

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALARINDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
İLE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. TURGAY UÇAK

DANIŞMAN
Prof. Dr. GÜRİSOY ALAGÖZ

MART-2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALARINDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
İLE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. TURGAY UÇAK

DANIŞMAN
Prof. Dr. GÜRSOY ALAGÖZ

MART-2014

KABUL VE ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ danışmanlığında uzmanlık öğrencisi Dr. Turgay Uçak tarafından tez başlığı “Parkinson Hastalarında Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 'Tıpta Uzmanlık Tezi' olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Prof. Dr. Ahmet Şahap KÜKNER

ÜYE

İmza

Prof. Dr. Ümit KAMIŞ

ÜYE

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02/10/2013 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

03 / 03 / 2014

Turgay Uçak

Bu alışma SA Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

(Proje no: 2013-80-02-011)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiç esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin oluşumunda büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Gürsoy ALAGÖZ'e,

Tezimin hazırlanmasında verdikleri emeklerden dolayı Op. Dr. Burçin KÖKLÜ ÇAKIR'a, Nöroloji Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Neslihan Aybala ALAGÖZ ve Dr. Nimet UÇAR'a, Biyoistatistik Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a,

Göz Hastalıkları ihtisasım boyunca klinik ve cerrahi tecrübelerinden faydalandığım, eğitimime katkıda bulunan tüm uzmanlarıma, birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum ve birçok güzel anıyı paylaőtığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemőire ve personeline,

Eğitim hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen sevgili annem ve babama, hoőgörü ve anlayıőıyla her zaman yanımda olan sevgili eőime ve tezimin yazım aőamasında dünyaya gözlerini aan kızım Naz Tuana'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Turgay UÇAK

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
BEYAN	II
TEŞEKKÜR	III
KISALTMALAR	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Retina	
2.1.1 Retina Embriyogenezi.....	3
2.1.2 Retina Anatomisi.....	4
2.1.3 Retina Dopamin İlişkisi.....	10
2.1.4 Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi.....	12
2.1.4.1 Fundus muayenesi	12
2.1.4.2 Fundus fotoğrafisi.....	12
2.1.4.3 Retina kontur analizi.....	12
2.1.4.4 Sinir lifi analizatörü (NFA).....	14
2.1.4.5 Optik koherens tomografi (OCT)	15
2.1.4.5.1 Temel prensipler.....	15
2.1.4.5.2 OCT ile RSLT kalınlığının ölçülmesi	18
2.1.4.5.3 OCT'nin avantajları-dezavantajları	19
2.2 Parkinson Hastalığı	
2.2.1 Tanım.....	23
2.2.2 Epidemiyoloji.....	23

2.2.3 Etiyoloji.....	23
2.2.4 Fizyopatoloji.....	24
2.2.5 Klinik.....	25
2.2.6 Tanı.....	26
2.2.7 Parkinson Hastalığında Retinadaki Değişiklikler.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. ÖZET.....	40
7. SUMMARY.....	42
KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR

PH: Parkinson Hastalığı

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

OKT: Optik koherens tomografi

İLM: İnternal Limitan Membran

ELM: Eksternal Limitan Membran

RPE: Retina pigment epiteli

SLO: Tarayıcı lazer oftalmoskop

HRT: Heidelberg retinal tomografi

NRR: Nöroretinal rim

MRA: Moorfields Regresyon Analizi

NFA: Sinir lifi analizatörü

SD-OKT: Spectral-domain OKT

KDOP: Kısa dalga boylu otomatik perimetre

SNC: Substantia nigra pars compacta

LC: Lewy cisimciği

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

SMMT: Standardize Mini Mental Test

EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

GİB: Göz içi basıncı

GHK: Gangliyon Hücre Kompleksi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	31
Tablo 2. Olguların EDGK ve GİB ortalama ve p değerleri.....	32
Tablo 3. Olguların RSLT değerleri.....	33
Tablo 4. Olguların gangliyon hücre kompleksi ve makula kalınlık değerleri.....	33
Tablo 5. Parkinson hastalarında hastalık süreleri ve şiddet skorlarının dağılımı.....	34
Tablo 6. Parkinson hastalarında hastalık süresi ve hastalık şiddet skorları ile EPDK ve GİB arasındaki ilişkilerin dağılımı.	34
Tablo 7. Parkinson hastalarında hastalık süresi ve hastalık şiddet skorları ile GHK, Makula kalınlığı arasındaki ilişkilerin dağılımı.	34
Tablo 8. Parkinson hastalarında hastalık süresi ve hastalık şiddet skorları ile RSLT arasındaki ilişkilerin dağılımı.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Retina histolojisi.....	7
Şekil 2. Retina tabakaları (şematik çizim).....	8
Şekil 3. OKT çalışma prensibi.....	16
Şekil 4. OCT’de gri skala.....	17
Şekil 5. OCT’de renkli skala.....	17
Şekil 6. Sağlıklı bir olgunun Cirrus OKT ile alınan RSLT analiz çıktısı	21
Şekil 6. Sağlıklı bir olgunun Cirrus OKT ile alınan gangliyon hücre ve makula analizi çıktısı.....	22

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Retina, santral sinir sisteminin periferik bir uzantısıdır. İşlevsel olarak nöral tabakalanma göstermesi ve zengin kimyasal iletilici içeriği ile küçük bir beyin modeli gibi düşünülebilir. Retinadaki kimyasal iletilicilerden fizyolojik rolü en belirgin olanı dopamindir (1, 2). Dopamin, amakrin ve interpleksiform retinal hücrelerde bulunur ve retinanın major mediatör nörotransmittörüdür (3). Dopamin mekanizmasındaki düzensizlik uzun dönemde kompleks sinaptik etkilere yol açar. Gangliyon hücrelerine azalmış dopaminerjik uyarının anormal glutamat üretimine ve sonuç olarak da sinir liflerinde atrofiye yol açması olasıdır (4).

Parkinson Hastalığı (P.H); Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalık olup substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterizedir (5, 6). Nörodejeneratif süreç beyin yanı sıra periferik, somatomotor ve görsel sistemde de görülebilir (7). Hastalığın semptomları genel olarak motor (tremor, bradikinezi, rijidite, postural instabilite) ve motor olmayan (görsel şikayetler, üriner inkontinans, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, uyku bozuklukları, depresyon, ağrı ve halsizlik) semptomlar olarak ikiye ayrılır (8). Parkinson hastalarında görme azlığı, renkli görme defektleri, kontrast sensivitesinde azalma gibi semptomlar yaygındır (9-13). Bu görsel semptomlar retina amakrin hücrelerinde azalmış dopaminerjik aktivite ile ilişkili olabilir (12, 14). Postmortem yapılan çalışmalarda retinada bulunan dopamin konsantrasyonunun parkinson hastalarında azalmış olduğu saptanmıştır (15).

Klinik bulgularla birlikte SPECT, PET, MR gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle Parkinson hastalığının tanısı, ayırıcı tanısı ve yaygınlığı hakkında kısmen fikir sahibi olursa da progresyonu takip etmekte kullanılan yöntemler sınırlıdır (16-18). Çeşitli

nörodejeneratif hastalıklar retina sinir liflerinde patolojik değişikliklere yol açabilir, bu yüzden retina; nörodejenerasyonun nicel değerlendirilmesinde iyi bir belirteçtir (19). Parkinson hastalarının takipleri sırasında retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığının zaman içinde incelme göstermesi bu tablonun progresyonunu izlemede önemli bir gösterge olabilir (20, 21).

Non invaziv, hızlı, objektif ve tekrarlanabilir ölçüm imkanı sunan Optik koherens tomografi (OKT) ile retina gangliyon hücre ve RSLT kayıplarını saptamak mümkündür (22). Nörodejeneratif hastalıkları içeren birçok çalışmada OKT'nin kalıcı hasar sonrası RSLT ve makuladaki değişiklikleri saptamadaki yüksek hassasiyeti gösterilmiştir (23, 24). OKT; nörodejenerasyon progresyonunu değerlendirmede ve yapılan nöroprotektif tedavinin etkinliğini anlamada etkili bir ölçüm yöntemi olabilir (4, 22).

Bu çalışmada amacımız, Parkinson hastalarında OKT ile RSLT kalınlığı ölçümü yaparak, kontrol grubu ölçümleri ile karşılaştırmalı olarak sonuçları değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 RETİNA

2.1.1 Retina Embriyogenezi

İnsan gözünün gelişimi fetal hayatın 22. gününde primitif ön beyin olarak adlandırılan nöroektodermal diensefalonun her iki yanından tomurcuklanan optik primordiumların belirmesiyle başlar. Optik primordiumların gelişmesinin ardından nöral tüpün ventrolateralinde ve her iki yanında optik veziküller şekillenir (25). Retina, optik vezikülün distal kısmında nöral ektodermin iç hücre katından gelişir. Bu tabaka metamorfik değişime uğrayarak tek tabakalı kolumnar hücrelerden çok tabakalı (dokuz tabaka) matür retinaya dönüşür. Nöral ektodermin dış hücre katından ise retina pigment epiteli (RPE) gelişir (26).

Retina embriyogenezinin ilk safhasında optik vezikül kolumnar hücreleri iki tabakalı dokuya yani nöroepitele dönüşür. Optik vezikül içi boş şekilde nöral tüpten ilerde optik çukuru oluşturacak ventrolateral çukıntıyı oluşturur (27).

Altıncı haftadan üçüncü aya kadar nöroepitel tabakası matür retinayı oluşturacak olan nöroblastik tabakaya dönüşür. Fotoreseptör tabakayı oluşturacak olan dış retina en son, gangliyon hücrelerine dönüşecek olan dış retina ise ilk olarak gelişimini tamamlar. Retinanın primer destek elemanları olan Müller hücreleri ilk gelişen retina hücreleridir (28).

Diferansiyasyonun dördüncü ayında dış ve iç nöroblastik tabaka Amakrin ve Müller hücreleriyle birleşmek üzere içe yönelir ve sonuçta iç nükleer tabaka oluşur. Retina katlarının erişkin halini alması 6.ayda olmakla birlikte, fovea gelişimi doğumdan sonraki 6. aya kadar sürmektedir (27).

2.1.2 Retina Anatomisi

Retina, içte vitreus dışta koroid ile komşu olup, ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,56 mm kalınlığındadır. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır (27).

Santral retina : Makula bölgesi de denilen bu bölgenin oftalmoskopik olarak tanımlanması güçtür. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makulayı oluşturur. Periferik retinadan farkı gangliyon hücre tabakasının birkaç katlı olmasıdır. Makula çapı 5-6 mm'dir (29).

Fovea; optik sinir başı merkezinde 4,0 mm temporal ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır (29). Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı 22 derecelik bir konkavite yani clivus oluşur. Foveada retina kalınlığı yaklaşık 0,25 mm'dir. Foveada sinir lifi, gangliyon hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur (27).

Foveola; 350 μ çaplı ve 150 μ kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avaskülerdir, kapillerlerin çevrelediği halka ile 250-600 μ genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Merkezine 150-200 μ çaplı bölgeye umbo denir ve en keskin görme burada sağlanır (27).

Parafovea; foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde bölgedir. Normal retina histolojisi görülür (27).

Perifovea; makulanın periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır (27).

Periferik retina; 1,5 mm genişliğindeki büyük damar yayı dış alanı, 3,0 mm'lik ekvatoryel alan ve 6,0 mm'lik ekvator ile ora serrata arasındaki dış alandan oluşmuştur. Rod hücrelerinin çoğu buradadır ve perifere gittikçe azalır. Retina damarları inceleyerek ora serratada sonlanır (30).

Ora serrata ise retina ile siliyer cisim arasındaki sınıra verilen isimdir. Nazal ora, retinanın pars planaya doğru dişi andıran ‘dentate’ prosesler şeklinde uzantılar göstermesi ile karakterizedir. Temporal ora’da dentate prosesler kütletleşmiştir. Ora hizasında retina, RPE ve koroid kaynaşmıştır (31). Nazal ora limbusun 6mm, temporal ora ile 7mm arkasındadır (27).

Retina Tabakalari

Klasik olarak fovea bölgesi hariç tutulursa retinada iç eriden dışarıya doğru 10 paralel tabaka ayırt edilebilir.

1. İnternal Limitan Membran (İLM): Retinanın en iç yüzeyini oluşturan İLM, retinayı vitreustan ayırır. Aselüler bir membran niteliğinde olup, Müller hücreleri tarafından oluşturulur.

2. Sinir lifi tabakası : Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venaları, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrisitler de vardır. Anomaliler dışında retinada miyelinsiz olan aksonlar, lamina kribrosadan itibaren miyelinlenirler (32). Sinir lifi tabakasının kalınlığı optik disk kenarında en kalın olup (20-30µm) periferde kalınlığı azalır.

3. Gangliyon hücre tabakası: Bu tabakada, gangliyon hücre gövdeleri yer alır. Bu hücreler dış retina hücrelerinden toplanmış bilgiye sahiptir. Makulada bir reseptör hücreye, bir gangliyon hücresi bulunmakla beraber tüm retinada ortalama bu oran 130 reseptöre 1 gangliyon hücresi şeklindedir (33). Dendritleri bipolar hücre ve amakrin hücreler ile sinaps yapar.

İnsanda en az 3 adet gangliyon hücresi olduğu bilinmektedir.

1. W Hücreleri; gangliyon hücrelerinin % 40’ını oluştururlar. Küçük çapta hücrelerdir. Yavaş ileti yaparlar (8 m/sn). Belli yönlerdeki hareketi fark etmeyi ve karanlıkta görmeyi sağlayan sinyalleri taşırlar (27).

2. X Hücreleri; P hücreleri olarak bilinirler. Lateral genikulat cisimde parvosellüler tabakada sinaps yaparlar. Gangliyon hücrelerinin % 55'ini oluştururlar. Orta boydadırlar. Orta hızda ileti yaparlar (14m/sn). Renkli görme ve form görme mesajlarını taşırlar (27).

3. Y Hücreleri; M hücreleri de denilmektedir. Magnosellüler tabakada sinaps yaparlar. Gangliyon hücrelerinin % 5'ini oluştururlar. Büyük hücrelerdir. Hızlı ileti yaparlar (50 m/sn). Hızlı değişimler, hızlı hareket ve ışık şiddetindeki değişmelere ait mesajları taşırlar (27).

4. İç pleksiform tabaka : Bipolar hücrelerin aksonları, amakrin hücreler ve gangliyon hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu tabakadır.

5. İç nükleer tabaka : Bipolar, Amakrin, Horizontal ve destek hücreleri olan Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu tabakadır.

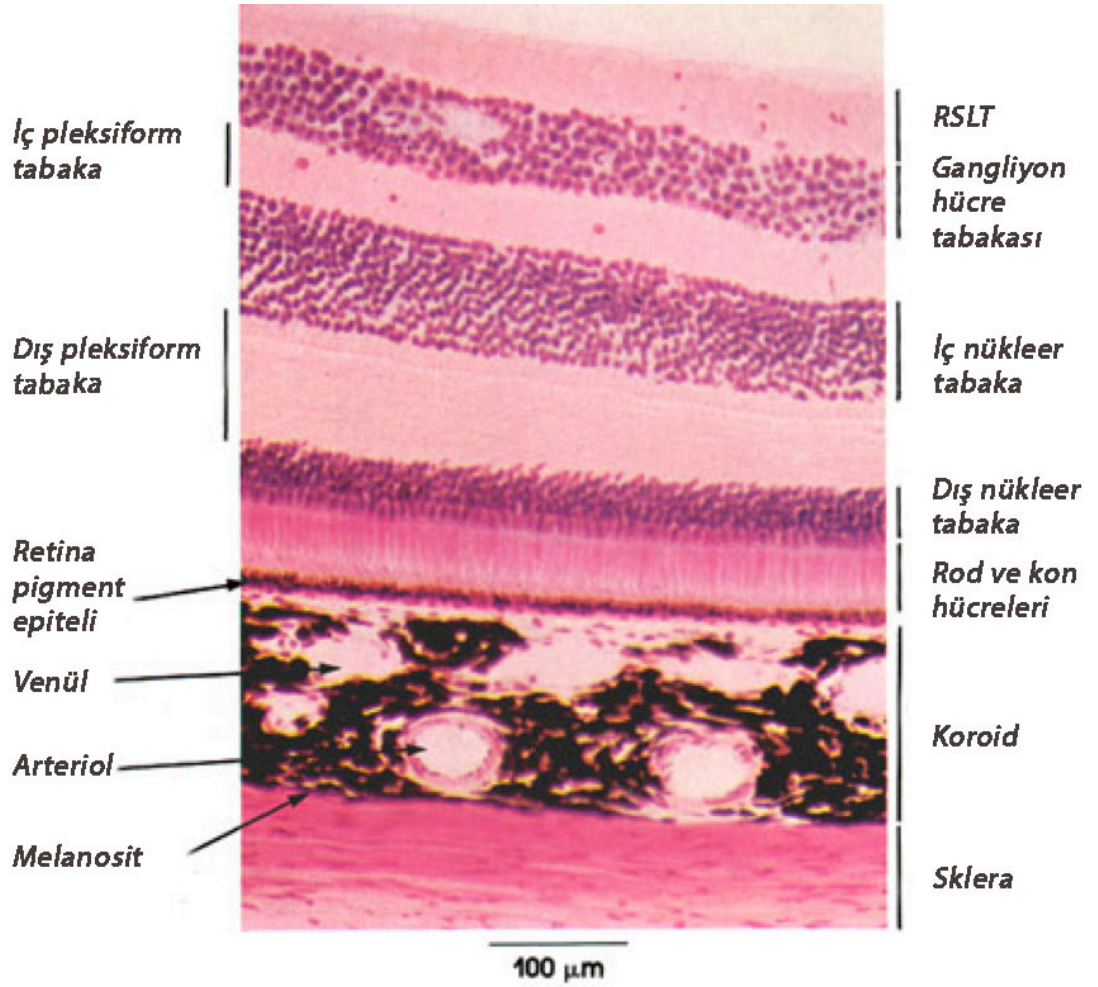
6. Dış pleksiform tabaka : Fotoreseptörler, horizontal ve bipolar hücrelerin birbirleri ile sinaps yaptıkları bölgedir.

7. Dış nükleer tabaka : Fotoreseptör hücrelerin hücre gövdeleri ve lifleri bulunur.

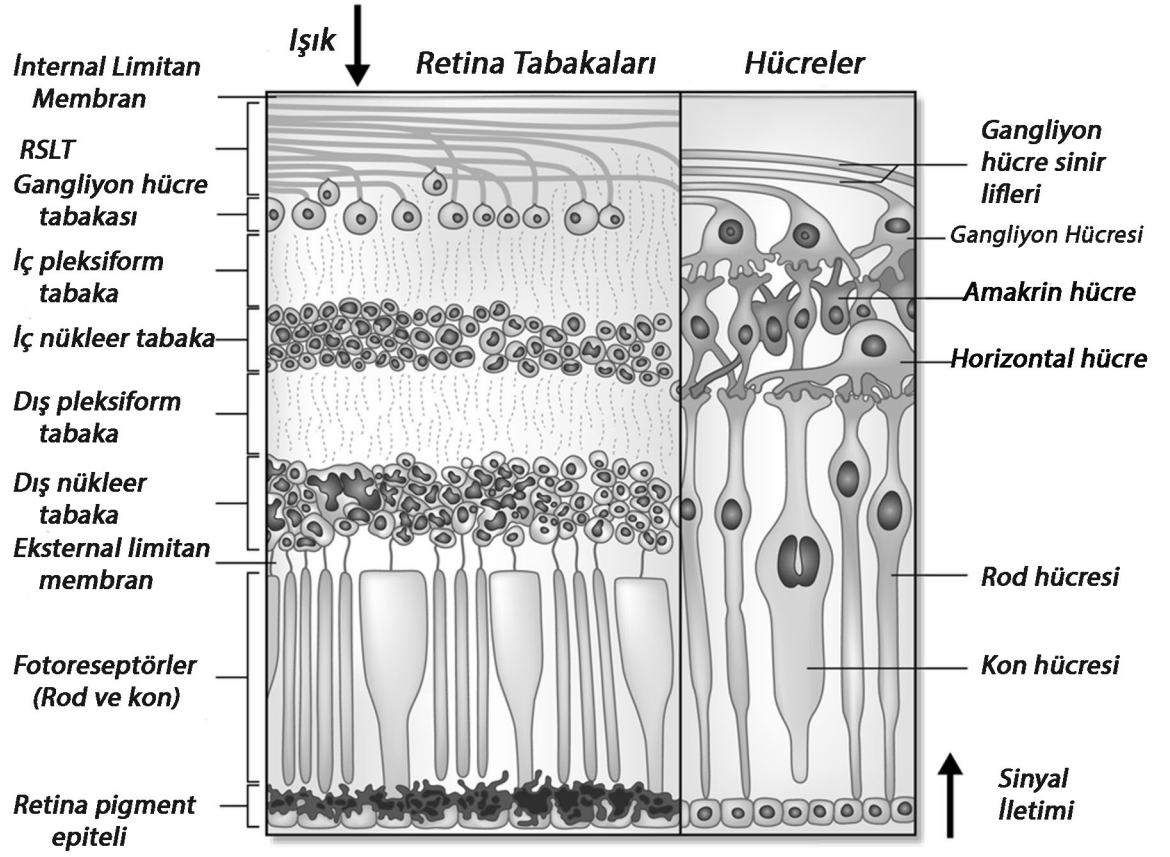
8. Eksternal limitan membran (ELM): Aslında bir membran olmayıp Müller hücrelerini birbirlerine ve fotoreseptör hücrelere bağlayan bir sıra "zonula adherentes" den oluşur.

9. Fotoreseptör tabaka (rodlar ve konlar): Bunlar yüksek derecede özelleşmiş birinci sıra nöronlar olup görünür ışığı dalga boyuna uygun olarak elektrik enerjisine çevirerek görüntünün beyinde görme merkezine ulaşmasını sağlarlar. Koni (Kon) ve Rod (Basil) olmak üzere iki tip fotoreseptör vardır.

10. Retina pigment epitel (RPE) tabakası: Tek katlı hücre tabakasından oluşan RPE, fotoreseptör metabolizmasından sorumludur.



Şekil 1. Retina histolojisi



RSLT:Retina sinir lifi tabakası

Şekil 2. Retina tabakaları (şematik çizim)

Nöral retina altı tip nöron içermektedir.

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

Fotoreseptörler: Rod fotoreseptörü, ince uzun hücrelerdir, 100-120 μ boyundadır, periferde 2-5 μ m'dir. Sayıları 110-125 milyon arasındadır. Tek bir fotona bile cevap veren, yüksek hassasiyetli nokturnal reseptörlerdir. Alacakaranlıkta renkleri, grinin tonları olarak görmemizi sağlarlar. Renklere duyarlı değildirler, gün ışığında görmeye katkıları yoktur. Dış segmenti ışık uyarımını alan duyarlı bir pigment olan rodopsini içerir. Koni foto reseptörü de uzun ve ince olup 65-75 μ boyundadır. Retinada 6.3-6.6 milyon adet koni hücresi bulunur. Foveada yoğunlaşmışlardır. Gündüz ışığı ve renkli görmeyi sağlayan diurnal reseptörlerdir (27, 34).

Horizontal hücreler: Çoğu memelilerin retinasında iki tip horizontal hücre bulunur (aksonlu ve aksonsuz). Primatlar ve insanda bulunan tüm horizontal hücreler aksonludur. İnsanlardaki horizontal hücrelerin dendritleri koniler ile akson terminalleri ise rodlar ile bağlantılıdır. Son yıllardaki çalışmalar memeli horizontal hücrelerinin GABA'erjik olduğunu desteklemektedir (35). Horizontal hücreler birbirlerine "gap junction" lar aracılığı ile yaygın şekilde bağlanmışlardır. Bu bağlanma (coupling) gücünün skotopik ve fotopik şartlarda değişken miktarlarda salınan dopamin ile modüle edildiği düşünülmektedir. Dopamin, horizontal hücrelerdeki D1 reseptörüne bağlanır ve cAMP bağımlı bir protein kinaz aracılığı ile gap junction kanallarının açık kalma süresini azaltır (36).

Bipolar hücreler: İkinci sıra nöronlar olup dendritleri ile fotoreseptör terminallerinden sinaptik input alır ve aksonları amakrin ve ganglion hücrelerinin dendritleri ile sinaps yapar. Bu nedenle bipolar hücreler fotoreseptörlerden ganglion hücrelerine direkt veya indirekt olarak sinyal iletirler.

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

amakrin hücreleri dopamin içerir ve bağlantı paternleri nedeni ile fotopik yoldan skotopik yolağa informasyon transferi ile ilgilidir.

İnterpleksiform hücreler: Belirli amakrin hücrelerden bipolarlara ve diğer amakrin hücrelere informasyon transferi sağlarlar. Dopamin veya GABA içerirler (35).

Ganglion hücreleri: Üçüncü sıra nöronlar olup bipolar ve amakrin hücrelerden sinaps alır ve aksonları ile optik siniri oluştururlar. Lateral genikulat cisim, diğer diensefalik merkezler ve superior colliculus da sonlanırlar.

2.1.3 Retina ve Dopamin İlişkisi:

Dopamin diurnal hücrel ve fizyolojik fonksiyonları düzenleyen önemli bir retinal nörotransmitter ve nöromodulatördür. Günün ilk ışıkları ile birlikte dopamin sentez ve kullanımında aşırı bir artış olur ve bu olayı başlatan, sirkadiyen bir saat olmayıp tamamen ışık uyarısıdır. Sabit karanlıkta tutulan farelerde dopamin sentez ve kullanımında sirkadiyen bir ritm olmadığı gözlenmiştir (37). Memeli retinasında dopaminin melatonini baskıladığı ve bunu D2 ve D4 dopaminergic reseptörler aracılığı ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (38).

Dopamin retinada bulunan major katekolamin olup (15) amakrin ve interpleksiform hücrelerin major transmitteridir (3, 39). Olasılıkla tüm retina hücreleri dopamin reseptörleri taşımaktadırlar. Örnek olarak; D1B reseptörü RPE tarafından gerçekleştirilen fagositoz işleminin modülasyonunda rol oynar. D4 reseptörü fotoreseptörlerdeki melatonin sentezinin inhibisyonu ile ilgilidir. Dopamin D1 benzeri reseptörler aracılığı ile horizontal ve amakrin hücre gap junction'larının bağlantılarını ortadan kaldırır (uncoupling). Dopamin D2 otoreseptörleri aracılığı ile bazı amakrin hücre alt grupları tarafından diğer transmitterlerin salınmasını modüle eder. Rollerini tam olarak bilinmese de ganglion hücrelerinde de dopamin reseptörleri bulunur. Müller hücreleri de dopamin ile etkilenmektedir. Retinada gerçekleşen ritmik regülasyonlarda da dopaminin multipl etkilerinin olması söz konusudur (40). Dopamin; ışığa

adaptasyonda, ron ve kon hücrelerinde görsel sinyal iletiminde ve birçok düzenleyici rolde görev almaktadır (14). Dopamin ayrıca GABA, glisin, glutamat gibi nörokimyasal sistemlerin kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Dopamin, retina pigment epiteli (RPE) fonksiyonunda da özel önem taşır, çünkü retinal nöronlar tarafından kullanılan bir transmitterdir. Retinada dopamin seviyesinde ışık ile uyarılan değişiklikler RPE tarafından algılanır. İnsan retinasında dopaminerjik nöronlar iç nükleer ve iç pleksiform tabakada tanımlanmıştır (41).

Dopamin mekanizmasındaki düzensizlik uzun dönemde kompleks sinaptik etkilere yol açar. Gangliyon hücrelerine azalmış dopaminerjik uyarının anormal glutamat üretimine ve sonuç olarak da sinir liflerinde atrofiye yol açması olasıdır (4). Retinadaki dopamin eksikliğinin gangliyon hücrelerinde reseptif alanların modifikasyonu sonucu görsel işleyişi değiştirdiği düşünülmüştür (15). İnsan ve maymun retinası ile yapılan çalışmalarda dopaminin D1 ve D2 reseptörler üzerinden gangliyon hücrelerindeki reseptif alanların düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (42).

Yapılan çalışmalarda görme, kontrast duyarlılık ve renkli görmenin kısmen dopamin ile düzenlendiği ve parkinson hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre retina hücrelerinde dopaminerjik sinaptik aktivitenin değiştiği/azaldığı gösterilmiştir (22, 43).

Retinada dopamin sentez ve yıkımı ile ilgili enzimlerde bulunur ve biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar retinada bulunan dopamin reseptörlerinin beyinde bulunanlar ile aynı olduklarını göstermiştir (44, 45).

2.1.4 Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi

2.1.4.1 Fundus muayenesi

Direkt oftalmoskopiyle veya 78 dioptri ya da 90 dioptri lens yardımı ile slit ışığı kullanılarak sinir lifi tabakasının görüntülenmesi mümkün olabilmektedir. Yeşil filtre kullanıldığında bu tabakanın görüntülenmesi kolaylaşmaktadır. Kolay, ucuz, her ortamda kullanılabilen basit bir yöntem olmasına rağmen bilgiler depolanamaz ve aynı gözlemcinin değişik zamanlarda yaptığı değerlendirmede bile farklı sonuçlar olabilir.

2.1.4.2 Fundus fotoğrafisi

Fotoğraflama yöntemi, RSLT'nin görüntülenmesi için kullanılan ilk yöntemlerden birisidir. Bu yöntemde kırmızıdan yoksun monokromatik ışık ve siyah-beyaz film kullanılarak retina sinir lifinde değişiklikler kaydedilir. Normal bir gözde RSLT, arkuat bölge de daha belirgin olmak üzere diske doğru ışınal tarzda uzanan, damarları örten çok ince çizgilenmeler şeklinde izlenmektedir. Sinir lifi kaybı olan gözlerde beyaz çizgilenmeler olmayacağından bu bölgeler daha koyu renkte ve damarlar çıplak halde görülürler. RSLT defektleri fokal veya diffüz olabilmektedir ve fokal defektler daha erken dönemde saptanabilmektedirler.

Fotoğraflama tekniği ile RSLT inceleme yönteminin güvenilirliği, fotoğraf kalitesine göre değişmektedir. Fotoğraf kalitesi iyi olduğunda yöntemin duyarlılığı %80'e ve özgünlüğü %94'e kadar çıkmaktadır. Tekniğin zor olması, iyi dilate edilmiş pupil ve saydam bir optik ortam gerektirmesi, yorumun subjektif olması ve standardizasyon zorluğu gibi dezavantajları mevcuttur. Ayrıca deneyimli bir gözlemci için bile diffüz defektleri tespit etmek zordur (46).

2.1.4.3 Retina kontur analizi

Tarayıcı lazer oftalmoskop (SLO) kullanılarak retina yüzeyinin haritası tomografik taramalarla saptanabilir. Bu cihazlar ile; retina genellikle çok sayıda kesitle görüntülenir,

bu görüntüler birleştirilerek bir kontur haritası oluşturulur ve retina konturları üç boyutlu olarak belirlenebilir.

Heidelberg retinal tomografi (HRT), gözde; üç-boyutlu görüntüleri almak ve analiz etmek için kullanılan bir konfokal laser taramalı mikroskoptur. HRT'de optik sinir başı özelliklerinin tanımlanabilmesi için referans planına ihtiyaç vardır. Standart referans planı, disk kenarındaki ve papillomaküler demetteki ortalama retinal yüzeyin 50 mikron gerisi olarak tanımlanmıştır. Bu şekilde değerlendirilmesinin nedeni Papillomaküler demetteki sinir liflerinin en geç hasara uğraması ve o bölgedeki liflerin sabit şekilde yaklaşık 50 mikron kalınlığında kalmasından dolayıdır. Referans düzleminin gerisinde kalan kısımlar optik sinir başı çukurluğuna, referans düzleminin üstünde kalan kısımlar ise Nöroretinal rim (NRR)'e aittir (47).

HRT optik sinir başında tüm (global) ve lokalize (segmental) olarak aynı yaş grubunda normal olgular ile matematiksel olarak karşılaştırarak değerlendirme yapabilir. Wollstein ve ark. global olarak ve optik diskin 6 segmentinde optik disk alanı ile nöroretinal rim alanının logaritması arasında lineer regresyon analizini aynı yaş normal grup ile karşılaştırarak Moorfields Regresyon Analizini (MRA) geliştirmişlerdir (48).

Son HRT versiyonunda, glokomatöz harabiyetin saptanmasında Moorfields Regresyon Analizine ilave olarak, Glokom ihtimal Analizi (Glaucoma Probability score, GPS) eklenmiştir. GPS'de kontür çizgisi ve referans planına ihtiyaç duymadan optik sinir başı ve peripapiller retina sinir lifi tabakasının şeklinin otomatik analizi yapılır. Swindale ve ark. normal ve glokomlu gözlerin ayırımı için optik sinir başı şeklini matematiksel bir model olarak inceleyerek bu analiz tekniğini geliştirilmişlerdir (49).

Elde edilen verilerin bilgisayar ortamında değerlendirilmesi ile optik sinir başı ve çukurluğun alanı, dikey ve yatay çukurluk/disk oranı, rim yüzey alanı, rim hacmi, çukurluk/disk yüzey oranı, ortalama ve en fazla çukurluk derinliği ve çukurluğun üç boyutlu görünümü hakkında fikir edinilebilmektedir.

HRT'nin avantajları, hızlı, non-kontakt ve tekrarlanabilir bir test olması, çok yoğun olmadıkça ortam opasitelerinden etkilenmemesi ve pupilla dilatasyonu gerektirmemesidir (50). Dezavantajları ise farklı referans noktası kullanmaları nedeniyle alınan sonuçların rölatif ölçümler olması, ölçümlerin tekrarlanabilirliğinin operatörün deneyiminden etkilenmesidir.

2.1.4.4 Sinir lifi analizatörü (NFA)

Tarayıcı lazer polarimetre olarak da adlandırılan Sinir lifi analizatörü retina sinir lifi tabakasının değerlendirilmesinde kullanılan non kontakt bir cihazdır.

NFA Retina sinir lifleri içindeki mikrotübüllerin spesifik düzenlenmelerinden kaynaklanan gecikmenin miktarını ölçebilmektedir. Retina sinir tabakasını geçen polarize ışık aksonların birefranjans özelliğinden dolayı faz kaymasına uğrar. Faz değişiminin miktarı gecikme (retardasyon) olarak adlandırılmakta ve ışığın içinden geçtiği RSLT kalınlığı ile doğrusal korelasyon göstermektedir. Bu sayede dokunun kalınlığı hakkında indirekt bir ölçüm sağlamaktadır (51).

NFA ile retardasyonun ölçülmesi referans planı gerektirmemektedir ve gözün büyütme etkilerinden bağımsızdır. Bu teknik ile hızlı ve objektif olarak bilgi elde edilebilmekte ve dilate pupillaya ihtiyaç duyulmamaktadır.

NFA'nın yeni versiyonu olan NFA-2'nin NFA-I'den farkı kullanıcılar arasındaki ve aynı kullanıcı tarafından değişik zamanlarda yapılan ölçümler arasındaki farklılığı azaltmasıdır. Bu cihaz aynı zamanda nazal bölgenin referans bölgesi olarak kullanım ihtiyacını ortadan kaldırmıştır (52).

NFA'nın en yeni versiyonu olan NFA-GDx sistemi ise ırk ve yaşa spesifik bir normal veri tabanından yararlanarak, RSLT kalınlığını 1100'den fazla sağlıklı göz ile karşılaştırarak, normal sınırlarda, sınırda veya normal sınırların dışında olarak 14 adet parametre ile göstermektedir (53). NFA-GDx sisteminin HRT II ve stratus OKT ile karşılaştırıldığında benzer duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (54).

2.1.4.5 Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, biyolojik doku katmanlarını in vivo olarak mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, noninvaziv ve nonkontakt tıbbi görüntüleme ve tanı yöntemidir.

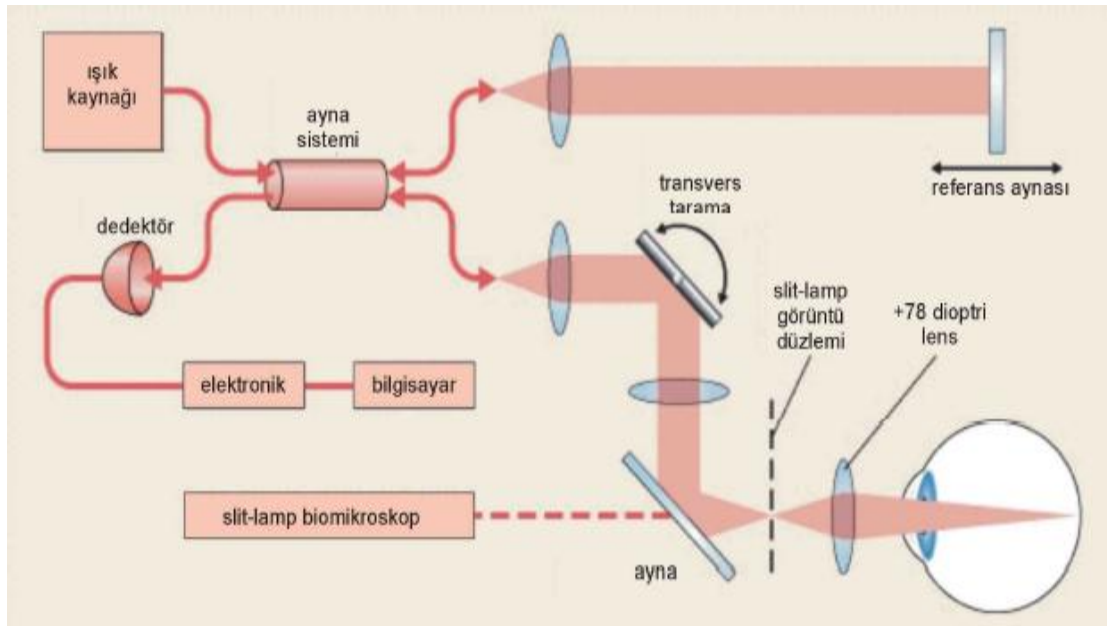
OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar.

OKT tekniği ilk olarak 1991 yılında Dr. Huang ve ekibi tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde tanımlanmıştır (55). Oftalmolojide kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde (NEEC), cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT'nin retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (56, 57).

2.1.4.5.1 Temel prensipler

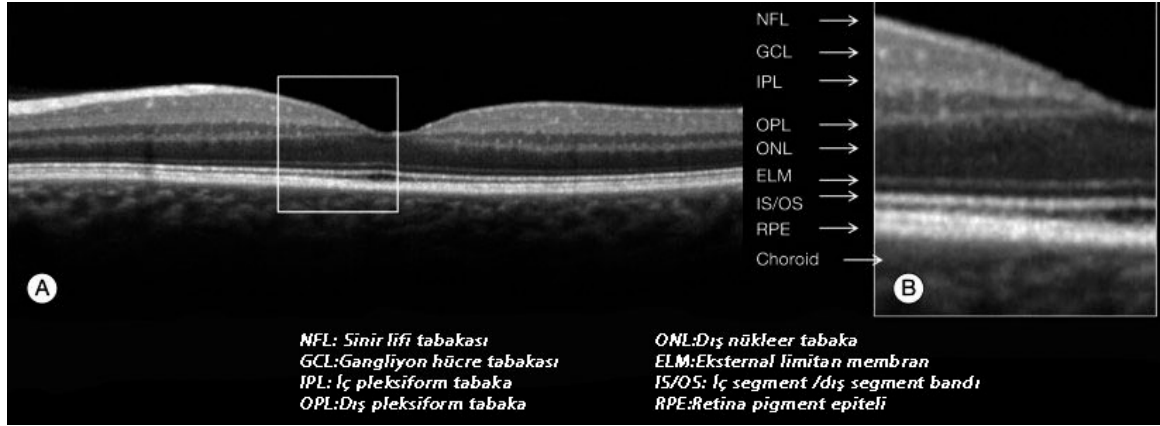
OKT, retinal yapıların pupilla yoluyla in vivo görüntülenmesini sağlayan, non-invaziv ve non-kontakt bir ölçüm yöntemidir. OKT interferometre içermektedir ve düşük koherensli, kızılötesine yakın (840 nm) aşırı aydınlatıcı diyod lazer kullanmaktadır. Lazer ışını yarı geçirgen içeren aynalı interferometreden geçerken ikiye ayrılır. İlk demet (prob ışını) göze girer, ikinci ışın ise (referans ışını) bilinen değişken bir mesafedeki referans aynasından yansır. Prob ışını gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geri döner. Referans ışını ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali, referans aynasından gelen, yansıma zamanı ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi

sekinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir (58-60). Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skala kullanılarak kesit görüntüler oluşturulmaktadır. Retina sinir lifi tabakasında aksonal uzantıların çok olmasından dolayı yüksek yansıtıcılık özelliği vardır. Retina pigment epitelindeki yüksek melanin pigment seviyesi ve koryokapillaristeki hemogloblin düzeyinden dolayı bu yapıların optik yansıtıcılığı yüksektir (61).

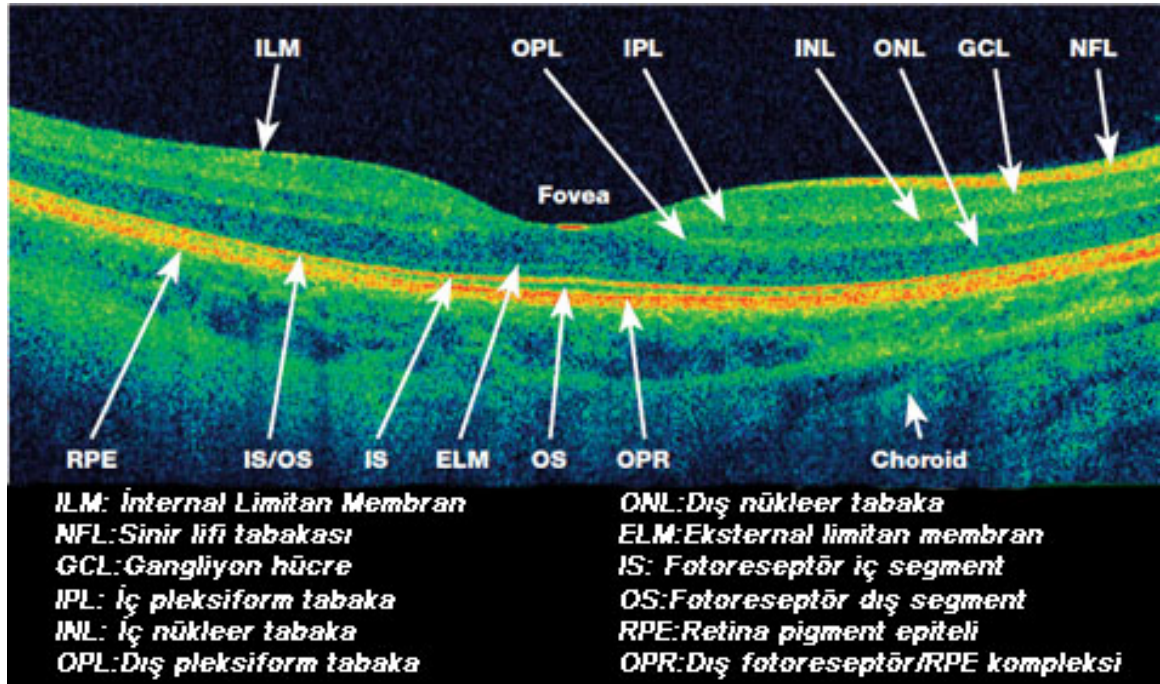


şekil 3. OKT alışma prensibi

Gri skalada görüntü dokuların yansıtıcılıklarına göre beyazdan siyaha doğru kodlanarak elde edilir. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah, retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkle gösterilir. Fotoreseptör gibi orta yansıtıcılıkta olan yapılar ise gri renktedir. Görüntülerin daha iyi yorumlanması için gri skala görüntüleri bilgisayar yazılımı kullanılarak renklendirilir. Böylece beyaz alanlar sarı ve kırmızı renkle, gri alanlar mavi renkle ve siyah alanlar lacivert-siyah renkle gösterilir (61).



Şekil 4. OKT'de gri skala



Şekil 5. OKT'de renkli skala

İlk ticari OKT, 1996 yılında OKT 1000 adıyla piyasaya sürülmüştür. Teknolojinin yenilenmesiyle 2000 yılında OKT 2000 ve 2002 yılında OKT 3 (Stratus OKT) kullanıma girmiştir. OKT'de göz dokularında aksiyel çözünürlük OKT-1 ve 2'de 12-15 µm iken, OKT-3 'te 8-10 µm olmuştur.

Time domain (zaman zeminli) OKT olarak da adlandırılan Stratus OKT zaman değişkenine göre işlem yapar ve optik yoldaki gecikmeyi ölçer. Retinanın farklı tabakalarının yansımalarını ölçmek için referans aynanın mekanik hareketine bağlı olarak çalışır ve saniyede 400 A-mod tarama yapabilir. Fakat hareket artefaktlarının olması, nispeten düşük hız ve düşük çözünürlüğü olması nedeniyle 2006 yılında spectral-domain OKT (Fourier-domain OKT) geliştirilmiştir. Spectral-domain OKT (SD-OKT) sabit bir referans aynası ve yüksek kapasiteli spektrometre kullanır. Bu da saniyede 26.000 A mod taramaya eşdeğer görüntü elde edilmesini sağlar. Artmış tarama hızı sayesinde göz hareketlerine bağlı artefaktlar minimuma indirilmiş olur. Yüksek hızlı tarama sayesinde 3 boyutlu (3D) görüntülemenin önü açılmıştır. Yeni jenerasyon çok yüksek çözünürlüklü OKT prototipi 2-3 mikronluk çözünürlükle daha yüksek aksiyel çözünürlüğe sahiptir. Bu sayede her bir retinal tabakanın, fotoreseptörlerin detayına kadar görüntülenmesine olanak sağlar.

2.1.4.5.2 OKT ile RSLT Kalınlığının Ölçülmesi

RSLT ölçümü için, optik disk etrafında sabit çaplı sirküler tarama yapılmaktadır. Optik disk etrafında 3.46 mm çaplı dairesel 3 tarama yapıp bunların ortalaması alınmaktadır. RSLT tarama (512 A mod tarama/görüntü) ve hızlı RSLT tarama (256 A mod tarama/görüntü) protokolleri kullanılmaktadır.

Schuman ve ark. tekrarlanabilirlik çalışmalarında 2,9; 3,4 ve 4,5 mm çaplı dairesel taramalardan 3,4 mm olanında tekrarlanabilirliğin iyi olduğunu ve 4,5 mm çaplı taramaya göre 3,4 mm olanın daha kalın RSLT ölçümü nedeniyle hafif sinir lifi defektinde daha hassas olacağını bildirmişlerdir (62).

OKT ile RSLT' nin OD çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak; 12 saat kadranı, dört kadran ve ortalama RSLT kalınlığı kantitatif olarak saptanır ve grafiksel olarak numerik formatta sunulur. Ölçümlerin güvenilir olması için 3,46 mm çaplı dairenin, kullanıcı tarafından eş zamanlı video görüntülerinde papilla etrafına tüm kadranlarda eşit mesafede olacak şekilde oturtulması önemlidir. Genel bir kural olarak RSLT kalınlığı, tarama çemberinin optik disk kenarına olan uzaklığıyla ters orantılıdır. OKT'nin RSLT analiz çıktısında, bulunan değerler, sağlıklı popülasyondaki kalınlık varyasyonunu içeren normatif veritabanıyla kıyaslanır ve hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiğini renk kodlu grafikler vasıtasıyla sunar. Beyaz ve yeşil bantlar normal, sarı sınırdaki değerleri, kırmızı ise anormal değerleri gösterir. Toplumun % 5'i beyaz, % 90 yeşil, % 4'ü sarı ve % 1'i kırmızı bantta yer alır.

2.1.4.5.3 OKT'nin Avantajları-Dezavantajları

Referans düzleme ihtiyaç göstermemesi (63), yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olması (62), gözün refraktif durumu, aksiyel uzunluğu ve nükleer skleroz gibi opasitelerden etkilenmemesi (65) OKT'nin avantajlarıdır. Fakat Oküler ortamdaki opasite, katarakt, korneal haze, vitröz hemoroji, inflamatuvar reaksiyonlar verilerin yorumlanmasını etkileyebilir, ayrıca fiksasyon yapamayan hastalarda tarama sonuçları ancak optimale yakındır.

Schumann ve ark. 21 gözde 5 kez tekrarlanan ölçümlerde sinir lifi kalınlığının ölçümünde yüksek tekrarlanabilirlik bildirmişlerdir (62). Yapılan diğer çalışmalarda da OKT tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği yüksek bir tanı aracı olarak belirlenmiştir (64-67).

Tarayıcı laser polarimetri, OKT, kısa dalga boylu otomatik perimetre (KDOP), standart otomatik perimetre ve optik disk görünümü ile erken glokom hasarını tespit etme yetenekleri karşılaştırıldığında duyarlılık ve seçiciliğin en fazla OKT'de olduğu bulunmuştur (68).

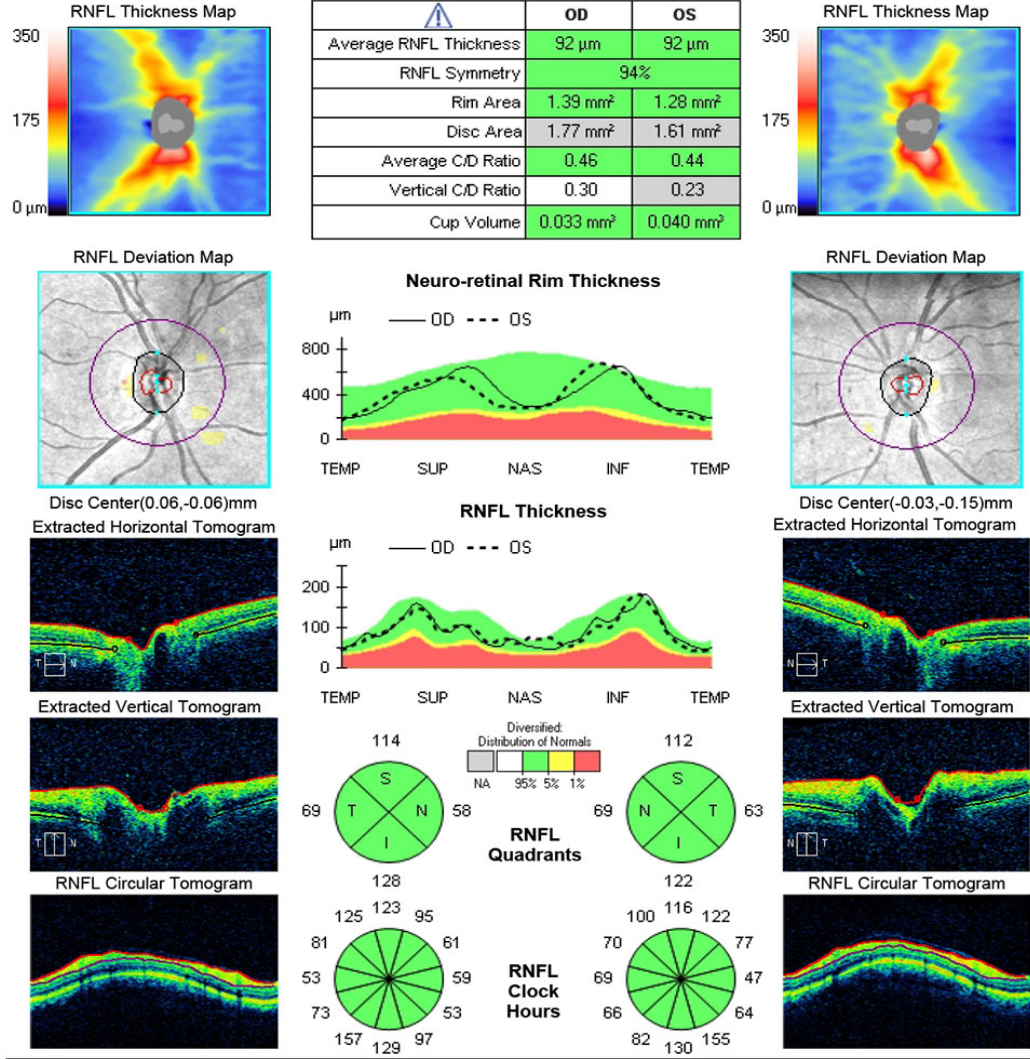
Budenz ve ark.'nın çalışmalarında ise seçilen kritere göre duyarlılık %83-89, özgünlük %92-100 arasında bulunmuştur (69). Lee ve ark. RSLT'deki defektleri incelediğinde OKT'nin duyarlılığını % 85.2 özgünlüğü ise % 95 bulmuştur (70).

OKT ile kornea kalınlığını ölçmek ve kornea epitelide dahil olmak üzere yüzey profilini görüntülemek mümkündür. Ayrıca n kamara derinliği, ön kamara açısı ve iris kalınlığı llebilir. Optik diskten seri radyal tomogramlar olarak, OSB'nin topografik ölümünü yapabilir. Ayrıca yaşa bağlı maküla dejeneresansı, koroidal neovasküler membran, damarsal retina hastalıkları, diyabetik retinopati, maküla deliği, yalancı delik, vitreomaküler traksiyon sendromu, santral seröz koryoretinopati ve diğer maküla hastalıklarının tanısında, takibinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (71).

Name: OD OS
 ID: CZMI1162856330 Exam Date: 1/7/2014 1/7/2014 SAKARYA UNIVERSITESI
 DOB: 1/7/1949 Exam Time: 10:41 AM 10:43 AM
 Gender: Male Serial Number: 4000-11742 4000-11742
 Technician: Operator, Cirrus Signal Strength: 8/10 8/10



ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200 OD OS

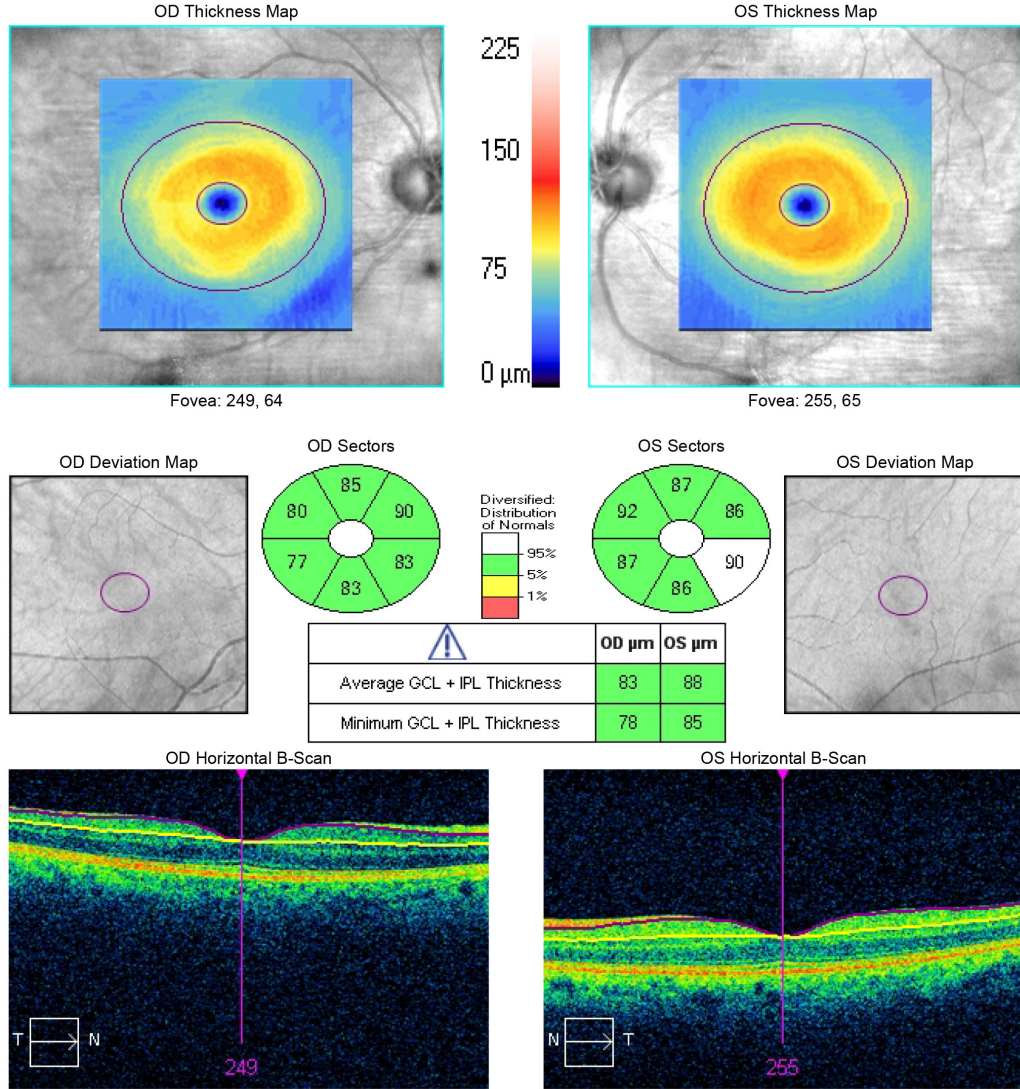


Şekil 6. Sağlıklı bir olgunun Cirrus OKT ile alınan RSLT analiz çıktısı

Name: OD OS
 ID: CZMI1382323100 Exam Date: 2/24/2014 2/24/2014 SAKARYA UNIVERSITESI
 DOB: 2/24/1953 Exam Time: 3:11 PM 3:13 PM
 Gender: Female Serial Number: 4000-11742 4000-11742
 Technician: Operator, Cirrus Signal Strength: 8/10 9/10



Ganglion Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128 OD OS



Şekil 7. Sağlıklı bir olgunun Cirrus OKT ile alınan makula ve ganglion hücre analizi çıktısı

2.2 PARKİNSON HASTALIĞI

2.2.1 Tanımı

Parkinson Hastalığı (P.H) ilk kez 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından *'An Essay on the Shaking Palsy'* isimli makalede tanımlanmıştır (72). Fransız hekim Jean Marie Charcot ise orjinal hastalığın tarifini yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (73).

Parkinson Hastalığı; primer olarak substantia nigra dopaminerjik nöronların kaybıyla giden, kronik, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. P.H'nin temel bulguları bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru, postüral instabilite ve kognitif bozukluktur (74, 75).

2.2.2 Epidemiyoloji

Hastalığın başlangıç yaşı 40-60 yaş arası olup sıklıkla 60 yaş sonrasıdır, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progresif olarak ilerlemektedir. Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığının görülme sıklığı 60 yaş üzeri %2 iken, 80 yaş üzerinde %4'tür (76). Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir (77, 78). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada ise prevalans değeri 111/100.000 olarak bulunmuştur (79). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de genel olarak P.H'nin yıllık insidansının 4,5– 21/100.000 arasında değiştiği bilinmektedir (80, 81).

2.2.3 Etiyoloji

Parkinson hastalığı'nın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Ayrıca erkeklerde görülme sıklığının daha fazla olmasından dolayı cinsiyet de risk faktörü olarak sayılabilir. Tarihsel gelişim sürecinde hastalıkla ilgili bazen genetik bazen de çevresel faktörlerin etkili olduğu ile ilgili görüşler hakim olmuştur. Parkinson hastalığı'nda genetik ve çevresel risk faktörleri bildirilmekle birlikte gen-çevre etkileşimi hakkındaki bilginin oldukça sınırlı olduğu düşünülmektedir (82).

Çevresel faktörlerin nasıl etkili olduğu henüz net olarak anlaşılmamakla birlikte, kırsal yaşam, kuyu suyu kullanımı, herbisit ve pestisidlerin hastalık için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (83).

2.2.4 Fizyopatoloji

En sık görülen bazal ganglion hastalığı olan P.H' nin (84) temel nöropatolojik özelliği Substantia nigra pars compacta (SNc) ve diğer çekirdeklerdeki (lokus seruleus, vagusun dorsal motor nükleusu) dopamin üreten nöronların selektif ve ilerleyici kaybıdır. Bunun sonucunda talamus üzerine olan indirekt yolun etkisi artar ve kortikal aktivasyonda azalmaya neden olur ve parkinsoniyen belirtiler ortaya çıkar (85-89). Substantia nigra pars compacta'da bulunan nöronların %60'ının kaybı ile P.H' ye ait semptomlar ortaya çıkar (90). Yapılan bir çalışmada P.H' de SN'da normalde sayısı 550.000 olan pigmente nöronların %66 oranında, sayısı 260.000 olan pigmente olmayan nöronların da %24 oranında azaldığı saptanmıştır (91).

Motor olmayan semptomların patolojisinin dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla ilişkili olarak geliştiği bildirilmiştir (92, 93). Bu yapılar vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus , beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrole doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyo-lateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik plexusunu içermektedir (92, 94).

Mikroskopik değişiklikler belirgin hücre kaybı ve bunun yerinde gliosis ile geride kalan hücrelerde Lewy cisimciklerinin (LC) varlığıdır (95). Eozinofilik boyanma özelliğindeki intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri olan LC, Parkinson hastalığının karakteristik patolojik bulgusudur. LC alfa sinüklein, ubikuitin, parkin, ısı şok proteinleri, hiperfosforile nörofilament proteinleri gibi yapıları içerebilirler (95). Lewy cisimcikleri P.H'ye özel değildir. Yaşlı kişilerde %10 oranında bulunabilir. Ataksi-telenjiyektazi, progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, SSPE, Lewy cisimcikli demans gibi nörodegeneratif hastalıklarda da görülür.

2.2.5 Klinik

P.H' nin istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulmayla karakterize dört ana bulgusu vardır. Belirtiler sinsi ve asimetrik olarak başlayıp yavaş yavaş ilerler. Zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer. Her hastada semptom ve bulgu kombinasyonları farklıdır (96, 97).

Parkinson hastalığında tremor, **istirahat tremoru** şeklindedir, karakteristik olarak hareket etmekte ve uykuda kaybolur. En sık ve en kolay saptanabilen motor semptomdur. **Rijidite**, bir ekstremitenin pasif hareketi boyunca (bir eklemin fleksiyonu, ekstansiyonu veya rotasyonu) saptanan artmış kas direncidir. Parkinson hastalarında rijidite klinik değerlendirmede genelde dişli çark bulgusu ile tanınır. **Bradikinezi** bazal gangliya bozukluklarının ana bulgusudur ve hareketi planlama, başlatma ve devam ettirme ile sıralı motor işlevleri yerine getirmekteki zorluktur. Parkinson hastalığının en belirgin semptomudur. **Postural instabilite** P.H' nin geç motor bulgusudur ve postural reflekslerin kaybı ile ilişkilidir (98).

Yüz ifadesizdir ve mimikleri azalmıştır (maske yüz). Yüz mimik kaslarındaki bradikinezi “ maske yüzü ” meydana getirir. Göz kırpma seyrekleşmiştir. Normal göz kırpma dakikada 12-20 arasındayken Parkinson hastalarında 5-10'a kadar azalır. Biousse ve ark. yaptıkları çalışmada Parkinson Hastalarında kuru göz, blefarit, görsel halüsinasyon, göz kırpma azlığı, blefarospazm ve konverjans azlığı gibi oküler bulguların kontrol grubuna göre daha yaygın olduğunu saptamışlardır (99). Laringeal bradikinezi ve rijiditeden dolayı bulber belirtiler (dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore) ve solunum bozuklukları görülebilir (100).

Parkinson hastalığında birçok motor olmayan semptom görülmektedir. Hastalığın seyri boyunca vakaların %90'ından fazlasında en az bir tane motor olmayan semptom gelişir (101). Motor olmayan semptomlar P.H' nin hareket bozukluğu (motor) belirti ve bulgularından önce ortaya çıkabilir (92).

Koku algı bozukluğu, P.H'nin evresi, süresi ve antiparkinsonyen tedaviden bağımsız en sık görülen non motor bozukluktur. Olfaktör işlev bozukluğu belirtilerinin sıklıkla motor belirtilerden önce görüldüğü ve tüm Parkinson hastalarının %90'ını etkilediği bildirilmiştir. Bu nedenle olfaktör işlev bozukluğunun tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (92). Otonomik disfonksiyon (hipotansiyon, bağırsak ve mesane işlev bozuklukları, ısı disregülasyonu), duyu bozuklukları (ağrı, parestezi), uyku bozuklukları (REM uyku davranış bozukluğu, periyodik ekstremitte hareketleri), psikiyatrik bozukluklar (depresyon, halüsinasyonlar) ve bilişsel bozukluklar diğer sık belirtilerdir (93).

2.2.6 Tanı

P.H' nin tanısı için çeşitli klinik tanı kriterleri belirlenmiştir. Şu an için P.H tanısını koyan kesin bir laboratuvar testi yoktur. Tanı genelde ana motor semptomların kombinasyonu ve bu semptomlara bağlı diğer semptomlar ile L-dopa' ya yanıt ile konur. En sık kullanılan tanı kriterleri *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* tanı kriterleri ve *United Kingdom Parkinson's Disease Society (UKPDS)* beyin bankası tanı kriterleridir.

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), dört kısımdan oluşan ve PH değerlendirilmesinde evrensel olarak kabul edilen bir skorlama sistemidir. Birinci bölüm (BPHDÖ I) mental durum, davranış, duygu durum, ikinci bölüm (BPHDÖ II) günlük yaşam aktivitesi, üçüncü bölüm (BPHDÖ III) motor muayene, dördüncü bölüm (BPHDÖ IV) tedavi komplikasyonlarını içerir (102).

2.2.7 Parkinson Hastalığında Retinadaki Değişiklikler

P.H'de retinada dopaminerjik amakrin hücrelerinin bulunduğu ve dopamin ve metabolitlerinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu gösterilmiştir (15, 103, 104). N-metil-fenil-tetrahidropiridin ile primatlarda oluşturulan deneysel Parkinson modelinde retina dopamininde belirgin azalma saptanmış, patern VEP ve ERG'de latans ve genlik değişiklikleri bildirilmiş bu durum levodopa verilmesi ile geri döndürülmüştür (105).

Parkinson hastalarında dopaminerjik nöronların etkilenmesine bağlı olarak çeşitli görsel bozukluklar gelişmektedir. Görme azlığı, renkli görme defektleri, kontrast sensitivitesinde azalma gibi semptomlar P.H' de yaygındır (9-13). Görme ve özellikle fovea bölgesine uyan görme alanı değişiklikleri P.H'de saptanan non-motor semptomlardandır (22). Bu görsel semptomlar retina amakrin hücrelerinde azalmış dopaminerjik aktivite ile ilişkili olabilir (12, 14). Parkinson Hastalığında renkli görme defektleri genellikle maviye duyarlı kon hücreleri ile ilişkilidir (106). Ayrıca kokain bağımlısı kişilerde S-kon (mavi) hücrelerin fonksiyonlarında azalma saptanmıştır (kokain DA transportunu inhibe eder) (107).

Bazal gangliyon dışındaki nöronlar ve nöral yollar substantia nigra ile eş zamanlı veya daha önce etkilenebilir (108). P.H' de motor belirtilerdeki dalgalanmalarla görsel semptomlardaki artış arasında paralellik bulunduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (109).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 02/10/2013 tarih ve 050.01.04/37 sayılı karar ile onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan bütün hastalara ve sağlıklı gönüllülere, çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı onayları alındı.

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SÜEAH) Göz Hastalıkları Anabilim dalı polikliniğine başvuran 50 yaş üstü 14 kadın, 16 erkek toplam 30 sağlıklı birey ile Nöroloji polikliniği tarafından Göz Hastalıklarına konsülte edilen 50 yaş üstü 11 kadın, 19 erkek toplam 30 Parkinson tanılı hasta dahil edildi.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,5 ve üzerinde olan, göz içi basınçları 21 mmHg ve altında olan, sferik ve silindirik kırma kusuru $\pm 4,0$ dioptri ve altında olan, herhangi ek oftalmolojik hastalığı bulunmayan (glokom, retina dekolmanı ve ya dejenerasyonu, üveit, oküler yüzey hastalığı, optik disk patolojisi vs.), geçirilmiş göz içi cerrahisi veya travma öyküsü bulunmayan, retina görüntülenmesini engelleyen patolojisi (yoğun katarakt, korneal nefelyon) bulunmayan, Parkinson hastalığı dışında başka nörolojik hastalığı bulunmayan (Parkinson grubunda) hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan olgular 2 grupta incelendi;

Parkinson grubu; SÜEAH Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde P.H tanısı ile takip edilen, bilinen oftalmolojik patolojisi bulunmayan 30 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu; SÜEAH Göz hastalıkları polikliniğine başvuran, her iki gözde oftalmolojik muayenede patoloji saptanmayan ve bilinen nörolojik hastalığı bulunmayan 30 olgudan oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların; ayrıntılı anamnezi alınarak yaşı, sistemik hastalıkları sorgulandı, görme keskinliği ölçümleri Snellen eşeli ile yapılarak elde edilen değerler logMAR değerlerine çevrildi. Göziçi basıncı Goldmann Aplanasyon Tonometrisi kullanılarak ölçüldü. Ön segment muayenesi biyomikroskopik olarak değerlendirildi. Goldmann üç aynalı lens ile açı muayenesi yapıldı. %1 lik tropikamid (Tropamid, Bilim) ile midriazis sağlandıktan sonra +90 diyoptrilik asferik lens ile gözdeki organik lezyon açısından detaylı olarak tarandı.

Ayrıntılı göz muayenesinin ardından her olgunun, Optik Koherens Tomografi Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) cihazı kullanılarak RSLT, gangliyon hücre kompleksi ve ortalama makula kalınlık analizi yapıldı. Ölçümlerden sinyal gücü 7/10'un altında olmamak şartıyla en iyisi analiz için kullanıldı. RSLT kalınlık ölçümü için 'Optic Disc Cube 200 x 200' yöntemi, makula ve gangliyon hücre analizi için 'macular cube 512 x 128' programı kullanıldı. Alt, üst, nazal ve temporal kadrantlardaki RSLT kalınlıkları, ortalama RSLT kalınlığı, ortalama makula kalınlığı ve ortalama gangliyon hücre kompleksi değerlendirmeye alındı. Tüm ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı (T.U.). Her göz için üçer ölçüm alındı.

Tüm parkinson hastalarına hastalık şiddetini değerlendirmek için Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ve kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve tüm değişkenlerin dağılımlarının normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Buna göre; kontrol ve Parkinson grupları arasında yaş ve görme parametreleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. Parkinson hastalarında hastalık süresi ve hastalık şiddet skorları ile görme parametreleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon katsayısı

kullanıldı. p değeri 0,05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS Inc. An IBM Corp., Armonk, NY).

BULGULAR

Çalışmaya 30 Parkinson hastasının 58 gözü ile 30 kontrol grubunun 60 gözü dahil edildi. Parkinson grubunda bir olgunun bir gözünde AMD bulguları, diğer bir olgunun bir gözünde ise SSR bulguları tespit edildiği için çalışma dışı bırakıldı. Yaşları 50-81 arasında değişen Parkinson hastalarının yaş ortalaması $68,50 \pm 7,63$ yıl ve yaşları 53-85 arasında değişen kontrol grubunun yaş ortalaması $66,23 \pm 8,93$ yıl idi. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,295$) (Tablo 1).

Parkinson olgularının 11'i (% 36,7) kadın, 19'u (% 63,3) erkekti. Kontrol grubunun 14'ü (% 46,7 kadın, 16'sı (% 53,3) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,600$) (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

		Kontrol (n=30)	Parkinson (n=30)	P
Cinsiyet	Erkek	16 (53,3)	19 (63,3)	0,600
	Kadın	14 (46,7)	11 (36,7)	
Yaş		$66,23 \pm 8,94$	$68,5 \pm 7,63$	0,295
<i>Veriler ortalama \pm standart sapma ve n (%) biçiminde gösterilmiştir.</i>				

Olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ve göz içi basınç (GİB) değerleri Tablo 2' de gösterilmiştir. Parkinsonlu olguların görme keskinliği ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,524$). Parkinsonlu olguların göz içi basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$).

Tablo 2. Olguların EDGK ve GİB dağılımı

	Kontrol (n=60)	Parkinson (n=58)	p
EDGK (logmar)	0,10±0,07	0,11±0,06	0,524
GİB	15,33±2,08	13,95±2,13	<0,001

Parkinson grubu ve kontrol grubunda kadranlara ait RSLT kalınlıkları ile ortalama RSLT kalınlıkları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Ortalama RSLT ölçümleri parkinson grubunda $89,38 \pm 7,51 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $94,63 \pm 8,09 \mu\text{m}$ saptanmıştır. Parkinson olgularının ortalama RSLT ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

RSLT üst kadran değerleri parkinson grubunda $111,98 \pm 13,28 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $116,82 \pm 13,23 \mu\text{m}$ saptanmıştır. Parkinson olgularının RSLT üst kadran değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p = 0,049$).

RSLT alt kadran değerleri parkinson grubunda $111,71 \pm 15,37 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $122,68 \pm 12,94 \mu\text{m}$ saptanmıştır. Parkinson olgularının RSLT alt kadran değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Nazal ve temporal kadran RSLT değerlerinde parkinson hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p = 0,125$; $p = 0,247$).

Tablo 3. Olguların RSLT değerleri

	Kontrol (n=60)	Parkinson (n=58)	p
RSLT-Üst	116,82±13,23	111,98±13,28	0,049
RSLT-Nazal	74,1±12,23	70,84±10,55	0,125
RSLT-Alt	122,68±12,94	111,71±15,37	<0,001
RSLT-Temporal	65,45±9,78	63,33±10,06	0,247
RSLT-Ortalama	94,63±8,09	89,38±7,51	<0,001

Parkinson grubunda ortalama gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlığı 78±8,09 µm, kontrol grubunda 80,97±6,34 µm saptandı. Parkinson olgularında ortalama GHK istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0,028). Ortalama makula kalınlıkları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,165). (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların gangliyon hücre kompleksi ve makula kalınlık değerleri

	Kontrol (n=60)	Parkinson (n=58)	p
Makula kalınlığı (µm)	274,43±19,29	269,88±15,93	0,165
Gangliyon hücre kompleksi (µm)	80,97±6,34	78±8,09	0,028

Çalışmaya katılan 30 Parkinson hastasının ortalama hastalık süresi 4,87±4,07 yıl idi. BPHDÖ skoru 42,17±15,6 ve MMT skoru 24,7±4,5 olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Parkinson hastalarında hastalık süreleri ve hastalık şiddet skorlarının dağılımı.

Süre (yıl)	BPHDÖ	MMTS
4,87±4,07	42,17±15,65	24,7±4,5

Veriler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

EDGK ile hastalığın süresi ve SMMT ile arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken, BPHDÖ ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=0.290$, $p=0,025$). Ortalama GİB ile hastalığın süresi, BPHDÖ ve SMMT arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Parkinson hastalarında hastalık süresi ve hastalık şiddet skorları ile EPDK ve GİB arasındaki ilişkilerin dağılımı.

	Süre		BPHDÖ		SMMT	
	r	p	r	p	r	p
EDGK	0,213	0,102	0,290	0,025	-0,215	0,100
GİB	-0,238	0,068	-0,007	0,958	0,038	0,775

r: Pearson korelasyon katsayısı.

Parkinson hastalarında ortalama GHK ve MK ile hastalığın süresi, BPHDÖ ve SMMT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Parkinson hastalarında hastalık süresi ve hastalık şiddet skorları ile GHK, Makula kalınlığı arasındaki ilişkilerin dağılımı.

	Süre		BPHDÖ		SMMT	
	r	p	r	p	r	p
GHK	-0,087	0,518	-0,127	0,341	0,239	0,071
Makular kalınlık	-0,100	0,454	-0,057	0,670	0,067	0,618

r: Pearson korelasyon katsayısı.

Hastalığın süresi ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. BPHDÖ ile RSLT üst ve temporal kadran kalınlıkları arasında ilişki saptanmaz iken nazal, alt kadran ve ortalama RSLT kalınlıkları arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı. SMMT ile RSLT üst, alt ve temporal kadran kalınlıkları arasında ilişki saptanmadı, RSLT nazal ve ortalama kalınlıkları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 8).

Tablo 8. Parkinson hastalarında hastalık süresi ve hastalık şiddet skorları ile RSLT arasındaki ilişkilerin dağılımı.

	Süre		BPHDÖ		SMMT	
	r	p	r	p	r	p
RSLT-Üst	-0,059	0,659	-0,172	0,196	0,220	0,097
RSLT-Nazal	-0,212	0,111	-0,300	0,022	0,263	0,046
RSLT-Alt	-0,110	0,411	-0,277	0,035	0,176	0,186
RSLT-Temporal	-0,036	0,789	-0,210	0,113	0,063	0,640
RSLT-Ortalama	-0,173	0,194	-0,396	0,002	0,307	0,019

TARTIŞMA

Beyindeki gri cevher ile benzerlik gösteren RSLT kalınlığında, çeşitli nörodejeneratif hastalıklar sonucu akson hasarına bağlı değişiklikler meydana gelir. Günümüzde OKT cihazı bu katmanların kalınlığının analizi yapılabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında retinanın, beynin kolayca izlenebilir bir parçası olduğu ve nörodejenerasyonun nicel değerlendirilmesinde iyi bir belirteç olduğu kabul edilebilir. Biz de çalışmamızda bu savdan yola çıkarak parkinson hastalarında RSLT ve GHK değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdık.

OKT, 840 nm'lik bir diod laser ışığı ile dokuların geri yansıtma özelliklerini kullanarak non-kontakt, non-invaziv bir şekilde yüksek çözünürlükte retina ve optik sinir yapısının incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (59). Sistem optik yansıma prensibine dayandığı için korneal ödem ve opasite, katarakt, ve vitreus inflamasyonu ve hemorajisi gibi ortam opasitelerinden etkilenmekte ve bu nedenle görüntü kalitesinde azalma olmaktadır (110, 111). Ayrıca pupil çapı da RSLT sonuçlarında güvenilirliği düşürebilmektedir (112). Çalışmamıza ön veya arka segment patolojisi olan ve OKT sinyal kalitesi 7/10'un altında olan hastalar dahil edilmedi, tüm hastalar dilate edildiğinden pupil çapı etkisi ortadan kalktı.

RSLT kalınlığının yaş ile negatif korelasyon gösterdiği bazı araştırmalarda rapor edilmiştir (113, 114). Budenz ve ark. yaptığı çalışmada, yaş ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu, yaşta her 10 yıllık artış ile RSLT kalınlığında 2,2 mikronluk incelmeye olduğunu bildirmiştir (115). Yapılan çalışmalarda RSLT kalınlığının, kadın ve erkekler arasında fark göstermediği rapor edilmiştir (114, 116). Çalışmamızda ise iki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu.

2004 yılında Inzelberg ve arkadaşları 10 Parkinson hastası ve 10 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, parkinson hastalarında RSLT kalınlığının inferior kadranda anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır (4). Kırbaş ve ark. yeni tanı konulmuş parkinson hastaları ile yaptıkları çalışmada ortalama RSLT ve temporal kadran RSLT'de anlamlı azalma saptamışlardır (117). Moschos ve ark. parkinsonlu hastalarda multifokal ERG'de foveada azalmış elektriksel aktivite ile birlikte inferior ve temporal kadran RSLT kalınlığında anlamlı azalma saptamışlardır (118). Satue ve ark. parkinsonlu hastalarda RSLT alt, alt temporal ve üst temporal kadranslarda anlamlı azalma saptamışlardır (119). Satue ve ark. 153 Parkinson hastası ve 242 kontrol grubunu 2 farklı Fourier domain OKT ile değerlendirdikleri çalışmada RSLT değerlerini Parkinson grubunda anlamlı düşük saptamışlardır (120). Şen ve ark. Levodopa tedavisi alan 17 ve almayan 18 parkinson hastası ve 11 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, Parkinson hastalarında ortalama RSLT kalınlığında kontrol grubuna göre azalma saptamışlardır. Levodopa tedavisi alan ve almayan parkinson hastalarında RSLT kalınlıkları arasında anlamlı fark bulmamışlardır (121). PH'de RSLT incelmesinin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (122-124). Çalışmamızda parkinson olgularının ortalama, üst ve alt kadran RSLT ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken, nazal ve temporal kadran RSLT kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Parkinson hastalığında makula kalınlık veya volümünde azalma olduğu bunun da daha çok iç segment makula tabakası (IRL) kalınlığındaki azalmadan kaynaklandığı, dış makula kalınlığının etkisinin olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (19, 125-130). Sen ve ark. gangliyon hücre kompleksi değerleri arasında kontrol grubu ve parkinson hastaları arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda ise parkinson grubunda gangliyon hücre kompleksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,028$) (121).

Archibald ve ark. yaptıkları çalışmada ortalama makula kalınlığındaki değişimi anlamlı bulmamıştır (123). Aaker ve ark.'nın 9 parkinson hastası ve 9 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada parkinsonlu hastalarda ortalama makula kalınlığı kontrol olgularına göre

anlamli olarak d̨Ÿk bulunmuştur (122). Bu çalışmadaki hasta sayısının azlığı sonucu etkilemiş olabilir. Çalışmamızda ise iki grup arasında ortalama makula kalınlıkları arasında anlamli fark saptanmadı.

Altıntas ve ark. BPHDÖ skorları ile IRL arasında negatif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir (19). Garcia-Martin ve ark. parkinson hastalarında fovea kalınlığının hastalığın yaygınlığı ile azaldığını belirtmişlerdir (130). Çalışmamızda parkinson hastalarında ortalama GHK ve MK ile hastalığın süresi, BPHDÖ ve SMMT arasında istatistiksel olarak anlamli korelasyon saptanmadı.

Moreno-Ramos ve ark demansı bulunan parkinson hastalarında SMMT ile korele olarak RSLT'de inceme olduğunu belirtmişlerdir (131). Garcia-Martin ve ark. ise SMMT ile RSLT arasında ilişki bulmamışlardır (132). La Morgia ve ark. yaş, hastalığın süresi, BPHDÖ parametreleri ile RSLT arasında ilişki bulmamışlardır (133). Parkinson hastalığının ciddiyetinin dopamin eksikliğinin artışı ile orantılı olduğu d̨şünülmektedir. Ciddiyeti gösteren BPHDÖ ve kognitif fonksiyon testleri bu bağlamda RSLT, GHK ölçümleri ile korelasyon gösterebilir. Çalışmamızda ise BPHDÖ ile RSLT üst ve temporal kadran kalınlıkları arasında ilişki saptanmaz iken nazal, alt kadran ve ortalama RSLT kalınlıkları arasında negatif yönde anlamli korelasyon saptandı. SMMT ile RSLT üst, alt ve temporal kadran kalınlıkları arasında ilişki saptanmadı, RSLT nazal ve ortalama kalınlıkları arasında ise pozitif yönde anlamli korelasyon saptandı.

Parkinson hastalığında; nigrostriyal bölgede dopamin eksikliğinin yanı sıra santral, periferik, somatomotor ve görsel sistemde de nörodejeneratif etkiler görülebilmektedir (7). Hayvanlarda oluşturulan deneysel Parkinson modellerinde dopamin seviyesinin striatum ve SNc ile birlikte retinadaki amakrin hücrelerde de d̨şük seviyede olduğu gözlenmiştir (7, 105). Parkinson hastalarında yapılan postmortem çalışmada da retinada azalmış dopamin konsantrasyonu gösterilmiştir (104).

Dopamin GABA, glisin, glutamat gibi nörokimyasal sistemlerin kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Dopamin eksikliğinin akson kaybına nasıl yol açtığı kesin olarak

bilinmemekle birlikte gangliyon hücrelerine azalmış dopaminerjik uyarının anormal glutamat üretimine ve sonuç olarak da sinir liflerinde atrofiye yol açması olasıdır (4). Çalışmamızda da parkinson hastalarında ortalama, üst ve alt kadran RSLT kalınlığı, GHK değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak aksonal kaybın, dolayısıyla nörodejenerasyonun değerlendirilmesi RSLT ölçümleri ile mümkündür. OKT noninvaziv, kısa süreli, hasta uyumu ve tekrarlanabilirliği açısından oldukça değerli bir tanı yöntemidir. OKT ile RSLT ve makula tabakaları hakkında bilgi sahibi olsak da retinada bulunan amakrin ve diğer hücreleri değerlendirmek mümkün değildir. Spesifiteye yönelik çeşitli çalışmalar mevcut olsa da henüz yeterli seviyede değildir. İlerleyen yıllarda OKT teknolojisinin daha fazla gelişmesiyle birlikte Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın hücresel düzeyde patofizyolojisi hakkında bilgi sahibi olmak, hastalığın erken tanısında ve tedavi izleminde kullanmak mümkün görünmektedir.

ÖZET

Parkinson Hastalarında Optik Koherens Tomografi İle Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi

Amaç: Parkinson hastalarında OKT ile RSLT kalınlığı ölçümü yaparak, kontrol grubu ölçümleri ile karşılaştırmalı olarak sonuçları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Parkinson hastalığı tanısı ile takip edilen 30 hastanın 58 gözü ile 30 sağlıklı bireyin 60 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda tam bir oftalmolojik muayeneye ek olarak optik koherens tomografi ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı, maküla kalınlığı ve gangliyon hücre kompleksi analizi yapıldı. Parkinson grubuna BPHDÖ ile SMMT yapıldı. Çalışmada elde edilen parametreler eşliğinde istatistiksel analizleri yapıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS Inc. An IBM Corp., Armonk, NY).

Bulgular: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve EDGK açısından anlamlı fark bulunmadı. Parkinsonlu olguların göz içi basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Parkinson olgularının ortalama, üst ve alt kadran RSLT değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,049$; $p<0,001$). İki grup arasında ortalama maküla kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmazken, Parkinson olgularında ortalama GHK istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p= 0,028$). Parkinson hastalığının süresi ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. BPHDÖ ile RSLT üst ve temporal kadran kalınlıkları arasında ilişki saptanmaz iken RSLT nazal, alt kadran ve RSLT ortalama kalınlıkları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,022$; $p=0,035$; $p=0,002$). SMMT ile RSLT nazal ve ortalama kalınlıkları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,046$; $p=0,019$).

Sonuç: Parkinson hastalarında OKT ile RSLT kayıplarının gösterilmesi, nörodejenerasyonun değerlendirilmesinde ve nöron koruyucu tedavilerin takibinde belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Gangliyon hücre kompleksi, optik koherens tomografi, parkinson hastalığı, retina, retina sinir lifi tabakası

SUMMARY

Analysis of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness with Optical Coherence Tomography in Patients with Parkinson's Disease

Purpose: To investigate retinal nerve fiber layer thickness measured with OCT at patients with Parkinson disease and compare the results with healthy subjects.

Method: 58 eyes of 30 parkinson patients and 60 eyes of 30 healthy subjects were included in this study. All cases underwent full ophthalmological examination. Besides retinal nerve fiber layer thickness, macular thickness and ganglion cell complex were examined with OCT. Results were analyzed statistically. (IBM SPSS Statistics 20, SPSS Inc. An IBM Corp., Armonk, NY). Parkinson patients tested with UPDRS and MMT to investigate the severity of the disease.

Results: Age, gender and best corrected visual acuity were statistically similar in both groups. Mean intraocular pressure of Parkinson patients was found statistically lower than healthy subjects. ($p < 0,001$). The mean, superior and inferior parts of RNFL were found statistically diminished at Parkinson patients group. (respectively $p < 0.001$, $p = 0.049$, $p < 0,001$). While no statistical difference was seen between mean macular thickness in both groups, mean ganglion cell complex thickness was found statistically lower in parkinson patient group ($p: 0,028$). Duration of Parkinson disease and RNFL thickness was not correlated statistically. While there was no correlation between superior, temporal quadrants of RNFL thickness and UPDRS, the mean, nasal and inferior quadrants of RNFL thickness were correlated with UPDRS. The mean and nasal quadrants of RNFL thickness were found correlated with MMT.

Conclusion: Retinal nerve fiber retinal layer thickness measurements may be a useful sign for evaluating neurodegeneration of Parkinson disease and neuron protective treatment.

Key words: ganglion cell complex, optical coherence tomography, Parkinson disease, retina, retinal nerve fiber layer

KAYNAKLAR

1. Denis P, Nordmann JP, Elena PP, Dussailant M, Saraux H, Lapalus P. Physiological roles of dopamine and neuropeptides in the retina. *Fundam Clin Pharmacol.* 1993;7(6):293-304.
2. Palmowski-Wolfe AM, Perez MT, Behnke S, Fuss G, Martziniak M, Ruprecht KW. Influence of dopamine deficiency in early Parkinson's disease on the slow stimulation multifocal-ERG. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology.* 2006;112(3):209-15.
3. Ehinger B. Chapter 8 Functional role of dopamine in the retina. *Progress in Retinal Research.* 1983;2(0):213-32.
4. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* 2004;44(24):2793-7.
5. 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.
6. 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.
7. Biehlermaier O, Alam M, Schmidt WJ. A rat model of Parkinsonism shows depletion of dopamine in the retina. *Neurochemistry international.* 2007;50(1):189-95.
8. Rabinstein AA, Shulman LM. Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders.* 2000;7(1):41-50.
9. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S, Bobak P, Mylin L, Yahr M. Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain : a journal of neurology.* 1987;110 (Pt 6):1675-98.
10. Jones RD, Donaldson IM, Timmings PL. Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 1992;7(3):232-8.
11. Silva MF, Faria P, Regateiro FS, Forjaz V, Januario C, Freire A, et al. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology.* 2005;128(Pt 10):2260-71.
12. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology.* 2009;132(Pt 5):1128-45.
13. Armstrong RA. Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:908306.
14. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology.* 2004;108(1):17-40.
15. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res.* 1997;37(24):3509-29.

16. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1995;38(4):589-98.
17. Brucke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wober C, et al. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Journal of neural transmission Supplementum*. 1997;50:9-24.
18. Peran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, Peppe A, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(11):3423-33.
19. Altintas O, Iseri P, Ozkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2008;116(2):137-46.
20. Gaenslen A, Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease. *International review of neurobiology*. 2010;90:81-92.
21. Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(1):e85718.
22. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease. *Journal of neural transmission*. 2009;116(11):1493-501.
23. Palace J. Inflammation versus neurodegeneration: consequences for treatment. *J Neurol Sci*. 2007;259(1-2):46-9.
24. Garcia-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, Ara JR, Martin J, Fernandez J. Fourier-domain OCT in multiple sclerosis patients: reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(7):4124-31.
25. Ann H. Milam, Julie E. Smith, Sinoy K. John, *Anatomy and Cell Biology of the Human Retina*, in Duane's Ophthalmology on CD 2006, Lipponcott , Clinical Vol 3 Chapter 1 2006.
26. Oguni M, Tanaka O, Shinohara H, et al. Ultrastructural study on the retinal pigment epithelium of human embryos, with special reference to quantitative study on the development of melanin granules. *Acta Anat (Basel)*. 1991; 140: 335-342. 1991.
27. Aydın P, Akova Y. *Temel Göz Hastalıkları 2.baskı*. 2011:513-18.
28. Ttripathi B, Tripathi RC. *Development of human eye*. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. 8th ed. London: Chapman and Hall. . 1997
29. Kanski. *Klinik Oftalmoloji; 7. baskı Güneş Tıp Kitabevleri*. 2012.
30. Özçetin. *Klinik Göz Hastalıkları 1. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri*. 2003:233-40.
31. Kanski. *Klinik Oftalmoloji; 4. baskı İstanbul Nobel Tıp Kitapevi*. 2001:355-56.
32. Bengisu. *Göz Hastalıkları 4.Baskı Ankara Palme yayıncılık*. 1998:161-5.

33. Williamson. Anatomy and Clinical Examination of the Eye, Vitreoretinal surgery, Heidelberg: Springer. 2008:1-10.
34. American. Academy of Ophthalmology Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri. 2009:76-88.
35. Vardi N, Kaufman DL, Sterling P. Horizontal cells in cat and monkey retina express different isoforms of glutamic acid decarboxylase. *Vis Neurosci*. 1994;11(1):135-42.
36. McMahon DG, Knapp AG, Dowling JE. Horizontal cell gap junctions: single-channel conductance and modulation by dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(19):7639-43.
37. Nir I, Haque R, Iuvone PM. Diurnal metabolism of dopamine in the mouse retina. *Brain Res*. 2000;870(1-2):118-25.
38. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett*. 2000;286(2):119-22.
39. Kramer SG, Potts AM, Mangnall Y. Dopamine: a retinal neurotransmitter. II. Autoradiographic localization of H3-dopamine in the retina. *Invest Ophthalmol*. 1971;10(8):617-24.
40. Nguyen-Legros J, Versaux-Botteri C, Vernier P. Dopamine receptor localization in the mammalian retina. *Molecular Neurobiology*. 1999;19(3):181-204.
41. Rodnitzky RL. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):102-6.
42. Bodis-Wollner I, Tzelepi A. The push-pull action of dopamine on spatial tuning of the monkey retina: the effects of dopaminergic deficiency and selective D1 and D2 receptor ligands on the pattern electroretinogram. *Vision Res*. 1998;38(10):1479-87.
43. Bodis-Wollner I, Yahr MD, Mylin L, Thornton J. Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked potentials in humans. *Annals of neurology*. 1982;11(5):478-83.
44. Osborne NN. Chapter 3 Indoleamines in the eye with special reference to the serotonergic neurones of the retina. *Progress in Retinal Research*. 1984;3(0):61-103.
45. Qu ZX, Fertel R, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Pharmacological characterization of rat retinal dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;248(2):621-5.
46. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkill S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(12):1766-71.
47. Ocakoglu O. Optik sinir bası muayene yöntemleri. Turaçlı ME, Onol M, Yalvac IS, eds. *Glokom, SFN Yayıncılık Ltd. Sti. Ankara.*: 25-40.2003.
48. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1557-63.

49. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(7):1730-42.
50. 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.
51. Kamal DS, Bunce C, Hitchings RA. Use of the GDx to detect differences in retinal nerve fibre layer thickness between normal, ocular hypertensive and early glaucomatous eyes. *Eye (Lond)*. 2000;14 (Pt 3A):367-70.
52. Zangwill L, Berry CA, Garden VS, Weinreb RN. Reproducibility of retardation measurements with the nerve fiber analyzer II. *Journal of glaucoma*. 1997;6(6):384-9.
53. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal laser ellipsometer. *Appl Opt*. 1992;31(19):3730-5.
54. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2004;122(6):827-37.
55. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
56. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102(2):217-29.
57. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*. 1995;113(5):586-96.
58. Thomas D, Duguid G. Optical coherence tomography--a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye (Lond)*. 2004;18(6):561-70.
59. Aydın, Bilge. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom-Katarakt Oftalmoloji Dergisi*; 2(2): 077-082. 2007.
60. Özçetin H. Optik Koherens Tomografi Ankara Pozitif Matbaacılık. 2007.
61. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan A. optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamada yenilikler ;*Türk Oft Gaz* 168-175. 2008.
62. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1889-98.
63. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1999;106(3):570-9.

64. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2278-82.
65. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003;110(1):190-5.
66. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(6):1716-24.
67. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(7):2440-3.
68. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(9):1993-2003.
69. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology*. 2005;112(1):3-9.
70. Lee EJ, Kim TW, Park KH, Seong M, Kim H, Kim DM. Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(2):662-8.
71. Karacorlu S. optical coherence tomography. *Ret-Vit* ;8:97-103. 1999.
72. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones ;66. 1817.
73. Duvasion R. History of Parkinsonism. *Pharmacology and Therapeutics*. ;32:1-17. 1937.
74. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
75. Brundin P, Li JY, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nature reviews Neuroscience*. 2008;9(10):741-5.
76. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet neurology*. 2006;5(6):525-35.
77. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):819-24.
78. Shulman LM. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med*. 2007;4(1):8-18.
79. Torun Ş. Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J* ; 2 (suppl. 1): 44-45. 1995.
80. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 1997;3(4):175-86.

81. Tanner C, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997;137-152.
82. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*. 2011;26 Suppl 1:S1-58.
83. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology*. 1990;40(8):1218-21.
84. Jahanshahi M. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Frontiers in systems neuroscience*. 2013;7:118.
85. Parkinson. Hastalığı Özel Sayısı Türkiye Klinikleri 2003(Cilt:1, Sayı:3).
86. NG J. Parkinson Hastalığının Tedavisi için Bilimsel Temeller. . 2005;2.Baskı.
87. Nöroloji. İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. . Bölüm 25, s:417-420; Bölüm 32, s:582-590.
88. Zileli T, Baysal AI. Nöroanatomî-Nörofizyoloji esasları. Hacettepe Üniv. Yayınları B32 Ankara, 1989.10-15.
89. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomî ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AS, METU press, Ankara 1998:170-179.
90. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *Journal of neural transmission Supplementum*. 2006(70):9-15.
91. Pakkenberg B, Moller A, Gundersen HJ, Mouritzen Dam A, Pakkenberg H. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(1):30-3.
92. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; . p. 67-76. 2007.
93. Hou IG, Lai EC. Non-motor symptoms of parkinson's disease. *International Journal of Gerontology* ;1:53-64. 2007.
94. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet neurology*. 2009;8(12):1150-7.
95. Bradley W. DR. *Neurology in Clinical Practice*. Disorders of peripheral nerves, Chapter 82.2299-2401. 2004.
96. Rajput A. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: Findley LJ, Koller WC, editörs. *Handbook of tremor Disorders*. New York: Marcel Dekker Inc; s.275-291. 1995.
97. Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2005;13(10):844-51.
98. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*. 2007;83:329-42.
99. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;62(2):177-80.

100. Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: a quantitative analysis. *Neurology*. 1982;32(7):749-54.
101. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2001;16(3):507-10.
102. Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1994;9(1):89-91.
103. Frederick JM, Rayborn ME, Laties AM, Lam DM, Hollyfield JG. Dopaminergic neurons in the human retina. *J Comp Neurol*. 1982;210(1):65-79.
104. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990;31(11):2473-5.
105. Ghilardi MF, Chung E, Bodis-Wollner I, Dvornziak M, Glover A, Onofrij M. Systemic 1-methyl,4-phenyl,1-2-3-6-tetrahydropyridine (MPTP) administration decreases retinal dopamine content in primates. *Life Sci*. 1988;43(3):255-62.
106. Bodis-Wollner I. Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):296-302.
107. Roy M, Roy A, Williams J, Weinberger L, Smelson D. Reduced blue cone electroretinogram in cocaine-withdrawn patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(2):153-6.
108. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002;249 Suppl 3:III/1-5.
109. Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2002;59(8):1249-52.
110. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of ophthalmology*. 1995;113(3):325-32.
111. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000;2(1-2):9-25.
112. Savini G, Zanini M, Barboni P. Influence of pupil size and cataract on retinal nerve fiber layer thickness measurements by Stratus OCT. *Journal of glaucoma*. 2006;15(4):336-40.
113. Alamouti B, Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *The British journal of ophthalmology*. 2003;87(7):899-901.
114. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(8):3369-73.

115. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1046-52.
116. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *Journal of the Optical Society of America A, Optics, image science, and vision*. 2002;19(1):197-207.
117. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2013;33(1):62-5.
118. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *European journal of ophthalmology*. 2011;21(1):24-9.
119. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye (Lond)*. 2013;27(4):507-14.
120. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(3):350-5.
121. Sen A, Tugcu B, Coskun C, Ekinci C, Nacaroglu SA. Effects of levodopa on retina in Parkinson disease. *European journal of ophthalmology*. 2014;24(1):114-9.
122. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical ophthalmology*. 2010;4:1427-32.
123. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2011;17(6):431-6.
124. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, et al. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC ophthalmology*. 2012;12:54.
125. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Archives of ophthalmology*. 2009;127(6):737-41.
126. Cubo E, Tedejo RP, Rodriguez Mendez V, Lopez Pena MJ, Trejo Gabriel YGJM. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(14):2461-2.
127. Albrecht P, Muller AK, Sudmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PloS one*. 2012;7(4):e34891.
128. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *Journal of ophthalmology*. 2012;2012:728457.
129. Adam CR, Shrier E, Ding Y, Glazman S, Bodis-Wollner I. Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and

contrast sensitivity in Parkinson disease. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2013;33(2):137-42.

130. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(2):696-705.

131. 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 : JAD*. 2013;34(3):659-64.

132. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2161-7.

133. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, Carbonelli M, Savini G, Scaglione C, et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2013;20(1):198-201.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Turgay UÇAK

Doğum yeri ve tarihi: 1985 / SUSURLUK

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: -

İletişim adresi ve telefonu : Dilmen mah. Erenler / SAKARYA, 05059065729

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi :

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Susurluk Anadolu Lisesi

İnebey İlköğretim Okulu

III- Ünvanları: -

IV- Mesleki Deneyimi: -

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Oftalmoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri