



BEZMÎÂLEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

BEZMÎ ALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞI, ESANSİYEL TREMOR, ESANSİYEL TREMOR
SONRASI PARKİNSON HASTALIĞI GELİŞEN OLGULARDA OPTİK KOHERENS
TOMOGRAFİ İLE RETİNANIN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.ARİF MALİKOV

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.BETÜL TUĞCU

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Güncel bir tez çalışması planlayarak tezin her aşaması ile yakından ilgilenen, bana zamanını ve emeğini harcayarak yol gösteren, tecrübelerini benimle paylaşan, bana örnek teşkil eden tez danışmanım ve değerli hocam sayın Doç.Dr.Betül Tuğcu'ya,

Hastalarımı bize yönlendiren ve hasta verilerini bizimle paylaşarak tez çalışmamıza katkıda bulunan Nöroloji Ana Bilim Dalından sayın Doç. Dr. Gülsen Babacan Yıldız'a ve Uzm. Dr. Elif Gökçal'a,

Asistanlığım süresince her konuda yakın desteğini hissettiğim, tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, cerrahi becerimin gelişmesi için emek veren Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı, değerli hocam sayın Prof.Dr.Mehmet Hakan Özdemir'e,

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimleri ve bilgi birikimlerini bizimle paylaşan, gerek insani, gerekse bilimsel açıdan çok şey öğrendiğim sayın hocalarım Prof.Dr.Mustafa Kemal Arıcı'ya, Doç.Dr.İbrahim Arif Koytak'a, Yrd.Doç.Dr.Fadime Nuhoğlu'na, Yrd.Doç.Dr.Julide Canan Umurhan Akkan'a, Uzm.Dr.Ahmet Elbay'a, Uzm.Dr.Cansu Ekinci'ye,

Tezimin istatistik çalışmalarında ve tez sonuçlarının yorumlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı başkanı Yrd.Doç.Dr.Ömer Uysal'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, onları tanımaktan çok mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personeline,

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, varlıklarından güç aldığım bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme ve babama,

Teşekkür ve Şükranlarımı Sunarım.

Dr.Arif Malikov

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	II
İçindekiler.....	III
Tablo ve Grafik Listesi.....	IV
Şekiller Listesi.....	V
Kısaltmalar.....	VI
Özet.....	VIII
İngilizce Özet.....	IX
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	2
2.1.Retina.....	2
2.1.1.Retina embriyogenezi.....	2
2.1.2.Retina anatomisi.....	3
2.1.3.Retina fizyolojisi.....	6
2.1.4.Retina ile Dopamin ilişkisi.....	7
2.1.5.Retina sinir lifi tabakası görüntüleme yöntemleri.....	8
2.2.Parkinson Hastalığı.....	12
2.3.Esansiyel Tremor.....	19
2.4. Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalığı birlikteliği.....	24
3.Gereç ve Yöntem.....	27
4.Bulgular.....	30
5.Tartışma.....	39
6.Sonuç.....	44
7.Kaynaklar.....	45

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Olguların yaş dağılımı.....	30
Tablo 2. Olguların EİDGK ve GİB ölçümleri.....	31
Tablo 3. Olguların Peripapiller RSLT değerleri.....	32
Tablo 4. Olguların TMH, FK ve SFK ölçümleri.....	33
Tablo 5. Olguların makula kalınlık değerleri.....	34
Tablo 6. Olguların koroid kalınlık değerleri.....	35
Tablo 7. Parkinson hastalarında hastalık süresi ile OKT parametreleri arasındaki ilişki... 37	
Tablo 8. ET hastalarında hastalık süresi ile OKT parametreleri arasındaki ilişki.....	37
Tablo 9. ET-PH hastalarında hastalık süresi ile OKT parametreleri arasındaki ilişki.....	38
Grafik 1. Olguların cinsiyet dağılımı.....	30
Grafik 2. Çalışmaya alınan PH, ET, ET-PH hastalarının hastalık süresi.....	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Anatomik makula.....	3
Şekil 2. Retina tabakaları.....	6
Şekil 3. Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı arasında örtüşen bulgular.....	26
Şekil 4. Peripapiller retina sinir lifi tabakası haritası OKT görüntüsü.....	28
Şekil 5. ETDRS ızgarası ve maküler harita OKT görüntüsü.....	29



KISALTMALAR

- AH:** Alzheimer hastalığı
- BM:** Bruch membranı
- BPHDÖ:** Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
- cGMP:** Siklik guanozin monofosfat
- DA:** Dopamin
- EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
- ELM:** Eksternal Limitan Membran
- ET:** Esansiyel Tremor
- ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- ET-PH:** Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalığı
- FAZ:** Foveal avasküler zon
- GABA:** Gamma-aminobutrik asit
- HRT:** Heidelberg retinal tomografi
- İLM:** İnternal Limitan Membran
- L-DOPA:** 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin
- LC:** Lewy cisimciği
- MPTP:** 1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
- NFA:** Sinir lifi analizatörü
- OD-PH:** Otozomal dominant Parkinson Hastalığı
- OKT:** Optik koherens tomografi
- OMK:** Ortalama makula kalınlığı
- OR-PH:** Otozomal resesif Parkinson Hastalığı
- PET:** Pozitron emisyon tomografi
- PH:** Parkinson Hastalığı
- REM:** Rapid eye movements
- RPE:** Retina pigment epiteli
- RSLT:** Retina Sinir Lifi Tabakası
- SD-OKT:** Spectral-domain Optik koherens tomografi
- SFK:** Santral foveal kalınlık

SLO: Tarayıcı lazer oftalmoskop

SN: Substantia nigra

SNC: Substantia nigra pars compacta

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

TH: Tirozin hidroksilaz

TMH: Total maküler hacim

VEP: Visual evoked potential



ÖZET

Amaç: Parkinson Hastalığı (PH), Esansiyel Tremor (ET), Esansiyel Tremor sonrası Parkinson Hastalığı (ET-PH) gelişen olgularda Optik koherens tomografi ile retinanın morfolojik değişikliklerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 21 PH tanısıyla takip edilen hastanın 42 gözü, 12 ET hastasının 24 gözü, 12 ET-PH hastanın 24 gözü ve 22 sağlıklı kontrolün 43 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB) ölçümü, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi yapıldı. Optik koherens tomografi (OKT) ile makula, retina sinir lifi tabakası kalınlığı ve subfoveal, peripapiller koroid kalınlığı değerlendirildi.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, EİDGK ve GİB açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). OKT parametreleri değerlendirildiğinde RSLT'nin ortalama kalınlığı PH hastalarında, ET hastalarından anlamlı olarak daha ince idi ($p=0,032$). Parkinson hastalığı grubunda superior kadranda RSLT kalınlığı ET ve kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p=0,001$, $p=0,016$). Temporal kadranda RSLT'nin, PH hastalarında sağlıklı kontrollerden daha kalın olduğu saptandı ($p=0,013$). Total maküler hacim, fovea kalınlığı değerleri, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermedi ($p=0,195$, $p=0,394$). Parkinson hastalarında ortalama makula kalınlığı ve parafoveal alanda inferior segment dışında tüm segmentlerde retina kalınlığı kontrol grubuna göre daha düşük idi ($p<0,05$). ETDRS ızgarasında iç superior ve inferior kadrarlarda makulanın PH hastalarında ET hastalarından anlamlı olarak daha ince olduğu saptandı ($p=0,009$, $p=0,011$). İstatiksel olarak anlamlı olmasa da ET-PH grubunda hem subfoveal, hem de peripapiller koroid diğer gruplara göre daha kalın idi ($p=0,172$, $p=0,282$). PH hastalarında Hoehn-Yahr evresi ile OKT parametreleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Her üç hasta grubunda hastalık süresi ile bazı OKT ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç: OKT Parkinson Hastalığı, Esansiyel tremor, Esansiyel tremor sonrası Parkinson Hastalığı gelişen hastaların tanı ve takibinde yararlı, yardımcı bir araç olabilir.

Anahtar kelimeler: Parkinson Hastalığı, Esansiyel Tremor, Optik koherens tomografi, retina

ABSTRACT

Purpose: To evaluate morphological changes of the retina in patients with Parkinson's Disease (PD), Essential Tremor (ET), Parkinson's disease developed from essential tremor (ET-PD) using optical coherence tomography.

Material and methods: 42 eyes of 21 patients with a diagnosis of PD, 24 eyes of 12 patients with diagnosis of ET, 24 eyes of patients with diagnosis of ET-PD and 43 eyes of 22 healthy controls were included in the study. All participants underwent best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) measurement, biomicroscopy, fundus examination. In addition, macular and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in all quadrants and subfoveal, peripapillary choroidal thickness measurements using OCT were recorded.

Results: There were no significant differences between the groups regarding age, sex, BCVA and intraocular pressure ($p>0,05$). The average RNFL thickness was significantly thinner in PD patients than in ET patients ($p=0,032$). The RNFL thickness in superior quadrant was lower in PD group compared with the ET group and controls ($p=0,001$, $p=0,016$). The RNFL thickness in temporal quadrant was found thicker in PD patients than in healthy controls ($p=0,013$). Total macular volume, foveal thickness did not demonstrate a significant difference between groups ($p=0,195$, $p=0,394$). Mean macular thickness and retinal thickness in all segments (except inferior segment) at parafoveal area was lower in PD patients than in controls ($p<0,05$). The macular thickness in inner superior and inferior sectors of ETDRS grid was determined significant thinner in PD patients than in ET patients ($p=0,009$, $p=0,011$). Although not statistically significant, both subfoveal and peripapillary choroidal thickness were thicker in the ET-PD group than in the other groups ($p=0,172$, $p=0,282$). There was no correlation between Hoehn-Yahr stage and OCT parameters in PD patients ($p>0,05$). A significant relationship was found between disease duration and several OCT parameters in all patient groups.

Conclusion: OCT may be useful, helpful tool for diagnosis and follow-up patients with Parkinson's Disease, Essential Tremor and ET-PD.

Keywords: Parkinson's disease, Essential Tremor, optical coherence tomography, retina

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH); özellikle substantia nigrada selektif dopaminerjik nöron kaybı ile ortaya çıkan, yaşlılarda Alzheimer hastalığından (AH) sonra en sık görülen progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (1,2). Esansiyel tremor (ET), heterojen bir hastalık olup etkilenen bireylerde değişken klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkar. Esansiyel tremorun de nörodejeneratif hastalık olabileceği ve PH için bir risk faktörü olduğu yapılan bir çok çalışmada rapor edilmiştir. Yapılan postmortem çalışmalarda da ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu desteklenmektedir (3). ET'li hastalarda PH gelişme ihtimalinin, genel topluma göre daha yüksek olduğu çalışmalarda bulunmuştur (4).

Parkinson hastalığında retinada hem yapısal, hem de işlevsel değişiklikler gelişmektedir. Retinanın fonksiyonlarında dopamin önemli rol oynar. Dopamin, A18 olarak isimlendirilen amakrin hücre alt tipinde ve interpleksiform retinal hücrelerde bulunur (5). Nörodejeneratif hastalıkların santral sinir sisteminin periferik uzantısı olan retina sinir liflerinde patolojik değişikliklere yol açtığı literatürde gösterilmiştir (6-8).

Retina ganglion hücre ve sinir lifi tabakasındaki kayıpları Optik koherens tomografi (OKT) ile saptamak mümkündür (9). Literatürde, OKT ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ölçümünün; multipl skleroz (MS), PH ve AH başta olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda nörodejenerasyonun nicel değerlendirilmesinde iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (10-12). Literatürde PH'da ve başka nörodejeneratif hastalıklarda OKT ile retina tabakalarındaki incelmeyi gösteren araştırmalar mevcuttur (12). Şimdilik PH'da retina tabakalarındaki incelmenin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmese de, genel kanı OKT'nin Parkinson Hastalığı tanı ve takibinde yardımcı yöntem olabileceği yönündedir.

Bu çalışmada amacımız, PH, ET, ET sonrası PH gelişen olgularda Optik koherens tomografi ile santral sinir sisteminin uzantısı olan retinanın morfolojik değişikliklerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Retina

2.1.1 Retina embriyogenezi

Nöral retina, optik çukurun nöroektodermal hücrelerinin iç tabakalarından gelişir. Nükleuslar, primitif zonu oluşturmak üzere retinanın dış 2/3'ünde optik çukurun dış tabakalarına doğru ayrılır. Gelişen retinanın iç 1/3'lük bölümü başlangıçta nükleustan yoksun olup iç marjinal zon olarak adlandırılır. Primitif ve marjinal zonlar gestasyonun 7.haftasına kadar izlenebilir (13).

Retinanın farklılaşması, optik çukurun ortasından başlar ve retinanın diferansiye olan ilk hücreleri ganglion hücreleridir. Gestasyonun 6.haftasında ganglion hücrelerinin aksonal ve dendritik uzantıları gelişmeye başlar. Optik sinir oluşumunu başlatmak üzere arka kutba en yakın ganglion hücrelerinin aksonları optik sapa giren ilk hücrelerdir (13).

Retinadaki fotoreseptörler nöroblastik hücrelerin en dış tabakalarından köken alır. Dış nöroblastik tabakalarda 4-12.haftalarda mitotik aktivite fazla olup 15.gestasyon haftasında santral retinada azalmaya başlar. Konilerin dış tabakalarının farklılaşması ise 5.ayda başlar. Rodların hücre gövdeleri konilerin arasına dağılmıştır ve dış segmentleri gestasyonun 7.ayında gelişir (13).

Müller, amakrin ve bipolar hücreler iç nöroblastik tabakadan gelişirler. Bipolar hücreler 23.haftaya kadar diferansiye olmazlar.

Optik çukurun dış tabakaları, tek katlı hücre tabakasına dönüşerek retina pigment epitelini oluştururlarken 6.haftada melanogenez başlar. RPE hücreleri vücutta melanin üreten ilk hücrelerdir. RPE'nin farklılaşması arka kutupta başlar ve bazal membranı Bruch membranını oluşturur. Embriyonik pigment epiteli hücrelerinin koroid, sklera, nörosensoriyal retina gelişiminde belirgin uyarıcı etkisi vardır (13).

Makuladaki farklılaşma, 6.ayda ortaya çıkar. İç nükleer tabakanın belirgin incelmesinin sonucu olarak 7.ayda santral makular depresyon veya primitif fovea oluşur (14). Retina katlarının erişkin halini alması 6.ayda olmakla birlikte, fovea gelişimi de doğumdan sonraki 6. aya kadar sürmektedir (15).

2.1.2 Retina Anatomisi

Retina, ince transparan bir yapıya sahip olup optik sinirin yanındaki papillomaküler demette en kalın (0,56 mm) iken, ekvatorunda 0,18 mm ve ora serratada 0,1 mm'dir (16).

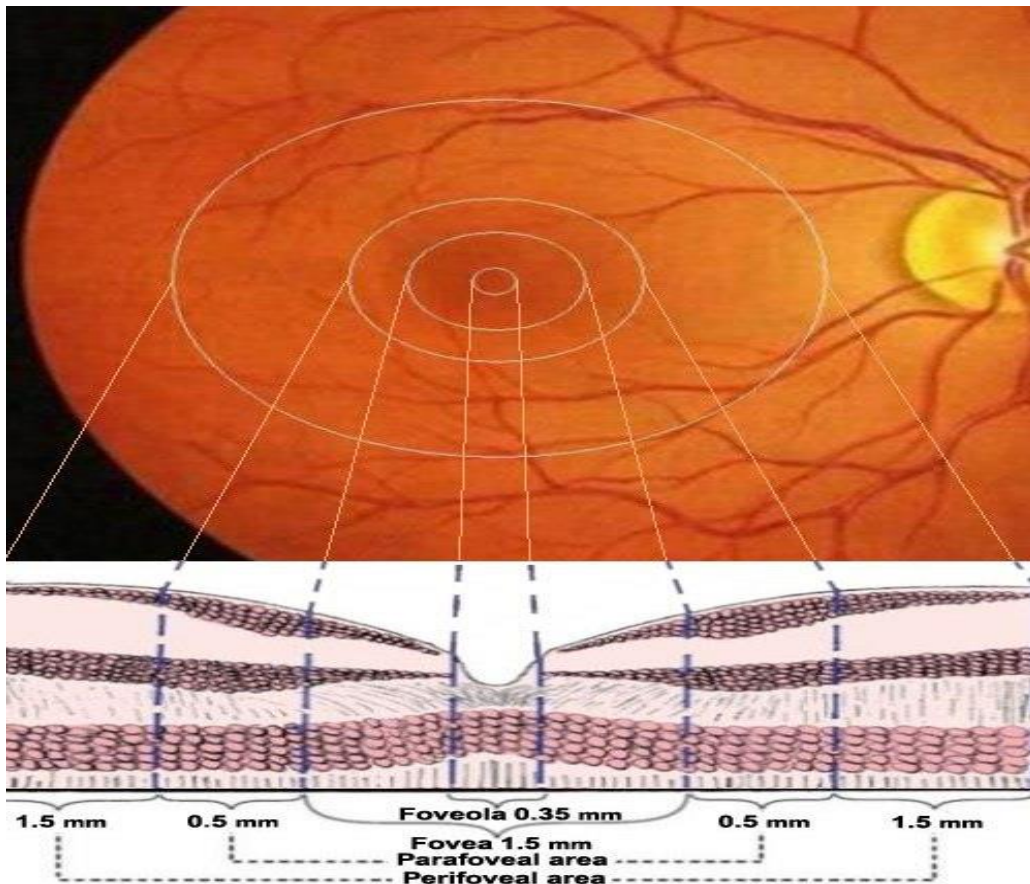
Makula 5-6 mm çapında olup, temporal vasküler arklar arasında yer alır. Histolojik olarak birden fazla ganglion hücre tabakasından oluşur. Makulada iki temel pigment, zeoksanin ve lutein mevcuttur. Lutein retinanın roddan yoğun olan bölgelerinde fazlayken, zeoksanin ise konların yoğun olduğu bölgelerde daha fazladır (17).

Fovea, yaklaşık 1,5 mm çapa sahip olan santral retinal çukurluktur. Fovea etrafında 0,5 mm genişliğinde parafovea bulunur ve bu bölgeyi çevreleyen makulanın en perifer bölgesi olan perifovea ise 1,5 mm genişliğindedir. Foveal avasküler zon, kan damarlarından yoksun bölge olup kapiller ağ ile çevrilidir. Çapı 250 ile 600 µm arasında değişir (17).

Foveola, fovea içerisindeki santral çukurluk olup yaklaşık 0,35 mm çapında ve 0,1 mm kalınlığındadır. Foveolada yüksek dansiteli kon fotoreseptörleri ve müller hücreleri bulunur (17). Foveolada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. Foveola, keskin görmeden sorumludur (18).

Ekvator arka kutup ile ora serrata arasında kalan bölgedir. Bu alanda karanlık adaptasyonu sağlayan rodler çoğunluktadır (18).

Şekil 1. Anatomik makula



Retina Tabakaları

Retinada alınan kesitlerde dıştan içe doğru 10 tabaka vardır:

1. **Retina pigment epiteli:** optik diskten ora serrataya doğru uzanan tek katlı hekzagonal hücrelerden oluşur. Dış kısmı Bruch membranı ile temastadır ve iç kısmı fotoreseptör dış segmentleri ile birleşen bir çok çıkıntılar içerir (19). Foveadaki RPE hücreleri daha uzun ve ince olup periferdekilere göre daha fazla sayıda ve daha büyük melanozomları vardır (18). RPE hücreleri birbirlerine zonula oklüdensler ve zonula adherensler gibi hücreler arası bağlantı kompleksleri ile sıkıca yapışarak dış kan-retina bariyerini oluştururlar (20).

2. **Fotoreseptör tabaka:** Rod ve kon olarak adlandırılan oldukça özelleşmiş nöroepitelial hücrelerin dış segmentleri tarafından oluşturulmuştur. Dış segment, fotoreseptörlerin retina pigment epiteli ile dış limitan membran arasındaki kısmıdır (18). Rod fotoreseptörlerinin sayısı 120 milyon olup çok tabakalı disk şeklindeki dış ve iç segmentten oluşur. İç segment de dış elipsoid ve iç miyoid olmak üzere 2 parçaya ayrılmıştır. Kon fotoreseptörlerinin sayısı ise 6 milyondan fazladır ve konik elipsoidlere ve miyoidlere sahiptir. Rodlardan farklı olarak çekirdekleri eksternal limitan membrana daha yakındır ve rod diskleri hücre membranına tutunmazken kon diskleri hücre membranına tutunurlar (17).

3. **Dış limitan membran (ELM):** Gerçek bir membran olmayıp fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağlantıdan oluşmuştur.

4. **Dış nükleer tabaka:** Fotoreseptör hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

5. **Dış pleksiform tabaka (DPT):** Fotoreseptörler ile horizontal ve bipolar hücreler arasındaki sinaptik bağlantılardan oluşur. Maküler bölgede daha kalın iken foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenara çekilerek Henle lif tabakasını oluştururlar.

6. **İç nükleer tabaka (İNT):** Bipolar, interpleksiform, amakrin, horizontal ve Müller hücrelerinin çekirdeklerini içerir.

7. **İç pleksiform tabaka (İPT):** Bipolar ve amakrin hücrelerinin aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

8. **Ganglion hücre tabakası (GHT):** Ganglion hücrelerinin gövdelerinden oluşur. Değişik büyüklükte dirler (10-30 µm). Dendritleri bipolar ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar.

İnsanda en az 3 tip ganglion hücresi olduğu bilinmektedir.

- a) **W Hücreleri**; ganglion hücrelerinin % 40'ını oluştururlar. 10 µm çapında olup yavaş iletiye sahiptirler (8 m/sn). Hareket yönü algılama ve karanlıkta görmeyi sağlayan sinyalleri taşırlar (21).
- b) **X Hücreleri**; ganglion hücrelerinin % 55'ini oluştururlar. 15 µm çaplı ve orta hızda ileti yaparlar (14 m/sn). Renkli ve keskin görme sinyallerini taşırlar (21).
- c) **Y Hücreleri**; ganglion hücrelerinin % 5'ini oluştururlar. Büyük hücrelerdir ve hızlı ileti yaparlar (50 m/sn). Ani değişimler, hızlı hareket ve ışık şiddetindeki değişmelere ait sinyalleri taşırlar (21).

9. **Sinir lifi tabakası (SLT)**: Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Temporal retinadaki sinir lifleri makula etrafında yay şeklinde, papillomaküler lifler düz çizgi şeklinde ve nazal aksonlar ise radyal olarak optik diskte toplanarak optik siniri oluştururlar. Her optik sinir 1 milyondan fazla sinir lifi içerir.

10. **İç limitan membran (İLM)**: Müller hücrelerinin ayaksı plaklarının bazal laminaya bağlantıları ile oluşur. Yazarların bir kısmına göre İLM, gerçek bir membran değildir (17).

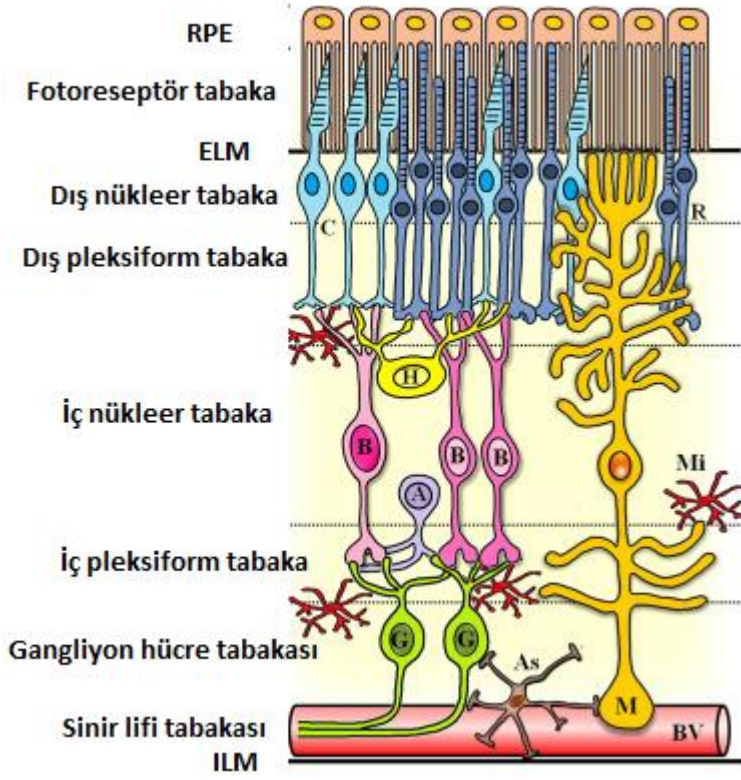
Bipolar hücreler: 4 tip bipolar hücre olduğu düşünülmektedir: ON, OFF, devamlı ve geçici (22). Sinaps yaptığı hücreye göre ise; rod bipolar hücreleri ve kon bipolar hücreleri olmak üzere ikiye ayrılır. Rod bipolar hücrelerinin dendritleri 1-4 adet rod ile, aksonları ise ganglion ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Kon bipolar hücreleri ise kısadırlar ve dendritleri tek bir kon ile sinaps yapar.

Horizontal hücreler: iç nükleer tabakanın dış kısmında bulunurlar. H1 hücre aksonu rod sferülü ile, H2 hücre aksonu ise kon pedikülü ile sinaps yapar. Lateral inhibisyona sebep olurlar (23).

Amakrin hücreler: iç nükleer tabakanın iç kısmında bulunurlar. Görsel sinyallerin retinayı terk etmeden önceki başlangıç analizinde yardımcı olan internöronlardır.

Müller hücreleri: dış limitan membrandan iç limitan membrana doğru dikey olarak uzanan glial hücrelerdir. Bu hücrelerin retinaya yapısal destek oldukları, retinanın gelişim ve metabolizmasında önemli rol oynadıkları kanıtlanmıştır (17).

Şekil 2. Retina tabakaları



2.1.3 Retina Fizyolojisi

Işığı tutma ve ışık enerjisinin bir kısmını nöral yanıtı çevirme fonksiyonu, retinayı benzediği diğer tüm nöral dokulardan farklı kılar. Görme pigmentleri, retinoid molekülü ve buna bağlı bir proteinden (opsin) oluşmaktadır (21). Retinoid kısmı rodlarda ve konlarda aynı iken, opsin kısmı farklılık gösterir. Işık, rodların dış segment membranında yoğunlaşmış rodopsin tarafından emilir. Böylece, retinal'in 11-cis çift bağı kırılır ve opsin molekülü sırasıyla batorodopsin, lumirodopsin, metarodopsin I ve metarodopsin II'ye dönüşür. Metarodopsin II, hücre içinde transdüsün isimli proteini aktive eder. Aktif transdüsünler, rod fosfodiesteraz proteinini uyararak cGMP'yi 5-nonsiklik GMP'ye hidroliz ederler. Böylece, cGMP'deki azalma sonucunda kanallar kapanırken Na^+ girişi durur ve rod hiperpolarize olur. Hiperpolarizasyon sinaptik terminalden glutamat salınımını durdurur (24). Karanlıkta ise işlem ters yönde işlemekte olup all-trans-retinolden 11-cis retinale doğru olan faaliyetler baskın duruma gelmektedir (21).

Kon fototransdüksiyonu rodlara benzemekle birlikte, aktif kon opsinlerinin ömrü daha kısadır ve kendi döngüsündeki transdüsüne dönüşmesi rodlarda olduğundan daha hızlıdır (24).

Fotoreseptör hücreleri aldıkları mesajları horizontal ve bipolar hücelere iletirler. Horizontal hücelerin dendritleri, rod ve konlardan glutamat alır ve kon ve rodlara GABA salınımı yapar. Işık, fotoreseptörlerin hiperpolarize olmasına ve transmitter salınımının durmasına neden olurken; aynı zamanda horizontal hüceler de hiperpolarize olarak GABA salınımını durdururlar (24).

Rod ve S-konların sadece açık-bipolar (on-bipolar) hüceleri vardır. L-kon ve M-konların 2 tip, açık-bipolar (ON) ve kapalı-bipolar (OFF) hüceleri mevcuttur. Işık konları hiperpolarize ettiğinde on-bipolar hüceler uyarılırken, off-bipolar hüceler inhibe olur. Bipolar hüceler ise aldıkları sinyalleri iç pleksiform tabakaya aktarırlar (24).

Kon amakrin hüceleri, bipolar ve ganglion hücelerinin arasındaki antagonistik ara reaksiyonları düzenlerler. AII amakrin hüceleri, rod bipolar hüceleri ile on ve off kon bipolarlarını bağlayarak rod sinyal iletiminde ek sinaptik gecikmelere neden olurlar (25). Amakrin hücelerde; GABA, asetilkolin, glisin, taurin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterler tespit edilmiştir (26).

Tüm görsel bilgiler, ganglion hücelerde birleşir (27). Ganglion hüceleri, gelen sinyalleri lateral genikulat nükleusun parvoselüler ve magnoselüler katmanlarına iletirler. Literatürde son olarak, ışığa duyarlı retinal ganglion hüceleri (pRGCs) keşfedilerek yeni alt tipi olarak bildirildi (28).

RPE'nin ana fizyolojik rolleri; görme pigmenti rejenerasyonu, dökülmüş fotoreseptör dış segment disklerinin fagositozu, fotoreseptörlere gerekli olan besin ve iyonların taşınması, fokus dışı ışınların pigmentasyon yoluyla emilmesi, retinanın yapışması ve kan-retina bariyerinin oluşturulması olarak özetlenebilir (20).

2.1.4 Retina ile Dopamin İlişkisi

Merkezi sinir sistemindeki katekolaminlerin büyük bir kısmını oluşturan dopamin (DA), retinada da major katekolamin olup amakrin ve interpleksiform hücelerin olası transmitteridir (29). Omurgalılarının retinasında dopamin nöronlarının yoğunluğu düşük olup yaklaşık 10-100 mm²'dir (30). Retinadaki başlıca dopaminerjik hücre, A18 olarak isimlendirilen amakrin hücre alt tipidir (31). Bu hüceler, yaygın dendritik dallanmaları ve uzun ince aksonları sayesinde komşu dopaminerjik hücelerin yanısıra diğer amakrin ve bipolar hücelere de etkileşime girebilirler. Dopaminerjik nöronların ilişkili olduğu diğer amakrin hücre alt tipleri ise, AII ve A17'dir (32). Dopaminerjik nöronlar, aynı zamanda GABA nörotransmitteri de

içerirler (33). AII amakrin hücrelerinde hem D1-dopamin reseptör alt tipi hem de GABA_A (gamma aminobutrik asit tip-A) reseptörü vardır (34). Bunlar, DA nöronlarının AII amakrin hücreleri üzerinde hem GABAerjik, hem de dopaminerjik sinapslar yaptığını gösterir. Retina hücrelerinin büyük çoğunluğu, sinaptik bileşkelere gerek kalmadan parakrin veya hacim iletim yolu olarak adlandırılan diffüzyonla onlara ulaşan dopamine yanıt verirler (30).

Tüm retina hücrelerinin dopamin reseptörleri taşıdığı düşünülmektedir. Retina pigment epitelinde D5 reseptör, kon ve rod fotoreseptörlerinde D2 reseptör ailesi mevcuttur. Bipolar, horizontal, amakrin ve ganglion hücrelerinde ise D1 reseptörleri var. Dopaminerjik nöronlar, otoreseptör olarak adlandırılan ve dopamin salınımını inhibe eden D2 reseptörleri taşırlar. Müller hücreleri ve retina kan damarlarında bulunan perisitler de dopaminden etkilenmektedir (35-40). Fotoreseptörler D2 reseptör ailesinin aktivasyonu ile inhibe olurken; bipolar, horizontal, ganglion ve amakrin hücreler D1 reseptörlerinin aracılığı ile aktive olurlar. Dopamin fotoreseptörler üzerinde etki ederek rod ve konlar arasında eşleşmeyi artırır; rodlardaki voltaj-kapılı kalsiyum akımını arttırırken, konlardakini azaltır ve hiperpolarizayona bağlı akım, I_h azalır (41-43). Dopamin, D1 reseptörler aracılığı ile horizontal ve amakrin hücreler arasındaki sıkı bağlantıları ortadan kaldırır. Jensen, Daw ve ark. tavşan retinasındaki dopaminin OFF merkez hücrelerinde devam eden akımı arttırırken, ON merkezli hücrelerde azalttığını bildirdiler. Aynı çalışmada, bu bulguları AII amakrin hücre ağı dopaminerjik inhibisyonu ile ilişkilendirdiler. Buna ek olarak, dopaminin rod girdilerini ortadan kaldırarak ganglion hücrelerinin ışık duyarlılığını azalttığını buldular (44-46). RPE bazal yüzeyinde dopamin reseptör alt tipleri tanımlanmasa da, dopaminin her iki RPE yüzeyine etkisi vardır. Dopamin, RPE tarafından gerçekleştirilen fagositoz işleminin modülasyonunda rol oynar.

Dopamin diurnal hücresel ve fizyolojik fonksiyonları düzenleyen önemli bir retinal nörotransmitterdir. Gün boyunca yüksek seviyede olan dopamin konsantrasyonu, gece azalır; bunun aksine retinanın melatonin konsantrasyonu artar. Dopaminin melatoninini baskıladığı; bunu D2 ve D4 dopaminerjik reseptörler aracılığı ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (47). Bu etki retinanın "biyolojik saat"ının oluşmasına neden olur.

2.1.5 Retina Sinir Lifi Tabakasını Görüntüleme Yöntemleri

Oftalmoskop

Retina sinir lifi tabakasını değerlendirmek için kullanılan kolay, basit ve subjektif bir yöntemdir. RSLT dilate pupilladan kırmızıdan yoksun veya yeşil ışık kullanılarak muayene

edilmelidir. Superior ve inferior kadranlardaki gümüşümsü çizgiler, papilomaküler demete göre çok daha belirgindir.

RSLT Fotoğrafları

RSLT en iyi şekilde kısa dalga boyu ışık kullanılarak görüntülenmektedir. RSLT fotoğraflarının kaliteli olması için, yüzeysel retinadan penetre olan mavi ışığın RPE tarafından absorbe edilmesi gerekir. RPE tabakasının hipopigmente olduğu yüksek miyopi ve albinizm gibi hastalıklarda, RSLT iyi değerlendirilememektedir. Katarakt gibi medya opasiteleri, kötü odaklanmış fotoğraflar, açık pigmentli fundusa bağlı kontrast azlığı, parlama ve desantralizasyon, RSLT'nin doğru olarak değerlendirilmesini engelleyen faktörlerdir (48).

Sinir Lifi Analizatörü

Sinir lifi analizatörü; polarimetre ile entegre edilmiş, 780 nm dalga boylu polarize diod kullanan konfokal, tarayıcı lazer oftalmoskoptur. RSLT'nin çift kırıcılık özelliğinden yararlanarak peripapiller RSLT kalınlığını in vivo, kantitatif ve objektif olarak ölçmektedir (49,50). Ölçümler için pupil dilatasyonu gerekmez iken ve sonucun ortam opasitelerinden etkilenmediği bilinmektedir (51). Popülasyonun demografik özellikleri, yaş ve hastalığın evresi polarimetrik ölçümleri etkilemekte ve yaş ilerledikçe retardasyon (faz farkı) azalmaktadır (52,53). Yapılan bir çalışmada, tarayıcı lazer polarimetre ile ölçülen RSLT kalınlığında yılda 0,2 µm azalma saptanmıştır (54).

Sinir lifi analizinde 6 bilgi alanı mevcuttur:

1. Fundus görüntüsü: Alınan görüntünün kalitesi, optik sinir başının (OSB) santralizasyonu, peripapiller bölgeye yerleştirilen elipsin büyüklüğü ve yeri, fokal retina sinir lifi defektleri hakkında bilgi verir (55).
2. Kalınlık ve polarizasyon haritası: Sağlıklı gözlerdeki RSLT dağılımına uyan tarzda superior ve inferior kadranlarda kalın (parlak kırmızı-sarı), nazal ve temporal kadranlarda ise ince (koyu mavi) olarak saptanmaktadır (55). Weinreb ve ark. OSB'dan uzaklaştıkça RSLT kalınlığının inceldiğini göstermişlerdir (50).
3. Çift hörgüçlü grafik (TSNIT): Elips üzerindeki toplam 200 noktadan elde edilen kalınlık değerleri, hastanın yaşına, cinsiyetine ve ırkına uygun sağlıklı popülasyonun minimum ve maksimum değerleri ile karşılaştırılır (55).

4. Normalden sapma: Superior ve inferior kadranlardaki en yüksek retardasyon gösteren 1500 noktanın ortalama değerleri ile nazal ve temporal kadranlardaki 1500 noktanın ortalama değerleri, yaşıa göre normatif veri tabanı ile karşılaştırılır (55).
5. GD_x sinir lifi analizi: Simetri, superior oran, inferior oran, superior/nazal, maksimum modülasyon, superior maksimum, inferior maksimum, 'sayı', elips modülasyon, ortalama kalınlık, elips ortalama, superior ortalama, inferior ortalama, superior integral gibi 14 parametre normatif veri tabanı ile karşılaştırılarak istatikselsel olarak değerlendirilir. Yeşil renkli olan parametreler normal, turuncu renkli olanlar şüpheli, kırmızı renkli olanlar ise patolojik olarak kabul edilmektedir (55).
6. TSNIT simetri analizi: Hastanın sağ ve sol gözlerinin kalınlık değerlerinin çift hörgüçlü grafik üzerinde üst üste yerleştirerek karşılaştırılmasıdır (55).

Gerçek zamanlı görüntüler elde etmesi, tekrarlanabilirliği, pupilla dilatasyonuna ihtiyaç duyulmaması, kısa işlem zamanının olması, kolay uygulanabilmesi başlıca avantajlarıdır. Retardasyon değerlerinin normal kişiler arasında geniş farklılık göstermesi (50,54), peripapiller veya koryoretinal atrofi alanlarının yüksek retardasyona yol amasına (56-58) bağlı hatalı ölümler ise dezavantajlarıdır.

Tarayıcı Lazer Oftalmoskop

Yaklaşık 1 mm çapındaki monokromatik, düşük enerjili ışık (670 nm, diod lazer) demeti ile retinada yaklaşık 10 mikron çapındaki noktasal alan aydınlatılarak, odaklanmış noktadan yansıyan veya emilime uğrayan ışığın kaydedilmesi ile görüntü oluşturulur (59). Heidelberg Retinal Analiz Cihazı II (HRA II); bu sistemlerden biri olup, optik diskin ve peripapiller retina bölgesinin üç boyutlu görüntüsünü elde etmek ve tekrarlanabilir şekilde analiz etmek için kullanılır (59). Optik diskin topografik ölümlerini elde edebilmek için, disk kenarını dıştan sınırlayan bir kontr hattı peripapiller sklera halkasının i kenarı boyunca işaretlenir. HRT direkt olarak sinir lifi kalınlığını ölçmez. Ancak kontr hattı boyunca, retina sinir lifi kalınlığını belirlemek için bir referans planı kullanır. Standard referans planı (SRP), temporal 350-356 derecelik bölgede, kontr çizgisi boyunca papilla kenarındaki retina yüzeyine paralel ve papillomaküler demetteki retina yüzeyinin yaklaşık 50 mikron gerisinde olarak tanımlanmıştır. Kontr izgisi içindeki referans plan üzerinde kalan alan rim, altında kalan alan ise çukurluk olarak kabul edilir (60). Hızlı, non-kontak ve tekrarlanabilir bir test olması, çok yoğun olmadıkça ortam opasitelerinden etkilenmemesi ve pupilla genişletilmesi gerektirmemesi, avantajları iken (61); farklı referans noktası kullanmaları nedeniyle alınan sonuçların rölatif ölümler olması,

ölçümlerin tekrarlanabilirliğinin operatörün deneyiminden etkilenmesi ise dezavantajlarıdır.

Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT) biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü, gerçek zamanlı, histolojik kesitlere benzeyen görüntüleri almayı sağlayan non-kontakt yöntemdir (62). OKT; retinanın sanal optik biyopsisini sağlamasından dolayı, retina hastalıklarının tanı, tedavisi ve takibinde en kullanışlı görüntüleme testi olmuştur (63). OKT, ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanarak bildiri yapılmıştır (64). OKT teknolojisinin geliştirilmesinde femtosaniye laserler ve interferometreler belirleyici rol oynamıştır (65). OKT'nin çalışma prensibi ultrasonografiye benzer. Ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) kullanılırken, OKT 'de ışık dalgaları (300000 km/sn) kullanılmaktadır (66). OKT'nin görüntü elde etme mekanizması, yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmakta ve dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplamaktadır. Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. İlk OKT sistemleri, tipik olarak merkezi 820 nm'de olan ve 20 nm genişliğinde ışık yaymakta olup, ışık kaynağı olarak yüksek aydınlatmalı diyot laser kullanılmaktadır (67,68). Işık hızının çok yüksek olması nedeniyle, dokulardan yansıyan gecikmeyi doğrudan ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle ışığın yansırken oluşan gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçülür. Çekim sırasında OKT cihazından göze ve referans olarak kabul edilen cihazdaki aynaya ışık gönderilir. Farklı mesafelerdeki farklı göz içi yapılarından yansıyan ışıkla, referans aynadan yansıyan ışık arasındaki zamansal farklılıklar ölçülür. Elde edilen kesitsel görüntüleme, aksiyel ve transvers taramalarla iki boyutlu veri serisine çevrilir (63). OKT yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. OKT'nin aksiyel çözünürlüğü, 3 mikron gibi oldukça düşük bir değere ulaşmıştır (65). Time domain OKT'lerde referans aynası hareketli iken, yeni jenerasyon spektral domain OKT'lerde referans aynası sabittir.

Optik koherens tomografide görüntü, retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılık özelliklerine bağlı olarak elde edilmektedir. OKT'de ışığı, geriye şiddetle yansıtan dokuya ait güçlü ışık sinyalleri hiperreflektivite, ışığı geriye zayıf yansıtan dokulardan gelen düşük sinyaller ise hiporeflektivite olarak yorumlanır. OKT görüntülerinin doğru yorumlanmasında önemli bir kavram olan gölgelenme ise doku içinde daha yüzeysel konumdaki yüksek yansıtıcılığa sahip bir doku ya da lezyonun altındaki dokulara ışığın geçmesinin engellenmesidir (65).

Gri skalada vitreus ve aköz gibi hiporeflektif dokular siyah, retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi hiperreflektif yapılar ise beyaz renkle gösterilir. Fotoreseptör gibi orta yansıtıcılıkta olan yapılar ise gri renktedir. Retina sinir lifleri yatay yerleşimleri nedeniyle OKT'de oldukça yüksek yansımaya neden olurlar. Özellikle optik diske yaklaştıkça retina sinir lifi kalınlığında ve yansıtıcılıkta artış görülür (65).

Retina sinir lifi tabakası analizinde, optik sinir başı etrafında dairesel tarama yapılarak kesit elde edilmektedir. Optik sinir üzerinden geçen parçalı 3 boyutlu görüntüler, retina sinir lifi tabakası kalınlığı elde etmek için kullanılmakta ve yaş ile eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırmak için renk kodlarına ayrılarak sonuçlar sunulmaktadır (69). Optik sinir başında RSLT incelenmesi için, merkezi optik diskin santralinde olan 6 adet radyal tarama yapılır. Her bir radyal tarama 128 A mod taramadan oluşur. Optik disk sınırını, retina pigment epitelinin sonlanmalarını bularak tespit eder. Disk sınırından uzaklaştıkça RSLT kalınlığında bir azalma olduğu için disk büyüklüğünün RSLT kalınlık ölçümlerini etkilemesine neden olmaktadır (70).

Kontrollerde taramanın hep aynı yerden olmaması sonucunda ölçümlerin standardize edilememesi bir dezavantaj olarak görülmektedir. Bunun dışında Jones ve ark. histolojik kesitlerden elde edilen verilerle karşılaştırdıklarında, OKT'nin RSLT kalınlığını ortalama %37 oranında daha ince ölçtüğünü bildirmişlerdir (71). OKT yazılımı disk etrafındaki RSLT ölçümünde, histolojik kesitlere göre 400 mikrona kadar düşük ölçüm verdiği saptanmıştır (72).

2.2 Parkinson Hastalığı

Parkinsonizm, klinik bir sendrom olarak tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite ile karakterizedir (73,74). İdyopatik Parkinson hastalığı (PH) ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen nedeni olup, hareket bozukluğu hastalıkları içinde Esansiyel Tremordan sonra en sık görülen tablodur. 1817 yılında ilk kez James Parkinson tarafından 'titrek felç' olarak tanımlanmış (75) olan PH genellikle 50-60 yaşları arasında başlayan, yavaş progressif seyirli, kronik seyirli, ciddi disbiliteye neden olan ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Avrupada 5 ayrı ülkede yapılan ortak bir çalışmada 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2,3/100 ve PH prevalansı ise 1,6/100 olarak bulunmuştur (76). Görülme sıklığı açısından erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2'dir (77).

PH'da etyolojide genetik ve pek çok çevresel faktörler suçlanmakla beraber hastalığın tanımlanmasının üzerinden yaklaşık iki asır geçmiş olmasına rağmen halen etiopatogenez

tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastaların yaklaşık %90'ı sporadik, geri kalan %10'u ise genetik kökene sahiptir ve 6 gen mutasyonu ile genom üzerinde en az 11 lokus tanımlanmıştır (78-80). PH'nın genetik formları genç başlangıçlı PH'da (45 yaş ve altında hastalık başlayan olgular) daha sık görülür (81). PH gelişimi ile ilişkili çevresel ya da yaşam tarzı risk faktörleri kırsal yaşam, böcek ilacı ve herbisitlere maruz kalma, kuyu suyu içilmesi ve çözücülerle çalışmaktır (78,81). Ancak, bu faktörlerden hiçbirinin açıkça PH'a neden olduğu gösterilmemiştir. PH için kanıtlanmış tek risk faktörü ilerleyen yaştır (81).

PH'nın altında yatan temel nöropatoloji substansia nigranın pars kompaktasındaki (SNc) melanin içeren dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve geri kalan hücrelerde eozinofilik intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri olan Lewy cisimciklerinin (LC) oluşmasıdır (80,82,83). Bunun sonucunda dopamin yeteri kadar üretilmeyecek ve bazal gangliyonların fonksiyonlarında bozulma başlayacaktır. Motor klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının yaklaşık %60-70 düzeyine ulaşması gerekmektedir (84).

LC alfa-sinuklein, ubikitin, parkin ve nörofilamentler gibi çeşitli proteinlerden oluşmaktadır. LC oluşumu ve dejenerasyon SN ile sınırlı kalmayıp başka beyin bölgelerini-lokus seruleus, hipotalamus, vagusun dorsal motor çekirdeği, meynert'in bazal çekirdeği, neokorteks ve sempatik ganglionları da etkilemektedir (85). LC'lerin varlığı PH'nın klinik teşhisinin patolojik olarak teyit edilmesi için gereklidir. Ancak LC PH'na özgü olmayıp multisistem atrofi, progressif supranükleer felç, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjeiktazi ve Hallervorden-Spatz hastalığı gibi pek çok nörolojik hastalıkta da tespit edilebilir (86,87). Ayrıca asemptomatik yaşlı kişilerin beyinlerinde de LC bulunabilir. Braak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada LC ilk olarak dorsal vagal nükleus ve olfaktor sistemde olduğu ve yavaş bir şekilde beyin sapı, diensefalon ve serebral kortekse doğru ilerlediği gösterilmiştir (88).

Santral sinir sisteminde birkaç dopaminerjik nöron grubu olmasına rağmen, SNc'daki dopaminerjik hücrelerin kaybı PH'nın tüm motor bulgularını oluşturduğu düşünülmektedir. Bu klinikopatolojik korelasyon, N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin'in (MPTP) insanlarda ve primatlarda SNc'nin dopaminerjik nöronları için seçici olduğunu gösteren çalışmalarla desteklenmektedir (89). PH'da nöronal kayıp SNc'daki dopaminerjik nöronların hepsini kapsamakta, ventrolateral bölge dorsal bölgeye göre daha ciddi derecede etkilenmektedir (90). PH'nda sempatoadrenal sistemin bazı hücreleri ve raphe nükleusunun serotonerjik nöronları gibi lokus seruleus da dahil olmak üzere diğer katekolaminerjik hücre grupları da tutulur (91).

Nigrostriatal yol dejenerasyonuna bağlı olarak striatumda dopamin azalması, striatal internöronlar arasında kolinerjik aktivitede artışa neden olur. Dopamin eksikliği basal ganglia içinde yer alan direkt/indirekt yol arasındaki dengeyi, indirekt yolda aktivite artışı lehine çevirir. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar (92-94).

Aile öyküsü pozitif olan hastalarda genetik geçiş otozomal dominant veya otozomal resesif ola bilir. SNCA (PARK1-4) ve LRRK2(PARK8) genlerindeki mutasyonlar otozomal dominant Parkinson hastalığından (OD-PH) sorumludurlar (95). SNCA, mutasyonlarının OD-PH'a yol açtığı bildirilen ilk gen dir. SNCA mutasyonlu hastalarda PH 50 yaştan önce ortaya çıkar ve başlangıçta levodopa tedavisine iyi yanıt verir. Bununla birlikte, hastalık hızlı ilerler ve genellikle kognitif yıkım ve demans ile birliktelik gösterir (96). LRRK2 bağlantılı PH ise klinik olarak geç başlangıçlıdır ve yavaş ilerler (97).

Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7) ve ATP13A2 (PARK9) genlerindeki mutasyonlar otozomal resesif geçişli erken başlangıçlı Parkinson hastalığına (OR-PH) neden olurlar (95). DJ-1 pozitif hastalarda görülen erken yaşta başlangıç, oldukça simetrik tutulum, hastalığın yavaş ilerleme göstermesi, levodopa tedavisine iyi yanıt alınması, uykunun yararlı etkisi, başlangıçta ortaya çıkan distoni ve reflekslerde artma şeklindeki klinik özellikler, parkin dahil olmak üzere diğer gen mutasyonlarının yol açtığı OR-PH tabloları ile benzerlik gösterir (98-100). ATP13A2'deki homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonların, OR-PH'ın bir atipik formu olan Kufor-Rakeb sendromuna neden olduğu bulunmuştur (101). Bu sendrom jüvenil başlangıçlı, hızlı hastalık ilerlemesiyle karakterize olup demans, supranükleer bakış paralizisi ve piramidal belirtilerle birliktelik gösterir.

Klinik

PH sinsi başlangıçlı olup kardinal bulguları - istirahat tremoru, rijidite, akinezi/bradikinezi veya postural instabilitedir (102). Ancak hastalığın bu bilinen motor semptomlarından yıllarca öncesinde presemptomatik evre olarak anılan evrede non-motor semptomlardan oluşan prodromal bir dönem vardır. Hastalığın asimetric başlangıcı çok tipiktir ve hastaların $\frac{3}{4}$ 'de motor belirtiler genellikle istirahat tremoru ile başlar.

Kardinal Belirtiler

Tremor:

İstirahat tremoru hastaların %75'inde ilk motor belirti olup, hareket sırasında ortadan kaybolur, ancak ekstremitte belli bir postürü aldıktan kısa bir süre sonra tekrar belirir. Sıklıkla üst ekstremitte distalinden unilateral olarak başlar ve genellikle baş parmağı veya bileği tutar (81,103,104). Tipik frekansı 3-7 Hz arasında olup, sıklıkla 4-5 Hz düzeyinde seyredir. Eldeki

tremor para sayma hareketine benzetilir, ayaklarda olduğu zaman pedal hareketi görünümündedir. Tremor diğer kardinal belirtilere göre daha yavaş bir ilerleme gösterir (102). Yıllar içerisinde tremor proksimale doğru yayılır ve ipsilateral bacak ve kontralateral ekstremiteleri de tutar. Tremor gün içinde değişen şiddetlerde aralıklı olarak ortaya çıkabilir ve uykuda kaybolup emosyonel stres durumlarında şiddetlenir.

Rijidite:

Pasif harekete karşı olan bu direnç agonist ve antagonist kaslarda eşzamanlı olarak tonusun artması halidir. Hastaların %90'dan fazlasında görülür (105). Rijidite ağrılı olabilir ve omuz ağrısı PH'nın ilk belirtilerinden biri olabilir (106). Rijiditenin önemli bir yönü de enerji harcamasında artışa neden olmasıdır, hastalar yorgunluk hissederler. Dişli çark hareket boyunca karşılaşılan dirençteki dalgalanmayı ifade eden rijidite şeklidir.

Bradikinezi :

Bradikinezi hareketlerde yavaşlama olup, PH'da özürülük yaratan temel belirtidir ve her hastada görülür (105). Hastalarda harekete başlama, bir hareketten diğerine geçme, aynı anda iki hareketi yapabilme becerisi bozulur (107). Muayenede bradikinezi maske yüz, hipofonik, zor anlaşılabilir bir konuşma, ardisıra veya tekrarlayıcı el, ayak hareketlerini başlatmada güçlük, yavaşlama, beceriksizlik, hareketin amplitüdünde azalma ve değişkenlik şeklinde kendini gösterir. Ekstremitte bulguları sıklıkla asimetriktir (102).

Postural İnstabilite:

Postural instabilite ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması veya kaybıdır (108). En şiddetli özürülük oluşturan PH bulgusudur (109). Denge kaybı, düşme, özellikle geriye doğru düşme PH hastalarında yaygın olarak görülür (110). Denge bozukluğu tipik olarak hastalığın ileri evrelerinde görülür (111). Parkinson hastalığının dopaminerjik tedaviye en az yanıt veren klinik bulgusudur (112).

PH'da dopaminerjik sistemin yanısıra serotonerjik, noradrenerjik, kolinerjik sistem de etkilenir ve buna bağlı kognitif bozukluklar, davranışsal semptomlar, otonomik bozukluklar, uyku bozuklukları, ağrı ve duysal belirtiler gibi non-motor semptomlar ortaya çıkar. Bu non-motor semptomlar hastaların büyük bir bölümünde görülür.

Kognitif Disfonksiyon

Kognitif etkilenme ve davranış bozuklukları PH'da sık karşılaşılan belirtiler arasındadır. Hastaların %84'ünde kognitif bozukluğun belirlendiği çalışmada 15 yıllık takipte olguların

%47'sinde demans saptanmıştır (113). Parkinson hastalığı demansı (PHD) teşhisi demans başlangıcından en az 12 ay önce ekstrapiramidal motor semptomların var olması ile konur. Davranış bozukluklarının nigromezolimbik alanda dopaminerjik nöron kaybı ve dopaminerjik ilaçların, özellikle de dopamin agonistlerinin kullanımına bağlı dopamin regülasyon bozukluğu nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (114).

Ağrı ve Duyusal Semptomlar

Olfaktor fonksiyon bozukluğu, ağrı, parestezi sık görülen belirtilerdir. Anosmi ve hiposmi PH'nın ilk bulgusu olabilir. Kortikomedial amigdala nöron kaybının veya olfaktor bulbusta dopaminerjik nöronların azalmasının neden olduğu düşünülmektedir (115). Anosmi dopaminerjik tedaviye yanıt vermez (81).

Uyku Bozuklukları

PH'da nokturnal uyku bozuklukları ve gün içi aşırı uykululuk sık görülür. Uyku siklusunun gündüze kayması, şiddetli tremor varlığı, bradikineziden dolayı hastanın yatakta dönememesi, Parkinson ilaçlarına bağlı canlı hayallerin oluşması, huzursuz bacak sendromu, pollaküri veya depresyondan kaynaklanabilir (102).

Otonom Disfonksiyon

Otonom belirtiler, parkinson-plus sendromlarından özellikle multisistem atrofinin parkinsonizm ağırlıklı tipinde ön planda ortaya çıkarsa da PH'da da daha hafif şekliyle görülür (102). Bu disfonksiyona dorsal vagal nükleus gibi otonom işlevleri düzenleyen çekirdeklerin dejenerasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca konstipasyon, idrar inkontinansı, cinsel işlev bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon sık rastlanılan otonom belirtilerdir (116).

Tanı

Parkinsonlu hastanın teşhisi klinik kriterlere dayanılarak yapılır. Tanıda Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (117) tarafından oluşturulan kriterler ve diğer yayınlanmış tanı kriterlerinden uyarlanan aşağıdaki 3 aşamalı yaklaşım önerilmektedir.

1. *Adım*: Parkinsoniyen Sendromun tanımlanması.

Sıklıkla kullanılan kriter; bradikinezi varlığı ve aşağıdakilerden en az birinin olmasıdır (81,117):

- kas rijiditesi
- 4-6 Hz istirahat tremoru
- postural tremor

2. *Adım*: Parkinsonizmin diğer nedenlerinin dışlanması.

PH'ı diğer parkinsonizm nedenlerinden ayırdetmek çok önemlidir. Bu, sekonder (semptomatik) formlardan ve atipik (parkinson-plus) sendromlardan ayırmayı içerir. Sekonder veya semptomatik formlara en çok antipsikotik ve antiemetik ajanlarla ilişkili ilaç kaynaklı parkinsonizm; postenfeksiyöz Parkinsonizm (örneğin Batı Nil viral ensefalitinin sekeli); inme veya hidrosefali gibi yapısal lezyonlar; vasküler lezyonlar; Wilson hastalığı ve diğer metabolik bozukluklar; travma (post-travmatik parkinsonizm); karbon monoksit, manganez veya 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) neden olduğu toksik hasarlar dahildir (78,81,103,104,118). Atipik (Parkinson plus) durumlar; ekstrapiramidal belirtileri olan Alzheimer hastalığı ve progressif supranükleer felç, multisistem atrofi, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, spinoserebellar ataksi; striatonigral dejenerasyon, Guam'ın ALS/Parkinson-Demens Kompleksini içerir (78,81,103,104).

Hastalığın erken evresinde denge problemlerinin hiç olmaması veya az olması, erken şiddetli otonomik yetmezlik ve şiddetli demansın olmaması PH'ı başka parkinsonizm tablolarından klinik olarak ayırt edilmesine yardımcı olan diğer özelliklerdir.

3. *Adım*: Destekleyici özelliklerin belirlenmesi.

Unilateral başlangıç, progresif seyirli olması, hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak daha belirgin devam etmesi, levodopaya çok iyi (%70-100) yanıt olması, en az 5 sene veya daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi, levodopaya bağlı şiddetli diskinezilerin olması, klinik seyrin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi destekleyici kriterlerdir. En az 3 destekleyici kriterin olması PH tanısı açısından büyük önem taşır (105).

Nörolojik yapıların görüntülenmesinde kullanılan T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, “F-florodopa” pozitron emisyon tomografi, dopamin D2 reseptörlerini “C-raclopride” PET yöntemi ile görüntüleme ve striatal dopamin reuptake bölgelerinin “single photon emission computerized tomography (SPECT)” teknikleri ile belirlenmesi Parkinson hastalığı tanı ve ayırıcı tanısı açısından umut vaat eden yöntemlerdir (108,199).

Parkinsonlu hastanın rijidite, bradikinezi, postural instabilite derecesi ve bu semptomların günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi çeşitli skalalarla yapılmaktadır (120). Bu skalalar içinde Hoehn ve Yahr Skalası (121); hastaların gruplandırılması, hastalık progresyonunun takibi açısından en sık kullanılan skaladır.

Hoehn ve Yahr skalası hastalığı klinik olarak 5 evreye ayırmaktadır:

- Evre 0: Klinik belirti olmaması
- Evre I: Tek taraflı tutulma.
- Evre II: İki taraflı tutulma.

- Evre III: Postural reflekslerin bozulması ya da dengesizlik, düşme anamnezi.
- Evre IV: Günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyma.
- Evre V: Tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı olma.

Kognitif ve emosyonel durum, günlük yaşam aktivitelerinde yeterlilik düzeyi, motor fonksiyon ve medikal tedavinin yan etkilerini değerlendiren en kapsamlı ve geçerli skalalardan birisi ‘‘Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)’’dir (122).

Parkinson hastalığında nörooftalmolojik özellikler

Parkinson hastalarında oküler ve okülomotor bulgular oldukça sık görülmektedir. Göz kırpma normalde 16-18 kez/dakika iken, parkinson hastalarında yaklaşık 1-2 kez/dakika sıklığına kadar düşebilir ve seyrek göz kırpma ifadesiz bir bakışa neden olur (123). Bu durum azalmış dopaminerjik aktiviteye bağlı hipokinezinin bir parçası olabilir. Parkinson hastalığında, azalmış göz kırpma ile ilişkili olarak gözyaşı film tabakası kalitesinde bozukluk vardır (124). Kuru göz sendromu olmasına rağmen korneal duyarlılığın azalmasına bağlı hastaların yaklaşık %75'nin kuru göz şikayeti olmaz (125).

Parkinson hastalığında rutin okülomotor muayene genellikle normaldir. Anormal göz hareketleri - yavaş sakkadlar, sakkadik hipometri, kare dalga sıçramalar ve konverjans yetmezliği diğer parkinsonizm tablolarında daha sık görülür (125).

Parkinson hastalarında görme keskinliğinde azalma, 1990'lı yıllardan beri bildirilse de PH doğrudan görme keskinliğini bozmaz (126). PH'da dopaminerjik eksikliğe bağlı olarak retina da etkilenmektedir. Postmortem çalışmalarda ölümden 5 gün önce L-Dopa kullanmayan parkinson hastalarında retinal dopamin konsantrasyonlarının beligin azaldığı tespit edilmiştir (127). Nguyen-Legros ve arkadaşları, Parkinson hastalarının retinal dopamin (DA) nöronlarını dikkatle incelemişler ve DA nöronlarında herhangi bir kayıp olmadığını kaydetmişlerdir. Ancak TH boyanmasının yoğunluğunun DA çıkıntılarında daha düşük olduğu ve foveal bölgede DA çıkıntı kaybının varlığı saptanmıştır (128). Parkinson hastalığında retinal dopaminerjik hücrelerin hipoaktivitesi, retinanın parlak ışıkta karanlığa adapte durumda kalmasına neden olur (129).

PH'da hem kromatik hem de akromatik görme duyarlılığında değişiklikler bildirilmiştir. Parkinson hastalarında renkli görme bozukluğu kırmızı-yeşil ekseninde daha belirgindir ve PH'a özgün retinal tutulumu desteklemektedir (130). Ayrıca renk ayırımı ve kontrast duyarlılığında bozulmanın hastalık progresyonu ile daha da belirginleştiğine dair bilgiler artmaktadır (131,132).

Görsel uyarana retinal yanıtlar bir elektriksel aktivite ile primer görsel kortekse ulaşır. VEP ve ERG, bu görsel yolun fonksiyonel değerlendirilmesi için elektrik yanıtının amplitüdünü ve latansını ölçer. PH'da VEP anormallikleri uzamış latans veya azalmış amplitüd şeklinde olabilir. VEP latansındaki bu değişiklikler L-DOPA tedavisi ile geri döndürülebilir (133-135). Pattern elektoretinografi çalışmalarında da latans ve amplitüd anormallikleri saptanmıştır (136-138).

PH'da görsel halüsinasyonlar hastalığın şiddetinin ve progresyonunun belirteci kabul edilir. Hastalık süresi halüsinasyon gelişimi ile ilişkilidir. İlk halüsinasyonun ortaya çıkışı PH tanısı konmasından yaklaşık 12 yıl sonra olmaktadır (139,140).

Parkinson hastalarında Optik koherens tomografi ile yapılan çalışmalarda retina sinir lifi tabakasında incelleme olduğu ve bu incelenmenin daha çok temporal kadranda olduğu gösterilmiştir (141). Makula kalınlık ve hacminde azalma ise daha çok iç retina tabakalarında olmaktadır (142).

2.3 Esansiyel Tremor

Esansiyel tremor (ET) kinetik komponenti olan veya olmayan ön kol ve ellerde görülen 5 yıldan daha uzun süredir devam eden ve başka bir hastalık ile açıklanamayan, en sık görülen hareket bozukluğudur (143). Önceki geleneksel görüş; hastalığın monosemptomatik olduğu şeklindeyken yeni çalışmalar ışığında ET'nin heterojen bir antite olduğu ortaya konulmuştur (144). Hastalığın genel prevalansı %0,9 iken 65 yaş üstünde bu değer %4,6 ve ileri yaşta (95 ve üstü yaş) %22 olarak gösterilmiştir (145). ET her iki cinsi de eşit derecede etkiler; ancak baş tremoru kadınlarda, postural ekstremitte tremoru ise erkeklerde daha şiddetli seyreder (146).

PH'da olduğu gibi ET'de de yaş en önemli risk faktörüdür. Yeni yapılan çalışmalarda, ET'nin etiolojisinde sorumlu olası bazı çevresel faktörler incelenmiştir. Oldukça yüksek tremor yapıcı kimyasallar olan harmine ve harman içeren beta-karbolin alkaloidleri, kontrollerle kıyaslandığında ET hastalarının kanında yüksek düzeyde bulunmuştur (147,148). Yapılan diğer çalışmalarda ise ET ve kan kurşun konsantrasyonları arasında bir ilişki tanımlamışlardır (149,150).

ET için diğer risk faktörü aile öyküsünün olmasıdır. ET hastalarının yaklaşık %50'sinde birinci derece akrabalarda etkilenen bir bireyin olduğu, ET'li birinci dereceden akrabası olanlarda ise kontrollere göre 5 kat daha fazla sıklıkta ET tablosu geliştiği bilinmektedir (151). ET'nin genetik kalıtımı ise; sıklıkla tamamlanmamış penetrasyonun olduğu, otozomal

dominant geçiş Őeklinindedir. Bugüne kadar esansiyel tremorla üç kromozomal loküs ilişkili bulunmuştur; 3q13(ETM1), 2p22-25 (ETM2) ve 6p23(ETM3) (152-154). ETM1 lokusu İzlandalı ve Tacik ailelerle, ETM2 lokusu ise ABD ve Singapurlu ailelerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (152,153,155,156). ETM1 loküsünde bulunan DRD3 geninde Ser9Gly varyantı ET'nin baŐlangıcındaki risk ve yaş ile ilişkili olduğu saptanmıştır (157). ETM2 loküsü ile ilişkili HS1-BP3 geni ise, Purkinje hücreleri ve motor nöronlarda yüksek oranda eksprese edilen bağlanma proteinlerini kodlayan nadir bir varyant olup ET hastalarında nispeten daha sık rastlanmıştır (158,159).

Stefansson ve arkadaşları lösin zengin tekrarları ve immünoglobulin(Ig) alanı içeren 1 (LINGO1) geninin intron 3'ü üzerinde bulunan iki adet tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), rs9652490 ve rs11856808 ile esansiyel tremor riski arasında bir ilişki tespit etmiŐtir (160). Vilarino-Guell ve ark. LINGO1 rs9652490 ile ET ve PH arasında önemli bir ilişki olduğunu saptadı (161). Bu, her iki hastalık arasındaki genetik bağlantıyı gösteren ilk kanıttır. LINGO2 geni LINGO1'in paralogu olup ET ve PH gelişimine neden olan varyantları rapor edilmiştir (162).

Bugüne kadar ET'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. ET tablosunun esas olarak beyin sapındaki nukleus ruber, inferior olivar nukleus ve serebellumdaki dentat nukleus arasında bir Őebeke olan Guillain Mollaret üçgeninde yer alan santral anormal osilatör disfonksiyondan kaynaklandığı öne sürölmektedir (163-165). Yapılan nöropatolojik çalışmalarda serebellar Purkinje hücrelerinde azalma, Purkinje hücre aksonunun proksimal kısmında ŐiŐliklerde artış (torpidolar) rapor edilmiştir (3,166). Bugüne kadar ET'de yapılan en büyük posmortem çalışmada bir grup hastanın lokus seruleusunda Lewy cisimcikleri gösterilmiştir ve bu da ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu düşüncesini doĐurmuŐtur (3). Başka bir çalışmada ise serebellumda purkinje hücre kaybı, serebellar kortikal skleroz ve Bergman glia hücrelerinin proliferasyonu gösterilmesine rağmen lokus seruleusta Lewy cisimcikleri artışı saptanmamıştır (167). Bu alıŐmalar ET'nin heterojen bir hastalık olduğunun patolojik kanıtıdır.

Çeşitli alıŐmalarla, ET'nin inhibitör nörotransmitter GABA'nın anormal fonksiyonuyla ilişkili olduğu fikri kanıtlanmıştır. Birincisi, Primidon, topiramet, gabapentin ve etanol gibi GABA'erjik iletimi arttıran ilaçlar ET'yi tedavi etmede etkilidir (168). İkincisi, ET hastalarının beyin omurilik sıvısında azalmış GABA seviyeleri bulunmuştur (169). İlaveten PET çalışmalarında ventrolateral talamus, serebellumun dentat çekirdeği ve premotor

kortekste GABA-A reseptörlerine artmış C-11 flumazenil bağlanması saptanmıştır (170). ET’de PET kullanan diğer araştırmacılar ise flumazenil bağlanmasıyla tremor şiddeti ile birlikte arttığını bildirmişler (171). Paris-Robidas ve ark. tarafından yapılan postmortem çalışmada ise ET’de serebellumun dentat çekirdeğinde GABA-A ve GABA-B reseptör seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (172). Başka bir çalışmada ise ET hastalarının lokus seruleus ve ponsunda GABA’erjik nöronların işaretleyicisi olan parvalbumin düzeyinde anlamlı azalma olduğu rapor edilmiştir. Buna karşılık, serebellar parvalbumin seviyeleri ve dopaminerjik, noradrenerjik belirteçlerin ET hastalarında normal olduğu bildirilmiştir (173). İlginç bir alt grup analizi ile bu bulgunun, geç başlangıçlı ET’li hastalarda en belirgin olduğu ve erken başlangıçlı ve uzun süredir devam eden ET’li hastalarda mevcut olmadığı gösterilmiştir (174).

ET’de MR spektroskopisi (MRS), Voxel bazlı morfolometri (VBM) ve Diffüzyon tensör görüntüleme (DTG) çalışmaları bu hastalığın nörodejeneratif olabileceğini düşündürmektedir (175-178). Bu görüş T2 ağırlıklı MRG’de ET’li hastaların beyinlerinde artmış demir birikimi gösterilmesi ile desteklenmektedir. Beyinde anormal demir birikimi, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların çoğunda görüldüğü için nörodejenerasyona işaret etmektedir (179).

Klinik

ET çoğunlukla elleri ve kolları etkiler ve sıklıkla simetrik olmakla birlikte nadiren asimetrik olabilir. Bu asimetri bir kolda amplitüdün diğerinden hafifçe daha yüksek olması şeklindedir ve ET asla sadece tek vücut yarısının tutulumu şeklinde görülmez (180). Baş, ses, çene, gövde, yüz, dil ve bacaklar da etkilenebilir. Vakaların yaklaşık %90’ında üst ekstremitelerde, %30’unda başta, %20’sinde seste, %10’unda çenede ve yüzde ve %10’unda alt ekstremitelerde tremor görülmektedir (143). ET’de ellerde görülen tremor parmakların addüksiyon-abdüksiyonu ve ellerin fleksiyon-ekstansiyonu şeklindedir (181). Baş ve ses tremoru olan hastalar, el tremoru olan hastalara göre tedaviye daha dirençlidir (182). Baş tremoru onaylama (evet-evet) şeklinde yukarı-aşağı vertikal ya da reddetme (hayır-hayır) şeklinde sola-sağa horizontal salınımlar şeklinde gözlenir ve genellikle el veya ses tremoru ile birlikte olmasına rağmen, bazı hastalarda ET’nin baskın veya tek belirtisi olabilir (183).

ET’de tremor frekansı genelde 4-12 Hz arasında değişirken yaş ile ters ilişki gösterir. Yaşla birlikte frekans azalırken amplitüd artışı görülür ki, bu durum ET’nin progresyonunun en önemli klinik göstergesidir (184). ET hastalarında postural tremor amplitüdü, kinetik

tremordan biraz daha düşüktür. Kinetik tremorun intansiyonel bir bileşeni de bulunur ki, bu hedefe yaklaşırken tremor amplitüdünün artışı ile kendini gösterir. İntansiyonel tremor ise eller bir hedefe doğru uzatıldığında hedefe yaklaştıça ortaya çıkar ve ET hastalarında görülebilir. ET'li hastalarda ataksik ve dismetrik yürüme (185,186), okülomotor bozukluklar ve anormal göz-el koordinasyonu gibi bazı serebellar semptomlar gözlenmiştir (187,188). Stres, yorgunluk, santral sinir sistemini uyaran ilaçlar, istemli hareketler tremorun amplitüdünü arttırırken; istirahat, β -blokerler, primidon ve alkol ise azaltmaktadır (189).

ET'li bazı hastalarda dişli çark benzeri üst ekstremitte tremoru görülür, bu durum parkinsonizmde görülen rijidite ile karıştırılmamalıdır (190).

ET'de motor olmayan belirtiler kognitif, psikiyatrik ve duyuşal bozukluklar olarak tanımlanmıştır. Psikiyatrik belirtiler; sıklıkla anksiyete, depresyon ve sosyal fobiyi içermektedir (191). Başta depresyon olmak üzere bu tür motor olmayan belirtiler hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (192). Bir çalışmada ET hastalarındaki anksiyete ve depresyon, tremor şiddetinden bağımsız olarak daha fazla yeti yitimi ile ilişkili bulunmuştur (193). Depresif belirtilerin ET'de, PH'da ve diğer hareket bozukluklarındaki gibi, hastalığın patofizyolojik süreçlerine bağılı olarak oluşan birincil belirtiler olabileceğı de düşünölmektedir (191,194).

ET'li hastalarda sözel akıcılık, adlandırma, anlık bellek, mental set değışimi defektleri gibi kognitif bozukluklar görölebilir. Son epidemiyolojik çalışmalarda özellikle 65 yaşından sonra başlayan ET hastalarında kognitif bozukluk ve demans riskinin arttığı gösterilmiştir (195). Buna karşılık, tremor şiddeti ile kognitif defektler arasında ilişki gösterilememiştir (196).

ET'nin motor olmayan diğer semptomlarına bozulmuş koku duyusu, işitme azlığı, REM uykusu davranış bozuklukları da dahil edilmektedir (197).

Bir çalışmada ET hastalarında serebellar okülomotor alanların lezyonuna bağılı, refleksif sakkadik dismetri ve düzgün takip hareket defektleri gibi göz hareketi anormalliklerinin varlığı gösterilmiştir. Sakkadik dismetrinin sıklığı hastalığın ilerlemesiyle artmaktadır. Refleksif sakkadların latansında ve tremor şiddetindeki artış, MMSE (Mini mental durum değıerlendirme testi) değıerlerindeki azalma, ileri yaş ve hastalık süresi ile ilişkili bulunmuştur (198). Aynı çalışmada, ET hastalarında düzgün takip hareketlerinde önemli derecede yavaşlama olduğı bildirilmiştir. Helmchen ve ark. tarafından ET hastalarında sinüs dalgası paradigmasında düzgün takip hareketlerinin azaldığı, dominant postural titreme ve dominant intansiyonel tremoru olan gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır

(187). Çelebisoy ve ark.'nın çalışmalarında ise erken evre ET hastalarında sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında sakkadik ve düzgün takip hareketlerinde etkilenme olmadığı bildirilmiştir (199). Aynı çalışmada, serebellar disfonksiyonun ET'de geç dönemde geliştiği veya hastalığın heterojen doğası ilgili olarak bu sonuçların ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Tanı

ET için tanısal spesifik biyolojik bir marker, laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemi bulunmadığından, tanı klinik kriterlere göre konmaktadır. Hareket Bozukluğu Topluluğu konsensusu (Consensus statement of Movement Disorder Society on tremor) tarafından geliştirilen ortak kriterler ve WHIGET (Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor) tanı kriterleri en sık kullanılanlardır (180). Vakaların %30-50'sinde yanlış tanı konmaktadır (200).

Hareket Bozukluğu Topluluğu konsensusu kriterleri (201):

Dahil edilme kriterleri:

1. El ve önkollarda görülebilir ve devamlı olan, kinetik tremorun eşlik ettiği veya etmediği bilateral postural tremor.
2. Tremorun 5 yıldan daha uzun süredir olması

Dışlama kriterleri:

1. Anormal nörolojik bulgular (Froment bulgusu hariç)
2. Nedeni bilinen artmış fizyolojik tremor
3. Eş zamanlı veya kısa süre önce tremorojenik ilaçlara maruz kalma veya ilaç bırakma durumunun varlığı
4. Tremor başlangıcından 3 ay önce doğrudan ya da dolaylı sinir sistemi travması öyküsü
5. Psikolojik kökenli klinik veya özgeçmiş öyküsü
6. Ani başlangıç ya da aşamalı bozulma olduğuna dair ikna edici kanıt olması

WHIGET Tanı Kriterleri (202):

1. Muayenede en az bir kolda +2 postural tremor* bulunmalı (baş tremoru olabilir ancak tanı için yeterli değildir)
2. Muayenede en az 4 manevrada +2 şiddetinde kinetik tremor bulunmalı veya bir manevrada +2 ve diğerinde +3 şiddetinde kinetik tremor bulunmalı (Manevralar: bardaktan bardağa su aktarma, bardaktan kaşıkla su içme, bardaktan su içme, parmak burun manevrası ve spiral çizimi)
3. Eğer muayenede dominant elde tremor varsa en az bir günlük yaşam aktivitesini (yemek yeme, içme, yazma veya elleri kullanma) etkilemeli (muayenede baskın elde tremor yoksa bu

madde geçersizdir)

4. İlaç kullanımı, hipertirodizm, alkol veya distoni gibi potansiyel etyolojik faktörler olmamalı

5. Semptomlar psikojen olmamalı

*Tremor şiddet skalası:

0=görülebilir tremor yok

+1= düşük amplitüdü, zorlukla görülebilen veya aralıklı

+2= tremor orta amplitüdü ve genellikle mevcuttur, açıkça osilatuar

+3= yüksek amplitüdü, şiddetli ve sıçrayıcı tremor.

Gironell ve arkadaşları, tremorun nörofizyolojik analizini inceledikleri çalışmalarında klinik bulgular, akseloremetri ve yüzeysel elektromiyografik (EMG) değerlendirmelerin sonucunda ET'nin nörofizyolojik teşhis kriterlerini ortaya koymuşlardır (203). Bu kriterler:

1. Elektromiyogramda postural tremorun ritmik patlamaları
2. Tremor frekansının 4 Hz'e eşit veya daha fazla olması
3. İstirahat tremorunun olmaması veya varsa frekansının postural tremor frekansından 1,5 Hz daha az olması
4. İstirahatten postur pozisyonuna geçişte tremor latansının olmaması
5. Ağırlık verilmesinden sonra dominant frekans pikinde 1 Hz veya daha az bir değişiklik olması
6. Mental yoğunlaşma sonrasında tremor amplitüdünde değişiklik olmaması şeklindedir.

ET teşhisinde nörofizyolojik tanı kriterlerinin sensitivitesi %97,7, spesifitesi %82,3 olarak bulunmuştur.

2.4. Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalığı birlikteliği

ET'nin PH'nın öncüsü ola bildiğini veya PH hastalarının aile üyelerinde beklenenden daha yüksek bir frekansta bulunduğunu gösteren önemli kanıtlar vardır. Bu da ET'nin PH için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (204). Hareket bozuklukları polikliniğinde değerlendirilen hastalar ile yapılan çalışmada, ET'li 130 hastanın %19'unda aynı zamanda PH klinik kriterlerine rastlandı ve ET ile PH arasındaki ilişkiyi gösterdi (205). Esansiyel Tremor Çalışma Grubu, nörologlar tarafından değerlendirilen 678 ET hastasının %6,1'inin PH özelliklerini de gösterdiğini saptadı ve yazarlar "ET'deki PH sıklığı genel toplumda bildirilenden daha fazla" olduğu sonucuna vardı (206). 45 yıllık uzun süreli çalışmada ET hastalarının sadece %2'sinde sonradan PH tanısı konulduğu izlenmiştir (207). Aile çalışmaları

retrospektif çalışmalara kıyasla ET ve PH arasında ilişkiyi daha ikna edici kanıtlarla gösteriyor. İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, postural veya kinetik tremora sahip ikizlerin %70'inde PH veya PH'ı olan ikizi vardı (208). PH hastalarının akrabalarında da tremor prevalansında artış farkedilmiştir (209-212). Tremor dominant PH'nın ET ile daha yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (213).

Yapılan bir çalışmada çocukluk çağı başlangıçlı ET'i olan 22 ET-PH hasta grubu değerlendirilmiş, asimetric ET olan 11 hastanın 10'unda PH başlangıcının ET tremorunun daha şiddetli olduğu tarafta görüldüğü ve tremorda değişimin hastaların %68,2'sinde PH'ın ilk belirtisi olduğu gösterilmiştir (214).

123-I ioflupane SPECT çalışmalarında ET hastalarının kaudat nukleusunda minimal dopaminerjik eksiklik bulgusu bulunmuştur. Bu durum putamenin kaudattan fazla tutulduğu PH'dan farklı olsa da, bazı ET hastalarında hafif dopaminerjik defisit varlığı izlemeyi uyandırmaktadır (215).

Çok tartışmalı olmasına rağmen, ET vakalarında Lewy cisimciklerinin bulunması ile ET ve PH arasında patolojik bir bağlantı olduğu fikri ileri sürülmüştür. Otuz üç ET hastası beyni ve 21 kontrol içeren bir vaka kontrol çalışmasında 2/21 (% 9,5) kontrol hastasına kıyasla 8/33 (% 24,2) ET hastasının beyinde LC'ne rastlanmıştır (3). Altı ET hastasında LC'i baskın olarak lokus seruleusta bulunmuştur ve LC ET hastaları LC olmayan ET hastalarına göre daha yaşlı (ortalama 5,6 yıl) olduğu görülmüştür.

LINGO1 geninin ET ile bağlantısı biliniyor ve bazı çalışmalarda bu genin PH ile de ilişkisi göstermiştir. LINGO1'i değerlendiren çalışmaların derlemesi, LINGO1 ve ET arasında PH ile kıyasla daha güçlü bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir (216). LINGO1'in paralogu olan LINGO2'nin varyantları, Kuzey Amerika ve Asya popülasyonlarında ET ve PH ile ilişkilendirilmiştir (217). Gulsuner ve arkadaşları ET ve PH olan altı jenerasyon Türk akrabaların tüm ekzom dizileme yöntemi ile her iki hastalıkla ilişkili HTRA2 p.G399S'yi tanımlamıştır (218). Yapılan başka bir çalışmada ise ET ve PH hastalarında yüksek prevalansta NACP-Rep 1 alleli (alfa-sinüklein geninin premotor bölgesinde yer alır) saptanmıştır ve bu da altta yatan ortak gen regülasyonunu göstermektedir (219).

ET postural tremorun varlığı ile tanımlanırken, PH istirahat tremoru ile karakterize edilir ve iki hastalığın da sıklıkla her iki tremor tipine ve diğer ortak klinik özelliklere sahip olduğu iyi bilinir (220). Yapılan bir çalışmada postural ve kinetik hareket tremoru PH hastalarının %90'da görülmüştür (221). Re-emergent tremor postural tremorun bir şekli olup klasik olarak PH ile ilişkilidir ve postür sürdürülmesi sırasında belirli bir latanstan sonra ortaya

çıkılmaktadır. Kinetik tremor her iki hastalıkta görülmesine karşın intansiyonel tremor ET’de PH’dan daha sık görülür. Bir çalışmada istirahat tremoru olmayan 52 ET hastasına kıyasla, 12/64 (% 18,8) istirahat tremoru olan ET hastalarında daha uzun hastalık süresi, daha yüksek tremor şiddeti ve baş tremorunu da içeren yaygın tremor dağılımı izlendi (222). Tremora ek olarak ET ve PH arasında görülen diğer ortak klinik özelliklere bradikinezi, rijidite, yürüme ve denge bozukluğu ve çeşitli non-motor bulgular dahildir (222).

Mevcut PH hastalığı olanlarda ET’nin teşhisi için ET aile öyküsü varlığı, re-emergent tremor testinde gecikme olmaması, baş ve ses tremorunun olması yardımcı bulgulardır.

Bu veriler ışığında PH ile ET arasında bağlantı olduğu görülmekte ve bu ilişkinin daha iyi anlaşılması klinisyenlere ET hastalarını PH gelişme riski açısından erken bilgilendirmelerine ve doğru tedaviyi izlemelerine izin verecektir.

Şekil 3. Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı arasında örtüşen bulgular (217)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli vaka-kontrol çalışması olup, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışma için 17.08.2016 tarihinde Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya alınan olgulara araştırmamızın amaç ve içeriği ile ilgili bilgi verildi ve lokal etik komitece onaylanmış aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Parkinson hastalığı, Esansiyel tremor, ET-PH tanısı konulan ve başka her hangi bir nörolojik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Diyabet, hipertansiyon ve başka ciddi kronik hastalık öyküsü, yüksek refraktif kusur (sferik değer $\geq \pm 5$ D, silindirik değer ≥ 3), retina görüntülemesini engelleyen yoğun ortam opasitesi (korneal lökom, matür katarakt), glokom, optik disk anomalisi, optik sinir ve retina hastalığı, geçirilmiş göz içi ameliyatı çalışmanın dışlama kriterleri olarak belirlendi. OKT çekimlerinde uyum sağlayamayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim dalı Hareket Bozuklukları polikliniğinde takip edilen 21 PH hastasının 42 gözü, 12 ET hastasının 24 gözü, 12 ET-PH hastasının 24 gözü, kontrol grubu olarak ise Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine baş vuran 22 sağlıklı bireyin 43 gözü çalışmaya dahil edildi.

Nöroloji polikliniğinde Parkinson hastalarına Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine dayanarak tanı konuldu ve Hoehn-Yahr Skalasına göre klinik evrelemesi yapıldı. ET WHIGET tanı kriterleri ile belirlendi. Anamnezleri alındıktan ve detaylı nörolojik muayeneler yapıldıktan sonra hastalar kliniğimize yönlendirildi.

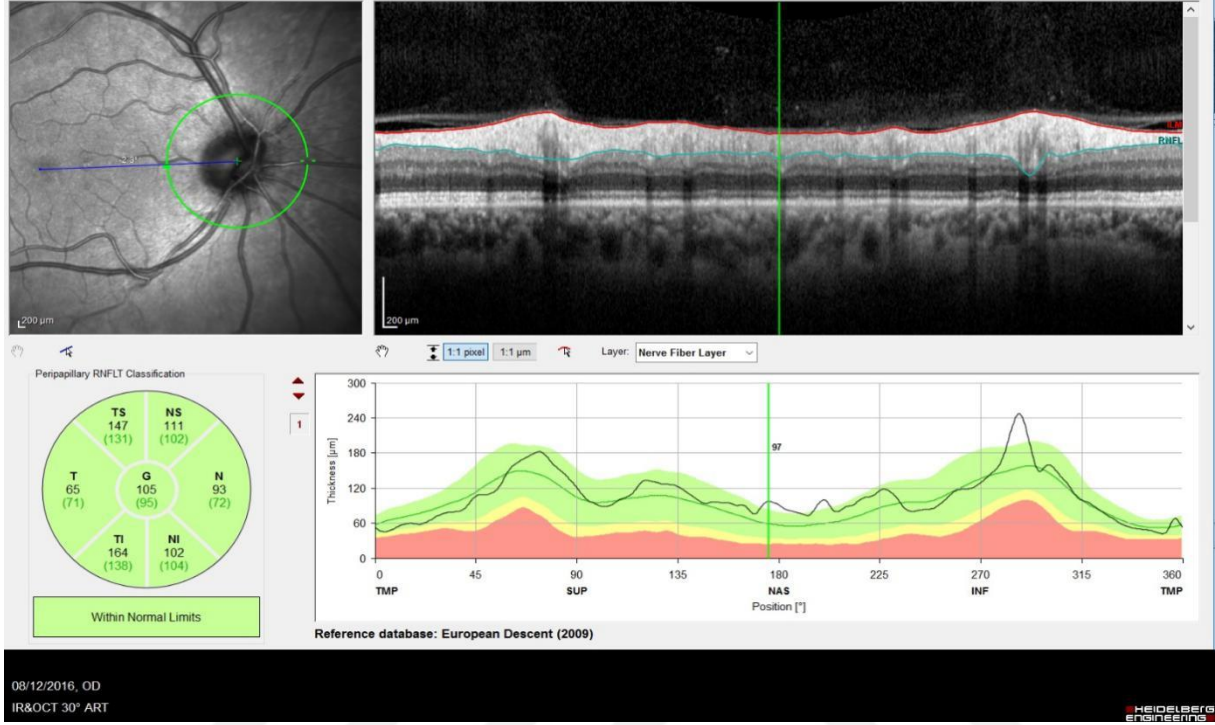
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara otorefraktometre ile refraksiyon ölçümü sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü (Snellen eşeli ile), göz içi basıncı (GİB) ölçümü, oküler motilite değerlendirilmesi, biyomikroskop ile ön segment muayenesi, pupil dilatasyonu sonrası fundus muayenesini kapsayan oftalmolojik muayene yapıldı.

Tüm olgulara Spektralis OKT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı, maküler hacim, ortalama makula kalınlığı, santral foveal kalınlık, foveal kalınlık, subfoveal koroid kalınlığı ve peripapiller koroid kalınlığı ölçümleri yapıldı. Tüm OKT çekimleri aynı deneyimli teknisyen tarafından gerçekleştirildi.

Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü optik sinir çevresinde 3,4 mm çapında dairesel tarama halkası kullanılarak ölçüm yapıldı. Temporal kadran (T), nazal kadran (N),

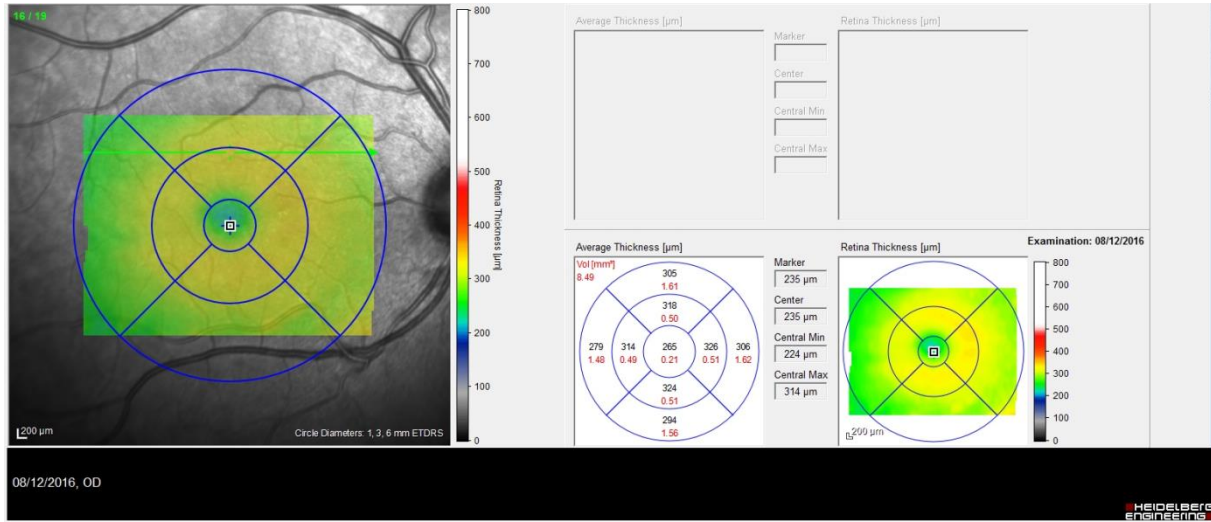
superior kadran (S), inferior kadran (İ) ve ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı değeri kaydedildi (Şekil 4).

Şekil 4. Peripapiller retina sinir lifi tabakası haritası OKT görüntüsü



Makulanın topografik kalınlık haritası; arka kutupta 6x6 mm² alanda tarama yapılarak elde edilir ve 1 mm çaplı fovea alanı, 3 mm çaplı parafoveal alan, 6 mm çaplı perifoveal alan şeklinde ETDRS'nin (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) tanımladığı 9 zon haritası ile gösterilmektedir (Şekil 5). Parafoveal ve perifoveal alanların her biri 4 bölgeye (inferior, superior, nazal, temporal) ayrılmaktadır. Ölçümler analiz edilerek maküler hacim (MH), santral fovea kalınlığı (SFK), foveal kalınlık (FK) değeri kaydedildi. Ortalama makula kalınlığı ETDRS ızgarasında fovea dışında kalan 8 kadranda makula kalınlık ölçümlerinin ortalaması olarak hesaplanmaktadır. Bu çalışmada parafoveal ve perifoveal inferior, superior, nazal, temporal kadrantlarda maküler kalınlık ölçümleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Şekil 5. ETDRS ızgarası ve maküler harita OKT görüntüsü



Subfoveal koroid kalınlığı EDI-OKT yöntemi ile uygulama arayüzündeki kaliper (pergel) aracı kullanılarak hiperreflektif RPE/BM kompleksinin dış sınırı ile skleranın iç sınırını birleştiren, fovea konturuna teğet geçen hayali doğruya tam dik olan çizgi çizilerek manuel yöntem ile ölçüldü. Peripapiller koroidal kalınlık ise superior, inferior, temporal ve nazal kadranda ölçülen koroid kalınlıklarının ortalaması hesaplanarak değerlendirmeye alındı.

Tüm veriler SPSS 20.0 istatistiksel yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL,USA) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma (SD)) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin kıyaslanması için pearson ki-kare testi kullanıldı. Grupların değişkenlerini kıyaslarken Anova ve post hoc Tukey testi yapıldı. Pearson korelasyon katsayısı kantitatif özelliklerin ilişkisini değerlendirirken kullanıldı. Parkinson hastalarında hastalık evresi ile OKT parametreleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi için spearman korelasyon analizi kullanıldı. Hastaların her iki gözlerinin değişkenlerinin farkı ise eşli t testi ile değerlendirildi. p değeri 0.05'den küçük saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

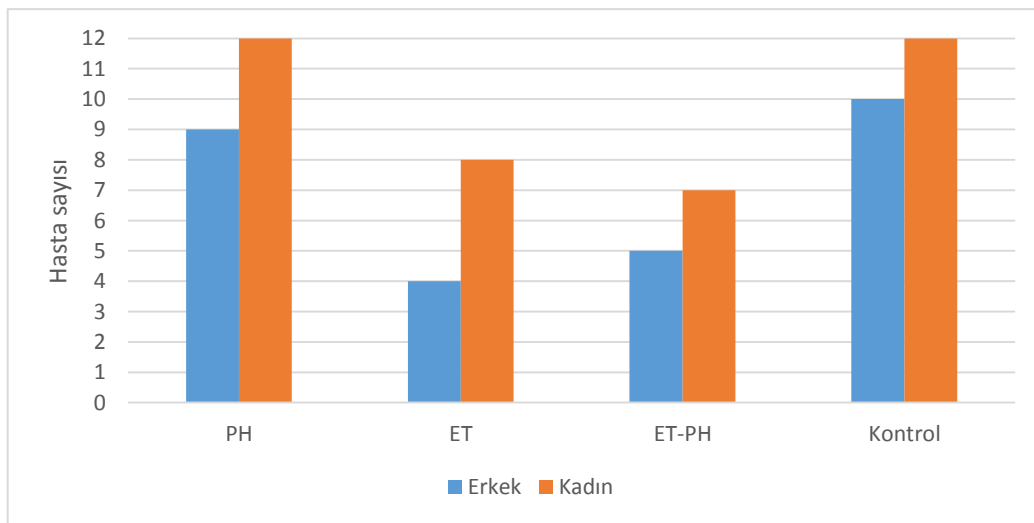
Çalışmamıza 21 Parkinson hastasının 42 gözü, 12 Esansiyel tremor hastasının 24 gözü, 12 ET-PH hastasının 24 gözü ve 22 kontrol hastasının 43 gözü dahil edildi. Kontrol grubunda bir hastanın sol gözünde miyelinli sinir lifleri tespit edildiği için çalışma dışı bırakıldı. PH, ET, ET-PH hastalarının ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla $62,48\pm 9,76$; $56,50\pm 17,91$; $65,08\pm 11,45$ ve $62,41\pm 6,99$ olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,287$) (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların yaş dağılımı

	PH (n=21)	ET (n=12)	ET-PH (n=12)	Kontrol (n=22)	p
Yaş	$62,48\pm 9,76$	$56,50\pm 17,91$	$65,08\pm 11,45$	$62,41\pm 6,99$	0,287

Parkinson hastalarının 9'u erkek (%42,9), 12'si kadın (%57,1), ET hastalarının 4'ü erkek (%33,3), 8'i kadın (%67,7), ET-PH hastalarının 5'i erkek (%41,7), 7'si kadın (%58,3) ve kontrol grubunun 10'u erkek (%45,5), 12'si kadın (%54,5) idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.922$) (Grafik1).

Grafik 1. Olguların cinsiyet dağılımı



En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) PH grubunda ortalama $0,85\pm0,17$; ET grubunda $0,93\pm0,11$; ET-PH grubunda $0,88\pm0,18$ ve kontrol grubunda ise $0,93\pm0,11$ olarak saptandı. Gruplar arasında EİDGK açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,058$) (Tablo 2).

Göz içi basınç (GİB) değerleri PH, ET, ET-PH hastalarında ve kontrol grubunda sırasıyla $16,19\pm2,83$; $15,71\pm1,92$; $16,83\pm2,97$ ve $16,65\pm3,11$ mmHg idi. GİB değeri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,465$) (Tablo 2). Tüm olguların oküler motilite muayenesi normal olarak değerlendirildi. ET-PH grubunda bir hastada blefarospazm (%8,33) görüldü.

Tablo 2. Olguların EİDGK ve GİB ölçümleri

	PH (n=42)	ET (n=24)	ET-PH (n=24)	Kontrol (n=43)	p
EİDGK	$0,85\pm0,17$	$0,93\pm0,11$	$0,88\pm0,18$	$0,93\pm0,11$	0,058
GİB(mmHg)	$16,19\pm2,83$	$15,71\pm1,92$	$16,83\pm2,97$	$16,65\pm3,11$	0,465

Ortalama RSLT kalınlığı; PH hastalarında $97,69\pm9,43$ μm , ET hastalarında $103,71\pm9,35$ μm , ET-PH hastalarında $101,33\pm6,59$ μm ve kontrol grubunda $101,86\pm7,85$ μm idi. PH grubunda ortalama RSLT kalınlığı ET grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,032$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Superior kadranda RSLT kalınlığı; PH hastalarında $117,62\pm17,50$ μm , ET hastalarında $133,42\pm15,82$ μm , ET-PH hastalarında $126,13\pm10,05$ μm ve kontrol grubunda $127,74\pm15,67$ μm saptandı. PH grubu ile ET ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$ ve $p=0,016$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 3).

İnferior kadranda RSLT kalınlık değerleri; PH hastalarında $125,50\pm15,32$ μm , ET hastalarında $133,79\pm13,69$ μm , ET-PH hastalarında $129,13\pm13,76$ μm ve kontrol grubunda $132,49\pm11,66$ μm idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0,052$) (Tablo 3).

Temporal kadranda RSLT kalınlığı; PH hastalarında $73,24\pm12,80$ μm , ET hastalarında $67,96\pm7,13$ μm , ET-PH hastalarında $71,71\pm9,75$ μm ve kontrol grubunda $66,47\pm8,57$ μm idi.

PH hastalarında temporal kadranda RSLT kalınlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,013$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3).

Nazal kadranda RSLT kalınlığı; PH hastalarında $74,60\pm 14,74$ μm , ET hastalarında $79,96\pm 13,74$ μm , ET-PH hastalarında $78,63\pm 13,66$ μm ve kontrol grubunda $80,53\pm 11,09$ μm saptandı. RSLT nazal kadranda kalınlığı açısından gruplar anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,186$) (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların Peripapiller RSLT değerleri

	PH (n=42)	ET (n=24)	ET-PH (n=24)	Kontrol (n=43)	p
RSLT ortalama (μm)	97,69 \pm 9,43	103,71 \pm 9,35	101,33 \pm 6,59	101,86 \pm 7,85	0,029
RSLT superior (μm)	117,62 \pm 17,50	133,42 \pm 15,82	126,13 \pm 10,05	127,74 \pm 15,67	0,001
RSLT inferior (μm)	125,50 \pm 15,32	133,79 \pm 13,69	129,13 \pm 13,76	132,49 \pm 11,66	0,052
RSLT temporal (μm)	73,24 \pm 12,80	67,96 \pm 7,13	71,71 \pm 9,75	66,47 \pm 8,57	0,013
RSLT nazal (μm)	74,60 \pm 14,74	79,96 \pm 13,74	78,63 \pm 13,66	80,53 \pm 11,09	0,186

Total makula hacmi (TMH); PH hastalarında $8,46\pm 0,40$ mm^3 , ET hastalarında $8,63\pm 0,62$ mm^3 , ET-PH hastalarında $8,52\pm 0,29$ mm^3 ve kontrol grubunda $8,65\pm 0,41$ mm^3 saptandı. TMH açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,195$) (Tablo 4).

Fovea kalınlığı (FK); PH hastalarında $265,10 \pm 25,75 \mu\text{m}$, ET hastalarında $273,04 \pm 22,31 \mu\text{m}$, ET-PH hastalarında $266,79 \pm 18,23 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $271,74 \pm 20,05 \mu\text{m}$ saptandı. Fovea kalınlığı açısından gruplar anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,394$) (Tablo 4).

Santral fovea kalınlığı (SFK); PH hastalarında $222,90 \pm 20,31 \mu\text{m}$, ET hastalarında $223,33 \pm 18,92 \mu\text{m}$, ET-PH hastalarında $211,04 \pm 15,91 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $225,28 \pm 22,28 \mu\text{m}$ izlendi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,865$) (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların TMH, FK ve SFK ölçümleri

	PH (n=42)	ET (n=24)	ET-PH (n=24)	Kontrol (n=43)	p
TMH(mm³)	8,46±0,40	8,63±0,62	8,52±0,29	8,65±0,41	0,195
FK(μm)	265,10±25,75	273,04±22,31	266,79±18,23	271,74±20,05	0,394
SFK(μm)	222,90±20,31	223,33±18,92	211,04±15,91	225,28±22,28	0,865

Ortalama makula kalınlığı (OMK); PH hastalarında $308,90 \pm 13,77 \mu\text{m}$, ET hastalarında $317,34 \pm 20,75 \mu\text{m}$, ET-PH hastalarında $312,30 \pm 11,58 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $317,40 \pm 15,06 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parkinson hastalarında OMK değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,047$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 5).

ETDRS ızgarasında iç superior kadranda makula kalınlığı; PH hastalarında $327,57 \pm 15,67 \mu\text{m}$, ET hastalarında $341,92 \pm 21,67 \mu\text{m}$, ET-PH hastalarında $334,58 \pm 14,00 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $341,33 \pm 18,05 \mu\text{m}$ izlendi. PH grubunda, ET ve kontrol grubuna kıyasla iç superior kadranda makulanın anlamlı düzeyde daha ince olduğu saptandı ($p=0,009$ ve $p=0,002$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

EDTRS ızgarasında iç inferior kadranda makula kalınlığı; PH hastalarında $324,60 \pm 16,68 \mu\text{m}$, ET hastalarında $340,21 \pm 22,92 \mu\text{m}$, ET-PH hastalarında $330,38 \pm 17,57 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $334,91 \pm 20,44 \mu\text{m}$ idi. İç inferior kadranda makula kalınlık değerinin PH grubunda ET grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi ($p=0,011$). Diğer gruplar anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 5).

EDTRS ızgarasında iç temporal kadranda makula kalınlığı; PH hastalarında $316,67 \pm 14,70$ μm , ET hastalarında $326,75 \pm 19,18$ μm , ET-PH hastalarında $322,58 \pm 15,06$ μm ve kontrol grubunda $326,56 \pm 12,98$ μm saptandı. Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre iç temporal kadranda makulanın anlamlı düzeyde daha ince olduğu görüldü ($p=0,016$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

EDTRS ızgarasında iç nazal kadranda makula kalınlığı; PH hastalarında $330,02 \pm 15,00$ μm , ET hastalarında $341,42 \pm 21,56$ μm , ET-PH hastalarında $334,38 \pm 16,38$ μm ve kontrol grubunda $340,49 \pm 16,75$ μm ölçüldü. İç nazal kadranda makula kalınlık değeri PH grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0,029$). Diğer gruplar bu değer açısından anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 5).

EDTRS ızgarasında dış superior, dış inferior, dış temporal ve dış nazal kadranda makula kalınlık değerleri Tablo 5’de gösterilmiş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5. Olguların makula kalınlık değerleri

	PH (n=42)	ET (n=24)	ET-PH (n=24)	Kontrol (n=43)	p
Ortalama makula kalınlığı (μm)	308,90 \pm 13,77	317,34 \pm 20,75	312,30 \pm 11,58	317,40 \pm 15,06	0,047
İç superior makula kalınlığı (μm)	327,57 \pm 15,67	341,92 \pm 21,67	334,58 \pm 14,00	341,33 \pm 18,05	0,001
İç inferior makula kalınlığı (μm)	324,60 \pm 16,68	340,21 \pm 22,92	330,38 \pm 17,57	334,91 \pm 20,44	0,011
İç temporal makula kalınlığı (μm)	316,67 \pm 14,70	326,75 \pm 19,18	322,58 \pm 15,06	326,56 \pm 12,98	0,013
İç nazal makula kalınlığı (μm)	330,02 \pm 15,00	341,42 \pm 21,56	334,38 \pm 16,38	340,49 \pm 16,75	0,016

Dış superior makula kalınlığı (µm)	299,50±24,82	306,92±20,42	299,17±11,14	306,14±16,41	0,230
Dış inferior makula kalınlığı (µm)	291,64±16,97	301,42±21,56	292,58±15,15	299,77±18,11	0,065
Dış temporal makula kalınlığı (µm)	275,14±21,14	285,00±19,64	277,13±12,56	282,07±15,25	0,109
Dış nazal makula kalınlığı (µm)	303,45±16,22	310,75±20,87	307,63±10,47	311,79±16,08	0,104

Subfoveal koroid kalınlığı; PH hastalarında 264,31±57,58 µm, ET hastalarında 270,38±96,18 µm, ET-PH hastalarında 301,13±85,13 µm ve kontrol grubunda 261,07±67,58 µm olarak saptandı. Peripapiller koroid kalınlığı ise PH hastalarında 150,02±67,52 µm, ET hastalarında 144,90±58,17 µm, ET-PH hastalarında 175,03±76,15 µm ve kontrol grubunda 145,75±55,63 µm olarak izlendi. Gruplar arasında her iki parametre açısından anlamlı fark görülmedi (p=0,172 ve p=0,282) (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların koroid kalınlık değerleri

	PH (n=42)	ET (n=24)	ET-PH (n=24)	Kontrol (n=43)	p
Subfoveal koroid kalınlığı (µm)	264,31±57,58	270,38±96,18	301,13±85,13	261,07±67,58	0,172
Peripapiller koroid kalınlığı (µm)	150,02±67,52	144,90±58,17	175,03±76,15	145,75±55,63	0,282

PH grubunda ilk tutulan vücut tarafındaki göz ile diğer gözün OKT parametreleri karşılaştırıldı. 21 hastanın 11'inde ilk olarak vücudun sağ, 7'sinde sol tarafı etkilenmiştir. 3

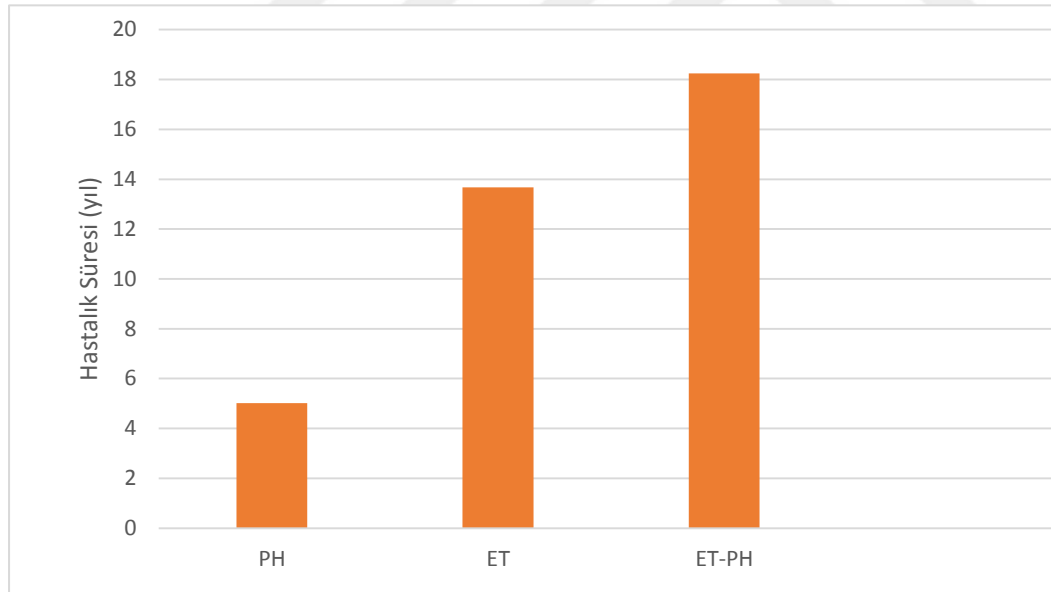
hasta ise hangi tarafın ilk etkilendiğini hatırlamadığı için değerlendirmeye alınmadı. Sadece iç nazal makula kalınlığının ilk tutulan tarafın kontralateralindeki gözde anlamlı düzeyde ince olduğu izlendi ($p=0,040$). Diğer ölçümler açısından iki göz arasında anlamlı fark görülmedi.

PH grubunda Hoehn-Yahr skalasına göre 3 hastanın evre 1, 8 hastanın evre 2, 10 hastanın ise evre 3 olduğu görüldü. Hastalık evresi ile OKT parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Hastalık süresi ile Hoehn-Yahr evresi arasında da anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,532$).

Hastalık süresi; Parkinson hasta grubunda $5,02\pm 3,25$ yıl, Esansiyel Tremor grubunda $13,67\pm 8,94$ yıl ve ET-PH grubunda ise $18,25\pm 17,6$ yıl idi (Grafik 2).

Hastalık süresinin OKT parametreleri ile ilişkisini belirlemek için her grup kendi içinde değerlendirildi. PH grubunda hastalık süresi ile superior kadran RSLT kalınlığı, TMH, dış superior makula kalınlığı ve subfoveal koroid kalınlığı değerleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı (Tablo 7).

Grafik 2. Çalışmaya alınan PH, ET, ET-PH hastalarının hastalık süresi



Tablo 7. Parkinson hastalarında hastalık süresi ile OKT parametreleri arasındaki ilişki

Süre	Superior kadran RSLT kalınlığı	TMH	Dış superior makula kalınlığı	Subfoveal koroid kalınlığı
r	-0,356	-0,312	-0,464	-0,415
p	0,021	0,044	0,002	0,006

ET grubunda; hastalık süresi ile santral fovea kalınlığı, fovea kalınlığı, iç superior, iç temporal, iç nazal ve dış superior makula kalınlığı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. ET hastalarında hastalık süresi ile OKT parametreleri arasındaki ilişki

Süre	Santral foveal kalınlık	Foveal kalınlık	İç superior MK	İç temporal MK	İç nazal MK	Dış superior MK
r	0,527	0,480	0,502	0,519	0,550	0,417
p	0,008	0,018	0,012	0,009	0,005	0,042

ET-PH grubunda ise; hastalık süresi ile temporal kadran RSLT kalınlığı arasında pozitif yönde, nazal kadran RSLT kalınlığı, iç superior, iç temporal makula kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı ve peripapiller koroid kalınlığı arasında ise negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. ET-PH hastalarında hastalık süresi ile OKT parametreleri arasındaki ilişki

Süre	Temporal kadran RSLT kalınlığı	Nazal kadran RSLT kalınlığı	İç superior MK	İç temporal MK	Subfoveal koroid kalınlığı	Peripapiller koroid kalınlığı
r	0,512	-0,513	-0,413	-0,429	-0,466	-0,415
p	0,010	0,010	0,045	0,036	0,022	0,044



5.TARTIŞMA

PH bradikinezi ve rigidite ile karakterize sıklıkla istirahat tremoru ve postural instabilitenin de eşlik ettiği kronik, progresif, nörodejeneratif bir hastalıktır. Santral sinir sisteminde ana dopamin kaynağı olan SNc'deki bu nörodejenerasyon sonucunda bazal ganglia başta olmak üzere tüm dopaminerjik yollarda dopamin eksikliğine bağlı disfonksiyonlar yaşanır. Dopamin retinayı da içeren görsel yolakta da önemli bir nörotransmitterdir. PH, retinal dopaminerjik hücrelerin, özellikle amakrin ve interpleksiform hücrelerin kaybı ile ilişkilendirilmiştir (127). Görsel semptomlar PH'nın sık rastlanan non-motor özelliklerindedir (140). Bu semptomlar bulanık görme, çift görme, okuma zorluğu ve görme duyarlığında azalma olarak tanımlanmıştır (223). Stereopsisde bozulma, görsel illüzyon, basit halüsinasyonlar ve kompleks halüsinasyonlar gibi algısal rahatsızlıklar da yaygındır (224,225). Bunlar PH'nın sekonder parkinsonizmlerden ayırt edici spesifik özellikleridir (226).

Günümüzde Parkinson hastalığının tanısı halen klinik kriterlere ve nörolojik muayenelere dayanarak konulur (87), çünkü hastalığa özgü laboratuvar testi ve görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Nörologların karşılaştıkları en büyük sorunlardan biri de PH'nın erken teşhisinin zorluğudur. Erken teşhis, erken tedavinin başlanılmasına yardımcı olur.

ET'nin PH'nın öncüsü olabildiği ve ET'nin PH için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı ET'li hastaların aynı zamanda PH klinik kriterlerine de sahip olduğu görülmüştür (205). ET vakalarında Lewy cisimciklerinin bulunması ve kaudat çekirdeğinde minimal dopaminerjik eksiklik bulgusunun gösterilmesi ET ile PH arasında ilişkinin diğer kanıtlarıdır (3,215). LINGO1 ve LINGO2 genlerinin hem ET hem de PH patofizyolojisinde rol aldığı bilinmektedir (216,217). Mevcut PH olanlarda ET'nin teşhisi klinik olarak zor olabilmekte ve bu nedenle yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Optik koherens tomografi, peripapiller retina sinir lifi tabakasının, retinanın diğer katmanlarının ve koroidin yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerini sunabilen ve kalınlığını ölçebilen invaziv olmayan bir görüntüleme teknolojisidir. Optik koherens tomografi ile RSLT kalınlığının ölçümünün; multipl skleroz (MS), migren ve Alzheimer hastalığı (AH) başta olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıkların tanı ve takibi için iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (10-12,227). Retinanın OKT ile değerlendirilmesi; Parkinson hastalığı, ET ve ET-PH tanısında yeni biomarker olarak kullanılabilir.

Parkinson hastalarında retinanın tutulumu 20 yıla yakın yapılan OKT alışmaları ile gösterilmiştir. 2004 yılında Inzelberg ve arkadaşları ilk kez PH'da OKT ile peripapiler retina sinir lifi tabakasını incelemiştir (141). Bu alışmada Parkinson hastalarında inferior temporal kadranda RSLT'da inceleme olduğu gösterilmiştir. Moschos ve ark. tarafından, Parkinson hastalarında inferior ve temporal kadrarlarda retina sinir lifi tabakasında inceleme gözlemlenmiştir (228). Yapılan diğer çalışmalarda da farklı kadrarlarda inceleme olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda nazal kadranda (229,230), bazılarında ise tüm kadrarlarda inceleme olduğu belirlenmiştir (12,231-233). Lee ve ark. halüsinasyonları olan Parkinson hastalarında retina sinir lifi tabakasının halüsinasyonları olmayanlara göre daha ince olduğunu bildirmişler (234). Aaker ve ark. SD-OKT ile yaptıkları çalışmalarında ise Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre maküler kalınlık değeri anlamlı olarak ince olmasına rağmen peripapiller RSLT kalınlığında fark saptamamışlardır (235). Bununla birlikte, yapılan diğer çalışmalar da PH'da RSLT incelmesini desteklememektedir (236-238). Çalışmalarda farklı sonuçların çıkmasının nedeni; yetersiz hasta sayısı, farklı cihazlarla ölümlerin yapılması, hasta yaşlarının ve hastalık sürelerinin heterojen olması gösterilebilir. Çalışmamızda, ortalama RSLT kalınlığı Parkinson hastalarında kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmaz iken, superior kadrandaki RSLT'nin PH'da kontrol grubuna kıyasla daha ince olduğu izlendi. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda temporal kadranda RSLT Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre daha kalın saptandı. Çalışmamızda Altintaş ve ark.'nın yaptıkları çalışma (239) ile uyumlu olarak RSLT incelmesinin superior kadrandan başladığı ve temporal RSLT'nin parapapiller demet bölgesinde gkomda olduğu gibi hastalığın ilerleyen aşamalarına kadar korunduğu sonucuna vardık. ET, ET-PH hastaları ile kontrol grubu arasında retina sinir lifi tabakası kalınlığı açısından farklılık olmaması RSLT kalınlığının bu hastalıkların tanı ve takibinde belirteç olmadığı fikrini ortaya çıkarmaktadır.

Parkinson hastalarında son yayınlarda maküler parametrelerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin sonuçları bildirilmektedir. Çalışmamızda total maküler hacim açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde, Archibald ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında, total maküler hacim açısından çalışmaya alınan sağlıklı bireylerle PH hastaları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (235). Kopal ve ark. da halüsinasyonları olan ve olmayan PH hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında ise iki grup arasında total maküler hacim anlamlı farklılık göstermemiştir (240). Yapılan diğer çalışmalarda ise, kontrol grubuna kıyasla Parkinson hastalığı grubunda anlamlı düzeyde maküler hacmin düşük olduğu gösterilmiştir (239,241). Buna ek olarak, Altintaş ve ark. PH hastalarında VEP P100 latansı

ile maküler hacim arasında ters korelasyon olduğunu bildirmişler (239). Çalışmamızda fovea kalınlığı, PH ve ET-PH grubunda ET ve kontrol grubuna göre ince olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde, Cubo ve ark.'nın 9 PH, 8 ET hastası ve 9 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmalarında, foveal kalınlığın PH grubunda diğer gruplara göre daha ince olduğu bulunmuştur (242). Archibald ve ark. ise foveal kalınlık açısından PH grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişler (235). Turkel ve ark. ET hastaları ile kontrol grubu arasında foveal kalınlık açısından anlamlı fark tespit edememişler (243). Altıntaş ve ark. PH hastalarında fovea kalınlığının kontrol grubundan daha ince olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişler (239). Aynı çalışmada BPHDÖ skorları ile foveal kalınlık kaybı arasında yüksek oranda ters korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Parkinson hastalarında makulanın iç ve dış segment kalınlıkları ile ilgili çalışmalar yapılmış ve farklı sonuçlara varılmıştır. Kopal ve ark. yaptıkları çalışmalarında PH hastalarında ve kontrol grubunda ortalama makula kalınlığını eşit düzeylerde saptamışlar (240). Lee ve arkadaşları ise, PH grubunda kontrol grubuna göre OMK değeri farklı olmasa da superior dış makula kalınlığının anlamlı düzeyde ince olduğunu bulmuşlardır (234). Satue ve ark. ise ortalama makula kalınlığının PH hastalarında kontrol grubuna kıyasla ince olduğunu bildirmişler (244). Başka bir çalışmada ise, kontrol grubuna göre Parkinson hastalarında fovea dışında tüm makula kadrantlarında retinal kalınlık daha düşük izlenirken, özellikle iç superior ve dış inferior, temporal, nazal makula kadrantlarında kalınlık farkı istatistiksel olarak anlamlı idi (239). Garcia-Martin ve ark. yaptıkları araştırmalarında benzer sonuçlara vararak PH hastalarında makulanın fovea dışındaki tüm kadrantlarının anlamlı olarak daha ince olduğunu göstermişlerdir (245). Retina tabakalarının analizi yapılan bir başka araştırmada ise PH hastalarında kontrol grubuna kıyasla retina sinir lifi, ganglion hücre, iç pleksiform ve dış pleksiform tabakası kalınlıklarının anlamlı olarak düşük, iç nükleer tabaka kalınlığının ise yüksek olduğu bulunmuştur (246). Ganglion hücre tabakasında saptanan incelmeyin, Parkinson hastalığında artmış aksonal hasarın belirteci olduğu düşünülmektedir. Lee ve ark. farklı olarak PH hastalarında parafoveal iç nükleer tabakanın sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ince olduğunu rapor etmişlerdir (234). Başka bir çalışmada ise; makuladaki retina iç (sinir lifi tabakası, gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabakayı içerir) ve dış (iç nükleer tabakadan başlayıp retina pigment epiteli de dahil diğer tabakalar) katmanlara ayrılarak değerlendirilmiş ve iç retina katmanının PH hastalarında kontrol grubuna göre daha ince olduğu saptanmıştır (142). Çalışmamızda da benzer şekilde ortalama makula kalınlığı

değeri PH grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Ek olarak, Parkinson hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla iç superior, nazal ve temporal kadranda makula kalınlığının ince olduğu izlendi. Çalışmamızda saptanan diğer önemli bulgu ise PH grubunda makulanın iç superior ve inferior kadranda kalınlığının ET grubuna göre anlamlı düzeyde daha ince olması idi.

Nörodejeneratif hastalıklarda koroid kalınlığındaki değişikliklerin değerlendirilmesi son zamanlarda en çok araştırılan konulardan biri olmuştur. Önceki çalışmalarda vasküler değişikliklerin ve nörodejeneratif süreçlerin, PH'nın klinik progresyonuna sinerjik olarak katkıda bulunduğu; yani PH'da nörodejenerasyonun yanı sıra vasküler anormalliklerin görüldüğü açıkça gösterildiğinden (247) dolayı koroid kalınlık değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Eraslan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PH hastalarında hem subfoveal koroid kalınlığı, hem de foveanın 1,5 mm temporal ve nazalindeki koroid kalınlığının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak ince olduğu saptanmıştır (248). Moschos ve ark.'nın çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiş, subfoveal koroid kalınlığının Parkinson hastalarında kontrol grubundan daha ince olduğu gösterilmiştir (249). Garcia-Martin ve ark. ise PH hastalarında peripapiller koroid kalınlığını değerlendirmiş, kontrol grubuna göre daha kalın olduğu sonucuna varmışlardır (250). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da subfoveal koroid kalınlığı; en kalın ET-PH grubunda saptanırken, kontrol grubunda en ince kalınlıkta ölçülmüştür. Peripapiller koroid kalınlığı ise yine ET-PH grubunda en kalın, ET grubunda ise en ince saptansa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Unilateral başlangıç, hastalığın başladığı tarafta motor bulguların asimetric olarak daha belirgin devam etmesi, PH'nın destekleyici bulgularından biridir. Bundan yola çıkarak interoküler asimetri varlığını saptamak için bazı çalışmalar yapılmıştır. La Morgia ve ark. RSLT'daki incelmelerin daha çok etkilenen vücut tarafının kontralateralindeki gözde olduğunu göstermiştir (230). Yapılan başka bir çalışmada ise PH hastalarında gözler arasında parafoveal bölgedeki makula kalınlığı farkının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlenmiştir (241). Cubo ve ark. tarafından ET ve PH hastalarında hastalığın dominant olduğu tarafın kontralateralindeki gözdeki foveal incelmelerin daha fazla olduğu saptanmıştır (242). Çalışmamızda ise PH grubunda sadece iç nazal kadranda makula kalınlığının ilk tutulan taraftaki göze kıyasla diğer gözde anlamlı düzeyde ince olduğu izlendi.

Parkinson hastalarında hastalık süresi ve klinik evresi ile OKT parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Jimenez ve ark. Parkinson

hastalarında hastalık süresi ile ortalama peripapiller RSLT kalınlığı, inferior RSLT kalınlığı ve superior RSLT kalınlığı arasında anlamlı negatif yönde korelasyon olduğunu göstermişler (233). Yapılan bir başka çalışmada ise parkinson hastalarında ortalama RSLT kalınlığı, fovea kalınlığı ve total maküler hacim ölçümleri ile hastalık süresi arasında korelasyon saptanmamıştır (239). Lee ve ark. da benzer sonuçlar elde ederek hastalık süresi ve Hoehn-Yahr evresi ile değerlendirilen OKT parametreleri arasında anlamlı ilişki tespit edememişler (234). ET hastalarında ise Turkel ve ark. OKT parametreleri ile hastalık süresi arasında ilişki olmadığını bildirmişler (243). Garcia-Martin ve ark. Parkinson hastalığının süresi ve şiddeti ile gangliyon hücre tabakası kalınlığının ters korelasyon gösterdiğini rapor etmişler (246). Kontrol grubuna kıyasla PH hastalarında FAZ alanının daha küçük olduğu saptanan araştırmada FAZ ile hastalık süresinin ve hastalık evresinin korelasyon göstermediği belirtilmiştir (251). Satue ve ark. ise hastalık süresi ile SD-OKT ile ölçülen RSLT kalınlığı arasında korelasyon olmasına rağmen, Cirrus OKT ölçümleri ile ilişki olmadığını göstermişler (252). Eraslan ve ark. da PH hastalarında subfoveal koroid kalınlığı ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişler (248). Yaptığımız çalışmamızda, bazı çalışmalarla uyumlu olarak Parkinson hastalarında hastalık süresi ile superior kadran RSLT kalınlığı, total maküler hacim, dış superior makula kalınlığı ve subfoveal koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık. ET grubunda hastalık süresi ile santral foveal kalınlık, foveal kalınlık, iç superior, iç temporal, iç nazal ve dış superior makula kalınlığı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulduk. ET-PH grubunda ise hastalık süresi ile temporal kadran RSLT kalınlığı arasında pozitif yönde, nazal kadran RSLT kalınlığı, iç superior, iç temporal makula kalınlığı, subfoveal koroid kalınlığı ve peripapiller koroid kalınlığı arasında ise negatif yönde korelasyon saptandı. Bu parametreler klinikte hastalığın seyri ile ilgili nörologlara fikir verebilir. Hastalık süresi ile Parkinson hastalarında Hoehn-Yahr evresi arasında kuvvetli pozitif ilişki olduğunu gösteren yayınlar (244) olsa da çalışmamızda anlamlı ilişki saptanmadı. Garcia ve ark. Hoehn-Yahr evresi ile fovea kalınlığı, tüm iç makula alan kalınlıkları ve bazı RSLT (nazal, inferior temporal, temporal ve papillomaküler kadranlar) değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişler (253). Satue ve ark. da Hoehn-Yahr evresi ile makula kalınlığı arasında ters yönde ilişki olduğunu bildirmişler (252). Çalışmamızda ise Hoehn Yahr evresi ile OKT parametreleri arasında ilişki bulunamadı. Bu durumun çalışmamıza alınan hastaların çoğunluğunun aynı evrede olmasına (2. ve 3. evre) bağlı geliştiğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

PH, hareket bozukluğu hastalıkları içinde ET'den sonra en sık görülen tablodur. ET'nin de nörodejeneratif hastalık olabileceği ve PH için bir risk faktörü olduğu yapılan bir çok çalışmada rapor edilmiştir. Literatürde PH'da ve başka nörodejeneratif hastalıklarda OKT ile retina tabakalarındaki incelmeyi gösteren araştırmalar mevcuttur. Şimdilik PH'da retina tabakalarındaki incelmenin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmese de, genel kanı OKT'nin Parkinson Hastalığı tanı ve takibinde yardımcı yöntem olabileceği yönündedir.

Çalışmamıza katılan hastaların OKT parametreleri değerlendirildiğinde retina sinir lifi tabakasının ortalama kalınlığı PH hastalarında ET hastalarına göre anlamlı düzeyde ince olduğu görüldü. Superior kadran RSLT kalınlığı Parkinson hastalığı grubunda, hem ET hem de kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Temporal kadran RSLT ise, önceki çalışmalardan farklı olarak PH hastalarında sağlıklı hastalardan daha kalın bulundu. Bu bulgu bize temporal kadrandaki sinir liflerinin hastalığın ilerleyen aşamalarına kadar korunduğunu düşündürdü. Daha önceki ET hastaları ile yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ET, ET-PH hastaları ile kontrol grubu arasında retina sinir lifi tabakası kalınlığı açısından farklılık saptamadığımız için RSLT'nin bu hastalıkların tanı ve takibinde belirteç olmadığını düşünmekteyiz. Total maküler hacim, fovea kalınlığı gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermedi. Parkinson hastalarında ortalama makula kalınlığı ve parafoveal alanda inferior segment dışında tüm segmentlerde retina kalınlığı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. ETDRS ızgarasında makulanın iç superior ve iç inferior kadrarlarda, PH hastalarında ET hastalarına göre anlamlı olarak daha ince olduğu saptandı. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da ET-PH grubunda hem subfoveal, hem de peripapiller koroid tabakası, diğer gruplara göre daha kalın bulundu. Çalışmamıza alınan PH hastalarında Hoehn-Yahr evresi ile OKT parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmaz iken her üç grupta da hastalık süresi ile bazı OKT parametreleri arasında ilişki bulunması bize bu parametrelerin klinik uygulamada hastalığın progresyonu ile ilgili bilgi verebileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak, bu veriler ışığında ve OKT teknolojisinin avantajları dikkate alındığında, retinanın ayrıntılı analizinin nörodejeneratif bozuklukların tanı ve takibinde yararlı bir araç olabileceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Chan DK, Cordato DJ, O'Rourke F. Management for motor and non-motor complications in late Parkinson's disease. *Geriatrics*.2008; 63(5):22-7.
2. Falvo MJ, Schilling BK, Earhart GM. Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008; 23(1):1-11.
3. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130:3297-3307.
4. Benito-Leon J,Louis ED, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2009; 80:423-425.
5. Mariani AP. Synaptic organization of type 2 catecholamine amacrine cells in the rhesus monkey retina. *J Neurocytol* 1991; 20: 332–42.
6. Rivka I, Jose AR, Puiu N. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease *Vision Research* 44 (2004) 2793–2797.
7. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg Radiol Anat* 1988;10:137-144.
8. Lamirel C, Newman N, Biousse V. The use of optical coherence tomography in neurology. *Rev Neurol Dis* 2009;6:105–120.
9. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease. *Journal of neural transmission*. 2009;116(11):1493-501.
10. Garcia-Martin E, Pablo LE, Herrero R, Satue M, Polo V, et al. Diagnostic ability of a linear discriminant function for spectral-domain optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmology*.2012; 119:1705-1711.
11. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113: 523–526.
12. Moreno-Ramos T, Benito-Leon J, Villarejo A, Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with parkinson's disease, dementia with lewy bodies, and alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013; 34: 659–664.

13. American Academy of Ophthalmology Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri. 2009:138-144.
14. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, Philippa H. (2015). Larsen's human embryology (5th ed.).New York; Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier. Chapter 19:488-500.
15. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları; Güncellenmiş 2. baskı. Güneş Yayınevi. 2011;513-518.
16. Yannuzzi L.A. The Retinal Atlas. St. Louis: MO, Elsevier-Saunders; 2010;1-7.
17. American Academy of Ophthalmology Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri. 2009:77-89.
18. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları 4.Baskı Ankara Palme yayıncılık. 1998:161-165.
19. Kanski.Klinik Oftalmoloji; 7.baskı Güneş Tıp Kitabevleri. 2012;594.
20. İnan Ü.Ü, Öztaşan N. Retina pigment epitel fizyolojisi. Ret-Vit 2011;19:6-15.
21. İlhan B, Eldem B. Retina fizyolojisi. Ret-vit 1998; 6:68-73.
22. Masland R.H. The neuronal organization of the retina. Neuron 2012;76(2):266–80.
23. Herrmann R, Heflin SJ, Hammond T, Lee B, Wang J, Gainetdinov RR, Caron MG, Eggers ED, Frishman LJ, McCall MA, and Arshavsky V.Y.(2011). Rod vision is controlled by dopamine-dependent sensitization of rod bipolar cells by GABA. Neuron 72:101–110.
24. American Academy of Ophthalmology Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri. 2009:341-355.
25. Wurtz, R.H.,Kandel, E.R.: Central visual pathways. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (eds.) Principles of Neural Science (4th ed), 523-547. McGraw-Hill, New York (2000).
26. J. Reynolds and S. Olitsky (eds.), in Pediatric Retina Anatomy and Physiology of the Retina Göran Darius Hildebrand and Alistair R. Fielder Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011;39-65.
27. Hargrave P.A.: Rhodopsin structure, function, and topography. The Friedenwald Lecture. IOVS 42, 3-9 (2001).
28. Foster, R.G.: Keeping an eye on the time. The Cogan lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43, 1286-1298 (2002).
29. Ehinger B. Functional role for dopamine in the retina. In: Osborne NN, Chader G, eds. Progress in Retinal Research, Vol 2, Oxford, Pergamon Press, 1983; 213-232.

30. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol.* 2004. 108:17-40.
31. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol* 1992; 318: 147–87.
32. Bloomfield SA, Dacheux R. Rod vision: pathways and processing in the mammalian retina. *Prog Ret Eye Res* 2001; 20:351–384.
33. Wässle H, Chun MH. Dopaminergic and indoleamine accumulating amacrine cells express GABA-like immunoreactivity in the cat retina. *J Neurosci* 1988; 8: 3383–3394.
34. Contini M, Raviola E. GABAergic synapses made by a retinal dopaminergic neuron. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1358-63.
35. Muresan Z, Besharse JC. D2-like dopamine receptors in amphibian retina: localization with fluorescent ligands. *J Comp Neurol* 1993; 331: 149-160.
36. Cohen AI, Todd RD, Harmon S, O'Malley KL. Photoreceptors of mouse retinas possess D4 receptors coupled to adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 12093-12097.
37. Nguyen-Legros J, Simon A, Caille I, Bloch B. Immunocytochemical localization of dopamine D1 receptors in the retina of mammals. *Vis Neurosci* 1997; 14: 545-551.
38. Veruki M. Dopaminergic neurons in the rat retina express dopamine D2/3 receptors. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 1096-1100.
39. Biedermann B, Frohlich E, Grosche J, Wagner H-J, Reichenbach A. Mammalian Muller (glial) cells express functional D2 dopamine receptors. *Neuroreport* 1995; 6: 609-612.
40. Wu DM, Kaamura H, Li Q, Puro DG. Dopamine activates ATP-sensitive K⁺ currents in rat retinal pericytes. *Vis Neurosci* 2001; 18: 935-940.
41. Krizaj D, Gabriel R, Owen WG, Witkovsky P. Dopamine D2 receptor-mediated modulation of rod-cone coupling in the *Xenopus* retina. *J Comp Neurol* 1998; 398: 529-538.
42. Stella SL, Thoreson WB. Differential modulation of rod and cone calcium currents in tiger salamander retina by D2 dopamine receptors and cAMP. *Eur J Neurosci* 1998; 15: 3537-3548.
43. Akopian A, Witkovsky P. D2 dopamine receptor-mediated inhibition of a hyperpolarization-activated current in rod photoreceptors. *J Neurophysiol* 1996; 67: 1828-1835.

44. Jensen RJ, Daw NW. Effects of dopamine antagonists on receptive fields of brisk cells and directionally selective cells in the rabbit retina. *J Neurosci* 1984; 4: 2972-2985.
45. Jensen R. Effects of dopamine and its agonists and antagonists on the receptive field properties of ganglion cells in the rabbit retina. *Neuroscience* 1986; 17: 837-855.
46. Daw NW, Brunken WJ, Jensen R. The function of monoamines in the retina. In: Weiler R, Osborne N.N, eds. *Neurobiology of the Inner Retina*, NATO ASI Ser. 1989; 363-374.
47. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina:in vitro evidence. *Neurosci Lett.* 2000;286(2):119-22.
48. Schuman JS; Introduction-what do i need imaging for? In:imaging glaucoma Ed.Schuman JS,SLACK incorporated,1997,XV-XVII
49. Dreher AW,Reiter K,Weinreb RN.Spatially resolve birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal ellipsometer.*Applied Optics.*1992;31:3730-5.
50. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scannig laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-636.
51. Dreher AW, Bailey ED, Reiter K. Effect of simulated ocular opacities on retinal nerve fiber layer thickness measurements using the nerbe fiber analyser. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Annual meeting abstract issue 1995;36:972.
52. Poinosawmy D, Fontana L, Wu JX, et al. Variation of neve fiber layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry. *Br J Ophtalmol* 1997; 81:350-354
53. Özdek ŞC, Önel M, Gürelık G, Hasanreisöğlu B. Retina sinir lifi kalınlığındaki yaşı bağlı değişikliklerin sinir lifi analizörü ile değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji* 1999;6:54-57.
54. Chi QM, Tomita G, Inazumi K, Hayakawa T, Ido T, Kitazawa Y. Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. *J Glaucoma* 1995;4:406-413.
55. Bozkurt B, İrkeç M, Akar Y, Orhan M. Glokomda sinir lifi tabakası görüntüleme yöntemleri. *T. Oft. Gaz* 2003;33:543-553.
56. Hoh ST, Greenfield DS, Liebmann JM, et al. Factors affecting image acquisition during scanning laser polarimetry. *Ophtalmic Surg Lasers* 1998;29:545-551.

57. Özdek ŞC, Öno1 M, Gürelik G. ve ark. Scanning laser polarimetry in normal subjects and patients with myopia. *Br J Ophthalmol* 200;84:264-267.
58. Bozkurt B, Irkeç M, Gedik Ş, et al. Effect of peripapillary chorioretinal atrophy on GDx parameters in patients with degenerative myopia. *Clin and Exp Ophthalmol* 2002;30:411-414.
59. Yılmaz MB. Tarayıcı (Scanning) Lazer Oftalmoskop. *Güncel Retina* 2017;1(1):18-21.
60. Kruse FE, Burk RO, Volcker HE, Zinser G, Harbarth U. Reproducibility of Topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1320-4.
61. Miglior S, Casula M, Guareschi M, Marchetti I, Iester M, Orzalesi N. Clinical ability of Heidelberg retina tomography examination to detect glaucomatous visual field changes. *Ophthalmology*. 2001;108:1621-7.
62. Mumcuoğlu T, Erduran C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler.T. *Oft. Gaz.* 2008;38:168-175
63. Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management*, 2015; 19: 4446-48.
64. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
65. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi. *Güneş Tıp Kitabevi* 2015
66. Batioğlu F. Optik Koherens Tomografi temel prensipler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2010; 3(1): 1-11
67. Swanson EA, Izatt JA, Hee HA. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt. Lett.* 1993; 18:1864-1866.
68. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:325-332.
69. Duker JS, Waheed NK, Goldman DR. Basic Scan patterns and OCT Output. In: *Handbook of Retinal OCT* Eds: Jay S. Duker, Nadia K. Waheed, Darin R. Goldmann 2014, ISBN: 978-0-323-18884-5 Elsevier/Saunders. pp: 4-7

70. Varma R, Skaf M, Barron E. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. *Ophthalmology* 1996;103:2114-2119.
71. Jonas AL, Sheen NJ, North RV, Morgan JE. The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fiber layer. *Br.J. Ophthalmol.* 2001; 85: 673-677.
72. Skaf M, Bernandes AB, Cardillo JA, Costa RA, Melo LA, Castro JC, Varma R. Retinal nerve fiber layer thickness profile in normal eyes using third-generation optical coherence tomography. *Eye.* 2006; 20: 431- 439.
73. de Goede CJT, Keus SHJ, Kwakkel G, Wagenaar RC. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 82: 509-515, 2001.
74. Morris ME, Iansek R, Matyas RA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 117: 1169-1181, 1994.
75. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 223-36; discussion 222
76. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:10-15.
77. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000.
78. Pallone JA. Introduction to Parkinson's disease. *Dis Mon.* 2007;53:195-199.
79. Olanow CW, McNaught KS. Ubiquitin-proteasomesystem and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:1806-1823.
80. Jenner P, Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology.* 2006;66:24-36.
81. Simuni T. Diagnosis and management of Parkinson's disease. *Medscape Neurology*, August 30, 2007. www.medscape.com. Accessed December 14, 2007.
82. McNaught KS, Olanow CW. Protein aggregation in the pathogenesis of familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2006;27:530-545.

83. McNaught KS, Jackson T, JnoBaptiste R, Kapustin A, Olanow CW. Proteasomal dysfunction in sporadic Parkinson's disease. *Neurology*. 2006;66:37-49.
84. Poewe WH, Wenning GK. Natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44 (Suppl 1): 1-9
85. Jellinger KA. The pathology of parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 2: neurology*. London: Butterworths, 1987:124-65.
86. Louis ED, Goldman JE, Powers JM, Fahn S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Dis* 10: 188-194, 1995.
87. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
88. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*.2003;24:197-211.
89. Langston JW, Ballard PA, Tetrud JW, et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219:979-980.
90. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988;318:876-880.
91. Abercrombie ED, Zigmond MJ. Modification of central catecholaminergic systems by stress and injury: functional significance and clinical implications. In: Bloom EJ, Kupfer DJ. *Psychopharmacology:the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:355-362.
92. Zileli T, Baysal Aİ. Nöroanatomi-Nörofizyoloji esasları. Hacettepe Üniv. Yayınları B32 Ankara, 1989.10-15.
93. Marsden CD. Function of the basal ganglia as revealed by cognitive and motor disorder in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984,11:129-135.
94. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi ODTÜ geliştirme vakfi yayıncılık ve iletişim AŞ,METU press, Ankara 1998:170-179
95. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(1):a008888. doi:10.1101/cshperspect.a008888.

96. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, Sanges G, Stenroos ES, Pho LT, Schaffer AA, Lazzarini AM, Nussbaum RL, Duvoisin RC. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*. 1996; 274 (5290):1197-9.
97. Giasson BI, Covy JP, Bonini NM, Hurtig HI, Farrer MJ, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM. Biochemical and pathological characterization of Lrrk2. *Ann Neurol*. 2006; 59 (2):315-22.
98. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-259.
99. Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra BA, Bonifati V. Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004;56:427-431.
100. Ibáñez P, De Michele G, Bonifati V, et al. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Screening for DJ-1 mutations in early onset autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 2003;61:1429-1431.
101. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, Kubisch C. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet*. 2006 ; 38 (10):1184-91.
102. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi 42: 249-254, 2005.
103. Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;74:2046-54.
104. Frank C, Pari G, Rossiter JP. Approach to diagnosis of Parkinson disease. *Can Fam Physician*. 2006;52:862-868.
105. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's Disease Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis and assessment. *Am J Manag Care*. 2008;14:40-48.
106. Stamey WP, Jankovic J. Shoulder pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:247-248
107. Yalınman A, Şen Eİ. Parkinson Hastalığı ve Rehabilitasyonu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2011;57:38-44

108. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368.
109. Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107
110. Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2008;21:461-71
111. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987; 37: 1539-1542.
112. Apaydın H. Alfa-Sinnüklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukları dergisi* 2: 23-30, 1999
113. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190-9
114. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 2008;86:109-27.
115. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-81.
116. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1470-1.
117. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-184.
118. Singh N, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2007;81:29-44.
119. Piccini P, Brooks DJ. New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2006;21:2035-41.
120. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867-76.
121. Hoehn M, Yahr M. "Parkinsonism: onset, progression and mortality". *Neurology* 1967; 17:427-42

122. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent developments in Parkinsons disease, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987: 153-163.
123. Karson CN, LeWitt PA, Calne DB, Wyatt RJ. Blink rates in parkinsonism. *Ann Neurol* 1982;12:580-583.
124. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksüz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795.
125. Çağlayan HZ, Tokçaeer AB. Parkinsonizmde Nörooftalmolojik Özellikler. *Parkinson Hastalığı ve Hareket bozuklukları Dergisi* 2013;16(1-2):23-29
126. Jones RD, Donaldson IM, Timmings PL. Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992;7:232-238.
127. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2473-5.
128. Nguyen-Legros J, Harnois C, DiPaolo T, Simon A. The retinal dopamine system in Parkinson's disease. *Clin Vis Sci* 1993; 8:1-12.
129. Wink B, Harris J. A model of the Parkinsonian visual system: support for the dark adaptation hypothesis. *Vision Res* 2000;40:1937-46.
130. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:1128-45.
131. Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;172:7-11.
132. Müller T, Woitalla D, Peters S, Kohla K, Przuntek H. Progress of visual dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2002;105:256-260.
133. Onofrj M, Ghilardi MF, Basciani M, Gambi D. Visual evoked potentials in parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent dopamine function in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1150-9.
134. Büttner T, Kuhn W, Müller T, Heinze T, Pühl C, Przuntek H. Chromatic and achromatic visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100:443-7.
135. Barbato L, Rinalduzzi S, Laurenti M, Ruggieri S, Accornero N. Color VEPs in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;92:169-72.

136. Langheinrich T, Tebartz van Elst L, Lagrèze WA, Bach M, Lücking CH, Greenlee MW. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clin Neurophysiol* 2000;111:66-74.
137. Peppe A, Stanzione P, Pierantozzi M, Semprini R, Bassi A, Santilli AM, et al. Does pattern electroretinogram spatial tuning alteration in Parkinson's disease depend on motor disturbances or retinal dopaminergic loss? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:374-382.
138. Sartucci F, Orlandi G, Bonuccelli U, Borghetti D, Murri L, Orsini C, et al. Chromatic patternreversal electroretinograms (ChPERGs) are spared in multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2006;26:395-401.
139. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease:a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605-610.
140. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-745.
141. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res* 2004; 44: 2793–7.
142. Hajee M, March W, Lazzaro D, Wolintz A, Shrier E, Glazman S, Bodis-Wollner I. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 737-41.
143. Milanlıoğlu A. Esansiyel Tremora Bir Bakış. *Kafkas J Med Sci* 2012; 2(1):29–33
144. Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2:666–78.
145. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25:534–541.
146. Sullivan KL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Essential Tremor Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *The Neurologist* 2004; 10: 250-8.
147. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, et al. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002; 59:1940-1944.
148. Louis ED, ZhengW, Applegate L, et al. Blood harmene concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. *Neurology* 2005; 65:391-396.
149. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, et al. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1707-1711.

150. Louis ED, Applegate L, Graziano JH, et al. Interaction between blood lead concentration and delta-amino-levulinic acid dehydratase gene polymorphisms increases the odds of essential tremor. *Mov Disord* 2005; 20:1170-1177.
151. Louis ED, Ford B, Frucht S, et al. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol* 2001;49:761-769.
152. Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17:84-87.
153. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22–p25. *Mov Disord* 1997;12:859-864.
154. Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129 (Pt 9):2318-2331
155. Illarioshkin SN, Rakhmonov RA, Ivanova-Smolenskaia IA, Brice A, Markova ED, Miklina NI, Kliushnikov SA, Limborskaia SA. Molecular genetic analysis of essential tremor. *Genetika*. 2002; 38(12):1704-9.
156. Higgins JJ, Lombardi RQ, Tan EK, Jankovic J, Pucilowska J, Rooney JP. Haplotype analysis at the ETM2 locus in a Singaporean sample with familial essential tremor. *Clin Genet*. 2004 Oct; 66(4):353-7
157. Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde JP, Lucotte G, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2006, vol. 103:10753-8
158. Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 2005; 64:417-421.
159. Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, et al. HS1-BP3 gene variant is common in familial essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21:306-309.
160. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet*. 2009;41:277–279.
161. Vilarino-Guell C, Ross OA, Wider C, et al. LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:109–111.
162. Vilarino-Güell C, Wider C, Ross OA, et al. LINGO1 and LINGO 2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics*. 2010; 11 (4):401-8.

163. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (11 Suppl 4):14-20.
164. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 2001; 24:716-735.
165. Pinto AD, Lang AE, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003; 60:1985-87.
166. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord* 2009; 24:1600–05.
167. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1452–5.
168. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble RJ. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):148–61.
169. Málly J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm*. 1996;103(5):555–60.
170. Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, et al. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1030–5.
171. Gironell G, Figueiras FP, Pagonabarraga J, Herance JR, Pascual-Sedano B, Trampal C, et al. Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(7):876-880
172. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, et al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain*. 2012;135(1):105–16.
173. Shill HA, Adler CH, Beach TG, Lue L-F, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2011;27(1):113–7.
174. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:378
175. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002;15;333(1):17-20.
176. Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, Saini J, Bharath RD, Vasudev MK, et al. Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3 T MRI. *J Neuroimaging* 2012;22(3):275-278.

177. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee P.H. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(1):151-153.
178. Saini J, Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, Bharath RD, Prasad C, et al. Diffusion tensor imaging: tract based spatial statistics study in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(5):477-482.
179. Salvador GA, Uranga RM, Giusto NM. Iron and Mechanisms of Neurotoxicity. *International Journal of Alzheimer's Disease*.2011;2011:720658. doi:10.4061/2011/720658.
180. Doğu O. Esansiyel Tremor tanı ve ayırıcı tanı kılavuzu. *Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi* 2011;69-76
181. Nahab FB, Peckham E, Hallett M. Essential tremor, deceptively simple. *Pract Neurol* 2007;7:222-233
182. Charles PD, Esper GJ, Davis TL, Maciunas RJ, Robertson D. Classification of Tremor and Update on Treatment. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1565-72.
183. Jha DK, Singh AK. A Clinical Approach to Tremor. *Medicine Update Volume 23*; 2013:543-546
184. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000; 55:1547-1551.
185. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord* 1994; 9:193-196.
186. Klebe S, Stolze H, Gensing K, et al. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology* 2005; 65:96-101.
187. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126:1319-32.
188. Trillenber P, Fuhrer J, Sprenger A, et al. Eye–hand coordination in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21:373-379.
189. Louis E.D. Essential Tremor. *Lancet*, 2005, 4: 100-110.
190. Chen JJ, Swope DM. Essential tremor: Diagnosis and Treatment. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1105-12.
191. Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci* 2010;289;144-48.
192. Chandran V, Pal PK, Reddy JY, Thennarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2012;125:332-337.

193. Louis ED, Barnes L, Albert SM, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16:914-920.
194. Louis ED, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol* 2007; 14:1138-46.
195. Louis ED, Benito-Leon J, Vega-Quirogag S, Bermejo-Parejae F, the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *European Journal of Neurology* 2010; 17(10):1291-7
196. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57:785–790.
197. Lacerte A, Chouinard S, Jodoin N, Bernard G, Rouleau GA, Panisset M. Increased Prevalence of Non-motor Symptoms in Essential Tremor. Louis E.D, ed. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2014; 4: 162.
198. Wójcik-Pędziwiatr M, Plinta K, Krzak-Kubica A, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor. *Journal of Human Kinetics*. 2016;52:53-64.
199. Çelebisoy M, Çelebisoy N, Ekinci AS, Akyüz E, Acarer A. Evaluation of Saccadic and Smooth Pursuit Eye Movements at an Early Stage of Essential Tremor. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]*2016;33: 552-558.
200. Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, et al. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000; 247: 955-959.
201. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13(3):2-23.
202. Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective. *Arch Neurol*. 1998; 55(6): 823-828.
203. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M. Routine neurophysiological tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 446–450.
204. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007;13:67-76
205. Geraghty JJ, Jankovic J, Zetusky WJ. Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985;17:329-333.

206. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 1994;35:717-723.
207. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:466-470.
208. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, Aston DA, Tetrud JW, Welsh MD, et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*.2001;57:1389-91.
209. Lang AE, Kierans C, Blair RD. Family history of tremor in Parkinson's disease compared with those of controls and patients with idiopathic dystonia. *Adv Neurol* 1987;45:313-316.
210. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ, et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology* 1992;42:1554-60.
211. Jankovic J, Beach J, Schwartz K, Contant C. Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson's disease, essential tremor and control subjects. *Neurology* 1995;45:645-8.
212. Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994;36:659-661.
213. Louis ED, Levy G, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, Harris J, et al. Risk of action tremor in relatives of tremor-dominant and postural instability gait disorder PD. *Neurology* 2003;61:931-936.
214. Shahed J, Diamond A, Vuong K, Jankovic J. Characteristics of Parkinson's disease in patients with childhood-onset essential tremor. *Mov. Disord.* 2005;20:169.
215. Waln O, Wu Y, Perlman R, Wendt J, Van AK, Jankovic J. Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features. *J. Neural Transm.* 2015;122(11):1515-21
216. Deng H, Gu S, Jankovic J. LINGO1 variants in essential tremor and Parkinson's disease, *Acta Neurol. Scand.* 2011;125:1-7
217. Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders.*2016;22:162-165

218. Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(51):18285-90.
219. Tan EK, Matsuura T, Nagamitsu S, Khajavi M, Jankovic J, Ashizawa T. Polymorphism of NACP-Rep1 in Parkinson's disease: an etiologic link with essential tremor? *Neurology*, 2000; 54: 1195-98.
220. Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease, *Mov. Disord*. 2011;26(3):391-398.
221. Thenganatt MA., Louis ED. Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratory evaluations. *Expert review of neurotherapeutics*. 2012;12(6):687-696.
222. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics, *Arch. Neurol*. 2003 Mar;60(3):405-410
223. Bodis-Wollner I. Visualizing the next steps in Parkinson's disease. *Arch Neurol*.2002; 59: 1233-34.
224. Doe De Maindreville A, Fenelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord*. 2005;20(2):212-217.
225. Onofrij M, Bonanni L, Albani G, Mauro A, Bulla D, Thomas A. Visual hallucinations in Parkinson's disease: Clues to separate origins. *J Neurol Sci*.2006;248:143-150.
226. Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:652-655.
227. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients.*Br J Ophthalmol*.2008; 92:1069-75.
228. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, Koutsandrea C. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol*.2011;21:24-29.
229. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol*.2013;33: 62-65.
230. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, Carbonelli M, Savini G, Scaglione C, Capellari S, Bonazza S, Giannoccaro MP, Calandra-Buonaura G, Liguori R, Cortelli P, Martinelli P,

- Baruzzi A, Carelli V. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson's disease: A mitochondrial pattern? *Eur J Neurol*.2013; 20:198-201.
231. Rohani M, Langroodi AS, Ghourchian S, Falavarjani KG, SoUdi R, Shahidi G. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Neurol Sci*.2013;34:689-693.
232. Sen A, Tugcu B, Coskun C, Ekinci C, Nacaroglu SA. Effects of levodopa on retina in Parkinson's disease. *Eur J Ophthalmol*.2013;24:114-119.
233. Jimenez B, Ascaso FJ, Cristobal JA, Lopez del Val J. Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Mov Disord*. 2014; 29:68-74.
234. Lee JY, Kim JM, Ahn J, Kim HJ, Jeon BS, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 61-67.
235. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*.2011;17:431-436.
236. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, Zacharaki F, Ralli S, Hadjigeorgiou GM. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol*.2012;12:54.
237. Cubo E, Lopez Pena MJ, Diez-Feijo Varela E, Perez Gil O, Garcia Gutierrez P, Araus Gonzalez E, Prieto Tedejo R, Mariscal Perez N, Armesto D. Lack of association of morphologic and functional retinal changes with motor and non-motor symptoms severity in Parkinson's disease. *J Neural Transm*.2013;121:139-145
238. Albrecht P, Muller AK, Sudmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, Aktas O, Dietlein T, Lappas A, Foerster A, Hartung HP, Schnitzler A, Methner A.(2012) Optical coherence tomography in Parkinsonian syndromes. *PLoS ONE* 7(4):e34891.
239. Altintaş O, İşeri P, Ozkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol*.2008; 116(2):137-146
240. Kopal A, Mejzlíková E, Preiningerová JL, Brebera D, Ulmanová O, Ehler E, et al, Changes of retina are not involved in the genesis of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*.2015;2015:709191.
241. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson's disease. *Journal of Ophthalmology*. 2012;2012:728457.

242. Cubo E, Tedejo RP, Rodriguez Mendez V, et al. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2010;25:2461-62.
243. Turkel Y, Ornek N, Dag E, Ornek K, Alpua M, Ogurel T, Olmez Y. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with essential tremor. *Neurology Asia* 2015; 20(4) : 363 -366
244. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye (Lond)* 2013; 27: 507-514.
245. Garcia-Martin E, Satue M, Otin S, Fuertes I, et al. Retina measurements for diagnosis of Parkinson Disease. *Retina*.2014;34:971-980
246. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, Seral M, Fuertes I, Otin S, Pablo LE. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):470-478
247. Vale TC, Caramelli P, Cardoso F. Clinicoradiological comparison between vascular Parkinsonism and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:547-553.
248. Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, Celiker H, Sahin O, Temel A, Suer D, Tuncer Elmazi N. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: Enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol*.2016; 94: 68-75.
249. Moschos MM, Chatziralli IP. Evaluation of Choroidal and Retinal Thickness Changes in Parkinson's Disease Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Seminars in Ophthalmology*, Early Online,.2017;1-4
250. Garcia-Martin E, Pablo LE, Bambo MP, Alarcia R, Polo V, Larrosa JM, et al.(2017) Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *PLoS ONE* 12(5):e0177163.
251. Miri S, Shrier EM, Glazman S, Dinq Y, Selesnick I, Kozlowski PB, et al. The avascular zone and neuronal remodeling of the fovea in Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 196-201.
252. Satue M, Seral M, Otin S, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *British Journal of Ophthalmology* 2014;98:350-355
253. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:696-705.