

Parkinson Hastalığına Sahip Bireylerde Retinal Neurovasküler Değişiklikler: Hastalık Şiddeti, Levodopa Dozu ve İnme Riskine Yönelik Kapsamlı Bir Çalışma

Neurovascular Changes in the Retina of Parkinson's Disease Patients: A Comprehensive Study on Disease Severity, Levodopa Dosage, and Stroke Risk

Ulviye KIVRAK^{1,2}, Banu ÖZEN BARUT³, İlknur SUGU¹, İlknur GÜÇLÜ ALTUN⁴, Büşra TELEK³, Şaban ŞİMŞEK¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İleri Sinirbilim Nörolojik Bilimler, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışma, Parkinson hastalığı (PH) olanlarda retina nöronal ve vasküler yapısal değişiklikleri, hastalık süresi ve şiddeti, levodopa dozu ve inme riski ile ilişkili olarak araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 40 PH hastası ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 kontrol dâhil edilmiştir. Retina parametreleri, santral foveal kalınlık (SFK), maküler kalınlık (MK), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve retinal vasküler yoğunluğu, optik koherans tomografi (OKT) ve optik koherans tomografi anjiyografi (OKT-A) kullanılarak ölçülmüştür. Hastalık şiddeti Hoehn & Yahr (H&Y) skalası ile, inme riski ise İnme Risk Değerlendirme (İRD) aracıyla değerlendirilmiştir.

Bulgular: Parkinson hastalığında, kontrol grubuna kıyasla, temporal kadran MK'de ve hem yüzeyel (YKP), hem de derin (DKP) kapiller pleksuslarda vasküler yoğunlukta azalma gözlemlendi. Ayrıca, yüzeyel ve derin foveal avasküler bölge (FAB) alanlarında belirgin bir genişleme saptandı. Hastalık süresi ile YKP'nin temporal ve nasal kadransları arasında negatif korelasyon, hastalık şiddeti ile derin FAB alanı arasında pozitif

korelasyon gözlemlendi. Hastalık şiddeti ile temporal MK, ortalama ve superior kadran RSLT arasında ise negatif korelasyon bulundu. Levodopa dozu ile inferior ve temporal MK, temporal YKP ve DKP vasküler yoğunluğu ile negatif, derin FAB alanıyla ise pozitif korelasyon olduğu saptandı. İnme risk değerlendirme skoru ile retinal vasküler değişiklikler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışma, PH hastalarında retinal nöronal ve vasküler değişiklikleri, inme riski değerlendirme skoruyla birlikte inceleyen ilk çalışmadır. Bulgularımız, retina değişikliklerinin PH hastalarında hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulguları doğrulamak ve OKT-A'nın PH'nin erken tespiti ve inme riskinin önlenmesi üzerindeki rolünü araştırmak için daha büyük örneklem boyutlarına sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Hoehn & Yahr skalası, inme risk değerlendirme skoru, maküler vasküler yoğunluk, optik koherans tomografi anjiyografi, Parkinson hastalığı

ABSTRACT

Introduction: This study aims to investigate retinal neuronal and vascular structural alterations in Parkinson's disease (PD) patients concerning disease duration and severity, levodopa dosage, and stroke risk.

Materials and Methods: This retrospective study included 40 PD patients and 40 age- and sex-matched controls. Retinal parameters, including central foveal thickness (CFT), macular thickness (MT), retinal nerve fiber layer (RNFL), and retinal vascular density, were measured using optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). Disease severity was assessed using the Hoehn & Yahr (H&Y) scale, and stroke risk was evaluated using the Stroke Risk Assessment (SRA) tool.

Results: PD patients demonstrated significantly reduced MT in the temporal quadrant and reduced vascular density in both the superficial (SCP) and deep (DCP) capillary plexuses compared to controls. Additionally, the superficial and deep foveal avascular zone (FAZ) areas showed notable enlargement. A negative correlation between disease duration and both the temporal and nasal quadrants of the SCP and a

positive correlation between disease severity and deep FAZ area was observed, while disease severity exhibited negative correlations with temporal MT, average and superior quadrant RNFL. Levodopa dosage was inversely correlated with inferior and temporal MT and temporal SCP and DCP and positively correlated with the deep FAZ area. No significant correlation was found between the SRA score and retinal vascular changes.

Conclusion: This study is the first to evaluate retinal neuronal and vascular changes in PD regarding stroke risk assessment. Our findings suggest that retinal changes are associated with disease severity and duration in PD patients. Further prospective studies with larger sample sizes are needed to validate these findings and explore the potential role of OCTA in early detection and stroke prevention in PD.

Keywords: Hoehn & Yahr scale, macular vascular density, optical coherence tomography angiography, Parkinson's disease, stroke risk assessment score

Cite this article as: Kıvrak U, Özen Barut B, Sungu İ, Güçlü Altun İ, Telek B, Şimşek Ş. Parkinson Hastalığına Sahip Bireylerde Retinal Neurovasküler Değişiklikler: Hastalık Şiddeti, Levodopa Dozu ve İnme Riskine Yönelik Kapsamlı Bir Çalışma. Arch Neuropsychiatry 2025;62:241–248. doi: 10.29399/npa.28994

Öne Çıkan Noktalar

- OKT ve OKT-A, retinal değişiklikleri non-invazif olarak değerlendirir.
- OKT ve OKT-A, parkinson hastalığının patogenezi anlamada yardımcı olabilir.
- Parkinson hastalarında retinal değişiklikler inme için risk faktörü olabilir.
- Parkinson hastalarında OKT ve OKT-A değişiklikleri, inme riskini tahmin edebilir.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) yaşlı popülasyonda en sık ikinci sıklıkta görülen ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır, ve beyindeki koku, mental ve motor fonksiyonlar ve intestinal sistem de dâhil birçok sistemi daha hastalığın gelişimi ile ilgili klinik semptomlar ortaya çıkmadan etkileyebilmektedir (1). Parkinson hastalığı bradikinezi, istirahat tremoru, katılık gibi motor semptomlara, kognitif bozukluklara, depresyona, otonomik disregülasyona ve uyku bozuklukları gibi birçok semptomu yol açarak bu hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (2,3).

Parkinson hastalığı, Substantia Nigra'daki dopaminerjik nöronların kaybıyla karakterizedir ve hastalığın altında yatan nedenler geniş bir şekilde araştırılmıştır. Dopamin, retinanın gelişimi, refraktif gelişim ve görsel sinyallerin iletiminde önemli bir biyokimyasal moleküldür. Dopamin, özellikle amakrin hücrelerde ve retinanın iç plexiform tabakasında (IPT) yoğun olarak bulunur. PH'de dopamin disregülasyonu, göz dokularında değişikliklere yol açar ve görme keskinliğinin azalması, kontrast duyarlılığının düşmesi ve renkli görmede kayıp gibi görsel bozukluklara sebep olur (4). Hayvan modelleri ve in vivo araştırmalar, retinadaki dopaminerjik nöron kaybının alfa-sinüklein birikimiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (5,6). Ayrıca, retinal arterler etrafında alfa-sinüklein birikiminin mikrovasküler hasara yol açtığı ve bunun sonucunda retinal dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (7).

Bazı çalışmalar, dopaminerjik nöron kaybı ve α -sinüklein birikimi ile ilişkilendirilen nörodejeneratif değişikliklerin yanı sıra, vasküler faktörlerin de PH'nin patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmektedir (8,9). Yapılan bir araştırmaya göre, PH hastalarının %75'inde vasküler komorbiditelerin bulunduğunu bildirilmiştir (10). Yumei ve ark.'nın 13 vaka-kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizinde, PH hastalarının yaşamları boyunca inme geçirme olasılığının arttığı ve PH ile inme arasındaki potansiyel ilişkinin, benzer patojenik mekanizmalarla bağlantılı olabileceği bulunmuştur (11). Ayrıca, Ünal ve ark., alfa-sinüklein genini aşırı ifade eden transgenik farelerin deneysel iskemiye bağlı beyin hasarına daha duyarlı olduklarını göstermiştir; bu da PH patolojisinin serebral iskemiye yol açabileceğini ve inme

riskini artırabileceğini düşündürmektedir (12). PH'yi tedavi etmek için kullanılan levodopa tedavisinin, serum homosistein seviyelerini artırarak inme riskini yükselttiği de bilinmektedir. Çünkü yükselen homosistein seviyeleri serbest radikal oluşumunu teşvik eder, iltihaplanmayı artırır ve ateroskleroza yol açar (11). Levodopa, PH'de inme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş olsa da, aynı zamanda retinal nöronal yapılar üzerinde koruyucu bir etki gösterdiği de ortaya konmuştur (13,14).

Retina, mikrovasküler sistemi ve merkezi sinir sistemini doğrudan, non invaziv bir şekilde görüntüleyebildiğimiz tek dokudur. Retina anatomik, fizyolojik ve embriyolojik açıdan beyinle benzerlik göstermesinden dolayı, retindaki değişimler hem nörodejeneratif hem de serebrovasküler hastalıkların öngörülmesinde etkin bir rol oynama potansiyeline sahiptir (15,16). Wu ve ark.'nın 1178'i inme geçiren 20 659 hastanın olduğu meta-analizlerinde serebral inme ile retinal vasküler değişikliklerin önemli ölçüde birbiri ile ilişkili olduğu görülmüş ve küçük damarlarda gelişen yaygın mikrovasküler değişikliklerin inmeyi öngörebileceği düşünülmüştür (16).

Optik koherans tomografi anjiyografi (OKT-A) retinadaki nöronal ve mikrovasküler yapıları yüksek çözünürlükte, non-invaziv olarak kolaylıkla değerlendirilebildiğimiz bir görüntüleme yöntemidir. Birçok çalışma, OKT-A'nın Alzheimer hastalığı ve PH gibi nörodejeneratif hastalıkların erken ve doğru bir şekilde tespit edilmesinde potansiyel bir görüntüleme yöntemi olabileceğini belirtmiştir (17,18). Ancak literatürde PH'de inme risk değerlendirmesi ile birlikte retinal nöronal ve vasküler yapıdaki değişikliklerin birlikte değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada PH'deki retinal nöronal ve vasküler yapıdaki değişikliklerin, hastalığın şiddeti, süresi, levodopa dozu ve inme risk değerlendirilmesi ile birlikte analiz edilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Şubat-Eylül 2022 tarihleri arasında Nöroloji Kliniği ve Göz Hastalıkları Kliniği tarafından Helsinki deklarasyon ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Çalışma için Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi etik kurul komitesinden onay alındı ve çalışma retrospektif dizaynda olduğu için hastalardan yazılı onam alınmadı. Çalışmaya Nöroloji Kliniği tarafından Hareket Bozuklukları Derneği klinik kriterlerine göre PH tanısı alan yetişkin hastalar dâhil edildi (19). Hastalara ait yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalıkla ilgili klinik muayene bulguları, kullanılan levodopa dozu, hastanın sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, beden kitle endeksi (kilo/boy², hesaplandı), total kolesterol, diyabet hastalığı (DH), hipertansiyon (HT), atrial fibrilasyon gibi sistemik hastalık varlığı, beslenme ve spor alışkanlığı, sigara kullanım öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmişte inme, geçici iskemik atak ve kalp krizi gibi hastalık öyküsü ile snellen eşeli ile değerlendirilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı, slit lamp biyomikroskopi ile yapılan ayrıntılı ön ve arka segment muayene bulguları ve OKT ve OKT-A ile ölçülen arka segment parametreleri hasta dosyalarından elde edildi. Hastalarda hastalık şiddeti hastaların hareket semptomlarına göre Hoehn & Yahr (H&Y) klinik skalası kullanılarak hesaplanırken (Tablo 1), inme riski Amerikan Kalp Derneği /

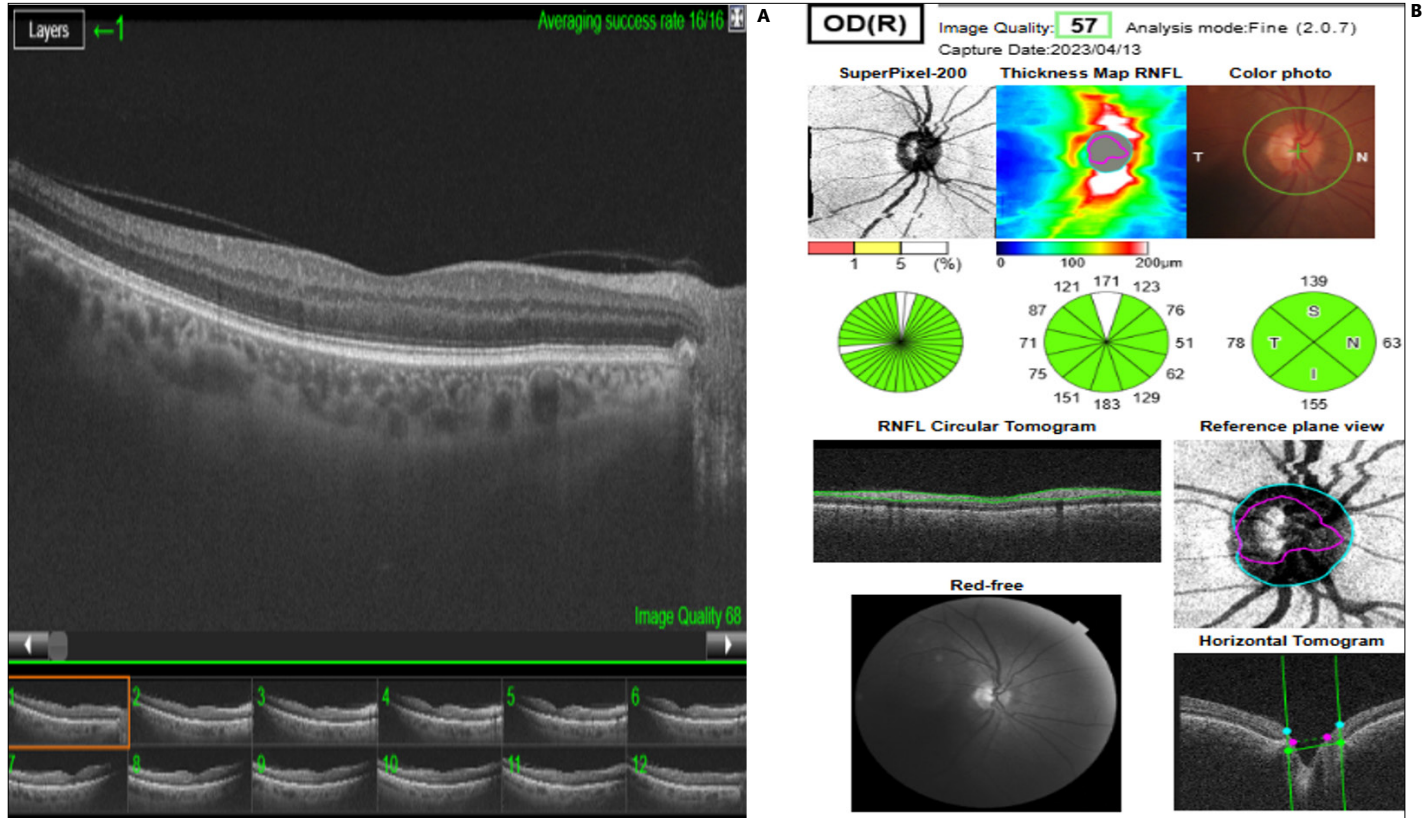
Tablo 1. Parkinson hastalığında H&Y skalası

Evre	Tanım
0	Semptom yok
1	Tek taraflı uzuv semptomları
1,5	Tek taraflı birlikte uzuv ve gövde semptomlarının birleşimi
2	İki taraflı uzuv semptomları, denge bozukluğu yok
2,5	Hastalar, hafif iki taraflı uzuv semptomlarıyla çekme testinden iyileşebilirler.
3	Hastalar, ciddi engellere sahip olmalarına rağmen, başkalarının yardımı olmadan ayakta durabilir ve yürüyebilirler.
4	Hasta yalnızca tekerlekli sandalyede oturabilir veya yatakta yatabilir ve hayatı tamamen başkalarının yardımına bağlıdır.

H&Y: Hoehn & Yahr.

Tablo 2. Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği tarafından geliştirilen inme risk değerlendirme (İRD) aracı

Risk Faktörleri	Yüksek Risk	Düşük Risk
Kan basıncınız 120/80 mm/Hg'den yüksek mi?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır
Hiç atriyal fibrilasyon tanısı aldınız mı?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır
Kan şekeriniz 100 mg/dL'den yüksek mi?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır
Vücut kütle endeksiniz 25 kg/m ² 'den büyük mü?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır
Diyetiniz doymuş yağ, trans yağ, şekerli içecekler, tuz ve fazla kalori açısından yüksek mi?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır
Toplam kan kolesterolünüz 160 mg/dL'den yüksek mi?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır
Hiç diyabet tanısı aldınız mı?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır
Haftada 150 dakikadan az orta veya yüksek şiddette fiziksel aktivite yapıyor musunuz?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır
Kişisel veya aile geçmişinizde inme, TIA (geçici iskemik atak) veya kalp krizi öyküsü var mı?	Evet ya da bilinmiyor	Hayır

**Şekil 1.** Makula optik koherans tomografi görüntüleri (A). Optik disk optik koherans tomografi görüntüleri (B).

Amerikan İnme Derneği tarafından geliştirilen İnme Risk Değerlendirme (İRD) aracına göre hesaplandı (Tablo 2). Parkinson hastalığı grubuyla karşılaştırmak amacıyla sağlıklı bir kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, refraktif bozukluk ya da göz muayenesi taraması gibi minör semptomlar gösteren ve PH veya diğer nörolojik hastalık öyküsü bulunmayan bireylerden oluşturuldu. Ayrıca, bu gruptaki bireylerin ön ve arka segment muayenelerinde herhangi bir patoloji mevcut değildi. Çalışmaya, PH grubu ve kontrol grubundaki her katılımcının rastgelen seçilen bir gözünden elde edilen veriler dahil edilmiştir.

Levodopa dışındaki tedavileri (dopamin agonistleri, Monoamin Oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri, KOMT inhibitörleri (Katekol-O-Metiltransferaz inhibitörleri), antikolinergikler, amantadin, glutamat antagonistleri ve diğer uzun süreli ilaçlar) alan ve retinanın nöronal ve vasküler yapılarını potansiyel olarak etkileyebilecek ciddi sistemik hastalıkları (örneğin, DM, HT, kalp hastalığı vb.) olan hastalar çalışmadan dışlandı. Ayrıca, çalışmaya PH evresi 4 ve 5 olanlar, inme geçirme öyküsü, PH dışında nörolojik hastalığı olanlar, refraksiyon kusuru $\pm 3D$ 'den büyük olanlar, EİDGK'sı 0,1 logMAR'dan daha kötü olanlar, glom ve optik disk anomalisi ya da hastalığı olanlar, daha önceden maküler hastalığı ya da distrofi

olanlar, üveit, oküler travma öyküsü olanlar ile OKT ve OKT-A ölçümünün engelleyen ortam opasitesi olanlar ya da ölçüme koopere olamayan hastalar dâhil edilmedi.

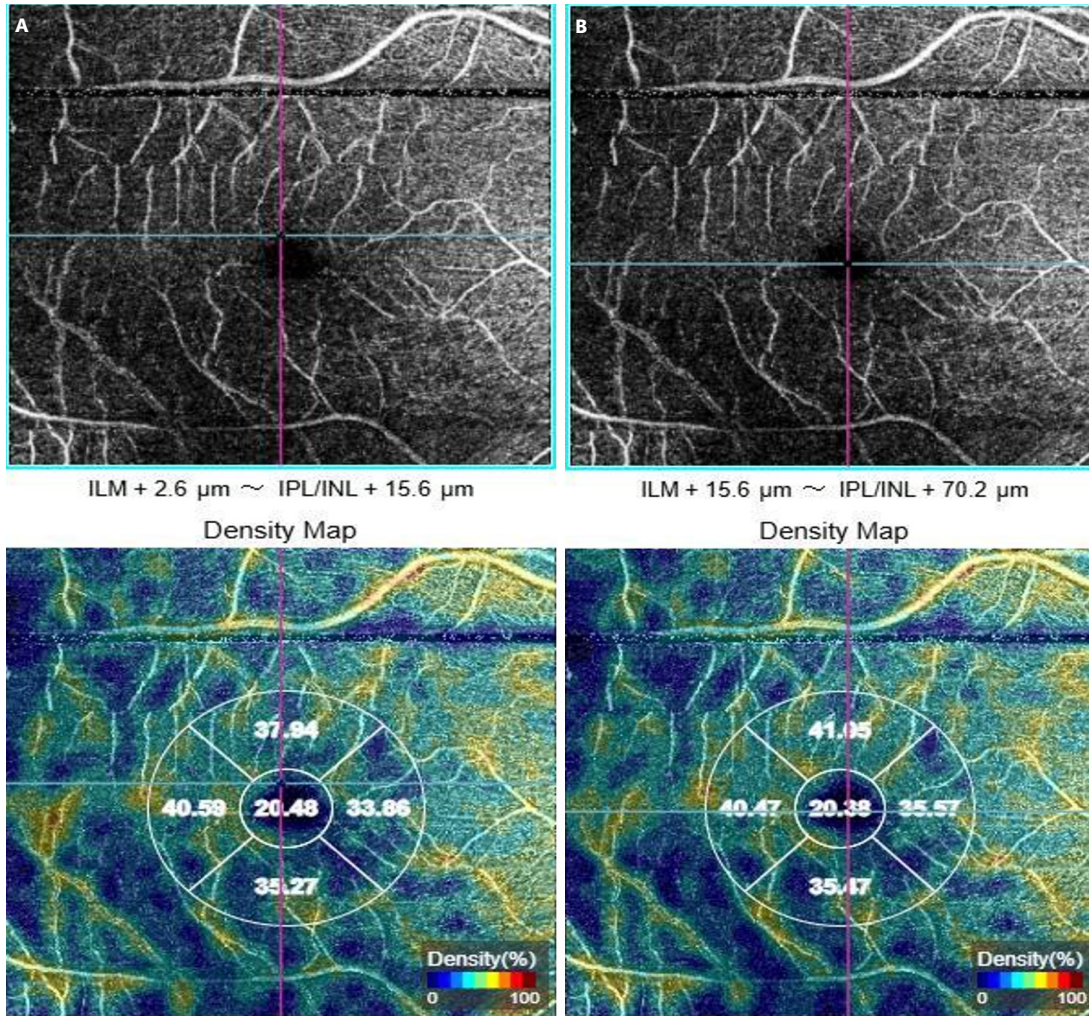
Optik Koherans Tomografi ve Optik Koherans Tomografi Anjiyografi

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara ait OKT ve OKT-A (DRI OKT Triton, Topcon, Japan) görüntüleri değerlendirildi. OKT ile 1×1 mm daire fovea olarak ve fovea dışındaki 3×3 mm halka parafovea bölge olarak incelendi. Santral foveal kalınlığı (SFK) ve dört parafoveal (nazal, üst, temporal ve alt kadrantlar) kadrantın kalınlığı cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. Papillanın merkezinde 3,45 mm çapında bir daire otomatik olarak yerleştirildi ve optik disk sınırından uzanan 1,0 mm genişliğinde yuvarlak bir halka peripapiller bölge olarak kabul edildi. Toplam peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığının (pRSLT) ve dört peripapiller kadrantın ortalama kalınlıkları otomatik segmentasyon ile belirlendi ve görüntülerden signal gücü ± 7 olanlar çalışmadan dışlandı (Şekil 1. a, b).

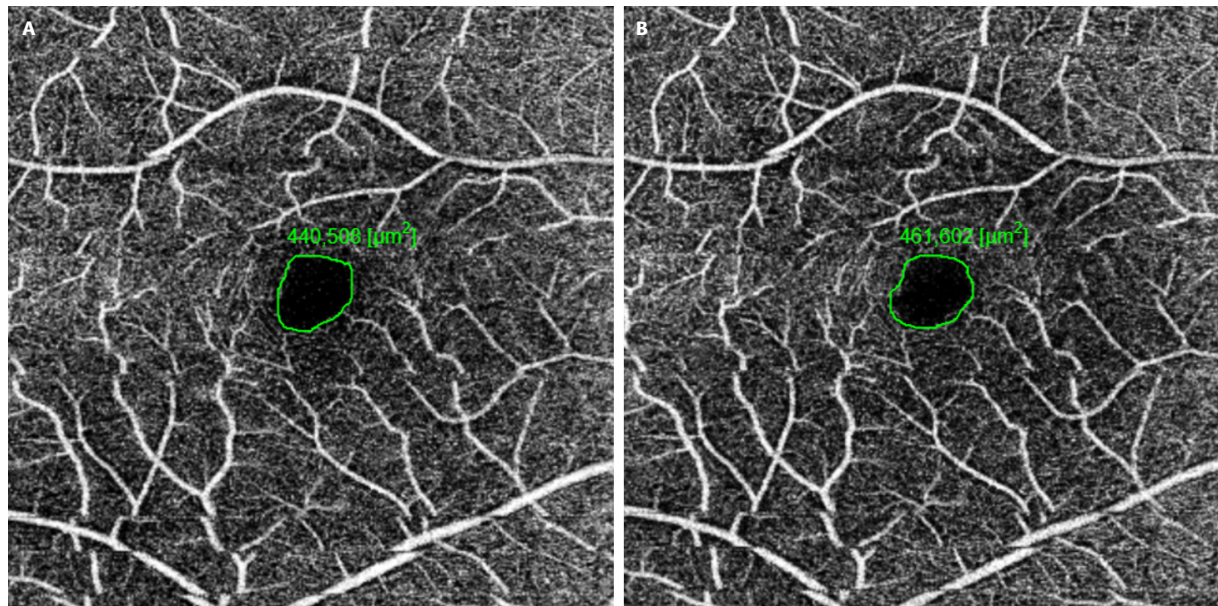
OKT-A (DRI OKT Triton Plus, Topcon, Japonya) kullanılarak 6×6 mm² boyutundaki santral makula alanından en face OKT-A görüntüleri elde edildi. Bu görüntüler üzerinden yüzeyel kapiller plexus (YKP) ve derin

kapiller pleksus (DKP) Topcon'un geliştirdiği IMAGEnet yazılımı aracılığıyla ölçümlendi ve vasküler yoğunluk, damarlar tarafından işgal edilen alanın yüzdesi olarak tanımlandı (Şekil 2. a, b). Foveal avasküler bölge (FAB) alanı ise iki ayrı araştırmacı tarafından el ile işaretlendi ve bu ölçümlerden elde

edilen değerlerin ortalaması alındı (Şekil 3. a, b). Diurnal varyasyon etkisini azaltmak için tüm ölçümler saat 10.00–12.00 arasında yapıldı. Sinyal güç endeksi (SSI) <45 olan, segmentasyon hataları ve hareket artefaktı olan görüntüler çalışmadan çıkarıldı.



Şekil 2. Maküler yüzeyel kapiller pleksus (A). Maküler derin kapiller pleksus (B).



Şekil 3. Yüzeyel foveal avasküler bölge (A). Derin foveal avasküler bölge (B).

İstatistik

Veriler, IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm v.25 yazılımı (Armonk, New York: IBM Corp., 2017) kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (M), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri olarak sunulmuştur. Sayısal değişkenler için PH ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar, parametre koşullarının sağlandığı varsayımıyla Student t-testi kullanılarak yapılmış, parametre koşulları sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır (p < 0,05). Hastalık süresi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişki, Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir. p-değeri < 0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya PH tanısı alan 40 hasta ile 40 kontrol hastası dâhil edildi. Parkinson hastalığında ortalama yaş $64,47 \pm 9,10$ yıl iken, kontrol grubunda $62,32 \pm 9,96$ yıl idi (p=0,755). Hastalara ait H&Y skoru $2,6 \pm 0,82$ iken, İRD skoru $2,72 \pm 1,43$ idi. Tablo 3'te tüm katılımcılara ait klinik ve demografik özellikler yer almaktadır.

Tüm katılımcıların slit lamb ile yapılan ön ve arka segment muayeneleri doğaldı. Arka segment parametreleri açısından analiz ettiğimizde, SFK ve tüm kadranlara ait MK PH hastalarında kontrol grubuna göre daha düşüken, sadece temporal kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p=0,004). Ortalama ve tüm kadrarlarda RSLT değerleri PH grubunda daha az olsa da kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,005, hepsi için). Maküler vasküler pleksus değerlendirildiğinde hem YKP, hem de DKP'de tüm kadrarlardaki vasküler yoğunluklar istatistiksel olarak anlamlı oranda PH hastalarında daha düşük olarak izlendi (p<0,005, hepsi için). Yüzeysel ve derin FAB alanları PH hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha genişti (p<0,001, hepsi için) (Tablo 4).

Parkinson hastalığında, arka segment parametrelerinin hastalık süresi, H&Y skoru, İRD skoru ve levodopa dozu ile olan ilişkileri değerlendirildi. Hastalık süresi ile temporal ve nazal bölgedeki YKP arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulundu (rho=-0,339, p=0,032; rho=-0,360, p=0,023, sırasıyla). Hastalık şiddeti ile temporal kadrandaki MK ve ortalama ve superior kadrandaki RSLT arasında negatif anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (rho=-0,319, p=0,045; rho=-0,388, p=0,013;

Tablo 3. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	PH hastaları (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	p
Yaş, (yıl) (mean $\pm$ sd)	64,47 $\pm$ 9,10	62,32 $\pm$ 9,96	0,755
Cinsiyet, Kadın, n (%)	18 (%45)	30 (%75)	0,125
EİDGK (logMAR), (mean $\pm$ sd)	0,01 $\pm$ 0,20	0,0 $\pm$ 0,0	0,715
GİB (mm Hg), (mean $\pm$ sd)	14,71 $\pm$ 2,96	15,09 $\pm$ 3,38	0,760
Hastalık süresi, ay, (mean $\pm$ sd)	74,0 $\pm$ 39,6	-	-
Levodopa dozu (mg), (mean $\pm$ sd)	741,12 $\pm$ 347,32	-	-
H&Y skoru, (mean $\pm$ sd)	2,6 $\pm$ 0,82	-	-
İRD, (mean $\pm$ sd)	2,72 $\pm$ 1,43	-	-

PH: Parkinson hastalığı; EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; GİB: göz içi basıncı; H&Y: Hoehn & Yahr; İRD: inme risk değerlendirilmesi.

Tablo 4. Parkinson hastalığı (PH) olan hastalar ile kontrol grubunun posterior segment parametrelerinin karşılaştırılması

		PH hastaları	Kontrol Grubu	p
Santral foveal kalınlık (μ m)		243,77 $\pm$ 32,85	250,05 $\pm$ 36,15	0,258
Süperior kadran MK (μ m)		296,35 $\pm$ 24,51	303,85 $\pm$ 82,24	0,059
Inferior kadran MK (μ m)		297,20 $\pm$ 23,18	303,14 $\pm$ 20,35	0,211
Nazal kadran MK (μ m)		294,20 $\pm$ 37,14	302,58 $\pm$ 13,83	0,587
Temporal kadran MK (μ m)		292,35 $\pm$ 17,88	303,58 $\pm$ 16,75	0,004
Ortalama RSLT (μ m)		103,95 $\pm$ 12,90	106,95 $\pm$ 15,95	0,281
Süperior kadran RSLT (μ m)		122,75 $\pm$ 20,64	133,85 $\pm$ 21,47	0,057
Inferior kadran RSLT (μ m)		130,13 $\pm$ 22,37	134,01 $\pm$ 18,55	0,647
Nazal kadran RSLT (μ m)		80,65 $\pm$ 85,77	87,03 $\pm$ 12,90	0,015
Temporal kadran RSLT (μ m)		74,15 $\pm$ 12,78	75,03 $\pm$ 12,89	0,470
YKP (%)	Foveal	17,75 $\pm$ 4,55	25,57 $\pm$ 9,01	<0,001
	Süperior	35,71 $\pm$ 4,85	40,50 $\pm$ 5,03	<0,001
	Inferior	34,93 $\pm$ 5,42	38,65 $\pm$ 4,38	0,001
	Temporal	33,00 $\pm$ 5,62	41,19 $\pm$ 6,65	<0,001
	Nazal	33,97 $\pm$ 4,74	38,93 $\pm$ 7,12	<0,001
DKP (%)	Foveal	17,45 $\pm$ 6,82	24,97 $\pm$ 7,10	<0,001
	Süperior	33,48 $\pm$ 5,65	44,10 $\pm$ 3,51	<0,001
	Inferior	33,35 $\pm$ 4,76	40,87 $\pm$ 5,28	<0,001
	Temporal	35,22 $\pm$ 6,24	43,39 $\pm$ 4,55	<0,001
	Nazal	34,07 $\pm$ 5,94	42,46 $\pm$ 3,78	<0,001
FAB (μ m ²)	Yüzeysel	619,90 $\pm$ 311,24	318,19 $\pm$ 102,49	<0,001
	Derin	628,13 $\pm$ 209,82	344,90 $\pm$ 103,16	<0,001

Mean $\pm$ standart deviyasyon olarak gösterilmiştir.

PH: Parkinson's hastalığı; MK: maküler kalınlık; RSLT: retina sinir lifi tabakası; YKP: yüzeysel kapiller pleksus; DKP: derin kapiller pleksus; FAB: foveal avasküler bölge.

Tablo 5. Parkinson hastalığı (PH) olan hastaların hastalık süresi, H&Y skoru, İRD, Levodopa dozu ve arka segment parametreleri arasındaki korelasyonlar

		Hastalık Süresi (ay)		H&Y skoru		İRD skoru		Levodopa dozu (mg)	
		Spearman's rho	p	Spearman's rho	p	Spearman's rho	p	Spearman's rho	p
Santral Foveal Kalınlık (µm)		-0,147	0,366	-0,140	0,388	-0,068	0,618	-0,307	0,054
Süperior kadran MK (µm)		0,072	0,658	-0,095	0,559	-0,497**	0,005	0,025	0,877
Inferior kadran MK (µm)		-0,213	0,187	-0,119	0,463	-0,229	0,224	-0,327	0,039*
Nazal kadran MK (µm)		-0,180	0,266	-0,004	0,982	-0,138	0,468	-0,183	0,258
Temporal kadran MK (µm)		-0,199	0,218	-0,319	0,045*	0,146	0,442	-0,387	0,014*
Ortalama RSLT (µm)		-0,250	0,120	-0,388	0,013*	-0,147	0,437	0,035	0,829
Süperior kadran RSLT (µm)		-0,198	0,221	-0,369	0,019*	0,052	0,785	0,242	0,133
Inferior kadran RSLT (µm)		-0,172	0,288	-0,223	0,166	-0,089	0,639	0,018	0,914
Nazal kadran RSLT (µm)		-0,199	0,218	-0,299	0,061	0-0,108	0,570	-0,010	0,951
Temporal kadran RSLT (µm)		-0,294	0,066	-0,289	0,066	-0,246	0,190	-0,003	0,984
YKP (%)	Foveal	-0,033	0,841	-0,195	0,227	-0,004	0,981	-0,043	0,792
	Süperior	0,029	0,857	-0,049	0,765	-0,297	0,111	-0,033	0,840
	Inferior	-0,149	0,359	0,087	0,594	-0,022	0,873	-0,091	0,578
	Temporal	-0,339	0,032*	-0,228	0,158	-0,216	0,252	-0,401	0,010*
	Nazal	-0,360	0,023*	-0,004	0,982	-0,087	0,647	-0,112	0,492
DKP (%)	Foveal	0,024	0,882	-0,183	0,258	-0,112	0,557	-0,108	0,505
	Süperior	0,047	0,775	-0,059	0,717	-0,224	0,234	-0,012	0,940
	Inferior	-0,231	0,152	-0,185	0,253	-0,021	0,912	-0,094	0,563
	Temporal	-0,288	0,720	-0,274	0,087	-0,096	0,615	-0,329	0,038*
	Nazal	-0,271	0,091	-0,088	0,589	-0,130	0,494	-0,188	0,246
FAB (µm ²)	Yüzeyel	0,310	0,052	0,265	0,098	0-0,100	0,597	0,222	0,168
	Derin	0,095	0,559	0,332	0,036*	0,036	0,851	0,404	0,010*

Korelasyon, 0,05 düzeyinde anlamlıdır (iki kuyruklu).

** Korelasyon, 0,01 düzeyinde anlamlıdır (iki kuyruklu).

PH: Parkinson's hastalığı; MK: maküler kalınlık; H&Y: Hoehn & Yahr; İRD: inme risk değerlendirilmesi; RSLT: retina sinir lifi tabakası; YKP: yüzeyel kapiller pleksus; DKP: derin kapiller pleksus; FAB: foveal avasküler bölge.

rho=-0,369, p=0,019). Buna karşılık, H&Y skoru ile derin FAB alanı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlemlendi (rho=0,423, p=0,007). Ayrıca, İRD skoru ile superior bölgedeki MK arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulundu (rho=-0,497, p=0,005). Levodopa dozu ile inferior ve temporal kadranda MK ve temporal kadranda YKP ve DKP arasında negatif korelasyonlar olduğu tespit edildi (rho=-0,327, p=0,039; rho=-0,387, p=0,014; rho=-0,401, p=0,010; rho=-0,329, p=0,038). Ayrıca, levodopa dozu ile derin FAB alanı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlemlendi (rho=0,404, p=0,010) (Tablo 5).

TARTIŞMA

İnme en çok ikinci ölüm ve engellilik sebebidir ve %80'nin önlenilebileceği öngörülmektedir (20). Yapılan çalışmalar PH hastalarında kontrol grubuna göre yüksek oranda inme gelişme riskinin olduğunu gösterirken, inme sonrası özellikle 30 günlük dönemde pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, epilepsi ve gastrointestinal kanama gibi komplikasyonların ve mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21). PH hastalarında inme riskinin artmasında etkili bazı faktörler arasında ileri yaş, ortostatik hipotansiyon ve kan basıncında gelişen fluktuasyonlar, artan oksidatif stres ve bununla ilişkili aterosklerozis, PH'de azalan mobilite, hareket bozuklukları ile ilişkili düşme ve tekrarlayan travmalar, levodopa düzeyiyle paralel artan, enflamasyona ve serbest radikal düzeyinde artışa sebep olan hiperhomosisteinemi yer almaktadır (21). PH hastalarında inme riskinin değerlendirilmesi ve önlenmesi hastaların hayat kalitesi açısından oldukça önemlidir. Biz de bu çalışmamızda PH hastalarında makula ve RSLT kalınlığını kontrol grubuna göre düşük izlerken, özellikle temporal MK'de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük olduğunu saptadık.

Ayrıca hem YKP, hem de DKP'de vasküler yoğunluğun PH hastalarında anlamlı düzeyde azalmış olduğunu, yüzeyel ve derin FAB alanında ise anlamlı genişleme olduğunu gözlemledik. Ayrıca, H&Y skalası ile temporal MK, ortalama ve süperior kadranda RSLT arasında negatif korelasyonlar olduğu bulundu. Buna karşın, H&Y skalası ile derin FAB alanı arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi. Levodopa düzeyi ile inferior ve temporal MK ve temporal YKP ve DKP arasında anlamlı negatif bir korelasyon ve deep FAB alanı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu izlendi. Ancak, İRD skoru ile vasküler parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Devi ve ark.'nın, PH ile ilişkili RSLT'yi değerlendiren 17 çalışmayı inceledikleri derlemelerinde, çalışmaların 12'sinde RSLT'nin farklı kadranda anlamlı inceleme gözlemlenirken, beş çalışmada kontrol gruplarına kıyasla anlamlı fark bulunmamıştır. Yazarlar, bu çelişkilerin, yaş, hastalık süre ve şiddeti gibi faktörlerdeki farklılıklara bağlanabileceğini belirtmişlerdir (4). Ayrıca, bazı çalışmalar PH'de MK'nin inceleme göstermiştir (22,23). Ünlü ve ark., PH hastalarında retinal ganglion hücreleri, İPK, iç nükleer katman, dış pleksiform katman, dış nükleer katman, fotoreseptör katmanı, retinal pigment epitel ve peripapiller RSLT'de inceleme bildirmiştir. Bu inceleminin, H&Y skalası skoru ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuş ve retinal inceleme derecesinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca çalışmada, multifokal elektroretinogram dalgalarında amplitüde azalma ve latanslarda artış olduğu gözlemlenmiş, bu değişiklikler PH ile ilişkili olarak geliştiği düşünülen retinal nörodejenerasyona bağlanmıştır (24). Bizim çalışmamızda, PH hastalarında ortalama ve tüm kadranda RSLT ve MK daha düşük olmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak

anlamli bulunmadı. Ancak, özellikle temporal MK'de anlamli bir azalma olduğu gözlemlendi. Diğer çalışmalarda olduğu gibi, bu durum, retinadaki dopaminerjik nöronların kaybı nedeniyle ortaya çıkan nöronal yapıların dejenerasyonu ile ilişkilendirildi. Dopamin, retinal dokuların gelişimi ve görsel işlevler için gerekli olduğundan, bu inceleme PH patogeneze bağlanmaktadır (4,5). Ayrıca, intraretinal vasküler yapılar etrafında biriken α -sinükleinin vasküler hasar ve iskemiye yol açarak nöronal dejenerasyonu daha da arttırdığı düşünülebilir. RSLT ile H&Y skoru arasında istatistiksel olarak anlamli negatif korelasyonlar bulundu ve bu durum retinal incelenin hastalık şiddeti ile ilişkili olmasına bağlanmıştır. Levodopa dozu ile inferior ve temporal MK arasında da istatistiksel olarak anlamli negatif korelasyonlar gözlemlendi. Levodopa'nın nöronal dokular üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak, retinal vasküler faktörler üzerindeki etkisi henüz incelenmemiştir. Bu değişimi, inme patogeneze benzer şekilde levodopa dozuna bağlı artan homosisteinin vasküler yapılar üzerindeki etkisine bağladık.

OKT-A kullanarak retinal mikrovasküler değişiklikleri değerlendiren çalışmalarda, PH hastalarında maküler vasküler yoğunluğun azaldığı bildirilmiştir (25-27). Kawpong ve ark., özellikle YKP'de inceleme gözlemlemiş, ancak hastalık süresi veya şiddeti ile bir korelasyon bulamamışlardır (25). Buna karşın, Zou ve ark., hem YKP, hem de DKP'de vasküler yoğunlukta azalma bildirmişlerdir (26). Xu ve ark. ise, hem YKP, hem de DKP'de vasküler yoğunlukta azalma ile hastalık süresi ve şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir (27). Bu durum, PH patogenezinde beyinde gözlemlenen serebrovasküler değişikliklere benzer şekilde retinanın vasküler yapısında değişiklikler meydana gelmesine bağlanmıştır, özellikle gangliyon hücre kaybıyla da ilişkili olan YKP'de, vasküler yoğunluğun daha fazla azaldığı vurgulanmıştır (27). Başka bir çalışma, bu vasküler değişikliklerin retina nörodejenerasyonunun gelişimine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür (28). Bizim çalışmamızda da, hem YKP, hem de DKP'de vasküler yoğunlukta istatistiksel olarak anlamli bir azalma olduğu bulundu. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara dayanarak, yalnızca nörodejeneratif süreçlerin değil, vasküler faktörlerin de PH patogenezinde rol oynadığını ve bu durumun α -sinüklein aşırı ekspresyonunun bir sonucu olarak gelişmiş olabileceğini düşündük. Hastalık süresi ile temporal ve nazal kadrantlardaki YKP arasında istatistiksel olarak anlamli negatif korelasyon bulundu. Ancak, H&Y skoru ile hem YKP, hem de DKP arasında istatistiksel olarak anlamli bir korelasyon gözlemlenmedi. H&Y skalası, PH'yi yalnızca motor fonksiyona dayalı olarak değerlendirmektedir ve motor fonksiyon değişikliklerine yol açan serebral nörodejenerasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilir, ancak vasküler değişimlerle ilişkili değildir (29). Çalışmamızda, H&Y skalası ile vasküler yapılar arasında bir korelasyon mevcut değilken, bazı RSLT ve MK parametreleri ile negatif korelasyon gösterdiği gözlemlendi ve buna bağlı olarak H&Y skalasının retinal nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca, levodopa seviyeleri ile temporal YKP ve DKP arasında istatistiksel olarak anlamli negatif korelasyonlar bulundu. Bu durum hastalık patogenezi ya da ilacın etki mekanizması ile ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızda ilaç kullanmayan PH hastaları alınmadığı için net bir fikir edinmek mümkün değildir.

Parkinson hastalığında FAB alanına ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Xu ve ark. kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, PH hastalarında FAB alanında herhangi bir değişiklik gözlemlemişlerdir (27), diğer bazı çalışmalar ise PH hastalarında FAB alanında bir azalma mevcut olduğunu bulmuşlardır (26,30). Bu çelişkiler, hastalığın erken döneminde foveal dopaminerjik nöron kaybına karşı gelişen vasküler yeniden yapılanmaya bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, PH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla FAB alanında anlamli bir genişleme gözlemlendi. Bu bulguyu, α -sinüklein birikiminin devam etmesine bağlı olarak meydana gelen vasküler hasara bağladık; FAB'daki genişleme, çalışmamızdaki hastalarda hastalığın erken evrelerinde olmalarına rağmen vasküler yeniden yapılanmanın gelişen hasarı telafi edememesine bağlı olabilir.

İnme ve mikroanevrizma, kanama, arteriyovenöz daralma ve fokal arteriyolar daralma gibi retinal vasküler değişiklikler arasında bir ilişki bulunmuştur (31). Bu değişikliklerin, küçük kan damarlarında, fibrinoid dejenerasyon, fibroz nodüller, fibrohyaloid kalınlaşma ve kalsifikasyon gibi dejeneratif değişikliklerle ilişkili olduğu ve bu durumun inme gelişim sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (32). Liu ve ark., inme hastaları üzerinde yaptıkları OKT-A çalışmasında retinal vasküler yoğunluğun azaldığını ve bu değişikliğin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak meydana geldiğini göstermiştir (33). Wu ve ark., meta-analiz ve literatür taramalarında retinal vasküler değişikliklerin, yaygın vasküler risk faktörlerinin küçük damarlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için non-invaziv bir yöntem sunduğunu ve serebral küçük damar hastalığının patofizyolojik süreçlerine daha iyi bir anlaşılmasını sağladığını belirtmişlerdir. Ayrıca, retinal vasküler değişiklikler ile inme arasındaki kurulmuş ilişkiyi de vurgulamışlardır (34). İnme sonuçlarını tahmin etmek için çeşitli risk değerlendirme araçları kullanılmaktadır. Çalışmamızda, PH hastalarında inme riskini değerlendirmek için İRD ölçeği kullanılmıştır. İnme risk değerlendirme ölçeği, kan basıncı, kan şekeri, kolesterol, vücut kitle endeksi, egzersiz alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları ve aile öyküsü gibi geleneksel risk faktörlerini değerlendiren bir araçtır (35). Ancak, bu ölçek risk faktörlerinin süresi, şiddeti veya bireysel duyarlılığı göre gelişebilecek değişiklikler hakkında bilgi sunmamaktadır. Çalışmamızda İRD ölçeği ile retinal vasküler değişiklikler arasında bir ilişki gözlemlenmedi. Mevcut İRD ölçeğinin, bireylerin bu risk faktörlerinden ne kadar etkilendiğini ve bu risk faktörlerinin ne kadar süredir mevcut olduğunu ya da risk faktörlerinin şiddeti gibi soruları tam olarak değerlendiremediğini düşünmekteyiz. Bu bağlamda, non-invaziv olup tekrarlanan ölçümlerle elde edilebilen retinal vasküler parametreler, tüm risk faktörlerinin küçük damarlar üzerindeki etkilerini ortaya koyarak risk değerlendirmede oldukça faydalı olabilir. Ayrıca, Liu ve arkadaşları da retinal mikrovasküler değişikliklerin, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak inme ile ilişkili olabileceğini savunmuştur (33).

Çalışmamız bazı kısıtlılıklar içermektedir. Bunlar retrospektif dizaynda, az sayıda hastada yapılması ve hastalık şiddeti ileri evrede olan hastaların yer almaması kısıtlılıklarından bazılarıdır. Ayrıca, çalışmaya katılan tüm hastalar levodopa tedavisi almakta olup, tedavi almayan bir hasta grubu çalışmaya dâhil edilememiştir.

Sonuç olarak bu çalışma bildiğimiz kadarıyla PH hastalarında hastalık şiddeti ve inme risk değerlendirmesi ile arka segment parametrelerini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. PH'de olduğu gibi farklı patofizyolojik süreçlerle inme riskinin arttığı durumlarda geleneksel risk faktörlerin ötesinde kişiye özel biyobelirteçlerin kullanıldığı farklı inme risk skorlamalarının kullanılması önleyici tedavi yaklaşımları açısından oldukça önemlidir. Bunu daha ayrıntılı şekilde incelemek için, OKT-A kullanarak daha büyük örneklem büyüklüklerine sahip ve uzun dönemli takip gerektiren prospektif çalışmalar faydalı olacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışma, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi etik kurulundan onay almıştır (Protokol No: 2022/514/234/11).

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif dizaynda olduğu için hastalardan yazılı onam alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- UK, BÖB, İGA, ŞŞ; Tasarım- UK, BÖB, İGA; Denetleme- UK, BÖB, ŞŞ; Kaynaklar- BÖB, UK, ŞŞ; Malzemeler- BÖB, UK, ŞŞ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- UK, İS, BT, BÖB; Analiz ve/veya Yorum- UK, İGA; Literatür Taraması- UK, BT, İGA; Yazıyı Yazan- UK, İGA, BÖB, ŞŞ; Eleştirel İnceleme- İGA, BÖB, ŞŞ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansman veya maddi destek sağlanmamıştır. Tüm yazarların finansal açıklamaları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896–912. [Crossref]
2. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S119–122. [Crossref]
3. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368–376. [Crossref]
4. Mohana Devi S, Mahalaxmi I, Aswathy NP, Dhivya V, Balachandar V. Does retina play a role in Parkinson's disease? *Acta Neurol Belg*. 2020;120(2):257–265. [Crossref]
5. Mammadova N, Summers CM, Kokemuller RD, He Q, Ding S, Baron T, et al. Accelerated accumulation of retinal α -synuclein (pSer129) and tau, neuroinflammation, and autophagic dysregulation in a seeded mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2019;121:1–16. [Crossref]
6. Lin CW, Lai TT, Chen SJ, Lin CH. Elevated α -synuclein and NFL levels in tear fluids and decreased retinal microvascular densities in patients with Parkinson's disease. *Geroscience*. 2022;44(3):1551–1562. [Crossref]
7. Ortuño-Lizarán I, Beach TG, Serrano GE, Walker DG, Adler CH, Cuenca N. Phosphorylated α -synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity. *Mov Disord*. 2018;33(8):1315–1324. [Crossref]
8. Hong CT, Hu H-H, Chan L, Bai C-H. Prevalent cerebrovascular and cardiovascular disease in people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1147–1154. [Crossref]
9. Li Y, Zhang C, Xu W, Chen J, Tuo J, Wen Y, et al. Serum Sirtuin1 level decreases in Parkinson's disease and vascular parkinsonism: A prospective observational study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023;225:107595. [Crossref]
10. Imbriani P, D'Angelo V, Platania P, Di Lazzaro G, Scalise S, Salimei C, et al. Ischemic injury precipitates neuronal vulnerability in Parkinson's disease: insights from PINK1 mouse model study and clinical retrospective data. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;74:57–63. [Crossref]
11. Liu Y, Xue L, Zhang Y, Xie A. Association between stroke and Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Mol Neurosci*. 2020;70(8):1169–1176. [Crossref]
12. Unal-Cevik I, Gursay-Ozdemir Y, Yemisci M, Lule S, Gurur G, Can A, et al. Alpha-synuclein aggregation induced by brief ischemia negatively impacts neuronal survival in vivo: a study in [A30P] alpha-synuclein transgenic mouse. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(3):913–923. [Crossref]
13. 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]
14. Alves JN, Westner BU, Højlund A, Weil RS, Dalal SS. Structural and functional changes in the retina in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(6):448–456. [Crossref]
15. Shah A, Apte RS. Optical coherence tomography angiography: a window into central nervous system neurodegeneration. *Trends Mol Med*. 2020;26(10):892–895. [Crossref]
16. Doubal FN, Hokke PE, Wardlaw JM. Retinal microvascular abnormalities and stroke: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(2):158–165. [Crossref]
17. Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonou VF, Matsou A, Tyradellis S. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative diseases: a review. *Eye Brain*. 2020;12:73–87. [Crossref]
18. Christou EE, Asproudis I, Asproudis C, Giannakis A, Stefanidou M, Konitsiotis S. Macular microcirculation characteristics in Parkinson's disease evaluated by OCT-angiography: a literature review. *Semin Ophthalmol*. 2022;37(3):399–407. [Crossref]
19. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. [Crossref]
20. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439–458. [Crossref]
21. Huang Y-F, Yeh C-C, Chou Y-C, Hu C-J, Cherng Y-G, Shih C-C, et al. Stroke in Parkinson's disease. *QJM*. 2019;112(4):269–274. [Crossref]
22. 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]
23. Lee J-Y, Kim JM, Ahn J, Kim H-J, Jeon BS, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(1):61–67. [Crossref]
24. Unlu M, Gulmez Sevim D, Gultekin M, Karaca C. Correlations among multifocal electroretinography and optical coherence tomography findings in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2018;39(3):533–541. [Crossref]
25. Kwapong WR, Ye H, Peng C, Zhuang X, Wang J, Shen M, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):4115–4122. [Crossref]
26. Zou J, Liu K, Li F, Xu Y, Shen L, Xu H. Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(10):1930–1939. [Crossref]
27. Xu B, Wang X, Guo J, Xu H, Tang B, Jiao B, et al. Retinal microvascular density was associated with the clinical progression of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:818597. [Crossref]
28. Zhang L, Zhuang C, Wang Y, Wang H, Cui G, Guo J. Clinical observation of macular superficial capillary plexus and ganglion cell complex in patients with Parkinson's disease. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):1181–1190. [Crossref]
29. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020–1028. [Crossref]
30. Giachos I, Doumazos S, Tsiogka A, Manoli K, Tagaris G, Rotsos T, et al. Retinal capillary plexus in Parkinson's disease using optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol*. 2024;17(1):131–136. [Crossref]
31. Girach Z, Sarian A, Maldonado-García C, Ravikumar N, Sergouniotis PI, Rothwell PM, et al. Retinal imaging for the assessment of stroke risk: a systematic review. *J Neurol*. 2024;271(5):2285–2297. [Crossref]
32. Goto I, Katsuki S, Ikui H, Kimoto K, Mimatsu T. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke*. 1975;6(3):263–269. [Crossref]
33. Liu B, Hu Y, Ma G, Xiao Y, Zhang B, Liang Y, et al. Reduced retinal microvascular perfusion in patients with stroke detected by optical coherence tomography angiography. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:628336. [Crossref]
34. Wu H-Q, Wu H, Shi L-L, Yu L-Y, Wang L-Y, Chen Y-L, et al. The association between retinal vasculature changes and stroke: a literature review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(1):109–114.
35. Stroke Risk Assessment. American Stroke Association (no date). Available at: <https://www.stroke.org/en/about-stroke/stroke-risk-factors/stroke-risk-assessment>