- 28-Carlsson A. Thirty years of dopamine research. *Adv Neurol* 1993; 60:1.
- 29-Cortes R, Camps M, Gueye B. Dopamine receptors in human brain autoradiographic distribution of D1 and D2 sites in Parkinson's syndrome of different etiology. *Brain Res* 1989;483:30.
- 30-Jellinger K, Marsden CD, Fahn S. The pathology of parkinsonism. *Movement Dis* 1987:124-65.
- 31-Schapia AHV, Gu M, Taanman J-W, Tabrizi SJ, Seaton T, Cleeter M, Cooper JM. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44(Suppl 1): S89- 98.
- 32-Le Witt PA. Parkinson's disease: etiologic considerations. In: Adler CH, Ahlskog JE, eds. *Parkinson Disease and Movement Disorders. Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. 10th ed. Human Pres, Totowa, New Jersey 2000;91-99.
- 33-Schapira A. Comprehensive review of current status and prospects for PD research. *BMJ* 1999; 318:311-14.

- 34-Jenner P, Olanow CW. Understanding cell death in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44 (Suppl 1):S72-84.
- 35-Tatton TA, Maclean-Fraser A, Tatton WG, Perl DP, Olanow CW. A fluorescent double-labeling method to detect and confirm apoptotic nuclei in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44(Suppl 1):S142-48.
- 36-Burke RE, Kholodilov NG. Programmed cell death: does it play a role in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 1998;44(Suppl 1):S126-33.
- 37-Tatton WG, Chalmers-Redman RME. Mitochondria in neurodegenerative apoptosis: an opportunity for therapy? *Ann Neurol* 1998;44(Suppl 1): S134-41.
- 38-Melchiorri D, Martini F, Lococo E, Gradini R, Barletta E, De Maria R, Caricasole A, Nicoletti F, Lenti L. An early increase in the disialoganglioside GD3 contributes to the development of neuronal apoptosis in culture. *Cell Death and Differentiation* 2002;9:609-15.
- 39-Jellinger KA, Stadelmann CH. The enigma of cell death in neurodegenerative disorders. *J Neurol Transm* 2000;60:21-36.
- 40- Hirsch EC, Hunor S, Damier P, Faucheux B. Glial cells and inflammation in Parkinson's disease : a role in neurodegeneration? *Ann Neurol* 1998;44(Suppl 1): S115-20.
- 41-Mizuno Y, Ikebe SC, Hattori N, et al. Etiology of Parkinson's disease. In Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*. Kansas :McGraw-Hill, 1997:161-62.
- 42-Lux WE, Kurtzke JF. Is Parkinson's disease acquired? Evidence from a geographic comparison with multiple sclerosis. *Neurology* 1987;37:467-71.
- 43-Vieregge P. Genetic factors in etiology of idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm Prk Dis Dement Sect* 1994;8:1-37.
- 44-Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurol* 2000;58:179-85.

- 45-Hurtig H. What is Parkinson's Disease? Neuropathology, Neurochemistry, and Pathophysiology. In: Adler CH, Ahlskog JE editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. New Jersey: Humana Press, 2000: 57-70.
- 46-Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. J Neurol Transm Suppl 2002;(62): 347-76.
- 47-Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996;55:259-72.
- 48-Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory Processes in Parkinson's disease. Ann Neurol 2003;53(Suppl 3):S49-60.
- 49-Graham DI, Bell JE, Ironside JW. Degenerative diseases. In: Color atlas and Text of Neuropathology. London, Mosby-Wolfe 1995;101-22.
- 50-Riess O, Krüger R, Schultz JB. Spectrum of phenotypes and genotypes in Parkinson's disease. J Neurol 2002;249 (Suppl 3):III115-20.
- 51-Dawson TM, Dawson VL. Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson's disease. J Clin Invest 2003;111:145-51.
- 52-McNaught KS, Olanow CW. Proteolytic Stress : A Unifying Concept for the Etiopathogenesis of Parkinson's Disease. Ann Neurol 2003;53(suppl 3):S73-86.
- 53-Yamin G, Glaser CB, Uversky VN, Fink AL. Certain metals trigger fibrillation of methionine-oxidized α -synuclein. J Biol Chem 2003;16.
- 54-Erhan Oğul. Klinik Nöroloji. Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri. 2002;61-62
- 55-Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Less AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathologic study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-4.
- 56-Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Less AJ. What features improves the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease. A clinical pathological study. Neurology 1992;42:1142-6.
- 57-Ahlskog JE. Slowing Parkinson's disease progression: Recent dopamine agonist trials. Neurology 2003;60:381-9.

- 58-Adler CH. Treatment of early Parkinson's disease. American Academy of Neurology, 55th Meeting (CD), 2003.
- 59-Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
- 60-Hubble JP. Long -- term studies of dopamin agonists. *Neurology* 2002;58 (Suppl 1):S42-50.
- 61-Olanow CW. The role of dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58 (Suppl 1):S33-41.
- 62-Burt, AM PhD. *Textbook of Neuroanatomy*. WB Saunders Co 1993:224-249.
- 63-Tessier --Lavigne M, Schwartz JH, Jessell TM, Kandel ER. *Principles of Neural Science*. Third edition 1991;400-17.
- 64-Saito HA. Pharmacological and morphological differences between ganglion cells in the cat's retina. *Vision Res* 1983;23(11):1299-1308.
- 65-Koantz MA, Hendrickson Ae. Stratified distribution of synapses in the inner plexiform layer of primate retina. *The Journal of Comparative Neurology* 1997;263:581-92.
- 66-Daw NW, Brunken WJ, Parkinson D. The function of synaptic transmitters in the retina . *Ann Rev Neurosci* 1999;12:205-25.
- 67-Denis P, Normdan J, Elena PP, Dussailant M, Saraux H, Lapalus P. Physiological roles of dopamine and neuropeptides in the retina. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:293-304.
- 68-Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of Cholinergic and Dopaminergic Amacrine Cells in Streptozotocin-Diabetic Rat and Ins2Akita-Diabetic Mouse Retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):3143-50.
- 69-Palmowski-Wolfe AM, Perez MT, Behnke S, Fuss G, Martziniak M, Ruprecht KW. Influence of Dopamine Deficiency in Early Parkinson's Disease on the Slow Stimulation Multifocal-ERG. *Doc Ophthalmol* 2006; Jun 22.

- 70-Hampson EC, Weiler E, Vaney DI. PH-gated dopaminergic modulation of horizontal cell gap junctions in mammalian retina. *Biol Sci* 1994;255:67-72.
- 71-N'Guyen-Legross N, Mousaffi F, Simon A. Sclerally directed processes of dopaminergic interplexiform cells reach the outer nuclear layer in rat and monkey. *Vis Neuro Sci* 1990;4:547-53.
- 72-Hillman DW, Lin D, Burnside B. Evidence for D4 receptor regulation of retina motor movement in isolated teleost cone inner-outer segments. *J. Neurochem* 1995;64:1326-61.
- 73-Li S, Tay D, Shu S, Bao X, Wu Y, Wang X, Yip HK. Expression of the dopamine transporter in rat and bullfrog retinas. *Neuroreport* 2006;17(8):773-7.
- 74-Behrens UD, Wagner MJ. Localization of dopamine receptors in vertebrate retina. *Neurochem-Int* 2005;27:497-507.
- 75-Martinelli ME, Savy C, N'Guyen-Legros J. Morphometry and distribution of displaced dopaminergic cells in rat retina. *Brain Res Bull* 1994;34:467-549.
- 76-Gottlob I, Strenn K, Schneider B. Effect of levodopa on human dark adaptation threshold. *Grafe's Arc Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:584-88.
- 77-Adams RD, Victor M, Ropper AH, eds. *Principles of Neurology*, 8th. ed. New York ,NY :Mc Graw-Hill ;2006 :30-31.
- 78-Cascino GD, Daube JR. *Clinical Neurophysiology*. Neurology Series 1996; 194-98.
- 79-O'Mahony D, Rowan M, Feely J, Walsch JB, Coakley D. Parkinson's dementia and Alzheimer's dementia: an evoked potential. *Gerontology* 1993;39:228-68.
- 80-Celesia GG, Aminof MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology* (Third Edition) 1992;467-489.
- 81-Erol Turaçlı, Merih Önal, Ilgaz S Yalvaç. *Görme alanı: Glokom*. SFN Baskı-Tasarım, Ankara. 2003;41-50

- 82-Halil Ateş. Görme Alanı El Kitabı. Aksu Kitabevi, 2005;65-70.
- 83-Lynn JR, Fellman RL, Starita RJ. Principles of Perimetry. The Gloucomas, Mosby, St Louis,1996 (sec edition);491-521.
- 84-Reeves BC, Hill AR, Ross JE. Test- retest reliability of the Arden Grating Test: Inter-tester variability. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988;8(2):128-38.
- 85-Blazley LD, Illingworth DJ, Jahn A. Contrast sensitivity in children and adults. *Br J Ophthalmol* 1980;64:863-66.
- 86-Eliot DB. Contrast sensitivity decline with aging: A neural optical phenomenon? *Ophthal Physiol Opt* 1987;7:1235-41.
- 87-Marmor MF, Gawande A. Effect of visual blur on contrast sensitivity: Clinical implications. *Ophthalmol* 1998;95:139-43.
- 88-Drasdo N. Patterns in contrasts in ophthalmic investigation. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988;8:371-77.
- 89-Sigurros D, Alice CG, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research* 2005;45:1285-96.
- 90-Wollner BI, Yahr MD, Mylin LH. Non-motor functions of basal ganglia. In: Hassler RG, Christ CF. *Advances in Neurology. Parkinson specific motor and mental disorders.* New York: Raven Pres, 1983;40:289-98.
- 91-Andre Barbeau, Giuseppe Campanella, Roger F. Uptake and efflux of ¹⁴C-dopamin in platelets: Evidence for a generalized defect in Parkinson's disease. *Neurology* 1975;25:1-9.
- 92-Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-80.
- 93-Wollner BI, Onorfj MC, Marx MS, Mylin LH. Visual Evoked Potentials in Parkinson's disease: Spatial frequency temporal rate, contrast, and the effect of dopaminergic drugs: in *Evoked Potentials.* Alan R. Liss Inc 1986:307-19.
- 94-Marx M, Bodis Welner I. Temporal frequency-dependent VEP changes in Parkinson's disease. *Vision Res* 1986;26:185-93.

- 95-Langheinrich T, Tebartz van Elst, Lagreze WA. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:66-74.
- 96-Diner DS, Lüders H, Hanson M, Lesser RP, Klem G. Pattern evoked potentials in Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35:610-13.
- 97-Yeşim Oral, Neşe Hattat, Hülya Apaydın, Kazım Devranoğlu, Osman Arslan, Nesrin Ergin. Parkinson Hastalığında değişik uyaranlarla elde edilen görsel uyarılmış potansiyeller. lokman.cu.edu.tr/COD/kongre95/metinler.
- 98-Tartaglione A, Pizio N, Bino G, Spadavecchia L, Favale E. VEP changes in Parkinson's disease are stimulus dependent. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1984;47:305-7.
- 99-Bhaskar PA, Vanchilingam S, Bhaskar EA. Effect of L-dopa on visual evoked potentials in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36:1119-21.
- 100-Peppe A, Stanzione P, De Angelis D, Pierantozzi M, Bernardi G. Visual alteration in de novo Parkinson's disease: Pattern electroretinogram latencies are more delayed and more reversible by levodopa than are evoked potentials. *Neurology* 1995;45:1144-48.
- 101-Golab M, Fabian A, Honczarenko K. Significance of visual evoked potentials (VEP) in the diagnosis of Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2003;37 (Suppl 5):S145-54.
- 102-Higuchi Y, Iacono RP. Surgical complications in patients with Parkinson's disease after posteroventral pallidotomy. *Neurosurgery* 2003;52(3):558-71.
- 103-Counihan TJ, Shinobu LA, Eskandar EN, Cosgrove GR, Penney JB Jr. Outcomes following staged bilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2001;56(6):799-802.
- 104-Alkhani A, Lozano AM. Pallidotomy for parkinson disease: a review of contemporary literature. *J Neurosurg* 2001;94(1):43-9.

- 105-Donald LB. Contrast sensitivity. *Glaucoma* 1992;14:120-6.
- 106-Thomas LS. The human optic system. In: Margaret Denny, Fran Taylor, eds. *Optics, Refraction and contact lenses*. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology 1995;p132-42.
- 107-Thomas Hunton, Jerry Morris. Visual disturbances in Parkinson's disease. *Foundation for Gerontology* 2003.<http://www.healthandage.com>.
- 108-Blazley LD, Illingworth DJ, Jahn A. Contrast sensitivity in children and adults. *Br J Ophthalmol* 1980 ;64:863-6.
- 109-Masket S: Glare disability and contrast sensitivity function in the evaluation of symptomatic cataract, In: *Ophthalmology Clinics of North America*, ed: Stamper R.L, Obshaum S.A. W.B Saunders Company. Philadelphia 1991; pp.365-381.
- 110- Müller T, Woitalla D, Peters S, Kohla K, Przuntek H. Progress of visual dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2002;105:256-60.
- 111-Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J of the Neurol Sci* 2000;172:7-11.
- 112-Tebartz van Elst L, Greelee MW, Foley JM, Lücking CH. Contrast detection, discrimination and adaptation in patients with Parkinson's disease and multiple asystem atrophy. *Brain* 1997;120:2219-28.