



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SİNİR BİLİM ANABİLİM
DALI DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA GÖRSEL
HALÜSİNASYONLARIN GÖRSEL UYARILMIŞ
POTANSİYEL ÇALIŞMALARI İLE İLİŞKİSİ**

Taner DEĞİRMENCİ

**Temmuz 2023
DENİZLİ**

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARKİNSON HASTALIĞINDA GÖRSEL
HALÜSİNASYONLARIN GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYEL
ÇALIŞMALARI İLE İLİŞKİSİ

SİNİR BİLİM ANABİLİM DALI
SİNİR BİLİM
DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Taner DEĞİRMENCİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent Sinan BİR

Denizli, 2023

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırılmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : Taner

Değirmenci İmza :

Pamukkale Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uygulama Esasları Yönergesi Madde 24-(2) “Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencileri için: Doktora tez savunma sınavından önce, doktora bilim alanında kendisinin yazar olduğu uluslararası atıf indeksleri kapsamında yer alan bir dergide basılmış ya da basılmak üzere kesin kabulü yapılmış en az bir makalesi olan öğrenciler tez savunma sınavına alınır. Yüksek lisans tezinin yayın haline getirilmiş olması bu kapsamda değerlendirilmez. Bu ek koşulu yerine getirmeyen öğrenciler, tez savunma sınavına alınmazlar” gereğince yapılan yayın/yayınların listesi aşağıdadır (Özet metin/metinleri ekte sunulmuştur):

Ek-1 E.Değirmenci, **T.Değirmenci**, E.N.Çetin,Y.Kıroğlu,“Mildencephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) in a patient presenting with papilledema”, **Acta Neurologia Belgica**, 153-155, 2015

ÖZET

PARKİNSON HASTALIĞINDA GÖRSEL HALÜSİNASYONLARIN GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYEL ÇALIŞMALARINI İLE İLİŞKİSİ

Taner DEĞİRMENCİ

Doktora Tezi, Sinir Bilim Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Levent Sinan

BİR Temmuz 2022, 57 sayfa

Parkinson Hastalığının seyri boyunca görsel halüsinasyonlar (GH) sıkça ortaya çıkmaktadır. Yaşam kalitesini bozmakta, bakım problemleri yaratmakta hasta ve ailesini sıkıntılı süreçler yaşatmaktadır. Bazı çalışmalarda hastalık progresyonu ve hatta daha yüksek oranı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak patofizyolojisi yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışma görme yollarında, parkinson hastalığında görsel halüsinasyonların nedenlerinden biri olup olmadığını belirlemek için görsel halüsinasyon ile görsel uyarılmış potansiyel çalışmaları (VEP) arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışmaya 80 kişi (26 görsel halüsinasyonu olmayan Parkinson hastası, 26 görsel halüsinasyonu olan Parkinson hastası ve 28 sağlıklı birey) dahil edildi. Hastalar hakkında demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti (Hoehn ve Yahr evresi), UPDRS (On dönem; hasta sabah ilk doz tedavileri aldıktan 2 saat sonra), motor fluktuasyonun varlığı, varsa türü, diskinezi varlığı, varsa türü, kullandıkları ilaçlar ve süreleri (L-dopa, dopamin agonisti, selejinin, amantadin ve antikolinergik kullanımı ve süreleri, dopamin antagonist kullanıyorsa agonist-levodopa eşdeğer dozları, total levodopa dozu ayrı ayrı kaydedildi), MMSE, Nöropsikiyatrik test bataryası, komorbid hastalıklar, Düzeltilmiş görme keskinliği, konfüzantasyon yöntemi ile görme alanı, katarakt öyküsünü içeren oftalmolojik muayene, nörogörüntüleme bulguları (özellikle görme yollarını etkileyen lezyon ve posterior kortikal atrofi) açısından incelenerek kaydedildi. Hastalar görsel halüsinasyonlar açısından sorgulandı (varlığı, tipi, ortaya çıkış zamanı, halüsinasyona karşı içgörü varlığı). Elektrofizyolojik incelemeler her hasta için aynı laboratuvar ve cihazda, on dönemde, tüm hastalar için belli zaman diliminde (Sabah 10.00-12:00 saatleri arasında) yapıldı. Parkinson hastalarında yapılan elektrofizyolojik VEP (latans ve amp) çalışmalarının sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda GH olan ve olmayan hastalar arasında demografik bulgular karşılaştırıldığında MMSE skorları GH olmayan hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,003$). Parkinson hastalarında görsel halüsinasyon varlığı ile bağımsız olarak ilişkili faktörler, çoklu lojistik regresyon analizi sonuçlarında ise düşük MMSE skoru ($p=0,002$), katarakt öyküsü yokluğu ($p=0,012$) ve patolojik nörogörüntüleme sonucu ($p=0,001$) Parkinson hastalarında GH varlığı ile ilişkili bulundu. Parkinson Hastalığında görsel halüsinasyonu olan ve olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollerin VEP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Parkinson Hastalığında retinanın ötesindeki ek patolojilerin ortaya koyulabilmesi ve bu bulguların klinik semptomlarla ilişkisinin araştırılması hastalığın farklı evrelerinde daha fazla örneklem grupları ve farklı metodolojilerle yapılacak araştırmalara ihtiyaç olabilir

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, görsel uyarılmış potansiyeller, görsel halüsinasyonlar

ABSTRACT**THE RELATIONSHIP OF VISUAL HALLUCINATIONS AND VISUAL-
EVOKED POTENTIAL STUDIES IN PARKINSON'S DISEASE**

DEĞİRMENÇİ, taner

PhD Thesis in Neuroscience

Advisor: Prof. Levent Sinan BİR (PhD)

July 2023, 57 Pages

Visual hallucinations (GH) have been reported quite frequently during the course of Parkinson's Disease. There are also publications reporting that this condition is associated with disease progression and a higher mortality rate. Given that the pathophysiology of GHs in Parkinson's Disease remains unclear, it is also difficult to treat and poorly effective. In this study, it was aimed to investigate the relationship between visual hallucination and visual evoked potential studies (VEP) to determine whether visual pathway dysfunction is one of the causes of visual hallucinations in Parkinson's disease. Eighty people (26 Parkinson's patients without visual hallucination, 26 Parkinson's patients with visual hallucinations, and 28 healthy individuals) were included in this study. Demographic information about the patients (age, gender, disease duration, disease severity (Hoehn and Yahr stage), UPDRS (On period; 2 hours after the patient receives the first dose in the morning), presence of motor fluctuation, type if any, presence of dyskinesia, type if any, The drugs they used and their durations (L-dopa, dopamine agonist, seleginin, amantadine and anticholinergic use and their duration, if using dopamine agonist, agonist-levodopa equivalent doses, total levodopa dose were recorded separately), MMSE, Neuropsychiatric test battery, comorbid diseases, Corrected visual acuity, visual field by confrontation method, ophthalmological examination including cataract history, neuroimaging findings (especially the lesion affecting the visual pathways and posterior cortical atrophy were examined and recorded. The patients were questioned in terms of visual hallucinations (presence, type, time of appearance, presence of insight against hallucination). Electrophysiological examinations were performed in the same laboratory and device for each patient, in the on period. It was performed in a certain time period (between 10:00 and 12:00 in the morning) for all patients. There was no statistically significant difference between the results of electrophysiological studies performed in Parkinson's patients and the results of the control group. When demographic findings were compared between patients with and without GH in the patient group, MMSE scores were found to be higher in patients without GH ($p=0.003$). Factors independently associated with the presence of visual hallucinations in Parkinson's patients, whereas in multiple logistic regression analysis results, low MMSE score ($p=0.002$), absence of cataract history ($p=0.012$) and pathological neuroimaging result ($p=0.001$) were associated with the presence of GH in Parkinson's patients. In our study, we did not find any significant difference between the results of VEP examinations of patients with Parkinson's Disease who have visual hallucinations, and those who do not have visual hallucinations and healthy individuals. VEP changes in Parkinson's disease represent secondary dopaminergic and/or nondopaminergic thus more chronic changes in visual processing. We think that further studies with larger sample groups are needed in different stages of the disease to reveal additional pathologies beyond the retina, including VEP, and to investigate the relationship between these findings and clinical symptoms, and we think that the data of our study will guide further studies.

Keywords: Parkinson's Disease, visual evoked potentials, visual hallucinations

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım üniversitemiz Sinirbilim doktora programının çok değerli hocalarına teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Eđitimim boyunca her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm değerli Sinirbilim öğrenci arkadaşlarıma da minnet ve sevgilerimi sunarım.

Özel bir teőekkürü ise tezimin oluşmasında büyük katkıları olan sayın hocam Prof. Dr. Levent Sinan Bir'e sunmak isterim. Ayrıca Prof. Dr. Esat Adıgüzel hocamın önerisi ile başladığım Sinirbilim eğitimim boyunca her aşamada ve her konuda zamanını, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmasına tüm kalbimle müteőekkirim. Tezde Elektrofizyolojik çalışmalarda desteğini esirgemeyen Prof.Dr. Eylem Teke ayrıca teőekkürü borç bilirim.

Son olarak da her konuda olduğu gibi Sinirbilim eğitim ve tez yazımı aşamasında da sabır ve anlayışla desteğini esirgemeyen en değerli varlığım oğluma teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	ix
SİMGE VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç.....	4
2.	KUR
AMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	5
2.1. Parkinson Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi.....	5
2.2. Parkinson Hastalığı etyoloji ve epidemiyoloji.....	5
2.3. Parkinson Hastalığının Nöropatolojisi.....	6
2.4. Parkinson Hastalığının Histopatolojisi	8
2.5. Parkinson Hastalığı ve Görsel Sistem.....	8
2.6 Parkinson Hastalığı ve Görsel Uyarılmış Potansiyeller.....	10
2.7 Parkinson Hastalığının Klinik Değerlendirmesi.....	12
2.8. Parkinson Hastalığının Tedavisi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
3.1. Elektrofizyolojik İnceleme	16
3.2. Güç Analizi ve İstatistik.....	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ	31
7. KAYNAKLAR	32
8. EKLER	39
Ek-1 Etik Kurul Onay Belgesi	39

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1.1. Parkinson hastalığında etyolojik faktörler	11
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşına ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonucu	17
Tablo 4.2. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve p değeri	17
Tablo 4.3. Hasta grubunda klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları (nitel değişkenler)	18
Tablo 4.4. Hasta grubunda klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	20
Tablo 4.5. Görme keskinliğine ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları	21
Tablo 4.6. Hasta grubunda klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları (nitel sonuçlar)	22
Tablo 4.7. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) değerleri ve analiz sonuçları	23
Tablo 4.8. Hasta grubunda görsel halüsinasyon varlığı ile bağımsız olarak ilişkili faktörler, çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları	24

SİMGELER VE KISALTMALAR

VEP	Görsel uyarılmış potansiyeller
GH	Görsel Halüsinasyon
AD	Alzheimer hastalığı
DLB	Lewy cisimcikli demans
REM	Hızlı göz hareketi
İNT	İç nükleer tabaka
İPT	İç pleksiform tabaka
GCL	Ganglion Hücre katmanı
ER	Elektroretinogram
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
CNS	Merkezi sinir sistemi
DA	Dopamin
AADC	Aromatik L-amino asit dekarboksilaz
CD	Karbidopa
ER	Uzatılmış salımlı form
IR	Anında salınan form

1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı, hareket bozukluğuna yol açan en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Ana motor semptomları tremor, rijidite, bradikinezi/akinezi ve postüral instabilitedir, ancak klinik tablo diğer motor ve motor olmayan semptomların bir bileşimini (NMS'ler) içerir (Abou-Sleiman 2006, Armstrong 2017, Bodis-Wollner 1997). Teşhis esas olarak klinikdir, ancak özel araştırmalar diğer parkinsonizm nedenlerinin ayrılmasına yardımcı olabilir. Görsel halüsinasyonlar (GH'ler) “harici bir uyarının yokluğunda görsel bir duyuşsal algı yaşamak” yani başkalarının görmediği bir şeyi görmek olarak tanımlanır. Bunlar, ileri yaşlarda ve özellikle demansa yol açan diğer durumlarda (Alzheimer Hastalığı [AD], Lewy Cisimcikli Demans [DLB] ve vasküler demans) en yaygın olanları olduğu yaşlılıkta çeşitli koşullarda ortaya çıkabilmektedir. (Cabreira ve Massano 2019, Calzetti vd 1990).

Parkinson Hastalığında bazı faktörler halüsinasyonları tetikleyebilir; özellikle kognitif bozukluklar, hastalık süresi, hastalığın başladığı yaş, görsel bozukluklar, depresyon, mood bozuklukları, gün içi uykuşluluk ve otonomik disfonksiyon önemli faktörler arasında sayılmaktadır (Powell vd 2020).

Görsel halüsinasyonlar değerlendirilirken hastalığın kendisi yanısıra diğer klinik eşlikçiler ve ilaçlarda gözden geçirilmelidir. Ancak görsel halüsinasyonlar ile Parkinson Hastalığında kullanılan başta ajanlar olmak üzere ilaç tedavileri arasındaki ilişki netleşmemiştir (Hanagasi vd 2017). Günümüzde L-dopada dahil olmak üzere antikolinergik ilaçlar, psikotropik ajanlar ve analjeziklerin halüsinasyonlarla ilişkisinin açıkça kanıtlayan plasebo-kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Parkinson hastalarının yaklaşık %30'unda demans görülür ve bu grupta sıklıkla yürütücü fonksiyonlarda bozulma, görsel-uzamsal fonksiyonlarda bozulma, dikkat ve bellek defisitleri izlenirken, apati, görsel halüsinasyonlar ve delüzyonlar da oldukça sıktır (Riedel vd 2010). Halüsinasyonlar ve psikoz hem demanslı hem de demanssız hastalarda ortaya çıkabilir ve birinci basamakta bakım verenlere yüksek derecede yük getirir. Parkinson Hastalığında demans, depresyon ve psikoz gibi non-motor nöropsikiyatrik semptomlar, motor semptomlar da sağlık birimlerine başvuru ve yatışlara yol açabilmektedir (Braak vd 2003). .Zaten oldukça yüklü ekonomik maliyete

sahip olan Parkinson Hastalığında tabloya eklenen psikoz varlığında evde hemşire hizmeti gerekli olursa bu yük çok daha fazla artabilmektedir (Aarsland 2017).

Parkinson Hastalığında görsel halüsinasyonların karakteri hastalığın evresine göre değişiklik gösterebilir (Bodis-Wollner 2013). Tehditkar olmayan basit görüntülerden insanların, hayvanların veya manzaranın daha karmaşık görüntülerine kadar değişen formlarda ortaya çıkabilirler (Powell vd 2020). Ayrıca anormal bir 'mevcudiyet' (başka bir kişinin var olduğuna dair belirsiz ve hatalı bir algı) veya 'geçiş' halüsinasyonları (geçici olarak tanımlanmış halüsinasyonlar) olarak da görülebilmektedir. Görsel halüsinasyonlar sıklıkla hasta açık gözlerle uyanırken, loş ortamlarda, genellikle tekrarlayan ve provokasyonsuz şekilde ortaya çıkar (Doé de Maindreville vd 2005, Dudley vd 2019, Elbaz vd 2002, Gawel vd 1981, Inzelberg vd 2004).

Parkinson psikozunda yapılan eski çalışmalar daha çok renkli görme, kontrast duyarlılığı, ve görme keskinliği ile ilişkisi üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak son yıllarda özellikle retina değişiklikleri üzerinde duran çalışmalar mevcuttur (Chaudhuri ve Schapira 2009). Görsel halüsinasyonu olan Parkinson hastalarında yapılan OCT çalışmalarında retinal ganglion hücre seviyesinde incelmeye tespit edilmiş olup, bu durumun primer olan retinanın direk etkilenimi veya beyindeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan retrograd transsinaptik dejenerasyona bağlı ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (Doé de Maindreville vd 2005).

Parkinson Hastalığının seyri boyunca, GH sıklığı %17 ile %72 arasında geniş bir yelpazededir. GH'ların ciddiyeti, sadece sıklığına değil, aynı zamanda hastanın halüsinasyonlara ne kadar inandığına da bağlıdır. Parkinson hastalarının kognitif defisitler ve psikiyatrik semptomlarına yönelik farkındalığın azaldığı bildirilmiştir (Dudley vd 2019). Bu hastalarda farkındalığın da bozulmuş olması sosyo-ekonomik etkileri artırabilir. Görsel halüsinasyon varlığının Parkinson Hastalığının progresyonu ve daha yüksek bir ölüm oranıyla ilişkilendirildiğini bildiren yayınlar demans gelişme riskinin dört kat daha yüksek olduğu, görsel halüsinasyonların tedavi zorluğu bir arada düşünüldüğünde patofizyolojilerinin ne kadar önemli olduğu anlaşılacaktır (Chaudhuri ve Schapira 2009, Dudley vd. 2019, Fahn ve Przedborski 2000).

Görsel halüsinasyonların menşeyini açıklamak için yapılan çalışmalarda bazı modeller geliştirilmiştir. Modeller arasında, görsel işlemede yer alan kortikal bölgeler arasındaki iletişimin bozulması, ve dahili ve harici girdilerin ağırlıklandırılmasındaki değişiklikler yer alır. Demansta görme sistemini inceleyen bir nöropatolojik çalışmada Lewy cisimcikli demansta, primer görsel kortekste GABAerjik aktivitenin azaldığı bildirilmiştir. Yine Parkinson Hastalığında hızlı göz hareketi (REM) uyku bozukluğu üzerine yapılan başka bir çalışmada görsel bozukluğa bağlı olarak internal ve external algısal bozuklukların GH'de rolü olabileceği üzerinde durulmuştur. Daha eski bir model de Parkinson Hastalığında mezolimbik dopamin reseptörlerin hiperaktivitesine bağlı olduğudur ancak yeni çalışmalar bu hipotezi tam olarak desteklememektedir (Elbaz vd 2002, Gawel vd 1981; Firbank vd 2018). GH'nin bağımsız prediktörlerinin Parkinson hastalarındaki dopaminerjik tedaviye bağlı dopaminerjik artış değil, uyku bozuklukları ve görsel rahatsızlıklar olduğu daha çok desteklenen görüşler arasındadır. Bu nedenle, GH'yi bir mekanizma aracılığıyla açıklamak için olası modellerden bir tanesi yerine görme bozukluğuna odaklanır ve muhtemelen dopaminerjik retina disfonksiyonu olası mekanizmalardan biri olabilir (Elbaz vd 2002, Gawel vd 1981).

Daha önceki çalışmalarda Parkinson Hastalığında elektroretinogram (ERG'ler) ve görsel uyarılmış potansiyellerde (VEP'ler) anormallikler bildirilmiştir. Daha önce hiç L-dopa tedavisi almamış erken dönem Parkinson hastalarında görsel disfonksiyonun olabileceği ve hatta bunun bir prodromal bulgu sayılabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (Inzelberg vd 2004). Ancak VEP çalışmaları ile Parkinson hastalarını genel popülasyonla kıyaslayan çalışmaların sonuçları net değildir (Emre vd 2007).

VEP çalışmalarında elde edilen en yaygın bulgu P100 dalga latansında gecikme olup bu hastalarda VEP anormalliklerinin nedeni olarak Parkinson hastalarında görsel yollarda fonksiyonel hasar ve retinadaki yapısal değişiklikler öne sürülmüştür (Fahn ve Przedborski 2000). Deneysel modellerde ise retinal dopaminerjik aktivitede azalma, eozinofilik inklüzyonlar ve retinada ubiquitin varlığı ile ilişkilendirmeye çalışılmıştır. Retinal dopaminerjik hücrelerdeki (amakrin ve interpleksiform hücreler) disfonksiyon sözkonusudur (Powell vd., 2020).

1.1. Amaç

Bu çalışmada görme yolları olası bozukluğun Parkinson Hastalığında görsel halüsinasyonların nedenlerinden biri olup olmadığını belirlemek için görsel halüsinasyon ile VEP arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Parkinson Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

Parkinson Hastalığı, nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöronların kaybına bağlı; rijidite, tremor, bradikinezi, postural reflekslerde kayıp gibi kardinal bulgularla kendini gösteren idiyopatik, ilerleyici ve nörodejeneratif bir hastalıktır (Inzelberg vd 2004) . Motor bulgulara eşlik eden nonmotor ve otonom bulgular da görülmekte hatta otonom disfonksiyon ve nonmotor bulguların kliniğin ortaya çıkmasından çok önce saptanabildiği belirtilmektedir (Fénelon vd 2000, Firbank vd 2018). Parkinson Hastalığı ilk olarak 1817 yılında, ‘shaking palsy’ (titrek felç) adı ile İngiliz hekim James Parkinson tarafından tanımlanmış, 1937 yılında Fransız hekim Jean Martin Charcot tarafından adlandırılmıştır (Firbank vd 2018, Goetz vd 1982).

2.2. Parkinson Hastalığı Etiyoloji ve Epidemiyolojisi

Parkinson Hastalığı etiyolojisi net bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörler etken olarak gösterilmektedir. Hastalığın %5-10'luk kısmı monogenik mutasyonlardan kaynaklanırken geri kalan kısmında DNA varyasyonları, epigenetik ve çevresel faktörler birlikte rol almaktadır (Goetz vd 1982, Goetz 2011). PARK geninin spesifik lokuslarındaki mutasyonlar genetik faktörleri oluştururken; tarım ilacı ve ağır metal toksisitesi şüphelenilen çevresel faktörlerdir. İleri yaş, beyaz ırk, erkek cinsiyet, kafa travması Parkinson Hastalığı gelişim riskini arttıran demografik özelliklerdir (Goldman 2014, Grossi vd 2005). Glutamat eksitotoksisitesi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve ubiquitin-proteozom protein degradasyon sistemi disfonksiyonu moleküler düzeyde sorumlu mekanizmalar olarak görülmektedir (Hughes vd., 1992). Etiyolojik faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Parkinson Hastalığı bütün ırklarda görülse de beyaz ırkta insidansı daha fazladır. Ortalama başlangıç yaşı 60 olan hastalığın insidansı yaşla artmaktadır. Parkinson Hastalığı insidansı 50-59 yaş arası 17.4/100.000, 70-79 yaş arası 93.1/100.000 olarak bildirilmiştir (Hughes vd 1992). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Bir çalışmada yaşam boyu Parkinson Hastalığına yakalanma riski erkeklerde %2, kadınlarda %1.3 olarak bildirilmiştir (Iraqi ve Hughes 2017).

Tablo 1.1. Parkinson hastalığında etyolojik faktörler

Etyolojik faktör

Demografik Faktörler	İleri yaş, Erkek cinsiyet, beyaz ırk
Genetik Faktörler	PARK gen mutasyonları (PARK1...PARK18)
Çevresel Faktörler	Kafa travması, karbonmonoksit, pestisit, demir, bakır, mangan, kurşun intoksikasyonu
Moleküler Mekanizmalar	Glutamat eksitotoksitesisi Mitokondriyal disfonksiyon Oksidatif stres Ubikutin-proteozom sistemi disfonksiyonu

2.3. Parkinson Hastalığının Nöropatolojisi

Makroskobik olarak, idiyopatik Parkinson Hastalığında beyin, bazı durumlarda frontal kortekste hafif atrofi ve ventriküler dilatasyon ile genellikle belirgin değildir. Parkinson Hastalığı beyindeki ana ayırt edici morfolojik değişiklik, beyin sapının enine kesitlerinde gözlenir ve neredeyse tüm vakalar, substantia nigra pars compacta (SNpc) ve locus coeruleus'taki koyu pigmentli alanın kaybıyla ortaya çıkar. Bu pigmentasyon kaybı, SNpc'deki dopaminerjik (DA) nöromelanin içeren nöronların ve locus coeruleus'taki noradrenerjik nöronların ölümü ile doğrudan ilişkilidir (Dickson 2012). SNpc'deki hücre ölümü çoğunlukla belirli bir nöromelanin içeren dopaminerjik nöron grubuyla, yani A9 nöronlarıyla sınırlıyken, diğer nöronal ve glial hücre tipleri

büyük ölçüde korunur. Ölüm sonrası Parkinson hasta beyinlerindeki kantitatif morfolometrik çalışmalar, yaşa göre belirlenip, motor semptom başlangıcında SNpc'de nöronlarının yaklaşık %30'unu kaybettiğini hesaplamıştır (Rudow vd 2008, Fearnley vd 1991, Cheng vd 2010, Ma vd 1997). Motor semptomlar ortaya çıktıktan sonra nigral dopaminerjik nöron kaybı %60 veya daha fazla artar ve motor özelliklerin şiddeti ve hastalık süresi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Ma vd 1997, Giguère vd 2018, Kordower vd 2013). Bu dikkate değer hücre kaybının sonucu, nigrostriatal yolun denervasyonudur ve striatumda azalan dopamin seviyelerine yol açar. Parkinson Hastalığında kardinal motor semptomların ortaya çıkmasından dopaminerjik sinyallemedeki azalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalar, SNpc'deki sinir hücresi ölümünün, striatuma uzanan akson terminallerinin kaybindan önce geldiğini göstermiştir (Kordower vd 2013). Mekanistik olarak, Parkinson Hastalığında gözlenen erken nöron ve akson terminali kaybı, semptomların başlangıcından birkaç yıl öncesine dayanan önemli bir prelinik aşamaya işaret eder.

Parkinson Hastalığı Patolojileri (Poewe vd 2017)şeklindedir de görüldüğü üzere Parkinson Hastalığı, kontrol (sol panel) ile karşılaştırıldığında substantia nigra (SN) (sağ panel) depigmentasyonu ile tanımlanır. Dopamin sentezi için hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz için immünohistokimyasal boyama üzerine orta beynin makroskopik (ek) ve enine kesitleri demonstre etmişlerdir.. Histolojik kesitlerde daha medial ve dorsal bölgelerin korunarak SN'nin ventrolateral kısımlarının seçici kaybı olduğu gösterilmiştir.

SNpc dışında, locus coeruleus, Meynert nükleus bazalis, vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği, pedinkülopontin çekirdek, raphe çekirdekleri ve ayrıca hipotalamus ve koku ampulün de hücre kaybı görülmektedir (Giguère vd 2018). Kolinerjik, adenosinerjik, glutamaterjik, GABAerjik, noradrenerjik, serotonerjik ve histaminerjik gibi birden fazla dopaminerjik olmayan nörotransmitter sistem etkilenir (Kalia vd 2013). Bu sistemlerdeki dejenerasyonun, dopamin replasman tedavilerine iyi yanıt vermeyen Parkinson Hastalığının bazı motor olmayan semptomlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Chaudhuri vd 2006). Bununla birlikte, Parkinson Hastalığındaki motor olmayan semptomların altında yatan kesin patolojik mekanizmalar hala nispeten belirsizdir.

2.4. Parkinson Hastalığının Histopatolojisi

Parkinson Hastalığı vakalarında substantia nigradaki dopamin pigmentinin kaybı çıplak gözle görülebilir. Histolojik olarak Parkinson Hastalığı, nöronal hücre gövdelerinde (Lewy cisimcikleri) ve nöronal hücre süreçlerinde (Lewy nevitleri) alfa-sinükleinin nöronal inklüzyonları ile karakterize edilir. Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritlerinin kombinasyonuna bazen Lewy ile ilişkili patoloji denir. Herhangi bir nörodejeneratif hastalığın ayırt edici özelliği, seçici bir nöronal kayıptır ve Parkinson Hastalığındaki kayıp en çok substantia nigra pars compacta da belirgindir. Bununla birlikte, Parkinson Hastalığındaki Lewy cisimciklerinin substantia nigranın çok ötesine uzandığı uzun yıllardır bilinmektedir. Alfa-sinüklein patolojisinin dağılımına dayanarak, Braak ve arkadaşları (2003) Parkinson Hastalığı için bir evreleme şeması önermişlerdir. Bu şemada, nöronal patoloji, medulladaki vagusun dorsal motor çekirdeğinde ve koku ampulündeki ön koku alma çekirdeğinde erken ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe pontaki locus ceruleus nöronları ve ardından substantia nigradaki dopaminerjik nöronlar etkilenir. Daha sonraki aşamalarda, patoloji bazal ön beyin, amigdala ve medial temporal lob yapılarına uzanır ve son aşamalarda dışbükey kortikal alanlar etkilenir. Periferik sinir sistemindeki otonomik nöronların, merkezi sinir sisteminin (CNS) tutulumundan etkilenebileceğine dair önerilerde bulunulmuştur. Literatürdeki tanımlamalar, Parkinson Hastalığının, yalnızca bir CNS bozukluğu değil, çok organlı bir hastalık süreci olduğunun tanınmasına yol açmıştır. Vagus sinirinde retrograd iletim yoluyla bağırsaktan beyne bilinmeyen bulaşıcı ajanların hücreden hücreye iletimi konusundaki tartışmayı beslemektedir (Zafar ve Yaddanapudi 2022).

2.5. Parkinson Hastalığı ve Görsel Sistem

Görme bozukluğu, Parkinson Hastalığında bulunan motor olmayan semptomlardan biridir. Erken evrelerde, patolojik durumların beyin kısımlarına yayılmasından önce bile kolaylıkla tespit edilebilir. Çalışmalar, retina tabakalarındaki dopamin (DA) hücrelerinin kaybının hem retina patolojilerinin hem de Parkinson Hastalığının patolojik durumlarının başlıca nedeni olduğunu ortaya koymuştur.

Retinadaki bu DA azalması, intraretinal bölgede fosforile α -sinükleinin agregasyonundan kaynaklanır ve sonuçta Parkinson Hastalığında görme bozukluğuna neden olur (Moschos vd 2011).

Parkinson Hastalığının kardinal semptomlarının (bradikinezi, tremor, rijidite ve postural instabilite) altında yatan iyi çalışılmış serebral nörodejenerasyonun yanı sıra, görsel halüsinasyonlar Parkinson Hastalığı olan hastalarda yaygındır, ancak altta yatan patofizyolojik mekanizmalar hala net değildir. Bu alandaki önde gelen teoriye göre, dikkat ağlarının belirsiz görsel girdilerle birlikte işlev bozukluğu, hatırlanan görüntüler bilince girdiğinde GH'ye yol açabilir. Bu teoriyi desteklemek için, oküler bozukluklar Parkinson Hastalığında GH'nin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Parkinson Hastalığında retinal dopamin eksikliğinin yanı sıra iç retina katmanlarında, daha spesifik olarak ganglion hücre katmanında (GCL), iç pleksiform katmanda (IPL) ve iç nükleer katmanda (INL) anormal alfa sinüklein birikimini gösteren histopatolojik araştırmalar mevcuttur (Elbaz vd 2002).

Parkinson Hastalığına sahip birçok hasta görme problemleri bildirmese de, hastalık görme keskinliği kaybı, kontrastı ayırt etmede güçlük, renk algısında değişiklik gibi farklı nöral seviyelerde ortaya çıkan görsel semptom ve bulgularla ilişkilendirilebilir. Bu hastalarda görsel-uzaysal görevleri yerine getirmede görsel becerilerde bozulma ve yönelim ile hareketi ayırt etmede güçlük, göz hareketleri ve göz kırpması ve pupiller reflekslerin gecikme süreleri değişebilir (Chaudhuri ve Schapira 2009, Doé De Maindreville vd 2005, Dudley vd. 2019, Elbaz vd 2002, Mack vd 2013).

Tüm bu süreçler göz önüne alındığında retina disfonksiyonu, bazı görme bozukluklarından kısmen sorumlu olabilir, öte yandan, kortikal düzeydeki eksiklikler görme bozukluğuna katkıda bulunabilir, çünkü bazı çalışmaların sonuçları Parkinson Hastalığına sahip hastaların oksipital korteksinde azalmış metabolizma ve hipoperfüzyon olduğunu da göstermiştir. Ayrıca, in vivo nöroanatomik kantitatif yaklaşımları kullanan önceki manyetik rezonans (MR) görüntüleme çalışmalarının yazarları, hastalığın orta ila ileri evrelerinde oksipital korteksin kortikal kalınlığında önemli fokal azalmalar bildirmişlerdir. Bu nedenle, Parkinson Hastalığına sahip hastalarda görsel disfonksiyonun patofizyolojik temeli daha fazla tanım gerektirir (Abou-Sleiman vd 2006, Chaudhuri vd 2009).

Parkinson Hastalığında görme bozukluğuna, görsel korteks ve retinadaki işlev bozuklukları da dahil olmak üzere çeşitli anormallikler neden olabilir.

2.6. Parkinson Hastalığı, Görsel Halüsinasyonlar ve Görsel Uyarılmış Potansiyel Çalışmaları

Halüsinasyon, bozulmuş görsel girdi ve merkezi görsel işlemenin neden olduğu motor olmayan bir semptomdur (Armstrong 2017, Lees vd. 2009). Uyku-uyanıklık döngüsünün bozulmuş beyin sapı düzenlemesinin yanı sıra, dalgalı dikkat, hızlı göz hareketi rüya görüntülerinin uyanıklığa girmesi ve içsel olarak oluşturulan görüntülerin ortaya çıkışı ile oluşabilir (Aarsland 2017, Lees vd. 2009). Halüsinasyonlar dejenerasyonun bir sonucu olabileceği ilacın bir yan etkisi olarak da karşımıza çıkabilir. Demanslı Parkinson Hastalığına sahip hastalarda halüsinasyonların anormal kortikal ve subkortikal beyin yapıları tarafından indüklendiği düşünülmektedir. Watanabe ve meslektaşları (2005) bilateral dorsolateral prefrontal kortekste, singulat korteksin sol ventral bölümünde ve bilateral görsel kortekste önemli kortikal atrofinin olduğunu bildirmişlerdir. Erken evre Parkinson Hastalığı olan kişiler bazen halüsinasyonların ortaya çıkmasından önce görme kusurlarından şikayet ederler. Halüsinasyonlar genellikle şizofreni arasında benzerlik kurulmaya çalışır.. Ancak şizofrenide halüsinasyonlar genellikle işitsel bir emir biçimindedir. Aksine, Parkinson Hastalığında anlatılan halüsinasyonlar genellikle basit görsel halüsinasyonlardır (Aarsland 2017, Elbaz vd 2002).

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP'ler), görsel yollar ve görsel korteks de dahil olmak üzere görsel sistemin fizyolojisi ve patofizyolojisini araştırmak için yararlıdır. Bir dizi çalışma, modelin ana pozitif bileşenlerinin (P1 veya P100) olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalarda VEP genliğinin Parkinson Hastalığında düşmediği bulunmuştur (Iraqi ve Hughes 2017, Lees vd 2009).

Başka bir çalışmada Parkinson Hastalığında GH'nin yaygınlık aralığı %8-40 olarak bildirilmiştir ve demans ve daha yüksek ölüm oranı için bir risk faktörüdür. Yine dopaminerjik tedavinin tüm GH'lerin oluşumunu açıklamaya yeterli olmaması nedeniyle bilişsel bozukluk, gündüz uyku hali ve uzun süreli Parkinson Hastalığı GH

için araştırılan diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, bilişsel değişikliklerin olduğu, Parkinson hastalarında kortikal kolinerjik hipoaktivitenin demanstan bağımsız olarak GH ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (Chaudhuri ve Schapira 2009, Lees vd 2009).

Parkinson Hastalığı tanısı şu anda temel olarak hastalık öyküsüne, kantitatif ve objektif olması zor olan semptomların sorgulanması ve fizik muayenenin tanımlanmasına bağlıdır. Parkinson Hastalığı semptomlarının değişkenliğinden dolayı, Parkinson Hastalığının ciddiyeti ve klinik evreleme, klinik uygulamada doğru bir şekilde değerlendirilmelidir. Uyandırılmış potansiyelin (VEP) ölçümü, Parkinson Hastalığının nöral iletken yolundaki fonksiyonel değişiklikleri incelemek için yaygın olarak kullanılan, invazif olmayan bir tekniktir. Bazı çalışmalar Parkinson hastalarında VEP bozukluğun beyin sapında veya son organda olduğunu ima edebilir sonuçlar verebileceğini desteklese de hastalığın klinik evresi ve ciddiyeti ile ilişkisini hakkında net sonuçlar verememektedir (Lees vd 2009).

Mevcut literatüre dayanarak, Parkinson hastalarında görsel sistem yollarında ve ilgili yapılarda geniş anormalliklerin ortaya konması için hala ileri çalışmalara gerek vardır. Bu sayede hastalığın patogenetik süreçleri, tedavi komplikasyonları, günümüzde hala netleşmemiş olan görsel sistem etkilenişinin olası yolları ve dolayısı ile semptomların tedavisi ile ilişkili fikir oluşturulması karşılaşmamış ihtiyaçlar arasında sayılabilir.

2.7 Parkinson Hastalığının Klinik Değerlendirmesi

Parkinson hastalarının değerlendirilmesi genellikle öykü ve yukarıda açıklanan belirtilerin saptanmasına yönelik fizik muayene ile başlar. Hareket bozuklukları klinikleri, hastanın zihinsel durumunu, davranışını, ruh halini, günlük yaşam aktivitelerini, titremeyi, motor muayenesini ve tedavinin komplikasyonlarını ölçmek için Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği kullanılabilir (Berg vd 1989, Odin vd 2018, Creaby ve Cole 2018). Parkinson Hastalığı tanısı koymaya yardımcı olabilecek özel bir laboratuvar veya görüntüleme çalışması yoktur.

Parkinson Hastalığı değerlendirmesinin önemli bir parçası, ekstrapiramidal yan etkilere ve bazen klasik Parkinson Hastalığından ayırt edilemeyen motor belirtilere yol açabilen ilaçların etkisini dışlamaktır. Tipik olarak, kastedilen geleneksel antipsikotiklerdir. Bu vakalarda, anozmi gibi Parkinson Hastalığının motor olmayan belirtileri bulunmaz (Zafar vd 2022). Diğer nörodejeneratif durumları dışlamak da önemlidir. Lewy cismi hastalığı ve çoklu sistem atrofisi gibi diğer alfa-sinükleinopatiler, Parkinson Hastalığı ile ortaya çıkabilir, ancak onları ayrı hastalık antiteleri olarak ayıran ince farklılıklara sahiptir. Benzer şekilde, progresif supranükleer felç gibi tauopatiler bradikinezi, rijidite ve yürüme bozukluğu ile kendini gösterebilir. Örneğin, aşağıdaki tüm hastalıklar Parkinson Hastalığı ile aynı motor belirtilere sahip olabilir. Lewy cisimcikli demans, demans ve halüsinasyonlarla başlayan ek özelliklere sahip olacaktır. Multisistem atrofi, erken başlangıçlı otonomik disfonksiyon, piramidal ve serebellar belirtilerle kendini göstermektedir. Araştırmalar açısından Parkinson Hastalığı, klinik muayenenin teşhis için yeterli kaldığı birkaç tıbbi durumdan biri olmaya devam etmektedir. MRG, diferansiyeli daraltmada ve normal basınçlı hidrosefali veya subkortikal inme gibi benzer bir muayene ile ortaya çıkabilecek diğer durumları dışlamada yararlıdır. Belirli durumlarda, bazal ganglionlarda dopaminerjik alım kaybını belirlemek için bir DAT taraması kullanılabilir. Ancak, bu testin yorumlanması zor olacağından, bu testin rutin kullanımı önerilmemektedir. Düşündürücü semptomları olan bir hastada Parkinson Hastalığı tanısı koymanın en iyi yollarından biri, Levodopa tedavisine açık bir yanıtıdır. Bu ya kısa ömürlüdür ya da örtüşen sendromlarda iyi görülmez (Creaby ve Cole 2018, Goudarzi vd. 2018).

Toplumda Parkinson Hastalığı ile esansiyel tremor arasında yüksek oranda tanısal hata olduğunun bilinmesi önemlidir. Görüntüleme çalışmaları kanama, inme, hidrosefali, kitle lezyonları ve Wilson hastalığını dışlamak için yararlıdır. Normal basınçlı hidrosefaliyi dışlamak için lomber ponksiyon yapılır (Zafar ve ark. (2022).

2.8 Parkinson Hastalığı Tedavisi

Levodopa, Parkinson Hastalığının motor semptomlarının tedavisi için en güçlü ilaçtır. Yaklaşık 1.5 saatlik kısa bir yarı ömre sahiptir ve hızlı ve kapsamlı bir şekilde

metabolize edilir (Dhall ve Kreitzman 2016). Levodopa, proksimal ince bağırsakta aktif olarak emilir ve daha sonra aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, levodopa ürünleri, dopamine periferik metabolizmayı önlemek için karbidopa (CD) gibi bir AADC inhibitörü ile birleştirilir. Bu durumda, daha iyi CNS penetrasyonu sağlar ve mide bulantısı riskini azaltır. Tavsiye edilen karbidopa:levodopa oranı 1:4'tür, ancak çalışmalar aynı zamanda daha yüksek miktarda karbidopanin diskineziler olmadan açık zamanı artırabileceğini ve kapalı zamanı azaltabileceğini göstermiştir (Trenkwalder vd 2019). En iyi şekilde aç karnına (hastanın mide bulantısı yoksa), başlangıç dozu günde 3-4 kez, 4 saatlik aralıklarla, uyanma saatlerinde alınır. En yaygın yan etkiler erken hastalık ve başlangıç tedavisinde bulantı ve nadiren kusmadır. Daha ilerlemiş Parkinson Hastalığında levodopa tedavisi ortostatik hipotansiyona, sedasyona, konfüzyona, uyku bozukluğuna, halüsinasyonlara ve diskinezilere neden olabilir. Levodopanin iyi belgelenmiş gücü ve güvenliğine rağmen, yıllar boyunca bir “levodopa fobisi” olmuştur (Titova vd 2018). Bu nedenle, birçok hasta ve doktor, özellikle genç başlangıçlı Parkinson Hastalığı vakalarında, levodopayı başlatmak konusunda isteksiz olmuştur. Daha genç hastalar daha yüksek diskinezi ve motor dalgalanma riski altındadır (Mehanna ve Jankovic 2019). Bununla birlikte, genç başlangıçlı Parkinson Hastalığı hastalarının çoğu, aileleri büyütme ve işleri sürdürmek için en yüksek seviyelerde işlev gördükleri için daha yüksek etkili anti-PD ilaçlarına ihtiyaç duyanlardır. Bu nedenle, onlara düşük etkili dopamin agonistleri ile yetersiz ilaç vermek onları ya çalışmaktan vazgeçmeye ya da başka meslekler seçmeye mahkum edebilir. Ayrıca, levodopanin hastalığın ilerlemesini hızlandırdığına veya levodopa kullanımını geciktirmenin diskinezileri önlediğine dair bir kanıt yoktur (Espay ve Lang 2017).

Dopamin agonistleri, dopaminergik reseptörleri uyararak etkilerini gösterirler. Şu anda kullanılan agonistler, ergot olmayan türevler, yani ropinirol, pramipeksol, rotigotin ve apomorfindir. DA, öncelikle Parkinson Hastalığının erken evrelerinde ve yardımcı tedaviler olarak kullanılır. Ropinirol ve pramipeksol ayrıca uzatılmış salımlı (ER) formülasyonlarda da mevcuttur. Ropinirol ER, anında salınan (IR) formülasyonuna kıyasla daha etkilidir (Stocchi vd 2008). Pramipeksol ER hala daha uygun dozlamamanın yararlarına sahipken, IR formülasyonu ile karşılaştırıldığında tolerabilitede bir fark kaydedilmemiştir (Poewe vd. 2011). Rotigotin, transdermal bir yama yoluyla uygulanır. Ropinirol ve pramipeksol ile karşılaştırıldığında, D1 reseptörleri üzerinde bazı ek faydalar sağlayabilecek bazı etkileri de vardır (Elshoff vd 2018).

DA'nın en yaygın yan etkileri arasında halüsinasyonlar, ortostatik hipotansiyon, mide bulantısı, pedal ödemi, gündüz aşırı uyku hali ve dürtü kontrol bozuklukları (ICD) bulunur. Bu yan etkiler DA ile levodopadan daha yaygındır (Baig vd 2021). Minimal semptomları olan hastalar MAO-B inhibitörleri ile tedavi edilebilir. Sadece rahatsız edici bir titremesi olan genç hastalar antikolinerjiklerle tedavi edilebilir.

Ancak, daha önce tartışıldığı gibi, bu ilaçların uzun vadede yan etkilere neden olma olasılığı daha yüksektir ve önerilmemektedir. Hastada belirgin bradikinezi varsa, levodopa preparatları veya dopamin agonistleri tercih edilen ilaçlardır. Motor semptomlar ilerledikçe, hastaların daha yüksek dozda levodopa veya dopamin agonistlerine ihtiyacı olacaktır. "kapalı" dönemler geliştiklerinde, yukarıdaki ilaçları optimize etmenin yanı sıra, COMT inhibitörleri, uzatılmış salımlı levodopa, istradefilin, amantadin ve apomorfin (enjeksiyon ve dil altı filmi) ve inhale levodopa gibi kurtarma ilaçları kullanılabilir. Uzatılmış salımlı Amantadin, levodopanin fraksiyonlanması etkili değilse, ilaca dirençli ilaca bağlı diskinezilerin tedavisinde kullanılabilir. Motor dalgalanmalar yukarıdaki ilaçlarla yeterince yönetilemezse, hastalara intrajejunal bir tüp ve harici bir pompa yerleştirilerek derin beyin stimülasyonu veya levodopa-karbidopa bağırsak jeli infüzyonu gibi ileri tedaviler için sevk edilebilir. Yukarıdaki stratejilerin öneri niteliğinde olduğu ve Parkinson Hastalığı tedavisine yönelik bireysel yaklaşımlarda önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 80 kişi (26 görsel halüsinasyonu olmayan Parkinson hastası, 26 görsel halüsinasyonu olan Parkinson hastası ve 28 sağlıklı birey) dahil edildi. Hastalar Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine göre idiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı alan kişilerden oluşmaktaydı (n:52). Hastalar hakkında demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti (Hoehn ve Yahr evresi), UPDRS (On dönem; hasta sabah ilk doz tedavileri aldıktan 2 saat sonra), motor fluktuasyonun varlığı, varsa türü, diskinezi varlığı, varsa türü, kullandıkları ilaçlar ve süreleri (L-dopa, dopamin agonisti, selejinin, amantadin ve antikolinergik kullanımı ve süreleri, dopamin agonisti kullanıyorsa agonist-levodopa eşdeğer dozları, total levodopa dozu ayrı ayrı kaydedildi), MMSE, Nöropsikiyatrik test bataryası, komorbid hastalıklar, Düzeltilmiş görme keskinliği, konfrantasyon yöntemi ile görme alanı, katarakt öyküsünü içeren oftalmolojik muayene, nörogörüntüleme bulguları (özellikle görme yollarını etkileyen lezyon ve posterior kortikal atrofi açısından incelenerek kaydedildi. Hastalar görsel halüsinasyonlar açısından sorgulandı (varlığı, tipi, ortaya çıkış zamanı, halüsinasyona karşı içgörü varlığı). Hastaların nörolojik ve oftalmolojik değerlendirilmeleri uzman bir nöroloji hekimi, psikiyatrik değerlendirmeleri, uzman bir psikiyatri hekimi tarafından her hasta için on dönemde yapıldı, gerekli olgularda özellikle oftalmolojik patolojilerin dışlanamadığı vakalarda ek oftalmolojik değerlendirme ayrı bir göz hekimince yapıldı. Sonrasında elektrofizyolojik incelemeye geçildi ve bu inceleme her hasta için aynı laboratuvar ve cihazda, on dönemde, tüm hastalar için belli zaman diliminde (Sabah 10:00-12:00 saatleri arasında) yapıldı. İnceleme Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Bölümü EMG laboratuvarında görsel uyarılmış potansiyel çalışmaları yapıldı. Tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış hasta onamı alındı.

3.1. Elektrofizyolojik İnceleme

Görsel uyarılmış potansiyel incelemeleri için Medelec Nicolet EDX Synergy EMG cihazı kullanıldı. Tüm hastaların her iki gözüne pattern VEP kaydı yapıldı. Pattern VEP kaydı için aktif elektrod, oksipital kemikte protuberans ya da occipital eksterna'nın 2 cm üzerindeki referans elektrod vertekse, toprak elektrodu ise alında saçlı deri sınırına yerleştirildi. Hasta oda ışığında 1 m önünde bulunan ekrandaki hareketli satranç tahtası şeklindeki desenlerin ortasında bulunan fiksasyon noktasına bakarken, oksipital kortekste ortaya çıkan elektriksel potansiyeller kaydedildi. 512 uyarının ortalaması alındı. Artefakt değeri %5'in üzerine çıktığında çalışma tekrar edildi. Refraksiyon kusuru olan hastalarda test mercekle yapıldı. VEP sonuçları, her iki göz için latans ve amplitüd olarak ayrı ayrı kaydedildi.

3.2. Güç Analizi ve İstatistik

Referans çalışmalarda elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu ($d=1.91$) görülmüştür. Referans çalışmalardaki sonuçlardan yola çıkarak daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğü de elde edebileceğimizi ($d=0.7$) varsayarak yaptığımız güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 52 kişi (her grup için en az 26 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı. Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi. İki grup arasındaki karşılaştırmalar için t testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Araştırmaya 80 kişi (26 görsel halüsinasyonu olmayan Parkinson hastası, 26 görsel halüsinasyonu olan Parkinson hastası, 28 sağlıklı birey) dahil edildi. Yaş ortalaması $63,11 \pm 9,23$ ve ortancası 64 (aralık 40 - 85) olarak saptandı. Kontrol grubu, görsel halüsinasyonu (GH) olan ve olmayan hastalar arasında yaş açısından farklılık saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşına ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonucu

Grup (n)	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortanca (Min - Max)	p
Tüm bireyler (80)	$63,11 \pm 9,23$	64 (40 - 85)	0,7
Hasta, GH Yok (26)	$64,92 \pm 8,21$	65 (43 - 85) ^a	
Hasta, GH Var (26)	$67,50 \pm 8,24$	67,5 (46 - 80) ^a	
Kontrol (28)	$67,36 \pm 8,24$	68,5 (40 - 71) ^b	

GH: Görsel halüsinasyon. p değeri Kruskal Wallis testi ile elde edilmiştir. Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığını ifade eder.

Tablo 4.2. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve p değeri

Grup (n)	Erkek	Kadın	p
Tüm bireyler (80)	40 (%50,0)	40 (%50,0)	0,161
Hasta, GH Yok (26)	9 (%34,6)	15 (%57,7)	
Hasta, GH Var (n26)	17 (%65,4)	11 (%42,3)	
Kontrol (n=28)	16 (%57,1)	12 (%42,9)	

GH: Görsel halüsinasyon. Veriler sıklık (yüzde) olarak özetlenmiştir. p değeri ki-kare testi ile elde edilmiştir.

Tablo 4.2^ye göre çalışmaya dahil edilen bireylerin 40'ı erkek ve 40'ı kadındı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Parkinson hastalarının yarısı (%50,0) Evre 1 iken, 19 (%36,5)'u Evre 2a, 3 (%5,8)'ü Evre 2b, 3 (%5,8)'ü Evre 3 ve 1 (%1,9)'i Evre 4'tü. Motor fluktuasyon 19 (%36,5) hastada vardı, en sık tip 12 (%63,2) hasta ile wearing-off idi. Diskinezi 15 (%28,8) hastada vardı, tamamı on-diskinezi tipindeydi. 33 (%63,5) hastada L-dopa kullanımı, 37 (%71,2) hastada dopamin agonisti kullanımı, 45 (%86,5) hastada selejilin kullanımı ve 5 (%9,6) hastada amantadin kullanımı öyküsü mevcutken, hastalarda antikolinergik kullanım öyküsü yoktu. Nöropsikiyatrik test bataryasında 7 (%13,5) hastada MCI ve 7 (%13,5) hastada erken evre olarak saptandı. 36 (%69,2) hastada eşlik eden başka bir kronik hastalık mevcuttu. GH olan ve olmayan hastalar arasında bu özellikler açısından istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta grubunda klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları (nitel değişkenler)

	Tüm bireyler (n=52)	Hasta, GH Yok (n=26)	Hasta, GH Var (n=26)	P
Hastalık evre (n=52)				
Evre 1	26 (%50,0)	13 (%50,0)	13 (%50,0)	1,000 [§]
Evre 2a	19 (%36,5)	10 (%38,5)	9 (%34,6)	
Evre 2b	3 (%5,8)	1 (%3,8)	2 (%7,7)	
Evre 3	3 (%5,8)	2 (%7,7)	1 (%3,8)	
Evre 4	1 (%1,9)	0 (%0,0)	1 (%3,8)	
Motor fluktuasyon (n=52)				
Var	19 (%36,5)	11 (%42,3)	8 (%30,8)	0,565 [†]
Yok	33 (%63,5)	15 (%57,7)	18 (%69,2)	
Motor fluktuasyon tipi (n=19)				
Wearing-off	12 (%63,2)	7 (%63,6)	5 (%62,5)	1,000 [§]
2	1 (%5,3)	1 (%9,1)	0 (%0,0)	

Tablo 4.3 (Devam)				
3	6 (%31,6)	3 (%27,3)	3 (%37,5)	
Diskinezi (n=52)				
Var	15 (%28,8)	7 (%26,9)	8 (%30,8)	1,000 [†]
Yok	37 (%71,2)	19 (%73,1)	18 (%69,2)	
Diskinezi tipi (n=15)				
Ondiskinezi	15 (%100,0)	7 (%100,0)	8 (%100,0)	N/A
L-dopa kullanımı (n=52)				
Var	33 (%63,5)	15 (%57,7)	18 (%69,2)	0,565 [†]
Yok	19 (%36,5)	11 (%42,3)	8 (%30,8)	
Dopamin agonisti kullanımı (n=52)				
Var	37 (%71,2)	20 (%76,9)	17 (%65,4)	0,540 [†]
Yok	15 (%28,8)	6 (%23,1)	9 (%34,6)	
Selejilin kullanımı (n=52)				
Var	45 (%86,5)	21 (%80,8)	24 (%92,3)	0,419 [‡]
Yok	7 (%13,5)	5 (%19,2)	2 (%7,7)	
Amantadin kullanımı (n=52)				
Var	5 (%9,6)	1 (%3,8)	4 (%15,4)	0,350 [‡]
Yok	47 (%90,4)	25 (%96,2)	22 (%84,6)	
Antikolinerjik kullanımı (n=52)				
Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	N/A
Yok	52 (%100,0)	26 (%100,0)	26 (%100,0)	
Nöropsikiyatrik test bataryası (n=52)				
MCI	7 (%13,5)	5 (%19,2)	2 (%7,7)	0,825 [§]
Erken evre	7 (%13,5)	3 (%11,5)	4 (%15,4)	
Orta evre	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Yok	36 (%69,2)	17 (%65,4)	19 (%73,1)	
Normal	2 (%3,8)	1 (%3,8)	1 (%3,8)	
Komorbidite (n=52)				
Var	36 (%69,2)	17 (%65,4)	19 (%73,1)	0,764 [†]
Yok	16 (%30,8)	9 (%34,6)	7 (%26,9)	

GH: Görsel halüsinasyon. Veriler sıklık (yüzde) olarak özetlenmiştir. †: Ki-kare testi, ‡: Fisher'in kesin testi, §: Fisher-Freeman-Halton testi. N/A: Uygulanamaz

Hasta grubunda ortalama hastalık süresi $3,50 \pm 2,93$ ve ortancası 3 (aralık 1 - 15) olarak saptandı. GH olan ve olmayan Parkinson hastaları arasında hastalık süresi, UPDRS, L-dopa dozu, L-dopa süresi, agonist equvalen dozu, ve total doz açısından istatistiksel farklılık bulunmazken, MMSE skorları GH olmayan hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,003$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta grubunda klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Grup	n	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
Hastalık süresi	Tüm hastalar	52	$3,50 \pm 2,93$	3 (1 - 15)	0,866
	Hasta, GH Yok	26	$3,73 \pm 3,53$	3 (1 - 15)	
	Hasta, GH Var	26	$3,27 \pm 2,24$	3 (1 - 10)	
UPDRS	Tüm hastalar	52	$15,33 \pm 6,13$	15 (6 - 30)	0,397
	Hasta, GH Yok	26	$14,96 \pm 6,75$	14 (6 - 30)	
	Hasta, GH Var	26	$15,69 \pm 5,54$	16 (8 - 30)	
L-dopa dozu	Tüm hastalar	52	$303,37 \pm 259,2$	375 (0 - 750)	0,558
	Hasta, GH Yok	26	$275,96 \pm 271,43$	250 (0 - 750)	
	Hasta, GH Var	26	$330,77 \pm 248,63$	400 (0 - 750)	
L-dopa süresi	Tüm hastalar	51	$2,02 \pm 2,55$	1,5 (0 - 15)	0,341
	Hasta, GH Yok	26	$1,96 \pm 3,11$	1 (0 - 15)	
	Hasta, GH Var	25	$2,08 \pm 1,85$	2 (0 - 6)	
Agonist equvalen dozu	Tüm hastalar	52	$191,83 \pm 156,30$	150 (0 - 450)	0,590
	Hasta, GH Yok	26	$203,85 \pm 150,12$	300 (0 - 450)	
	Hasta, GH Var	26	$179,81 \pm 164,32$	150 (0 - 450)	
Total doz	Tüm hastalar	52	$495,19 \pm 266,79$	450 (150 - 1200)	0,361
	Hasta, GH Yok	26	$479,81 \pm 281,78$	325 (150 - 1150)	
	Hasta, GH Var	26	$510,58 \pm 255,56$	500 (150 - 1200)	
MMSE	Tüm hastalar	52	$25,52 \pm 3,11$	27 (18 - 30)	0,003
	Hasta, GH Yok	26	$26,81 \pm 2,00$	28 (22 - 30)	
	Hasta, GH Var	26	$24,23 \pm 3,50$	26 (18 - 28)	

GH: Görsel halüsinasyon. p değerleri Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerde sağ göz görme keskinliği ortalaması $0,84 \pm 0,10$ ve ortancası 0,8 (aralık 0,7 - 1) olarak saptanırken, sol göz görme keskinliği ortalaması $0,87 \pm 0,10$ ve ortancası 0,9 (0,7 - 1) olarak saptandı. Sağ göz görme keskinliği gruplar arasında benzer bulundu. Sol göz görme keskinliği GH olan hastalarda daha düşük olarak saptanırken ($p=0,025$), kontrol grubu hasta grupları ile benzer bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Görme keskinliğine ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Grup	n	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
Görme keskinliği, Sağ	Tüm bireyler	8 0	$0,84 \pm 0,10$	0,8 (0,7 - 1)	0,188
	Hasta, GH Yok	2 6	$0,87 \pm 0,10$	0,85 (0,7 - 1)	
	Hasta, GH Var	2 6	$0,82 \pm 0,09$	0,8 (0,7 - 1)	
	Kontrol	2 8	$0,83 \pm 0,10$	0,8 (0,7 - 1)	
Görme keskinliği, Sol	Tüm bireyler	8 0	$0,87 \pm 0,10$	0,9 (0,7 - 1)	0,025
	Hasta, GH Yok	2 6	$0,91 \pm 0,08$	0,9 (0,7 - 1) a	
	Hasta, GH Var	2 6	$0,84 \pm 0,09$	0,8 (0,7 - 1) b	
	Kontrol	2 8	$0,85 \pm 0,10$	0,8 (0,7 - 1) ab	

GH: Görsel halüsinasyon. p değerleri Kruskal Wallis testi ile elde edilmiştir.

Hastalarda görme alanı defekti mevcut değildi. Katarakt öyküsü toplam 7 (%13,5) hastada vardı. Nörogörüntüleme sonucu 25 (%48,1) hastada normal iken, 27 (%51,9) hastada patolojikti. GH olan ve olmayan hastalar arasında katarakt öyküsü yüzdeleri açısından fark bulunmazken, patolojik nörogörüntüleme yüzdesi GH olan hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,006$).

GH tipi 8 (%30,8) hastada basit ve 18 (%69,2) hastada kompleksti. GH zamanı 6 (%25,0) hastada gündüz ve 18 (%75,0) hastada geceydi. Ayrıca GH olan 16 (%66,7) hastada içgörü mevcuttu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta grubunda klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları (nitel sonuçlar)

	Tüm bireyler (n=52)	Hasta, GH Yok (n=26)	Hasta, GH Var (n=26)	p
Görme alanı defekti (n=52)				
Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	N/A
Yok	52 (%100,0)	26 (%100,0)	26 (%100,0)	
Katarakt öyküsü (n=52)				
Var	7 (%13,5)	5 (%19,2)	2 (%7,7)	0,419 [‡]
Yok	45 (%86,5)	21 (%80,8)	24 (%92,3)	
Nörogörüntüleme sonucu (n=52)				
Normal	25 (%48,1)	18 (%69,2)	7 (%26,9)	0,006 [†]
Patolojik	27 (%51,9)	8 (%30,8)	19 (%73,1)	
GH tipi (n=26)				
Basit	8 (%30,8)	-	8 (%30,8)	N/A
Kompleks	18 (%69,2)	-	18 (%69,2)	
GH zamanı (n=24)				
Gündüz	6 (%25,0)	-	6 (%25,0)	N/A
Gece	18 (%75,0)	-	18 (%75,0)	
GH içgörü (n=24)				
Var	16 (%66,7)	-	16 (%66,7)	N/A
Yok	8 (%33,3)	-	8 (%33,3)	

GH: Görsel halüsinasyon. Veriler sıklık (yüzde) olarak özetlenmiştir. †: Ki-kare testi, ‡: Fisher'in kesin testi. N/A: Uygulanamaz

Bireylerin görsel uyarılmış potansiyel (VEP) değerlerini incelediğimizde sağ göz latans ortalaması $110,72 \pm 15,23$ ve ortancası 108 (aralık 94 - 227) olarak, sağ göz amplitüd ortalaması $4,05 \pm 1,81$ ve ortancası 4 (aralık 1,18 - 12,2) olarak, sol göz latans ortalaması $111,11 \pm 15,64$ ve ortancası 110 (aralık 89 - 205) olarak, sol göz amplitüd ortalaması $4,31 \pm 1,43$ ve ortancası 4 (aralık 1,98 - 8,11) olarak bulundu. Gruplar arasında latans ve amplitüd değerleri açısından istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) değerleri ve analiz sonuçları

	Grup	n	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
Latans, Sağ	Tüm bireyler	80	$110,72 \pm 15,23$	108 (94 - 227)	0,889
	Hasta, GH Yok	26	$109,73 \pm 10,61$	108 (95 - 132)	
	Hasta, GH Var	26	$113,85 \pm 23,87$	108 (100 - 227)	
	Kontrol	28	$108,75 \pm 5,73$	109 (94 - 118)	
Amplitüd, Sağ	Tüm bireyler	80	$4,05 \pm 1,81$	4 (1,18 - 12,2)	0,939
	Hasta, GH Yok	26	$3,99 \pm 1,31$	4,05 (2,2 - 6,7)	
	Hasta, GH Var	26	$4,38 \pm 2,76$	3,95 (1,18 - 12,2)	
	Kontrol	28	$3,79 \pm 0,85$	4 (2,5 - 5,6)	
Latans, Sol	Tüm bireyler	80	$111,11 \pm 15,64$	110 (89 - 205)	0,112
	Hasta, GH Yok	26	$109,46 \pm 11,00$	103,5 (98 - 137)	
	Hasta, GH Var	26	$116,23 \pm 24,20$	112 (89 - 205)	
	Kontrol	28	$107,89 \pm 4,76$	109,5 (95 - 114)	
Amplitüd, Sol	Tüm bireyler	80	$4,31 \pm 1,43$	4 (1,98 - 8,11)	0,319
	Hasta, GH Yok	26	$4,25 \pm 1,31$	4 (2,1 - 6,6)	
	Hasta, GH Var	26	$4,69 \pm 1,82$	4,58 (1,98 - 8,11)	
	Kontrol	28	$4,01 \pm 1,03$	3,9 (2,5 - 6,1)	

GH: Görsel halüsinasyon. p değerleri Kruskal Wallis testi ile elde edilmiştir.

GH varlığı ile bağımsız olarak ilişkili olan faktörlerin belirlenmesi amacıyla ileriye dönük seçimli çoklu lojistik regresyon analiz yapıldı. Düşük MMSE skoru (p=0,002), katarakt öyküsü yokluğu (p=0,012) ve patolojik nörogörüntüleme sonucu (p=0,001) Parkinson hastalarında GH varlığı ile ilişkili bulundu (Tablo 8). Analize dahil edilen diğer değişkenler, yaş (p=0,700), cinsiyet (p=0,272), hastalık süresi (p=0,750), hastalık evresi (p=0,967), UPDRS (p=0,511), motor fluktuasyon varlığı (p=0,731), diskinezi varlığı (p=0,723), L-dopa kullanımı (p=0,712), L-dopa dozu (p=0,953), L-dopa süresi (p=0,699), dopamin agonisti kullanımı (p=0,974), agonist equvalen dozu (p=0,803), total doz (p=0,879), amantadin kullanımı (p=0,075), selejilin kullanımı (p=0,332), nöropsikiyatrik test bataryası (p=0,486), komorbidite (p=0,598), sağ göz görme keskinliği (p=0,729), sol göz görme keskinliği (p=0,717), sağ göz latans (p=0,542), sağ göz amplitüd (p=0,713), sol göz latans (p=0,585), sol göz amplitüd (p=0,799) istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta grubunda görsel halüsinasyon varlığı ile bağımsız olarak ilişkili faktörler, çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları (n=52)

	β katsayı sı	Stand art hata	p	Odds ratio (OR)	OR için %95 GA	
MMSE	-0,679	0,217	0,00 2	0,507	0,331	0,776
Katarakt öyküsü	-3,110	1,242	0,01 2	0,045	0,004	0,509
Nörogörüntüleme sonucu, Patolojik (Sabit)	3,482	1,016	0,00 1	32,510	4,435	238,29 0
	16,171	5,430	0,00 3			

GA: Güven aralığı, Nagelkerke R²=0.610

5. TARTIŞMA

Parkinson Hastalığının psikozu, tedavi edilmesi en zor, motor olmayan komorbiditelerden biridir. İnsanlara ait karmaşık GH'ler, ayrıca multimodal halüsinasyonlar ve sanrılar, Parkinson Hastalığı psikozunun karakteristiğidir. Bu GH'ler, %50'lere varan bir prevalans ile Parkinson Hastalığındaki en yaygın durumdur (Fry vd 2022). Yaygınlıklarına ve prognoz üzerindeki etkilerine rağmen, GH'lerin patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda, Parkinson Hastalığındaki halüsinasyonların ortaya çıkışının inhibisyona (dopaminerjik inhibisyon) bağlı olabileceği teorisini test etmek amaçlı bu hastalarda görsel uyarılmış potansiyeller incelendi ve bu çalışmada bu hipotezi desteklemek amacı ile görme yollarındaki bozukluğun Parkinson Hastalığında görsel halüsinasyonların nedenlerinden biri olup olmadığını belirlemek için görsel halüsinasyon ile VEP arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızda ilk parametre olarak, görsel halüsinasyonu olmayan Parkinson hastası ile görsel halüsinasyonu olan Parkinson hastalarının yaş ortalaması arasındaki istatistiki değere bakıldı fakat kontrol grubunda, GH olan ve olmayan hastalar arasında yaş açısından farklılık saptanmadı. Literatürde, artan yaşla birlikte, halüsinasyon varlığı ilişkilendirilmiştir (Nagano-Saito vd 1986, Tanner 1992). Bu, hızlanan duyuşsal kayıp veya ilaçların yaşa bağlı yan etkileri ile açıklanabilir (Berrios ve Brook 1984, Holroyd vd 2001, Pederzoli vd 1983). Yaşla ilişkili faktörlerden biri hastalık süresidir; bu değişkenlerin bağımsız olmaması göz önüne alındığında, Fénelon ve arkadaşları (2000) hastalık süresinin çok önemli faktör olduğunu vurgulamışlardır. Heinrichs- Graham ve arkadaşları (2014) halüsilasyon gören parkinson hastalarının iki alt grubunu tanımlamıştır: 5 yıl veya daha kısa hastalık süresi olanlarda görsel halüsinasyonlar, hastalığın bilişsel bileşeniyle değil, motor fonksiyonların hızlı ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir. Hastalıkla daha uzun geçmişi olan hastaların ise görsel halüsinasyonlar, postüral dengesizlik, genel bilişsel bozukluk ve depresyonla ilişkilendirilmiştir. Goetz ve arkadaşları (1998) levodopa tedavisinin 3 ayı içinde

halüsinasyonlar (görsel ve işitsel) yaşayan Parkinson hastalarını, 1 yıllık tedaviden sonra halüsinasyonlar yaşayanlarla karşılaştırmıştır. Erken teşhis grubundaki hastaların hastalığının tanımı daha çok Lewy cisimi veya Alzheimer hastalığı olarak değişmiştir. Lewy cisimcikleri, tüm Parkinson Hastalığı vakalarında az ya da çok mevcuttur ve hastalığın başlama yaşı, süresi veya ilerleme hızı, bilişsel gerileme, ilaca yetersiz yanıt ve hastalık şiddetinin görsel halüsinasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (Ballard vd. 1997, Gibb ve Lees 1988, Hughes vd 1992). Hoehn ve Yahr (1967) tarafından yapılan sınıflandırması kullanılarak hastalık evresini kaydeden çoğu araştırmacı, görsel halüsinasyonların şiddeti ile varlığı arasında bir ilişki bulmuştur. Literatüre bakıldığında Parkinson Hastalığında görsel halüsilasyonlarda yaş parametresi genel olarak doksanlı yıllarda incelenmiştir (Weil ve Reeves 2020).

Çalışmamızda görsel halüsinasyonu olmayan Parkinson hastası ile görsel halüsinasyonu olan Parkinson hastalarının yaş ortalaması arasındaki istatistiki değerin anlamsız olmasının nedeninin ya hasta sayımızın az olduğundan kaynaklandığını ya da geçmişteki çalışmaların doksanlı yıllarda yapılan teknik ve şartlardan kaynaklandığını düşünerek, çalışmalarımızın sonuçlarının literatürden farklı çıktığını düşünmekteyiz. Belki de böyle çalışmaların, ileride daha büyük bir hasta popülasyonu ile çalışılması ya da meta-analiz çalışmalarının yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Yine çalışmamızda hastalık süresi de görsel halüsinasyonu alan ve olmayan hastalar arasında benzerdi (Görsel halüsinasyonu olmayan hastalarda: $3,73 \pm 3,53$ ve görsel halüsinasyonu olan hastalarda: $3,27 \pm 2,24$). Bu veriler arasında anlamlı fark olmasa da çalışmada hasta gruplarının benzer hastalık evrelerinde olduğunun bir göstergesi olarak görülebilir ve bizim sonuçlarımıza göre Parkinson hastalarında görsel halüsinasyonların sadece hastalık evresi ile ilişkilendirilemeyeceği söylenebilir.

Çalışmamızda tüm parametreleri incelerken kadın ve erkek sayısı eşit olarak kullanıldı ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hastaların demografik verileri incelendiğinde GH olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı. Çalışmamızda başka bir parametre olan Parkinson Hastalığı ile ilişkili özelliklere ait tanımlayıcı değişkenler incelenmiştir. Hastalığın evresi arttıkça GH da artma görüldüğü tespit edilmiştir. Görsel halüsinasyonların ortaya çıkışının hem hastaların hem de ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi vardır: bilişsel gerileme ve artan ölüm oranı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bakım evlerine daha erken yerleştirilmenin en güçlü

göstergesidir. Yapılan çalışmalar hastalık ilerledikçe hastaların diğer şekillerde halüsinasyonlar gördüğünü belirtmiştir ancak bunların genellikle daha az görüldüğünün altını çizilmektedir (Weil ve Reeves 2020). Görsel halüsinasyonlar Parkinson Hastalığında özel bir zorluk teşkil eder, çünkü Parkinson Hastalığında motor semptomlara yönelik tedaviler halüsinasyonları tetikleyebilir ve kötüleştirebilir. Halüsinasyonlar için hem etkili hem de güvenli tedavi bulmak, antipsikotik ilaçlar Parkinson semptomlarını kötüleştirdiği, bilişsel bozulma ve artmış inme ve ölüm riski ile ilişkili olduğu için karşılanmamış büyük bir ihtiyaç alanıdır (Weil ve Reeves 2020). Motor dalgalanmalar, hastaların birkaç yıl ilaç kullandıktan sonra gösterdiği “on” ve “off” dönemler arasındaki salınımları ifade eder. “off” dönemler, hastaların diskinezi dışında Parkinson semptomları gösterdiği günün bölümleri olarak kabul edilir (Weintraub vd 2016). Aksine, “on” dönemleri, hastaların hareket kontrolünü yeniden kazandığı ve kayda değer tek hareket değişikliğinin diskinezi olduğu kalan süreyi ifade eder. İlaç alımları, diskinezi olmaksızın “on” süresini maksimuma çıkarmak ve “off” dönemlerini ve sürelerini en aza indirmek için genellikle sabit bir dopamin seviyesini koruyacak şekilde programlanır (Antonini ve Cilia 2009, Rodríguez-Moliner vd 2015). Çalışmamızda motor dalgalanmalara GH var olan hem de GH olmayan hastalarda çok sık rastlanmamıştır. Motor dalgalanmaların salınımlı dopamin seviyeleri ve Parkinson Hastalığı motor semptomlarının ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chávez-León vd 2013). Ek olarak, bradikinezi, görünümü dopamin eksikliği ile daha yakından ilişkili olan motor semptom olarak tanımlanmıştır (Pérez-López vd 2016). Daha somut olarak, bradikinezi ve “off” durumları düşük dopamin seviyeleri ile ilişkilidir. Tersine, yüksek dopamin seviyeleri ile ilişkili motor değişiklik, “on” durumlarıyla bağlantılı olan tepe doz diskinezilerdir (Jankovic ve Aguilar 2008). Sonuç olarak, on veya off motor durumlarını belirlemek için hem bradikinezi hem de diskinezi motor değişiklikleri seçilir. Çalışmamızda elde edilen veriler değerlendirildiğinde, tüm bireylerde L-Dopa kullanımı, dopamin antagonist, selejilin kullanımı mevcuttu. Amantatin ve antikolinerjik kullanımı mevcut değildi. Görsel halüsinasyonlar, bilişsel eksikliklerin eşlik ettiği, tipik olarak dalgalı seyirli, dikkat ve farkındalıkta akut bir bozukluk olarak tanımlanan deliryum bağlamında da ortaya çıkabilir (American Psychiatric Association, 2013).

Parkinson hastalarında, Parkinson Hastalığının seyrinin herhangi bir noktasında ortaya çıkabilen ve özellikle antikolinerjik özelliklere sahip ilaçlarla ilişkili olarak

Parkinson psikozuna benzer risk faktörlerine sahip deliryum gelişme riski yüksektir (Ebersbach vd 2019). Dopaminerjik ilaçların kullanımıyla görsel halüsinasyonlar bildirilmiş olsa da nedensel bir bağlantıya dair kanıtlar kesin değildir ve hastalıkla ilgili faktörlerin, özellikle hastalık süresinin sürekli olarak durumu nasıl yönettiği konusunda bilgi verir. Noradrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik sistemler gibi birbiriyle ilişkili diğer bazı nörotransmitter sistemlerindeki anormallikler de Parkinson Hastalığında gözlenir. Bu sistemleri modüle eden ilaçlar genellikle Parkinson Hastalığında kullanılır ve kolinesteraz inhibitörlerinin ve serotonin reseptör bloke edici ajanların görsel halüsinasyonların tedavisinde faydalı olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. İlgili olabilecek daha az sıklıkla incelenen diğer nörotransmitterler arasında GABA, glutamat ve melatonin yer alır (Ffytche va Aarsland 2017, Powell vd 2020).

Çalışmamızda, Parkinson Hastalığı ile alakalı özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler verildi ve GH olan ve olmayan Parkinson hastaları arasında hastalık süresi, UPDRS, L-dopa dozu, L-dopa süresi, agonist equvalen dozu ve total doz açısından istatistiksel farklılık bulunmazken, MMSE skorları GH olmayan hastalarda daha yüksek bulundu. MMSE evrensel olarak kabul edilen bir testtir ve Parkinson Hastalığı popülasyonunda bilişsel işlev bozukluğunu saptamak için kullanışlı bir araçtır (Tomlinson vd 2010). Ancak tavan etkilere eğilimlidir ve yürütücü işlevlerin saptanmasında yeterli duyarlılığı sağlamaz. MMSE skorlarının GH olmayan hastalarda daha yüksek görülmesinin sebebi aradaki yaş farkının az da olsa küçük olması olabilir. GH olmayan hastaların cinsiyeti daha çok kadındır. İleriki çalışmalarda cinsiyet ve yaş ilişkisi MMSE skorlaması arasındaki ilişki araştırılarak daha kesin bir sonuç elde edilebilir.

Çalışmamızda ayrıca araştırmaya dahil edilen tüm bireylerde sağ ve sol göz görme keskinliği incelendi ve sol göz görme keskinliği GH olan hastalarda daha düşük olarak saptanırken, kontrol grubu hasta grupları ile benzer bulundu. Görsel halüsinasyonlar genellikle yetersiz aydınlatmada ortaya çıkar ve görme keskinliğinde azalma ile ilişkilidir ancak normal görme keskinliği olan hastalarda da görülebilir. Bunlar aynı zamanda bozulmuş kontrast duyarlılığı ve renkli görme ile de ilişkilidir ve görsel halüsinasyonları olan hastalar, daha yüksek kortikal görsel işlev bozukluğunun tutulumunu yansıtan halüsinasyonları olmayanlara kıyasla nesne ve yüz tanımda daha büyük eksiklikler gösterir. Tedavi edilmemiş hastalar da dahil olmak üzere Parkinson Hastalığının erken evrelerindeki hastalarda küçük görsel halüsinasyonlara ilişkin son

raporlar, Parkinson Hastalığının ilk evrelerinde bile kortikal görsel işlemedeki değişiklikler için daha fazla destek sağlar (Archibald vd 2010, Gallagher vd 2016, Pagonabarraga vd 2016, Williams ve Lees 2005, Williams vd 2008). Çalışmamızda göz görme keskinliği GH olan hastalarda daha düşük olarak saptanmasının sebebinin bozulmuş kontrast duyarlılığına ve görsel işlev bozukluğuna bağlı olabileceği görüşündeyiz.

Çalışmamızda başka bir parametre olarak, Parkinson hastalarında görme ile ilgili analizler yapıldı. Tüm bireylerde; GH olan ve GH olmayan hastalarda, görme alanı defekti, katarakt öyküsü, nörogörüntüleme, GH tipi, GH zamanı, GH içgörü analizi yapıldı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre, Parkinson hastalarında görme alanı defekti, GH tipi, GH zamanı, GH içgörü analizi yoktu fakat Parkinson hastalarında katarakt öyküsü her grupta vardı ve nörogörüntüleme patolojik olarak GH olan hastalarda GH olmayan hastalara göre yaygındı. Parkinson Hastalığı; azalmış görme keskinliği, kontrast duyarlılığı ve renk ayrımı ile kendini gösteren görme bozukluğuna neden olur. Bu çalışmanın sonuçları önceki çalışmalarla tutarlı değildir (Archibald vd 2011). Hastalarda zayıf görsel işlev, retinada dopamin eksikliği, anormal göz hareketlerinden kaynaklanabilir (Armstrong 2011).

Literatürde sadece bir çalışmada, Parkinson Hastalığı grubunda, görsel fonksiyonları bozabilecek, nükleer ve arka subkapsüler katarakt sıklığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir (Nowacka vd 2014). Ama çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler çok anlamlı çıkmasa da bazı hastalarda katarakt gözlemlenmiştir. Bizim olgularımızda görme keskinliğini etkileyecek derecede ciddi olan ve santral kataraktı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Katarakt Oksidatif stres, lens DNA'sının, proteinlerin ve lipidlerin yaygın oksidasyonu nedeniyle katarakt oluşumu üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Nowacka vd 2014). Parkinson Hastalığı nörodejenerasyonundaki mekanizmalardan biri aşırı oksidatif stres olup, Parkinson hastalarında kataraktın daha yüksek sıklığını açıklayabilir.

Son olarak, bireylerin VEP değerleri incelediğinde, gruplar arasında latans ve amplitüd değerleri açısından istatistiksel farklılık bulunmadı. VEP, tüm görsel yolun fonksiyonel durumunu yansıtan, retinal ışık uyarımı aldıktan sonra görsel kortekste kaydedilen potansiyel bir değişiktir. VEP latansının dopaminerjik ilaçlardan etkilenme olasılığı daha düşüktür ve foveal elektriksel aktivitenin VEP amplitüdünden daha hassas bir ölçüsü gibi görünmektedir. Anormal latansın, demiyelinizasyon gibi

nedenlerle görme yollarındaki gecikmiş iletimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan bir meta-analizde Parkinson hastalarında kontrollere göre P100 latansında gecikme saptanmış ancak bu durum görme yollarında iletimdeki gecikmelerin ana belirleyicileri olarak kabul edilen, görsel sistemin belirgin bir klinik tutulumuna veya patolojik lezyonlarına bağlanmamıştır.

Başka bir çalışmada ise Parkinson hastalarında kontrol grubuna VEP' de P100 latansları göre anlamlı derecede daha uzundu bulunurken P100'ün amplitüdünde anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiş ve bu bulgunun hastalığın daha çok progresyonunu takipte kullanılabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak bu hastalarda VEP modelinin P100 bileşeninin latansında gecikme süresinin Parkinson hastalığında uzadığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte literatürde bu bulguyu doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur. Bu tartışmalı durum, Parkinson'daki VEP değişikliklerinin uzaysal frekans, zamansal tutarsızlık ve kontrastın belirli uyaran değerlerinden etkileniyor olması ile açıklanabilir.

6. SONUÇ

Parkinson Hastalığı psikozu sendromunun bir parçası olabilen görsel halüsinasyonlar, hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Ancak patofizyolojisi yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada Parkinson Hastalığındaki halüsinasyonların ortaya çıkışında görme yolaklarının etkilenmesinin rolü olup olmadığı anlaşılmasına çalışılmıştır. VEP Görme yolaklarını fonksiyonel olarak inceleyen en önemli tetiklerdendir; klinik pratikte sıkça başvurulur, bu nedenle yöntem olarak seçilmiştir. Parkinson Hastalığında etkilenen dopaminerjik ve/veya nondopaminerjik mediatör sistemlerinin VEP parametrelerinde değişiklik yapıp yapmadığı test edilmiştir. Ancak çalışmamızda VEP parametrelerinde ister halüsinasyonları olsun ister olmasın Parkinson Hastaları arasında ve bunların sağlıklı kontrollerle kıyaslanmasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Retinanın ötesindeki ek patolojilerin yada etkilenim ortaya koyulabilmesi ve olası bulguların klinik semptomlarla ilişkisinin araştırılması için daha hassas yöntemlere ihtiyaç olabilir; yine hastalığın farklı evrelerinde ve belkide daha fazla örneklem gruplarında incelemelerin yapılması konuyla ilgili daha net bilgiler sunabilir. Bizim çalışmamızın verilerinin de daha kapsamlı çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- Aarsland, D. (2017). Psychosis in parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, vol. 133, 585-622.
- Abou-Sleiman, P. M., Muqit, M. M., & Wood, N. W. (2006). Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(3), 207-219.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition: *DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Antonini, A., Cilia, R. (2009). Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in parkinson's disease. *Drug-Safety*, 32, 475-488. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932060-00004>
- Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., Burn, D. J. (2010). Retinal morphology in parkinson's disease. *Movement Disorders*, Vol. 25, No. 7, pp. 352-S35.
- Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., & Burn, D. J. (2011). Visual symptoms in parkinson's disease and parkinson's disease dementia. *Movement disorders*, 26(13), 2387-2395.
- Armstrong, R. A. (2011). Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2011.
- Armstrong, R. A. (2017). Visual dysfunction in parkinson's disease. *International Review Of Neurobiology*, 134, 921-946.
- Baig, F., Boca, M., Mooney, L., Cheminais, L., Selikhova, M., Rolinski, M., Whone, A. (2021). Per-oral image guided gastrojejunostomy insertion for levodopa-carbidopa intestinal gel in parkinson's disease is safe and may be advantageous. *Parkinsonism & Related Disorders*, 89, 34-37.
- Ballard, C., McKeith, L., Burn, D., Harrison, R., O'brien, J., Lowery, K., Campbell, R., Perry, R., Ince, P. (1997). The UPDRS scale as a means of identifying extrapyramidal signs in patients suffering from dementia with Lewy bodies, *Acta Neurologica Scandinavica*, 96(6), 366-371.
- Berg, K., Wood-Dauphine, S., Williams, J. I., & Gayton, D. (1989). Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*, 41(6), 304-311.
- Berrios, G. E., Brook, P. (1984). Visual hallucinations and sensory delusions in the elderly. *The British Journal of Psychiatry*, 144(6), 662-664.

- Bodis-Wollner, I. (1997). Visual electrophysiology in parkinson's disease: perg, vep and visual p300. *Clinical Electroencephalography*, 28(3), 143-147.
- Bodis-Wollner, I. (2013). Foveal vision is impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 19(1), 1-14.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.
- Cabreira, V., & Massano, J. J. A. M. P. (2019). Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta Med Port*, 32(10), 661-670.
- Calzetti, S., Franchi, A., Taratufolo, G., & Groppi, E. (1990). Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(2), 114-117.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Excellence NIfC. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245.
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464-474.
- Chávez-León, E., Ontiveros-Urbe, M. P., & Carrillo-Ruiz, J. D. (2013). La enfermedad de Parkinson: neurología para psiquiatras. *Salud mental*, 36(4), 315-324.
- Cheng, H. C., Ulane, C. M., & Burke, R. E. (2010). Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Annals of neurology*, 67(6), 715-725.
- Creaby, M. W., & Cole, M. H. (2018). Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 57, 1-8.
- Dhall, R., & Kreitzman, D. L. (2016). Advances in levodopa therapy for Parkinson disease: Review of RYTARY (carbidopa and levodopa) clinical efficacy and safety. *Neurology*, 86(14 Supplement 1), S13-S24.
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8).
- Doé de Maindreville, A., Fénelon, G., & Mahieux, F. (2005). Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20(2), 212-217. <https://doi.org/10.1002/Mds.20263>
- Dudley, R., Aynsworth, C., Mosimann, U., Taylor, J. P., Smailes, D., Collerton, D., ... & Urwyler, P. (2019). A comparison of visual hallucinations across disorders. *Psychiatry research*, 272, 86-92.
- Ebersbach, G., Ip, C. W., Klebe, S., Koschel, J., Lorenzl, S., Schrader, C., & Franke, C. (2019). Management of delirium in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126, 905-912.
- Elbaz, A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., ... & Rocca, W. A. (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *Journal of clinical epidemiology*, 55(1), 25-31.

- Elshoff, J. P., Bauer, L., Goldammer, N., Oortgiesen, M., Pesch, H., & Timmermann, L. (2018). Randomized, double-blind, crossover study of the adhesiveness of two formulations of rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease. *Current Medical Research and Opinion*, 34(7), 1293-1299.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689-1707
- Espay, A. J., & Lang, A. E. (2017). Common myths in the use of levodopa in Parkinson disease: when clinical trials misinform clinical practice. *JAMA neurology*, 74(6), 633-634.
- Fahn, S., Przedborski, S. (2000). Merritt's neurology, *Lippincott, Williams & Wilkins*, New York, 679-693.
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). ageing and parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(5), 2283-2301.
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123(4), 733-745.
- Ffytche, D. H., & Aarsland, D. (2017). Psychosis in Parkinson's Disease. *International review of neurobiology*, 133, 585-622.
- Firbank, M. J., Parikh, J., Murphy, N., Killen, A., Allan, C. L., Collerton, D., ... & Taylor, J. P. (2018). Reduced occipital GABA in Parkinson disease with visual hallucinations. *Neurology*, 91(7), e675-e685.
- Fry, A., Singh, D., Manganas, L., Gordon, M. L., Christodoulou, C., Leung, H. C., & Schwartz, G. J. (2022). Parkinson's Disease With Visual Hallucinations Is Associated With Epileptiform Activity on EEG. *Frontiers in Neurology*, 12, 788632..
- Gallagher, R., Damodaran, H., Werner, W. G., Powell, W., & Deutsch, J. E. (2016). Auditory and visual cueing modulate cycling speed of older adults and persons with Parkinson's disease in a Virtual Cycling (V-Cycle) system. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 13, 1-11.
- Gawel, M. J., Das, P., Vincent, S., & Rose, F. C. (1981). Visual and auditory evoked responses in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44(3), 227-232..
- Gibb, W. R., & Lees, A. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(6), 745-752..
- Giguère, N., Burke Nanni, S., & Trudeau, L. E. (2018). On cell loss and selective vulnerability of neuronal populations in parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 455
- Goetz, C. G. (2011). The history of parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1).
- Goetz, C. G., Tanner, C. M., & Klawans, H. L. (1982). Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *The American journal of psychiatry*, 139(4), 494-497.

- Goetz, C. G., Pappert, E. J., Blasucci, L. M., Stebbins, G. T., Ling, Z. D., Nora, M. V., & Carvey, P. M. (1998). Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high-dose challenge does not precipitate hallucinations. *Neurology*, *50*(2), 515-517.
- Goldman, S. M. (2014). Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *54*, 141-164.
- Goudarzi, F., Mohammadalipour, A., Bahabadi, M., Goodarzi, M. T., Sarveazad, A., & Khodadadi, I. (2018). Hydrogen peroxide: a potent inducer of differentiation of human adipose-derived stem cells into chondrocytes. *Free radical research*, *52*(7), 763-774.
- Grossi, D., Trojano, L., Pellecchia, M. T., Amboni, M., Fragassi, N. A., & Barone, P. (2005). Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, *20*(7), 668-673.
- Hanagasi, H. A., Tufekcioglu, Z., & Emre, M. (2017). Dementia in parkinson's disease. *Journal of The Neurological Sciences*, *374*, 26-31,
- Heinrichs-Graham, E., Kurz, M. J., Becker, K. M., Santamaria, P. M., Gendelman, H. E., & Wilson, T. W. (2014). Hypersynchrony despite pathologically reduced beta oscillations in patients with Parkinson's disease: a pharmacomagnetoencephalography study. *Journal of Neurophysiology*, *112*(7), 1739-1747
- He, S. B., Liu, C. Y., Chen, L. D., Ye, Z. N., Zhang, Y. P., Tang, W. G., ... & Gao, X. (2018). Meta-analysis of visual evoked potential and Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2018.
- Hoehn, M. M., Yahr, M. D. (1998). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, *50*(2), 318-318.
- Holroyd, S., Currie, L., & Wooten, G. F. (2001). Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*(6), 734-738.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, *55*(3), 181-184.
- Inzelberg, R., Ramirez, J. A., Nisipeanu, P., & Ophir, A. (2004). Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision research*, *44*(24), 2793-2797.
- Iraqi, A., & Hughes, T. L. (2017). Visual Hallucinations and Parkinsonism in Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, *18*(1), 83.
- Jankovic, J., Aguilar, L. G. (2008). Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, *4*(4), 743-757.
- Kalia, L. V., Brotchie, J. M., & Fox, S. H. (2013). Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials. *Movement Disorders*, *28*(2), 131-144..
- Kordower, J. H., Olanow, C. W., Dodiya, H. B., Chu, Y., Beach, T. G., Adler, C. H., ... & Bartus, R. T. (2013). Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*, *136*(8), 2419-2431.

- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *The Lancet*, 373(9680), 2055-2066.
- Liu, C., Zhang, Y., Tang, W., Wang, B., Wang, B., & He, S. (2017). Evoked potential changes in patients with Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, 7(5), e00703.
- Matsui, H., Udaka, F., Tamura, A., Oda, M., Kubori, T., Nishinaka, K., & Kameyama, M. (2005). The relation between visual hallucinations and visual evoked potential in Parkinson disease. *Clinical neuropharmacology*, 28(2), 79-82. doi: 10.1097/01.wnf.0000157066.50948.65.
- Ma, S. Y., Røyttä, M., Rinne, J. O., Collan, Y., & Rinne, U. K. (1997). Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. *Journal of the neurological sciences*, 151(1), 83-87..
- Mehanna, R., & Jankovic, J. (2019). Young-onset parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders*, 65, 39-48.
- Mack, J., Okai, D., Brown, R. G., Askey-Jones, S., Chaudhuri, K. R., Martin, A., ... & David, A. S. (2013). The role of self-awareness and cognitive dysfunction in Parkinson's disease with and without impulse-control disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 25(2), 141-149.
- Moschos, M. M., Tagaris, G., Markopoulos, L., Margetis, L., Tsapakis, S., Kanakis, M., & Koutsandrea, C. (2011). Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *European journal of ophthalmology*, 21(1), 24-29.
- Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J. P., Evans, A. C., ... & Ito, K. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 224-229.
- Nemade, D., Subramanian, T., & Shivkumar, V. (2021). An update on medical and surgical treatments of Parkinson's disease. *Aging and disease*, 12(4), 1021.
- Odin, P., Chaudhuri, K. R., Volkmann, J., Antonini, A., Storch, A., Dietrichs, E., ... & Bergquist, F. (2018). Viewpoint and practical recommendations from a movement disorder specialist panel on objective measurement in the clinical management of Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease*, 4(1), 14.
- Pagonabarraga, J., Martinez-Horta, S., Fernández de Bobadilla, R., Pérez, J., Ribosa-Nogué, R., Marín, J., ... & Kulisevsky, J. (2016). Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Movement Disorders*, 31(1), 45-52.
- Pederzoli, M., Girotti, F., Scigliano, G., Aiello, G., Carella, F., & Caraceni, T. (1983). L-dopa long-term treatment in Parkinson's disease: Age-related side effects. *Neurology*, 33(11), 1518-1518.
- Pérez-López, C., Samà, A., Rodríguez-Martín, D., Català, A., Cabestany, J., Moreno-Arostegui, J. M., ... & Rodríguez-Molinero, A. (2016). Assessing motor fluctuations in Parkinson's disease patients based on a single inertial sensor. *Sensors*, 16(12), 2132.
- Poewe, W., Rascol, O., Barone, P., Hauser, R. A., Mizuno, Y., Haaksma, M., ... & Pramipexole ER Studies Group. (2011). Extended-release pramipexole in early

- Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*, 77(8), 759-766.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
- Powell, A., Ireland, C., & Lewis, S. J. (2020). Visual hallucinations and the role of medications in Parkinson's disease: triggers, pathophysiology, and management. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 32(4), 334-343.
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., ... & Wittchen, H. U. (2010). Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 257, 1073-1082.
- Rodríguez-Molinero, A., Pérez-Martínez, D. A., Gálvez-Barrón, C., Hernández-Vara, J., Martínez-Castrillo, J. C., Álvarez, R., ... & Bregman, J. (2015). Remote control of apomorphine infusion rate in Parkinson's disease: Real-time dose variations according to the patients' motor state. A proof of concept. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(8), 996-998.
- Rudow, G., O'Brien, R., Savonenko, A. V., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., Pletnikova, O., ... & Troncoso, J. C. (2008). Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 115, 461-470.
- Stocchi, F., Tagliati, M., & Olanow, C. W. (2008). Treatment of levodopa-induced motor complications. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(S3), S599-S612.
- Titova, N., Levin, O., Katunina, E., & Ray Chaudhuri, K. (2018). 'Levodopa Phobia': a review of a not uncommon and consequential phenomenon. *npj Parkinson's Disease*, 4(1), 31.
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 25(15), 2649-2653.
- Trenkwalder, C., Kuoppamäki, M., Vahteristo, M., Müller, T., & Ellmén, J. (2019). Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves "off" time in a randomized trial. *Neurology*, 92(13), e1487-e1496.
- Watanabe, Y., Himeda, T., & Araki, T. (2005). Mechanisms of MPTP toxicity and their implications for therapy of Parkinson's disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 11(1), RA17-23.
- Weil, R. S., & Reeves, S. (2020). Hallucinations in Parkinson's disease: new insights into mechanisms and treatments. *Advances in clinical neuroscience & rehabilitation: ACNR*, 19(4), ONNS5189.
- Weintraub, D., Hauser, R. A., Elm, J. J., Pagan, F., Davis, M. D., Choudhry, A., & MODERATO Investigators. (2016). Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a placebo-controlled trial. *Movement Disorders*, 31(5), 709-714.

- Williams, D. R., & Lees, A. J. (2005). Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *The Lancet Neurology*, 4(10), 605-610.
- Williams, D. R., Warren, J. D., & Lees, A. J. (2008). Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(6), 652-655.
- Zafar, S., & Yaddanapudi, S. S. (2022). Parkinson disease. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu



Sayı :60116787-020/54014
Konu :Başvurunuz hk.

10/09/2020

Sayın Prof. Dr. Levent Sinan BİR

İlgi :19/08/2020 tarihli dilekçeniz *192.168.178.27*
4841

10.09.2020
İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "Parkinson Hastalığında Görsel Halüsinasyonların Görsel Uyarılmış Potansiyel Çalışmaları ile İlişkisi" konulu çalışmanız 25.08.2020 tarih ve 16 sayılı kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan