

**T.C.  
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞI'NDA TANIDA  
KULLANILABİLECEK GENETİK MARKERLAR  
(BELİRTEÇLER)**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hazırlayan  
Birsen DOĞAN**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Esra GÜNDÜZ**

**Ankara - 2016**



**T.C.  
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞI'NDA TANIDA  
KULLANILABİLECEK GENETİK MARKERLAR  
(BELİRTEÇLER)**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hazırlayan  
Birsen DOĞAN**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Esra GÜNDÜZ**

**Ankara-2016**

**Turgut Özal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından desteklenmiştir  
(Proje No: 024-10-2014)**

## **BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI**

Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğum,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

08/02/2016

imza

Birsen DOĞAN

Tez Danışmanı: .....  
Prof. Dr. Esra GÜNDÜZ, Turgut Özal Üniversitesi

## ÖNSÖZ

Bu tezin teorik temellerinin oluşturulması, ön hazırlıkların ve deneylerin gerçekleştirilmesi, verilerin toplanıp istatistiğinin yapılarak yorumlanması ve yazılması aşamalarında Tıbbi Genetik Anabilim Dalının bütün imkanlarını ve laboratuvarını istifademe sunan ve her zaman her konuda destek olup çalışmaya teşvik eden başta Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Esra GÜNDÜZ'e, teknikleri öğrenmem konusunda gayret sarf edip öğrenmemi sağlayan Yrd. Doç. Dr. Ömer Faruk Hatipoğlu'na ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı hocalarıma yardımlarından dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

Örneklerin toplanması konusunda yardımcı olan Gazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı hocalarından Prof. Dr. Atilla İLHAN'a ve Turgut Özal Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı hocalarından Yrd. Doç. Dr. Zübeyde AYTÜRK ve Yrd. Doç. Dr. Nilgöl YARDIMCI'ya, örneklerin toplanması ve hasta bilgilerine ulaşmam konusunda yardımcı olan tıbbi sekreterlere, bana manevi destek sağlayan Tıbbi Genetik Anabilim Dalındaki çalışma arkadaşlarımdan başta Gülhan KAYA, Bilge KALYONCU, Tuğçe YAŞAR, Kübra FAKIOĞLU, Gizem SEVİNÇ ve Esra SEYHAN'a ve tüm yüksek lisans öğrencilerine ve tez çalışmalarım boyunca benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen maddi manevi her zaman yanımda olan değerli anne ve babama çok teşekkür ederim.

Ankara 2016

Birsen DOĞAN

## ÖZET

### **Birsen DOĞAN: PARKİNSON HASTALIĞI'NDA TANIDA KULLANILABİLECEK GENETİK MARKERLAR (BELİRTEÇLER)**

Parkinson hastalığı (PH), dopaminerjik nöronların önemli bir miktarının kaybıyla seyreden, kronik, ilerleyici, nörodejeneratif ve multifaktöriyel bir hastalıktır. PH'deki başlıca klinik belirtiler; kaslarda sertleşme, titreme, hareket yavaşlaması ve denge bozukluğudur. İyi tanımlanmış genetik mekanizmalara ek olarak çevresel faktörlerin hastalığın patogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir, ancak kesin bir kanıt yoktur. Bu hastalığa sebep olan genetik risk faktörleri ile hastalık patofizyolojisinin bilinmesi hastalığın erken tanısı, tedavisi ve alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından son derece önemlidir.

PH, genellikle 60 yaş ve üzerindeki yaşlı bireylerde görülmektedir. Seyrek olarak daha erken yaşlarda da görülebilir. 40 yaş altında görülme sıklığı 100.000'de 3-4 iken, 70 yaş üstü popülasyonda bu oran 100.000'de 500'dür. Türk toplumunda ortalama 100.000'de 200-300 arasında görülür. Görülme sıklığı, erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazladır. Bunun en önemli nedeni kadınlardaki östrojen hormonunun PH'ye karşı koruyucu etkisidir.

Hastalığın etiopatogenezine yönelik araştırmaların yapılması, hastalığın daha iyi anlaşılması, tedavi ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi için önemli bir aşamadır. Genom-Boyu Bağlantı Çalışmaları (Genome-Wide Association Studies-GWAS) SNCA gen polimorfizmlerinin PH için risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmamızda sağlıklı kişilerin ilerleyen zamanlarında PH'ye yakalanma riskini belirleyen ve erken tanıda kullanılabilecek biomarkerların tanımlanması amaçlanmıştır.

Bu amaçla PH ile ilişkili olan SNCA genine ait rs104893878 polimorfizmi Türk toplumundaki sağlıklı bireylerde ve Parkinson hastalarında incelenip, hastalıkla ilişkileri araştırılması hedeflenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson Hastalığı, Patogenez, Erken Tanı, SNCA, Polimorfizm, Biyomarker

## SUMMARY

### **Birsen DOĞAN: GENETIC MARKERS THAT CAN BE USED IN PARKINSON DISEASE**

Parkinson disease (PD), loss of nigrostriatal dopaminergic neurons with a significant amount of navigating a chronic, progressive, neurological, which is a multifactorial disease. The main clinical symptoms in PD; joint stiffness, tremor, slowing of movement and balance disorder. In addition to well-defined genetic mechanisms environmental factors in the pathogenesis of the disease is thought to be an important role in PD, but there is no definitive proof.

Effective treatment of the disease and order to prevent must be known in disease pathophysiology. Knowledge of genetic risk factors for this disease that causes, the disease's early diagnosis, treatment and alternative treatment methods are extremely important in terms of development.

PD is usually seen in older individuals 60 years and over. It is rarely seen in earlier ages. The incidence increases with ages. Under the age of 40 the incidence per 100,000 3-4, while the ratio in the population over the age of 70 per 100,000 500. Turkish society are seen between per 100,000 200-300. Incidence in men compared to women is a little more.

Construction of continuous research in this area, a better understanding of this disease, treatment and prevention strategies are important steps for the development. Genome-wide association studies (GWAS) show SNCA gene polymorphisms as the risk factors of PD.

Therefore we aimed finding biomarkers for diagnosis of PD's in this study. For this purpose, rs104893878 polymorphism will be examined in Turkish society for healthy people and Parkinson patients.

**Key words:** Parkinson's disease, Pathogenesis, Early diagnosis, SNCA, Polymorphism, Biomarker

**İÇİNDEKİLER**

Sayfa No

**BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI  
ONAYLAMA SAYFASI**

|   |             |
|---|-------------|
| <b>ÖNSÖZ</b> .....  | <b>..I</b>  |
| <b>ÖZET</b> .....   | <b>II</b>   |
| <b>SUMMARY</b> .....  | <b>III</b>  |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....  | <b>IV</b>   |
| <b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....  | <b>VI</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b> .....  | <b>VIII</b> |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....  | <b>IX</b>   |
| <b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....  | <b>X</b>    |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....   | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....  | <b>4</b>    |
| 2.1. Parkinson Hastalığı.....   | 4           |
| 2.1.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi.....  | 5           |
| 2.1.2. Parkinson Hastalığı ve Tremor .....  | 6           |
| 2.1.3. Parkinson Hastalığının Tanı Kriterleri .....   | 7           |
| 2.1.4. Parkinson Hastalığının Tanısında Gecikme Nedenleri .....                                   | 12          |
| 2.1.5. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri.....   | 12          |
| 2.1.6. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi .....   | 15          |
| 2.1.7. Parkinson Hastalığının Patogenezi ve Nöropatolojisi .....                                  | 16          |
| 2.1.8. ... Dopamin.....   | 17          |
| 2.1.9. $\alpha$ -sinüklein ve Lewy cisimcikleri ile Parkinson Hastalığı<br>Arasındaki İlişki..... | 20          |
| 2.1.10. Parkinson Hastalığının Etiyolojisi .....  | 22          |
| 2.1.11. Parkinson Hastalığının Tedavi Yöntemleri.....   | 23          |
| 2.2. Parkinson Hastalığının Genetiği.....   | 28          |
| 2.2.1. Erken başlangıçlı Parkinson Hastalığı (EBPH) İle İlişkili Genler                           | 28          |
| 2.2.2. Geç başlangıçlı İdiyopatik Parkinson Hastalığı ile İlişkili Genler                         | 29          |
| 2.2.2.1. SNCA'nın Genel Yapısı .....  | 29          |
| 2.2.2.1.1. SNCA Sentez Yerleri .....  | 36          |
| 2.2.2.1.2. SNCA'nın Beyindeki Metabolizması.....  | 36          |
| 2.2.2.1.3. PH ve SNCA Arasında Epigenetik İlişki.....   | 37          |
| 2.3. Polimorfizm.....   | 38          |



|  |           |
|--|-----------|
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                      | <b>38</b> |
| 3.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu.....            | 39        |
| 3.2. DNA Amplifikasyonu.....                         | 40        |
| 3.3. Primerlerin Dilüe Edilmesi .....                | 41        |
| 3.4. Gradyent PCR.....                               | 41        |
| 3.5. PCR.....  | 42        |
| 3.6. DNA'nın Enzimatik Kesimi .....                  | 43        |
| 3.7. Agaroz Jel Elektrofrez .....                    | 44        |
| 3.8. Sekans.....                                     | 45        |
| 3.8.1. Örneklerin Exosap İle Muamelesi .....         | 45        |
| 3.8.2. Sekans PCR'ın Yapılması.....                  | 45        |
| 3.8.3. Sephadex Hazırlanışı .....                    | 46        |
| 3.9. DENEYLERDE KULLANILAN CİHAZLAR .....            | 46        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                              | <b>48</b> |
| 4.1 SNCA Gradyent PCR Elektrofrez Sonucu .....       | 48        |
| 4.2 SNCA PCR Elektrofrez Sonucu .....                | 48        |
| 4.3 BstNI Enzim Kesimi RFLP Elektrofrez Sonucu ..... | 49        |
| 4.4 Sekans Sonuçları.....                            | 50        |
| 4.4.1 SNCA Polimorfizmi (22P) .....                  | 50        |
| 4.5 İstatistiksel Değerlendirme .....                | 50        |
| <b>5.TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>                     | <b>53</b> |
| <b>6. KAYNAKLAR.....</b>                             | <b>59</b> |
| <b>Ek1. ETİK KURUL BELGESİ .....</b>                 | <b>79</b> |

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

| <b>Simge</b> | <b>Açıklama</b>                                    |
|--------------|--|
| AH:          | Alzheimer Hastalığı                                |
| Arg:         | Arjinin  |
| ATP13A2:     | ATPase Type 13A2                                   |
| Bç:          | Baz çifti  |
| BPHDÖ:       | Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği |
| BstNI:       | <i>Bacillus stearotherophilus</i> N-I proteini     |
| DA:          | Dopamin  |
| DJ1:         | Protein deglycase 1                                |
| DNA:         | Deoksiribonükleik asit                             |
| EBPH:        | Erken Başlangıçlı Parkinson hastalığı              |
| EDTA:        | Etilendiamin tetraasetik asit                      |
| EEG:         | Elektroensefalografi                               |
| FBXO2:       | F-box protein 2                                    |
| FPH:         | Familyal Parkinson Hastalığı                       |
| GIGYF2:      | GRB10 Interacting GYF Protein 2                    |
| GWAS:        | Genom Wide Assosiation Studies                     |
| İPH:         | İdiyopatik Parkinson Hastalığı                     |
| L-dopa:      | Levo-dopa  |
| LRRK2:       | Leucine-rich repeat kinase 2                       |
| MAPT:        | Microtubule Associating Protein Tau                |
| MRI:         | Manyetik rezonans görüntüleme                      |
| MPTP:        | 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine       |
| µl:          | Mikrolitre   |
| NACP:        | $\alpha$ -synuclein-positive                       |
| NFY:         | Nöro Fibriler Yumak                                |
| PARK:        | Parkin genleri                                     |
| PCR:         | Polimeraz Zincir Reaksiyonu                        |

|         |  |
|---------|--|
| PET CT: | Positron Emission Tomography Computed Tomography                     |
| PH:     | Parkinson Hastalığı  |
| PHF:    | Paired Helical Filament  |
| PINK1:  | PTEN-induced putative kinase 1                                       |
| PLA2G6: | Phospholipase A2, group VI   |
| PLD1:   | Phospholipase D1   |
| PLKs:   | Polo-like kinases  |
| PUFA:   | Polyunsaturated fatty acid   |
| RFLP:   | Restriction Fragment Length Polymorphism                             |
| SAGE:   | Gen ekspresyonunun seri analizi (Serial analysis of gene expression) |
| SNCA:   | $\alpha$ -synuclein proteini   |
| SNP:    | Tek Nükleotit Polimorfizmi   |
| SPECT:  | Single-photon emission computed tomography                           |
| SSPE:   | Subacute sclerosing panencephalitis                                  |
| UCH-L1: | Ubiquitin Carboxyl-Terminal Esterase L1                              |

## TABLOLAR DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Tablo1. Literatür Araştırmaları Sonucunda Bu Projede Çalışacak Polimorfizm Tablosu..... | 2  |
| Tablo2. Klinik Görünümüne ve Orijinine Göre Tremorun Sınıflandırılması.....             | 6  |
| Tablo3. Parkinson Hastalığı'nda Klinik Bulgular.....                                    | 13 |
| Tablo4. Tremora Neden Olan Faktörler.....   | 14 |
| Tablo5. Parkinson Hastalığı Klinik evreleri/Hoehn ve Yahr skalası.....                  | 15 |
| Tablo6. Erken başlangıçlı PH ile ilişkili SNCA geni ve etkinliği.....                   | 29 |
| Tablo7. SNCA için PCR'da kullanılan primerlerin dizileri .....                          | 40 |
| Tablo8. SNCA Gradyent PCR için kullanılan solüsyon karışımı.....                        | 41 |
| Tablo9. İzlenen Gradyent PCR programı.....  | 42 |
| Tablo10. SNCA için PCR Reaksiyon Karışımı.....  | 42 |
| Tablo11. İzlenen PCR programı.....  | 43 |
| Tablo12. BstNI enzimi için kesim koşulları.....   | 44 |
| Tablo13. Exosap için izlenen PCR programı.....  | 45 |
| Tablo14. Sekans PCR için miks karışımı.....   | 45 |
| Tablo15. İzlenen PCR programı.....  | 46 |
| Tablo16. Hasta ve kontrol grupları arasındaki SNCA allel dağılımları.....               | 50 |
| Tablo17. Vaka ve kontrol grupları ile SNCA alleli cinsiyet dağılımı.....                | 51 |
| Tablo18. Vaka ve kontrol grupları arasında SNCA genine ait genotip dağılımları.....     | 51 |
| Tablo19. İstatiksel Değerlendirmeler.....   | 51 |
| Tablo20. İstatiksel Değerlendirmeler Cinsiyet.....                                      | 52 |
| Tablo21. İstatiksel Değerlendirmeler Hastalık.....                                      | 52 |

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

|   |    |
|---|----|
| Şekil1. Dopamin Molekülü.....   | 18 |
| Şekil2. Nörofibriler yıkımın aşamaları.....   | 23 |
| Şekil3. SNCA geninin kromozom 4'teki lokasyonu.....   | 30 |
| Şekil4. SNCA'nın amino asit dizilimi.....   | 31 |
| Şekil5. İnsan SNCA geni yapısı.....   | 32 |
| Şekil6. İnsan $\alpha$ -sinüklein proteininin yapısı.....   | 34 |
| Şekil7. Alfa-sinüklein'in merkezi sinir sistemi hücreleri arasındaki rolü ve nöropatolojik farklılıkları..... | 37 |
| Şekil8. SNCA geni baz dizilimi.....   | 40 |
| Şekil9. BstNI enzimi tanıma dizisi.....   | 43 |
| Şekil10. SNCA Rs104893878 polimorfizmi.....   | 50 |

**RESİMLER DİZİNİ**

|  |    |
|--|----|
| Resim1. Substantia nigra.....  | 17 |
| Resim2. Dopamin Üreten Hücreler.....   | 18 |
| Resim3. İkincil Parkinson'a Sebep Olan Diğer Nörotransmitterler.....   | 19 |
| Resim4-5. $\alpha$ -sinüklein formu ve bir hastada substantia nigra bölgelerinin fotomikrograflarında çeşitli Lewy cisimcikleri..... | 21 |
| Resim6. Beyinde biriken Lewy cisimciği lezyonları.....   | 22 |
| Resim7. PH olan bir hastada pozitif Lewy cisimciği.....  | 22 |
| Resim8. SNCA gradyent PCR sonucunda elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüsü.....   | 48 |
| Resim9. SNCA PCR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel görüntüsü.....   | 48 |
| Resim10. SNCA RFLP ürünlerinin agaroz jel görüntüsü.....   | 49 |

## 1) GİRİŞ VE AMAÇ

%85 sporadik, %10-15 ailesel sebeplerle ve %5'i ise tek gen mutasyonu nedeniyle görülen PH, dopaminerjik nöronların harabiyetinden kaynaklanan fiziksel, psikolojik ve sosyal etkileri olan progresif bir hastalıktır. Hastalığın sıklığı 65 yaş ve üzeri hastalarda %2'dir. Bu yüzdellik dilim, hastalığın yaşlanmayla ilgili olduğunu göstermektedir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler bu hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Aileden gelen (kalıtsal) faktörlere bağlı Parkinson Hastalığı ise çoğunlukla genç yaşlarda ve %5'lik bir dilimde görülmektedir [1-2].

Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalık olan PH'nin patolojisi; substantia nigranın pars kompaktasındadır. Burada bulunan dopaminerjik nöronlarda hasarlanma veya kayıp meydana gelmektedir. Bu durum dopamin salgılanmasını engellemektedir. Dopamin azalması sonucu titreme, yavaş hareket etme gibi vücudun dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan PH bulgularında toksik oksijen radikalleri ve hidrojen peroksid oluşumunda çoğalma, nöron membran lipid peroksidasyonunda artma, demir metabolizması ve intrasellüler kalsiyum metabolizmasında bozulma görülmektedir [3-6].

Lewy cisimcikleri, PH'nin erken döneminde vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus ve substantia nigra da dahil olmak üzere beyin sapı çekirdeklerinde görülmektedir. Lewy cisimciğinin en önemli protein bileşeni olan  $\alpha$ -sinüklein proteindir. Bu proteinlerin bozulmuş olması çeşitli hücrel süreçlerle ilgilidir.  $\alpha$ -sinükleinin bir prion gibi hücre-hücre içinde yayılımı gösterilmiş ve alıcı hücrede yanlış katlanmış  $\alpha$ -sinüklein agregasyonu olduğu gösterilmiştir [7-8].

PH'nin klinik tanısı, hastanın anamnezinin değerlendirilmesi ve nörolojik muayenenin yapılması ile konulur. Kesin tanıyı sağlayan laboratuvar veya radyoloji yöntemi bulunmamaktadır. PH'ı temel belirtileri; istirahat tremoru, bradikinezi, kaslarda sertlik (rijidite) ve postural istikrarsızlık olan ilerleyici bir hareket bozukluğudur. Ayrıca hastalar hareketlere başlamakta güçlük çeker ve ciltleri yağlanır. Hastaların %40'ında bunama görülür. Belirtilerin şiddeti her hastada farklıdır [9].

PH'nin tedavisinin amacı hastayı aktif, bağımsız, kendi başına işini yapabilen hale gelmesini sağlamaktır. Çeşitli ilaçlar tedavide kullanılabilir. Genellikle dopa-dekarboksilaz inhibitörü ile kombine Levodopa (L-Dopa), PH için en iyi ilaç tedavisidir. Amacı merkezi sinir sistemindeki dopamin düzeyini artırmaktır. Ancak, uzun dönem etkinliği motor komplikasyonlar ve ilaca bağlı diskinezi nedeni ile sınırlıdır. İlerlemiş seviyedeki hastalıkta, hastanın fonksiyonel durumunu en uygun şekilde tutma ve tedavinin yan etkilerinden kaçınma sağlanmalıdır. Hastalık ilerledikçe PH'nin tedavisi de giderek zorlaşmaktadır. Ancak doğru tedavi sayesinde, çoğu hasta normal hayatını uzun yıllar boyunca sürdürebilmektedir. PH'nin ilk belirtileri saptanır saptanmaz tıbbi görüş almak önemlidir; böylece tedavi seçeneklerini en iyi şekilde değerlendirmek mümkün olabilir. Çünkü hastalık ilerledikçe motor dalgalanmaları ile diskinezi kontrolü giderek zorlaşmakta ve ilaçların etkisi yetersiz hale gelmektedir [10].

Polimorfizm, aynı türdeki farklı bireyler arasındaki bir veya daha fazla farklı bazın varlığını ifade eder. İnsan DNA'sının gen dizilimi %99.9 birbirine benzemektedir. İnsanlar arasındaki genetik çeşitlilik % 0.1'lik polimorfizmden gelmektedir. Farklı popülasyonlarda polimorfizm sıklığı değişken olabilir. Polimorfizmler kişinin hastalığa yakalanma riskinin, hastalığa verdiği yanıtın, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasından sorumludur [11].

**TABLO 1.** Literatür araştırmaları sonucunda bu projede çalışacağımız polimorfizm aşağıdaki tabloda gösterilmiştir [12].

| <b>POLİMORFİZM BÖLGELERİ</b> |                 |                        |                       |   |  |
|------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|---|--|
| <b>rs bölgesi</b>            | <b>Gen İsmi</b> | <b>Kro. lokasyonu</b>  | <b>Band numar ası</b> | <b>aa/nükleotit değişimi</b>                                  |  |
| rs104893878                  | SNCA            | chr4:90756731-90756731 | 4q22.1                | SNCA (NM_000345):<br>A (GCA) --> P (CCA)<br>A [Ala] ⇒ P [Pro] | NM_000345:<br>A (GCA) - P (CCA)<br>A [Ala] - P [Pro] P<br>(missense variant) |

$\alpha$ -sinükleinin fizyolojik fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, PH patogenezinde önemli bir rolü vardır. İleri PH'de serebral kortikal alanlara



yayılmış olan  $\alpha$ -sinüklein, bilişsel gerilemede önemli bir role sahiptir. Genetik etkenler, nokta mutasyonu ve kopya sayısı varyasyonu dahil olmak üzere SNCA mutasyonlarının ailesel PH'ye neden olduğu bilinmektedir. Son GWAS çalışmaları, SNCA genlerinin sporadik PH için risk oluşturan SNP'lerle ilişkili olduğunu göstermektedir [13]

$\alpha$ -sinüklein, sinüklein içeren sinüklein ailesinin bir üyesidir. Sinükleinler, beyinde bol bulunurlar. Özellikle alfa- ve beta-sinüklein fosfolipaz-D2 inhibe edici bir enzimdir. SNCA membrana entegre durumdadır ve presinaptik sinyalizasyona hizmet edebilir. PH'de, SNCA hasta patogenezindeki hatalardan sorumlu tutulmuştur. SNCA, hasta beyinlerinde peptidlerin önemli bir bileşeni olan amiloid plakların birikmesine yol açarak nörolojik hasar meydana getirmektedir. Bu genin iki farklı izoformu kodlama yapabilmesi için dört alternatif transkript yeri tespit edilmiştir [7, 14-16].

Bu tezdeki hedefimiz; daha önce literatürde farklı GWA çalışmaları sonucunda PH ile ilişkili bulunan SNCA gen polimorfizminin incelenmesidir.

GWA araştırmaları sonucunda SNCA polimorfizminin PH ile çok yakınlık gösterdikleri tespit edilmiş ve bu projede bu polimorfik yapının yeterli minör allel frekansı göstermesi nitelik açısından yeterli görülmüştür.

Amacımız ise, SNCA geni rs104893878 polimorfizminin PH'da risk faktörü olup olmadığını tespit etmek böylelikle erken tanı ve etkin tedavi yollarının daha erken sürede araştırılmasının sağlanabilmesidir. Bu amaçla, bu çalışmada risk taşıyan kişilerde erken tanı ile Parkinson riskini belirleyen biomarker geliştirmeye çalışacağız.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Parkinson Hastalığı

Parkinson; beyinde 'dopamin' adı verilen nörotransmitterin %60-80'inin kaybedilmesi ile ortaya çıkan, kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaşın ilerlemesiyle beyinde dopamin salgılayan hücrelerin azalması veya hasara uğramasıyla ortaya çıkan, hareket bozukluğuna sebebiyet veren bir hastalıktır. Hastalık ellerde ve ayaklarda titreme, hareketlerde yavaşlama, kaslarda sertlik ve yürüme güçlüğü ile karakterizedir [17].

Hastalık 40-75 yaşları başlar. Yaşlandıkça hastalık riski artar; 65 yaş sonrası her yüz kişiden birinde (%1-2) bu hastalığa rastlanabilir. Erkeklerde görülme sıklığı biraz daha fazladır. PH, daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte bazen genç yetişkinlerde de görülebilir. Vakaların yaklaşık %10 kadarı 40 yaş altında başlar, Tüm hastaların sadece %5-10'unda hastalık başlangıç yaşı 20 ile 40 yaşları arasındadır. Genç yaş grubundaki hastalarda genetik nedenler araştırılmalıdır [17-19].

Dünyanın her yanında ve her türlü sosyoekonomik koşulda rastlanan bu hastalığın görülme sıklığı çeşitli ülkelerde farklıdır. Libya'da (Bingazi) yapılan bir araştırmada 100.000'de 31 kişide; Hindistan'da (Bombay) tüm yaş gruplarını kapsayan bir çalışmada 100.000'de 328; İspanya'da yapılan benzer bir çalışmada ise 100.000'de 270 oranında saptanmıştır. 50 yaşın üzerindeki toplum kesimlerinde yapılan çalışmalardaki oran ise yaklaşık 100.000'de 15-170 arasında bulunmuştur. Bu oranlara dayanarak toplumlarda 65 yaş üzerinde her 100 kişiden birinin Parkinson hastası olduğu kabul edilir [17].

Bu hastalığın ortalama bir seyir hızı olsa da, kişisel farklılıklar nedeniyle her hasta için ilerleme hızını tahmin etmek mümkün değildir. Kişiden kişiye semptomların ilerleyişi de farklılık gösterir. İlk belirtilerin görülmesinden 2-5 yıl kadar sonra diğer belirtiler de görülmeye başlar. Bulgular sinsice başlar ve yıllar boyu ilerleyerek devam eder. Öyle ki hastalar çoğu zaman hastalığın başlangıç

tarihini kesin olarak söyleyemezler. Hastaların yaklaşık %80'inde titreme ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen, hastaların %15'i hastalık seyri boyunca hiçbir zaman titreme yaşamaz. Daha önceki dönemlere göre günümüzde Parkinson ölüm riski genel nüfusun riskine yaklaşmış ve yaşam süresi beklentisi artmıştır [20-21].

### 2.1.1 Parkinson Hastalığının Tarihçesi

PH, ilk kez İngiliz Dr. James Parkinson tarafından 1817 yılında "shaking palsy" (titrek felç) olarak tanımlanmıştır. Adını, hastalığı tarifleyen J. Parkinson'dan almıştır [22]. J. Parkinson, hastalığı tanımlamak için yaptığı öncü çalışmasıyla tıp dünyasının dikkatini bu konuya çekmiştir. J. Parkinson'un hastalarının hemen hepsi genç insanlardı. Bu yüzden, bu hastalarda hastalığın tipik belirtileri henüz ortaya çıkmamış veya gözlenmemiştir. Hastalık yüzyıllardan beri bilinmesine rağmen, 19. yüzyıla kadar Parkinson olarak adlandırılmamıştır. Eski Hint tıp sistemi Ayurveda bu hastalığı 'Kampavata' olarak adlandırmıştır [23]. Bugünkü anlamda felç özelliği taşımayan hastalık iyi tanınması gereken en önemli parkinsonizm tipidir.

Beyinde; dopamin salgılayan hücrelerin %60-80'inde hasar oluştuğunda PH'nin motor belirtileri ortaya çıkar. Mevcut kurama göre PH'de en erken dopaminerjik kayıp enterik sinir sistemi, alt beyin sapı ve koku yollarında ortaya çıkmaktadır. Daha ileriki aşamada dejenerasyon beynin daha üst bölümleri olan substantia nigra ve beyin kabuğuna doğru yayılım gösterir [24]. Bu kuram, koku duyusu kaybı, uyku bozuklukları ve kabızlık gibi belirtilerin hastalığın; titreme, hareketlerde yavaşlama, kasların sertliği, duruş ve denge bozuklukları gibi motor belirtilerinden yıllarca önce başlaması ile destek bulmaktadır [25-26].

PH, sporadik (kişiye özel) bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğu ailede herhangi bir hikaye olmaksızın Parkinson hastası olabilir. Buna karşılık PH genetik bir yatkınlık zemininde ortaya çıkar. GWA çalışmaları bazı genlerdeki polimorfizmlerin PH'ye yatkınlık oluşturduğu görülmektedir [27]. Yaklaşık %10 oranında hasta doğrudan doğruya anne ve/veya babasından hastalıklı bir geni alır. Genç yaştaki hastaların %50'si çekinik gen ile hastalığa sahip olan insanlardır.

Özellikle 1980-1990'larda moleküler biyolojik ve genetik alanındaki çalışmalar, AH ve PH'deki moleküler değişikliklere yeni bir bakış açısı getirmiştir.

Son yıllarda araştırmacılar hastalığın erken döneminde beliren non-motor belirtileri mümkün olduğunca erken tespit ederek hastalığın ilerlemesini durdurmanın veya yavaşlatmanın yollarını aramaktadırlar.

### 2.1.2 Parkinson Hastalığı ve Tremor

Tremor yani titreme, kasların kısa süreli kasılması ile ortaya çıkan, sıklıkla ellerde ortaya çıkmasına karşın, kollarda, bacaklarda, başta veya seste titreme şeklinde de görülebilen bir hareket bozukluğudur. Çoğu zaman hastanın günlük işlevlerini etkilemese de ağır olduğunda yaşam kalitesini bozabilmektedir [28-29].

Ellerin, bir süre yerçekimine karşı bir pozisyonda tutulmasıyla görülen titremeye **postural tremor** denir. Düğmeye basmak ya da bir objeye uzanmak gibi belli bir hareketin sonunda görülen titremeler **kinetik tremor**dur. Kasların hareket halinde değil de, dinlenme halindeyken görülen ve eller hareket halindeyken kaybolan titremeler ise **statik tremor** veya istirahat tremoru olarak adlandırılır [30].

**TABLO 2.** Klinik Görünümüne ve Orijinine Göre Tremorun Sınıflandırılması [31]:

|   |
|---|
| <p>1) <b>Esansiyel Tremor:</b> En sık rastlanılan bu tremor türü genellikle ellerde başlar ve ortalama üç yıl içinde her iki elde birden görülür. Ailesel olan ya da olmayan türleri bulunur. Bu tremor türü alkol alımı ve uyku sırasında kaybolurken, stresle artmaktadır. 100.000' de 350 gibi bir sıklıkla dünyada en fazla görülen hareket hastalığıdır.</p> |
| <p>2) <b>Parkinson Tremoru (60 Yaş):</b> PH'de görülen bu tür, genellikle tek taraflı başlar ve çoğunlukla istirahat halinde görülür. Tipik belirtisi ise para sayma hareketi yapar gibi, işaret ve başparmağın birlikte titremesidir.</p>  |

|  |
|--|
| <p>3) <b>Serebellar (beyincikle ilişkili) Tremor:</b> Beyinciği etkileyen damarsal, tümöral, dejeneratif veya kalıtsal nedenli birçok hastalıkta görülen bu titreme, istemli bir hareket sırasında ortaya çıkar (örn: düğme ilikleme).</p>                   |
| <p>4) <b>Psikolojik Tremor:</b> Psikolojik rahatsızlıkların da eşlik ettiği bu tür tremor, dinlenirken veya vücudun belli bir duruşunda, hareketle ortaya çıkar ve vücudun farklı yerlerinde izlenir. Sıklığı ve titremenin boyutu değişkenlik gösterir.</p> |
| <p>5) <b>Ortostatik Tremor (40 yaş üzeri):</b> Bu titreme türü ise bacaklarda görülür. Hasta ayağa kalkınca ortaya çıkar ve düşme korkusu uyandırır. Oturduğunda ise belirtiler sona erer.</p>   |
| <p>6) <b>Fizyolojik Tremor:</b> Herkeste görülebilen tremor türü olan fizyolojik tremor, saniyede 7-12 kez gözlenir.</p>   |

Farklı stresler altında kalma, toplum içine girme ya da zihinsel faaliyetlerle aşırı meşgul olma titremeyi artırabilir. Titremenin bu yönü hastaların sıkıntıya girmelerine yol açar. Titremesi olan her kişi PH değildir. Esansiyel tremor ve PH farklı hastalıklardır. Esansiyel tremor hastalarında postural ve kinetic tremor görülürken Parkinson hastalarında istirahat tremor görülür. Ancak esansiyel tremor hastalarında ileride PH'nin gelişme sıklığı, esansiyel tremoru olmayan kişilere göre 4 kat daha yüksektir. Günümüzde, bu hastaların ileride Parkinson olmalarını engelleyen bir tedavi ne yazık ki bulunmamaktadır [32].

### 2.1.3 Parkinson Hastalığının Tanı Kriterleri

Belirtisiz başlaması ve diğer birçok nörolojik hastalıkla karıştırılması nedeniyle PH'nin tanısı güçtür. Hastalık, çoğu hastada belirgin klinik işaretlerin

ortaya çıkmasından yıllar önce başlamıştır. Bu kişiler başlangıçta halsizlik, ağrı ya da depresyon gibi PH'ye özgü olmayan semptomlardan yakınırlar.

PH klinik bir tanıdır ve çoğu zaman PH'ye benzer belirtileri olan diğer tıbbi durumları dışlamak amacıyla beyin filmleri ve kan testleri istenebilir. Belirtilerde anlamlı düzelmeye neden olan ilaçlara (dopamine gibi davranan veya üretimini uyaran) yanıt da PH tanısının klinik olarak konulmasını sağlar.

Muayene bulguları Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) olarak adlandırılan bir tabloya kaydedilir. BPHDÖ, PH belirtileri için kullanılan evrensel bir ölçektir ve muayene bulguları kapsamlı bir biçimde değerlendirilerek gelecekteki muayene izleminde karşılaştırma yapabilmek ve belirtilerin ilerleyişini kaydetmek amacıyla kullanılır [33].

Kesin tanıyı sağlayan laboratuvar veya radyoloji yöntemi bulunmamaktadır. Parkinsonizm semptomlarının bulunduğu birçok hastalığın PH ile karışabilmesi nedeniyle, PH'nin kesin tanısına ulaşmada 1992 yılında klinik patolojik araştırmalara dayanarak oluşturulan "İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri" günümüzde de halen kullanılmaktadır [34].

İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri:

#### I. MUHTEMEL PH klinik tanı kriterleri:

##### Dahil etme kriterleri

- Bradikinezi (istemli harekete başlamada yavaşlama, hareketin tekrarlanmasında hız ve amplitüdde progresif azalma)
- Rijidite
- 4-6 Hz istirahat tremoru
- Postüral dengesizlik (vizüel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)

#### II. MUHTEMEL PH dışındaki nedenlerin dışlanma kriterleri

- Parkinsonien bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı stroke anamnezi
- Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü
- Kesin ansefalit öyküsü

- Okülojirik krizler
- Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü
- Hastalığın birden fazla akrabada bulunması
- Sürekli remisyon
- 3 yıldan sonra bulguların hala ünilateral olması
- Supranükleer bakış felci
- Serebellar bulgular
- Erken evrede ağır otonomik tutulma
- Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans
- Babinski bulgusu
- BT'de beyin tümörü veya komünikan hidrosefalus olması
- Yüksek dozda l-dopa'ya negatif yanıt (eğer malabsorpsiyon dışlandıysa)

III. MUHTEMEL Kesin PH tanısı konulabilmesi için destekleyici kriterler  
(Kesin PH tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir)

- Unilateral başlangıç
- İstirahat tremoru varlığı
- Progressif seyir
- Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri
- L-dopa'ya çok iyi yanıt (%70-100)
- L-dopa'ya bağlı ağır kore
- L-dopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi
- Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

PH Klinik Özelliklerine Bağlı Tanı Koyma Kriterleri:

A) TEMEL olarak bir nöroloğun tanı koyarken kullandığı kriterler:

- Titreme (istirahat tremoru)
- Detaylı bir tıbbi öykü ve fizik muayene
- Mevcut ve geçmiş tedavilerin detaylı bir öyküsü (PH'ye benzer belirtilere neden olabilecek ilaç alımı nedeniyle)

- Kol ve bacaklarınızın çevikliği, kas tonusu, yürüyüş ve dengesel değerlendirme için yapılan detaylı nörolojik muayene
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa)

#### B) ANA BULGU [35]:

- Özellikle yaşı ileri olan kişilerde vücudun bir tarafında daha ön planda olmak
- Titreme (istirahat tremoru)
- Hareketlerde yavaşlama (bradikinezi)
- Kollar, bacaklar veya gövdede sertlik (rijidite)
- Denge bozukluğu ve düşmeler (postural instabilite)

#### C) İKİNCİL BELİRTİLER

- El yazısında küçülme (mikrografi)
- Etkilenen tarafta kol sallamada azalma
- Etkilenen vücut tarafındaki ayakta sürüme
- “Donma” – harekete başlamakta tereddüt hali, duraksama
- Yüz ifadesinde donuklaşma (hipomimi)
- Konuşma sesinde canlılık kaybı, boğuk konuşma (hipofoni)
- Geriye doğru düşme eğilimi
- Göz kırpma ve yutma reflekslerinde azalma

#### D) DİĞER BELİRTİLER

- Depresyon
- Anksiyete- normal stres yanıtından fazla
- Halüsinasyonlar, psikoz
- Uyku bozuklukları (canlı rüyalar, uykuda konuşma, bağırma ve hareketlilik)
- Koku duyusunda azalma veya kayıp
- Kabızlık
- Ağrı



- Kepeklenme (seboreik dermatit) ve yağlı cilt

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi, EEG, MR ve radyolojik testler gibi bazı görüntüleme yöntemleri ile hastalıktan sorumlu bölgeleri ve bu bölgelerdeki dopamin aktivitesini ölçme ile deneysel tanı koyma mümkündür. Ancak, kesin tanı için bradikineziye ek olarak, rijidite, istirahat tremoru veya postüral dengesizlikten en az birinin bulunması, hastalığın asimetric başlaması ve l-dopa yanıtının olması gerekir. Böylece hem benzer bulgulara sahip PH'yi taklit eden Parkinsonizm hastalıkları dışlanmış, hem de doğru tanı konmuş olur. Erken tanının önemi, hastalar ne kadar erken tedaviye başlarsa hastalık bulgularından etkilenmeden yaşayabilecekleri kaliteli yaşam süreleri de o kadar artmasıdır. PH tanısında klinik yanılma payı genel nörologlar arasında %10-20 arasında değişir.

Hastalığın klinik özelliklerinin heterojen olması ve bazı dejeneratif parkinsonizm tablolarında, henüz bazı post-sinaptik dopamin reseptörlerinin sağlam olduğu erken dönemlerde l-dopa'dan yarar görülmesi nedeniyle, tanı zorluğu doğabilir. Bu durumlarda hastalara aşağıdaki testler uygulanır [34]:

- ❖ **L-dopa testi:** Hastaya aç karnına (yemekten yarım-bir saat önce) 250-500 mg l-dopa verilir. İlacı aldıktan bir saat kadar sonra semptomlarda belirgin düzelme gözlenirse tanı PH lehinedir. L-dopa testi çok erken evredeki parkinson-artı sendromlarda semptomları kısmen düzeltebilmekle birlikte, bu yararlı etki birkaç ay-bir yıl içinde kaybolur.
- ❖ **Apomorfin testi:** Hastaya sc-apomorfin verildikten sonra 10 dakika içinde semptomların düzelmesi PH tanısı lehinedir.

Hastaya Parkinson tanısı konulduğunda, beynin substantia nigra bölümünde belirgin miktarda nöronal kayıp ve nöropatolojik değişimler oluşmuş demektir. Bu hasar tam olarak geri döndürülemez de mevcut olan ve henüz deneme aşamasındaki bazı ilaçlarla hastalığın seyri hafifletilebilir. Nöroprotektif ilaçlarla yapılacak bir tedaviye PH hafif semptomatik dönemdeyken, hatta bu dönemden bile önce başlanması daha idealdir. Bu nedenle, geri dönüşümsüz nöronal hasar ortaya

çıkmadan önce beyin fonksiyonlarındaki erken değişimleri tespit edebilecek sensitif belirteçler geliştirilmesi gerekir [36].

#### **2.1.4 Parkinson Hastalığının Tanısında Gecikme Nedenleri**

Hastalığın başlangıç aşamasında bazı özelliklerden dolayı tanıyı koymak güçleşebilir, hatta tanı bu yüzden yıllarca gecikebilir. Bu sebeplerden bir tanesi yaşla ilgilidir. PH yaş ile ilişkilendirildiği için genç yaşta ortaya çıkmayacağı düşünülür. Gerçekte PH'nin ortalama başlangıç yaşı 60'tır; hastaların %10'unda ise hastalık 40 yaşının altında başlar. Ülkemizde, akraba evliliklerinden dolayı sık görülen, çekinik genlere bağlı PH ise 20 yaş veya altında dahi başlayabilir. Buna karşılık, yaşlı hastalarda da tanı gecikebilir. Burada ise yürüme ve hareketlerin yavaşlamasının, hatta bazen titremenin bile yaşlılığın doğal sonucu olarak kabul edilmesidir [37].

Tanının gecikmesinin diğer bir nedeni ise belirtilerin niteliğidir. Titreme olmadan, hareketlerde yavaşlama, kaslarda katılaşma, el becerisinde bozulma, yazıda değişiklik gibi bulgularla ortaya çıkan PH gözardı edilmekte, şikayetler boyun fıtığı gibi birçok insanda bulunabilen diğer nedenlere bağlanmaktadır. PH sıklıkla omuz/kol ağrısı ile ortaya çıkar. Bu durumda da tanı gecikir. PH tanısı doğru biçimde konulduğunda dahi titreme olmaması tanıda şüphelenmeye sebep olur.

Tanının gecikmesi ikincil semptomların ilk belirti olması sebebiyle de olabilir. Örneğin, PH depresyonla başlayıp, diğer belirtiler geri planda kalırsa gözden kaçabilir; hatta yüzde donukluk, hareketlerin yavaşlaması saptansa dahi bunlar depresyon bulgularıyla karıştırılabilir [38].

#### **2.1.5 Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri**

PH'nin dört ana motor belirtisi titreme, hareketlerde yavaşlama (bradikinezi), katılık (rijidite), denge sorunları/muhtemel düşmeler ve postural instabilitedir. PH'nin belirtileri Motor Belirtiler, Non-motor Belirtiler ve Karışık Motor/ Non-motor Belirtiler olmak üzere üç ana kategoride sınıflandırılabilir [39-40]. PH tanısı bu alanların sorgulanması ile belirlenir (Tablo 3).

**TABLO 3.** Parkinson Hastalığı'nda Klinik Bulgular [41]

|  |                               |   |
|--|-------------------------------|---|
| <b>MOTOR BELİRTİLER</b>                      | Bradikinezi                   | hareketlerde yavaşlama  |
|  | Rijidite                      | Katılık   |
|  | Tremor                        | eller, ayaklar, kollar, bacaklar, çene veya dilde titreme genellikle istirahat halinde belirgin                               |
|  | Postüral Dengesizlik          | özellikle dönüşlerde düşme eğilimi gösterme   |
| <b>NON-MOTOR BELİRTİLER</b>                  | Mizaç                         | depresyon, anksiyete, sinirlilik  |
|  | Bilişsel Değişiklikler        | dikkat, görsel-uzamsal sorunlar, bellek bozukluğu, kişilik değişikliği, psikoz/halüsinasyon                                   |
|  | Ortostatik Hipotansiyon       | sersemlik ve ayağa kalkınca kan basıncında düşme  |
|  | Kabızlık ve Çabuk Doyma Hissi | küçük miktarlarda gıda alımından sonra şişkinlik hissi  |
|  | Hiperhidrozis                 | aşırı terleme   |
|  | Seboreik Dermatit             | kuru cilt ve kepeklenme   |
|  | İdrar aciliyeti               | sık idrara çıkma ve idrar kaçırma   |
|  | Anosmi                        | koku duyusunda kayıp  |
|  | Uyku Bozuklukları             | insomni, gündüz aşırı uyku hali, REM uykusu davranış bozukluğu, huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik bacak hareketleri |
|  | Ağrı, Sertlik Hissi, Uyuşma   |   |
| <b>KARIŞIK MOTOR VE NON-MOTOR BELİRTİLER</b> | Siyalore                      | tükürük salgısının yutma sıklığındaki azalmaya bağlı olarak ağız kenarından dışarı akması                                     |
|  | Konuşma ve Yutma Sorunları    |   |

PH, hipokinetik hareket bozuklukları için prototip tablodur. Önceleri PH, geleneksel şekilde motor sistem hastalığı olarak görülmekteydi. Bugün motor ve nonmotor paterni ile çok daha kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir. PH'nin bu kadar zengin ve değişik semptomoloji göstermesi hastalığın erken döneminde tanı karmaşası ve tedavinin gecikmesine yol açabilir [42].

**TABLO 4.** Tremora Neden Olan Faktörler [43-44]:

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1) Psikolojik Nedenler                      | 4) Kafein Hassasiyeti  |
| 2) Alkol ve Bağımlılık Yapan Diğer Maddeler | 5) Genetik Faktörler   |
| 3) Hipoglisemi ve Hipertiroidi              | 6) Parkinson Hastalığı |

Tremorlu hastadan hastalık öyküsü alındıktan sonra mutlaka hastanın yakınından da eş zamanlı olarak hastalık öyküsü alınmalıdır [45]. Sonra mental durum muayenesi ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Mental durum muayenesi bulguları eğitim ve sosyokültürel faktörlere göre farklılık gösterebilir. Dolayısıyla hastaların sonuçları değerlendirilirken bu faktörlere dikkat edilmelidir. Ayrıca, hastanın davranışsal belirtileri de kaydedilir. Son olarak, laboratuvar testlerinin desteği de alınarak tremora neden olan hastalığın tanısı konulur. Tremor tanısı konulan veya şüphelenilen her hastaya basit bir biyokimya, tam kan sayımı, pozitron emisyon testleri (PET CT) ve perisinaptik dopaminerjik nöronlar için radyoaktif ligandlar kullanarak foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Aile öyküsü olan, nedeni gösterilememiş erken başlangıçlı tremoru bulunan hastalarda ileri bir genetik inceleme de yapılabilir [46-47].

Parkinson hastalığı ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle, hastalığın şiddetine göre klinik evreleme yapılmaktadır. Evreleme için 1960'larda Margaret Hoehn ve Melvin Yahr tarafından geliştirilmiş olan Hoehn ve Yahr skalası kullanılmaktadır (Tablo 5).

**TABLO 5.** Parkinson Hastalığı Klinik evreleri/Hoehn ve Yahr skalası [48].

|  |
|--|
| 0. Parkinson hastalığı bulgusu yok.  |
| Evre 1. Tek tarafta PH bulguları var. Prodrom (preseptomatik) dönem  |
| Evre 2. İki taraflı PH belirtileri var ama yürüme güçlüğü yok. Erken (preklinik) dönem   |
| Evre 3. İki taraflı PH belirtileri var ve çok az yürüme güçlüğü var. Hafif tremor dönemi   |
| Evre 4. İki taraflı PH belirtileri var ve orta derecede yürüme güçlüğü var. Hasta tek başına yürüyemeyecek durumdadır. Orta derecede tremor dönemi     |
| Evre 5. İki taraflı PH belirtileri var ve hasta yürüyemez. Hasta tekerlekli sandalye kullanmak zorundadır ve yatağa bağımlıdır. Şiddetli tremor dönemi |

Hastalık genellikle müphem ve nonspesifik semptomlar ile giden bir prodrom (preseptomatik) dönemi ile başlar. Bu dönemde çabuk yorulma, halsizlik ya da kişilik değişiklikleri gözlenir ve motor bulgular da bu dönemde belirli belirsiz yakınmalar şeklinde (güçsüzlük hissi, ılımlı inkoordinasyon, yazma zorluğu gibi) olur [49].

Erken ve Hafif Dönem PH'de başlangıç semptomları sinsî biçimde başlar ve sıklıkla hastalığın başlangıcı kesin olarak bilinmez. Belirtiler hafif tremor ve bradikinezi ile başlar ve hastalar hekime başvurmadan önce belirsiz parkinsonien sendromları yıllarca ilerler [50]. Orta Dönem PH, hastalığın başlangıcından 4-7 yıl sonraki dönemdir. Hasta ev dışındaki bağımsızlığını tamamen yitirerek giderek artan bir şekilde başkalarına bağımlı hale gelir [51]. Ağır (Geç) Dönem PH ise, hastanın neredeyse en temel işlevlerde bile tamamen bakıcısına bağımlı hale geldiği dönemdir. Ölüm çoğunlukla pulmoner emboli, pnömoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan dolayı oluşan komplikasyonlar nedeniyle olur [52].

### 2.1.6 Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi

PH, orta ve ileri yaş hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir sürede progressif olarak ilerler. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda

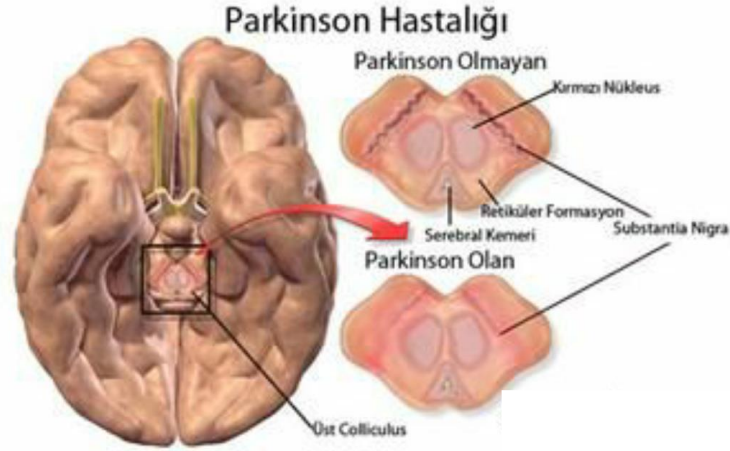
farklı sonuçlar görülse de, genel olarak yıllık insidansı 4.5-21/100000 arasında değişir [53-54]. En güvenilir insidans değerlerinin elde edildiği Rochester, Minnesota'da 1935-1990 yıllarında yapılan çalışmalarda, insidansın büyük bir değişiklik göstermeden 18,2-20,5/105 arasında olduğu görülmüştür [55]. Prevalansın 18-328/100000 arasında değiştiği bildirilmiştir [53-54].

Parkinsonizmin en sık nedeni PH'dir. Olguların %75-80'ini oluşturur. Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir [56]. Avrupa'da 5 ayrı ülkede yapılan çalışmada (EUROPARKINSON Collaborative Study) 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2.3/100 ve PH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur [57].

### **2.1.7 Parkinson Hastalığının Patogenezi ve Nöropatolojisi**

PH, "beyin sapı" denilen bölgede (beynin alt kısmı) gri cevher çekirdeklerinin (substansiya nigra) hasarı sonucu dopamin salgılayan hücrelerin dejenerasyonu ve/veya kaybı nedeni ile ortaya çıkar. Fakat bu hasarın nasıl ortaya çıktığı ve bu hücrelerin neden tükendiği henüz bilinmemektedir. Ayrıca PH'nin neden bazı insanlarda ortaya çıkıp bazılarında ise ortaya çıkmadığı da netleşmemiştir [58].

Substansiya nigra bünyesinde 800.000 civarında hücre barındırır. PH'nin belirtilerinin görülebilmesi için bu hücrelerin en az %60-80'inin kaybolması gerekir. Bu da aslında hastalığın, belirtiler ortaya çıkmadan çok önce başladığı anlamına gelir. Hücre kaybının yavaş ilerlemesi, sistemin rezervinin fazla olması nedeniyle ancak tüm hücrelerin %60-80'i kaybedildikten sonra belirtiler ortaya çıkar. Yaşamları boyunca hiçbir PH belirtisi göstermeden, başka bir sebepten vefat eden insanlar vardır. Bu insanların beyinleri histopatolojik ve morfolojik olarak incelendiğinde ise substansiya nigrada %50 oranında hücre kaybı görülmüştür [59-60]. PH'nin nöropatolojisindeki etkenler şu şekilde sıralanabilir; damar hastalıkları, geçirilmiş beyin enfeksiyonları, bazı ilaçlar, arteroskleroz, ailevi sebepler, travma, zehirlenmeler, toksinler (örn: MPTP), tümörler ve kandaki kırmızı hücrelerin aşırı yükselmesine bağlı sinaps kaybı, nöron kaybı ve diğer nörotransmitterlerin kaybı [61].



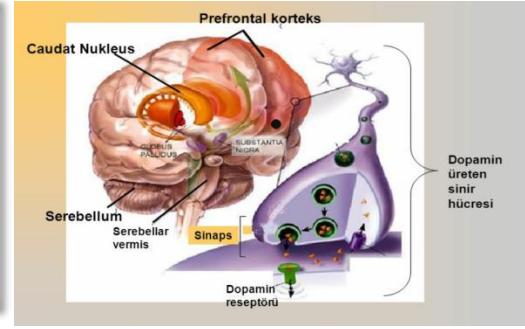
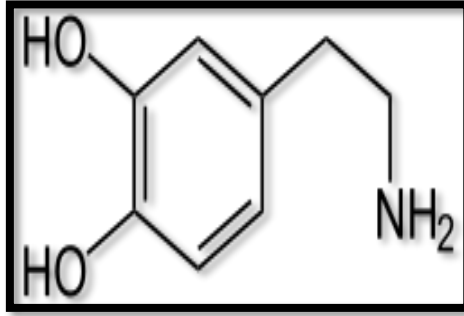
**RESİM 1.** Substantia nigra [62]

PH patogeneğinde, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülür. Bu yüzden mevcut araştırmalar; yaşlanma, genetik, çevresel faktörler ve virüsler üzerine odaklanmaktadır. Hastalığın yaşlanma süreci içinde, yapısal bir yatkınlık zemininde, bazı çevresel faktörlerin de katkısıyla ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Hastalık; bazı genetik mutasyonlara sahip kişilerde (LRRK2,  $\alpha$ -sinüklein, Parkin genleri), bu mutasyonlara sahip olmayan kişilere göre daha sık gözlenmektedir. Sporadik olarak gelişen PH hariç, özellikle ailesel (kalıtsal) tiplerde tespit edilen bazı proteinler vardır [63]. Lewy cisimciği proteinlerinin (LRRK2) PH patogeneğinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Bir kişide PH varsa, ailenin diğer fertlerine ya da kuşaklarına bakıldığında bir başka olguya rastlama ihtimali %15 civarındadır. Bu bilgiye rağmen geç başlangıçlı tek yumurta ikizi Parkinson hastalarında her iki kardeşte PH olma sıklığı çift yumurta ikizlerine göre daha fazla değildir. Genç yaş Parkinson hastalarında ise bu oran daha yüksek bulunmuştur [64].

### 2.1.8 Dopamin

Dopamin, vücutta doğal olarak üretilen ve beyinde, dopamin reseptörlerini aktive eden bir nörotransmitterdir (nörokimyasal). Ayrıca, hipotalamustan salgılanarak kana karışır böylece nörohormon görevi de yapar. Nörohormon olarak, hipofizin ön lobundan prolaktin salgılanmasını baskılar [65-66]. Kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyerini geçemediği için merkezi sinir sistemini doğrudan etkilemez. PH'de ve Dopa-Duyarlı distoni hastalarında, beyindeki dopamin miktarını artırmak için,

dopamin sentezinde öncü molekül görevi üstlenebilen ilaçlar kullanılır. L-Dopa bu ilaçlardan bir tanesidir ve kan-BOS bariyerini aşabilir [67]. Arvid Carlsson tarafından 1950'lerin başlarında dopamin tesadüfen keşfedilmiştir [68].



**ŞEKİL 1.** Dopamin molekülü

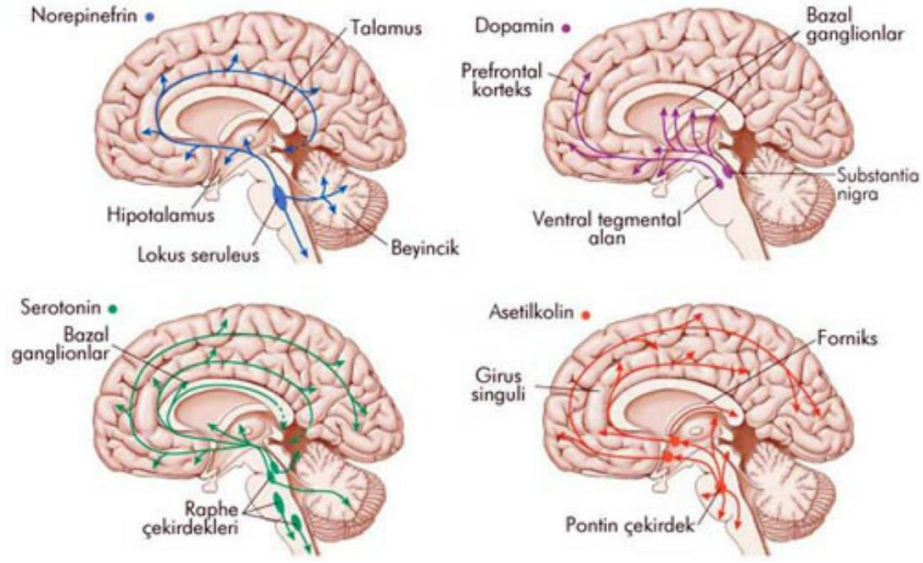
**RESİM 2.** Dopamin üreten hücreler [69]

(Dopaminin kimyasal formülü (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) şeklindedir. Kimyasal adlandırması ise 4-(2-aminoetil)benzen-1,2-diol'dür.)

Dopamin, hareketin başlaması ve uyum içinde yapılması için gerekli olan bir kimyasaldır [70]. Dopamin üretimi gerçekleştikten sonra, beynin derinliklerinde bulunan ve korpus striatum (çizgili cisim) denilen bazal gangliondaki sinir hücre gruplarına iletilir. Bu iletim kusursuz bir şekilde gerçekleştiğinde hareketi başlatma ve koordine bir hareket gözlenebilir [71]. PH'de dopamin üreten hücrelerin kaybıyla ve yine bu hücrelerde görülen demir ve melanin oranının azalmasıyla, hareket bozuklukları ortaya çıkar.

Etkilenen ana madde dopamin olsa da, diğer nörotransmitter anormallikleri de oluşabilir. Dopamin takviyesinin sorunu çözmek için yeterli olmamasının nedeni budur. Diğer anormallikler, PH'de motor olmayan semptomların (İkincil Parkinson) görülmesine neden olur [72]. Dopamin eksikliğinin derecesi, hareketle ilgili sınırların yoğunluğunu gösterir. Özellikle de hareket yavaşlaması ve kas tutukluluğu dopamin miktarı ile doğrudan ilişkiliyken, titremenin şiddeti ile dopamin azalması arasında birebir orantı yoktur [73].





**RESİM 3.** İkincil Parkinson'a sebep olan diğer nörotransmitterler [74]

PH'ye benzer tablolar yapan birçok hastalık vardır. Bunlar bir kısım parkinsonien bulgular ile diğer sistem bulgularının birlikte olduğu Parkinson-artı sendromlar veya İkincil (sekonder) parkinsonizm denilen hastalıklardır. Ayrıca, beyin karıncıklarında aşırı BOS birikmesi (hidrosefali) ve bazal gangliyonlarda ya da alın lobunda tümör gelişmesi İkincil Parkinson durumlarına yol açabilir [75]. Bu nedenle öncelikle ayırıcı tanıların yapılması ve tedavinin dikkatle planlanması çok önemlidir. PH'ye neden olan dopamin eksikliği, klasik anlamdaki PH açısından bakıldığında belli bir nedene bağlı değildir. Bu nedenle de İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) ismi verilir [76].

Dopaminin vücuttaki görevleri; kan basıncını ayarlamak, hareket etmeyi sağlamak, tansiyonu ayarlamak, birşeyi öğrenmek için hafızayı sağlamak, uykuyu ayarlamak, beyinde analiz ve çözüm işlemini yapmak, haz alma duygusu ile aşk, mutluluk ve hüznü duygusunu vermek, alışkanlık ve bağımlılık aracısı olarak görev yapmak, vb şeklinde sıralanabilir [77]. Dopamin seviyesinde düşüklük olduğunda görülen belirtiler ise; tremor, hareket, dürtü, heyecan gibi aktivitelerin engellenmesi, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, konsantrasyon eksikliği, kontrolsüz yürüme ve elleri kullanamama, vb şeklindedir. Dopamin seviyesini yükseltmenin en basit yolu hareket etmektir ve bu nedenle sağlıklı kişilerin de dopamine bağlı hastalıklardan korunmak için spor yapması gerekir [78].

Dopaminin psikiyatrik hastalıklarda da rolü vardır. İnsan beyninde prefrontal korteks denilen ve beynin en ön tarafında yer alarak kişinin amaçlı ve hedefe yönelik davranışlarını yöneten merkezin, beynin daha arkada ve altta kalan merkezleriyle ilişkisi dopamin ile sağlanır. Dopaminin önem taşıdığı psikiyatrik hastalıklar ise, psikotik bozukluklar, davranış bozuklukları, depresif bozukluklar, anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları, travma-stres, uyku-uyum bozuklukları, beslenme ve yeme bozuklukları, hezeyan ve halüsinasyonlar şeklinde sıralanabilir. Bu hastalıklarda dopamin sistemi normalden daha fazla çalışmaktadır. Nitekim bu hastalıklarda tedavi amacı ile anti-dopaminerjik (dopamin etkinliğini azaltan) ilaçlar kullanılır [79].

### **2.1.9 $\alpha$ -sinüklein ve Lewy cisimcikleri ile Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişki**

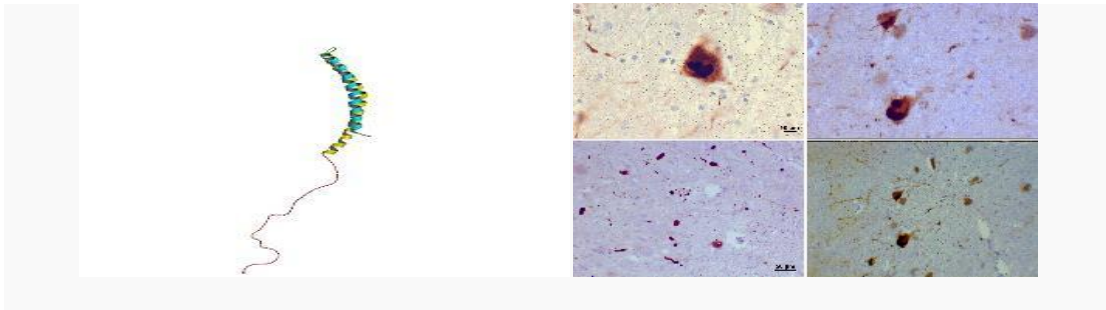
PH'ye neden olan mutasyonlardan farkedilen ve ilk keşfedilen gen olan SNCA, birçok araştırmacı tarafından hastalığın etiolojisinde en önemli unsur olarak kabul edilen alfa-sinüklein proteinini kodlayan gendir. Bu protein, sitozolde bol bulunur ve nörotransmitterlerin yayın sürecinin bir negatif regülatörü olarak çalışan presinaptik veziküllerin olgunlaşması ve işlevinde önemli bir rolü vardır [80].

PH'de hücre kaybının yanısıra substansiya nigrada kalan hücrelerin içinde bir çeşit protein yumağı da birikir. Buna "Lewy cisimciği" denilir [81]. 1876 yılında Alman patolog Friedrich H. Lewy tarafından bulunmuştur. PH'nin patolojisi, substantia nigradaki pigmentli dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve sağ kalan hücrelerde saptanan Lewy cisimcikleri ile karakterizedir. İntrastoplazmik yuvarlak ya da uzamış eozonoflik inklüzyonlardır. Lewy cisimciği PH için karakteristik, olmazsa olmaz bir bulgu haline gelmiştir.

$\alpha$ -sinüklein, insan beyninde bol miktarda bulunan bir proteindir. Kalp, kas ve diğer dokularda daha küçük miktarlarda bulunur. Beyinde, esas olarak nöron aksonlarında bulunarak presinaptik terminal yapılarını oluşturur. Bu yapılarda fosfolipid ve proteinlerle etkileşime girerler. Presinaptik terminaller sinaptik veziküllerden nörotransmitterleri bırakır. Nörotransmitterlerin salınımı nöronlar arasındaki sinyalleşme ve normal beyin fonksiyonu için önemlidir [82].  $\alpha$ -sinüklein kognitif fonksiyonların normal gelişimi için gereklidir.

Sinüklein proteini, nöral dokuda beyin hücrelerinin sitozolünde bulunan tüm proteinlerin %1'ini oluşturur. Ağırlıklı olarak neokortex, hipokampus, substantia nigra, talamus, beyincik ve nöroglial hücrelerde görülmektedir. Bu proteinin, mitokondri iç membranında lokalize olduğu gösterilmiştir ve mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I aktivitesinde durdurucu etkisi vardır [83].  $\alpha$ -sinüklein seviyeleri her bölgede farklıdır. Böylece, farklı mitokondriyal fonksiyonu bazı nöronların etkilenmesinde ve dejenerasyonunda potansiyel bir faktördür.

$\alpha$ -sinüklein membran ve membran kompozisyonu ile etkileşim içindedir. Maya genom taramasında, lipid metabolizmasında da önemli bir role sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca,  $\alpha$ -sinüklein ekspresyon seviyeleri viskozite ve lipid çift tabakada yağ asitlerinin miktarlarını etkileyebilir.  $\alpha$ -sinüklein doğrudan negatif yüklü fosfolipid yüzeyleri ile bağlanır.  $\alpha$ -sinüklein formu, küçük tek lamelli veziküller ile uzun sarmal bir yapıdadır [84].

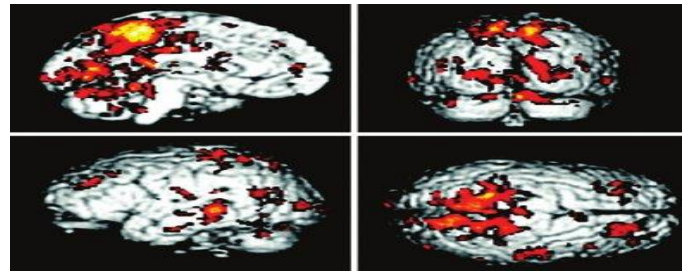


**RESİM 4-5.**  $\alpha$ -sinüklein formu ve bir hastada substantia nigra bölgelerinin fotomikrograflarında çeşitli Lewy cisimcikleri [85]

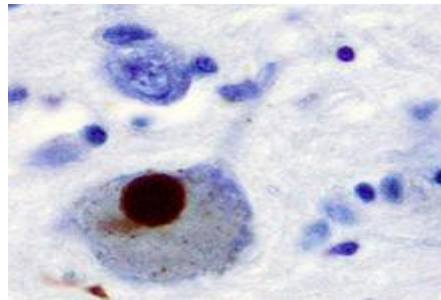
Mutasyona uğramamış  $\alpha$ -sinüklein, sabit bir şekilde katlanarak tetramer oluşturur.  $\alpha$ -sinüklein mutasyonu ile karakterize patolojik durumlarda ise çözünmeyen fibriller bir araya gelerek Lewy cisimciğini oluşturur [86].  $\alpha$ -sinüklein, Lewy fibrillerinin primer yapısal bileşenidir. Lewy cisimciklerinde ayrıca tau protein de bulunur.  $\alpha$ -sinüklein agregasyon mekanizması belli değildir. Yapılandırılmış ara madde olarak Lewy cisimcikleri, agregasyonun ön-madde gibi davranabilir.  $\alpha$ -sinüklein ise, yapılandırılmamış şekilde  $\alpha$ -heliks ve  $\beta$ -yapraklık dengesini sağlamak için zengin konformer karışım oluşturabilir [87]. Sinükleinopatilerin tedavi edilmesi için geliştirilen stratejiler arasında patojenik agregasyon olan  $\alpha$ -sinüklein

agregasyonu inhibe edilmelidir. Kuminaldehit molekülü,  $\alpha$ -sinüklein fibrilasyonunu inhibe eder. Ayrıca, Epstein-Barr virüsü bu bozukluklarda görülmüştür [88].

Ailevi PH'ye,  $\alpha$ -sinüklein kodlayan gende görülen mutasyonlar sebep olmaktadır. Şimdiye kadar üç adet nokta mutasyonu tespit edilmiştir: A53T, A30P ve E46K [89]. Mutasyonlar yaygın görülmesine rağmen, genomik replikasyon ve gen translasyonu da PH'nin diğer sebepleridir.



**RESİM 6.** Beyinde biriken Lewy cisimciği lezyonları [90]



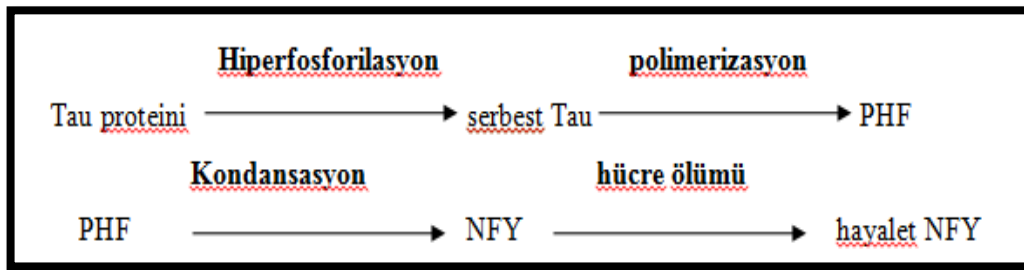
**RESİM 7.** PH olan bir hastada pozitif Lewy cisimciği [91]

### 2.1.10 Parkinson Hastalığının Etiyolojisi

Kortikal Lewy cisimciği, subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ile birlikte olduğunda viral ajan gibi davranabilir. PH'deki etyolojik teoriler, hem çevresel (örn. MPTP) hem de kalıtsal (mitokondriyal enzim disfonksiyonu) faktörlerle subkortikal Lewy cisimciği oluştuğu yöndedir. Bu teoriler Lewy oluşumu ve Lewy cisimi tip senil demansı geçerlidir. PH'de Lewy dağılımı subkortikaldır. Daha yaygın Lewy dağılımı, diffüz Lewy cismi hastalığı veya AH'nin Lewy cismi varyantı olarak tanımlanmıştır. Lewy dağılımı senil plaklarla birlikte subkortikal, limbik ya da neokortikal olabilir. Neokortikal nörofibriler değişiklikler ya yoktur ya da olguların

çok azında görülebilir. Lewy cisimli demansta substantia nigra nöron sayısı %60'ın altına inmiştir [92].

Lewy, PH'de subkortikal nükleuslara yayılır. PH'nin sık görülen bulguları arasındadır. Lewy cisimli demansta, AH'nin kriterlerini karşılamada yetersiz olan nörofibriler yumakların yokluğu ya da azlığıyla birlikte senil plak oluşumu, subkortikal nükleuslarda nöronal kayıp, neo ve limbik kortekste Lewy oluşumu yer alır [93]. Lewy, neokortekste baskın olarak temporal lobda ve derin tabakalarda (IV, V+VI) bulunur [94]. Diffüz Lewy cisimi hastalığı beyinde Lewy cisimciğinin geniş yayılım gösteren hastalar için kullanılır [95].



ŞEKİL 2. Nörofibriller yıkımın aşamaları

### 2.1.11 Parkinson Hastalığının Tedavi Yöntemleri

PH'de hastalığı ortadan tamamen kaldırmaya veya önlemeye yönelik bir tedavi henüz olmadığından belirtileri kontrol altına almaya yönelik tedaviler uygulanır [96]. Tedavinin amacı, hastayı aktif, bağımsız, kendi başına iş yapabilen ve toplum içinde kendini iyi hisseden bireyler haline gelmesini sağlamaktır. Yapılan tedavinin sonucu kesin değildir [97]. Genellikle beyindeki sinir harabiyeti sebebiyle eksik olan dopaminin yerine konması prensibine bağlı medikal tedavi, fizyoterapi ve cerrahi tedavi (beyin pili) seçenekleriyle tedavi edilebilir. Başkasına bağımlı bir hayat süren hasta için beyin pili ameliyatı 'hayata bağlanmak' anlamına gelir. Hastalar, beyin pili takıldıktan sonra ancak hastalığın başladığı ilk yıllardaki hallerine dönerek normal hayatlarına kaldıkları yerden devam ederler [98]. Hastaların %10-20'si tedaviye yanıt vermez [99]. Hastalık ilerledikçe tedavi zorlaşır.

İlaç tedavisinde, bazal gangliyonlardaki dopaminerjik etkinliği artıran ve/veya kolinerjik etkinliği azaltan ilaçlar kullanılır [100]. Hastalığın patogenezi

henüz aydınlatılmadığı için medikal uygulama yalnızca dengesizliği düzeltmeyi amaçlar [101]. Beyinde sinir hücrelerini uyarılabilme özelliğini arttıran asetilkolinle bunun aksini yapan dopamin arasında belli bir denge vardır. PH'de bu denge asetilkolin lehine bozulur, tedavide dopamin açığının yerine konması gerekir. Sentetik dopamin kan ile beyin arasındaki bariyeri aşamaz. Bu problem kan-beyin engelini aştıktan sonra dopamine dönüşen, L-dopa'nın bulunması ile çözülmüştür [102]. Tedavide L-dopa belirtilerin kaybolduğu doza kadar düşük dozlarda başlanıp küçük basamaklarla artırılarak verilir. İlacın başlangıç dozu, hastada ortaya çıkabilecek ciddi yan etkiler için çok önemlidir. Son doz, hareketlilik artışı ile dozu sınırlayan yan etkiler arasında seçim yapılmasını gerektirir [103]. L-dopa ve benzeri ilaçlar, başlangıçta çok önemli düzeltme gösterebilir. Ancak 2-5 yıl kadar sonra 'balayı' dönemi sona erer. İlaç artık uzun süre etki etmeyebilir. Bu yüzden hastanın durumunda dalgalanma olabilir. Uzun süreli ilaç tedavisi gören iyilik dönemlerinde dalgalanır ve istemsiz hareketlere yol açabilir. Göreli iyilik-kötülük dönemlerine "on-off sendromu" denir [104]. İstem dışı hareketler ortaya çıkabilir veya yeterli doz alınmasına rağmen ilaç zaman zaman hiç etki etmez [105].

Tedavideki en önemli ilaç olan L-dopa özellikle genç hastalarda hemen başlanmamalıdır. Burada ilk seçenek dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri gibi ilaç grupları olmalıdır. Ancak, fonksiyonel etkilenme ve yaşam kalitesi gerektirdiğinde levodopa tedavisine başlanılır [106]. Yıllar içinde bütün hastalar kombinasyon tedavisi görürler. L-dopa'nın farklı türevlerine dopamin agonistleri denir [107]. Bu maddeler, L-dopa'nın enzimler tarafından yıkılması, yan etkiler ya da etki süresi gibi konularda tedavi planlarının daha iyi düzenlenebilmesine imkan tanır [108]. L-dopa tedavisi, ortalama ömrü onbir yıla uzatmış, erken ölümler önlenmiş ve PH yaşam niteliği yükselmiştir [109].

Kullanılan ilaçlar ya eksik dopamini sağlar, ya onun gibi etki yapar ya da dopaminin parçalanmasını engelleyerek kullanımını artırır [110]. İlaç tedavisinde düzenli kullanım hastanın yaşam süresini uzatabilir. Eğer ilaçlar kesilecek olursa, hastalık belirtileri tekrar başlar, ani kesilme az da olsa hayatı tehdit eden durumlara yol açabilir [111]. İlaçlar kadar fizik tedavi ve egzersizler de yararlı olur. Hastalığın bazı özel belirtilerinin tedavisinde cerrahi yöntemlere başvurulur.

Yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan PH tedavisinde, fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımlar, normal fonksiyon ve bağımsızlığın devam ettirilmesi için diğer tıbbi tedavilerin yanında önemli bir yer tutar. Diğer tedavilere iyi yanıt verilmediğinde hastalığa özgü fizyoterapi uygulamaları ve egzersizlerle tedavi desteklenmelidir [112]. Hasta düzenli hafif fizik terapisine katılmalıdır. Hareket edilmediğinde hastalık daha da ağırlaşabilir. Bazı hastalar bir fizyoterapist ile düzenli kontrollerle tedavi edilebilir.

Rehabilitasyon, hastalık sonrası oluşan özürlü ortadan kaldırmak veya minimum düzeye indirmek, kişinin evinde, işinde ve sosyal yaşantısında kendine ve topluma faydalı olabilmesi için uygulanan tıbbi, fiziksel, psikososyal ve mesleki yaklaşımlar sürecidir [113]. En önemli hedef hasta kişinin toplumsal hayata yeniden döndürülmesidir. Rehabilitasyonda ilk basamak, hasta ve ailenin en erken dönemde hastalığın bulguları, ilaç tedavisi ve genel tedavi prensipleri konusunda bilgilendirilmesidir. Evde düşmelerin önlenmesi, beslenme, kilo kontrolü, transferler, egzersiz tedavisi gibi konularda aile eğitiminin sağlanması ve gerekli düzenlemeler konusunda önerilerde bulunulmalıdır [114].

Fizyoterapik yaklaşımlar ise, fizyoterapistin planlayıp uygulayacağı egzersiz tedavisi, sıcak uygulamalar ve gevşeme teknikleriyle, kaslarda meydana gelen sertlikler azaltılmaya, esneklik korunmaya çalışılır, böylece hareket kolaylığı sağlanır [115]. Ayrıca, spor yapmak çok önemlidir. Fiziksel olarak zinde olan hastalar uzun hastalık seyriyle daha iyi başa çıkabilmektedir. Spor yapmanın, özellikle kas sertliği ve hareket yavaşlığı üzerine olumlu etkisi nedeniyle hasta kendini daha iyi hisseder [116].

Tedavide alınan ilaca karşı zamanla tolerans gelişmesi veya yüksek dozda ve uzun süreli ilaç kullanımına bağlı yan etkilerin ortaya çıkması muhtemeldir. Ayrıca, tremor her türlü ilaç tedavisi ile durdurulamıyorsa tedavi tercihi cerrahi olmalıdır. Cerrahi tedavinin hedefi hastalıkta artmış aktivitenin izlendiği subtalamik nükleus, globus pallidus ve talamustaki aktivitenin azaltılmasıdır. Cerrahi tedavi ilk veya son tedavi değildir [117].

Beyindeki tek bir hücrenin elektriksel aktivitenin dinlenebildiği ‘Mikroelektrod Kayıt ve Stimülasyon Tekniği’ yönteminde amaç; beyinde 80 mikrondan daha az hata payıyla, hastalıktan sorumlu hücre ve anatomik oluşumları

bulmaktır [118]. Bu yüzden ameliyat, hasta uyanırken yapılır. Bu sayede hastanın tepkileri ölçülerek sorunlu bölgeye ulaşılır. Sonra lazere benzeyen bir yakma yöntemi uygulanır ya da beyin pili takılır. Mikroelektrod kayıt yöntemiyle hastalıktan sorumlu hücrelerin yerleri hatasız olarak saptanabilir. Ameliyatta hastaların kafatasına açılan küçük bir delikten hastanın beynine “mikroelektrod” sokularak gelişmiş cihazlar yardımı ile PH ve/veya nörolojik bozukluklardan sorumlu beyin hücreleri tek tek bulunur [119].

Hücrelerin aşırı aktivitelerinin yok edilmesi ya yüksek ısı uygulanarak yakılma yolu (talamotomi, pallidotomi) ile ya da bu bölgeye beyin pili (talamik stimülasyon, pallidal stimülasyon ve subtalamik stimülasyon) takılarak özel bir elektrik akımı verilmesi ile sağlanır [120]. Beyin pili uygulamasında ise fazla çalışan çekirdeklere devamlı elektrik veren bir kablo yerleştirilir, kablonun bataryası köprücük kemiğinin üzerine takılır ve cihaz sürekli taşınır. Verilen uyarı, elektrodun yerleştiği çekirdeği etkiler ve böylece kalıcı hasar olmadan etki sağlanır [121]. Bilimsel çalışmalara göre beyin pili ameliyatından sonra hastalık belirtileri %50, ilaç gereksinimi ise %80 azalmaktadır. Bu oranlar her hasta için değişmektedir [122].

PH tedavisi ancak semptomları hafifletme konusunda etkilidir. Bu yüzden, hastaları semptomlar ve erken tedavi hakkında bilinçlendirmek çok önemlidir. Erken tedavi, erken teşhisle mümkündür. Erken teşhis; hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasını geciktirmez. Erken evrede başlanan tedavi ile belirtiler hafifletilerek hasta normale yakın hayat sürebilir. Tedaviye erken başlanmalı ve hastalık seyri boyunca düzenli olarak sürdürülmelidir [123]. Hastalığın ilerlemesi yavaşladığında, hastalar daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olurlar. Tanı doğru konulduğunda PH tedaviye %90'ların üzerinde cevap verir. Tedavideki başarı doğru tanı, uygun ilaç başlanması, cerrahi tedavi uygulanması, ilaç doz ayarı, ilaca bağlı yan etkilere, hasta ve hasta yakını iletişimine bağlıdır [124].

PH ilaç tedavisi yetersiz kaldığında ve yan etkiler nedeniyle kullanamayan hastalar için üç farklı tedavi önerilir [125]:

1. Cilt altı kateter kullanarak dopaminerjik ajanın sürekli hastaya verilmesi (Apomorfın tedavisi)
2. Endoskopik girişimle, jel formundaki dopa bağırsaktan pompa ile sürekli verilmesi (Duo-dopa tedavisi)



### 3. Beyin pili ameliyatları(Derin beyin stimülasyonu)

Hastalarda çok belirgin iniş-çıkışlar ve dayanılmaz yan etkiler görülebilir. Bu olguların çoğunda, hareket yeteneği azalacak bile olsa ilaç dozları düşürülmelidir. İlaç tedavisinde hastadaki olumlu ya da istenmeyen yan etkileri belirli bir ilaca bağlamanın güçlüğü nedeniyle tedavi tek bir ilaçla yapılmalıdır [126]. Bilinç bulanıklığı ve halüsinasyon gibi yan etkilerin görülme tehlikesi ve bunamayı kolaylaştırması nedeniyle antikolinergik ilaçlardan kaçınılmalıdır.

PH'de diyet programı veya sağlık stratejisi yoktur. Diyet ve vitamin tedavisi hastalığı düzeltmez. Dengeli beslenme sağlık açısından faydalıdır. Hastalar beslenmeye dikkat etmelidir. Hasta beceriksiz olduğu için dikkat çekmemek için az yer ve içer. İlaç kullanıma bağlı sindirim problemleri olan Parkinsonlu hastalara uygulanacak özel diyet tedavi de önemlidir [127]. Tedavi sürecindeki en önemli sindirim sistemi sorunu kabızlıktır. Hastalık bağırsak kontrolünde sorumlu olan otonom sinir sistemini de etkiler. Fiziksel egzersiz ve yürüyüş önemlidir, kabızlığı kontrol eder. Lifli gıdalar, tahıllı ekmekler tercih edilmeli, sebze ve meyve yenmelidir [128]. L-dopa sindirim sisteminden emilirken eğer proteinler ile karşılaşırse emilemez ve etkisiz hale gelir. L-dopa kullanan hastalar ilaçları ya yemekten önce veya sonra alacak şekilde ayarlamalıdır [129].

Yeşil bakla yaprağı dopamin içerir. Bakla tanesi yerine yaprağının yenilmesi daha uygundur. İlaç kullanan hastalarda büyük porsiyon ve yoğurtsuz yenildiğinde zehirlenme yapabilir. Bakla yaprağında 40 gr da 130 mg saf L-dopa bulunur. Ancak ilaç formatındaki L-dopa'nın, beyin engelinden geçmesini sağlayan ek bir madde yer alır. Hasta ilaç yerine bakla tüketirse; içindeki levodopa maddesi beyne gidemez. Bakla pratikte tedaviye olumlu etki göstermez. Bu nedenle hastalar baklayı tüketirken çok dikkatli ve bilinçli olmalıdır [130].

Literatürde PH tedavisinde ilaç ve cerrahi uygulamalar dışında yapılan yeni çalışmalar günümüzde hala devam etmektedir [131]. Tedaviye yeni bir bakış, yeni bir soluk getirecek olan bu yöntemler hala deney aşamasında olup hastalığa kesin bir tedavi olması amaçlanmaktadır. PH'de yeni tedavi olanakları sağlayacak araştırmaları 4 grupta toplayabiliriz [132]:

- Kök hücre araştırmaları (beynin "Hippocampus" denilen bölümünde sinir hücresi oluşumu)

- Hücre nakilleri (in vitro ortamda değiştirilerek çoğaltılan sinir hücrelerinin nakli, kök hücre yöntemiyle geliştirilen organların organ nakli)
- Gen tedavileri ve büyüme faktörü tedavileri (gen terapisi)
- Aşı araştırmaları (embriyo kök hücresi aşılama, iyileştirici klonlama yöntemi)

Yapılan bu araştırmalarla semptomların % 75 azaldığı, yani hastalıkta %75 iyileşme sağlandığı görülmüştür [133].

Hastalığın kalıcı bir beyin hastalığı olduğunu kabul edilmelidir. Hastalığın geçmeyeceğini bilmek ve onunla yaşamayı öğrenmek gereklidir. En iyi tedaviye karşın hastalık yavaş da olsa sürekli ilerler [134].

## 2.2 Parkinson Hastalığının Genetiği

Genel olarak PH'nin erken başlangıçlı sporadik FPH ve geç başlangıçlı idiyopatik PH olmak üzere iki türü bulunmaktadır.

### 2.2.1 Erken başlangıçlı Parkinson Hastalığı (EBPH) İle İlişkili Genler

EBPH'nin  $\alpha$ -sinüklein, LRRK2, PARK2, DJ1, PINK1, ATP13A2, PLA2G6, FBXO2 genlerindeki mutasyonlar ailevi (genetik) parkinsonizmin nedeni olarak gösterilmiştir [135]. Erken yaşta başlamış olan hastalığın genetik olma olasılığı daha fazladır. Aile öyküsü olan bireyler ve akraba evliliği yapan aileler de risk altındadır ve bu kişilerde genetik yatkınlık görülebilir. Bu ailelerde genetik tanı konarak genetik danışma verilmelidir. Bu genlere ait proteinler normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, membran ve membran kompozisyonu ile etkileşim içinde olan proteinlerdir.

**TABLO 6.** Erken Başlangıçlı PH ile İlişkili SNCA Geni ve Etkinliği [136]

| Açık İsmi           | Başlangıç Yaşı | Kromozom | Protein             | Mekanizma | Etkisi  |
|---------------------|----------------|----------|---------------------|-----------|---|
| $\alpha$ -sinüklein | 40-50(46)      | 4q22.1   | $\alpha$ -sinüklein | MUTASYON  | Farklı $\alpha$ -sinüklein yapımı, membran kompozisyonunda rol alma |

### 2.2.2 Geç başlangıçlı İdiyopatik Parkinson Hastalığı ile İlişkili Genler

Hastalığın büyük çoğunluğu ileri yaşlarda başlayan ve ailesel olmayan İdiyopatik Parkinson Hastalığının (İPH) % 90'ının sebebi tam olarak bilinmemektedir [137]. GWAS'a göre geç başlangıçlı PH'ye yatkınlık oluşturduğu düşünülen genler; PARK3, UCH-L1, GIGYF2, Sitokrom P450 izoenzimleri (CYP1A1, CYP1A2 ve CYP2D6), N-Asetiltransferaz 2 (NAT 2), Monoamin oksidaz A ve B (MAO-A ve MAO-B), Dopamin Trasnporter (DAT), Glutatyon-s-transferazlar (GST M1, P1, T1 ve Z1), Dopamin Reseptör genleri (D2, D4), Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) ve Mitokondriyel Kompleks I'dir [138]. Bu genlerde bulunan mutasyon ve polimorfizmler, hem popülasyonlar arası farklılıklar gösterir hem de birbirleriyle ve genetik olmayan faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca, istatistiksel anlamlılık büyük ölçüde değişir.

#### 2.2.2.1 SNCA'nın Genel Yapısı

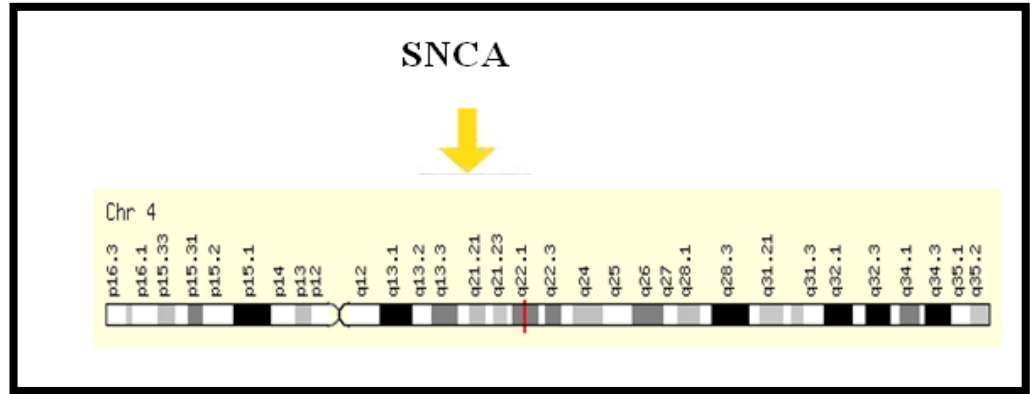
PH'ye neden olan mutasyonlardan ilk keşfedilen SNCA geni, hastalığın etiolojisinde en önemli unsur olan  $\alpha$ -sinüklein proteinini kodlar. Bu protein, sitozolde bol olarak bulunur ve nörotransmitterlerin negatif bir regülatörü olarak çalışan presinaptik vesiküllerin olgunlaşması ve işlevinde önemli bir rol oynar.  $\alpha$ -sinüklein fosforile fibrilar formları arasında Lewy cisimciklerinde önemli miktarlarda bulunur. SNCA geninde mutasyonu olan Parkinson hastalarının, İPH formuna sahip hastalarla benzer klinik bulguları vardır [139].

İnsanda  $\alpha$ -sinüklein proteini 140 aminoasitten(aa) oluşur ve SNCA geni tarafından kodlanır [140]. Sinükleinin en az üç izoformu vardır. Proteininin büyük bir kısmı 140 aa uzunluğundadır. Diğer izoformlar ise 126 aa ve 112 aa'dan oluşmaktadır [141].  $\alpha$ -sinüklein bileşeni NAC (AH'de bir amiloid) amiloid bakımından zenginleşmiş bir fraksiyon halinde bulunur. Torpido sinüklein ise insanda NACP homoloğu olarak tespit edilmiştir. Böylece, nACP  $\alpha$ -sinüklein olarak adlandırılmıştır [142].

$\alpha$ -sinüklein birincil yapısı üç ayrı alana ayrılmıştır [143]:

- 1-60 aa: Amfipatiktir, tekrarlı N-terminal bölgelerine hakimdir. Apolipoprotein bağlayıcı etkiye sahiptirler.
- 61-95 aa: Merkezi hidrofobik bölgedir, protein agregasyonu vardır ve *amiloid- $\beta$  bileşen* (NAC) bölgesini içerir
- 96-140 aa: Asidiktir ve prolin açısından zengin bölgedir.

Bu gen insanlarda 4. kromozomun uzun kolunda yer alır (4q22.1) [144]. Erken başlangıçlı formlarda otozomal dominant olarak kalıtılır [145].



**ŞEKİL 3.** SNCA geninin kromozom 4'teki lokasyonu

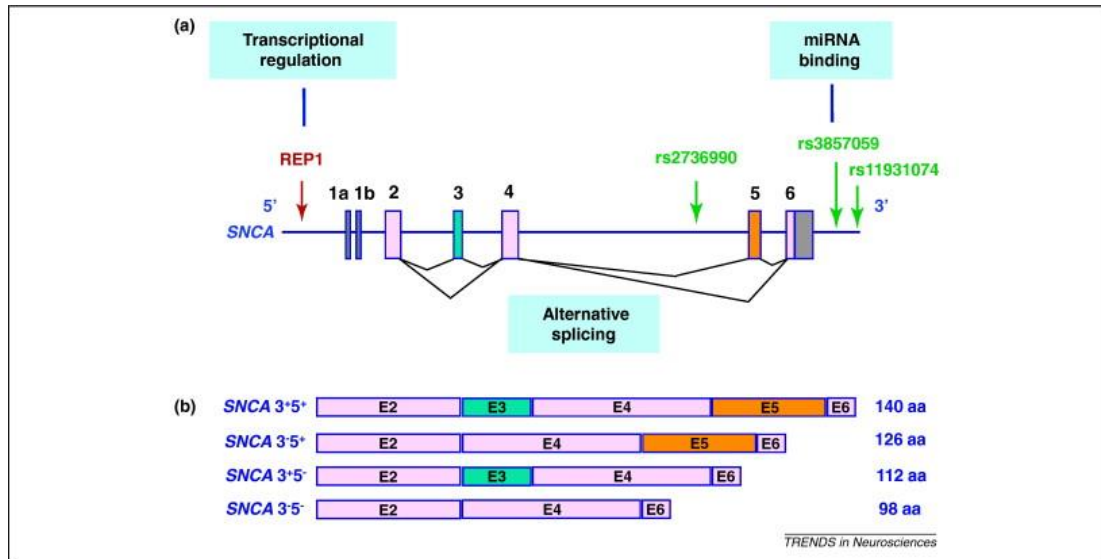
(<http://ghr.nlm.nih.gov/gene=SNCA>)

SNCA geni 3041 baz çiftinden (bç) oluşmaktadır. Altı ekzon ve beş introndan oluşup 140 aminoasitlik bir polipeptit üretir [146]. Genin moleküler ağırlığı 14460 Da'dır. Şekil 4'te örnek olarak  $\alpha$ -sinüklein'in aminoasit dizilimi gösterilmektedir.

H<sub>2</sub>N-Met-Ser-Thr-Glu-Ser-Met-Ile-Arg-Asp-Val-Glu-Leu-Ala-Glu-Glu-Ala-Leu  
-Pro-Lys-Lys-Thr-Gly-Gly-Pro-Gln-Gly-Ser-Arg-Arg-Cys-Leu-Phe-Leu-Ser-  
Leu-Phe-Ser-Phe-Leu-Ile-Val-Ala-Gly-Ala-Thr-Thr-Leu-Phe-Cys-Leu-Leu-H-  
Phe-Gly-Val-Ile-Gly-Pro-Gln-Arg-Gly-Glu-Phe-Pro-Arg-Asp-Leu-Ser-Leu-Ile-  
Ser-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-Thr-Pro-Ser-Asp-Lys-Pro-  
Val-Ala-His-Val-Val-Ala-Asn-Pro-Gln-Ala-Glu-Gly-Gln-Leu-Gln-Trp-Leu-Asn  
-Arg-Arg-Ala-Asn-Ala-Leu-Leu-Ala-Asn-Gly-Val-Glu-Leu-Arg-Asp-Asn-Gln-  
Leu-Val-Val-Pro-Ser-Glu-Gly-Leu-Tyr-Leu-Ile-Tyr-Ser-Gln-Val-Leu-Phe-Lys-  
Gly-Gln-Gly-Cys-Pro-Ser-Thr-His-Val-Leu-Leu-Thr-His-Thr-Ile-Ser-Arg-Ile-  
Ala-Val-Ser-Tyr-Gln-Thr-Lys-Val-Asn-Leu-Leu-Ser-Ala-Ile-Lys-Ser-Pro-Cys-  
Gln-Arg-Glu-Thr-Pro-Glu-Gly-Ala-Glu-Ala-Lys-Pro-Trp-Tyr-Glu-Pro-Ile-Tyr-  
Leu-Gly-Gly-Val-Phe-Gln-Leu-Glu-Lys-Gly-Asp-Arg-Leu-Ser-Ala-Glu-Ile-Asn-  
Arg-Pro-Asp-Tyr-Leu-Asp-Phe-Ala-Gly-Ser-Gly-Gln-Val-Tyr-Phe-Gly-Ile-Ile-  
Ala-Leu-COOH

**ŞEKİL 4.** SNCA'nın aminoasit dizilimi [147]

SNCA geninin bütün intronları G-T nükleotidleri ile başlayıp, A-G nükleotidleri ile bitmektedir. 5' → 3' doğrultusunda sırasıyla ekzonlar 237 bp, 145 bp, 41 bp, 142 bp, 83 bp, 2561 bp boyutlarındadır ve 432 nükleotidlik mRNA'yı kodlar [148]. İnsan SNCA geni yapısı Şekil 5.'te gösterilmiştir.



**ŞEKİL 5.** İnsan SNCA geni yapısı [149]

SNCA geni, PARK gen ailesindedir ve ağırlıklı olarak özelleşmiş presinaptik terminaller halinde nöron uçlarında bulunur. Burada, lipid ve proteinlerle etkileşime girerek nöronlar arasındaki sinyalleşmede ve normal beyin fonksiyonlarında rol alır. SNCA fonksiyonu, sinaptik vesiküllerin korunmasıdır. Ayrıca dopamin salınımını, istemli ve istemsiz hareket başlaması ve durmasının kontrolünü de sağlar [150].

Mutant  $\alpha$ -sinüklein proteini, parkinson hastalarında, PH etiolojisinde ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda önemlidir. Bu protein PH'de Lewy organları halinde, merkezi patolojik özelliktedir [151].

SNCA patojen varyantları gen duplikasyonları ile oluşur. Tipik patojenik varyantlar için heterozigot bireyler Lewy cisimciklerinin varlığı da dahil olmak üzere benzer klinik ve patolojik bulgular gösterir ve l-dopaya benzer yanıtlar verir. SNCA patojenisi gösteren bireylerde hastalık başlangıç yaşı daha erken (46)'dir [152].

SNCA geninde PH'de hareket ve dengeyi etkileyen en az 18 mutasyon vardır. Bu mutasyonlar hastalığın erken evresinde görülür ve erken başlangıçlı form ile ilişkili olan ilerleyici özelliklerle karakterize edilir.

Parkinson hastası kişilerde SNCA geninin farklı iki tipi tarif edilir. İlk tipte,  $\alpha$ -sinüklein proteini yapmak için kullanılan tek bir aminoasit değiştirilir. Aminoasit treonin (Ala53Thr-pozisyon 53) ya da aminoasit prolin (Ala30Pro-pozisyon 30)

aminoasit alanin ile değiştirilir. Bu mutasyonlar  $\alpha$ -sinüklein proteininin 3 boyutlu yapısının yanlış katlanmasına neden olur. Alterasyon diğer tipte ise, her hücrede iki SNCA geninden biri uygun olmayan biçimde çoğalmış veya duplikasyon olmuş halde aşırı  $\alpha$ -sinüklein birikimi görölür [153].

SNCA geninin nasıl Parkinsona neden olduğu belli değildir. Bu durum dopamin üreten nöronların seçici ölümünü veya bozukluğunu içerir. Katlanan veya aşırı üretilen  $\alpha$ -sinüklein proteinleri agrega halinde kümelenebilir ve beynin belirli bölgelerinde nöronal fonksiyonları bozulabilir. Kümelenen  $\alpha$ -sinüklein toksik seviyede birikir ve böylece nöronlar ölererek dopamin regölasyonu bozulur [154]. Yanlış katlanan veya aşırı üretilen  $\alpha$ -sinüklein, şüpheli veya gereksiz proteinleri kaldırır ve böylece hücre mekanizmasını iptal eder. Gereksiz proteinler dopamin üreten nöron hücrelerini birbirine yapıştırır ve onların işlevlerini bozar. Sonuçta, Parkinson hastalığı belirtileri ortaya çıkar. Hücrelerin kaybı beyin ve kas arasındaki iletişimi zayıflatır. En sonunda hareket mekanizması kontrol edilemez hale gelir [155].

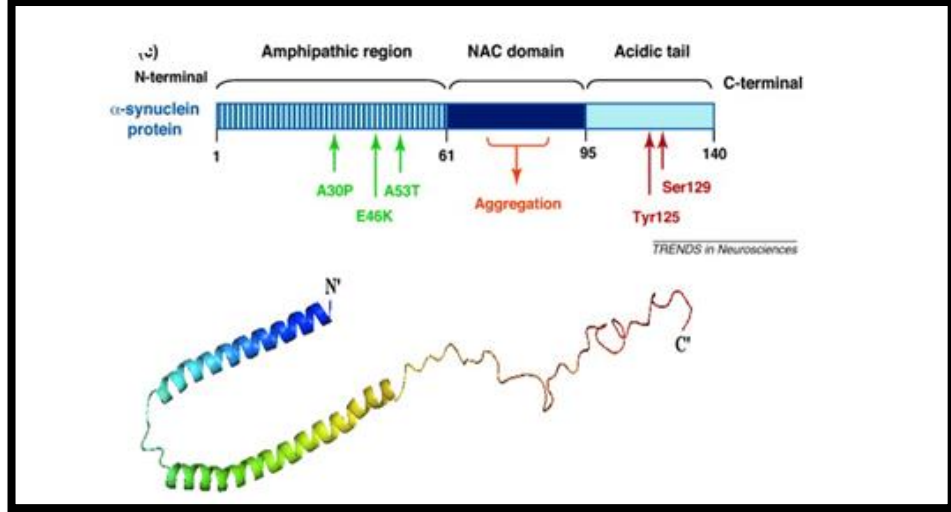
Yanlış katlanmış  $\alpha$ -sinüklein PH olan kişilerin beyinde bazı nöronlarda Lewy organlarının önemli bir bileşeni olarak bulunur. Lewy cisimleri, PH'de denge ve hareketleri kontrol eden substantia nigra bölgelinin karakteristik bir özelliğidir. Lewy cisimleri PH'de nöronların ölümünde rol oynamaktadır [156].

SNCA genindeki çeşitli varyasyonlar çoklu sistem atrofi riskini etkileyerek hareket ve dengeyi bozar. Böylece, otonom sinir sistemi fonksiyonu bozulan ilerleyici beyin hastalıkları ortaya çıkar [157]. Otonom sinir sistemi kan basıncının düzenlenmesini ve çoğunlukla istemsiz hareketleri kontrol eder.

SNCA gen mutasyonlarının demansa yol açabileceği tanımlanmıştır. Beynin bazı bölgelerinde bulunan Lewy cisimleriyle ilişkili olan iki mutasyonun demansa neden olduğu görölmüştür. Bu mutasyonlar, PH karakteristik özellikleri arasında bulunan demans, görsel halüsinasyonlar, dalgalanmalar, titreme, uzuvların sertliği, yavaş hareket, bozulmuş denge ve koordinasyon değişimler meydana getirir. Anormal Lewy cisimcikleri ile demans beyinde daha yaygın olma eğilimindedir [158].

SNCA mutasyonu sorumlu Lewy cisimcikli demans,  $\alpha$ -sinüklein proteininin (Glu46Lys) aminoasit lizin 46 pozisyonundaki aminoasit glutamik asit yerine

geçer. Diğer mutasyon (Ala53Thr) aminoasit treonin 53 pozisyonundaki aminoasit alanini değiştirir. Bu mutasyonların ikisi de PH olan kişilerde tespit edilmiştir [159].



ŞEKİL 6. İnsan  $\alpha$ -sinüklein proteininin yapısı [160]

$\alpha$ -sinüklein proteini N-terminal domeyni ve C-terminal domeyni olmak üzere iki yapısal domainden oluşur. N-terminusta amfipatik bir  $\alpha$ -heliks alanı (AS), fosfolipid zarlara bağlanmaya aracılık eder. Bu alan değişken apolipoproteinler için A2 sınıfı lipid bağlanma motifi ile yapısal olarak benzerdir. SDS çözeltisi içinde fosfolipid vesikülleri benzersiz bir  $\alpha$ -heliks konformasyonu yapar. Ayrıca, çoklu doymamış asit zincirleri(PUFA'lar) özellikle yağ asitlerini bağlar ve bu etkileşim, proteinin geri dönüşümsüz multimerizasyonunu indükler. Biyokimyasal olarak, fosfatidik asit(PA) ve fosfatidilkolin(PC), fosfolipaz D1 ve D2 (PLD1 ve PLD2) bir inhibitör olarak katalize edilir. Ayrıca taşıyıcı protein mekanizmasıyla, plazma zarı dopamin taşıma aktivitesini düzenler. Vesiküler havuzlarının bakımı da sağlanır. Bu farklı işlevlerin eşsiz zar etkileşimleri, yapı ve fonksiyon için önemi değerlendirilmektedir [161].

$\alpha$ -sinükleinin primer sekansına bakıldığında başka bir protein ailesi ile yakın bilinen ilişkisi olmadığı görülmüştür. Normal fonksiyonları oldukça zor olduğundan fonksiyonel alanların tanımlanması için ikincil yapıya bakılmıştır.  $\alpha$ -sinüklein proteini; 89 dejenere, 11 tekrarlı dizi kalıntısı içermektedir. Bu tekrarlar amfipatik bir



$\alpha$ -helikal ikincil yapı oluşturur. N-terminal alanı, bir  $\alpha$ -helezon olarak işlenir. Hidrofobik/hidrofilik arayüzün bir yüzü üzerinde hidrofobik tortular, diğer yüz üzerine ise hidrofilik artıklar ve bazik tortular (Lys) bağlanır.  $\alpha$ -sinüklein, lipid bağlayıcı bir protein olarak işlevi apolipoproteinler ile lipid etkileşimi tersine çevirmede yüksek afinite gösterir. Yüksek ölçüde korunmuş N-terminalin tersine, C-terminali daha az korunmuştur ve asidik kalıntılar (Glu ve Asp) gösterir [162].

$\alpha$ -sinüklein proteinindeki mutagenез kalıntıları 103-140.aa(C-terminal) lipid bağlama bölgesidir. 3 eksondan (kalıntılar 1-41, 43-55, 56-102) her biri, fosfolipidlerin varlığında vesiküller bağlanabilen ve aracılık edebilen uygun bölgelerdir. Özellikle 6-37 kalıntıları arasında geçici heliksel yapıya eğilim görülmektedir. C-terminal yapısı SDS miseller varlığında görünmez. N-terminal yapısı ise (kalıntılar 1-102) SDS miseller ile etkileşir ve yüksek ölçüde heliksel biçimini benimser. N-terminal, birinci ve ikinci kodlanan eksonlar arasındaki sınırda (43-44.aa), sarmal bir şekilde bulunur. Bu bölgede bulunması lipid yüzeyde farklı bir eğrilik vererek sarmal yapı oluşturur. Sürekli bir sarmal yapı gerekmektedir [163].

$\alpha$ -sinükleinin (A30P, E46K ve A53T) üç bağımsız mutasyon tipleri PH'nin erken başlangıçlı formuna neden olmaktadır. Duplikasyonlar ve triplikasyonlar, aşırı protein ekspresyonuna ve böylece erken başlangıçlı forma neden olur. Türler arası homoloji C-ucunda N-ucuna göre daha fazla değişkenlik gösterir. Negatif yüklü C-terminal kuyruğu esnek ve düzensizdir. Bu terminus agregasyon için daha yatkın türler üretir. C-terminal ucundaki kesilmiş agrega formları ile hastalık ilişkilendirilmiştir. Hücre dışı fonksiyona sahip olan çeşitli enzimler, kesilmiş C-terminal formlarının üretimi ile bağlantılıdır. C-terminali çok sayıda asidik kalıntı içerir. N-terminali ise, konsensüs dizisini ihtiva eden kusurlu tekrarları içerir [164].

$\alpha$ -sinükleinin biyokimyasal fonksiyonu fosfolipaz D enzimini önler. PLD, fosfotidikasit ve ücretsiz kolin oluşturulması için fosfotidilkolin parçalanmasını kataliz eder. Fosfotidikasit, hücre içi zar kavisini etkiler ve membranın bazı spesifik proteinlerinin etkinliklerini düzenler. PLD1 ve PLD2 izozimin düzenlemesi ve hücre içi lokalizasyonu farklıdır. PLD1 monomerik G proteinleri tarafından uyarılır ve düşük taban aktivitesine sahiptir. Öncelikle, kaplanmış vesiküllerin oluşumunu teşvik

eder ve hücre içi vesiküler trafiğini düzenler. PLD2 plazma membranında lokalize hücre yüzeyinde bazı düzensiz projeksiyonlar oluşumunu uyarır. Perinükleer bölgede bulunan PLD2 ise, yüksek bazal aktiviteye sahiptir. Endositoz ve aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde PLD2 nin rolü olduğu düşünülmektedir [165].

Polo-like kinaz (PLKs), kazein kinaz (CKs), G proteini reseptör kinaz (GRKs), lösin zengin kinaz-2 (LRRK2), siklin G ilişkili kinaz (GAK) gibi kinaz ailesi grubu üyeleri  $\alpha$ -sinüklein fosforilasyon yeteneğindedir. Etkinlikleri ve etkiledikleri substratlar değişmekle birlikte, PH beyindeki aktiflikleri ölçülebilmektedir. Bu tür substratların fosforilasyonu PH patoloji açısından zengin  $\alpha$ -sinüklein fosforilasyon düzeyleri ile korele olmaktadır [166].

#### **2.2.2.1.1 SNCA Sentez Yerleri**

SNCA özellikle beyin(sinir) olmak üzere kalp, kas/iskelet, serebral kan damarları, fetüs/plasenta, plazma ve diğer dokularda hücreler tarafından sentezlenir. Sinir hücrelerinde presinaptik terminalleri oluştururlar. SNCA-mRNA düzeyinin en yüksek olduğu organ beyindir [167-168].

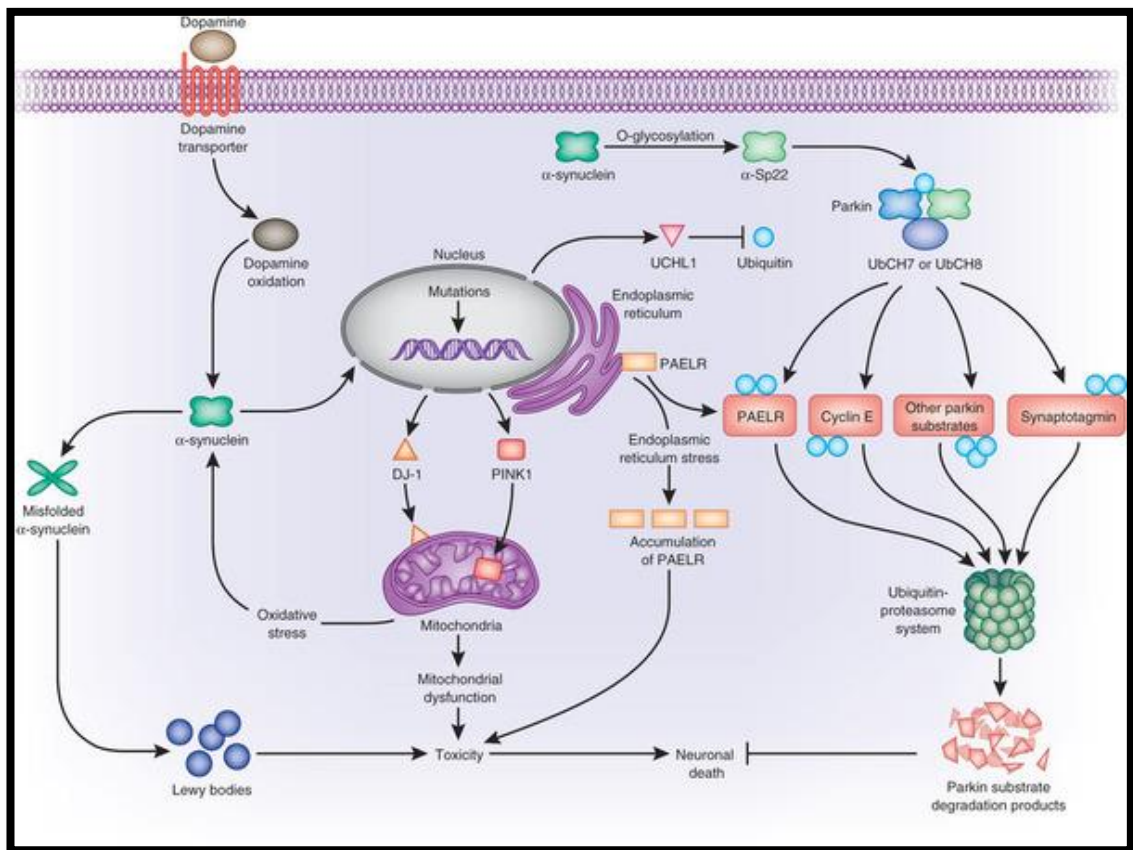
#### **2.2.2.1.2 SNCA'nın Beyindeki Metabolizması**

SNCA merkezi sinir sisteminin ana proteinlerinden biri olup, beyinde önemli rolleri vardır. Sinükleinler alfa-, beta- ve gamma-sinüklein izoformları vardır [169]. Bu izoformların çoğu proteinin N-terminal sekanslarına benzerdir. Alfa- ve beta-sinükleinler inhibit oluşturduğunda fosfolipaz D2 enzimini inhibe ederler. SNCA entegre halde presinaptik sinyalizasyonda ve membran aktivasyonunda etkilidir [170]. Hasarlı SNCA, PH'nin patogenezinde suçlanmaktadır. SNCA peptidleri, AH hasta beyinlerinde amiloid plakların önemli bileşenidirler [171].

Bu gen için iki farklı varyasyonu kodlayan dört alternatif transkript tespit edilmiştir. Bu transkript varyantları en uzun transkript ve izoformunu (NACP140) kodlamaktadır [172]. Bütün varyantlar aynı izoformu kodlar. Bu izoformlar için

genomik dizi verileri ile referans genom düzeneği oluşturularak genomik koordinat transkript hizalaması yapılmıştır [173].

$\alpha$ -sinükleinin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, bazı çalışmalar sinaptik vesiküllerin korunmasında rol aldığını göstermektedir. Ayrıca dopamin salınımında ve istemli/istemli hareketin kontrolünün düzenlenmesinde görev almaktadır. Mikrotübül ilişkili protein olarak tau aktivitesine sahip olabilir [174].



**ŞEKİL 7.** Alfa-sinükleinin merkezi sinir sistemi hücreleri arasındaki rolü ve nöropatolojik farklılıkları [175]

### 2.2.2.2.3 PH ve SNCA Arasında Epigenetik İlişki

Epigenetik işlevlerde genom ve çevre arasındaki etkileşim için merkezi düzenleyiciler bulunur. Anormal epigenetik değişimler PH patogeneğinde önemlidir ve PH'nin multifaktöriyel patolojisinin anlaşılmasında yeni bir çerçeve sağlamaktadır [176]. Bu nedenle, epigenetik değişimlerle ilgili haritaların oluşturulmasından sorumlu genlerin genetik varyasyonları ve ifade profilleri

hakkında önemli bilgilerin elde edilmesi gerekir. Ve PH tedavisi için epigenom yeni yollar açabilir.

### 2.3 Polimorfizm

Polimorfizm bir popülasyondaki iki veya daha fazla farklı fenotipi gösteren gözlenebilir özelliği ifade eder. Herhangi bir hastalığa yatkınlığa neden olan DNA dizisi varyasyonlarının popülasyonda görülme sıklığı %1'den fazla ise "Polimorfizm", %1'den az ise "mutasyon" dur. Polimorfizmlerin varlığı, insan türünün doğal bir özelliğidir. Farklı bireylerin kromozomları değerlendirildiğinde, aynı kromozomun belirli bir bölgesindeki DNA parçası yüksek oranda homoloji gösterir ve popülasyondan rastgele seçilen bireyler arasında herhangi 1200 bp uzunluğundaki DNA dizisinde ortalama bir baz çifti farklıdır [177]. İnsan genomunda 2013 temmuz ayı itibarı ile 62 milyon SNP olduğu bilinmektedir. Polimorfizmlerin yaklaşık %90'ını kapsayan ve insan genomunun farklılığının nedeni olan SNP'ler Parkinson, Alzheimer, kardiovasküler sistem hastalıkları, osteoporoz, çeşitli kanser türleri ve diyabet gibi pek çok karmaşık hastalığa yatkınlık oluşturmaktadır [178]. SNP genotipleme genetik haritalama, etken madde araştırmaları, farmakogenetik ve popülasyon genetiği gibi çalışmalar için son yıllarda tercih edilen araştırma yöntemleridir [179]. Birbirinden bağımsız olarak farklı etnik toplumlarda yapılan farklı SNP çalışmaları birbirinden farklı sonuçlar gösterebilir ve bu durum normaldir. Daha fazla analiz büyük gruplar kullanılarak yapılmalıdır ve en önemlisi farklı SNP'lerin farklı etnik gruplarda olduğu unutulmamalıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve yapılan nörolojik muayeneler ve Mini-Mental Durum Testi sonucunda Parkinson Hastası tanısı almış 60 yaş üstü 50 vaka ve bradikinezi öyküsü olmayan aynı yaş grubu sağlıklı 52 kontrol toplam 102 kişiden alınan kan örnekleri kullanıldı. Vaka ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin istatistik analizi için gerekli olan bilgiler kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrollere ait kan örnekleri

Turgut Özal Üniversitesi, Tıbbi Etik Kurulu kararlarına uygun olarak gönüllü olur formlarının imzalanmasını takiben toplandı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı engellemek için etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tüplere alındı. Kan örnekleri DNA izolasyonu yapılincaya kadar kısa süreliğine +4°C'de uzun süreliğine -70 °C'de saklandı.

### 3.1 Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Periferik kandan DNA izolasyonu Fenol-Kloroform metodu kullanılarak yapıldı. Steril 15 ml'lik falkon tüpüne 9 ml RBC Lysis Buffer (1x) ve üzerine 3 ml periferik kan ilave edildi. 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edilip, 2000g'de 10 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüjden sonra pellet korunacak şekilde, süpernatant yavaş yavaş dökülerek uzaklaştırıldı. Pelletin üzerine 350 µl 10-10 TE eklendi, pipetaj yapılarak pellet temiz bir ependorf tüpüne aktarıldı. Üzerine 20 µl %10 SDS ve 8 µl proteinase K(Qiagen Lot No:136259198) eklenip vorteks yapıldı. 15 dakika 70°C'de inkübe edildikten sonra örnekler 37 °C'de overnight inkübe edildi. Overnight inkübasyon sonrası pellet tamamen çözüldükten sonra geri kalan işlemlere devam edildi. 5000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatantın üzerine 20 µl 5 M NaCl konuldu. 400 µl Fenol(Sigma P4557, ABD) eklendi. 15000 rpm'de 15 dakika 4 °C'de santrifüj edildi. İki faz görüldü, üstteki şeffaf faz temiz bir ependorf tüpüne aktarıldı. 400 µl CIA(Sigma C0549-1PT, ABD) eklendi hızlıca alt üst edildi. 15000 rpm'de 15 dakika 4 °C'de santrifüj edildi. İki faz görüldü, üstteki şeffaf faz temiz bir ependorfa aktarıldı. Bu aşama iki kez tekrarlandı. Santrifüj sonrası üstteki şeffaf kısım temiz bir ependorf tüpe aktarıldı. Üzerine 1ml %100 etanol eklendi ve DNA elde edildi. Elde edilen DNA %75'lik ethanolle yıkandı ve santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ethanol uzaklaştırıldı ve DNA 10-15 dk kurumaya bırakıldı. Son olarak 100 µl 1-1 TE koyularak DNA'nın çözünmesi sağlandı. DNA'lar spektrofotometrede ölçümleri yapıldıktan sonra -20 °C'de saklandı.

### 3.2 DNA Amplifikasyonu

SNCA geni rs104893878 G>C polimorfizminin araştırılması için aşağıdaki primerler kullanılarak 506 bp'lik bölge çoğaltıldı.

**TABLO 7.** SNCA için PCR'da kullanılan primerlerin dizileri

|         |                            |
|---------|----------------------------|
| Forward | 5' TCCGTGGTTAGGTGGCTAGA 3' |
| Reverse | 5' GGTGGACTGAGTCAGAGGTA 3' |

>gi| 89,724,099-89,838,315 Homo sapiens alpha-synuclein (SNCA), RefSeqGene on chromosome 4



**ŞEKİL 8.** SNCA geni baz dizilimi

### 3.3 Primerlerin Dilüe Edilmesi

Liyofilize durumdaki primerlere kullanma talimatında belirtilen miktarda 1XTE (Tris-EDTA) eklenerek, 100 pmol/ul stok çözeltiler hazırlandı. PCR işleminde kullanılmak üzere stoktan 20 pmol/μl konsantrasyonlu 100 μl sulandırılmış primerler hazırlandı.

### 3.4 Gradyent PCR

SNCA için gradyent PCR yapıldı. DNA bantlarının en iyi görüldüğü sıcaklık, primerlerin bağlanma sıcaklığı olarak belirlendi. Deneyde kullanılan gradyent PCR işlemi için belirlenen karışım solüsyonu şu şekildedir: Total PCR reaksiyon karışımı her bir örnek için 25 mikrolitre olacak şekilde hazırlandı. 10X buffer, MgCl<sub>2</sub> (25mM), dNTP, primerler, H<sub>2</sub>O, Taq Polimeraz ve DMSO'dan oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtıldı ve en son DNA örnekleri eklendi.

**TABLO 8. SNCA Gradyent PCR için Kullanılan Solüsyon Karışımı**

| Solüsyon                            | Miktar | Solüsyon          | Miktar |
|-------------------------------------|--------|-------------------|--------|
| 10X<br>Buffer(KCl/NH <sub>4</sub> ) | 2,5 μl | Reverse<br>Primer | 0,5 μl |
| MgCl <sub>2</sub>                   | 2,5μl  | Taq polimeraz     | 0,2 μl |
| dNTP                                | 0,5 μl | H <sub>2</sub> O  | 16,3μl |
| Forward Primer                      | 0,5 μl | DNA               | 2 μl   |

**TABLO 9. İzlenen Gradyent PCR Programı**

|                        |          |           |          |
|------------------------|----------|-----------|----------|
| <b>Ön Denatürasyon</b> | 94 °C    | 5 dakika  |          |
| <b>Denatürasyon</b>    | 94 °C    | 30 saniye | 38 döngü |
| <b>Primer bağlanma</b> | 55-62 °C | 30 saniye |          |
| <b>Uzama</b>           | 72 °C    | 1 dakika  |          |
| <b>Son uzama</b>       | 72 °C    | 5 dakika  |          |

**3.5 PCR**

Total PCR reaksiyon karışımı her bir örnek için 25 µl olacak şekilde hazırlandı. 10X buffer, MgCl<sub>2</sub> (25mM), dNTP, primerler, H<sub>2</sub>O, DMSO ve Taq Polimerazdan oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtıldı ve en son DNA örnekleri eklendi.

**TABLO 10. SNCA için PCR Reaksiyon Karışımı**

| <b>Solüsyon</b>   | <b>Miktar</b> |
|-------------------|---------------|
| 10X Buffer        | 2,5 µl        |
| MgCl <sub>2</sub> | 2,5µl         |
| dNTP              | 0,5 µl        |
| Forward Primer    | 0,5 µl        |
| Reverse Primer    | 0,5 µl        |
| Taq polimeraz     | 0,2 µl        |
| DMSO              | 1 µl          |
| H <sub>2</sub> O  | 15,3µl        |



**TABLO 11. İzlenen PCR Programı**

|                        |         |           |          |
|------------------------|---------|-----------|----------|
| <b>Denatürasyon</b>    | 94 °C   | 5 dakika  |          |
| <b>Denatürasyon</b>    | 94 °C   | 30 saniye | 40 döngü |
| <b>Primer bağlanma</b> | 55.5 °C | 30 saniye |          |
| <b>Uzama</b>           | 72 °C   | 1 dakika  |          |
| <b>Son uzama</b>       | 72°C    | 5 dakika  |          |

### 3.6 DNA'nın Enzimatik Kesimi

PCR sonucunda elde edilen PCR ürünleri sadece polimorfizmin olduğu bölgenin dizisini verir. Araştırılan tek nükleotid polimorfizmlerinin tespiti için bu bölgeleri tanıyan restriksiyon enzimleri (RE) kullanılarak alleller bulundu.

Agaroz jel elektroforezi ile PCR ürünlerinin amplifikasyonlarının kontrolü yapıldıktan sonra enzimatik kesim işlemine geçildi. Kesim sonucunda 15 µl DNA, 1 µl 3X Loading dye ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi ve 100 V'de 25 dk yürütüldükten sonra UV transliminatörde görüntüldü.

### SNCA Geni rs104893878 G>C Polimorfizmi İçin Enzim Kesimi

BstNI (New England Biolabs Ltd., R0168S, Canada) enzimi ile 506 bp'lik genom bölümü 332 ve 174 bp'lik parçalara kesilmek istendi. Enzim **CAGCAG** dizilerinin olduğu yerden C bazını kesmelidir.



**ŞEKİL 9.** BstNI enzimi tanıma dizisi

**TABLO 12. BstNI Enzimi İçin Kesim Koşulları**

| <b>BstNI</b>        |                |
|---------------------|----------------|
| <b>PCR ürünü</b>    | 8 µl           |
| <b>BstNI enzimi</b> | 0,2 µl         |
| <b>10X Buffer</b>   | 2,5 µl         |
| <b>water</b>        | 14,3 µl        |
| <b>İnkübasyon</b>   | 37 °C'de 60 dk |

**Snca allele** = rs104893878(G;G) = Wild type

= rs104893878(G;C)

= rs104893878(C;C) = Mutant type

(<http://snpedia.com/index.php/SNCA>)

### **Genotipleme:**

rs104893878(G) = 506bp

rs104893878(C) = 332bp + 174bp

### **3.7 Agaroz Jel Elektroforezi**

SNCA gen bölgesinin PCR ürünlerinin amplifikasyonunu kontrol etmek için %2'lik agaroz jelde PCR ürünleri yürütüldü. 100 ml 1X TAE (Tris/Asetik Asit/EDTA) tamponunun içine 2 gr agaroz (İnvitrogen kat no: 16500-100g) konuldu. Mikrodalgada agaroz iyice eriyinceye kadar tutuldu. 4 µl etidyum bromid ilave edildikten sonra jel kalıba dökülerek 20-25 dk donmaya bırakıldı. PCR ürünlerinden 6 µl alınarak 1 µl 3X Loading dye ile karıştırılıp kuyucuklara yüklendi. Jel, 100 V'de 30 dk yürütüldükten sonra U.V. transliminatörde görüntülendi. Çoğaltılan SNCA gen bölgesinin enzim kesimi yapıldıktan sonra genotiplemeyi yapmak için %1'lik agaroz jelde yürütüldü.

### 3.8 Sekans İşlemi

Elde edilen RFLP sonuçlarını doğrulamak için bazı örneklerin sekansı aşağıda yazıldığı gibi yapıldı.

#### 3.8.1 Örneklerin Exosap İle Muamelesi

PCR tüplerinin içine 2 µl Exosap konuldu. Üzerine 5µl örnekten eklendi ve aşağıdaki termal cycler programına konuldu.

**TABLO 13.** İzlenen PCR programı

|                         |      |           |
|-------------------------|------|-----------|
| başlangıç denatürasyonu | 37°C | 30 dakika |
| son uzama               | 80°C | 15 dakika |
| son sıcaklık            | 4°C  |           |

#### 3.8.2 Sekans PCR'in Yapılması:

Sekans PCR için hazırlanan miks karışımından her bir tüpe 8 µl paylaşılır ve üzerine 2µl exosapla muamele edilmiş DNA'lar eklenir. Sekans PCR'da kontrol olarak PGEM kullanıldı. PGEM ve bir örnek için hazırlanan karışım aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

**TABLO 14.** Sekans PCR için Miks Karışımı

| Solüsyon                      | Miktar | PGEM                | Miktar |
|-------------------------------|--------|---------------------|--------|
| BigDye                        | 2µL    | BigDye              | 2µl    |
| 5XBuffer                      | 2µL    | 5XBuffer            | 2µl    |
| Primer (Reverse veya Forward) | 2µL    | M13 Primer          | 2µl    |
| Nuclease free water           | 2µL    | Nuclease free water | 2µl    |
|                               |        | Pgem                | 2µl    |

**TABLO 15. İzlenen PCR Programı**

|                        |       |           |          |
|------------------------|-------|-----------|----------|
| <b>Denatürasyon</b>    | 96 °C | 1 dakika  |          |
| <b>Denatürasyon</b>    | 96 °C | 15 saniye |          |
| <b>Primer bağlanma</b> | 50 °C | 15 saniye |          |
| <b>Uzama</b>           | 60 °C | 4 dakika  | 25 döngü |
| <b>Son uzama</b>       | yok   |           |          |

### 3.8.3 Sephadex Hazırlanışı

1 gr toz sephadex tartılarak falkon tüpe alınır. Üzerine 14 µl bidistile su ilave edilerek vortekslendi ve 1 saat bekletildi. Sekans PCR amplikasyonundan sonra PCR ürünleri sephadex kolon pürifilasyonu ile pürifiye edildi. Örnekler KB-3130 analiz cihazına yüklendi ve sonuçlar değerlendirildi.

### 3.9 DENEYLERDE KULLANILAN CİHAZLAR

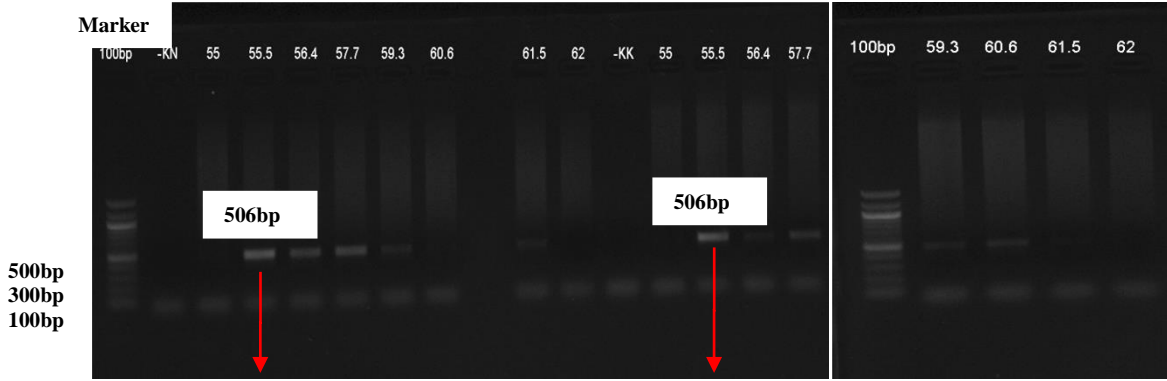
|  |
|--|
| Hettich Rotina 380R santrifüj (Germany)                            |
| Nüve Bench Top santrifüj (Turkey)                                  |
| Memmert Benmari WNB-14 (Germany)                                   |
| Shimadzu AUW220D Hassas terazi (Japan)                             |
| Herolab UV transluminator (Germany)                                |
| KB-3130 Sekans Analayzer Cihazı                                    |
| VWR International Vortex (Germany)                                 |
| Scotsman AF80 Buz makinesi (IL, USA)                               |
| VWR Galaxy Ministar spin arttırıcı (Korea)                         |
| Thermo Scientific OWL EASYCASTTM B2 Jel elektroforez sistemi (USA) |
| Techne TC-3000X PCR cihazı (normal PCR)(USA)                       |
| Techne TC-5000 PCR cihazı (Gradient PCR)(USA)                      |
| Schimadzu UV-Pharmaspec 1700 spektrofotometre (Japan)              |
| Schimadzu Biotech Biospec-nano spektrofotometre (Japan)            |
| Thermo Scientific Barnstead Easypure II ultra saf su cihazı (USA)  |

|  |
|--|
| Techne Dri-Block DB-2D heatblock (UK)            |
| Consort EV265 elektroforez güçkaynağı (Belgium)  |
| Cleaver Scientific MSCHOICE elektroforez tankı   |
| Mikrodalga firmı SAMSUNG MV71E (Korea)           |
| VWR advanced VMS-C7 manyetik karıştırıcı (Korea) |

## 4. BULGULAR

### 4.1 SNCA Gradyent PCR Elektroforez Sonucu

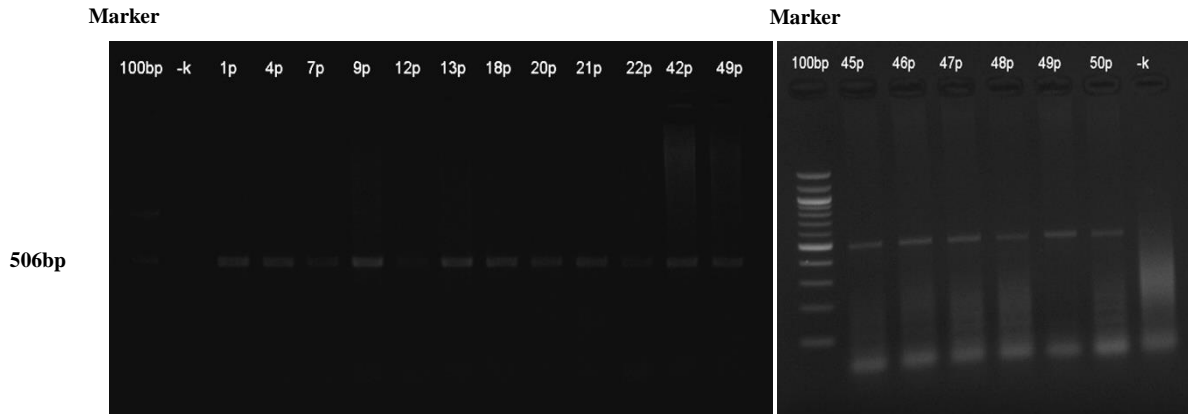
Gradyent PCR yapılan DNA örnekleri agaroz jelde yürütülerek bantlar 506 bp uzunluğu karşılayacak şekilde elde edildi. Optimize sıcaklığın 55.5°C olduğuna karar verildi.



**RESİM 8.** SNCA gradyent PCR sonucunda elde edilen agaroz jel elektroforez görüntüsü

### 4.2 SNCA PCR Elektroforez Sonucu

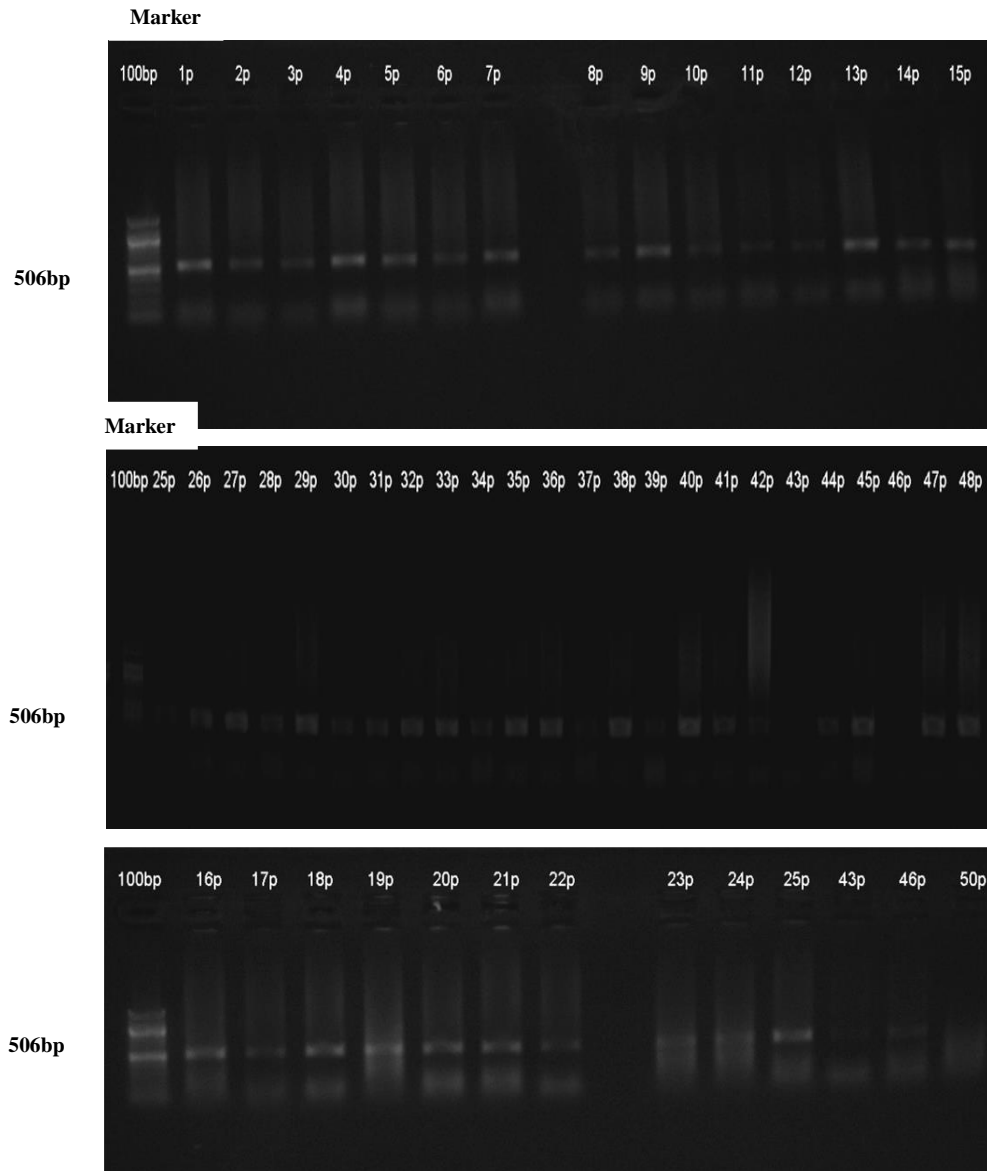
Araştırdığımız bölgenin PCR ürününü değerlendirmek için, %2'lik agaroz jelde yürütülerek 506 bp uzunluğu karşılayacak şekilde elde edildi. UV transliminatörde görüntülendi.



**RESİM 9.** SNCA PCR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

### 4.3 BstNI Enzim Kesimi RFLP Elektroforez Sonucu

Araştırdığımız bölgenin RFLP sonucunu değerlendirmek için, yapılan enzim kesimleri %1'lik agaroz jelde yürütülerek 332 bp ve 174 bp uzunluğu karşılayacak şekilde elde edilmek istendi. Fakat, görüntülerde 506 bp uzunluklar elde edildi. UV transliminatörde görüntüledi.



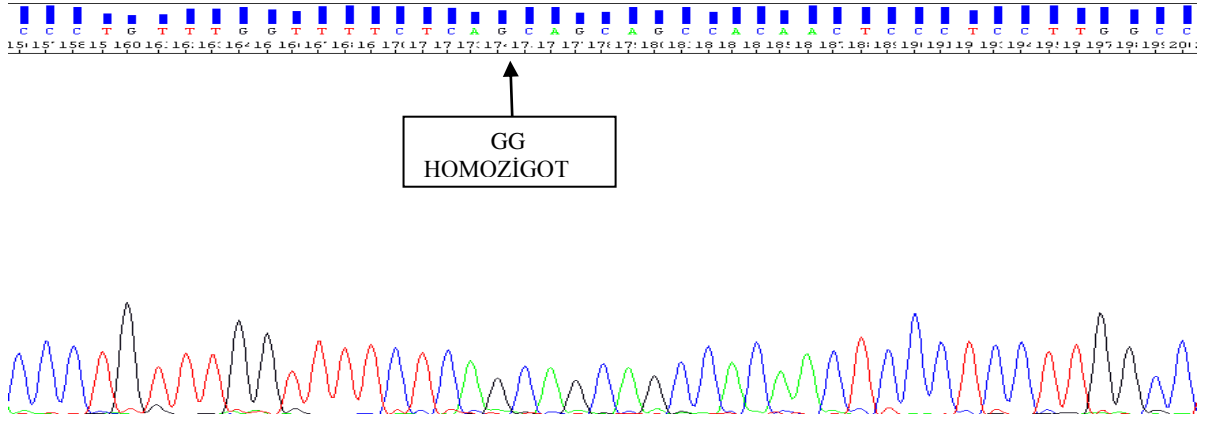
**RESİM 10.** SNCA RFLP ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

PCR ürünlerinin varlığı tespit edildikten sonra bazı örnekler sekans yapılarak SNCA geninin elde edilen sonuçları doğrulandı. PCR amplikasyonundan sonra PCR

ürünleri sephadex kolon pürifilasyonu ile pürifiye edildi. Örnekler KB-3130 sekans cihazına yüklendi ve sonuçlar değerlendirildi.

#### 4.4 Sekans Sonuçları

##### 4.4.1 SNCA Polimorfizmi (22P)



ŞEKİL 10. SNCA Rs104893878 polimorfizmi

#### 4.5 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 16) paket programı kullanılarak klinik bulgular ile genotipler arasındaki ilişki incelendi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki allel ve genotip frekanslarını karşılaştırmak için ki kare testi kullanılarak P değerleri hesaplandı. P değeri  $P < 0.05$  için anlamlı,  $P > 0.05$  için ise anlamsız kabul edildi.

Elde edilen istatistik sonuçları aşağıda verilmiştir.

**TABLO 16.** Hasta ve kontrol grupları arasındaki SNCA allel dağılımları

|                | SNCA      |       |       | TOTAL         |
|----------------|-----------|-------|-------|---------------|
|                | GG        | CC    | GC    |               |
| <b>PH</b>      | 50(%100)  | 0(%0) | 0(%0) | 50<br>(%100)  |
| <b>KONTROL</b> | 52(%100)  | 0(%0) | 0(%0) | 52<br>(%100)  |
| <b>TOTAL</b>   | 102(%100) | 0(%0) | 0(%0) | 102<br>(%100) |



Kontrol grubu ve vaka grubunda CC genotipinin bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı değil ( $p > 0,05$ ).

**TABLO 17.** Vaka ve kontrol grupları ile SNCA alleli cinsiyet dağılımı ( $p>0,05$ )

|              | ÇALIŞMA GRUBU  |                |          | SNCA   |                |          |
|--------------|----------------|----------------|----------|--------|----------------|----------|
|              | PH             | Kontrol        | P-Değeri | CC+CG  | GG             | P-Değeri |
| <b>KADIN</b> | 16(%32)        | 32<br>(%38.46) | P=0.213  | 0(%0)  | 48<br>(%46.15) | P=0,157  |
| <b>ERKEK</b> | 34 (%68)       | 20<br>(%61.54) |          | 0(%0)  | 54(%53.85)     |          |
| <b>TOTAL</b> | 50<br>(%49.01) | 52<br>(%50.99) |          | 0 (%0) | 102<br>(%100)  |          |

**TABLO 18.** Vaka ve kontrol grupları arasında SNCA genine ait genotip dağılımları

|                | SNCA  |                |               | P-DEĞERİ            |
|----------------|-------|----------------|---------------|---------------------|
|                | CC    | CG + GG        | TOTAL         |                     |
| <b>AH</b>      | 0(%0) | 50<br>(%49.01) | 50<br>(%100)  | P>0,05<br>(P=0.157) |
| <b>KONTROL</b> | 0(%0) | 52<br>(%50.99) | 52<br>(%100)  |                     |
| <b>TOTAL</b>   | 0(%0) | 102<br>(%100)  | 102<br>(%100) |                     |

**TABLO 19.** İstatiksel Değerlendirmeler

| Case Processing Summary  |       |         |         |         |       |         |
|--------------------------|-------|---------|---------|---------|-------|---------|
|                          | Cases |         |         |         |       |         |
|                          | Valid |         | Missing |         | Total |         |
|                          | N     | Percent | N       | Percent | N     | Percent |
| cinsiyet * sayisaldegere | 4     | 100,0%  | 0       | ,0%     | 4     | 100,0%  |

| cinsiyet * sayisaldegere Crosstabulation |                   |               |        |        |        |        |        |
|--|-------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|  |                   | sayisaldegere |        |        |        | Total  |        |
|  |                   | 16            | 20     | 32     | 34     |        |        |
| cinsiyet                                 | erkek             | Count         | 0      | 1      | 0      | 0      | 1      |
|  | % within cinsiyet |               | ,0%    | 100,0% | ,0%    | ,0%    | 100,0% |
| erkek                                    | ph                | Count         | 0      | 0      | 0      | 1      | 1      |
|  | % within cinsiyet |               | ,0%    | ,0%    | ,0%    | 100,0% | 100,0% |
| kadın                                    | kon               | Count         | 0      | 0      | 1      | 0      | 1      |
|  | % within cinsiyet |               | ,0%    | ,0%    | 100,0% | ,0%    | 100,0% |
| kadın                                    | ph                | Count         | 1      | 0      | 0      | 0      | 1      |
|  | % within cinsiyet |               | 100,0% | ,0%    | ,0%    | ,0%    | 100,0% |
| Total                                    | Count             | 1             | 1      | 1      | 1      | 4      |        |
|  | % within cinsiyet |               | 25,0%  | 25,0%  | 25,0%  | 25,0%  | 100,0% |

| Chi-Square Tests   |                     |    |                       |
|--------------------|---------------------|----|-----------------------|
|                    | Value               | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
| Pearson Chi-Square | 12,000 <sup>a</sup> | 9  | ,213                  |
| Likelihood Ratio   | 11,090              | 9  | ,270                  |
| N of Valid Cases   | 4                   |    |                       |

a. 16 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,25.

**TABLO 20.** İstatiksel Değerlendirmeler Cinsiyet**cinsiyet \*****Crosstab**

|          |       |                   | gg     |        | Total  |
|----------|-------|-------------------|--------|--------|--------|
|          |       |                   | 48     | 54     |        |
| cinsiyet | erkek | Count             | 0      | 1      | 1      |
|          |       | % within cinsiyet | ,0%    | 100,0% | 100,0% |
|          | kadın | Count             | 1      | 0      | 1      |
|          |       | % within cinsiyet | 100,0% | ,0%    | 100,0% |
| Total    |       | Count             | 1      | 1      | 2      |
|          |       | % within cinsiyet | 50,0%  | 50,0%  | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                               | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|-------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square            | 2,000 <sup>a</sup> | 1  | ,157                  |                      |                      |
| Continuity ...                | ,000               | 1  | 1,000                 |                      |                      |
| Likelihood Ratio              | 2,773              | 1  | ,096                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test           |                    |    |                       | 1,000                | ,500                 |
| N of Valid Cases <sup>b</sup> | 2                  |    |                       |                      |                      |

a. 4 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,50.

b. Computed only for a 2x2 table

**TABLO 21.** İstatiksel Değerlendirmeler Hastalık**hastalık \*****Crosstab**

|          |         |                   | cggg   |        | Total  |
|----------|---------|-------------------|--------|--------|--------|
|          |         |                   | 50     | 52     |        |
| hastalık | kontrol | Count             | 0      | 1      | 1      |
|          |         | % within hastalık | ,0%    | 100,0% | 100,0% |
|          | ph      | Count             | 1      | 0      | 1      |
|          |         | % within hastalık | 100,0% | ,0%    | 100,0% |
| Total    |         | Count             | 1      | 1      | 2      |
|          |         | % within hastalık | 50,0%  | 50,0%  | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                               | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|-------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square            | 2,000 <sup>a</sup> | 1  | ,157                  |                      |                      |
| Continuity ...                | ,000               | 1  | 1,000                 |                      |                      |
| Likelihood Ratio              | 2,773              | 1  | ,096                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test           |                    |    |                       | 1,000                | ,500                 |
| N of Valid Cases <sup>b</sup> | 2                  |    |                       |                      |                      |

a. 4 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,50.

b. Computed only for a 2x2 table

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapmış olduğumuz bu çalışmada sağlıklı kişilerin ilerleyen zamanlarında PH'ye yakalanma riskini belirleyecek biyomarkırlardan en önemlisi olan SNCA genine ait allel için rs104893878 polimorfizimini araştırdık. Çalışmamız Türkiye'de bu polimorfizmin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamız için 50 PH ve 52 kontrol grubu kullanıldı ve çalışmaya katılan bireylere ait nörolojik muayeneler, yapılan psikolojik testler ve istatistiksel analiz için gerekli olan bilgiler elde edildikten sonra sonuçlara ulaşıldı. Bu tez çalışmasının sonuçları maddeler halinde şöyle özetlenebilir:

1. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı benzer bulundu.
2. Vaka ve kontrol grupları arasında ailede PH yönünden anlamlı bir fark bulunamadı.
3. Vaka ve kontrol grupları arasında SNCA geni rs104893878 allel dağılımına ait anlamlı bir fark bulunamadı.
4. Vaka ve kontrol grupları arasında SNCA geni genotipleri ile ailede Parkinson hastası olanlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Fakat kişi sayımız az olduğu için sonuçların başka çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Elde edilen sonuçlar Türk hastalarda PH ile SNCA genine ait rs104893878 polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Yapılan çalışma literatürde daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırılmış ve çok farklı sonuçların olduğu görülmüştür. Bu farklılıkların sebepleri farklı sayı ve nitelikteki vaka grupları, geçmiş, genetik ve çevresel faktörler, etnik köken, farklı etnik gruplar olabilir. Bunun yanında Parkinson gibi multifaktöryel hastalıklarda hastalığın her aşamasında etkisi olan birçok gen ve polimorfizmin birbirleriyle etkileşim içinde olup bu süreci etkilediği de bilinmektedir.

Sonuçlarımız daha önce yayınlanan genetik çalışmalara ek olarak PH'nin tek bir nedenden kaynaklanmadığını, kökeninde pek çok faktörün rol oynadığını göstermektedir. Bizim elde ettiğimiz bulguların ileride yapılacak olan çalışmalar için faydalı olacağına inanıyoruz. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışma küçük çaplı bir

çalışmadır. Özellikle tüm Türkiye'yi temsil etmesi bakımından farklı illeride kapsayan ve hasta bilgilerinde tam olduğu daha geniş çaplı, daha çok aday gen ve polimorfizmin birlikte değerlendirildiği bir çalışma ile bu bilgilerin desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

Parkinson Hastalığı (PH) yaşa bağımlı ve geri dönüşümsüz nörodejeneratif bir hastalık olup yaşlılarda tremor türleri arasında en sık görülenidir [1]. Hastalık için en önemli risk faktörü ileri yaştır ve 65 yaş sonrasında prevalansı her beş yılda bir ikiye katlanmaktadır [2]. PH'nin klinik tanısı tremora sebep olan diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile yapılmaktadır. Kesin tanı ise ancak post-mortem dönemde nöropatolojik inceleme ile mümkündür [28-29]. Bu nedenle hastalığın tanısına katkı sağlayacak biyomarkırlara ihtiyaç söz konusudur. PH'de tanımlanması beklenen biyomarkırın özellikleri hastalığı diğer tremor türlerinden ayırması, prognozun belirlenmesine katkı sağlaması ve hastalığa yatkınlığı belirlemesidir. Yaşın ilerlemesiyle bazı insanlar Parkinsona yakalanırken diğer bazıları etkilenmemektedir. Bu farklılıkta ise insan genomundaki bazı genlere ait kombine polimorfizmlerin rol oynadığına inanılmaktadır. Ancak bu güne kadar bu polimorfizmler tam olarak belirlenememiştir. Bilinen en önemli risk faktörü SNCA genine ait rs104893878 alleli olmasına karşın bu allelin çeşitli toplumlarda PH'de görülme sıklığı farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda bunu destekler nitelikte olup SNCA geni allelinin etkisinin diğer genlerle ve çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle değişebilir olduğunu göstermektedir. SNCA genine ait farklı polimorfizmlerin (örn: SNP rs104893878 ve rs356220) Parkinson riskini arttırdığı tespit edildiğinden dolayı, yavaş ilerleyen bu hastalıkta sağlıklı iken Parkinson riskinin bilinmesi ile erken teşhis ve tedavi olasılığı arttırılmış olacaktır. Bu nedenle bu çalışmamızda sağlıklı kişilerin ilerleyen zamanlarında PH'ye yakalanma riskini belirleyeceğini düşündüğümüz biyomarkırlardan en önemli geni olan SNCA genini inceledik. Bu amaçla hastalığa ilişkin en önemli genlerden biri olan SNCA genine ait rs104893878 polimorfizmini araştırdık. Türkiye'de daha önce SNCA geni ile ilgili yapılmış olan çalışmalar(derlemeler) olmasına karşın, çalışmamız Türkiye'de bu polimorfizmin araştırıldığı ilk çalışma olacaktır. Çalışmamız için 50 PH ve 52 kontrol kullanıldı ve çalışmaya katılan bireylere ait nörolojik muayeneler, yapılan psikolojik testler ve istatistiksel analiz için gerekli olan bilgiler elde edildikten sonra sonuçlara ulaşıldı.

Literatürde PH'nin gelişimi açısından SNCA geni bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [180]. Farklı toplumlarda daha önce yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Bizim çalışmamızda kontrol ve vaka grubunda SNCA geni rs104893878 allelinin bulunma sıklığı istatistiksel anlamlılık olarak  $p>0,05$  çıkmıştır. Yapılan çalışmalara göre SNCA geni Türk hastalarda PH yatkınlık geni olarak frekansı düşük çıkmıştır. Çelişkili bu sonuçlar PH'ye etki eden SNCA geni rs104893878 allelinin diğer etkili genler [181] ve olası çevresel etkiler ile değişebilir olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak bu çalışmada rs104893878 allel dağılımının hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir.

SNCA polimorfizmleri özellikle Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı ile ilişkilidir. Tüm bireylerin PH'ye yakalanma riski vardır fakat bunun SNCA genotipiyle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir [182]. Literatürde, bahsettiğimiz gibi rs104893878 alleli ve PH'yi ilişkilendiren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda ise literatürdeki referanslara karşın Türk hastalarda Parkinson hastalığının gelişiminde rs104893878 allelinin etkisi düşük çıkmıştır. EBPH'da etkili olan pek çok risk faktöründen biride ailede PH ve SNCA geni rs104893878 alleli taşıyıcılığıdır. Çalışmamızda tüm vakaların aile öyküsüne ulaşamadı ama ulaşabildiğimiz kadarına baktığımızda ailelerde de rs104893878 alleleline rastlanmadı [183].

Cinsiyet ve rs104893878 alleli arasında anlamlı sonuçların bulunduğu çalışmalar vardır [184]. Fakat bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı benzer bulundu ( $p=0,157$ ). Cinsiyet ve rs104893878 allel frekansları arasında da anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,157$ ).

PH görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Bizim çalışmamızda bunu doğrular niteliktedir. Farklı çalışmalarla da bu durum gösterilmiştir. Örneğin İsveç'te yapılan bir çalışmaya göre [185], iskandinav popülasyonunda 2007 yılında %17.3 olan yaşlı nüfusu 2012 yılında %19'a yükselmiştir [186]. Değişen bu yaş ortalaması PH oluşumunu belirgin bir şekilde etkilemiştir.

Doğru PH tanısı için eğitim düzeyi, okuma-yazma durumu, cinsiyet, yaş gibi bilgilerin yanı sıra doğru ve güvenilir nöropsikolojik testler kullanılmalıdır [187]. Eksik bilgilerle tremor tanısı yapmak güvenilir sonuç vermez [1]. Sonuç olarak SNCA rs104893878 allelinin varlığı PH için ne gereklidir ne de yeterlidir

[188]. PH tek bir nedenden kaynaklanmadığı kökeninde birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden PH altında yatan mekanizmaların tam olarak ortaya çıkartılması gerekmektedir. Vaka ve kontrol grupları arasında SNCA geni rs104893878 alleli ile cinsiyet ( $p=0,157$ ) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Yapılan çalışmalar düşük hareket düzeyi ve yaşın tremorla ilişkili olduğunu göstermiştir. Hareket yetersizliği, istemsiz titremenin hızlı ve erken yaşlarda oluşmasına neden olabilmektedir. Erken yaşlarda yapılan spor ve egzersizin, substantia nigrayı etkileyerek dopamin salgılanmasını arttırdığı ve tremor açısından koruyuculuk sağladığı bilinmektedir [189]. Çalışmamızda vaka gruplarına egzersiz düzeyi bilgileri eksik olduğu için tam bir sonuca ulaşamadık ama var olan bilgiler bu sonuçları doğrulamaktadır.

Özetle biz SNCA rs104893878 allelinin vaka ve kontrol grubunda düşük frekanslı olduğunu gördük. Sonuçlarımız daha önce yayınlanmış genetik çalışmalara ek olarak PH'nin tek bir nedenden kaynaklanmadığını kökeninde pekçok faktörün rol oynadığını göstermektedir [190]. Etnik köken, geçmiş, genetik ve çevresel faktörler, farklı etnik gruplar PH riskine katkıda bulunur.

PH'de etkili olduğu bilinen SNCA genine ait vaka gruplarındaki genotip dağılım yüzdeleri GG için %100, CC için %0 ve GC için %0 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki SNCA genotipleri dağılım yüzdesi GG için %100, CC için %0 ve GC için %0 olarak bulunmuştur. Kontrol ve vaka grubunda C allelinin ve CC genotipinin bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Fakat anlamlı olan çalışmalar da vardır [191].

PH transgenik fare modellerinde yaşlı farenin SNCA ekspresyonunun değiştiği Parkinsonlu beyinlerde gösterilmiştir [192]. SNCA ekspresyonunun son başlangıç yaşı ve kısa hastalık süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [193]. Bizim çalışmamızda ailesinde Parkinson olanlar ile SNCA genotipleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ).

Genom genelinde yapılan çalışmalar (GWAS) SNCA geni rs104893878 polimorfizminin Çin'de Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Son zamanlarda Güney İspanya'da yapılan bazı çalışmalarda bu polimorfizm araştırılmış ve sonuçta anlamlı bir ilişki bulunmuştur [194]. Yapılan

çalışmalar rs104893878 polimorfizminin farklı etnik kökenlerde farklı sonuçlar verdiğini gösterdi. Suudi Arabistan'da yapılan bu çalışmada da rs104893878 polimorfizmi Suudlu araplarda Parkinson ile ilişkisi benzer bulundu [195]. PH ve rs104893878 polimorfizmi arasında ilişki ile ilgili tam sonuca ulaşamayan çalışmalar da vardır.

SNCA geninin Protein fonksiyonları üzerindeki etkilerini onaylamak ve PH ile ilişkisini tam olarak anlamak için gelecekteki araştırmalar çok değerli olacaktır. Ayrıca, PH riskini artıran SNCA geninin birden fazla fonksiyonel türevleri muhtemelen vardır ve gözardı edilemez. Diğer fonksiyonel türevleri derinlemesine araştırmak hastalığın başlangıcı veya ilerlemesi ile ilişkiyi daha iyi değerlendirmek için gerekli olacaktır. SNCA geninin genetik varyantları hastalığın farklı şekilde ilerlemesini etkiler, bunun için PH gruplara bölmek ve her SNCA genotipi için ayrı hareket gerileme oranı analiz etmek önemli olacaktır. Ayrıca, tek bir SNP'le olan ilişki analizi genetik riskleri tanımlamak için yetersiz olabilir. MLGPs'lerle (Multilocus genotype patterns, çoklu lokus genotip modeller) SNP'ler birleştirilerek farklı EBPH duyarlılık lokusları bir bireyin hareket performansı üzerindeki etkisini gösterilmelidir. Böylece, PH için bireyin genetik riskini tahmin etmek için MLGPs yeni bir analitik yaklaşım sağlanabilir [196].

PH için SNCA önemli bir faktördür. GWAS tarafından belirlenen genler, EBPH'nin patofizyolojik süreci için yeni bir bakış açısı getirmiştir. Elde edilen bulgular endositoz, sinaptik işlev bozukluğu, bağışıklık sistemi ve lipid metabolizması gibi hastalık sürecine dahil yeni yollara odaklanmak gerektiğini belirtmektedir [21-26].

LRRK2, PINK1 ve MAPT hakkında PH ile ilgili büyük miktarda veri mevcut olduğu halde, SNCA'nın nörodejenerasyonu hakkında çok az veri vardır. Bu nedenle, PH patogenezinde SNCA'nın rolü ve potansiyel moleküler yolları daha iyi araştırmak gerekir. PH'de SNCA geninin patojenik yapısı altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen birkaç olası yolak tespit edilmiştir. Buna ek olarak, başka bağlamlardaki SNCA faaliyeti bize PH potansiyel rolünü anlamada yardımcı olabilir. Son çalışmalar SNCA ve tau arasındaki fiziksel

etkileşimi, yabani tip fare beyinlerinde [197] tau yolu ile etkileşerek meydana gelen SNCA artışının PH riskini arttırdığını gösterdi. Yapılacak derinlemesine çalışmalar sonucunda SNCA ve taunun ayrıntılı mekanizmasını açıklamak mümkün olacaktır. Bizim PH için SNCA geninin yeni tedavi yolları geliştirebileceğine dair inançlarımız var.

Sonuç olarak, PH'nin patogenezinde SNCA'nın rolünü tam olarak anlamak için yeni çalışmalarla farklı yollara da bakmak gerekir. SNCA'nın beyindeki nörofibriller yumaklar ve tau ile bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir [198]. Bu nedenle SNCA'nın nöron ve PH tedavisinde yeni bir tedavi yolu açması hedeflenmektedir. İleride yapılacak olan çalışmalar SNCA'nın etkili olduğu yolların her biri ile ilgili ayrıntılı mekanizmaların açığa çıkması açısından önemli olacaktır. Ayrıca, SNCA ekspresyonundaki epigenetik düzenlemeler PH için yeni bir tedavi şekli olabilir.  $\alpha$ -sinüklein üretimini artırmaya yönelik tedavi yaklaşımlarına ilave olarak elde edilen yeni bulgular daha fazla molekülün ve yolaklarının araştırılmasına ve yeni tedavi metodlarının geliştirilmesi için yeni yöntemler geliştirilebileceğini umuyoruz.

SNCA geni rs104893878 polimorfizmi ile alakalı [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) sitesinde yapılmış olan çalışmalar mevcut biz burada Türkiye'de PH ve SNCA geni rs104893878 polimorfizmi ile alakalı yapılmış bir çalışma bulamadık. Bizim elde ettiğimiz bu bulguların ileride yapılacak olan çalışmalar için faydalı olacağına inanıyoruz. Sonuçta bizim yapmış olduğumuz bu çalışma genellikle Ankara ilinde yapılmış küçük çaplı bir çalışmadır. Özellikle tüm Türkiye'yi temsil etmesi bakımından farklı illeri de kapsayan daha geniş çaplı bir çalışma ile bu bilgilerin desteklenmesi gerekmektedir. Son olarak, SNCA geni ile ilgili bu yeni bulgular ve yeni tedavi yaklaşımlarının, PH için SNCA tabanlı bir tedavi stratejisi olması konusunda daha fazla araştırma için yeni yollar açmasını umuyoruz.



## 6. KAYNAKLAR

1. Ozansoy, M. ve Başak, A.N. (2004). Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi, *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.*; 7:109-120
2. Butcher, N.J., Kiehl, T.R., Hazrati, L.N., Chow, E.W., Rogaeva, E., Lang, A.E. ve Bassett, A.S. (2013). Association between early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications, *JAMA Neurol.*; 70:1359-66
3. Ammal Kaidery, N., Tarannum, S. ve Thomas, B. (2013). Epigenetic Landscape of Parkinson's Disease: Emerging Role in Disease Mechanisms and Therapeutic Modalities, *Neurotherapeutics*; 10:698-708
4. Dawson, T.M. ve Dawson, V.L. (2014). Parkin plays a role in sporadic Parkinson's disease, *Neurodegener Dis.*; 13:69-71
5. Ozansoy, M. ve Başak, A.N. (2013). The central theme of Parkinson's disease; alpha-sinuklein, *Mol. Neurobiol.*; 47:460-465
6. Mermillod, M., Mondillon, L., Rieu, I., Devaux, D., Chambres, P., Auxiette, C., Dalens, H., Coulangeon, L.M., Jalenques, I. ve Durif, F. (2014). Dopamine replacement therapy and deep brain stimulation of the subthalamic nuclei induce modulation of emotional processes at different spatial frequencies in Parkinson's disease, *J Parkinsons Dis.*; 4:1-14
7. Li, N.N., Mao, X.Y., Chang, X.L., Zhao, D.M., Zhang, J.H., Liao, Q., Yu, W.J., Tan, E.K. ve Peng, R. (2013). SNCA rs356219 variant increases risk of sporadic Parkinson's disease in ethnic Chinese, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*; 162B:452-6
8. Dunning, C.J., George, S. ve Brundin, P. (2013). What's to like about the prion-like hypothesis for the spreading of aggregated  $\alpha$ -synuclein in Parkinson disease, *Prion.*; 7:92-7
9. Schulte, T., Schöls, L., Müller, T., Woitalla, D., Berger, K. ve Krüger, R. (2002). Polymorphisms in the interleukin-1 alpha and beta genes and the risk for Parkinson's disease, *Neurosci Lett.*; 326:70-2
10. Celeste, S. (2013). Genetics of Parkinson Disease, *Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, 2Department of Molecular Neuroscience and Reta Lila Weston Institute, UCL Institute of Neurology, London, 1USA 2UK*
11. Emelyanov, A., Andoskin, P., Yakimovskii, A., Usenko, T., Nuzhnyi, E., Nikolaev, M. ve Pchelina, S. (2013). SNCA, LRRK2, MAPT polymorphisms and Parkinson's disease in Russia, *Parkinsonism Relat Disord.*; 19:1064-5

12. Chung, S.J., Jung, Y., Hong, M., Kim, M.J., You, S., Kim, Y.J., Kim, J. ve Song, K. (2013). Alzheimer's disease and Parkinson's disease genome-wide association study top hits and risk of Parkinson's disease in Korean population, *Neurobiol Aging.*; 34:2695
13. Xu, W., Tan, L., Yu, J.,T. (2015). Link between the SNCA gene and parkinsonism, *Neurobiol Aging.*; 36:1505-18
14. Cardo, L.F., Coto, E., de Mena, L., Ribacoba, R., Mata, I.F., Menéndez, M., Moris, G. ve Alvarez, V. (2014). Alpha-synuclein transcript isoforms in three different brain regions from Parkinson's disease and healthy subjects in relation to the SNCA rs356165/rs11931074 polymorphisms, *Neurosci Lett.*; 562:45-9
15. Kim, H.J. (2013). Alpha-Synuclein Expression in Patients with Parkinson's Disease: A Clinician's Perspective, *Exp Neurobiol.*; 22:77-83
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=SNCA+ENSG00000145335>
17. [www.parkinsondernegi.com](http://www.parkinsondernegi.com)
18. Berkow, R. (1997). The Merck Manual of Medical Information, *Home Edition*
19. Ogul, E. (2002). Klinik Nöroloji, *Nobel & Günes*
20. Paulson, H.L., Stern, M.B. (1997). Clinical manifestations of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*; 183-199
21. Jankovic, J. (2003). Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs, *Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc.*; 71-107
22. McCall, B. (2009). Dr. James Parkinson 1755–1824, Parkinson's Disease Society. Archived from [http://www.parkinsons.org.uk/shared\\_asp\\_files/uploadedfiles/%7B16DEE646-F585-4AC2-A1D4-AA40D22ABD5F%7D\\_jamesparkinson.pdf](http://www.parkinsons.org.uk/shared_asp_files/uploadedfiles/%7B16DEE646-F585-4AC2-A1D4-AA40D22ABD5F%7D_jamesparkinson.pdf)<sup>[dead link]</sup> the original] Check [url=](#) scheme (help)
23. Simon, M. (2012). Etude de l'implication des cellules microgliales et de l' $\alpha$ -synucleine dans la maladie neurodégénérative de Parkinson, *Human health and pathology*
24. ÇAKMUR, R. (2003). Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri, *Turkiye Klinikleri J Neur*; 1:160-3

25. Adler, C., Ahlskog, J.E. (2000). Current clinical practice, *Parkinson's disease and Movement Disorders*
26. Delwaide, P.J., Gonce, M. (1998). Pathophysiology Parkinson's Signs, *Parkinson's disease and Movement Disorders*; 159-175
27. BORA TOKÇAER, A. (2012). Genetics of Parkinson's Disease, *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 5:13-8
28. Kondziolka, D., Ong, J.G., Lee, J.Y., Moore, R.Y., Flickinger, J.C., Lunsford, L.D. (2008). Gamma Knife thalamotomy for essential tremor, *J Neurosurg* 108:111-117
29. Young, R.F., Li, F., Vermeulen, S., Meier, R. (2009). Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results, *J Neurosurg*
30. AKIL, E. Ekstrapiramidal Sistem ve İstemsiz Hareketler
31. Mohadjer, M., Goerke, H., Milios, E., Etou, A., Mundinger, F. (1990). Long-term results of stereotaxy in the treatment of essential tremor, *Stereotact Funct Neurosurg*; 55:125-129
32. Kirsten, E., Zeuner, D., Günther, D. Tremorlar üzerine bir güncelleme. Department of Neurology, Christian- Albrechts- University Kiel, *Germany*
33. ALTUG, F., ACAR, F., ACAR, G., CAVLAK, U. (2010). The Influence of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Physical, Emotional, Cognitive Functions and Daily Living Activities in Patients with Parkinson's Disease, *Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery*
34. OZEKMEKÇİ, S. (2005). Parkinson Hastalığının Ayırıcı Tanısı, *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*; 255-262
35. AKDEMİR, A., DÖNBAK ÖRSEL, S., ÖZTÜRK KILIÇ, E., KAYIMTU, H., ÖZBAY, H. (1995). Parkinson Hastalığında Depresyon ve Bilişsel Yeti Yitimi, 6
36. Laitinen, L. (1969). Desipramine in treatment of Parkinson's disease: a placebo-controlled study, *Acta NeurolScand*; 45:109-113
37. Tyne, H.L., Medley, G., Ghadiali, E., Steiger, M.J. (2004). Gambling in Parkinson's disease, *Movement Disorders*; 19:195
38. Dooneief, G., Mirabello, E., Bell, K., Murder, K., Stern, Y., Mayeux, R. (1992). Art Estimates of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease, *Neurol*; 42:305-307

39. Dewey, R.B. (2003). Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease, *Handbook of Parkinson's Disease*, Marcel Dekker; 109-126
40. Dewey, R.B. (2000). Clinical Features of Parkinson's Disease, *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Humana Press; 71-84
41. ERTAN, S. (2005). Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri, *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*; 249-254
42. Rinne, U.K. (1989). Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease, *Neurology*; 39: 336–339
43. Karslen, K.H., Larsen, J.P., Tandberg, E., et al. (1999). Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's Disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 66:431-5
44. Behari, M., Srivastata, A., Pandey, R.M. (2005). Quality of life in patients with Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord*; 11:221-6
45. KIZILTAN, G. (2008). Motor Symptoms and Signs in Parkinson's Disease, *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*; 1:23-30
46. C., Pongthornseri, R., Dumnin, S., Bhidayasiri, R. (2015). Temporal fluctuation analysis of tremor signal in Parkinson's disease and Essential tremor subjects, *Med Biol Soc.*; 6054-7
47. Brooks, D.J., Ibanez, V., Sawle, G.V. (1990). Differing patterns of striatal (18F)-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy, *Ann Neurol*; 228:547-555
48. Hierholzer, J., Cordes, M., Schelosky, L., et al. (1994). Dopamine D2 receptor imaging with iodine-123-iodobenzamine SPECT in idiopathic rotational torticollis, *J Nucl Med*; 35:1921-1927
49. Hoehn, M.M., Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality, *Neurology*; 17:427-442
50. Brice, A., Dürr, A., Lücking, C. (2007). Parkin Type of Juvenile Parkinson Disease PARK2-Related Juvenile Parkinsonism, *Gene Reviews*

51. Hauser, R.A., Lew, M.F., Hurtig, H.I., et al. (2008). Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease, *Mov Disord.*; 24:562-571
52. Parkinson Study Group. (1989). Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease, *N Engl J Med*; 321:1364–1371
53. Parkinson Study Group:DATATOP. (1989). A multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease, *Arch Neurol*; 46:1052–1060
54. Rajput, A.H., Birdi, S. (1997). Epidemiology of Parkinson's Disease, *Parkinsonism & Related Disorders*; 3:175-186
55. Rajput, A.H., Rajput, A., Rajput, M. (2003). Epidemiology of Parkinsonism, *Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc.*; 17- 42
56. Tanner, C.M., Hubble, J.P., Chan, P. (1997). Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice, McGraw-Hill*; 137-152
57. De Rijk, M.C., Tzourio, C., Breteler, M.M., et al. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 62:10-15
58. Moriwaka, F., Tashiro, K., Itoh, K., et al. (1996). Prevalence of Parkinson's disease in Hokkaido the northernmost island of Japan, *Intern Med*; 35:276- 279
59. Agid, Y., Jayoy-Agid, F., Ruberg, M. (1987). Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease, *Movements Disorders*; 166- 230
60. Agid, Y. (1991). Parkinson's disease: Pathophysiology, *Lancet*; 337: 1321-1324
61. Zhou, T.T., Zu, G., Wang, X., Zhang, X.G., Li, S., Liang, Z.H., Zhao, J. (2015). Immunomodulatory and neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 in the MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) -induced mouse model of Parkinson's disease, *Int Immunopharmacol.*; 1567-5769(15)30165

62. Caviness, J.N., Smith, B.E., Stevens, C.J., Adler, C.H., Caselli, R.J., Manfred, M.S., Muentzer, D. (2002). Motor unit number estimates in idiopathic Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord*; 8:161-164
63. Dawson, T.M., Dawson, V.L. (2003). Molecular Pathways of Neurodegeneration in Parkinson's Disease, *Science*; 302:819-22
64. Nakamura, K., Mori, F., Tanji, K., Miki, Y., et al. (2015).  $\alpha$ -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease, *Neuropathology*
65. Giovannoni, G., O'Sullivan, J.D., Turner, K., Manson, A.J., Lees, A.J.L. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 68:423-8
66. Evans, A.H., Lees, A.J. (2004). Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease, *Curr Opin Neurol*; 17:393-8
67. Black, K.J., Hershey, T., Hartlein, J.M., Carl, J.L., Perlmutter, J.S. (2005). Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease, *Neuropsychopharmacology*; 30:590-601
68. Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists, *Nature*; 180:1200
69. Potenza, M.N., Voon, V., Weintraub, D. (2007). Drug insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease, *Nat Clin Pract Neurol*; 3:664-72
70. Park, S.E., Kang-Il Song, Suh, J.Kç, Inchan Youn. (2015). Characteristics of the neuronal firing patterns in the subthalamic nucleus with graded dopaminergic cell loss in the nigrostriatal pathway, *Med Biol Soc.*; 2510-3.
71. Bearn, J., Evans, A., Kelleher, M., Turner, K., Lees, A. (2004). Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study, *Drug Alcohol Depend*; 76:305-10
72. Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J.P., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., et al. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling, *Neurology*; 59:408-13

73. Lawrence, A.D., Evans, A.H., Lees, A.J. (2003). Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward system gone awry?, *Lancet Neurol*; 2:595-604
74. Baba, Y., Tsuboi, Y., Baker, M.C., Uitti, R.J., et al. (2005). The effect of tau genotype on clinical features in FTDP-17, *Parkinsonism Relat Dis*; 11:205-208
75. Thobois, S., Lhommée, E., Klinger, H., Ardouin, C., et al. (2013). Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil, *Brain*; 136:1568-77
76. Caviness, J.N., Smith, B.E., Stevens, J.C., Adler, C.H., et al. (2000). Motor unit sporadic idiopathic Parkinson's disease, *Mov Disord*; 15:238-243
77. Cabrini, S., Baratti, M., Bonfa, F., Cabri, G., Uber, E., Avanzi, M. (2009). Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease, *Neurol Sci*; 30:307-13
78. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397-405.
79. Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Stacy, M., Voon, V., et al. (2008). Dopaminergic therapy and impulse control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of over 3,000 patients, *Paper presented at: The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*
80. Xia, Y., Saitoh, T., Ueda, K., Tanaka, S., Chen, X., et al. (2001). Characterization of the human alpha-synuclein gene: Genomic structure, transcription start site, promoter region and polymorphisms, *Journal of Alzheimer's Disease*; 3:485-494

81. Joshi, N., Basak, S., Kundu, S., De, G., Mukhopadhyay, A., Chattopadhyay, K. (2015). Attenuation of the early events of  $\alpha$ -synuclein aggregation: a fluorescence correlation spectroscopy and laser scanning microscopy study in the presence of surface-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles, *Langmuir*; 3;31:1469-78
82. Xia, Y., Saitoh, T., Uéda, K., Tanaka, S., Chen, X., et al. (2002). Characterization of the human alpha-synuclein gene: Genomic structure, transcription start site, promoter region and polymorphisms: Erratum p489 Fig 3, *J. Alzheimers Dis.*; 4:337
83. Chandra, S., Chen, X., Rizo, J., Jahn, R., Südhof, T.C. (2003). A broken alpha-helix in folded alpha-Synuclein, *The Journal of Biological Chemistry*; 278:15313–8
84. Ulmer, T.S., Bax, A., Cole, N.B., Nussbaum, R.L. (2004). Structure and Dynamics of Micelle-bound Human-Synuclein, *Journal of Biological Chemistry*; 280:9595–9603
85. Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Jakes, R., Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies, *Nature*; 388:839–40
86. Tanaka, M., Kim, Y.M., Lee, G., Junn, E., Iwatsubo, T., Mouradian, M.M. (2004). Aggresomes formed by alpha-synuclein and synphilin-1 are cytoprotective, *J. Biol. Chem.*; 279:4625–31
87. Arima, K., Hirai, S., Sunohara, N., Aoto, K., Izumiyama, Y., Uéda, K., Ikeda, K., Kawai, M. (1999). Cellular co-localization of phosphorylated tau- and NACP/alpha-synuclein-epitopes in lewy bodies in sporadic Parkinson's disease and in dementia with Lewy bodies, *Brain Research*; 843:53–61
88. Maeda, E., Akahane, M., Kiryu, S., et al. (2009). Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review, *Jpn J Radiol*; 27:4–19
89. Winner, B., Jappelli, R., Maji, S.K., Desplats, P.A., Boyer, L., Aigner, S., et al. (2011). In vivo demonstration that  $\alpha$ -synuclein oligomers are toxic
90. Zarranz, J.J., Alegre, J., Gómez-Esteban, J.C., Lezcano, E., et al. (2004). The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia, *Annals of Neurology*; 55:164–73



91. Bruscoli, M., Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies, *Int Psychogeriatr*; 16:129-40
92. ÖZER, F. (2003). Parkinson Hastalığının Etiyolojisi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, *Turkiye Klinikleri J Neur*; 1:183-7
93. Samuel, M., Tanner, G.-C. (1998). Etiology of Parkinson's disease, Jankovic, J., Tolosa, E., eds. Parkinson's disease and movement disorders, *Third edition*.; Chapter 7; 133-158
94. Samuel, M.G., Tanner, C. (1998). Etiology of Parkinson's disease, Jankovic, J., Tolosa, E., eds. Parkinson's disease and movement disorders, 7:133-159
95. Gibb, W.R.G., Fearnley, J.M., Lees, A.J. (1990). The anatomy and pigmentation of the human substantia nigra in relation to selective neuronal vulnerability, *Advances in Neurology*; 53;31—34
96. Barone, P., Bravi, D., Bermejo-Pareja, F., et al. (1999). The Pergolide Monotherapy Study Group. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD. A randomized controlled study, *Neurology*; 53:573–579
97. Rinne, U.K., Bracco, F., Chouza, C., et al. (1998). Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications, *Drugs*; 55: 23-30
98. Halperna, C., Hurtiga, H., Jaggia, J., Grossmana, M., Wona, M., Baltucha, G. (2007). Deep brain stimulation in neurologic disorders, *Parkinsonism and Related Disorders*; 13:1-16
99. D'Journo, X.B., Caus, T., Peragut, J.C., Metras, D. (2006). Scheduled Cardiothoracic Surgery and Parkinson's Disease: How to Deal With Deep-Brain Stimulation, *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 20:707-708
100. Brooks, D.J., Abbott, R.J., Lees, A.J., et al. (1998). A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D-2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease, *Clin Neuropharmacol*; 21:101–107

101. Gibb, W.R.G., Lees, A.J. (1988). The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*; 51:745-752
102. Mytilineou, C., Walker, R.H., JnoBaptiste, R., Olanow, C.W. (2003). Levodopa is toxic to dopamine neurons in an in vitro but not an in vivo model of oxidative stress, *J Pharmacol Exp Ther*; 304:792-800
103. Murer, M.G., Dziewczapolski, G., Menalled, L.B., et al. (1998). Chronic levodopa is not toxic for remaining dopamine neurons, but instead promotes their recovery, in rats with moderate nigrostriatal lesions, *Ann Neurol*; 43:561-575
104. Quinn, N., Parkes, D., Janota, I., Marsden, C.D. (1986). Preservation of the substantia nigra and locus coeruleus in a patient receiving levodopa (2 kg) plus decarboxylase inhibitor over a four-year period, *Mov Disord*; 1:65-68
105. Hauser, R.A., Koller, W.C., Hubble, J.P., Malapira, T., Busenbark, K., Olanow, C.W. (2000). Time course of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa/carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease, *Mov Disord*; 15:485-489
106. Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., et al. (2007). Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation, *N Engl J Med.*; 356:29-38
107. Weintraub, D., Siderowf, A.D., Potenza, M.N., Goveas, J., Morales, K.H., Duda, J.E., et al. (2006). Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease, *Arch Neurol*; 63:969-73
108. Hauser, R.A., Holford, N.H.G. (2002). Quantitative description of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa-carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease, *Mov Disord*; 17:961-968
109. Parkinson Study Group. (2002). Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression, *JAMA*; 287:1653-1661

110. Perachon, S., Schwartz, J.C., Sokoloff, P. (1999). Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D-1, D-2 and D-3 receptors, *Eur J Pharmacol*; 366:293–300
111. Pogarell, O., Gasser, T., Van Hilten, J.J., et al. (2002). Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 72:713–720
112. Bilclough, J., Wood, B., Bowron, A., et al. (2001). Specialised physiotherapy assessment and falls prediction in Parkinson's Disease, *Age Ageing*.; 30:48
113. Qutubuddin, A.A., Pegg, P.O., Cifu, D.X., et al. (2005). Validating the Berg Balance Scale for patients with Parkinson's disease: a key to rehabilitation evaluation, *Arch Phys Med Rehabil.*; 86:789-792
114. Allison, L., Fuller, K. (2001). Balance and vestibular disorders, *Neurological Rehabilitation*; 616-660
115. Sykes, C. (2008). International Classification of Functioning Disability and Health: Relavance and Applicability to Physiotherapy, *Advanced in Physiotherapy*; 10:110-118
116. Lan, C., Wolf, S.L., Tsang, W.W. (2013). Tai chi exercise in medicine and health promotion, *Evid Based Complement Alternat Med*; 2013:298768
117. Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004, *Mov Disord.*; 20:523-539
118. Alterman, R.L., Sterio, D., Beric, A., Kelly, P.J. (1999). Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: Impact on target selection and complications, *Neurosurgery*; 44:315–321
119. Binder, D.K., Rau, G.M., Starr, P.A. (2005). Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders, *Neurosurgery*; 56:722–732

120. Garonzik, I.M., Hua, S.E., Ohara, S., Len, F.A. (2002). Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate, *Mov Disord.*; 135-144
121. Bour, L.J., Contarino, M.F., Foncke, E.M., et al. (2010). Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi, *Acta Neurochir*; 152:2069-2077
122. Kim, M.S., Jung, Y.T., Sim, J.H., Kim, S.J., Kim, J.W., Burchiel, K.J. (2006). Microelectrode recording: Lead point in STN-DBS surgery, *Acta Neurochir Suppl*; 99:37-42
123. Golbe, L.I., Farrell, T.M., Davis, P.H. (1988). Case control study of early life dietary factors in Parkinson's disease, *Arch Neurol*; 45:350-353
124. Van Camp, G., Flamez, A., Cosyns, B., et al. (2004). Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease, *Lancet*; 363:1179-1183
125. Reichmann, H., Sommer, U., Fuchs, G., Hefter, H., et al. (2000). Workshop IV: drug treatment guidelines for the longterm management of Parkinson's disease, *Neurol.*; 247:40-41
126. Metman, L.V., Del Dotto, P., Van den Munckhof, P., et al. (1998). Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease, *Neurology*; 50:1323-1326
127. Durrieu, C., Llau, M.E., Rascol, O., Senard, J.M., Rascol, A., Montastruc, J.L. (1992). Parkinson's disease and weight loss study: a study with anthropometric and nutritional assessment, *Clin Auton Res*; 2:153-157
128. Davies, K.N., King, D., Davies, H. (1994). A study of the nutritional status of elderly patients with Parkinson's disease, *Age and Ageing*; 23:142-145

129. Friedman, J.H., Feinberg, S.S., Feldman, R.G. (1985). A neuroleptic malignantlike syndrome due to levodopa therapy withdrawal, *JAMA*; 254:2792-2795
130. Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Karademir, S.E. (2004). A Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols, Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 52:7970-7981
131. Murakami, K., Mizoue, T., Sasaki, S., Ohta, M., Sato, M., Matsushita, Y., et al. (2008). Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults, *Nutrition*; 24:140-147
132. Pinna, A., Wardas, J., Simola, N., Morelli, M. (2005). New therapies for the treatment of Parkinson's disease: adenosine A2A receptor antagonists, *Life Sci.*; 77: 3259-3267
133. Savas, A., Akbostanci, C., Yagmurlu, B., Elibol, B., Erden, I., Kanpolat, Y. (2002). A new method for subthalamic nucleus targeting using CT/MRI image-fusion technology, *Acta Neurochirurgica*; 144:1076-1077
134. Driver, J., Blankenburg, F., Bestmann, S., et al. (2010). New approaches to the study of human brain networks underlying spatial attention and relation processes, *Ex Brain Res*; 206:153-62
135. Barone, P., Bravi, D., Bermejo-Pareja, F., et al. (1999). The Pergolide Monotherapy Study Group. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD. A randomized controlled study, *Neurology*; 53:573-579
136. Bras, J., Guerreiro, R., Ribeiro, M., Morgadinho, A., et al. (2008). Analysis of Parkinson disease patients from Portugal for mutations in SNCA, PRKN, PINK1 and LRRK2, *BMC Neurol*; 8:1
137. Chartier-Harlin, M.C., Kachergus, J., Roumier, C., et al. (2004). Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease, *Lancet*; 364:1167-1169

138. Vines, J.J., Larumbe, R., Gaminde, I., Artazcoz, M.T. (1999). Incidence of idiopathic and secondary Parkinson's disease in Navarre: Population based case registry, *Neurology*; 14:16-22
139. Jayaprakash, V., Sinha, B.N., Ucar, G., Ercan, A. (2008). Pyrazolinebased mycobactin analogues as MAO-inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 18:6362-68
140. Hirsch, M.A., Toole, T., Maitland, C.G., Rider, R.A. (2003). The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease, *Arch Phys Med Rehabil*; 84:1109-1117
141. Chartier-Harlin, M.C., Kachergus, J., Roumier, C., Mouroux, V., et al. (2004). Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease, *Lancet*; 364:1167–1169
142. Farrer, M., Maraganore, D.M., Lockhart, P., Singleton, A., Lesnick, T.G., De Andrade, M., West, A., De Silva, R., Hardy, J.&Hernandez, D. (2001). alpha-Synuclein gene haplotypes are associated with Parkinson's disease, *Hum Mol Genet*; 10:1847–1851
143. Irizarry, M.C., Kim, T.W., McNamara, M., Tanzi, R.E., George, J.M., Clayton, D.F., Hyman, B.T. (1996). Characterization of the precursor protein of the non-A,B component of senile plaques (NACP) in the human central nervous system, *J Neuropathol Exp Neurol*; 55:889-895
144. Farrer, M., Maraganore, D.M., Lockhart, P., et al. (2001). Alpha-synuclein gene haplotypes are associated with Parkinson's disease, *Hum Mol Genet*; 10:1847–1851
145. Hope, A., Farrer, M. (2004). Genetics of alpha-synucleinopathy, Molecular mechanisms in Parkinson's disease, *Landes Bioscience*; 1–11
146. Bonifati, V., Rizzu, P., Van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, et al. (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism, *Science*; 299:256–259

147. Costa, P., Checkoway, H., Levy, D., et al. (1997). Association of a polymorphism in intron 13 of the monoamine oxidase B gene with Parkinson's disease, *Am J Med Genet*
148. Ibanez, P., Bonnet, A.M., Debarges, B., Lohmann, E., et al. (2004). Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease, *Lancet*; 364:1169–1171
149. Mamah, C.E., Lesnick, T.G., Lincoln, S.J., Strain, K.J., et al. (2005). Interaction of alpha-synuclein and tau genotypes in Parkinson's disease, *Ann Neurol*; 57:439–443
150. Venda, L.L., Cragg, S.J., Buchman, V.L., Wade-Martins, R. (2010).  $\alpha$ -Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease, *Trends in Neurosciences*; 559–568
151. Knudsen, G.M., Karlsborg, M., Thomsen, G., et al. (2004). Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy, *Eur J Nucl Med Mol Imag*; 31:1631–1638
152. Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M., et al. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies, *Nature*; 388:839–840
153. Spillantini, M.G., Goedert, M. (2000). The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy, *Ann NY Acad Sci*; 920:16–27
154. Spira, P.J., Sharpe, D.M., Halliday, G., Cavanagh, J., Nicholson, G.A. (2001). Clinical and pathological features of a Parkinsonian syndrome in a family with an Ala53Thr alpha-synuclein mutation, *Ann Neurol*; 49:313–319
155. Saucedo-Cardenas, O., Quintana-Hau, J.D., Le, W.D., et al. (1998). Nurr1 is essential for the induction of the dopaminergic phenotype and the survival of ventral mesencephalic late dopaminergic precursor neurons, *Proc Natl Acad Sci*; 95:4013–4018

156. Gwinn-Hardy, K., Mehta, N.D., Farrer, M., et al. (2000). Distinctive neuropathology revealed by alpha-synuclein antibodies in hereditary parkinsonism and dementia linked to chromosome 4p, *Acta Neuropathol*; 99:663–672
157. McKeith, I.G., Galasko, D., Kosak, K.L. et al. (1996). Clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies DLB: Report of the CDLB international workshop, *Neurology*; 47:1113-1125
158. Hofer, A., Berg, D., Asmus, F., et al. (2005). The role of alpha-synuclein gene multiplications in early-onset Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies, *J Neural Transm*; 112:1249–1254
159. Spillantini, M.G., Goedert, M. (2000). The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy, *Ann NY Acad Sci*; 920:16–27
160. Munoz, E., Oliva, R., Obach, V., Marti, M.J., Pastor, P., Ballesta, F., Tolosa, E. (1997). Identification of Spanish familial Parkinson's disease and screening for the Ala53Thr mutation of the alpha-synuclein gene in early onset patients, *Neurosci Lett*; 235:57–60
161. Calon, F., Lim, G.P., Morihara, T., Yang, F., Ubeda, O., et al. (2005) Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *Eur. J. Neurosci.*; 22,617-626
162. Saura, J., Curatolo, L., Williams, C.E., Gatti, S., et al. (1999). Neuroprotective effects of Gly-Pro-Glu, the N-terminal tripeptide of IGF-1, in the hippocampus in vitro, *Neuroreport*; 10:161–164
163. Jana, N.R., Zemskov, E.A., Wang, G., Nukina, N. (2001). Altered proteasomal function due to the expression of polyglutamine-expanded truncated N-terminal huntingtin induces apoptosis by caspase activation through mitochondrial cytochrome c release, *Hum. Mol. Genet.*; 10:1049–1059



164. Zarranz, J.J., Alegre, J., Gomez-Esteban, J.C., Lezcano, E., et al. (2004). The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia, *Ann Neurol*; 55:164–173
165. Jenco, J.M., Rawlingson, A., Daniels, B., Morris, A.J. (1998). Regulation of phospholipase D2: selective inhibition of mammalian phospholipase D isoenzymes by  $\alpha$ - and  $\beta$ -synucleins, *Biochemistry*; 37:4901–9
166. Rhodes, S.L., Sinsheimer, J.S., Bordelon, Y., Bronstein, J.M., Ritz, B. (2011). Replication of GWAS associations for GAK and MAPT in Parkinson's disease, *Ann Hum Genet*; 75:195–200
167. Wilson, A.A., Dannals, R.F., Ravert, H.T., et al. (1989). Synthesis and biological evaluation of [125I]- and [123I]-4-iododexetimide, a potent muscarinic cholinergic receptor antagonist, *J Med Chem*; 32:1057-1062
168. Nagahiro, S., Takada, A., Diksic, M. et al. (1990). A new method to measure brain serotonin synthesis in vivo. 2. A practical autoradiographic method tested in normal and lithium-treated rats, *J Cereb Blood Flow Metab*; 10:13-21
169. Farrer, M., et al. (2004). Comparison of kindreds with Parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications, *Ann. Neurol.*; 55:174–179
170. Gerwins, P., Fredholm, B.B. (1995). Activation of phospholipase C and phospholipase D by stimulation of adenosine A1, bradykinin or P2U receptors does not correlate well with protein kinase C activation, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*; 351:194–201
171. Muntane, G., Dalfo, E., Martinez, A., et al. (2008). Phosphorylation of tau and alpha-synuclein in synaptic-enriched fractions of the frontal cortex in Alzheimer's disease, and in Parkinson's disease and related alpha-synucleinopathies, *Neuroscience*; 152:913–23
172. Arima, K., Ueda, K., Sunohara, N., Arakawa, K., et al. (1998). NACP/ $\alpha$ -synuclein immunoreactivity in fibrillary components of neuronal and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in the pontine nuclei in multiple system atrophy, *Acta Neuropathol*; 439–444

173. Grunblatt, E., Mandel, S., Jacob-Hirsch, J., Zeligson, S., et al. (2004). Gene expression profiling of parkinsonian substantia nigra pars compacta; alterations in ubiquitin-proteasome, heat shock protein, iron and oxidative stress regulated proteins, cell adhesion/cellular matrix and vesicle trafficking genes, *J. Neural. Transm.*; 111:1543–1573
174. Arima, K., Hirai, S., Sunohara, N., et al. (1999). Cellular co-localisation of phosphorylated tau- and NACP/a-synuclein-epitopes in Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease and in dementia with Lewy bodies, *Brain Res*; 843:53–56
175. Canda, M.Ş.(Editör). (2004). *Türkiye Ekopatoloji Dergisi–Nöropatoloji ve Prof. Dr. Nejat Sabuncu Özel Sayısı*. 10:1-94
176. Zediak, V.P., Wherry, E.J., Berger, S.L. (2011). The contribution of epigenetic memory to immunologic memory, *Curr Opin Genet Dev*; 21:154-9
177. Lachman, H.M., Morrow, B., Shprintzen, R., Veit, S., et al. (1996). Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestation of velo-cardiofacial syndrome, *Am J Med Genet*; 67:468-472
178. Lachman, H.M., Papolos, D.F., Saito, T., Yu, Y.M., Szumlanski, C.L., Weinshilboum, R.M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics:description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders, *Pharmacogenetics*; 6:243-256
179. Russ, M.J., Lachman, H.M., Kashdan, T., Saito, T., Bajmakovic-Kocila, S. (2000). Catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide, *Psychiatry Res*; 14:73-78
180. Xiomerisiou, G., Hadjigeorgiou, G.M., Gourbali, V., et al. (2007). Screening for SNCA and LRRK2 mutations in Greek sporadic and autosomal dominant Parkinson's disease: identification of two novel LRRK2 variants, *Eur J Neurol*; 14:7-11
181. Oliveira, L.M., Falomir-Lockhart, L.J., Botelho, M.G., Lin, K.H., et al. (2015). Elevated  $\alpha$ -synuclein caused by SNCA gene triplication impairs neuronal

- differentiation and maturation in Parkinson's patient-derived induced pluripotent stem cells, *Cell Death Dis.*; 6:e1994
182. Ikeuchi, T., Kakita, A., Shiga, A., et al. (2008). Patients homozygous and heterozygous for SNCA duplication in a family with parkinsonism and dementia, *Arch neurol*; 65:514–519
183. Fuchs, J., Nilsson, C., Kachergus, J., et al. (2007). Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication, *Neurology*; 68:916–922
184. Chen, W., Kang, W.Y., Chen, S., Wang, Y., Xiao, Q., Wang, G., Liu, J., Chen, S.D. (2015). Hyposmia correlates with SNCA variant and non-motor symptoms in Chinese patients with Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord.*; 21:610-4
185. Taşcı, F. Yaşlılara Yönelik Sosyal Politikalar: İsveç, Almanya, İngiltere ve İtalya Örnekleri.
186. Ünal, Ç. (2015). Türkiye Nüfusunun Yaşlanma Endeksi ve Potansiyel Destek Oranlarının Dağılımı, *Hasan Ali Yücel Eğitim Fakültesi Dergisi 12.1*; 321-340
187. Altug, F., Acar, F., Acar, G., Cavlak, U. (2010). The Influence of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Physical, Emotional, Cognitive Functions and Daily Living Activities in Patients with Parkinson's Disease.
188. Ahn, T.Bç, Kim, S.Y., Kim, J.Y., Park, S.S., et al. (2008). alpha-Synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease, *Neurology*; 70:43–49
189. Bilclough, J., Wood, B., Bowron, A., et al. (2001). Specialised physiotherapy assessment and falls prediction in Parkinson's Disease, *Age Ageing.*; 30:48
190. Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., et al. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior, *Proc Natl Acad Sci*; 104:10661-10666
191. Johnson, J., SM Hague, S.M., Hanson, M., Gibson, A., et al. (2004). SNCA multiplication is not a common cause of Parkinson disease or dementia with Lewy bodies, *Neurology*; 63:554–556

192. Mandel, R.J., Spratt, S.K., Snyder, R.O., Leff, S.E. (1997). Midbrain injection of recombinant adeno-associated virus encoding rat glial cell line-derived neurotrophic factor protects nigral neurons in a progressive 6-hydroxydopamine-induced degeneration model of Parkinson's disease in rats, *Proc Natl Acad Sci*; 94:14083–8
193. Ziolkowska, B., Gieryk, A., Bilecki, W., Wawrzczak-Bargiela, A., et al. (2005). Regulation of alpha-synuclein expression in limbic and motor brain regions of morphine-treated mice, *J Neurosci*; 25:4996–5003
194. Bandrés-Ciga, S., Mencacci, N.E., Durán, R., Barrero, F.J., et al. (2015). Analysis of the genetic variability in Parkinson's disease from Southern Spain, *Neurobiol Aging*.; 0197-4580(15)00477-7
195. Al-Mubarak, B.R., Bohlega, S.A., Alkhairallah, T.S., Magrashi, A.I., et al. (2015). Parkinson's Disease in Saudi Patients: A Genetic Study, *PLoS One*.; 10(8):e0135950
196. Davis, C., Loxton, N.J., Levitan, R.D., Kaplan, A.S., Carter, J.C., Kennedy, J.L. (2013). 'Food addiction' and its association with a dopaminergic multilocus genetic profile, *Physiol Behav.*; 118:63-9
197. Frasier, M., Walzer, M., McCarthy, L., et al. (2005). Tau phosphorylation increases in symptomatic mice overexpressing A30P alpha-synuclein, *Exp Neurol*; 192:274–87
198. Klein, R.L., Dayton, R.D., Lin, W.L., et al. (2005). Tau gene transfer, but not alpha-synuclein, induces both progressive dopamine neuron degeneration and rotational behavior in the rat, *Neurobiol Dis.*; 20:64–73

## **Ek1. ETİK KURUL BELGESİ**