

İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Nöro-oftalmolojik Bulgular: Retina Sinir Lifi Tabakasında Nörodejenerasyon ve Bilişsel Fonksiyonlar Hakkında Bir Araştırma

Idiopathic Parkinson's Disease and Neuro-ophthalmological Findings: A Study on Neurodegeneration in the Retinal Nerve Fiber Layer and Cognitive Functions

Sibel ÇEKİÇ¹, Bilge PİRİ ÇINAR¹, Esra ACIMAN DEMİREL¹, Mehmet Orçun AKDEMİR², Ulifer ÇELEBİ¹, Mustafa AÇIKGÖZ¹, Hüseyin Tuğrul ATASOY¹

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, görsel semptomları veya demans tanısı olmayan İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) hastalarında retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ile bilişsel durum arasındaki ilişkiyi araştırmak için tasarlandı.

Yöntem: İdiyopatik Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerden oluşan gruplar, optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak oftalmolojik açıdan ve nöropsikolojik testler ile bilişsel açıdan karşılaştırıldı.

Bulgular: İdiyopatik Parkinson hastaları grubunda sağ nazal inferior RSLT kadranında incelleme saptandı. Hasta grubundakilerin %47'sinde Addenbrooke'un Kognitif Değerlendirme Bataryası - Revize (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, ACE-R)'nin bir veya daha fazla alt bileşeninde bilişsel etkilenme saptandı. Vizyospasyal alan skorlarının hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastalığın

şiddetiyle OKT ölçümleri arasında doğrudan bir ilişki kurulamadı. ACE-R'nin bazı skorları ile bazı RSLT kadranları arasında bağlantı tespit edildi.

Tartışma: İPH'nin erken evreleri saptanabilir görsel patolojiler ve bilişsel bozulmalarla karakterizedir. Optik koherens tomografi ile tanımlanabilen RSLT'nin incelenmesi, İPH'nin progresyonunun erken dönemde izlenmesi ve müdahale stratejilerinin formüle edilmesi için önemli bir araç olarak hizmet edebilir. Bununla birlikte, OKT'nin İPH'nin erken tanı ve takibindeki rolünü tam olarak anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: İdiyopatik Parkinson hastalığı, biliş, optik koherens tomografi, retina sinir lifi tabakası.

ABSTRACT

Introduction: This study was designed to explore the relationship between retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and cognition in Idiopathic Parkinson's disease (IPD) patients without visual symptoms or diagnosis of dementia.

Methods: Groups of patients with idiopathic Parkinson's disease and healthy controls were compared ophthalmologically using optical coherence tomography (OCT) and cognitively through neuropsychological tests.

Results: The findings highlighted a pronounced RNFL thinning, especially in the right nasal inferior quadrant of IPD patients compared to the control group. Almost half (47%) of the subjects in the IPD group exhibited issues in one or multiple subcomponents of Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). At the same time, the study suggested that effects in the visuospatial domain may be associated

with disease severity in IPD patients. However, the investigation could not establish a direct association between the severity or duration of the disease and OCT measurements. A correlation was observed between certain ACE-R scores and some RNFL quadrants.

Conclusion: In conclusion, the inception phases of IPD are characterized by discernable visual pathologies and cognitive anomalies. The thinning of the RNFL, which can be identified through OCT, might serve as a pivotal tool for tracking the early progression of IPD and formulating intervention strategies. That being said, more comprehensive studies are essential to wholly understand OCT's role in the early diagnosis and monitoring of IPD.

Keywords: Cognition, Idiopathic Parkinson's disease, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer.

Cite this article as: Çekiç S, Piri Çınar B, Acıman Demirel E, Akdemir MO, Çelebi U, Açıkgöz M ve ark. İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Nöro-oftalmik Bulgular: Retina Sinir Lifi Tabakasının-da Nörodejenerasyon ve Biliş Hakkında Bir Araştırma. Arch Neuropsychiatry 2025;62:77–83.

GİRİŞ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), santral sinir sisteminin sinsi başlangıçlı, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalığıdır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada, 65 yaş ve üstü kişiler arasında İPH'nin ortalama

prevalansı %1,6 olarak bildirilmiştir (2). Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık gözlenmektedir (1). İdiyopatik Parkinson hastalığı için yaş önemli bir risk faktörüdür ve genellikle 50 ile 60'lı yaşlarda başlar (1). Etiyolojisinde

Öne Çıkan Noktalar

- İPH'nin erken evrelerinde bilişsel ve retinal değişiklikler görülebilir.
- RSLT ölçümü erken müdahale stratejilerinin belirlenmesinde faydalı olabilir.
- OKT erken bilişsel bozulmanın risk faktörlerini incelemek için bir araç olabilir.

toksik ajanların, kırsal ve endüstrilemiş yaşamın ve genetiğin rolü olduğu düşünülmektedir, ancak genellikle multifaktöriyel nedenler sorumlu tutulmaktadır (1,3). Nöropatolojisi, substantia nigra pars kompaktada dopaminerjik nöronların kaybı ve sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin ve sitoplazmik inklüzyonların anormal birikimiyle tanımlanır (1,3). Hastalığın tipik klinik belirtileri, bu nöronal kayıptan dolayı oluşmaktadır. İPH'nin primer tanı kriterleri arasında tremor, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, bradimimi, postural instabilite, yürüme bozuklukları, fleksiyon postürü ve donma fenomeni yer almaktadır (1).

İdiyopatik Parkinson hastalığı, motor ve motor olmayan fonksiyonların bir arada etkilendiği heterojen bir klinik tablodur. Motor olmayan semptomlar arasında depresyon, bilişsel bozukluklar, uyku bozuklukları, kabızlık, hipozmi/anozmi ve görme bozuklukları mevcuttur (1,4). Bilişsel bozukluklar, İPH hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, motor olmayan semptomlardır. İPH'deki bilişsel bozukluklar, hafif bilişsel bozukluktan İPH demansına kadar uzanabilir ve genellikle vizyospasyal fonksiyonlar, bellek, dikkat ve uyanıklık, planlama ve lisan bozukluklarını içerir (5). Son zamanlardaki İPH'nin motor olmayan belirtilerinden olan görsel sistem bozukluklarıyla ilgili olan çalışmalar, retinanın da İPH'de rol aldığını göstermektedir (4,6). İPH'deki dopamin kaybının, dopaminerjik amakrin hücrelerinde azalmaya ve dolaylı olarak retinal gangliyon hücrelerinde de azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum, retina pigment epitelinin (RPE) incelmesine neden olabilir (7,8). İdiyopatik Parkinson hastalığında görülen görsel bulgular, kontrast duyarlılığında azalma, renkli görmede bozulma, görsel uyarılmış potansiyellerde uzama ve elektroretinogramda amplitüd ve latans değişiklikleri şeklinde ortaya çıkabilir (7). Optik koherens tomografi (OKT), retina ve optik diskin kesitsel görüntülerini elde etmek için kullanılan invaziv olmayan, hızlı, objektif ve tekrarlanabilir bir tekniktir (7,8). Optik sinir hastalıklarındaki yapısal aksonal hasarı saptamak için yaygınca kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle aksonal kayıp hakkında veri sağlayan peripapiller retina sinir lifi tabakasının (RSLT) kalınlığı ölçülür. İPH'de hastalık şiddeti, yaşam kalitesi, bilişsel işlevler ve OKT parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olsa da, demansı olmayan İPH hastalarında bilişsel işlevler ile OKT parametreleri arasındaki ilişkiye yönelik bilgiler sınırlıdır (7-14). Bu çalışmada, nörodejenerasyonun birer göstergeleri olan RSLT kalınlığı ve bilişsel durum temel alınarak, İPH'deki nörodejenerasyonun incelenmesi ile görsel belirtileri ya da demans tanısı olmayan İPH hastalarında bilişsel işlevler ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Katılımcılar: Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde takipli İPH tanısı almış 34 hastayı içeriyordu. Benzer demografik özelliklere sahip ve herhangi bir kronik nörolojik veya göz hastalığı olmayan 21 sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak dâhil edildi. Tüm katılımcılar aydınlatılmış onam formunu imzalayarak onay verdi.

İdiyopatik Parkinson hastalığı grubu için dâhil etme kriterleri: Hastaların en az beş yıl önce İPH teşhisi almış olması, Hoehn ve Yahr (HY) Ölçeği'ne

göre Evre 1, 2, 3 veya 4'te olması, yapılacak testler için yeterli el işlevselliğine sahip olması, Mini-Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental State Examination, MMSE) ile demans saptanmaması (>24), bilişsel durumu etkileyebilecek herhangi bir ek nörolojik hastalığın olmaması ve RSLT'yi etkileyebilecek herhangi bir oftalmolojik semptom veya hastalığın olmamasıdır.

Her iki grup için dışlama kriterleri: Bilişsel durumu etkileyebilecek nöropsikiyatrik hastalıklara, diyabetik retinopatiye, glokoma, 21 mmHg'yi aşan göz içi basıncına, konjenital renk görme bozukluklarına, konjenital optik disk anomalilerine, opaklıklara neden olan göz hastalıklarına, görme keskinliğinin 0,6'dan az olduğu ileri derece refraktif hatalara sahip olma ve okuma yazma bilmemdir.

Veri Toplama

Katılımcıların demografik bilgileri kaydedilmiştir. İdiyopatik Parkinson hastalığı grubunun klinik değerlendirmeleri ve hastalık şiddeti Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS) ve HY ölçeği kullanılarak belirlenmiştir. Katılımcıların nöropsikolojik durumları MMSE, Addenbrooke'un Kognitif Değerlendirme Bataryası - Revize (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, ACE-R) ve Sayı Dizisi Testi kullanılarak değerlendirilmiştir, depresyon durumları ise Geriatrik Depresyon Ölçeği-15 ile değerlendirilmiştir.

Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı Ölçümü: Oftalmoloji kliniğinde aynı uzman tarafından OKT cihazı (Spectralis®; Heidelberg Engineering, USA) kullanılarak ölçülmüştür.

Klinik Değerlendirme

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, 50 maddeden oluşan yaygın kullanılan bir ölçektir. İlk bölüm, motor olmayan konularla ilgili 13 maddeden, ikinci bölüm, motor sorunlarla ilgili 13 maddeden, üçüncü bölüm, motor muayene ile ilgili 18 maddeden, dördüncü bölüm ise motor komplikasyonları içeren altı maddeden oluşmaktadır. Hoehn ve Yahr ölçeği ise İPH'nin progresyonunu ve engellilik düzeyini basitçe ölçebilen bir evreleme yöntemidir (15).

Nöropsikolojik Değerlendirme

Çalışmamızda, İPH grubu ve sağlıklı gönüllüler MMSE, ACE-R ve Sayı Dizisi Testi (ileri ve geriye doğru) kullanılarak nöropsikolojik değerlendirmeye tabi tutuldular. MMSE, 30 puan üzerinden değerlendirilen, hafif demans teşhisi için 23/24 eşik değeri olan, kolay bir bilişsel değerlendirme ölçeğidir (16). ACE-R, demansın erken evrelerine duyarlı olan, kısa ve ekonomik bir bilişsel tarama testidir ve demans alt tiplerini ayırt etmeye de yardımcı olur (17). Sayı Dizisi Testi, kısa süreli belleği ve dikkati değerlendiren Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği Bataryası alt testlerinden biridir (18). Tüm katılımcılara depresyonu değerlendirmek için Geriatrik Depresyon Ölçeği-15 uygulanmıştır.

Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Ölçümü

Retina sinir lifi tabakası kalınlığı, OKT (Spectralis®; Heidelberg Engineering) kullanılarak değerlendirildi. İşlem öncesinde, göz içi basıncı ölçümünü ve ön segment ve retina muayenelerini içeren detaylı bir göz muayenesi yapıldı. Her göz için retina sinir lifleri ayrı ayrı değerlendirildi ve global, nazal superior (NS), nazal inferior (NI), nazal, temporal superior (TS), temporal inferior (TI) ve temporal kadranlar olmak üzere her gözün yedi sektörü incelendi. Retina sinir lifi tabakası, optik diskin merkezine otomatik olarak yerleştirilen çapı 3,45 mm olan bir daire ölçülerek ölçüldü ve retinanın yedi sektörünün kalınlığını ölçmek için 6 mm'lik maküler alan tarandı. Maküler ölçüm, diğer patolojileri dışlamak için yapıldı.

Bu çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (14/02/2019, 2019-33-14/02).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 19.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmanın gücü, etki büyüklüğü belirlendikten sonra G Power 3.1.9.7 kullanılarak hesaplandı ve %80 olarak bulundu. Çalışmadaki sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri, ortalama, standart sapma, medyan değerlerini ve minimum ile maksimum değerleri içerir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise frekans ve yüzdeden oluşur. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks normallik testleri kullanılarak değerlendirildi. İki grup arasında normal dağılıma sahip değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T testi kullanıldı ve normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Wilcoxon testi, her iki gözdeki iki ilişkili ölçüm arasındaki farkı ölçmek için kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak incelendi. Tüm istatistiksel analizlerde, p değeri 0,05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İdiyopatik Parkinson hastalığı şiddeti, biliş, RSLT kalınlığı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki, çoklu doğrusal regresyon analizi ve enter ile stepwise regresyon modelleri kullanılarak incelendi.

BULGULAR

İdiyopatik Parkinson tanılı 34 hasta (kadın/erkek: 12/22) ve 21 sağlıklı kontrol (kadın/erkek: 9/12) çalışmaya dâhil edildi. İdiyopatik Parkinson hastalığı grubunun ortalama yaşı 64,76±11,29 yıl, kontrol grubunun ise 66,24±9,73 yıldır. Gruplar arasında cinsiyet ve ortalama yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,575, p=0,623) (Tablo 1).

Hasta grubunun ortalama hastalık süresi 7,24±4,65 (5-25) yıldır. Ortalama UPDRS puanları 41,15±27,45 saptandı. UPDRS'in motor ve motor olmayan bölümlerinin puanları ayrı olarak da değerlendirildi. UPDRS'in ortalama motor bölüm puanı 32,79±20,05 (11-106) saptandı. UPDRS'in ortalama motor olmayan bölüm puanı 6,85±5,7 (1-25) saptandı. Ortalama HY evresi 1,42±0,64 saptandı. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme

Ölçeği puanının ve HY evresinin cinsiyetlere göre ayrımı yapıldı. Erkekler için ortalama UPDRS puanı 30,1±25,9, HY evresi 1,3±0,5'ti. Kadınlar için UPDRS puanı 35±24,1 ve HY evresi 1,6±0,8'ti. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği puanları ve HY evresi açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0,538, p=0,378). Hastalar, hastalığın başlangıç tarafına göre değerlendirildi ve 17 (%50) hasta sol taraf başlangıçlı, 15 (%44,1) hasta sağ taraf başlangıçlı ve iki (%5,9) hasta bilateral başlangıçlıydı. Semptom dominansına göre ise 17 (%50) hasta rijidite ağırlıklıydı ve 17 (%50) hasta tremor ağırlıklıydı. Ayrıca 32 hasta sağ el dominansına sahipti (%94,2).

Hasta ve kontrol grubunun ortalama depresyon ölçeği puanlarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; 4,41±3,04 ve 4,71±4,18, p=0,910). Hasta ve kontrol grubunun ortalama MMSE puanları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; 26,91±3,27 ve 28,48±1,91, p=0,075). Hasta grubunun toplam ACE-R puanı kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla; 73,74±12,93 ve 82,76±9,39, p=0,007). ACE-R ölçeğinin altgrupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hasta grubunun bellek, akıcılık ve lisan fonksiyonları ile ilgili puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla; p=0,021, p=0,029 ve p=0,034). Sayı dizisi testinin ileri sayma ve toplam puanları, kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derece daha iyi saptandı (sırasıyla; p=0,005 ve p=0,007). Kontrol grubunda ACE-R toplam ve altgrup puanlarında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grubunda ise ACE-R toplam puanında cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmazken, lisan fonksiyonlarında anlamlı fark saptandı (p=0,003). Lisan fonksiyonları erkek hasta grubunda kadın hastalara göre daha iyi korunmuştu. Her iki grubun bilişsel alana ait verileri Tablo 2'de verilmiştir.

Çalışma gruplarının OKT parametreleri incelendiğinde, hasta grubunun kontrol grubuna göre sağ NI kadrındaki ortalama RSLT kalınlığı anlamlı derecede azalmış saptandı (p=0,026). Kontrol grubunda cinsiyetler arasında fark saptanmadı (p>0,05). Hasta grubunda ise erkeklerde kadınlara göre sağ NS ve sol TS RSLT daha ince saptandı (sırasıyla;

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik verileri

	Hasta grubu (N=34)		Kontrol grubu (N=21)		p değeri
Ortalama yaş ± SS (minimum-maksimum)	64,76±11,29 (35-91)		66,24±9,73 (48-86)		0,623
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/22		9/12		0,575
Eğitim süresi [n (%)]	5 yıl	%70,6	%71,4	0,726	
	8 yıl	%8,8	%14,3		
	11 yıl ve üstü	%20,5	%14,3		

SS: Standart sapma.

Tablo 2. Çalışma gruplarının bilişsel test puanları

	Hasta grubu ortalama ± SS	Kontrol grubu ortalama ± SS	p değeri
MMSE	26,91±3,27	28,48±1,91	0,075
ACE-R	73,74±12,93	82,76±9,39	0,007
Dikkat ve oryantasyon	16,85±2,04	17,57±1,12	0,320
Bellek	14,97±5,90	18,43±3,77	0,021
Akıcılık	8,12±2,30	9,67±2,55	0,029
Lisan	21,56±3,67	23,29±3,77	0,034
Vizyospasyal işlevler	12,53±2,64	13,81±1,94	0,089
Sayı dizisi testi (ileri sayma puanı)	4,88±1,88	6,29±1,64	0,005
Sayı dizisi testi (geri sayma puanı)	3,32±1,68	4,19±1,66	0,054
Sayı dizisi testi (toplam puan)	8,21±2,97	10,48±2,87	0,007

ACE-R: Addenbrooke'un Kognitif Değerlendirme Bataryası - Revize (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised); MMSE: Mini-Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental State Examination); SS: Standart sapma.

$p=0,013$ ve $p=0,003$). Hastaların semptom dominanslarının özellikleri (tremor veya rijidite) ve hastalık semptom başlangıç tarafı da (sağ veya sol taraf ekstremite başlangıçlı) değerlendirildi. Tremor veya rijidite predominant gruplar arasında, OKT ölçümleri ve bilişsel test puanları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sağ taraf veya sol taraf semptom başlangıcına sahip olan gruplar arasında, OKT parametreleri ve bilişsel test puanları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalık başlangıç özelliği ile inter-oküler RSLT farkı incelendi. İnter-oküler fark, sağ taraf ekstremite başlangıçlı hastalarda daha fazla olmaya meyilliydi. Ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildi (ortalama; sol taraf başlangıçlılar için $4\pm5,35$ ve sağ taraf başlangıçlılar için $10\pm19,80$) ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun OKT verileri Tablo 3'te verilmiştir.

Korelasyon analizi sonucunda yaş ile ACE-R toplam puanı ve bellek puanı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla rho: $-0,396$ ve $-0,410$, $p=0,020$, $p=0,0016$). Hastalık süresi ile hastalığın evresi, hastalık süresi ile motor semptom puanları ve hastalık süresi ile motor olmayan semptom puanları arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla rho: $0,478$, $0,448$, $0,418$ ve $p=0,003$, $p=0,0019$, $p=0,026$). Ayrıca UPDRS puanları vizyospasyal işlevlerle orta derecede negatif korelasyon gösterdi (rho: $-0,413$, $p=0,015$).

Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre eşleştirilmiş ACE-R normatif değerlerine göre İPH grubunun %47'sinde bilişsel işlev bozukluğu

gözlendi. Ancak normal ve bilişsel olarak etkilenen gruplar arasında OKT parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Hasta grubunda ACE-R puanı ile sağ nazal RSLT kalınlığı arasında pozitif korelasyon bulundu (rho: $0,476$). Hastalarda bilişsel testler ile RSLT arasındaki ilişki detaylı olarak değerlendirildiğinde, sözel akıcılık için sağ nazal RSLT kalınlığı ile pozitif korelasyon (rho: $0,379$) saptandı. Hasta grubunda lisan işlevleri ile sağ T1 RSLT kalınlığı arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı (rho: $0,360$). Bellek fonksiyonları ile sağ nazal ve sağ N1 RSLT kalınlığı pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla rho: $0,419$ ve $0,359$) (Tablo 4).

Bilişsel testler ile diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki çoklu regresyon analizi ve enter ile stepwise yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. ACE-R puanları üzerinde yaş ve eğitim düzeyinin (eğitim süresinin en az 11 yıl olmasının) etkili olduğu görülürken, diğer açıklayıcı değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 5 ve 6).

TARTIŞMA

Çalışmamızda İPH hastalarında demansı veya oftalmolojik semptomu olmayan bireylerde dahi erken dönemde nörodejeneratif değişikliklerin gözlenebildiğini vurgulamayı amaçladık. Bu çalışmada İPH'nin erken evrelerinde hem görsel patolojik değişikliklerin hem de bilişsel bozuklukların varlığı gösterilmiştir. Bu durum erken ve asemptomatik dönemlerde bile hastaların yakın ve multisistemik olarak

Tablo 3. Çalışma gruplarının RSLT kalınlığının değerlendirilmesi

	Hasta grubu ortalama \pm SS	Kontrol grubu ortalama \pm SS	p değeri
Sağ RSLT (μ m)	95,88 \pm 14,97	99,95 \pm 12,6	0,665
Sağ temporal süperior RSLT (μ m)	130,82 \pm 29,89	138 \pm 23,17	0,451
Sağ nazal süperior RSLT (μ m)	104,03 \pm 26,39	117,57 \pm 26,74	0,177
Sağ temporal RSLT (μ m)	71,18 \pm 14,12	68,62 \pm 12,15	0,670
Sağ nazal RSLT (μ m)	72,76 \pm 12,97	77,71 \pm 12,95	0,193
Sağ nazal inferior RSLT (μ m)	103,68 \pm 26,77	121,19 \pm 26,54	0,026
Sağ temporal inferior (μ m)	141 \pm 28,12	129,43 \pm 25,68	0,019
Sol RSLT (μ m)	98,53 \pm 10,87	96,57 \pm 14,09	0,216
Sol temporal süperior RSLT (μ m)	129,03 \pm 23,62	126,95 \pm 28,46	0,472
Sol nazal süperior RSLT (μ m)	116,97 \pm 25,89	118,52 \pm 32,66	0,863
Sol temporal RSLT (μ m)	72,38 \pm 16,76	71,05 \pm 16,47	0,841
Sol nazal RSLT (μ m)	73,78 \pm 18,15	68,33 \pm 12,93	0,326
Sol temporal inferior RSLT (μ m)	136,08 \pm 25,95	136,71 \pm 25,09	0,611
Sol nazal inferior RSLT (μ m)	114,50 \pm 32,18	115,76 \pm 27,47	0,928
N/T endeks (sol) (μ m)	1,09 \pm 0,45	1,01 \pm 0,28	0,623
N/T endeks (sağ) (μ m)	1,06 \pm 0,9	1,16 \pm 0,29	0,125

μ m: Mikrometre; N/T: Nazal/Temporal; RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası; SS: Standart sapma.

Tablo 4. OKT parametreleri ile yaş ve bilişsel test puanları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	Hasta grubu rho (p)
Yaş & sağ nazal süperior RSLT	-0,363 (0,035)
Yaş & sol temporal inferior RSLT	-0,479 (0,006)
ACE-R puanı & sağ nazal RSLT	0,476 (0,04)
Akıcılık & sağ nazal RSLT	0,379 (0,027)
Lisan & sağ göz RSLT	0,535 (0,015)
Lisan & sağ temporal inferior RSLT	0,360 (0,037)
Bellek & sağ nazal RSLT	0,419 (0,014)
Bellek & sağ nazal inferior RSLT	0,359 (0,037)
Sayı dizisi testi - ileri sayma puanı & sağ nazal RSLT	0,448 (0,008)
Sayı dizisi testi - ileri sayma puanı & sağ N/T endeksi	0,447 (0,035)
Sayı dizisi testi - toplam puan & sağ nazal RSLT	0,428 (0,011)

ACE-R: Addenbrooke'un Kognitif Değerlendirme Bataryası - Revize (Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised); N/T: Nazal/Temporal; OKT: Optik Koherens Tomografi; RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası.

Tablo 5. ACE-R için regresyon analizi sonuçları (Enter yöntemi) $R^2=0,426$; $F=3,476$; $p < 0,001$; Durbin Watson=2,866

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

HY: Hoehn & Yahr; OKT: Optik Koherens Tomografi.

Tablo 6. ACE-R için regresyon analizi sonuçları (Stepwise yöntemi) $R^2=0,255$; $F=11,247$; $p=0,002$; Durbin Watson=1,681

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

ACE-R: Addenbrooke'un Kognitif Değerlendirme Bataryası - Revize (Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised).

değerlendirilmesinin önemine dikkat çekmektedir. Retina sinir lifi tabakası parametreleri ile bazı bilişsel alanlar arasındaki ilişki zayıf olsa da, hastaların her açıdan değerlendirilmesinin önemli olduğunu gösteren bir bulgudur. ACE-R testine göre bazı İPH hastalarında bilişsel işlev bozukluğunun daha belirgin olduğu ortaya çıkmıştır.

İdiyopatik Parkinson hastalarındaki görsel bulgular, görme keskinliğinde, renkli görmede, kontrast duyarlılığında ve hareket algısında bozulmayı kapsar (4). Ayrıca İPH'de görme kaybı olmaksızın retinada yapısal değişikliklerin ve elektriksel aktivitede etkilenmenin olduğu bildirilmiştir (19). İdiyopatik Parkinson hastalarında dopaminerjik sistemdeki işlev bozukluğu bazal gangliyonlarla sınırlı olmayıp retinayı da etkileyebilmektedir (19). İdiyopatik Parkinson hastalarının göz yapısında dopamin düzeyinin düşebildiği gösterilmiş olup, entorhinal korteks, lateral genikülata çekirdek ve görsel kortekste dopaminerjik nöron kaybı bulguları da bunu desteklemektedir (8,20,21). İdiyopatik Parkinson hastalarında dopaminerjik amakrin hücrelerinin ve retinal ganglion hücrelerinin azaldığı ve bu değişikliklerin sinaptik bağlantıların zayıflamasına neden olarak, RPE'de incelemeye neden olduğu bildirilmektedir (4,7,8). Retina sinir lifi tabakası incelenmesi, nörodejeneratif hastalıklarda aksonal dejenerasyonu gösteren bir parametre olarak bilinmektedir (7,22,23). Bu çalışmalar ve görüşler ışığında, İPH'de RSLT kalınlığındaki değişiklikleri ve bu değişikliklerin hastalığın klinik parametreleriyle ilişkilerini incelemek ilgi çekicidir.

İdiyopatik Parkinson hastalarında RSLT'nin etkilenmesine ilişkin veriler çelişkilidir. Literatürde, İPH hastalarının RSLT kalınlığının, kontrol grubuyla benzer saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (10,24-26). Ancak İPH hastalarında RSLT'nin incelendiğini bildiren pek çok çalışma da mevcuttur (8,14,19,27,28). Bu çalışmalara daha ayrıntılı bakıldığında, Inzelberg ve ark. inferior ve temporal kadranslarda anlamlı RSLT incelenmesi saptamıştır (27). Altıntaş ve ark. İdiyopatik Parkinson hastalarında ortalama RSLT'de ve pek çok kadranda anlamlı inceleme tanımlamıştır (8). Moschos ve ark. görme kaybı olmayan İPH hastalarında, inferior ve temporal kadranslarda anlamlı bir RSLT incelenmesi bulmuştur (19). Başka bir çalışmada ortalama RSLT'de ve temporal superior, inferior bölgelerde anlamlı inceleme bildirilmiştir (28). Çalışmamızda ise İPH grubunda, sağ Nİ RSLT kadransında kontrol grubuna göre anlamlı inceleme saptanmıştır. Literatürde RSLT kalınlığının

levodopa kullanan hastalarda daha fazla olduğu da bildirilmiştir (29). Ancak çalışmamızda hastaların aldıkları tedavi seçenekleri alt grup analizine imkân vermeyecek kadar çok olduğundan, bu konu hakkında bu çalışmada yorum yapılamamıştır. Optik koherens tomografinin birden fazla faktörden etkilenebildiğini düşündüğümüzde, sonuçlar çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Literatürdeki bu farklılıkların, örneklemelerin çeşitliliği ve farklı örneklem sayıları nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Bu konu geniş örneklemelere sahip, daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir. Çalışmamızdaki hasta grubunda sağ Nİ kadranda gözlenen anlamlı RSLT incelenmesi, OKT'nin nörodejeneratif değişiklikleri izlemeye değerli bir yöntem olabileceğini düşündürmüştür.

İdiyopatik Parkinson hastalığının şiddeti ile RSLT arasındaki ilişki belirsizdir. Optik koherens tomografi ölçümlerinin RPE'deki dopaminerjik hücre kaybı ve İPH'deki aksonal dejenerasyona paralel olarak hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (7,8). Garcia-Martin ve ark. yaptıkları çalışmada RSLT kalınlığı ile HY evresi arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (7). Ayrıca aynı çalışmada foveal kalınlık ile hastalık şiddeti arasında da Altıntaş ve ark.'nın çalışmasıyla benzer şekilde bir ilişki bulunmuştur (7,8). Bazı yazarlar RSLT kalınlığı ile hastalığın şiddeti arasında net bir ilişki bulamamıştır (12,28,30). Çalışmamızda OKT ölçümleri ile hastalık şiddeti veya süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu durumun örneklemin küçük olması ve hasta grubunun erken evrede olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Rijidite dominant hastalarda nazal ve inferior kadranda RSLT'nin daha ince olduğunu bildiren bir çalışma dikkate alınarak, çalışma grubumuz hastalığın başlangıç özelliklerine göre değerlendirildi (31). Semptom dominansı ve semptomun başlangıç tarafı gibi klinik özellikler ile bilişsel durum veya OKT bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Cubo ve ark. çalışmalarında, semptom başlangıcı sağ taraftan olan İPH hastalarında bazı OKT parametrelerinde inter-oküler asimetri bulmuşlardır (30). Çalışmamızda İPH hastalarının RSLT ölçümlerinde inter-oküler fark anlamlı seviyeye ulaşmasa da, semptomları sağ taraf başlangıçlı hastalarda daha büyük bir fark eğilimi gözlenmiştir. Ayrıca hastalarda sağ nazal liflerin daha ince olduğu saptanmıştır. Bu bulgular patolojik dejenerasyonun baskın (sol) hemisferde daha belirgin olabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamızda hastaların toplam ACE-R skoru kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. İdiyopatik Parkinson hastalığı grubunun %47'sinde ACE-R'nin bir veya daha fazla alt bileşeninde bozulma ile birlikte gözlenen bilişsel bozulma tespit edilmiştir. Literatürde İPH'de hafif bilişsel bozukluk görülme sıklığı %40 olarak bildirilmektedir (32). İdiyopatik Parkinson hastalığında yürütücü işlevler, dikkat, vizyospasyal alan ve bellek ile ilgili bozulmalar görülebilmektedir (33). Çalışmamızda hastaların bellek, akıcılık ve lisan işlevleri ile ilgili ACE-R alt grup puanları kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. İdiyopatik Parkinson hastalarını, Alzheimer hastaları ve kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada, fronto-subkortikal patolojiye paralel olarak İPH hastalarında akıcılık, bellek, dikkat ve oryantasyon bozukluklarının daha belirgin olduğu bildirilmiştir, çalışmamızın bulgularına benzer şekilde, vizyokonstrüktif görevlerde herhangi bir zorluk tespit edilmemiştir (34). Çalışmamızın bilişsel alanlarla ilgili bulguları, bazı değişkenlikler göstermekle birlikte, genel olarak literatürle tutarlı görünmektedir.

Bazı tarama testleri İPH'nin erken evrelerindeki bilişsel bozuklukları tespit edebilmektedir (35,36). Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Çalışmamızda kullanılan, bir tarama testi olan ACE-R'nin, daha önce saptanamamış bilişsel bozuklukları tespit etmede faydalı olduğu düşünülmüştür. İdiyopatik Parkinson hastalığının erken evrelerinde bilişsel bozuklukları tespit etmek için ACE-R'nin kullanıldığı çalışma ile birlikte düşünüldüğünde hastaların MMSE yerine, çok bileşenli ACE-R ile takip edilmesi daha mantıklı görünmektedir (35). Ayrıca İPH hastalarında OKT ile biliş arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarla karşılaştırıldığında, ACE-R bataryasını kullanmamız çalışmamıza özgünlük katmıştır (9,12,14,24).

Çalışmamızda UPDRS puanı ile ACE-R toplam puanı arasında korelasyon bulunamamıştır. Ancak UPDRS puanı ile ACE-R'nin vizyospasyal alt bileşen puanı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bulgumuz İPH'de öncelikli etkilenen bilişsel alanlardan biri olan vizyospasyal alan etkilenmesinin, hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini ancak daha detaylı çalışmalarla bu bulgunun desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Demanssız İPH hastalarında OKT bulguları ile bilişsel durum arasındaki ilişkiye yönelik veriler sınırlıdır. Çalışmamızda hasta grubunun sağ Nİ RSLT'si daha ince ve ACE-R skoru daha düşük saptanmıştır. Hasta grubunda ACE-R skoru düşük olanlarla normal olanlar arasında OKT bulguları açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak korelasyon analizinde ACE-R skoru ile sağ nazal RSLT kalınlığı arasında ve ACE-R'nin bazı alt grupları ile bazı RSLT kadrantları arasında bağıntı tespit edilmiştir. Zayıf da olsa bu veri OKT'nin erken bilişsel bozulmayı öngörmeye araştırılmaya değer bir yöntem olduğunu düşündürmüştür. Literatüre baktığımızda Pillai ve ark. bilişsel bozukluğun şiddeti ile RSLT arasında bir ilişki bulamamıştır (24). Ancak bu çalışma sadece İPH hastaları ile ilgili değildir (24). Leyland ve ark. demansı olmayan İPH hastalarında yaptıkları çalışmanın sonucunda daha ince ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakanın demans gelişimi açısından daha yüksek risk ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (9). İdiyopatik Parkinson hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada Sung ve ark. maküler ganglion hücre-iç pleksiform tabaka kalınlığının bilişsel işlevlerle daha güçlü bir ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (12). Ancak çalışmamızda kullanılan cihazla bu ölçüm yapılamamıştır. Gelişmiş OKT yöntemleriyle, gelecek çalışmalarda bu ölçümlerin de yapılması daha iyi bilgi sağlayabilir. Chang ve ark. çalışmalarında yaptıkları lojistik regresyon analizleri sonucunda, RSLT'nin daha ince olmasının, bilişsel bozulmayla ilişkili olduğunu bulmuştur (14). Son zamanlarda yapılmış, daha güçlü tasarımlara sahip longitudinal çalışmalar, başlangıçta RSLT değerleri daha ince olan kişilerin takip sırasında bilişsel gerileme riskinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (13,37). Çalışmamızın kesitsel olması ve örneklemin küçük olması nedeniyle güçlü veriler elde edemesek de, literatürdeki güncel verilerle birlikte değerlendirildiğinde, OKT erken evre İPH hastalarının değerlendirilmesinde ve bilişsel gerilemenin tahmininde fayda sağlayabilecek, geliştirmeye açık bir yöntem gibi görünmektedir.

Erken evre hastalarda OKT'nin bilişsel bozukluk risk faktörlerini değerlendirmede bir araç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendiren daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda, İPH grubunda cinsiyetler arasında bilişsel testler ve OKT bulguları açısından farklılık saptanmıştır. Sağ NS ve sol TS RSLT erkeklerde kadınlara göre daha ince saptanmıştır. Literatürde İPH'de RSLT kalınlığının cinsiyetler arası farklılığına ilişkin veriler sınırlıdır. Literatürde OKT ölçümlerinde erkeklerde makula ölçümlerinin daha kalın olduğu bildirilirken, RSLT'de anlamlı farklılık bildirilmemiştir (38). Ancak bu çalışma İPH ile ilgili değildir. Çalışmamızda gözlenen erkek cinsiyet ile RSLT arasındaki ilişki, araştırmak için ilgi çekici bir konudur. Bu bağlantıya ışık tutmak için daha geniş hasta örneklemelerinin ve daha kapsamlı analizlerin gerekli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda erkek hastalarda, kadın hastalara göre lisan işlevlerinin daha iyi korunduğu saptanmıştır. Ancak hafif bilişsel bozukluğu olan erkek ve kadın hastaların benzer beyin hipometabolizmasına rağmen, kadınların verbal bellek açısından dikkate değer bir avantaj sergilediği bilinmektedir (39). Ayrıca İPH'li bireylerin katıldığı başka bir çalışmada kadınların verbal işlevlerinin daha iyi olduğu görülmüştür (40). Kadınların verbal bellek açısından erkeklere göre gösterdiği avantaj, bir tür bilişsel rezerv anlamına gelebilir ve potansiyel olarak verbal bellekteki düşüşü patolojinin daha ileri aşamalarına kadar geciktirebilir. Çalışmamızda erkeklerde lisan fonksiyonlarının daha iyi saptanmış olması, mevcut literatürle çelişmektedir. Bu farklılık çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına bağlanabilir ve sonuçlarımız değerlendirilirken bu durum dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, erken evre İPH hastalarını sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırırken kapsamlı test ve değerlendirme yöntemlerinin kullanılması ve İPH'nin başlangıç evrelerindeki farklı bilişsel ve görsel yönere derinlemesine bir bakış sunma çabası yer almaktadır. Çalışmamızın kesitsel oluşu, sonuçların zaman içinde nasıl değişebileceğine dair fikir veremeyeceği için sınırlamaya neden olmaktadır. Çalışmamızda geliştirilmesi gereken bir diğer alan da RSLT'deki değişikliklerin ne zaman başladığını tam olarak belirleyemiyor olmamızdır.

Mevcut bulgular İPH'nin erken evrelerinde bilişsel bozuklukların ve görsel patolojik değişikliklerin varlığını göstermektedir. Bu durum, hastalığın ilerlemesinin izlenmesi ve erken aşamalarında müdahale stratejilerinin belirlenmesi açısından önemli olabilir. İdiyopatik Parkinson hastalığı şüphesi olan hastalarda OKT'nin bir değerlendirme aracı olarak rutin kullanılması, görme patolojisinin varlığını ve şiddetinin erken dönemde belirlenmesinde faydalı olabilir. İdiyopatik Parkinson hastalarına yönelik OKT uygulama protokollerinin ve yapay zekâ algoritmalarının geliştirilmesi, retinal değişikliklerin daha erken ve daha doğru tespit edilmesini sağlayabilir. Optik koherens tomografi, RSLT'deki incelemeyi tespit edebilen duyarlı bir görüntüleme yöntemi olduğundan İPH hastalarının takibinde ve nörodejenerasyonun belgelenmesinde rutin olarak kullanılabilir. Daha geniş bir hasta grubunda OKT kullanılarak spesifik RSLT bölgelerindeki incelenen hastalığın progresyonunu öngörüp öngörmediğinin belirlenmesi mümkün olabilir. Bilişsel testler ile OKT bulguları arasındaki zayıf ilişki hipotezimizi tam olarak kanıtlamasa da OKT ölçümünün, erken evredeki hastaların yakın takip edilmesi ve bilişsel bozulmaya yönelik risk faktörlerinin değerlendirilmesi açısından dikkate değer bir yöntem olduğu düşünülmüştür. Optik koherens tomografi ölçümleri ve bilişsel testlerin kombinasyonu, hastalardaki nörodegeneratif sürecin multisistemik olarak anlaşılması ve takibi için kullanılacak kantitatif, kolay ve invaziv olmayan ölçüm yöntemleri olarak yararlı olabilir.

Sonuç olarak, OKT'nin İPH'deki bilişsel bozuklukların erken tanısına yönelik potansiyelinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha derinlemesine ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu durum, erken müdahale stratejilerinin belirlenmesinde ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında kritik bir rol oynayabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (14/02/2019, 2019-33-14/02). İnsan katılımcıları içeren çalışmalarda yapılan tüm prosedürler, kurumsal ve ulusal araştırma kuruluşlarının etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki değişikliklerine veya benzer etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Veriler, çalışma için hastane kayıtlarımızdan ileriye dönük olarak elde edilmiştir.

Hasta Onamı: Çalışma için tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- SÇ, BPC; Tasarım- SÇ, BPC, MOA ; Denetleme- SÇ, BPC, MOA, EAD, UÇ, MA, HTA; Kaynaklar- SÇ, BPC, EAD; Malzemeler- SÇ, BPC, EAD, MOA; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi- SÇ, BPC, MOA; Analiz ve/veya Yorum- SÇ, HTA, EAD, BPC, MOA, UÇ, MA; Literatür Taraması- SÇ, BPC; Yazıyı Yazan- SÇ, BPC; Eleştirel İnceleme- SÇ, BPC, EAD, MOA, UÇ, MA, HTA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansman bulunmamaktadır

KAYNAKLAR

- Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;6(1):65-74. [Crossref]
- Wright Willis A, Evanoff B, Lian M, Criswell S, Racette B. Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*. 2010;34:143-151. [Crossref]
- Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):1-12. [Crossref]
- Guo L, Normando EM, Shah PA, De Groef L, Cordeiro MF. Oculo-visual abnormalities in Parkinson's disease: possible value as biomarkers. *Mov Disord*. 2018;33(9):1390-1406. [Crossref]
- Yıldız D, Erer Özbek S, Zarifoğlu M, Bakar M, Karlı N, Türkes N. Parkinson hastalarında bilişsel fonksiyonların nöropsikometrik testlerle değerlendirilmesi ve Parkinson hastalığı kliniği ile korelasyonu. *Noro Psikiyatr Ars* 2010;47(1):47-52.
- Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(11):2827-2843. [Crossref]
- Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate parkinson disease severity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(2):696-705. [Crossref]
- Altıntaş O, Iseri P, Ozkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol*. 2008;116(2):137-146. [Crossref]
- Leyland L-A, Bremner FD, Mahmood R, Hewitt S, Durteste M, Cartlidge M, et al. Visual tests predict dementia risk in Parkinson disease. *Neurol Clin Pract*. 2020;10(1):29-39. [Crossref]
- Yıldız D, Pekel NB, Yener NP, Seferoglu M, Günes A, Sıgırlı D. Assessment of neurodegeneration by optical coherence tomography and mini-mental test in Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(2):212-216. [Crossref]
- Litvinenko I V, Dynin PS, Trufanov AG, Gimadutdinov RF, Maltsev DS. Eye as an object of investigation of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii Im SS Korsakova*. 2018;118(6. Vyp. 2):105-114. [Crossref]
- Sung MS, Choi SM, Kim J, Ha JY, Kim BC, Heo H, et al. Inner retinal thinning as a biomarker for cognitive impairment in de novo Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2019;9:11832. [Crossref]
- Zhang JR, Cao YL, Li K, Wang F, Wang YL, Wu JJ, et al. Correlations between retinal nerve fiber layer thickness and cognitive progression in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;82:92-97. [Crossref]
- Chang Z, Xie F, Li H, Yuan F, Zeng L, Shi L, et al. Retinal nerve fiber layer thickness and associations with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:832768. [Crossref]
- Balaban H, Akbostancı MC. Hareket bozukluklarında kullanılan ölçekler. In: Elibol B, editor. *Hareket Bozuklukları*. Ankara: Rota Tıp Yayıncılık; 2011. p. 511-527.
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized mini mental state examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-281.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11), 1078-1085. [Crossref]
- Webber TA, Soble JR. Utility of various WAIS-IV digit span indices for identifying noncredible performance validity among cognitively impaired and unimpaired examinees. *Clin Neuropsychol*. 2018;32(4):657-670. [Crossref]
- Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos L, Margetis L, Tsapakis S, Kanakis M, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson's disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(1):24-29. [Crossref]
- Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2009;116(11):1493-1501. [Crossref]
- Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(11):2473-2475.
- 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. [Crossref]
- Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A, Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(3):659-664. [Crossref]
- Pillai JA, Bermel R, Bonner-Jackson A, Rae-Grant A, Fernandez H, Bena J, et al. Retinal nerve fiber layer thinning in Alzheimer's disease: a case-control study in comparison to normal aging, Parkinson's disease, and non-Alzheimer's dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31(5):430-436. [Crossref]
- Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G, George E, et al. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2015;355(1):44-48. [Crossref]
- Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1427-1432. [Crossref]
- Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*. 2004;44(24):2793-2797. [Crossref]
- Kaur M, Saxena R, Singh D, Behari M, Sharma P, Menon V. Correlation between structural and functional retinal changes in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol*. 2015;35(3):254-258. [Crossref]
- Yavas GF, Yilmaz O, Küsbeci T, Öztürk F. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(5):812-816. [Crossref]
- Cubo E, Peña MJL, Varela ED-F, Gil OP, Gutierrez PG, González EA, et al. Lack of association of morphologic and functional retinal changes with motor and non-motor symptoms severity in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2014;121(2):139-145. [Crossref]
- Rohani M, Langroodi AS, Ghourchian S, Falavarjani KG, SoUdi R, Shahidi G. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2013;34(5):689-693. [Crossref]
- Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord*. 2020;35:45-54. [Crossref]
- Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(4):217-231. [Crossref]
- Chade A, Roca M, Torralva T, Gleichgerrcht E, Fabbro N, Gómez Arévalo G, et al. Detecting cognitive impairment in patients with Parkinson's disease using a brief cognitive screening tool: Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE). *Dement Neuropsychol*. 2008;2(3):197-200. [Crossref]
- McColgan P, Evans JR, Breen DP, Mason SL, Barker RA, Williams-Gray CH. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(9):1173-1177. [Crossref]
- Komadina NC, Terpening Z, Huang Y, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJG. Utility and limitations of Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(5):349-357. [Crossref]
- Murueta-Goyena A, Del Pino R, Galdós M, Arana B, Acera M, Carmona-Abellán M, et al. Retinal thickness predicts the risk of cognitive decline in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2021;89(1):165-176. [Crossref]
- Palazon-Cabanes A, Palazon-Cabanes B, Rubio-Velazquez E, Lopez-Bernal MD, Garcia-Medina JJ, Villegas-Perez MP. Normative database for all retinal layer thicknesses using SD-OCT posterior pole algorithm and the effects of age, gender and axial length. *J Clin Med*. 2020;9(10):3317. [Crossref]
- Sundermann EE, Maki PM, Rubin LH, Lipton RB, Landau S, Biegon A. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Female advantage in verbal memory: evidence of sex-specific cognitive reserve. *Neurology*. 2016;87:1916-1924. [Crossref]
- Marshall R, Brearly TW, Huang X, Lewis MM, Eslinger PJ. A - 103 persistent longitudinal differences in cognition between men and women with Parkinson's disease [published online ahead of print, 2023 Oct 8]. *Arch Clin Neuropsychol*. 2023;38(7):1270. [Crossref]