

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DOPAMİN TEDAVİSİ ALAN İDİYOPATİK
PARKİNSON HASTALARINDA KAN HOMOSİSTEİN
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Aylin AYDEMİR
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Sibel ALTINAYAR**

MALATYA - 2006

II. İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Parkinsonizm ve Parkinson Hastalığı.....	2
2.1.1. Parkinsonizm Sınıflandırması.....	2
2.1.2. İdiyopatik Parkinson Hastalığı.....	3
2.1.3. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Etiyoloji ve Risk faktörleri	4
2.1.4. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Patofizyoloji.....	6
2.1.5. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Klinik.....	8
2.1.6. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Tedavi.....	11
2.2. Homosistein.....	13
2.2.1. Homosisteinin Yapısı.....	13
2.2.2. Homosisteinin Oluşumu.....	13
2.2.3. Homosisteinin Metabolizması.....	14
2.2.4. Homosistein Düzeyi.....	16
2.2.5. Homosistein Seviyesini Etkileyen Faktörler.....	16
2.2.6. Homosisteinin Hasar Mekanizmaları.....	18
2.2.7. Hiperhomosisteineminin Komplikasyonları.....	19
2.3. Homosistein-Dopamin İlişkisi.....	22
3. YÖNTEM VE GEREÇ	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. ÖZET	33
8. SUMMARY	35
9. KAYNAKLAR	37
10. EKLER	43
EK 1. Hoehn Yahr Evrelemesi.....	43
EK 2. Unified Parkinson's Disease Rating Scale.....	44

III. ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

Şekil 1	Homosistein Metabolizması.....	15
Şekil 2	Dopamin Metabolizması.....	22
Tablo	Hasta ile Kontrol Gruplarının Demografik Verileri ve Plazma tHcy Düzeyleri.....	26

IV. KISALTMALAR

PH	:	Parkinson Hastalığı
Hcy	:	Homosistein
THcy	:	Total Homosistein
COMT	:	Katekol-O-metil Transferaz
MPTP	:	1-metil-4-fenil Tetrahidropridin
İPH	:	İdiopatik Parkinson Hastalığı
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
OD	:	Otozomal Dominant
OR	:	Otozomal Resesif
MAO A	:	Monoamino Oksidaz A
MAO B	:	Monoamino Oksidaz B
MAT	:	Metionin Adenozil Transferaz
SAM	:	S-Adenozil Metionin
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
RNA	:	Ribonükleik Asit
SAH	:	S-Adenozil Homosistein
MTHFR	:	Metilen Tetra Hidrofolat Redüktaz
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozis
NO	:	Nitrik Oksit
ADMA	:	Asimetrik Dimetil Arjinin
NMDA	:	N-Metil-D-Aspartat
İL	:	İnterlökin
AADC	:	Aromatik Aminoasit Dekarboksilaz
UPDRS	:	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
PD	:	Parkinson's Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) çevresel ve genetik faktörlerin neden olduğu, dopaminerjik nigrostriatal ve diğer nöron sistemlerinin ilerleyici harabiyetine bağlı olarak, motor ve motor olmayan semptom ve bulgularla karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır.

Homosistein (hcy) metioninden sentezlenen, sülfür içeren, protein yapısında yer almayan bir aminoasittir. Plazma total homosistein (tHcy) düzeyi genetik ve edinsel olmak üzere birçok faktörden etkilenir. Hiperhomosisteinemide vücutta birçok sistem hasar görür. Nörotoksik olması nedeniyle de son yıllarda Parkinson hastalarında yükselmiş plazma tHcy düzeyi üzerinde durulmaktadır. Homosistein L-Dopa'nın yıkımında katekol-0-metil transferaz (COMT) enzimi ile metilasyonu sonucunda açığa çıkar. Yapılan çalışmalarda PH'nda hiperhomosisteineminin uygulanan L-Dopa tedavisi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. L-Dopa tedavisi alanlarda plazma tHcy düzeyi yüksek bulunurken, dopamin agonisti ve COMT inhibitörleri kullananlarda L-Dopa dozunun azaltılmasına bağlı olarak tHcy seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Plazma tHcy konsantrasyonları ile PH progresyonu arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamakla birlikte, tHcy düzeyinin yükselmesinin PH'nda ilerlemeyi hızlandırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu yüzden tedavi süresince tHcy seviyelerini saptamak önemli olabilir.

Bu çalışmada L-Dopa tedavisi alan ve almayan hastalarda ve sağlıklı kontrol gruplarında plazma tHcy seviyelerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmadaki hipotezimiz; tansmetilasyon reaksiyonlarının ürünü olan hcy'in L-Dopa metilasyonunda da açığa çıkacağı için, L-Dopa tedavisi alan İdiyopatik Parkinson hastalarında plazma değerlerini artmış olarak bulmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSONİZM VE PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson Hastalığı progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (1). İlk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmıştır (2). Ondokuzuncu yüzyılda yaşamış bir İngiliz hekimi olan James Parkinson “Shaking Palsy” adlı makalesinde bu hastalığı tanımlayan ilk kişidir ve hastalığa “Paralysis Aجتans” adını vermiştir (2). Fransız hekim Jean Marie Charcot Parkinson’un original tanımına kas rigiditesi, mikrografi, duyuşal değişiklikler gibi birçok özelliği eklemiş ve hastalığa onu ilk tanımlayan kişinin adını vermiştir (2).

Parkinsonizm istirahat tremoru, akinezi veya bradikinezi, rigidite ve postural instabilite ile karakterize klinik bir sendromdur.

2.1.1. Parkinsonizm Sınıflandırması (3)

A – Primer (İdiyopatik)

- Parkinson Hastalığı
- Juvenil Parkinson Hastalığı

B – Sekonder

- İlaç ile uyarılmış (nöroleptikler, fenotiyazinler, butirofenonlar, reserpin)
- İnfeksiyonlar (postensefalitik, sifiliz)
- Metabolik (hepatoserebral dejenerasyon, hipoksi, tiroid ve paratiroid disfonksiyon)

- Yapısal (beyin tümörleri, hidrosefali, travma)
- Toksin (karbonmonoksit, karbondisülfid, siyanür, manganez, 1-metil-4-fenil tetrahidropiridin (MPTP))
- Vasküler

C – Parkinson–plus sendromları

- Kortikobazal ganglionik dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm–hemiatrofi
- Demans sendromları
- Alzheimer Hastalığı
- Diffüz Lewy Body Hastalığı
- Multiple Sistem Atrofi
 - a- Parkinsonizm-amyotrofi
 - b- Shy Drager Sendromu
 - c- Sporadik Olivopontoserebellar Dejenerasyon
 - d- Striatonigral Dejenerasyon
- Guam'ın Parkinsonizm–Demans-ALS kompleksi (Lytico Boding)
- Progresif Supranükleer Palsy

D- Hereditör Dejeneratif Hastalıklar

- Otozomal Dominant Serebellar Ataksiler
- Hallervorden-Spatz Hastalığı
- Huntington Hastalığı
- Mitokondriopatiler
- Nöroakantositozis
- Wilson Hastalığı

2.1.2. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) en sık görülen Parkinsonizm formudur. Dünyada bu hastalığın hiç gözlenmediği bir ırk ya da spesifik bir bölge bulunmamaktadır. Erkek prevalansı kadınlardan biraz daha yüksektir (2). Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş aralığında olup prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artar (4). Prevalans 65 yaşta % 1 iken, 85 yaşta % 3.5 dur

(5). Parkinson Hastalığının 40 yaşından önce başlayan formuna erken başlangıçlı, 20 yaşından önce başlayan formuna ise Juvenil PH denir.

2.1.3 İdiyopatik Parkinson Hastalığında Etiyoloji ve Risk Faktörleri

▪ Nöron Dejenerasyonu, Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Oluşumu

Parkinson Hastalığı'nda substansia nigra trikarboksilik asit döngüsünde yer alan elektron transfer zincirlerinden olan Kompleks I (nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ubiquinon oksidoredüktaz) aktivitesinde önemli oranda azalma olduğu saptanmıştır. Doğal bir antioksidan olan glutatyon seviyesi de azalır. Kompleks I aktivitesinde ve glutatyon seviyesinde azalmaya bağlı olarak mitokondrial solunum bozulur ve oksidatif stres gelişir. Meydana gelen bu değişikliklere bağlı olarak, elektron transfer zincirinden serbest radikaller oluşur ve bu serbest radikaller, elektron komponentleri ve hücre DNA'sını (Deoksiribonükleik asit) hasarlandırarak mutasyonlara neden olur. Substantia nigra glutatyon azalması, lipid peroksidasyonunda ve magnezyum superoksid dismutaz aktivitesinde artma, süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri gibi serbest radikallerde artmaya yol açarak oksidatif strese neden olur (6).

▪ Enfeksiyon

Parkinsonizm ile ilişkilendirilmiş birçok enfeksiyon vardır. İnfluenza, sifiliz, nokardiya, astreoides, herpes simpleks, Japon B gibi virusların neden olduğu ensefalitlerden sonra Parkinsonizm gelişebilir. Tüm bu vakalarda ortaya çıkan Parkinsonizm, İPH'dan farklıdır. Fakat 1910'lu yıllarda tanınıp, 1920'li yılların sonlarında ortadan kaybolan, viral olduğu düşünülen ensefalitis letarjikada görülen klinik PH ile aynıdır. Bu hastalıkta akut enfeksiyonla Parkinsonizm semptomlarının ortaya çıkışı arasındaki süre çok uzundur. Bu latent periyotta enfeksiyonun substansia nigradaki nöronların erken ölümüne ve bu hücrelerin erken yıpranmasına, sonuç olarak da dopamin üretiminin azalmasına ve klinik olarak Parkinsonizm bulgularının ortaya çıkmasına neden

olduğu ileri sürülmüştür. Parkinson Hastalığında da benzer mekanizmanın işlediği düşünölmüştür (7).

▪ Toksinler

Nigrostriatal nöronlara toksik etki ile MPTP, manganez, tetrahidroizokinolon, karbonmonoksit gibi eksojen toksinler Parkinsonizme yol açabilmektedir. Bu nedenle kırsal kesimde yaşam, kuyu suyu içme, çiftçilik, böcek ilacı, tarım ilacı gibi kimyasal ajanları kullanmak risk faktörü olarak kabul edilmektedir (7).

▪ Kafa travması

Kapalı kafa travmasını bazen Parkinsonizm bulguları izleyebilir. Bu ilişki tekrarlayan kafa travmasına maruz kalıp, yıllar sonra Parkinsonizm bulguları gelişen boksörlerde gösterilmiştir.

▪ Yaş

Her insanda yaşla birlikte dopaminerjik nöronlarda %35 oranında kayıp olduğu bilinmektedir. Yaşlı insanlarda araya giren infeksiyon, travma, toksin maruziyeti ya da serbest radikallerin oluşumu, dopaminerjik nöron hasarını artırarak süreci hızlandırabileceği için, yaş bir risk faktörüdür (7).

▪ Genetik

Parkinson Hastalığının genetik özellikleri son beş yıl içinde çok daha iyi anlaşılmaya başlamıştır. Erken başlangıçlı Parkinson hastalarında yapılan tek yumurta ikizleriyle çift yumurta ikizlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinden birinde hastalık saptandığında diğerinde de hastalığın ortaya çıkma riski anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bu bulgu hastalıkta genetik faktörlerin etkili olduğu yönünde kuvvetli bir kanıt sağlamıştır. Diğer taraftan ailevi PH'da yapılan araştırmalar sonucu, bazı genetik lokuslardaki mutasyonların doğrudan hastalığa yol açtığı saptanmıştır.

Bu genetik lokuslar:

- Dördüncü kromozom üzerindeki alfa-sinüklein (otozomal dominant (OD)) ve UCH-L1 (ubikitin karboksi-ucu hidrolaz) genleri
- Altıncı kromozom üzerindeki parkin geni (otozomal resesif (OR))
- Birinci kromozom üzerindeki DJ-1 geni (OR)
- Birinci (OR), ikinci (OD), dördüncü (OD), onikinci (OD) kromozomlar içerisinde yeri saptanan ancak henüz tam tanımlanamayan gen lokuslarıdır.

Ancak ailevi PH tüm Parkinson hasta popülasyonunun %3-10'undan azını oluşturmakta ve bugüne kadar saptanan bu genetik bozukluklar da tüm ailevi Parkinson hastalarını açıklamamaktadır. Bu bulgu PH'na sebep olan başka genetik mutasyonların varlığını düşündürmektedir (4).

2.1.4. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Patofizyoloji

Parkinson Hastalığında dopaminerjik nigrostriatal ve diğer nöron sistemlerinin ilerleyici dejenerasyonuna bağlı olarak, motor ve motor olmayan yetersizlikler ortaya çıkar. Bu durum substantia nigra pars kompaktada ve diğer subkortikal çekirdeklerde pigmente nöronların kaybı ve sitoplazma içi Lewy cisimcikleri ile distrofik nöritlerin yaygın bir şekilde bulunması sonucu oluşur (8). Lewy cisimcikleri beyin hücrelerini ilerleyici bir şekilde harap eden intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlardır (9,10).

Tau protein ve alfa sinüklein Lewy cisimciğinin patogeneğinde rol oynamaktadırlar. Tau protein hücre için destek görevi gören mikrotübülleri stabilize ederek, sinir hücresinin iskeletini ayakta tutar (10). Bazen nöron içindeki kimyasal değişiklikler tau proteinini değiştirir. Bu durum tau proteinin deforme olup, mikrotübüllerden ayrılmasına ve nörofibril yumakları

oluşturmasına neden olur. Bu yumakların birikmesi, hücrelerdeki besin maddelerinin taşınmasını ve hücreler arasında elektrik uyarının aktarılmasını bozmaktadır. Böylece hücredeki önemli yaşamsal işlevlerin durmasına neden olmaktadır. Ayrıca tau proteini mikrotübül destekçisi olduğu için, bu proteinin anormalliğinde hücre iskeleti çöker (10).

Alfa sinüklein başlıca nöronlarda, özellikle aksonların terminal uçlarında ve sinapslarda yoğun olarak bulunur. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, sinaps işlevlerinde ve nöral plastisitede rol aldığı ileri sürülmektedir (9). Alfa sinükleinin aşırı miktarda üretimi ile hücre içinde birikerek kümeleşmesi ve diğer proteinlerle etkileşime girmesi, nöron için bir risk faktörü oluşturur (8). Hücre içindeki bu birikimler ve muhtemelen inflamatuvar yanıt, mitokondrilerde hasara yol açarak, serbest radikal üretimine ve oksidatif strese neden olur. Bu radikaller dokuyu tahrip ederek dokunun parçalanmasına ve DNA'nın hasar görmesine neden olur (10).

Son zamanlardaki çalışmalar, Parkinson hastalarının beyinde hem astrositlerde hem de oligodendroglialarda arjirofilik, alfa sinüklein pozitif, tau negatif glial inklüzyonların erken dönemde yaygın olarak varlığını göstermiştir (8). Nigrostriatal sistemin dejenerasyonu striatumdan putamene ve kaudat çekirdeğe doğru ilerleyen dopamin uyarımının bozulmasına neden olur. Bu değişimlerin öncesinde süresi ve ilerleme şekli halen tartışma konusu olan prelinik bir dönem vardır.

PH' da klinik fenotipe göre lezyon yeri farklılık gösterir. Yaklaşık %50 sıklığında görülen akinetik-rigid formda, dorsal putamene projeksiyon yapan ventrolateral substansia nigra pars kompaktada, kaudat ve anterior putamene projeksiyon yapan mediyal bölüme göre daha şiddetli bir şekilde dejenerasyon olur. Hastaların yaklaşık %25'inde görülen tremorun baskın olduğu formda, akinetik-rigid forma göre toplam hücre sayısı kaybı daha azdır ve substansia nigra pars kompaktada hasarı daha hafiftir. Akinetik-rigid formda korunmuş olan retrorubral bölgede ise hasar vardır. Bu bölge dorsolateral striatumun matriksine ve ventromediyal talamusa projeksiyon yapar. İstirahat tremoru patogenezinde yer alan ventromedial talamusta artmış aktivite ve serebellar bağlantılarda

disfonksiyon nedeniyle ventromedial talamusun derin uyarımı, medikal tedaviye yanıtız hastalarda cerrahi bir seçenek olarak 6nem kazanmıştır (8).

2.1.5. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Klinik

İdiyopatik Parkinson Hastalığı en sık g6r6len parkinsonizm formudur. Kardinal bulgulardan (İstirahat tremoru, rigidite, bradikinezi, postural instabilite) ikisinin pozitif olması ile birlikte L-dopa tedavisine cevap alınması PH tanısını koydurur. D6rd6nc6 kardinal bulgu olan postural instabilite bu tanımlamaya dahil edilmez 6nk6 PH'da postural instabilite ileri evrelerde g6r6len bir bulgudur. Ayrıca parkinsonizmin diğer formlarında da bu bulgunun g6r6lme sıklığı fazladır (3).

Parkinson Hastalığı'nda Klinik Bulgular (3)

Kardinal Bulgular

- Rigidite
- Akinezi / Bradikinezi
- İstirahat tremoru
- Postural instabilite

Sekonder Bulgular

- Kognitif / N6ropsikiyatrik
 - Anksiyete
 - Bradifreni
 - Uyku bozukluğu
 - Depresyon
 - Demans
- Otonomik semptomlar
 - Konstipasyon
 - Ortostatik hipotansiyon
 - Artmış terleme
 - Seks6el disfonksiyon (İmpotans, libido kaybı)
 - 6riner disfonksiyon
- Sensorial

- Kramplar
- Ağrı
- Paresteziler
- Cilt
 - Sebore
- Kranial Sinir / Fasial
 - Bulanık görüntü
 - Dizartri
 - Disfaji
 - Hiperaktif Glabellar refleks (Mayerson bulgusu)
 - Maske yüz
 - Olfaktor disfonksiyon
 - Siyalore
- Muskuloskeletal
 - Kompresyon nöropatileri
 - Distoni
 - Kifoskolyoz
 - Periferel ödem

Kardinal Bulgular

•Tremor

Hastaların %75'inde ilk motor bulgudur (3). Sıklıkla tek taraflı olarak başlar. Aylar hatta yıllarca sadece bir üst ekstremitede kalabilir. Tremor (4-8 Hz) ilk olarak işaret parmağı ile başparmağın karakteristik opozisyonu sonucu "para sayma" tremoru şeklinde ortaya çıkabilir. Tremor en sonunda etkilenen ekstremitenin tümüne, alt ekstremiteye, oradan da karşı ekstremiteye yayılır. Ağır vakalarda tremor dört ekstremitede, yüz kaslarında, dilde ve çenede olabilir, titubasyon gelişebilir (3). Tremor istirahatte gözlenir. Sıklıkla yürüyüşle artar. Uyku sırasında görülmez, stres veya anksiyete ile artış gösterir (3).

• Rigidite

Hem fleksör hem de ekstensör kas gruplarında tonus artışı olarak tanımlanabilir (7). Tutulan ekstremitelerde pasif harekete karşı sürekli direnç vardır (4). Rigidite genellikle tek taraflı üst ekstremitte proksimalinde ortaya çıkar. Daha sonra o ekstremitenin tüm kaslarına, hatta karşı tarafa, boyun ve gövde kaslarına yayılabilir. Rigiditenin ilk bulgularından birisi yürürken uyumlu kol hareketinin (assosiyel kol salınımı) ortadan kalkmasıdır (7). İleri vakalarda özellikle distal eklemlerde kontraktürlere yol açabilir (11).

• Bradikinezi

Parkinson hastaları hareketi başlatmada ve motor planı devam ettirmede güçlük çekerler. Genel kural olarak akinezinin şiddeti hastalığın progresyonu ile doğru orantılıdır. Hastalığın başlangıcında hipokinezi şeklindedir. Hipokinezi ilerleyen dönemlerde bradikinezi ve sonunda da akineziye dönüşebilir. Akinezinin fasial ve motor bulguları klinik olarak hipomimi, hipofoni, dizartri ve siyalore şeklinde kendini gösterir (3). Hastalar ince motor işlerde (düğme iliklemek veya açmak gibi) güçlük çekerler, yatakta rahat dönemezler, yürümeleri yavaşlar, ayaklarını sürüyerek yürürler. Assosiyel ve sinerjist hareketler bozulur. Bazı hastalarda da akinezinin bir formu olarak donmalar görülebilir (3). Yürüyüşü başlatmakta zorluk, dönüşlerde ve kapı eşiklerinde yürüyememe şeklinde görülür. Parkinson Hastalığında bazen de donmanın tersi olarak ani heyecanla ortaya çıkan "kinezis paradoksika" olarak adlandırılan hareketlenme olur (11).

• Postural İnstabilite

Postural instabilite hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan dördüncü kardinal bulgudur (3). Ekstremitelerin ve gövdenin fleksiyonu, dengesizliği düzeltmek için ayarlamaları yapmada başarısızlığa yol açar. Hasta dönerken ya da itilirse düşer. Postural refleks kaybı ve postür bozulmasından

dolayı dengeyi sağlamak için gösterilen çaba sonucunda yürüyüş aşırı hızlanır (festination), sonuçta denge sağlanamayıp düşmeler olabilir (3).

2.1.6. Parkinson Hastalığında Tedavi

Tedavinin amacı hastanın günlük yaşantı ve aktivitelerini aksatan semptomları hafifletmek, hastalığın progresyonunu yavaşlatmak veya ortadan kaldırmak ve PH ilerledikçe ortaya çıkan komplikasyonları sınırlamak veya önlemektir (12). Tedavi farmakolojik veya cerrahidir.

Farmakolojik tedavi:

- 1 - Dopamin seviyesini artıran ilaçlar
- 2 – Dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlar
- 3 – Dopamin metabolizmasını azaltan ilaçlar
- 4 – Diğer farmakolojik yaklaşımlar

1-Dopamin seviyesini artıran ilaçlar

Parkinson Hastalığında substantia nigra dejenerasyonu striatal dopamin eksikliğine yol açar. Tedavide dopamin replasmanı yapılır. Dopaminin kendisi kan beyin bariyerini geçemediği için prekürsörü L-Dopa verilir. L-Dopa ile periferik dekarboksilaz inhibitör kombinasyonu PH'da en sık kullanılan tedavidir (L-Dopa+Benserazid ve L-Dopa+Karbidopa) (2).

2-Dopamin reseptörlerini stimüle eden ilaçlar

Dopamin agonistleri doğrudan postsinaptik dopamin reseptörlerini uyarır. L-Dopa'ya yardımcı olarak kullanılır. Semptomatik yarar sağlarlar ve erken dönemde monoterapi olarak da kullanılabilirler. Ayrıca hastalığın ilerleyen dönemlerinde L-Dopa ile motor dalgalanmaları olan hastalar dopamin

agonistinin eklenmesinden fayda görebilirler (2). Bu gün tedavi pratiğinde kullanılan dopamin agonistleri; Pergolid, Lisurid, Pribedil, Kabergolin, Bromokriptin, Pramipexol, Ropinirol, Apomorfindir.

3-Dopamin metabolizmasını inhibe eden ilaçlar

Katekol-O-metil transferaz inhibitörlerinden Tolkapone, Entakapone ve Monoamino oksidaz B (MAO B) inhibitörü olarak Selegiline'dir. Selegiline'in klinik olarak etkisi daha çok nöroprotektiftir.

4-Diğer farmakolojik yaklaşımlar

Amantadin ve antikolinergik ilaçlardan Biperiden, Trihexifenidil, Difenhidramindir. Antikolinergik ilaçlar daha çok tremor üzerine etkilidir. Amantadin ise hem tremor hem de diskinezi tedavisinde etkindir.

Cerrahi tedavi:

Medikal tedaviye yanıt vermeyen ileri düzeyde tremor ve diskinezisi olan hastalar cerrahi için seçenektir. Parkinson Hastalığı'nda uygulanan cerrahi tedaviler:

- Talamotomi
- Talamik stimülasyon
- Pallidotomi
- Pallidal stimülasyon
- Bilateral Subtalamik Stimülasyon
- Subtalamotomi
- Gama Knife
- Kök hücre implantasyonu

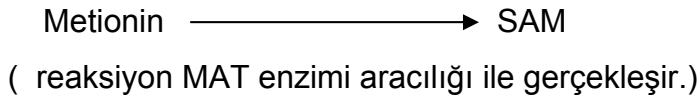
2.2. HOMOSİSTEİN

2.2.1. Homosisteinin yapısı

Homosistein ilk kez 1932 yılında Butz ve du Vigneaud tarafından tanımlanmıştır (13). Esansiyel bir aminoasid olan metioninden sentezlenir. Homosistein sülfür içeren, protein yapısında yer almayan bir aminoasiddir (14). İnsan plazmasında hcy indirgenmiş (intraseküler form) ve okside (ekstraseküler form) olmak üzere iki şekilde bulunur (14). İndirgenmiş ve okside formların toplamı total homosistein (tHcy) olarak adlandırılır (16). Homosisteinin okside formları insan plazmasındaki tHcy'in genellikle %98–99'unu oluşturur (14). Total homosisteinin %1'ini ise redükte form oluşturur. Redükte hcy redoks reaksiyonlarına katılabilen yüksek derecede reaktif serbest tiol grubu içermektedir (17). Redükte form, hcy'in vücutta birçok sistemde yaptığı hasardan sorumludur. Bu yüzden redükte form hcy molekülleri arasında disülfid bağlar oluşturur ve okside form olan homosistin ve sisteine çevrilir. Bir diğer okside form ise hcy'in proteinlere (örneğin albümin) bağlanması ile oluşur. Total homosistein vücutta genellikle plazma veya serumda, bazen Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) ve nadir olarak da idrarda ölçülür (13).

2.2.2. Homosisteinin oluşumu

Homosistein esansiyel bir aminoasid olan ve metil grubu içeren metioninin demetilasyonu ile oluşur. Metioninin içerdiği metil grubu, metionin adenzil transferaz (MAT) enzim aracılığı ile ATP kullanarak S-Adenzin Metionin'e (SAM) dönüştürülerek aktifleştirilir.



S-Adenzin Metionin organizma için temel biyolojik metil vericidir. Santral Sinir Sisteminde (SSS) ise tek metil vericidir. SAM'ın içerdiği metil grup oldukça reaktiftir ve birçok metil transferaz reaksiyonunda görev alır (13). S-Adenzin Metioninin yer aldığı 100'ün üzerinde reaksiyon tanımlanmıştır. Bu metilasyon

reaksiyonlarından bazıları arasında nükleik asitler RNA (Ribonükleik asit) ve DNA, proteinler, fosfolipidler, myelin, polisakkaritler, katekolaminler, poliaminler, sipermidin ve spermin sentezi sayılabilir. Metil transferaz reaksiyonları sonucunda SAM'dan S-Adenozil homosistein (SAH) oluşur. S-Adenozil Homosistein de S-Adenozil homosistein hidrolaz ile hcy ve adenozine ayrışır. Bu seri reaksiyonlar transmetilasyon reaksiyonları olarak bilinir ve vücudun her hücresinde gerçekleşir (14). S-Adenozil Homosistein seviyeleri yükseldiğinde tHcy artar (13). Birçok metil transferaz enzimi SAM'la karşılaştırıldığında SAH'a daha çok afinite gösterir. Hiperhomosisteinemi toksisitesinde en önemli temel mekanizma SAH birikimidir. Sellüler metilasyon için SAM / SAH oranı önemli bir göstergedir.

2.2.3. Homosistein metabolizması

Metioninin metilasyonu ile oluşan hcy'in %50'si remetilasyona uğrayarak tekrar metionine (remetilasyon yolu), kalan %50'si ise transsülfürasyon yolu ile sisteine çevrilir (13).

▪ Remetilasyon yolu

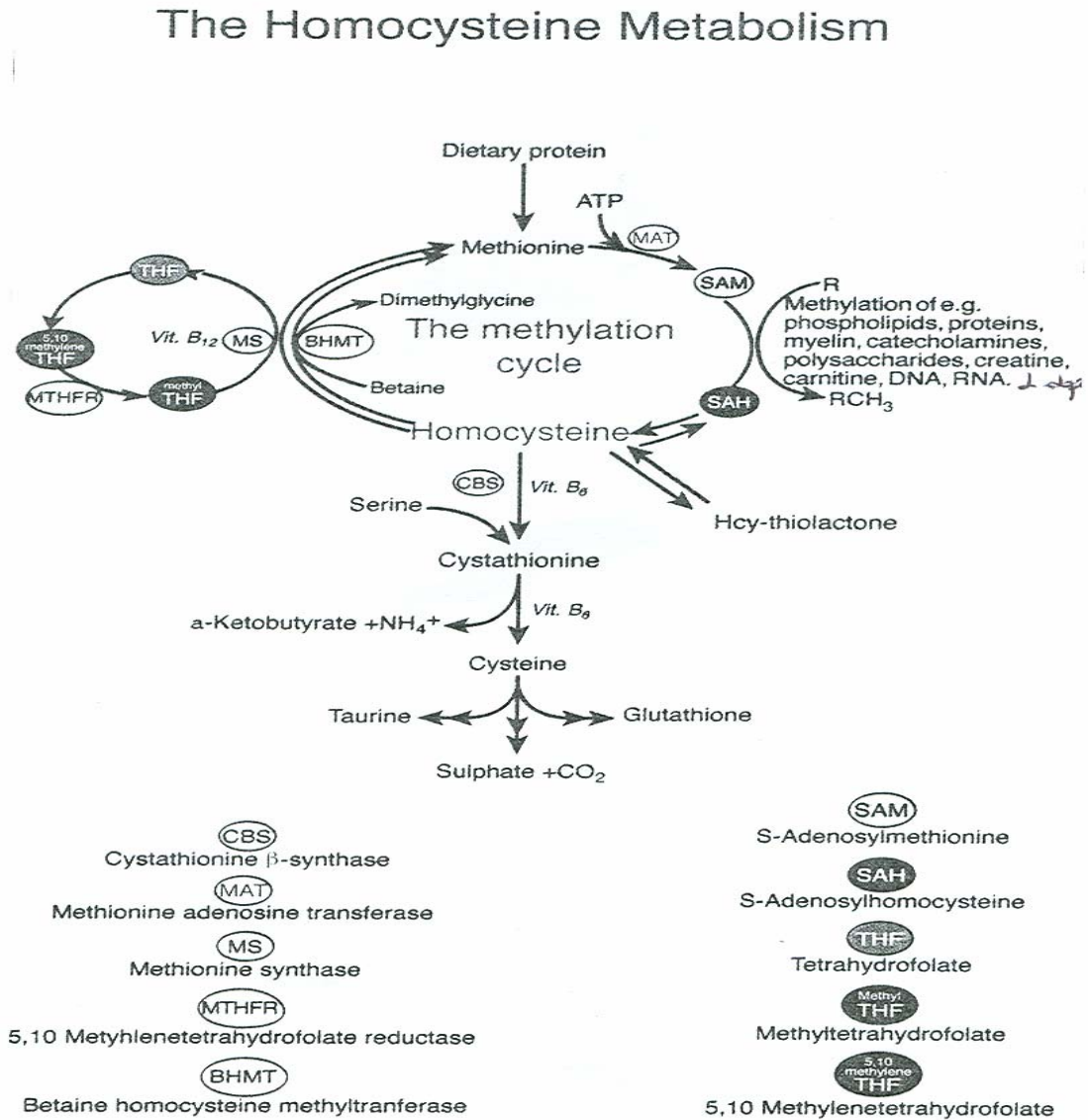
Homosistein vitamin B₁₂ bağımlı bir enzim olan metionin sentaz aracılığı ile metionine dönüşür. Metionine dönüşümde gerekli metil grup 5,10 metilen tetrahidrofolattan sağlanır. Buradaki metil grup metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR) aracılığı ile sağlanır. Vitamin B₁₂ MTHFR enzimi için kofaktördür. Remetilasyon karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Homosisteinin remetilasyonunun azalması normal beyin fonksiyonu için gerekli metilasyon reaksiyonlarını bozar. S-Adenozin Metionin seviyelerinin düşmesi, SAH seviyelerinin artışı ise beyin ve diğer dokularda global olarak DNA hipometilasyonunu gösterir (13).

▪ Transsülfürasyon yolu

S-Adenozin Metionin konsantrasyonu arttığında transsülfürasyon yolu devreye girer. SSS hariç diğer dokularda Hcy'in fazlası, serin ile irreversibl

olarak birleşir ve sistation ve sistein oluşturur (13). Bu yolda iki enzim; Systation β sentaz ve sistation gama liyaz (18), kofaktör olarak da vitamin B₆ kullanılır. Sistein, hücresel yapıları oksidatif hasar ve diğer tip hasarlara karşı koruyan glutasyonun prekürsörüdür. Transsülfürasyon yolu karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve pankreasta aktiftir. Nöronlarda bu yol kapalıdır ve glutasyon sentezi için glial sistein kullanılır. Bu yüzden SSS oksidatif strese diğer dokulara göre daha duyarlıdır (13).

Şekil 1: Homosistein metabolizması (13)



2.2.4. Homosistein Düzeyi

Sağlıklı popülasyonda normal tHcy oranı 5–10 mikromol/litre arasındadır. Bu oran genetik ve edinsel olmak üzere bir çok faktörden etkilenmektedir (14).

Hiperhomosisteinemi ;

- Hafif hiperhomosisteinemi: 15–25 mikromol / litre
- Orta hiperhomosisteinemi: 25–50 mikromol / litre
- Ağır hiperhomosisteinemi: 50–500 mikromol / litre şeklindedir.

Ağır hiperhomosisteinemideki düzeyin %20'sinden fazlası redükte formdadır (100 mikromol / litre).

2.2.5. Homosistein seviyesini etkileyen faktörler

- Yaşam şekli
 - Yetersiz beslenme veya vejeteryan olmak
 - Sigara kullanımı
 - Aşırı kahve, alkol tüketimi
 - Sedanter yaşam
 - Stres
- Fizyolojik
 - Yaşlılık
 - Erkek cinsiyet
- Hormonal değişiklikler

Total homosistein seviyesi menopoza birlikte bayanlarda artış gösterir. Bu dönemde kadınlardaki tHcy oranı erkeklere göre hızlıca artar. Menstrüel siklus süresince de tHcy fluktuasyon gösterir. Östradiol seviyeleri ile tHcy seviyeleri arasında negatif korelasyon vardır. Östrojen replasman tedavisi tHcy seviyesini düşürür (13).

- Genetik
 - MTHFR gen polimorfizmi
 - Systation β sentaz enzim defekti

- Kobalamin mutasyonu
- Metionin sentaz enzim defekti
- Hastalıklar
 - Gastrointestinal sistem hastalıkları (Crohn, Ülseratif kolit, Helikobakter pilori enfeksiyonu vb.)
 - Böbrek hastalıkları (Kronik böbrek yetmezliği, Sistemik Lupus Eritematozis'in (SLE) böbrek tutulumu, Nefrolitiasis vb.)
 - Hipotiroidizm
 - Gut hastalığı
 - Diabetes mellitus
 - Otoimmün hastalıklar (Romatoit artirit, SLE, Psöriasis, AİDS (acquired immun deficiency syndrome), Skleroderma)
 - Doku hasarlanması (Serebro vasküler hastalık, myokard infarktüsü vb.)
 - Kanser
- İlaçlar (13)
 - Antiepileptikler
 - Siklosporin
 - Diüretikler / antihipertansifler
 - Gastrik pH'ı arttıran ilaçlar
 - Eritropoietin
 - İsoniazid
 - Levodopa
 - Lipid düşürücü ilaçlar
 - Lityum
 - Metotreksat
 - Nöroleptikler
 - Nitrogliserin
 - Oral antidiabetikler
 - Oral kontraseptifler
 - Sülfosalazin
 - Teofilin
 - Trimetoprim
 - Nitrik oksit
 - Metil prednizolon

2.2.6. Homosisteinin hasar mekanizmaları

Hiperhomosisteinemide hcy, reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu sağlayarak oksidatif strese neden olur. Oksidatif stresi sağlayan mekanizmalar;

1- Endotelyal nitrik oksit (NO) sentezine katılarak NO biyoyararlanımını azaltır (19). Nitrik Oksit ile reaksiyona girerek, peroksinitritlerin oluşumunu sağlar ve endotelyal disfonksiyona katkıda bulunur. Güçlü reaktif oksijen radikallerinden olan peroksinitritler inflamatuvar sürecin başlamasına neden olurlar.

2- Homosistein antioksidan enzim aktivitesi veya ekspresyonunu azaltır.

3- Nitrik Oksit bilinen en güçlü vazodilatatördür. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) endojen bir NO inhibitörüdür ve hiperhomosisteinemide artar. Asimetrik dimetil arjinin artışı endotelyal bağımlı relaksasyonu bozar. Dolayısıyla hiperhomosisteinemi nedeniyle ortaya çıkan ADMA artışına bağlı olarak endotelial disfonksiyon gelişir (20).

4- Vitamin C, E ve folik asit gibi antioksidan vitaminleri azaltır (21).

5- Metal iyonlar ile etkileşime girer; Hcy'in reaktif sülfhidril grubu demir ve bakır iyonlarının varlığında katalitik aktivite göstererek hidrojen peroksit, oksijen radikalleri ve homosisteinil radikallerinin artışına neden olur (15). Ayrıca yapılan çalışmalarda artmış plazma tHcy konsantrasyonunun serebro-vasküler düz kas hücrelerinde anormal magnezyum metabolizmasına neden olduğu ve bu hücrelerde aterogenezis ve vasospazm oluşturduğu gösterilmiştir (15).

6- Tetrahidrobiopterin (BH₄) sentezinin azalması; BH₄ fenilalanin, tirozin ve triptofan hidrosilasyonunda kofaktördür. Dolayısıyla da dopamin ve serotonin sentezi için de gereklidir. Ayrıca NO sentezinde de kofaktör olarak rol alır. Tetrahidrobiopterin inhibisyonu dopaminerjik nöronlarda süperoksit sentezini artırır. Katekolamin ve NO oluşumu azalır. Bu yüzden BH₄ dopaminerjik nöronlar için spesifik bir antioksidan etkiye sahiptir (15).

7- N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri ve eksitoksisite; Hcy NMDA reseptörlerini stimüle eder. N-Metil-D-Aspartat reseptörlerinin aktivasyonu intrasellüler kalsiyum artışını ve sellüler proteaz salınımını arttırarak hücre ölümüne neden olur (15).

8- Bozulmuş metilasyon; SAH seviyesinin yükselmesine, SAM düzeyinin düşmesine neden olur. S-Adenozin Metionin, beyin lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ve glutatyon oluşumunu arttırarak indirekt antioksidan etki gösterir. Kognitif fonksiyonda düzelme sağlar ve antidepresan etkiye sahiptir. Ayrıca SAM seviyesinin düşmesine bağlı olarak daha önce bahsedilmiş olan metilasyon reaksiyonunda sorunlar ortaya çıkar. Bunlardan biri de lipid transportu, metabolizması ve sinir sinyal iletiminde görevli olan kolin sentezinin etkilenmesidir (15).

9- İnflamatuar belirteçlerle etkileşim; Hcy endotel hücrelerde siklo-oksijenaz aktivitesini inhibe ederek, güçlü bir vasokonstrüktör olan Tromboksan A₂ seviyesini arttırır, trombosit agregasyonunu uyarır. Ayrıca hcy, sitokinlerin oluşumunu ve salınımını arttırır (monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), interlökin-8 (IL-8), IL-6, tümör nekroz faktör alfa, C Reaktif protein gibi). Özellikle venöz trombozda IL-6, IL-8 ve MCP-1 yükselişi önemlidir. Ayrıca tHcy yükselmesinde neopterin (monosit derivesi inflamatuvar bir mediatördür) ve endotelin-1 artışı görülür.

2.2.7. Hiperhomosisteineminin Komplikasyonları

- Tromboz riskini arttırır.

Homosistein, Antitrombin III ve protein C seviyelerini düşürür, Faktör V'i aktive eder, antifosfolipid seviyelerini arttırır ve trombosit agregasyonunu uyarır, tromboksan seviyesini arttırıp, NO bioyaralanımını azaltarak vazokonstriksiyon yapar ve tromboz riskini arttırır. Bu sebeple neden olabileceği hastalık grupları;

- Pulmoner emboli
 - Derin ven trombozu (22)
 - İskemik serebrovasküler hastalık
 - Serebral ven trombozu (23)
 - Retinal damar okluzyonu
 - Mezenter arter trombozu
 - İnflamatuar damar hastalığı olanlarda ateroskleroz gelişim riski (24)
 - Hemodializ hastalarında arterio-venöz fistül trombozu (25)
 - Behçet Hastalığında arteriyel ve venöz tromboz riski (26)
- Kardiyovasküler risk faktörüdür .

- Hiperhomosisteinemi tromboz riskinin artması, ateroskleroz gelişimine Hcy yüksekliğinin katkıda bulunması ve S-Adenozil homosistein hidrolaz enzim aracılığı ile SAH sentezinde serbest adenzin harcanması gibi faktörler koroner arter hastalığı gelişiminde etkindir. Adenzin reseptör stimülasyonunun vazodilatasyon, trombosit agregasyon inhibisyonu gibi birçok kardiyovasküler koruyucu etkisi vardır (27).

- Nonvalvüler atrial fibrilasyonda hcy metalloproteinazları aktive etmesi nedeniyle iskemik olaylar için risk faktörüdür.

- Vasküler hasar

- Homosistein vasküler düz kas proliferasyonunu uyarır.

- Karotid arterlerde endotelial disfonksiyon ve hipertrofiye neden olur.

- Plasental vaskülopatiyeye neden olur ve preeklampsi gelişiminde rol oynar.

- Tip I ve II diabette vasküler komplikasyonların patogeneğinde önemli rol oynar.

- Glomerulosklerozisde etkindir .

Glomerüler ekstrasellüler matriksi artırır. Glomerüler hipersellülarite, kapiller kollaps, fibröz depolanma yaparak glomerulosklerozise neden olur.

- Diabetli hastalarda diabetik otonomik nöropati riskini artırır.

- Hepatik sirozda (alkolik veya nonalkolik), Hcy yüksekliği risk faktörüdür Homosistein direkt olarak prokollagen Tip I ekspresyonunu ve in vitro olarak hepatositlerde doku inhibitör metalloproteinaz I genini uyardığı gözlenmiştir. Bu nedenle hcy' in karaciğer fibrojenizisi için efektif bir uyarıcı olduğu ileri sürülmektedir.

- Homosistein hipertansiyon için risk faktörü olarak netlik kazanmamıştır. Arteriolar konstrüksiyonu indüklediği, renal disfonksiyona neden olabildiği (glomerulosklerozis), sodyum geri emilimini arttırdığı ve arteriyel sertliğe neden olduğu için hipertansiyon patofizyolojisinde yer aldığı öne sürülmektedir (28).

- Pulmoner hipertansiyonda etkindir .

- CADASIL (Serebral otozomal dominant arteriyopati ile birlikte subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) patogeneğinde rol oynar.

- Polikistik Over Sendromunda insülin resistansı ile yüksek hcy düzeyleri

arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (29) .

- Yaşlı kişilerde hcy seviyelerinin artması osteoporotik kırıklar için risk faktörüdür .
- SLE' de Raynaud fenomeni gelişiminde rol oynar (30) .
- Kanser gelişiminde risk faktörüdür .

Hiperhomosisteinemi folat eksikliği, oksidatif stress, anormal DNA metilasyonu gibi nedenlerden dolayı risk faktörüdür . Homosistein karsinogenezisde erken belirteçtir ve rekürrens araştırılmasında sensitif bir göstergedir (31) .

- Eksfoliyatif ve psödoeksfoliyatif glokomda risk faktörüdür .
- Ani sensorinöral işitme kaybında risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Son yıllarda ani sensorinöral işitme kaybı tanısı önemli derecede artmıştır. Tam olarak sebep bulunmamakla birlikte infeksiyon epizodu veya akustik nörinoma olmayan hastalarda koklear iskemi üzerinde durulmuştur. Edinsel veya trombofilik risk faktörleri araştırılmış olup, plazma tHcy seviyesi yüksekliği de bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (32)

- Beyin atrofisi

Homosistein NMDA reseptör stimülasyonu, oksidatif stresi uyarması, DNA hasarı, endoplazmik retikulum ve mitokondri disfonksiyonunu uyarak, apoptotik nörotoksisite patogenezinde rol oynar. Nöron ölümüne neden olarak atrofi gelişimine katkıda bulunur (33).

• Kronik alkolizmde hcy seviyeleri artar ve alkol çekilme nöbetlerinde önemli rol oynar (33). Ayrıca kronik alkolizmde beyin atrofisi gelişiminde etkendir.

• Yapılan hayvan deneylerinde hiperhomosisteineminin ratlarda generalize tonik klonik nöbetler yaptığı izlenmiştir (34).

- Parkinson Hastalığında risk faktörüdür.

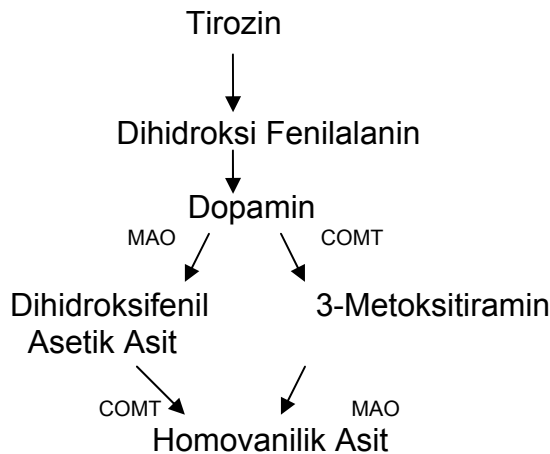
Total homosistein yükselmesi mitokondrial toksinlere karşı nigral hassasiyeti artırır (thcy dopaminerjik nöronlara toksiktir).

• Kognitif performansı kötüleştirir (35) .Demans ve depresyonda risk faktörüdür (36).

2.3. HOMOSİSTEİN – DOPAMİN İLİŞKİSİ

Katekolaminler grubundan olan Dopamin, tirozinin hidroksilasyonu ile oluşur. Tirozin, tirozin hidroksilaz enzim aracılığı ile L-dihidroksifenilalanine (L-Dopa) çevrilir. Dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz, katekolamin nöronlarında yüksek oranda bulunur ve dopamin nöronları için spesifik bir belirteçtir. L-aromatik amino asit dekarboksilaz (L-AADC) L-Dopa'nın dopamine çevrimini katalizler. Düşük ürün afinitesi olan bu enzim sadece dopamin nöronlarında değil, katekolamin sentezi için özelleşmemiş hücrelerde de bulunur. Dopamin sentezlendikten sonra depo veziküllerde biriktirilir. Bu sitoplazmik organellerin membranları enerji bağımlı yüksek afiniteye sahiptir ve transport sistemi ile veziküller içinde konsantrasyon farkı yüksek olan tarafa taşınırlar. Fizyolojik şartlar altında dopamin, kalsiyum bağımlı mekanizmalarla dopaminerjik nöronlardan sinaptik aralığa salınır (L-Dopa dopaminerjik nöronlar tarafından alınıp, bu hücreler içinde AADC tarafından dekarboksile edilip, sinaptik aralığa verilir). Dopaminin bir kısmı, tekrar sinaptik aralığa salınmak üzere geri alınır ve depo veziküllerde biriktirilir. Sinaptik aralıktaki dopamin önceden depolanmış olduğu nöronun yüzey reseptörüne (autoreseptör) veya başka bir nöron reseptörüne (postsinaptik reseptör) bağlanabilir. Dopamin mitokondride MAO A ve B ve periferde COMT ve AADC tarafından inaktive edilir. Dopaminin deaminasyonu ve metilasyonu sonucu COMT ile dopamin temel metaboliti olan homovanilik asit oluşur (37).

Şekil 2: Dopamin Metabolizması (37)



S-Adenozin Metioninin metil vericisi olarak kullanıldığı L-Dopa'nın COMT enzimi ile metilasyonunda SAH oluşur. S-Adenozil Homosistein da S-Adenozil hidroksilaz enzimi aracılığı ile Hcy ve adenozeine ayrıştır. L-Dopa'nın COMT enzimi ile yıkımında ortaya çıkan 3-O-metil dopa gibi metillenmiş metabolitler L-Dopa etkilerini antagonize ederler. L-Dopa'nın uzun süreli kullanımında ise COMT aktivitesi artar. Kronik L-Dopa kullanımında L-Dopa metabolitlerinin birikimi ve COMT aktivitesinin artmasına bağlı olarak L-Dopa'nın etkinliği ve seviyesi azalır. Hastalarda tedavi başlangıcında görülen iyilik hali dönemleri kısalır. L-Dopa'ya karşı tolerans gelişir ve daha çok L-Dopa'ya ihtiyaç duyulur. Dolayısıyla L-Dopa yıkım ürünlerinden olan Hcy düzeyi de artar. Yapılan çalışmalarda düşük doz L-Dopa Hcy seviyesinde değişiklik yapmazken, kronik kullanımda yüksek dozun belirgin değişiklik yaptığı görülmüştür. Plazma tHcy seviyesindeki bu artış PH patogenezinin ziyade L-Dopa tedavisinin sonucudur (38). Buna rağmen muhtemel tHcy konsantrasyonları ile PH progresyonu arasındaki bağlantı henüz netlik kazanmamıştır (39). Yapılan çalışmalar L-Dopanin tHcy düzeylerini artırması ile PH'nda daha hızlı nörolojik gerileme yaptığını göstermiş olup, uzun dönem L-Dopa kullanımı vasküler hastalık risk faktörü olarak serebro vasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı görülme oranını arttırdığı ileri sürülmektedir (39).

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışma Haziran 2005 –Aralık 2005 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde yapıldı. Çalışmaya İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar (n:21; yaş ortalaması: 62.1±8.6) ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu (n:14; yaş ortalaması: 57.4±7.9) alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış olması
- 45-75 yaş arasında olması
- L-Dopa ya da dopamin agonisti kullanıyor olması

Dışlanma kriterleri:

- PH dışında nörolojik hastalık öyküsü ya da bulgusu
- Sekonder Parkinsonizm, Parkinson-plus sendromlar veya herediter dejeneratif hastalıklar
- Metabolik hastalıklar (diabet, hipertansiyon, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği gibi)
- Böbrek hastalığı ve gastrointestinal sistem hastalığı
- Konnektif doku hastalığı
- Malignite
- Parkinson Hastalığı tedavisi dışında plazma tHcy düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı
- Multivitamin kompleksi kullanımı

Hasta grupları ile kontrol grubu yukarıdaki kriterleri karşılamakta idi. Tüm olgular çalışmanın yapılış şekli, amacı hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı.

İdiyopatik Parkinson hastaları kullandıkları tedaviye göre L-Dopa tedavisi alan (Grup I, n:13, yaş ortalaması: 64.2±6.3) ve almayan (Grup II, n:8, yaş ortalaması: 60.0±11.0) olarak iki gruba ayrıldı. Grup I'e en az 6 ay süre ile L-Dopa tedavisi kullanmış ve halen kullanmakta olan hastalar alındı. Hasta gruplarının nörolojik değerlendirmeleri Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (EK 2) ve Hoehn-Yahr Evrelemesi ile yapıldı (EK 1)

Kontrol grubu ve 12 saat ilaçsız bırakılan hasta gruplarından sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında kan tHcy düzeyi ölçümü için 2 adet potasyum EDTA' lı (etilen daimin tetraasetik asit) tüpe 5' er cc venöz kan alındı. Kan örnekleri ışıktan korunarak ilk 20 dakika içinde plazmalarına ayrıldı ve çalışma gününe kadar -60 C° de derin dondurucuda saklandı. Çalışma için chromsystems homocystein kiti kullanıldı. Kit içerisinde hazırlanan numuneler 5-7 dakika süresince 9000 x g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen çöktelti birtakım işlemlerden geçirildikten sonra 10 dakika 50-55 C° su banyosunda inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon işlemi sonrası numuneler aniden soğutuldu. Bu işlemlerden sonra floresan ışık veren bileşik haline gelen numuneler HPLC (high performance liquid chromatography) sisteme otomatik olarak verildi. Floresan dedektörün dalga boyu eksitasyon 385 nm, emüsyon 515 nm seçildi. Her bir numune için cihazın çalışma süresi 5 dakika olarak gerçekleştirildi. Homosistein için standart değer Shimadzu HPLC cihazında kalibratöre pik yüksekliği olarak tanıtıldı. Numuneler bu piklerin yüksekliğine göre değerlendirilerek konsantrasyonları mikromol/litre cinsinden hesaplandı.

Veriler SPSS for Windows 11.00 istatistik paket programı ile değerlendirildi. Gruplar arası değerlendirmede Kruskal Wallis testi, bağımsız grupların karşılaştırılmasında pearson-ki kare analizi kullanıldı. Dağılımı farklı olan grupların değerlendirilmesinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi ve p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Tüm hastalar ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (Tablo).

Hasta ve kontrol gruplarında tHcy düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo).

L-Dopa alan tHcy seviyesi yüksek çıkmış olan hastalarda tHcy düzeyi ile L-Dopa kullanım süresi ve dozu arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

Tablo: Hasta ile kontrol gruplarının demografik verileri ve plazma tHcy düzeyleri

	Grup I	Grup II	Grup III	Kruskal Wallis	Tukey
Yaş	64.2 ± 6.4	60.0 ± 11.0	57.4 ± 7.9	AD	AD
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	9/4	5/3	8/6	AD	AD
Hastalık başlangıç yaşı	56.6 ± 7.8	56.8 ± 11.1		AD	AD
Baskın form (hipokinetik/ hiperkinetik)	3 / 10	3 / 5		AD	AD
UPDRS	29.0 ±17.0	26.3 ±16.1		AD	AD
Evre (II / III)	4 / 9	5 / 3		AD	AD
tHcy	15.7 ± 8.2	11.2 ± 2.5	11.0 ± 2.6	AD	AD

Grup I: L-Dopa grubu

Grup II: Non L-Dopa grubu

Grup III: Kontrol grubu

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

AD: Anlamlı değil

tHcy: Total homosistein

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda İdiyopatik Parkinson hastalarında L-Dopa tedavisi ile plazma tHcy seviyesinin ilişkisini araştırdık. Bunun için L-Dopa tedavisi alan ve almayan hasta grupları ile kontrol grubunda tHcy düzeyleri çalışıldı ve karşılaştırıldı. Çalışmamızda oluşturulan bu gruplarda tHcy düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda İPH'nda saptanmış olan tHcy yüksekliği, L-Dopa tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu amaçla L-Dopa tedavisi alan hastalar ile diğer antiparkinsonien tedavileri kullanan hastalar karşılaştırılmıştır. PRADO çalışmasında İdiyopatik Parkinson hastalarında dopamin agonisti (Bromokriptin) ve L-Dopa kullanan hastalar karşılaştırılmıştır. Bromokriptin grubunda tHcy seviyesi L-Dopa grubuna göre düşük olarak bulunmuştur (40). Benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada ise Pergolid ile L-Dopa tedavisinde plazma tHcy düzeyleri araştırılmıştır. L-Dopa, Pergolid, L-Dopa+Pergolid ve

kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada tHcy seviyesi L-Dopa grubunda yüksek olarak bulunmuştur. Pergolid ve kontrol gruplarında plazma tHcy seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. L-Dopa+pergolid grubunda tHcy düzeyi L-Dopa grubuna göre daha düşük, pergolid ve kontrol gruplarına göre ise daha yüksek bulunmuştur (41). Bu çalışmada tHcy düzeyindeki yüksekliğin L-Dopa dozuna (günlük L-Dopa ortalama dozu:825±68.4 mg) bağlı olduğu düşünülmüştür. L-Dopa tedavisine dopamin agonisti eklenmesinin (günlük L-Dopa ortalama dozu:447.5±64.7 mg ve günlük ortalama pergolid dozu:1.75±0.47 mg) L-Dopa doz ihtiyacını azaltması nedeniyle tHcy düzeyinin sadece L-Dopa kullanan gruba göre daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (41). Ratlarla yapılan bir çalışmada, L-Dopa grubu ile L-Dopa + COMT inhibitörü alan grup karşılaştırılmıştır. L-Dopa + COMT inhibitörü alan grupta tHcy düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada da Pergolid çalışmasında olduğu gibi plazma tHcy yüksekliği L-Dopa dozu ile ilişkili bulunmuştur (38).

Çalışmamızda en az 6 ay süre ile L-Dopa kullanmış ve kullanmakta olan İdiyopatik Parkinson hastaları L-Dopa grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta 5 hastada plazma tHcy seviyesi yüksek olarak saptandı. Non L-Dopa grubunda plazma tHcy seviyesi normal, kontrol grubunda ise 1 kişide yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda L-dopa grubundaki plazma tHcy seviyesi yüksek tespit edilmiş hastalarda, L-Dopa tedavi dozu (ortalama günlük L-Dopa dozu:419.2±197.4 mg) ve süresi (ortalama L-Dopa kullanım süresi:6.9±4.8 yıl) ile plazma tHcy düzeyinin ilişkisi araştırıldı. Yapılan çalışmalarda İPH'nda tespit edilmiş olan hiperhomosisteineminin L-Dopa tedavi dozu ve süresi ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. İdiyopatik Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada L-

Dopa tedavisine başlamadan önce bazal plazma tHcy seviyeleri çalışılmış. L-Dopa tedavisi (ortalama doz:604±204 mg) başlandıktan 94±41 gün sonra plazma tHcy seviyesinde %16 oranında artış saptanmıştır (39). Uzun dönem L-Dopa tedavisi almış (11.6±6.6 yıl) 20 İdiyopatik Parkinson hastasında yapılan bir başka çalışmada, plazma tHcy seviyesi yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (40). Çalışmamızda plazma tHcy seviyesi yüksek olan hastalarda tedavi dozu ve süresi ile tHcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. L-Dopa tedavisi doz ve kullanım süresi ile plazma tHcy seviyesi arasında bağlantı saptanamamasının sebebi hasta sayısının yetersizliğine bağlandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Progresif nörodejeneratif bir hastalık olan PH'nın tedavisi günümüzde halen araştırma konusudur. Son yıllarda L-Dopa metilasyonu ile açığa çıkan hcy üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda PH'nda karşılaşılan hiperhomosisteineminin L-Dopa tedavisinin bir sonucu olduğu kabul edilmiştir.

Çalışmamızda L-Dopa ile plazma tHcy düzeyi ilişkisini araştırmak amacıyla İdiyopatik Parkinson hastalarında ve kontrol gruplarında kan thcy düzeyleri çalışıldı ve karşılaştırıldı. Plazma tHcy düzeyi ile L-Dopa tedavisi doz ve süre ilişkisi araştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında plazma tHcy düzeyi ile L-Dopa tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. Total homosistein düzeyi yüksek olan hastalarda L-Dopa tedavi dozu ve kullanım süresi plazma tHcy seviyesi ile bağlantılı bulunmadı. Çalışmamızda L-Dopa

alan hastalarda plazma tHcy düzeyi ile ilişkili olarak istatistiksel anlamlılık olmaması hasta sayısının yetersiz olmasına bağlanmıştır. Hasta sayısının yetersiz olduğu düşünölmekle birlikte bu çalışma, İdiyopatik Parkinson hastalarında L-dopa tedavisi sonrası plazma tHcy düzeylerinin normal seviyede kalabileceğini de düşöndürmüştür. İdiyopatik Parkinson Hastalığında L-Dopa tedavisine bağılı hiperhomosisteineminin tespiti için daha fazla sayıda hasta ile daha kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET

Parkinson Hastalığı rigidite, tremor, bradikinezi ve postural instabilite ile karakterize progresif nöron kaybının eşlik ettiği nörodejeneratif bir hastalıktır. L-Dopa Parkinson Hastalığının tedavisinde en etkili ilaçtır. Son yıllarda PH'nda artmış plazma hcy düzeyleri tespit edilmiştir. Homosistein, metiyonin demetilasyonu ile oluşan ve transmetilasyon reaksiyonlarına katılan bir aminoasittir. Homosistein Parkinson hastalarında L-Dopa'nın metilasyonu ile açığa çıkar. Hiperhomosisteinemi organizma için toksiktir ve geniş klinik bulgularla birlikte dir. Homosistein en fazla Santral Sinir Sistemini etkiler. Bu yüzden PH'nın tedavisi süresince hcy seviyelerini saptamak önemlidir.

Biz bu çalışmada L-Dopa veya dopamin agonistleri ile tedavi gören İdiopatik Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda plazma hcy seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık. İdiopatik PH tanısını almış 35 hasta (yaş ortalaması: 62.64±8.4) ve 14 sağlıklı kontrol grubu (yaş ortalaması: 57.4±7.9) araştırıldı. Plazma hcy değerlerinin ölçümü için kontrol ve en az 12 saat ilaçsız bırakılan hastalardan kan örnekleri alındı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında plazma hcy seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. L-Dopa tedavisi alan 5 İdiyopatik Parkinson hastasında plazma hcy seviyeleri yüksek bulundu. Hiperhomosisteinemi grubunda hcy seviyeleri ile L-Dopa tedavisi süresi ve dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

8. SUMMARY

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disorder which is characterized with rigidity, tremor, bradykinesia and postural instability within progressive neuronal loss. L-Dopa is the most efficacious drug for the treatment of PD. Elevated plasma hcy levels has been observed in PD in recent years. Homocysteine is an aminoacid which is formed by demethylation of methionine and is involved in transmethylation reactions. Homocysteine produces from the L-Dopa methylation in patients with PD. Hiperhomocysteinemia is toxic for organism and is associated with wide range of clinical manifestations. Homocysteine is mostly affecting central nervous system. Therefore it is important to manage hcy levels during treatment for PD.

In this study we aimed to compare the plasma hcy levels in patients with Idiopathic PD who were treated L-Dopa or dopamin agonists and healthy controls. Thirty five patients with Idiopathic PD (mean age \pm SD 62.4 \pm 8.4) and 14 controls (mean age \pm SD 57.4 \pm 7.5) were investigated. For measuring plasma

hcy levels; blood samples were taken when patients were off any medications at least for 12 hours and controls.

We found that the plasma levels of hcy stastically not significant in patients and controls. The plasma hcy levels were higher in 5 patients with Idiopathic PD who were treated L-Dopa. We found that the levels of hcy and its relation with dosage and period of L-Dopa medication stastically not significant in hyperhomocysteinemia group.

9. KAYNAKLAR

- 1- Vitek J.L., Parkinson's Disease. Edited by Meloni D. Current Therapy in Neurologic Disease. Mosby. 2002:273
- 2- Hauser R.A., Zesiewicz T.A., Parkinson hastalığına giriş ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar. Edited by Koller W. Çeviri Editörü Akbostancı M.C. Parkinson Hastalığı Sorular ve Yanıtlar. Deomed Medikal Yayıncılık. 1997:13,61
- 3- Paulson H.L. Stern M.B., Clinical Manifestations of Parkinson's Disease. Edited by Watts R.L. Movement Disorders-Neurologic Principles and Practise. The Mc Graw Company. 1997:51-52
- 4- Emre M., Hanağası H.A., Şahin H.A., Yazıcı J.S. Hareket Bozuklukları. Editör Öge E.A. Nöroloji Temel ve Klinik Bilimler. Nobel Tıp Kitabevi. 2004:421-424
- 5- Sudarsky L.R. Movement Disorders. Edited by Samuels M.A. Manuel of Neurologic Therapeutics. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2004:388
- 6- Shoffner J.M. Oxidative Phosphorylation Diseases and Movement Disorders. Edited by Watts R.L. Movement Disorders-Neurologic Principles and Practise. The Mc Graw Hill Companies 1997:51-52

7- Gilroy J. Movement Disorders. Edited by Hefta J.A. Basic Neurology. The Mc Graw Hill Companies. 2000:177-178

8- Jellinger K.A. Parkinson Hastalığının Patolojisi. Edited by Néstor Gálvez Jimenéz. Çeviren Karabekiroğlu K., Karabekiroğlu A., Aksoy A. Parkinson Hastalığının Tedavisi için Bilimsel Temeller. AND Yayıncılık. 2005:53-56

9- Hansen L.A. Lewy Cisimcikli Demans . Edited by Terry R.D. Çeviri Editörü Gürvit İ.H. Alzeimer Hastalığı. Yelkovan Yayıncılık. 2001:183

10- Haring R., Melom B. Lewy Cisimcikli Demans ve Parkinson Hastalığı. Edited by Peterson R. Çeviri Editörü Bingöl A. Mayo Clinic Alzeimer Hastalığı. Güneş Kitabevi. 2004:40-41

11- Yaltkaya K. Paralizi Ajitans ve Parkinsonizm. Editör Yaltkaya K. Nöroloji Ders Kitabı. Palme Yayıncılık. 1996:338

12- Zarifoğlu M. Parkinson Hastalığı. Editör Oğul E. Klinik Nöroloji. Nobel & Güneş. 2002:68

13- Gouaille C.B., Bottiglieri T. Homocysteine Metabolism. Edited by Bottigliere T. Homocysteine Related Vitamins and Neuropsychiatric Disorders. Springer. 2003:21-28

14- Temel İ., Özerol E.: Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 9 (2) 149-15, 2005

15- Gouaille C.B., Bottiglieri T. Why do Homocysteine Levels increase?. Edited by Bottigliere T. Homocysteine Related Vitamins and Neuropsychiatric Disorders. Springer. 2003:59-92

16- Brosnon J.T., Jacobs R.L., Stead L.M., Brosnon M.E.: Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism. Acta Biologica Polonica. 51 (2) 405-413, 2004

17- Liu X.X., Wilson K., Charlton C.G.: Effects of L-Dopa treatment on methylation in mouse brain: implications for the side effects of L-Dopa. *Life Sciences* . 66 (23) 2277-2288, 2000

18- Cheng H., Trolin C.G., Aquilonius S.M., Steinberg A., Löfberg C., Ekblom J., Orelund L.: Levels of L-Methionine S-Adenozyltransferase Activity in Erythrocytes and Concentrations of S-Adenosylhomocysteine in Whole Blood of Patients with Parkinson's Disease. *Experimental Neurology* 145, 580-585, 1997

19- Weiss N.: Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr Drug Metab.* 6 (1) 27-36, 2005

20- Stuhlinger M.C., Stranger O.: Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab.* 6 (1) 3-14, 2005

21- Sachdev P.: Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci.* 15 (1), 25-9, 2004

22- Unlu Y., Keles S., Kocogulları C.U., Kocak H., Bakan E.: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 30 (3), 315-8, 2005

23- Martinelli I., Battaglioli T., Pedotti P., Cattaneo M., Mannucci P.M.: Hyperhomocysteinemia in cerebral ven thrombosis. *Journal of The American Society of Hematology.* 102 (4), 1363-1366, 2003

24- Grillo A., Guglielmo S., Tondi P., De Vitis I., Fedelli G., Gabarrini G., Gabarini A.: Increased intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 22(9), 839-846, 2005

25- Mallamaci F., Bonano G., Seminara G., Rapisarda F., Fatuzzo P., Candela V., Scudo P., Spoto B., Testa A., Tripepi G., Tech S., Zoccali C.: Hiperhomocysteinemia and arteriovenous fistula thrombosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 45 (4), 702-7, 2005

26- Ates A., Aydintug O., Olmez U., Duzgun N., Duman M.: Serum homocysteine level is higher in Behcet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int.* 25 (1), 42-4, 2005

27- Riksen N.P., Rongen G.A., Blom H.J., Boers G.H., Smith P.: Reduced adenosine receptor stimulation as a pathogenic factor in hyperhomocysteinemia. *Clin Chem Lab Med.* 43 (10), 1001-6, 2005

28- Stchouwer C.D., Van Guldener L.: Does homocysteine cause hypertension?. *Clin Lab Med.* 41 (11), 1408-11, 2003

29- Bayraktar F., Dereli D., Ozgen A.G., Yilmaz C.: Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J.* 51 (6), 601-8, 2004

30- Cheng T.T., Chiu C.K.: Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic lupus erythematosus. *Clin rheumatol.* 21 (3), 251-4, 2002

31- Wu L.L., Wu J.T.: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clinica Chimica Acta.* 322 (1), 21-28, 2002

32- Marcucci R., Alessandrello L.A., Cellai A.P., Rogolino A., Berloco P., Leprini E., Pagnini P., Abbate R., Prisco D.: Cardiovascular and thrombotic risk factor for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Thromb haemost.* 3 (5), 929-34, 2005

33- Bleich S., Degner D., Sperling W., Bonsch D., Thuratif N., Kornhuber J.: Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. *Progress in Neuro-Physopharmacology and Biological Psychiatry*. 28 (3), 453-464, 2004

34- Langmeir M., Folbergrova J., Haugvicova R., Pokorny J., Mares P.: Neuronal Cell Death in Hippocampus Induced by Homocysteic Acid in Immature Rats. *Epilapsia*. 44 (3), 299-304, 2003

35- Folin M., Baiguera S., Gallucci M., Conconi M.T., Di Liddo R., Zanardo A., Parnigotto P.P.: A cross-sectional study of Homocysteine, NO-levels, and CT-findings in Alzeheimer Dementia, Vascular Dementia and Controls. *Springer Link*. 6(4), 255-60, 2005

36- Tolmunen T., Hintikka J., Voutilainen S., Ruusunen A., Alfthan G., Nyssönen K., Viinamäki H., Kaplan G.A., Salonen J.T.: Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 80 (6), 1574-1578, 2004

37- Wooten G.F., *Neurochemistry and Neuropharcology of Parkinson's Disease*. Edited by Watts R.L., *Movement Disorders-Neurologic Principles and Practise*. The Mc Graw Hill Companies 1997:51-52

38- Nissinen E., Nissinen H., Larjonmaa H., Väänänen A., Helkamaa T., Reenillä I., Rauhala P.: The COMT inhibitor entacapone, reduces levodopa-induced elevations in plasma homocysteine in heathy adult rats. *Journal of Neuronal Transmission*. 112 (9), 1213-21, 2005

39- O'Suilleabhain P.E., Bottiglieri T., Dewey R.B., Sharma S., Diaz-Arrastia R.: Modest Increase in Plasma Homocysteine Follows Levodopa

Initiation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 19 (12), 1403-1408, 2004

40- Müller T., Woitalla D., Hauptmann B., Fowler B., Kuhn W.: Decrease of methionine and S-adenosylmethionine and increase of homocysteine in treated patients with Parkinson's disease. *Neurosciences Letters*. 308, 54-56, 2001

41- Özkan S., Colak Ö., Kutlu C., Ertan M., Alatas Ö.: Plasma Homocysteine Levels in Pergolid-Treated Parkinson Disease Patients. *Clin Neuropharmacol*. 27 (4), 163-165, 2004

10. EKLER

EK 1: HOEHN-YAHR EVRELEMESİ

Evre I: Klinik bulguların (istirahat tremoru, rigidite veya bradikinezi) unilateral olması.

Evre II: Klinik bulguların bilateral olması. Beraberinde konuşma anormallikleri, postür bozukluğu ve yürüyüş bozukluğu olabilir.

Evre III: Parkinson Hastalığının bilateral özelliklerinin kötüleşmesinin yanı sıra denge bozukluğu vardır.

Evre IV: Hasta tek başına yaşayamayacak durumdadır.

Evre V: Hasta tekerlekli sandalye kullanmak zorundadır veya yatağa bağımlıdır.

Aksiyon-Postural Tremor Sol

0: Yok								
1: Hafif (Aksiyonda)								
2: Orta (Aksiyonda)								
3: Orta (Aks-Post)								
4: Belirgin								

Rigidite Sağ Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih

0: Yok								
1: Hafif (Aktivasyonla)								
2: Hafif-Orta								
3: Belirgin								
4: Ağır (Zorlukla hareket)								

Rigidite Sol

0: Yok								
1: Hafif (Aktivasyonla)								
2: Hafif-Orta								
3: Belirgin								
4: Ağır (Zorlukla hareket)								

0: Normal

3: Yavaşlama Belirgin (Hareketi yapabiliyor)

1: Yavaşlama Hafif

4: Yavaşlama Belirgin (Hareketi zorlukla yapıyor)

2: Yavaşlama Orta

Parmak vuruş	Sağ							
	Sol							
Topuk vuruş	Sağ							
	Sol							
El hareketleri	Sağ							
	Sol							
Ardı sıra hareketler	Sağ							
	Sol							

Sandalyeden Kalkış

0: Normal								
1: Yavaş								
2: Destekle (Sandalyeye)								
3: Düşmeye eğilimli								
4: Yardımla								

Postur

0: Normal								
1: Hafif enteropulsiyon								
2: Orta enteropulsiyon								
3: Ağır enteropulsiyon								
4: Belirgin fleksiyonda								

Yürüme

0: Normal								
1: Yavaş adımlar küçük								
2: Zor az yardımla								

Giyinme

0: Normal								
1: Yardımsız yavaş								
2: Genelde yardımla								
3: Sıkça yardımla								
4: Tamamen yardımla								

Genel Bakım

Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih

0: Normal								
1: Yardımsız, yavaş								
2: Banyoda yardım								
3: Yardımla								
4: Mekanik yardımla								

Yatakta Dönme

0: Normal								
1: Yavaş, beceriksiz								
2: Döner, düzeltebilir								
3: Dönemez, düzeltemez								
4: Tamamen yardımla								

Düşme

0: Yok								
1: Çok seyrek								
2: Arasıra								
3: Günde bir kez								
4: Günde çok sayıda								

Yürürken Donma

0: Yok								
1: Çok seyrek								
2: Seyrek								
3: Sık								
4: Donma nedeni ile düşme								

Yürüme

0: Normal								
1: Hafif zor								
2: Az yardımla								
3: Yardımla								
4: Yürüyemez								

Tremor

0: Yok								
1: Hafif								
2: Sık								
3: Şiddetli								
4: Belirgin								

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

Diskinezi

Süre								
Sakatlık								
Ağrı								
Erken sabah distonisi								

Klinik Fluktuasyonlar

Öngörülebilir on-off								
Öngörülemez on-off								
Ani off (motor blok)								
Bir gündeki off süresi								

Diğer Komplikasyonlar

Anoreksi, bulantı, kusma								
Uyku bozukluğu								
Semptomatik ortostatizm								

Tarih, saat, on-off								
EVRE								
UPDRS SKORU								

Son ilaç saati:

Son ilaç dozu: