T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞINDA GRIN2B GEN POLİMORFİZMLERİNİN DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİŞİ

GHAZAL MEMARİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ. EBRU ERZURUMLUOĞLU

Eskişehir, 2023

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞINDA GRIN2B GEN POLİMORFİZMLERİNİN DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİŞİ

GHAZAL MEMARİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ. EBRU ERZURUMLUOĞLU

Eskişehir, 2023

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2022-2368 kod ile desteklenmiştir.

ÖZET

Başlık: Parkinson hastalığında *GRIN2B* gen polimorfizmlerinin dürtü kontrol bozukluğu ile ilişkisi

Amaç: Parkinson hastalığı (PH) substantia nigra (SN) pars kompaktada bulunan dopaminerjik nöronların ölümü sonucu ortaya çıkan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalığıdır. Dürtü Kontrol Bozukluğu (DKB) ve ilgili davranışlar, uzun vadeli zarara neden olacak ve kendi kendini ödüllendiren bir eylemi gerçekleştirme dürtüsüne karşı koyamama ile tanımlanır. Tedavi edilen PH hastalarının tümünde DKB gelişmez, bu da bazı nörottansmitter yolaklarında görevli genlerde genetik bir yatkınlık olabileceğini göstermektedir. Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda Parkinson vakalarında DKB gelişiminde rolü olduğu düşünülen bazı genetik faktörler tanımlanmıştır. Çalışmamızda PH hastalarında *GRIN2B* geni rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmlerinin DKB gelişimi üzerinde etkisinin araşırılması planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda Parkinson hastalığında *GRIN2B* gen polimorfizmlerinin Parkinson Hastalığı gelişimi ve dürtü kontrol bozukluğu ile ilişkisini araştırmak için 140 Parkinson hastası (70 DKB olan ve 70 DKB olmayan) ve 50 kontrol bireylerden alınan kan örneklerinde DNA izolasyonu yapılmıştır. Çalışmamızda 70 DKB gözlenen, 70 DKB gözlenmeyen 140 Parkinson Hastası ve 50 kontrol olgusundan alınan periferik kan örneklerinde *GRIN2B* rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmleri TaqMan SNP ve RFLP yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmine ait genotip, allel frekans dağılımı (sırasıyla p=0.296 ve p=0.108, p=0.272 ve p=0.323) ve DKB gelişimi üzerinde hasta ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0.790, p=0.456).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda, *GRIN2B* rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmleri ile Parkinson hastalığı gelişimi ve DKB arasında, anlamlı bir fark saptanmamıstır. Ancak çalışma verilerimizin Türk popülasyonunda geniş hasta kohortlarında yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Parkinson Hastalığı, Dürtü Kontrol Bozukluğu, *GRIN2B*

ABSTRACT

Title: Association of impulse control disorder with *GRIN2B* gene polymorphisims in Parkinson disease

Aim: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease that results from the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN) pars compacta. Impulse Control Disorder (ICD) and related behaviors are characterized by an inability to resist the urge to perform a self-rewarding action that will cause long-term harm. Not all patients with PD who are treated develop ICD, suggesting that there may be a genetic predisposition in genes involved in some neurotransmitter pathways. In the literature, some genetic factors thought to have a role in the development of ICD in Parkinson's cases have been described in studies carried out so far. In our study, it was planned to investigate the effect of *GRIN2B* gene rs1806201 and rs7301328 polymorphisms on the development of ICD in patients with PD.

Method: In our study, DNA isolation was performed in blood samples taken from 140 Parkinson's patients (70 with and 70 without ICD) and 50 control individuals to investigate the relationship of *GRIN2B* gene polymorphisms with the development of Parkinson's disease and impulse control disorder in Parkinson's disease. In our study, *GRIN2B* rs1806201 and rs7301328 polymorphisms were determined using TaqMan SNP and RFLP methods in peripheral blood samples taken from 140 Parkinson's patients with 70 DBP and 70 without ICD, and 50 control subjects.

Results: In our study, no statistically significant difference was observed between the patients and controls on the genotype, allele frequency distribution (p=0.296 and p=0.108, p=0.272 and p=0.323, respectively) and ICD development of the rs1806201 and rs7301328 polymorphisms (p=0.790, p=0.456, respectively).

Conclusion: As a result of our study, no significant difference was found between *GRIN2B* rs1806201 and rs7301328 polymorphisms and the development of Parkinson's disease and impulse control disorder. However, our study data need to be supported by studies to be conducted in large patient cohorts in the Turkish population.

Keywords: Parkinson's Disease, Impulse Control Disorder, *GRIN2B*

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI .....

ETIK BEYAN.....

TEŞEKKÜR SAYFASI .....

ÖZET iv

TABLOLAR DİZİNİ..... x

ŞEKİLLER DİZİNİ..... xi

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ xii

1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 1

2. GENEL BİLGİLER..... 3

2.1. Parkinson Hastalığı 3

2.2. Parkinson Hastalığının Tarihçesi 3

2.3. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi 3

2.4. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri 5

2.4.1. Tremor ……..... 5

2.4.2. Rijidite …… 5

2.4.3. Bradikinezi ……. 6

2.4.4. Postural instabilite …….. 6

2.4.5. Non-motor bulgular ……..... 6

2.5. PH Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler …….7

2.5.1. Birleştirilmiş Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği (UPDRS=The Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ……....7

2.5.2. Hoehn ve Yahr (H&Y) ölçeği ……..... 8

2.6. Parkinson Hastalığı Patofizyolojisi. 8

2.7. Parkinson Hastalığının Patogenezi..... 11

2.7.1. Ubikitin proteozomal sistem (UPS) ……..12

2.7.2. Oksidatif stres ……....13

2.7.3. Mitokondriyal disfonksiyon ……..14

2.7.4. Lizozomal işlev bozuklukları ……14

2.8. Parkinson Hastalığının Genetiği ……..15

2.8.2. Otozomal resesif Parkinson hastalığı ile ilişkili genler …….……17

2.8.1.1. PARK1/4: Alfa-sinüklein (SCNA)……17

2.8.1.2. Lösinden zengin tekrarlar içeren kinaz 2 (LRRK2) 17

2.8.1.3. Vakuolar protein sınıflandırması ile ilişkili protein 35 geni (VPS35) ... 18

2.8.1.4. Ubikutin C terminal hidrolaz 1 (UCHL1) 18

2.8.1.5. Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4 gama 1 (EIF4G1) 18

2.8.1.6. Ataksin 2 (ATXN2) ……..18

2.8.1.7. DNAJ homolog, C altailesi, 13. üye Geni (DNJAC13) ……...18

2.8.2. Otozomal resesif Parkinson hastalığı ile ilişkili genler ……19

2.8.2.1. Parkin geni (PRKN) ……19

2.8.2.2. PTEN-ilişkili kinaz 1 geni (PINK1)……19

2.8.2.3. ATPaz tip 13A2 geni (ATP13A2) ……19

2.8.2.4. Fosfolipaz A2 geni (PLA2G6)…….20

2.8.3. X'e bağlı kalıtılan Parkinson hastalığı ile ilişkili genler ……...20

2.8.3.1. Ras-ilişkili protein geni (RAB39B)……..20

2.8.4. PH'da risk faktörü olan genler ……..20

2.8.4.1. Glukoserebrosidaz A geni (GBA)..... 20

2.8.4.2. SNCA genindeki Rep1 varyantı..... 21

2.8.4.3. LRRK2 genindeki p.R1628P ve p.G2385R varyantlar 21

2.9. Parkinson Hastalığın Tedavisi 21

2.10. Dürtü Kontrol Bozukluğu (DKB) 21

2.10.1. Glutamat iyonotropik reseptör NMDA tipi alt birim 2B geni (*GRIN2B*) ...22

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER ……24

3.1. Araştırma Grubu……24

3.2. Gereçler…….26

3.2.1. Kullanılan aletler ……...26

3.2.2. Kullanılan kimyasal maddeler ……...26

3.2.3. Kullanılan sarf malzemeler ……....26

3.3. Yöntemler …… 27

3.3.1. Materyal alımı ……..... 27

3.3.2. Periferik kan örneklerinden DNA İzolasyonu ……....27

3.3.3. İzole edilen DNA miktarının ölçümü ……....28

3.3.4. İzole edilen DNA örneklerinin PCR ile amplifikasyonu ……...28

3.3.4.1. rs1806201 polimorfizimin genotiplemesi…….28

3.3.4.2. rs7301328 polimorfizmin genotiplemesi……..30

3.3.4.3. *Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP)*..... 32

3.3.4.4. Agaroz jel elektroforezi..... 33

3.3.4.5. Agaroz jelin hazırlanması..... 33

3.3.4.6. Jelin yüklenmesi ve görüntüleme..... 33

3.3.4.7. Jelin değerlendirilmesi 33

3.4. İstatistiksel Analiz..... 34

4. BULGULAR 35

4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri..... 35

4.2. GRIN2B Genotip Sonuçları..... 36

4.2.1. Hasta ve kontrol gruplarında *GRIN2B* geni rs1806201 polimorfizminin genotip sonuçları ……... 36

4.2.2. Hasta ve kontrol gruplarında *GRIN2B* geni rs7301328 polimorfizmin genotip sonuçları ……..….38

4.3. Allel Frenkans Sonuçları 41

5. TARTIŞMA 42

5.1. Parkinson Hastalığında *GRIN2B* Polimorfizmlerinin Ekisi 43

5.2. Parkinson Hastalarında *GRIN2B*'nin DKB Gelişimi Üzerinde Etkisi 44

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 46

7. KAYNAKLAR DİZİNİ 48

8. EKLER 64

EK-1. Etik Kurul Karar

EK-2. Turnitin Raporu

9. ÖZGEÇMİŞ 70

10. YAYIMLAMA VE FIKRI MÜLKIYET HAKLARI BEYANI ……..…71

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. PH'da motor ve non-motor belirtileri ……. 7

Tablo 2.2. Orjinal ve modifiye H&Y ölçeği 8

Tablo 2.3. Parkinson hastalığının gen lokusları ve hastalığa neden olan genler …… 16

Tablo 3.1. PCR mix hazırlanışı ……... 29

Tablo 3.2. rs1806201 polimorfizmi için primer sekansları ……..…….. 29

Tablo 3.3. PCR reaksiyon döngüsü (rs1806201) 30

Tablo 3.4. Klasik PCR mix karışımı 31

Tablo 3.5. rs7301328 polimorfizmi için primer sekansları ……. 31

Tablo 3.6. PCR reaksiyon döngüsü (rs7301328) 32

Tablo 3.7. Kesim enzimi ile muamele edilmesi için hazırlanan içeriği …….. 32

Tablo 3.8. rs7301328 polimorfizmi uygun enzimi ve restriksiyon koşulu …….. .. 33

Tablo 4.1. Hasta grubunda cinsiyete göre DKB dağılımı ……... 36

Tablo 4.2. rs1806201 polimorfizmin genotip dağılımı ……... 37

Tablo 4.3. rs1806201 polimorfizmin allel frekansı …….37

Tablo 4.4. rs1806201 polimorfizmin genotipleri ve DKB ile ilişkisi ……. 38

Tablo 4.5. rs7301328 polimorfizmin genotip dağılımı …….. 40

Tablo 4.6. rs7301328 polimorfizmin allel frekansı …… 40

Tablo 4.7. rs7301328 polimorfizmin genotipleri ve DKB ile ilişkisi ……. 41

Tablo 4.8. rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmlerin allel frekansları 41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Alfa sinüklein ve Lewy cisimcikleri 9

Şekil 2.2. Lewy cisimcikleri 10

Şekil 2.3. Bazal ganglia (BG) ve PH'larda dopamin seviyesi 10

Şekil 2.4. Parkinson hastalığında bazal ganglia ve talamus arasındaki direkt ve indirekt yolakları 11

Şekil 2.5. Parkinson hastalığı patogenezine katılan moleküler yolaklar 12

Şekil 2.6. Ubikitin proteozom sistemin Parkinson hastalığı ile ilişkisi 13

Şekil 4.1. Gruplar arası cinsiyet dağılımı 35

Şekil 4.2. rs1806201 amplikon görüntüleri..... 38

Şekil 4.3. *GRIN2B* geni rs7301328 polimorfizmin wild, mutant ve heterozigot genotiplerinin agaroz jel görüntüsü 39

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

a.a : Amino asit

bç : Baz çifti

CT : Cycle threshold (Çevrim eşiği)

Kb : Kilo baz

dk : Dakika

dH2O : Distile su

gr : Gram

ml : Mili Litre

rpm : Revolutions per minute

sn : Saniye

µl : Mikrolitre

ATP : Adenozin trifosfat

ATP13A2 : ATPaz tip 13 A2

ATXN2 : Ataksin 2

ATP6V0A1 : ATPase H+ Taşıma V0 Alt birim A1

A30P : Alanin30Prolin

A53T : Alanin53Treonin

BG : Bazal ganglion

CHCHD2 : Coiled-coil-heliks bölgesi içeren protein 2 geni

COR : Ras'ın C terminali

COMT : Katekol-O-metiltransferz

CTSB : Katepsin B

DAT : Dopamin taşıyıcıları

DBS : Derin Beyin Stimülasyonu

DDS : Dopamin Disregülasyon Sendromu

DJ-1 : Daisuke-Junko-1

DKB : Dürtü kontrol bozukluğu

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

DNAJC6 : DnaJ ısı-şok protein ailesi üyesi C6

DNAJC13 : Dnaj ısı-şok protein ailesi üyesi C13

DRT : Dopamin Replasman Tedavisi

E46K : Glutamikasit46Lizin

EBPH : Erken başlangıçlı Parkinson hastalığı

ETC : Elektron transport kompleksi

FBXO7 : Fosfolipaz a2 grup VI

GALC : Galaktosilseramidaz

GBPH : Geç başlangıçlı Parkinson hastalığı

GBA : Beta Glukozidaz

GIGYF2 : Grb10-Etkileşim GYF Protein-2

GTPaz : GTPaz aktive edici proteinler

GUSB : Glukuronidaz beta

GWAS : Genom çapında ilişki taraması

HGMD : İnsan gen mutasyon veritabanı

HRM : High resolution melting

HTRA2 : HtrA serin peptidaz 2

H&Y : Hoehn ve Yahr

LRRK2 : Lösin zengin tekrarlayan kinaz 2

L-DOPA : Levodopa

MPTP : 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

MAPT : Mikrotübül İlişkili Protein Tau

MAOB : Monoamin oksidaz tip B

MDS-UPDRS : Hareket Bozuklukları Derneği'nin Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

MAO : Monoamin Oksidaz

mRNA : Haberci ribonükleik asit

mtDNA : Mitokodrial DNA

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

NPC1 : NPC intrasellüler kolesterol transporti 1

NEU1 : Nöraminidaz 1

ODPH : Otozomal dominant Parkinson hastalığı

ORPH : Otozomal resesif Parkison hastalığı

PARK : Parkinson hastalığı ile ilişkili lokuslar

PH : Parkinson hastalığı

PRKN : Parkin RBR E3 ubikitin protein ligaz

PINK1 : PTEN-ilişkili kinaz 1 geni

PLA2G6 : Fosfolipaza2 grup VI

QuiP : İmpulsif-Kompulsif Hastalıklar Anketi

RAB39A : Üye RAS onkogen ailesi

REM : Rapid eye movement (hızlı göz hareketi)

ROS : Reaktif oksijen türleri

ROC : Kompleks proteinlerin Ras'ı

RNS : Reaktif azot bileşikleri

RNA : Ribonükleik asit

RT-PCR : Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SCARB 2 : Çöpçü Reseptör B Sınıfı Üye 2

SCA2 : Spinocerebellar Ataksi 2

SMPD1 : Sfingomyelin

SN : Substantia nigra

SNARE : SNAP reseptör

SNCA : Alfa-sinüklein

SMPD1 : Sfingomyelin Fosfodiesteraz 1

SYNJ1 : Synaptojanin 1

TAE : Tris-Asetik asit-EDTA

TMEM175 : Transmembran Protein 175

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

UCHL1 **:** Ubikutin-C-terminal hidrolaz-L1

UPS **:** Ubikütin proteozomal sistem

UPDRS **:** Birleştirilmiş Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği

VMAT2 **:** Veziküler monoamin taşıyıcı 2

VPS35 **:** Vakuolar protein ayırımı ile ilişkili protein 35

WES **:** Tüm ekzom sekanslama

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) substantia nigra pars kompaktada (SNpc) bulunan dopaminerjik nöronların ölümü sonucu ortaya çıkan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. α-sinüklein proteinlerinin anormal katlanması sonucu oluşan Lewy cisimcikleri özellikle beyin sapı ve serebral kortekste gözlenmektedir (Poewe et al., 2017).

PH'nın ortalama başlangıç yaşı 50–60 yaşlar arasındadır, Prevalansı genel popülasyonda %0.3, 60 yaş üzerinde %1 ve 80 yaş üzerinde ise %3 olup, insidansı 8-18/100.000 kişi/yıldır (Draoui et al., 2020).

Dopaminerjik nöronların ölümü ve dejenerasyonu sonucunda bazı motor bulgular ortaya çıkabılmektedir. Bunlar; tremor (istirahat halinde istemsiz titreme), rijidite (hareketlerini zorlaştıran şekilde kaslarda katılık ve sertleşme), akinezi veya bradikinezi ve postural instabilitedir (Shulman et al., 2011). PH'nın motor bulguları yanında non-motor bulgular da izlenmektedir. Bu bulgular motor bulgular ortaya çıkmadan yıllarca önce ortaya çıkabilmektedir. Bu non-motor bulgular; olfaktör disfonksiyon (koku azlığı), bilişsel bozukluk, REM (Rapid eye movement: hızlı göz hareketi) uyku davranış bozukluğu, psikiyatrik problemler (anksiyete, depresyon), ağrı, yorgunluk, konstipasyon ve dürtü kontrol bozukluğu (DKB) dur. Non-motor semptomlar, PH'nın erken evrelerinde hatta hastalık tanısı koyulmadan önce görülmekte ve yaşam kalitesini ciddi derecede düşürmektedir (Pfeiffer, 2016).

Non-motor bulgulardan olan DKB ve ilgili davranışlar, uzun vadeli zarara neden olacak ve kendi kendini ödüllendiren bir eylemi gerçekleştirme dürtüsüne karşı koyamama ile tanımlanır (Faouzi et al., 2021; Prud et al., 2020) ve Dopamin Replasman Tedavisi (DRT) ve Dopamin Agonisti (DA) tedavisi alan Parkinson hastalarının %3,58-42,8'nda görülmektedir (Durmaz Çelik et al., 2020). Ancak tedavi edilen PH hastalarının tümünde DKB gelişmez, bu da bireysel DKB duyarlılığına ortak bir klinik ve nörobiyolojik katkı olduğunu düşündürmekte ve bazı nörottansmitter yolaklarında görevli genlerde genetik bir yatkınlık olabileceğine dikkat çekmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar; dopamin yolağındaki (*DRD1-2-3, DDC, COMT, DAT ve ANKK1*) genler, Serotonerjik yolağındaki (*HTR2A, SLC6A4, TPH2*) genler ve glutamaterjik yolağındaki *GRIN2B* geni gibi bazı genlerin DKB gelişimi üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir (Faouzi et al., 2021).

GRIN2B geni tarafından üretilen protein (GluN2B) beynin bazı bölgelerinde özellikle hipokampus, bazal ganglion ve serebral kortekste daha fazla bulunmaktadır. Bu protein NMDA reseptörlerinin bir alt birimidir ve NMDA'nın tüm üyeleri içinde 2B alt birimi (*GRIN2B*), PH'ların bazal gaglionunda en yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (Adiga & Adiga, 2020). NMDA reseptörleri glutamat kapılı iyon kanallarıdır. Bu reseptörler dopamin glutamin etkileşimlerinde çok önemli bir role sahiptirler. Dopamin ve glutamat gibi nörotransmitterler NMDA reseptörlerine bağlandığından, katyon iyonların hücre içine geçmesini sağlamaktadır. *GRIN2B* gen mutasyonları sonucunda GluN2B proteinde meydana gelen değişimler neticesinde NMDA reseptör sinyallerinde azalmalar ve artışlara sebep olmakta, bu da normal beyin gelişimi, sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir (Hu et al., 2016; Vyklicky et al., 2014).

Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda Parkinson vakalarında DKB gelişiminde rolü olduğu düşünülen bazı genetik faktörler tanımlanmış olsa da *GRIN2B* geni polimorfizmleri DKB gelişimi üzerinde etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda PH hastalarında *GRIN2B* geni rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmleri DKB gelişimi üzerinde etkisinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) substantia nigra pars kompaktada (SNpc) bulunan dopaminerjik nöronların ölümü sonucu ortaya çıkan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Etyolojisinde birden fazla risk faktörü yer almaktadır (Balestrino & Schapira, 2019). PH'nin ortaya çıkmasınada beynin farklı bölgelernde özellikle beyin sapı ve serebral kortekste α-sinüklein proteinlerinin anormal katlanması sonuçu oluşan Lewy cisimcikleri yer almaktadır (Poewe et al., 2017).

2.2. Parkinson Hastalığının Tarihçesi

İngiliz hekim James Parkinson ilk defa 1817 yılında bir kaç hastada istirahat tremoru, postür bozukluğu, ayaklarını sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğilimi gibi bulgulara rastlanmış ve bu drumu '*shaking palsy* (titrek felç)' olarak adlandırılarak *'An Essay on the Shaking Palsy'* isimli makalede raporlamıştır (Zesiewicz, 2019). Yaklaşık 70 yıl sonra 1887 yılında Fransız Nörolog Jean Martin Charcot, bu hastalığa Dr. James Parkinson'un adından dolayı "Parkinson" adını vermiştir (Jankovic, 2008). 1900'li yılların sonlarında Ehringer ve Hornykiewicz Parkinson hastalarının beyinlerindeki dopamin seviyesinde değişiklik olduğunu fark etmişlerdir. Dopamin seviyesindeki azalmanın substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Bu araştırmalar sonucunda 1960 yılında ilk defa Levodopa isimli bir ilaç Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1960 yılından itibaren PH ile ilgili yapılan bir çok araştırmaya rağmen hala kesin bir tedavi yöntemi geliştirilememiş, sadece hastalığın semptomlarını kontrol edilebilen ve bu belirtilerin şiddeti azaltılabilen tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (Hornykiewicz, 2010).

2.3. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi

PH, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığı tüm etnik kökenlerde görülen, orta ve ileri yaş hastalığı olup, ortalama 50–60 yaşlarında başlamaktadır. Genel olarak yaklaşık 10–20 yıllık progresif bir süreçe sahip olduğu söylenebilir. Ancak bazı olgulada hastalığın semptomları 40 yaşından önce başlamakta ve erken başlangıçlı Parkinson hastalığı (EBPH) olarak adlandırmaktadır.

Hastalık 20 yaşından önce başlar ise Jüvenil Parkinson hastalığı adını almaktadır (Adler & Ahlskog, 2000; Van Den Eeden, S.K., 2003).

Parkinson hastalığının prevalansı genel popülasyonda %0,3, 60 yaş üzerinde %1 ve 80 yaş üzerinde ise %3 oranında saptanmış olup, insidansı 8-18/100.000 kişi/yıldır (Draoui et al., 2020). Ülkemizde 1995 yılında Eskişehir'de yapılmış olan bir çalışmaya göre PH için prevalans 111/100000 olarak bildirilmiştir (Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, 1995). 2015 yılında yapılan bir diğer çalışmada PH'nin prevalansının 202/100.000 olduğu tespit edilmiştir (Durmus et al., 2015).

Hastalığın gelişiminde en önemli risk faktörü yaş olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda Parkinson hastalığının erkeklerde kadınlara oranla 1,2–1,5 kat daha fazla geliştiği bildirilmiştir (Adler & Ahlskog, 2000). Bu durumla, östrojen gibi kadın cinsiyet hormonlarının nöronal hücre ölümüne karşı koruyucu role sahip olduğu hipotezi öne sürülmüş ve hayvan çalışmaları ile bu hipotez doğrulanmıştır (de Lau & Breteler, 2006). Ayrıca kahve ve kafein tüketiminin antioksidan özelliklerinden dolay PH'ye karşı koruyucu etki yaptığına dair çalışmalar mevcuttur (Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, 1999).

Yaş ve cinsiyet faktörlerinin yanı sıra beyaz ırk, kuyu suyu, endüstriyel kimyasallar, herbisit ve pestisitler, ağır metaller gibi çevresel nedenler ve da PH ile pozitif yönde ilişkili olarak birer risk faktörü oldukları bildiren yayınlar mevcttur (Pienaar et al., 2008).

Diyetin PH etiyopatogenezindeki rolünü ortaya koymak amacıyla yapılan birçok çalışmada yetersiz antioksidan alımının PH gelişmesini pozitif yönde etkilendiğini göstermektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışma kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarının E vitamin seviyesinin daha düşük olduğunu göstermiştir. (De Rijk et al., 1997).

1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) yasadışı uyuşturucu üretimi sırasında ortaya çıkmış nörotoksik bir maddedir. MPTP beyindeki hücre dışı boşluklarda Monoamin Oksidaz (MAO) tarafından parçalanarak MPP+ adı verilen bir kimyasalın oluşmusuna neden olmaktadır. MPP+ dopamin taşıyıcılar aracılığıyla hücre sitoplazmasına girip mitokondrial disfonksiyona yol açarak PH semptomlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Meriney & Fanselow, 2019).

Sonuç olarak PH'da uzun preklinik dönem varlığı, ileri yaş hastalığı olması, tanısal test olmaması ve tanı için postmortem incelemenin gerekmesi bu hastalığın

epidemiyolojisinde bazı pratik zorluklar oluşturmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda yapılan araştırmalar sayesinde PH'nın genetik formları ve patojenik mutasyonların tanımlanması sonucu bugün PH'nın etiyopatogenezi hakkında bir çok yeni bilgiye ulaşmaya devam edilmektedir.

2.4. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri

Parkinson hastalığı, motor ve non-motor bulguların birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Hastalığın motor bulguları arasında tremor (istirahat halinde istemsiz titreme), rijidite (hareketlerini zorlaştıran şekilde kaslarda katılık ve sertleşme), akinezi veya bradikinezi ve postural instabilite gibi temel klinik belirtilerin dördü de görülmektedir. (Shulman et al., 2011). Bu dört bulgudan sadece ikisinin var olması durumunda PH tanı konulabilmektedir (Fahn & Sulzer, 2004). Motor bulguların ortaya çıkmasından yıllar önce hastada çabuk yorulma, kişilik değişiklikleri, hastaların kol ve omuz kaslarında ağrı gibi non-motor semptomlar görülebilmektedir. Bu non-motor semptomların çoğu PH'ye spesifik olmamakla birlikte, kliniğe birden fazla sayıda eşlik etmesi PH gelişim riskini artırmaktadır (Rees et al., 2019).

2.4.1. Tremor

İstirahat tremoru, PH'nın iyi tanımlanmış en spesifik bulgusudur. Tremor PH olgularının yaklaşık %50-75'inde ilk görülen motor semptom olmasına rağmen hastaların %15'inde gözlenmeyebilir. Genellikle üst ekstremitelerden başlayarak ve zamanla alt ekstremite ve daha sonra da karşı beden yarısında da ortaya çıkmaktadır (Jankovic, 2008). En sık ellerde, bazen de ayaklar ve dilde görülse de nadir olarak ses ve baş tremoru izlenmektedir (Rajput, 1995).

2.4.2. Rijidite

PH olgularının %89-99'unda görülen rijidite kasların sertleştiği ve istemsiz olarak gerildiği durumudur. Bu sertlik dinlenme halinde bile elle hisedebilir ve hareket yapmayı kısıtlayarak eklemlerde ve kaslarda ağrı ve sızıya neden olabilmektedir (Çakmur, 2008). Rijidite proksimalde; boyun ve omuzlarda, distalde ise; ayak ve el bileginde oluşmaktadır. Genellikle tremor gibi unilateral olarak başlar ve daha sonra vücuda yayılmaktadır (Çakmur, 2008).

2.4.3. Bradikinezi

Hareketlerin yavaşlaması olarak ifade bulan bradikinezi bazal ganglion (BG) disfonksiyonunun en önemli belirtilerinden birisidir. PH'da bradikinezi istemsiz hareketlerin azalması, hareketleri başlatmada zorluk, bir hareketten diğerine geçememe, hareket edememe (akinezi), fiziksel eylemlerde genel yavaşlık ve anormal durgunluk görünümü veya yüz mimiklerin değişmesi gibi farklı şekillerde görülmektedir. Bradikinezi tüm PH'larda görülür ve hastaların yaşam kalitesini en fazla düşüren belirtilerin arasında yer almaktadır (Jankovic, 2003).

2.4.4. Postural instabilite

Postural reflekslerin kaybı sonucunda Parkinson hastalarının dik durma, dengenin koruması ve yön değiştirirken dengenin kaybetmesi ile sonuçlanmaktadır. Postural instabilite PH'lar için çok engelleyici ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca PH'daki düşmelerin en sık nedenlerinden birisidir (Jankovic, 2003).

2.4.5. Non-motor bulgular

Parkinson hastalığında motor bulguları yanında non-motor bulgular da izlenmektedir. Motor bulgular ortaya çıkmadan önce non-motor belirtiler kendini gösterebilir. Bunlar; olfaktör disfonksiyon (koku azlığı), bilişsel bozukluk, REM (Rapid eye movement: hızlı göz hareketi), uyku davranış bozukluğu, psikiyatrik problemler (anksiyete, depresyon), ağrı, yorgunluk, konstipasyon ve dürtü kontrol bozukluğudur. Bu non-motor semptomlar, PH'nın erken evrelerinde hatta hastalık tanısı koyulmadan önce görülmekte ve yaşam kalitesini ciddi derecede düşürmektedir. (Pfeiffer, 2016). PH'da görülen motor ve non-motor bulgular Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. PH'da motor ve non-motor belirtileri (S. Y. Lim & Lang, 2010; Pfeiffer, 2016; Rizek et al., 2016)

Erken motor bulgular	**Erken non-motor bulgular**	**Geç motor bulgular**	**Geç non-motor bulgular**
• Yatakta dönmede zorluk • Donuk omuzlar • Ekstremitelerde sertlik, uyuşma veya ağrı • Mikrografi • Bradikinezi • Elde, çenede veya ayakta tremor • Bradimimi • Ayak sürüyerek yürüme, kol sallamada azalma • Seste incelme	• Konstipasyon (%30) • Uyku bozuklukları (%50) • Depresyon • Olfaktör disfonksiyon (koku alma duyusunda azalma)	• Motor dalgalanmalar • Diskinezi (dopaminerjik tedavi komplikasyonu) • Yürüyüş sırasında donmalar • Düşmeler	• Disfaji • Nöropsikiyatrik semptomlar (halüsinasyon, uyku bozuklukları, demans) • Otonom bozukluklar (terleme, ortostatik hipotansiyon, salya akması, üriner disfonksiyon) • Seboraik dermatit

2.5. PH Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

2.5.1. Birleştirilmiş Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği (UPDRS=The Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

Hastalığın motor ve non-motor bulgularının değerlendirilmesi ve hastalık evrelerini belirlemek için bazı ölçekler tasarlanmıştır. UPDRS bu ölçeklerden biridir ve bu ölçek sayesinde hastadaki motor ve non-motor bulguları en iyi şekilde değerlendirilebilmektedir (Ebersbach et al., 2006). Toplam 50 sorudan oluşan UPDRS ölçeği birinci kısımda non-motor bulguların, ikinci kısımda günlük motor aktivitelerinin, üçüncü kısımda motor bulguların ve dörtüncu kısımda motor komplikasyonların değerlendirilmesini sağlayan dört kısımdan oluşan bir ölçektir. Her soru için beş cevap seçeneği mevcuttur: 0 = normal, 1 = silik, 2 = hafif, 3 = orta, 4 = ciddi şeklinde puanlanır ve tüm puanlar toplanıp skor elde edilir (Goetz et al., 2008).

2.5.2. Hoehn ve Yahr (H&Y) ölçeği

Parkinson semptomlarının nasıl ilerlediğini ve şiddetini belirlemek için kullanılan bir sistemdir. Margaret Hoehn ve Melvin Yahr tarafından geliştirdiği için Hoehn ve Yahr (H&Y) ölçeği adını almıştır. (Goetz et al., 2004). Ölçeğe göre hastalar, klinik tutulumlarına göre 1 ve 5 arasında değerlendirilmektedir. Ancak hastalığın daha iyi anlaşılması için ara aşamalara da geçilmiştir (Tablo 2.2.) (Goetz et al., 2004).

Tablo 2.2. Orijinal ve modifiye H&Y ölçeği (Goetz et al., 2004)

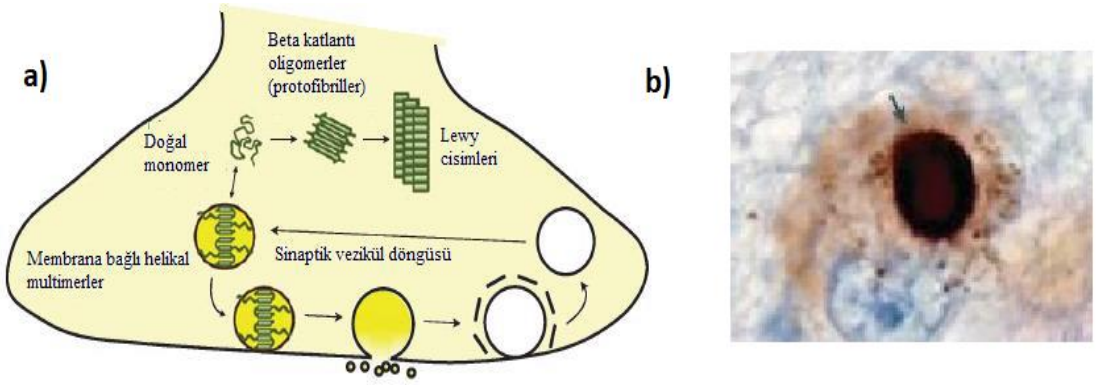
H&Y ölçeği
0: Hastalık belirtisi yok **1.0:** Sadece unilateral tutulum **1.5:** unilateral ve aksiyel tutulum **2.0:** Denge bozukluğu olmadan bilateral tutulum **2.5:** Çekme testinde başarılı, bilateral hastalık **3.0:** Hafif veya orta bilateral hastalık, hafif postural dengesizlik, fiziksel olarak bağımsız **4.0:** Ciddi hastalık evresi. Yürüyebilir veya yardımsız ayakta durabilir **5.0:** tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlılık

2.6. Parkinson Hastalığı Patofizyolojisi

Parkinson hastalığının patolojisinde orta beyindeki SN'daki dopaminerjik nöronların kaybı ve nöronlar içerisinde α-sinüklein birikimi sonucu oluşan Lewy cisimcikler rol almaktadır (Şekil 2.1. b) (Poewe et al., 2017). 140 a.a'den oluşan α-sinüklein, sitozolde, monomer yada oligomer (protofibriller) yapıda bulunmaktadır. Bu protofibrillerin agregasyonu patojenik olan Lewy cisimciklerinin oluşma nedeni olarak bilinmektedir (Şekil 2.1. a) (Burré, 2015). Ayrıca son dönemdeki postmortem çalışmalar ile α-sinükleinin küçük fibril formlarının daha patojenik olduğu bildirilmiştir (Mazurskyy & Howitt, 2019).

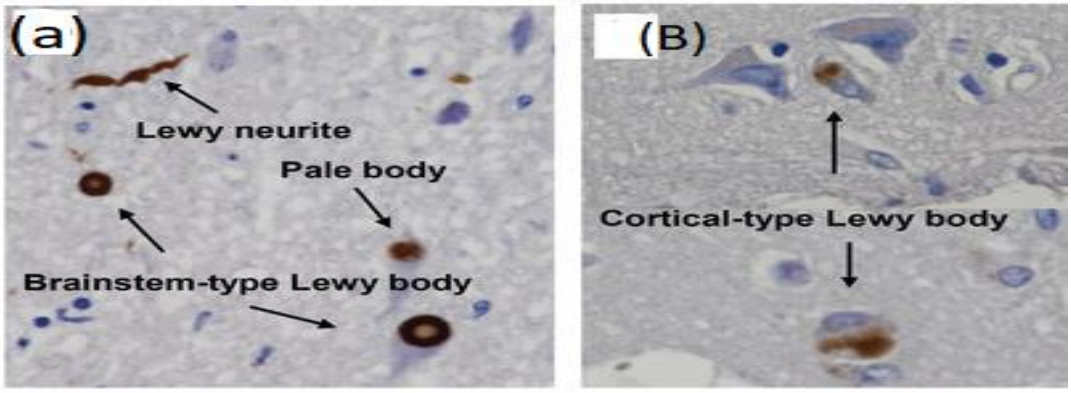
Vücudun hemen hemen her yerinde üretilebilen α-sinüklein sıklıkla, beynin sinaptik terminalleri ve presinaptik bölgelerinde bulunmaktadır. Sinapsin fizyolojik fonksiyonunun sürdürülmesi, bu proteinin multimerizasyonu ve membrana bağlanmasıyla sağlanmaktadır. α-sinükleinin sinapstaki görevleri arasında vezikül membranının yeniden düzenlenmesi, dopamin (DAT) ve veziküler monoamin (VMAT2) taşıyıcılarının modülasyonu, sinaptik

veziküllerin kümelenmesi ve vezikül havuzlarının korunması, SNARE (SNAP Receptor) komplekslerinin desteklenmesi ve sinaptik veziküllerin salınım döngüsünün ayarlanması yer almaktadır (Burré, 2015).



Şekil 2.1. Alfa sinüklein ve Lewy cisimciği. a) monomerik α-sinükleğinin Lewy cisimciklerine dönüşmesi (Burré, 2015) b) İntranöronal Lewy cisimciği (Poewe et al., 2017)

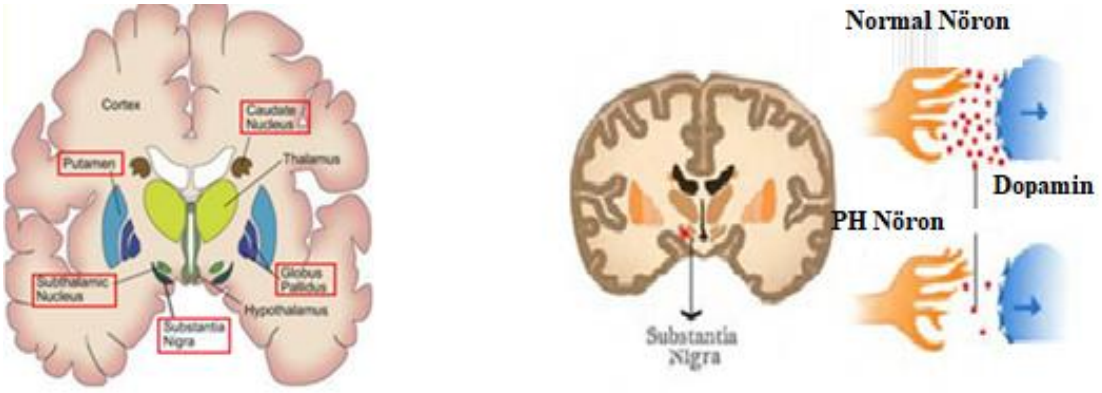
Nöronlarda α-sinükleinin fazla üretilmesi, anormal protein çökmesi, ilgili gende (özellikle *SNCA* geni) mutasyonlar sonucu hatalı protein oluşumu veya yanlış katlanmış proteinin degredasyonunda sorumlu olan moleküler yolaklarının bozulması sonucu Lewy cisimcikleri ortaya çıkmaktadır (Burré, 2015; Poewe et al., 2017). Parkinson hastalarında Lewy cisimciği ilk olarak vagusun dorsal motor nükleusu ve koku alma gibi beyin bölgelerinde görülmektedir. İlerleyen zamanla beynin coeruleus, SNpc ve amigdala bölgelerinde ortaya çıkarak bu bölgelerin fonksiyonunda değişikliklere sebep olmaktadır (Walker et al., 2015). Lewy cisimcikleri beyinde bulunduğu bölge ve fizyolojisine göre beyin sapı Lewy cisimcikleri ve kortikal tip Lewy cisimcikleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Beyin sapı Lewy cisimcikleri hiyalin eozinofilik bir çekirdek, konsantrik lamel bantları ve soluk renkli halolar içeren küresel sitoplazmik inklüzyonlardır, beyin sapı çekirdekleri diensefalonda bulunmaktadır. Kortikal tip Lewy cisimciklerinde ise halo görülmemektedir. Bu tip Lewy cisimcikleri daha çok serebral limbik korteks ve amigdala'da bulunmaktadır (Şekil 2.2.) (Wakabayashi et al., 2013).



Şekil 2.2. Lewy cisimcikleri. a) Beyin sapı tipi b) Kortikal tipi (Kaneko et al., 2020)

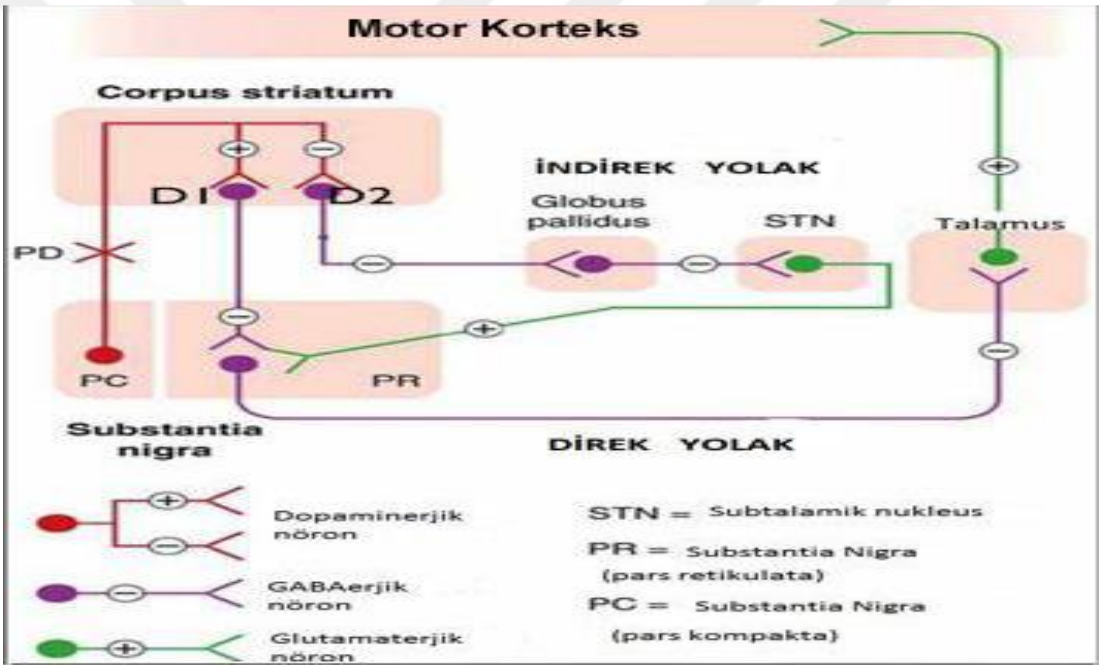
Parkinson hastalarının hepsinde Lewy cisimciği görülmemektedir. PH kesin tanısı için dopaminerjik nöron kaybı ve α-sinüklein akümülasyonunun birbirine eşlik etmesi gerekmektedir (Braak et al., 2003).

Dopaminerjik nöronlar dopamin adı verilen bir nörotransmitter üretmektedir. PH hastaların dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucunda dopamin üretimi azalır veya durdurulur. Beyinde yetersiz miktarda dopamin bulunması, kişide motor fonksiyonların kaybıyla sonuçlanmaktadır. Bu motor fonksiyonların kaybı BG'da meydana gelir. BG; nukleus caudatus, putamen, globus pallidus, subtalamik nukleus ve substantia nigra olmak üzere 5 kısımdan oluşmaktadır (Şekil 2.3.) (Nikalje et al., 2018).



Şekil 2.3. Bazal ganglia (BG) ve PH'larda dopamin seviyesi. (Kırmızı kutucuklar bazal ganglia kısımlardır) (Nikalje et al., 2018)

BG ile talamus arasında direk ve indirek yolaklar mevcuttur. PH'da bazı genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu bu yolaklarda sorunlar ortaya çıkmakta ve bu iki bölge arasında iletişim bozukluğu oluşmaktadır. Direk yolak, pozitif geri bildirimi sağlamakta ve dopaminin D1 tipi reseptörlere bağlanması ile, indirek yolak ise negatif geri bildirim ve D2 tipi reseptörlere bağlanması ile uyarılmaktadır. SNpc'daki dopaminerjik nöronların kaybı direk ve indirek yolaklar arasındaki geri bildirim mekanizmasını bozmaktadır (Şekil 2.4.) (Pretegiani & Optican, 2017).

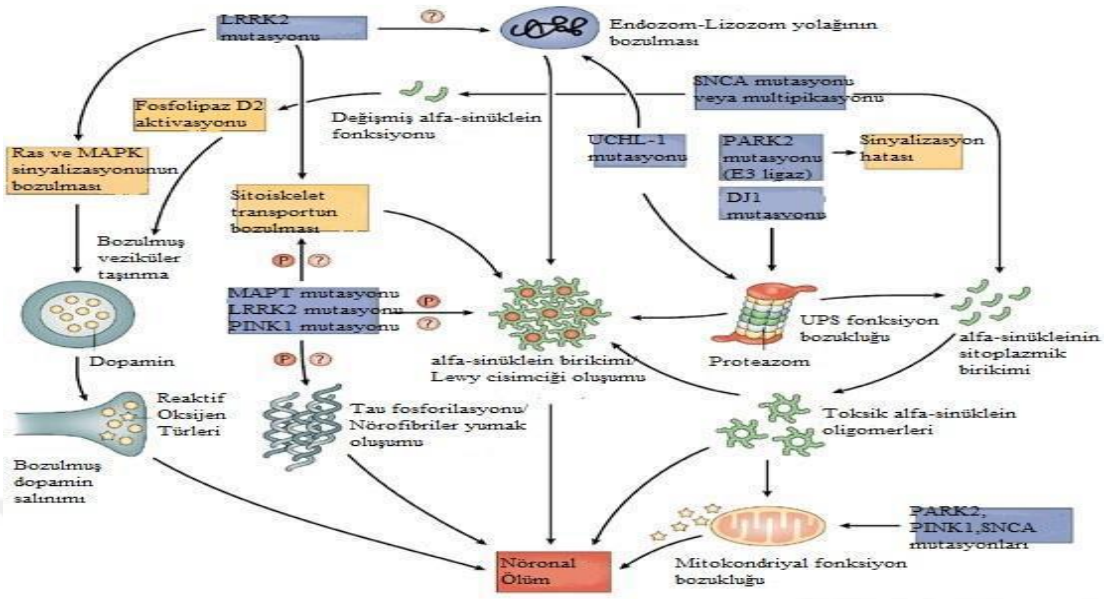


Şekil 2.4. Parkinson hastalığında bazal ganglia ile talamus arasındaki direk ve indirek yolakları

Hastalar klinik belirti vermeye başladıkları zaman dopaminerjik nöronların ortalama en az %60 kadarının kaybı gerçekleşmiştir (Shulman et al., 2011).

2.7. Parkinson Hastalığının Patogenezi

Parkinson hastalığı ile ilişkili birçok patolojik mekanizma tanımlanmıştır. Ubikitin proteozomal, lizozomal, otofajik sistemlerde ve mitokondriyal fonksiyonda meydana gelen bozukluklar PH'a neden olmaktadır. Ayrıca oksidatif stres ve inflamasyonun da Parkinson hastalığı gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (Şekil 2.5.) (Akbayır et al., 2017).



Şekil 2.5. Parkinson hastalığı patogenezine katılan moleküler yolaklar (Farrer et al., 2006)

2.7.1. Ubikitin proteozomal sistem (UPS)

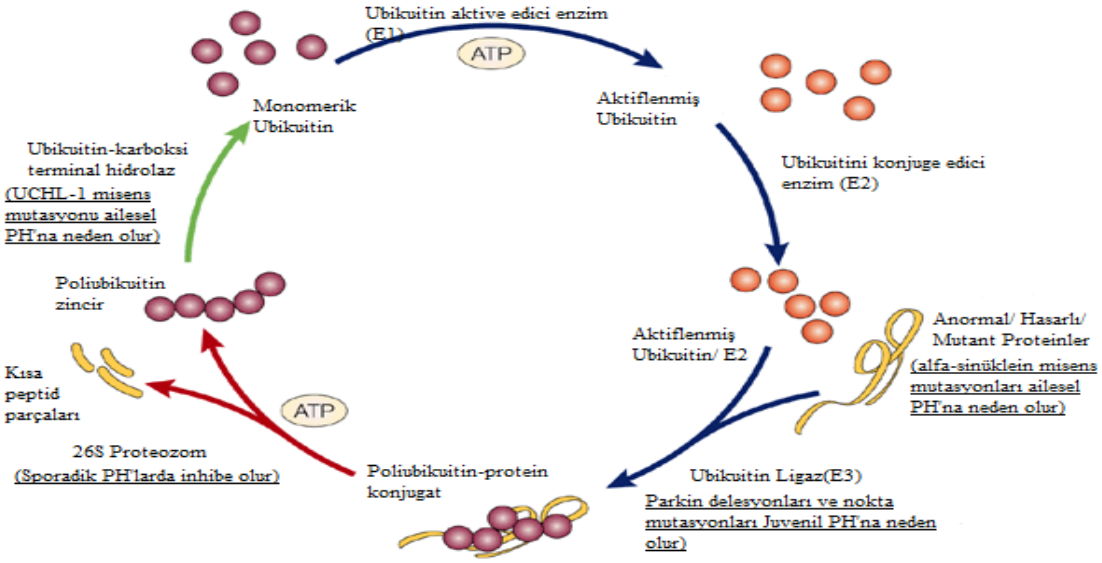
Ökaryotik hücrelerde protein yıkımı lizozomal ve ubikitin-proteozom tarafından gerçekleşmektedir. Küçük proteinler lizozomlarda ATP'den bağımsız, büyük proteinler ise ATP bağımlı ubikitin proteozom sistemi (UPS) tarfından degredasyona uğramaktadır. UPS ile degredasyon işlemi gerçekleşecek olan proteinin amino grubuna 76 a.a'den oluşan ubikitin polipeptidin bağlanması ile işaretlenir. Bu işaretlenme sonucunda proteine başka ubikitinler de eklenir ve multiubikitin zinciri oluşturularak proteozom tarafından degredasyon gerçekleştirilir (Akbayır et al., 2017; Behl et al., 2022).

Ubikitinlenme işlemi 3 basamak ile gerçekleşir. İlk basamakta ubikitin proteini, E1 enzimine (ubikitin aktifleştirici) bağlanarak aktifleştirilir. İkinci basamakta bu komplekse E2 enzim (ubikitin konjuge edici) katılır ve üçüncü basamakta ise E3 (ubikütin ligaz) enziminin bağlanması ile oluşan poliubikitin-protein konjugati 26S (20S+19S) proteozom tarafından kısa peptit parçalarına ve poliubikitin zincirine yıkılır (Şekil 2.6.) (Şen et al., 2017). Bu poliubikitin zinciri PARK5 (UCH-L1) enzimi tarafından monomerik forma geri dönuştülerek tekrardan UPS döngüsüne katılmaktadır (Rao et al., 2015).

Ubikitin ligaz kodlayan PARK2 (Parkin) ve PARK5 (UCHL–1) genlerinde meydana gelen mutasyonlar ile E3 enzimin hedef proteine bağlanmaması sonucu yıkım işlemi

gerçekleşmemektedir (Akbayır et al., 2017; Rao et al., 2015). Yapılan araştırmalar sonucu otozomal resesif (OR) erken başlangıçlı Parkinson hastalığına neden olan *PRKN* gen mutasyonları, UPS'i direk etkileyerek proteolitik strese neden olarak dopaminerjik hücre ölümüne sebep olmaktadır. Böylece ubikitin aracılı proteolizin PH'da önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır (Lim & Tan, 2007). Ayrıca *PARK2 (Parkin)* ve *PARK5* (*UCHL–1*) genleri dışında *SNCA (PARK1-PARK4), LRRK2 (PARK8, Dardarin)* ve *DJ-1* genlerinde meydana gelen mutasyonlar UPS'i olumsuz olarak etkilemektedir (Schapira, 2008).

Sonuç olarak UPS'deki bozukluklar ailesel ve sporadik PH patogenezinin temel nedenlerinden biridir.



Şekil 2.6. Ubikuitin proteazom sistemin Parkinson hastalığı ile ilişkisi (McNaught et al., 2001)

2.7.2. Oksidatif stres

Parkinson hastalığının etiyopatogenezinde rol alan bir diğer mekanizma da oksidatif strestir. İnsanlarda bütün biyolojik sistemlerin doğal aktivitelerine devam edebilmesi için serbest radikallerin (ROS,RNS) oluşumu ve atılımı arasındaki dengesinin korunması gerekmektedir. Bu dengenin bozulması vücutta oksidatif strese yol açmaktadır. Oksidatif stres, hücrelerdeki DNA ve lipidlerin doğrudan hasara uğratarak nörodejenerasyona yol

(Aslan & Karahalil, 2019; Defelipe et al., 2015). SN'daki dopaminerjik nöronlar, monoaminoksidaz (MAO) enzimi aracılığıyla dopaminin oksidatif deaminasyonunu ve otooksidasyonunu sağlar. Melanin dopamin otooksidasyonu sonucu meydana gelen bir üründür ve vücutta 2 önemli etkisi bulunmaktadır. Bunlardan ilki nöron koruyucu olmasıdır. Bu özellik sayesinde serbest radikallerin nöronlarda birikimini engellemektedir. Diğer etki ise; ölmekte olan nöronlar nöromelanin pigmenti salgılayarak kronik inflamasyon neden olmasıdır (Aslan & Karahalil, 2019). PH ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, inflamasyon sonucu oluşan ROS'ların zardaki lipitler ile etkileşime girerek SN bölgesinde lipit peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir (Dias et al., 2013; Trist et al., 2019).

2.7.3. Mitokondriyal disfonksiyon

Mitokondri tüm ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan güç merkezidir (Moon & Peak, 2015). Aşırı miktarda ROS üretimi mitokondrial disfonksiyon sebeplerinden biri olarak bilinmektedir. Aşırı ROS üretimi dışında ATP tükenmesi, mtDNA delesyonu ve elektron transport kompleksi (ETC) bozukluğu gibi patolojik olaylar da mitokondrial disfonksiyona sebep olmaktadır (Exner et al., 2012). Mitokondrial disfonksiyon sonucu oluşan oksidatif stres hücre içi bileşenlerin hasar görmesine ve apoptoza neden olarak PH gibi nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Monzio Compagnoni et al., 2020). Mitokondri disfonksiyonun PH ile arasındakı ilişkiyi anlamak amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda, bu hastaların SN'larında mitokondrial kompleks I aktivitesinin %25-30 oranında azaldığı ve çok sayıda mitokondrial DNA (mtDNA) delesyonları olduğu görülmüştür (Segura-Aguilar, 2019). *SNCA*, *PRKN*, *DJ-1*, *PINK1*, *LRRK2* ve *HTRA2* genleri direk veya indirekt olarak mitokondriyel disfonksiyona sebep olmaktadır (Moon & Peak, 2015).

2.7.4. Lizozomal işlev bozuklukları

Lizozomlar hidrolitik enzimlerin aracığıyle hücre içi bileşenlerin parçalanmasını sağlayan dinamik organellerdir. Parkinson hastaları ve hayvan modellerinin postmortem beyin incelenmesinde nöronlardaki lizozom ve lizozom ilişkili proteinlerin seviyesinde azalma olduğu ve otofagozomların biriktiği gözlenmiştir (Dehay et al., 2013). Lizozomal fonksiyon bozukluğunun Parkinson patogenezinedeki önemini genetik çalışmalar da desteklemektedir. Örneğin, *GBA* geninin patojenik varyantları, yüksek PH geliştirme riski taşımakta ve bir lizozomal ATPaz'ı kodlayan *ATP13A2* genindeki mutasyonlar, genç

başlangıçlı ailesel bir Parkinsonizm formuna neden olmaktadır (Navarro-Romero et al., 2020). Ayrıca *SMPD1* ve *NPC1* genlerindeki mutasyonların da PH için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Deng et al., 2015).

Son yıllarda, yapılan GWAS çalışmalar sayesinde, PH için risk faktörleri olarak *TMEM175, CTSB, SCARB2, ATP6V0A1, GALC, GUSB* ve *NEU1* dahil olmak üzere lizozomal proteinleri kodlayan birkaç aday gen daha tanımlanmıştır (Chang et al., 2017; Nalls et al., 2019; Navarro-Romero et al., 2020).

2.8. Parkinson Hastalığının Genetiği

PH'nın ailesel ve sporadik olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. PH olgularının, %85'i sporadik, %10-15'i ise ailesel, %5'i de tek gene bağlı bozukluklardan kaynaklanmaktadır (Kalinderi et al., 2016). Genetik geçişli PH, otozomal dominant PH (ODPH) ve otozomal resesif PH (ORPH) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. ODPH'nın ortalama başlangıç yaşı 52 iken, ORPH'de ise başlangıçı yaş 45 yaşın altındadır. Jüvenil PH ise 20'li yaşlarda başlamaktadır (Vila & Przedborski, 2004). Şimdiye kadar PH ilişkili 23 lokus ve 19 gen saptanmıştır. Parkinson hastalığı ile ilişkili lokuslar *PARK* olarak adlandırılmış ve bulunma sırasına göre numaralandırılmıştır (Del Rey et al., 2018; Ferreira & Massano, 2017). PH ile ilişkili genler Tablo 2.3.'de gösterilmiştir. Bu genlere ilaveten *GBA* ve *MAPT* genleri de PH için birer risk faktörüdür (Schulte & Gasser, 2011).

Tablo 2.3. Parkinson hastalığın gen lokusları ve hastalığa neden olan genler. (Deng et al., 2018; Lunati et al., 2018)

Sembol	Gen	Gen lokusu	Kalıtım şekli	Hastalık tipi
PARK 1	*SCNA*	4q21-22	OD	EBPH, GBPH*
PARK 2	*PRKN*	6q25.2-q27	OR	EBPH
PARK 3	Bilinmiyor	2p13	OD	GBPH
PARK 4	*SNCA*	4q21-q23	OD	EBPH
PARK 5	*UCHL1*	4p13	OD	GBPH, EBPH
PARK 6	*PINK1*	1p35-p36	OR	EBPH
PARK 7	*DJ-1*	1p36	OR	EBPH
PARK 8	*LRRK2*	12q12	OD	GBPH
PARK 9	*ATP13A2*	1p36	OR	Kufor-Rakeb Sendromu, atipik PH
PARK 10	Bilinmiyor	1p32	Risk Faktörü	Bilinmiyor
PARK 11	Bilinmiyor	2q36-37	OD	GBPH
PARK 12	Bilinmiyor	Xq21-q25	Risk Faktörü	GBPH
PARK 13	*HTRA2*	2q12	OD/ Risk Faktörü	GBPH, EBPH*
PARK 14	*PLA2G6*	22q13.1	OR	Erken Başlangıçlı distoni Parkinsonizm
PARK 15	*FBXO7*	22q12-q13	OR	EB Parkinsoniyen-Primidal sendromu
PARK 16	Bilinmiyor	1q32	Risk Faktörü	GBPH
PARK 17	*VPS35*	16q11.2	OD	GBPH
PARK 18	*EIF4G1*	3q27.1	OD	GBPH
PARK 19	*DNAJC6*	1p31.3	OR	Juvenil başlangıçlı, atıpık PH
PARK 20	*SYNJ1*	21q22.11	OR	Juvenil başlangıçlı, atıpık PH
PARK 21	*DNAJC13*	3q22.1	OD	GBPH, EBPH*
PARK 22	*CHCHD2*	7p11.2	OD	GBPH, EBPH*
PARK 23	*VSP13C*	15q22.2	OR	EBPH
PAEK 23	*RIC3*	11p15.4	OD	GBPH, EBPH*
İlişkili diğer genler	*RAB39B*	Xq28	X'e bağlı	Kadınlarda GBPH
	ATXN2	12q24.12	OD	EBPH
	TMEM230	20p13-p12	OD	GBPH
	GIGYF2	2q37.1	OD	EBPH
	CHCHD2	7p11.2	OD	EBPH/GBPH
	SPG11	15q21.1	OR	Juvenil başlangıçlı PH
	PTRHD1	2p23.3	OR	EBPH
	PODXL	7q32.3	OR	Juvenil başlangıçlı PH
	GBA	11q21	Risk Faktörü	

OD: Otozomal Dominant, OR: Otozomal Resessif, * birkaç vaka

2.8.1.Otozomal dominant Parkinson hastalığı ile ilişkili genler

2.8.1.1. PARK1/4: Alfa-sinüklein (SCNA)

1997 yılında geniş bir İtalyan ailede tanımlanan *SNCA* geni (Polymeropoulos et al., 1996) PH'nın genetiğinde bir dönüm noktası olmuştur. *SNCA* geni, 140 aminoasitten oluşan ve bir presinaptik protein olan α-sinükleini kodlamaktadır. Beyinde yaygın olarak sentezlenen bu protein, nörotransmitterleri taşıyan veziküllerin akson boyunca iletilmesinde rol oynamaktadır (Emamzadeh, 2016). α-sinükleinin hücre zarına bağlanarak fosfolipaz D aktivitesini modüle ettiği ve bu yolla sinaptik veziküllerin salınımını düzenlediği düşünülmektedir. Bu gende meydana gelen mutasyonlar sonucunda α-sinükleinin veziküllere bağlanma kapasitesinde düşüş olduğu gözlenmiştir (Bernal-Conde et al., 2020; Meade et al., 2019). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalara göre bu gendeki mutasyonlar proteini işlevsiz hale getirmemekte, tersine ona yeni ve toksik bir işlev kazandırmaktadır (Başak & Ozansoy, 2004). Şimdiye kadar The Human Gene Mutation Database (HGMD)'de (versiyon 2021.4) *SNCA* geni ile ilgili 37 mutasyon bildirilmiştir. Bu genin A30P (Alanin30Prolin), A53T (Alanin53Treonin) ve E46K (Glutamikasit46Lizin) mutasyonları ODPH olguların büyük bir kısmında görülmektedir (Kasten & Klein, 2013; Petrucci et al., 2016). Ayrıca bu geninin duplikasyon ve triplikasyonu (PARK4) PH'nin ortaya çıkmasında ve gelişiminde önemli role sahiptir (Emamzadeh, 2016; Meade et al., 2019).

2.8.1.2. Lösinden zengin tekrarlar içeren kinaz 2 (LRRK2)

Ilk defa 2002 yılında tanımlanan *LRRK2* geni 51 ekzonlu ve 2527 a.a uzunluğunda bir serin/threonin-protein kinaz proteinini kodlamaktadır (Monfrini & Di Fonzo, 2017). Akciğer, böbrek, kalp ve beynin bir çok bölgesinde özellikle SN'daki dopaminerjik nöronlarda ifade edilmektedir. *LRRK2*, aksonların büyüme ve dallanmasında, lizozomların ve mitokondrilerin işlevleri sırasında ve sinaptik veziküllerdeki madde alışverişinde görev almaktadır (Li et al., 2014). *LRRK2* genindeki mutasyonlar ailesel otozomal dominant PH'nın en sık karşılaşan sebeplerinden biridir. HGMD'de (versiyon 2021.4) bu gen ile ilgili 136 mutasyon bildirilmiş ve çoğu PH ile ilişkilendirilmiştir. R1441C/G/H, Y1699C, S1761R, G2019S, I2020T, N1437H mutasyonların patojenik olduğu bağlantı analizleriyle ispatlanmıştır (Kalinderi et al., 2016). Ayrıca G2385R, R1628P ve S1647T mutasyonları da risk varyantları olarak bildirilmiştir (Saunders-Pullman et al., 2018). *LRRK2*'nin ilk ve en sık mutasyonu olan G2019S, hem ailesel hem de sporadik PH'da yaygın olarak

görülmektedir (Hur et al., 2019; Nichols et al., 2005). Bu mutasyonun görülme sıklığı sporadik vakalarda %1-2 iken, ailesel vakalarda bu oran %5-6'ya kadar çıkmaktadır (Tolosa et al., 2020). *LRRK2* ayrıca PH etiyogenezinde yer alan *RAB7L1, VPS35, SNCA, AKT1, MAPT* gibi başka aday genlerle de etkileşim göstermektedir (MacLeod et al., 2013).

2.8.1.3. Vakuolar protein sınıflandırması ile ilişkili protein 35 geni (VPS35)

VPS35, retromer olarak adlandırılan heteropentamerik kompleksin ana subünitini oluşturmaktadır (Deng et al., 2018). Bu genin D620N (p.Asp620Asn) mutasyonu ailesel PH olguların yaklaşık %1'inde görülmektedir (Williams et al., 2017). Bugüne kadar HGMD'de (versiyon 2021.4) bu gende 22 mutasyon bildirilmiştir ve bazıları PH ile ilişkilendirmiştir (Mohan & Mellick, 2017).

2.8.1.4. Ubikutin C terminal hidrolaz 1 (UCHL1)

UCHL1 geni beyinde en bol bulunan proteinlerden birini kodlamaktadır. UCHL1, ubikutin polimerlerini hidroliz yoluyla monomerik forma geri dönüştürür ve UPS'de önemli bir rol oynamaktadır. Bu güne kadar HGMD'de (versiyon 2021.4) 5 mutasyon bildirilmiştir. (Deng et al., 2018)

2.8.1.5. Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4 gama 1 (EIF4G1)

Bu genin proteini, translasyon başlatıcı kompleks ile bağlantılı olarak mRNA-ribozom bağlantısı ve protein sentezi başlangıcı süreçlerinde rol almaktadır. Bu yolakta meydana gelebilecek değişikliklerin protein sentezini bozarak PH sürecinde yer alabileceği düşünülmektedir. R1205H ve A502V mutasyonlarının GWA çalışmaları sonucu PH ile ilişkisi bulunmuştur (Deng et al., 2018).

2.8.1.6. Ataksin 2 (ATXN2)

ATXN2, poli A bağlayıcı protein ile etkileşimleri yoluyla translasyon ve RNA düzenlemesinde rol oynamaktadır. Bu gendeki CAG tekrarlarının ekspansiyonu Spinocerebellar Ataksi 2 (SCA2) ve GBPH'a neden olmaktadır. (Lunati et al., 2018).

2.8.1.7. DNAJ homolog, C altailesi, 13. üye Geni (DNJAC13)

DNAJC13 geni proteini, endozomal membranlarda eksprese edilir ve vezikül trafiğinde görev almaktadır. İlk olarak, *DNAJC13*'teki p.Asn855Ser mutasyonu Kanadalı bir ailede Tüm Ekzom Sekanslama (WES) ile tanımlanmıştır (Lunati et al., 2018). Bu

mutasyonunun, bir fonksiyon kazanım mekanizması yoluyla *in vitro* endozomal membran trafiğini bozarak anormal α-sinüklein birikimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Vilariñ O-Gü et al., 2014). Bu genin HGMD'de (versiyon 2021.4) PH ile ilişkili 11 varyantı bildirilmiştir.

2.8.2. Otozomal resesif Parkinson hastalığı ile ilişkili genler

2.8.2.1. Parkin geni (PRKN)

PRKN geni, UPS'de yer alan E3-ubikuitin ligazı kodlar. Ayrıca bu protein mitokondriyal homeostazının sürdürmesi için gereklidir. *PRKN*, ORPH'nın en yaygın nedenidir ve tipik EBPH'nın neredeyse %50'sini oluşturmaktadır. Bu gendeki mutasyonlar; nokta mutasyon, delesyon, duplikasyon ve nadiren triplikasyon şeklindedir (Hernandez et al., 2016). Bugüne kadar HGMD'de (versiyon 2021.4) bu gen ile ilgili 429 mutasyon tanımlanmıştır.

2.8.2.2. PTEN-ilişkili kinaz 1 geni (PINK1)

PINK 1 geni bir mitokondrial protein kinazdır. Bu genin ürünü özellikle parkin ile birlikte mitokondriyal kalite kontrol ve mitofajide çok önemli rolü sahip olduğu için PH'ya neden olmaktadır. Bu gen erken başlangıçlı ORPH patogenezinde yer alan ve ikinci olarak en sık karşılaşan gendir. Bugüne kadar, HGMD'de (versiyon 2021.4) farklı tiplerde 137 mutasyon (missense, nonsense, splicing, frameshift, delesyon, vb.) bildirilmiş ve c.1040T>C (p.Leu347Pro) en sık gözlenen mutasyondur (Kasten et al., 2018).

2.8.2.3. ATPaz tip 13A2 geni (ATP13A2)

ATP13A2 geni, ilk olarak 2006 yılında Parkinsonizm nedeni olarak bildirilmiştir ayrıca bu genindeki homozigot ve heterozigot mutasyonların Kufor-Rakeb sendromu olarak adlandırılan PH'nın juvenil başlangıçlı OR atipik bir formuna neden olduğu bildirilmiştir (Deng et al., 2018). *ATP13A2* endolizozomal transporter olarak görev almaktadır. Bu gendeki mutasyonlar otofaji-lizozomal yolağın regülasyonunu bozarak PH'a neden olmaktadır (Grünewald et al., 2012). Dünya genelinde en sık görülen mutasyonu c.3057delC mutasyonudur (Weissbach et al., 2019). Bu gen ile ilgili HGMD'de (versiyon 2021.4) 40 mutasyon tanımlanmıştır, bunların coğu missense\ nonsense tiptedir.

2.8.2.4. Fosfolipaz A2 geni (PLA2G6)

PLA2G6 geni fosfolipazların hidrolizinde görev alan ve mitokondride bulunan bir proteini kodlamaktadır. Bu protein sinyal iletimi, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi çeşitli fonksiyonlara katılmaktadır (Deng et al., 2018). *PLA2G6* geni mutasyonları, OR geçişli erken başlangıçlı PH ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin mutasyonları beyinde demir birikimine neden olarak nörodejenerasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. *PLA2G6* mutasyonlar PH'nın yanı sıra başka nörodejeneratif hastalıklara de sebep olmaktadır. (Kinghorn et al., 2015).

2.8.3. X'e bağlı kalıtılan Parkinson hastalığı ile ilişkili genler

2.8.3.1. Ras-ilişkili protein geni (RAB39B)

RAB39B geni, veziküler trafiği düzenleyen bir Rab GTPaz'ı kodlar. *RAB39B* sekansı, Waisman sendromlu üç hastada çerçeve kayması mutasyonu şeklinde tanımlamıştır. Bu gen erken başlangıçlı PH'nin bir nedenidir. Postmortam çalışmalar, bu genin mutasyonunu taşıyan bireylerin SN'sinda geniş bir dopaminerjik nöronal kayıp, klasik ve kortikal Lewy cisimcikleri, beyinde demir birikimi gözlenmiştir (Ferreira & Massano, 2017). Bugüne kadar HGMD'de (versiyon 2021.4) büyük çoğunluğu mental retardasyonla ilişkilendirilmiş 17 mutasyon bildirilmiştir. Fakat bu mutasyonların bazısı PH ile de ilişkililendirilmiştir.

2.8.4. PH'da risk faktörü olan genler

2.8.4.1. Glukoserebrosidaz A geni (GBA)

GBA bir lizozomal enzimdir. Bu genin mutasyonları, lizozomal enzimin işlevini bozmakta ve bu da PH riskini artıran α--sinüklein birikimine yol açabilmektedir (Deng et al., 2018). Heterozigot *GBA* mutasyonları PH'in en önemli genetik risk faktörlerinden biridir ve çoğu popülasyonda PH'larında %4-12 kadarını oluşturmaktadır. Ayrıca taşıyıcı bireylerde PH gelişme riskini 2-7 kat artırdığını belirlenmiştir (Den Heijer et al., 2020). PH'ya neden olan en sık en heterozigot *GBA* mutasyonları; L444P, N370S, R120W, IVS2+1G>A, H225Q, D409H, RecNcil, E326K ve T369M mutasyonlarıdır (Riboldi & Di Fonzo, 2019).

2.8.4.2. SNCA genindeki Rep1 varyantı

Rep1 şimdiye kadar en çok çalışılan ve PH için risk faktörü olan *SNCA*'nın bir varyantıdır (Deng et al., 2018). 263-265 bç uzunlukta olan Rep 1, PH için artan risk ile ilişkili olabilirken, 257-259 bç uzunluktaki riski azaltmaktadır (Goldman et al., 2015).

2.8.4.3. LRRK2 genindeki p.R1628P ve p.G2385R varyantlar

LRRK2'deki mutasyonlar ailesel PH'ya neden olmaktadır. Bu genin yaygın mutasyonları dışında, p.R1628P ve p.G2385R varyantları özellikle Çin popülasyonunda daha yüksek bir PH geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir (Ho et al., 2016; Shu et al., 2016).

2.9. Parkinson Hastalığın Tedavisi

PH tedavisinde; SN'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu dopamindeki azalmanın, normal seviyeye yükseltmesi ana hedefdir. Dopamin molekülü polar özelliğine sahip olduğu için kan-beyin bariyerini geçememektedir. Böylece PH tedavisinde dopamin yerine Levodopa (L-DOPA) veya dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Ayrıca bu ilaçların yanında katekol-O-metiltransferz (COMT) inhibitörleri, monoamin oksidaz tip B (MAOB) inhibitörleri, antikolinerjik ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır (Antonini et al., 2016).

Bir diğer tedavi yöntemi ise Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) dur. Bu yöntem ileri dönem PH'de sık kullanılmaktadır. İnvaziv bir işlem sonucu BG'ya yerleştirilen elektrotlar yardımıyla hedef bölgelere elektrik akımı verilerek hastadaki bulgular azaltılmaktadır (Balestrino & Schapira, 2019). Bu tedaviler her ne kadar hastaların semptomlarının hafiflenmesine neden olsa da bazı yan etkillerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Örneğin Levodopa veya dopamin agonistlerin yan etkilerden bir dürtü kontrol bozukluğu (DKB) dur (Balestrino & Schapira, 2019).

2.10. Dürtü Kontrol Bozukluğu (DKB)

Dürtü kontrol bozukluğu ve ilgili davranışlar, uzun vadeli zarara neden olacak ve kendi kendini ödüllendiren bir eylemi gerçekleştirme dürtüsüne karşı koyamama ile tanımlanmakta ve 'davranışsal bağımlılıklar' olarak adlandırmaktadır. Bu durum hastalarda dopaminerjik tedavi sonrasında gelişebilmektedir (Faouzi et al., 2021; Prud et al., 2020). PH'ların bir kısımnda Dopamin Replasman Tedavisi (DRT) esnasında impulsif kompulsif

spektrumunda yer alan bir dizi davranışsal bozukluk bildirilmektedir. Bu davranışlar; DKB (patolojik kumar oynama, patolojik satın alma, hiperseksüalite, yeme davranışı bozukluğu), Punding (amaçsız tekrarlayıcı davranış bozuklukları), madde bağımlılığına benzer şekilde aşırı ilaç kullanımı ile karakterize Dopamin Disregülasyon Sendromu (DDS) şeklinde üç ana grupta kategorize edilmektedir (Faouzi et al., 2021; Gatto & Aldinio, 2019). Bu impulsif-kompulsif spektrumdaki davranış bozuklukları, özellikle yüksek dozlarda dopaminerjik ilaç kullanan, başlangıç yaşı genç olan hastalarda ve depresyon, alkol ve madde kullanım öyküsüne sahip olan PH'da görülmektedir (Heiden et al., 2017; Prud et al., 2020).

DKB tanısında hekim ile hastanın yüzyüze görüşmesi en iyi yöntem olmasına rağmen bunun yanında bazı yardımcı anketler oluşturulmuştur. Hareket Bozuklukları Derneği'nin Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (Movement Disorders Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) ve İmpulsif-Kompulsif Hastalıklar Anketi (The Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson Disease, QUiP) yardımı ile hastalarda kompulsif alışveriş, hiperseksüalite, dürtüsel kumar oynama ve yemek yeme gibi davranışları sorgulamak için kullanılan tarama testlerdir (Faouzi et al., 2021; Weintraub & Mamikonyan, 2019).

Şimdiye kadar yapılan calışmalar PH'larda DKB prevelansının %3,58-42,8 arasında bir oranda olduğunu bildirmektedir (Durmaz Çelik et al., 2020). PH hastalarının tümünde DKB gelişmez, bu da bireysel DKB duyarlılığına ortak bir klinik ve nörobiyolojik katkı olduğunu düşündürmekte ve bazı nörottansmitter yolaklarda görevli genlerde genetik bir yatkınlık olabileceğini göstermektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar; dopamin yolağındaki (*DRD1-2-3, DDC*, *COMT*, *DAT* ve *ANKK1*) genler, serotonerjik yolağındaki (*HTR2A, SLC6A4, TPH2*) genler ve glutamaterjik yolağındaki *GRIN2B* geni bazı genlerin DKB gelişimi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (Faouzi et al., 2021).

2.10.1. Glutamat iyonotropik reseptör NMDA tipi alt birim 2B geni (*GRIN2B*)

GRIN2B geni, 12p12'de lokalize olan, 419 kb büyüklüğünde ve 13 ekzondan oluşmaktadır. *GRIN2B* geni tarafından üretilen protein (GluN2B) beynin bazı bölgelerinde özellikle hipokampus, bazal ganglion ve serebral kortekste daha fazla bulunmaktadır. Bu protein NMDA reseptörlerinin bir alt birimidir ve NMDA'nın tüm üyeleri içinde 2B alt birimi (*GRIN2B*), PH'ların bazal gaglionunda en yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (Adiga & Adiga, 2020). NMDA reseptörleri glutamat kapılı iyon kanallarıdır. Bu reseptörler

dopamin glutamin etkileşimlerinde çok önemli bir role sahiptir. Dopamin ve glutamat gibi nörotransmitterler NMDA reseptörlere bağlandığından, katyon iyonların hücre içine geçmesini sağlamaktadır. Hücre içindeki bu pozitif yük akışının sonucunda nöronlardaki sinyal iletimini uyarmaktadır. Ayrıca bu pozitif yük akışı, nöronların farklılaşma ve olgunlaşma sürecinde de önemli göreve sahiptir (Hu et al., 2016; Vyklicky et al., 2014). *GRIN2B* gen mutasyonları, GluN2B proteininde değişimlere sebep olmaktadır. Böylece NMDA reseptör sinyalerinde azalmalar ve artışlar meydana gelerek normal beyin gelişimi, sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir (Hu et al., 2016).

GRIN2B geni PH dışında Şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk, Alzheimer hastalığı ve alkol bağımlılık riskine veya yatkınlığına sebep olmaktadır (Adiga & Adiga, 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Grubu

Çalışmamızın güç analizleri ile hasta ve kontrol sayılarını belirlemek için Abidin ve arkadaşlarının verileri baz alınmıştır (Zainal Abidin et al., 2015). Güç Analizi PASS 11 paket programı ile yapılmıştır. Bağımsız iki grubun frekans dağılımlarının karşılaştırması üzerine kurulu olan çalışma için güç analizi hesaplamasında arka planda ki kare analizi kullanıldı. %80 güç ve %5 tip I hata oranı kullanılarak yapılan hesaplama sonucu hasta grubunda en az 62 kişinin çalışmaya dahil edilmesi gerekmektedir. Literatürde hasta/kontrol oranı 2/1 gözlendiği için en az 31 kontrol ve en az 62 hasta olacak şekilde çalışmada en az 93 kişiye ulaşılması uygun bulunmuştur.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2022-2368 kod ile desteklenmiştir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında tarafından PH tanısı alan 140 birey çalışmamıza dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak nörolojik/psikiyatrik olarak patolojik bir bulgusu olmayan 50 kontrol bireyi kullanılmıştır.

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik seksiyonunda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik kurul No: 021-43/2-a).

Çalışmamızda, dahil olma ve dışlanma kriterlerine göre oluşturulan hasta ve kontrol grubunu oluşturan olgu sayısı aşağıdaki gibidir:

1. Grup (Olgu grubu DKB gözlenen): Parkinson tanısı alan ve dopamin agonist kullanımı sonucu DKB gelişen 70 hasta
2. Grup (Olgu grubu DKB gözlenmeyen): Parkinson tanısı alan ve dopamin agonist kullanan fakat DKB gelişmeyen 70 hasta
3. Grup (Kontrol grubu): Sağlıklı bireylerden oluşan 50 kişi

Hastalar için dahil olma kriterleri:

1. 18-75 yaş arasında olmak
2. Birleşik Krallik Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine uygun olarak Parkinson hastalığı tanısı almış olmak
3. Tekrarlayan kafa travması, ensefalit öyküsü, tekrarlayan inme, mental retardasyon, basamaklı Parkinsoniyen bulgu ilerlemesi , okulojirik krizler, bakış parezisi varlığı gibi Parkinsonizme yol açabilecek diğer durumların öyküde olmaması
4. Parkinson tedavisi sırasında tedaviye sekonder dürtü kontrol bozukluğu tanısı almış olmak (kumar oynama, hiperseksüelite, aşırı alışveriş, punding vb.)

Hastalar için dışlama kriterleri:

1. 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak
2. Tekrarlayan kafa travması, ensefalit öyküsü, tekrarlayan inme, beyinde yer kaplayan lezyon, basamaklı Parkinsoniyen bulgu ilerlemesi varlığı gibi Parkinsonizme yol açabilecek diğer durumların öyküde olması

Kontrol grubu için dahil olma kriterleri:

1. 18-75 yaş arasında olmak
2. Birleşik Krallik Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine uygun olarak Parkinson hastalığı tanısı ya da Parkinsonizm düşündürecek klinik ve öykünün olmaması
3. Tekrarlayan kafa travması, ensefalit öyküsü, tekrarlayan inme, basamaklı Parkinsoniyen bulgu ilerlemesi varlığı gibi Parkinsonizme yol açabilecek diğer durumların öyküde olmaması
4. Uzman doktor tarafından yapılan muayenede herhangi bir nörolojik hastalık olduğunu düşündüren bulguların olmaması

Kontrol grubu için dışlama kriterleri:

1. 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak
2. Tekrarlayan kafa travması, ensefalit öyküsü, tekrarlayan inme, beyinde yer kaplayan lezyon, basamaklı Parkinsoniyen bulgu ilerlemesi varlığı gibi Parkinsonizme yol açabilecek diğer durumların öyküde olması

3.2. Gereçler

3.2.1. Kullanılan aletler

- -20°C buzdolabı (Arçelik)
- -80°C buzdolabı (Panosonic MDF-U5386S-PE, Ultra- Low Tempature Freezer, Panosonic Healthcare Co, Ltd)
- +4°C buzdolabı (Arçelik)
- Mikrodalga (Arçelik)
- Vorteks (Heidolph Reax Control)
- Thermobrite (Leica)
- Mikrosantrifüj (Iso Lab)
- Spektrofotometre (ATCGene ASP-3700)
- Real-time PCR cihazi (Applied Biosystems™ MiniAmp™ Thermal Cycler A37834)
- Yatay Elektroforez (Cleaver scientific)
- Elektroforez için güç kaynağı (Elite 300 Pluse)
- Mikropipet seti (10-100-200-1000 µl)

3.2.2. Kullanılan kimyasal maddeler

- TaqMan™ SNP Genotyping Assay, human (rs1806201,rs7301328)(Thermo-4351379)
- TaqMan™ Genotyping Master Mix (Thermo- Lot No: 21004081905)
- DNA izolasyon kiti (Qiagen, DNeasy Blood & Tissue Kit, Cat. No. / ID: 69506)
- Qubit DNA ölçüm kiti (Thermo-Q32850)
- MboI/BstKTI restriksiyon enzimi (Thermo – ER0811)
- TAE tampon (Oncor- S4300-3)
- Red safe (İntron biotecnology- Cat No: 21141)
- Safe Green Opti-DNA Marker (ABM, Cat No: G016)
- Nükleaz Free (Biochrom AG Ultra Pure Water, L0015-BC)

3.2.3. Kullanılan sarf malzemeler

- MicroAmp™ Optical Adhesive Film
- MicroAmp™ Fast Optical 96-Well Reaction Plate with Barcode, 0.1 Ml

- Spin kolonu filtreler ve toplama tüpleri (2ml)
- Eppendorf tüp 1,5 ml
- Steril tek kullanımlık eldiven (Beybi, Powder-Free Nitrile Examination Gloves)
- Steril mikropipet uçları (10-100-200-1000 µl)
- Vascusera EDTA'li tüpü 9 ml (Disera)

3.3. Yöntemler

3.3.1. Materyal alımı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve PH tanısı alan toplam 140 hasta ve herhangi bir nörolojik bulgusu olmayan 50 kontrol birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bütün araştırma ve kontrol grubu bireylerinin pedigri değerlendirmesi yapılmıştır.

3.3.2. Periferik kan örneklerinden DNA İzolasyonu

Olgu ve kontrol grubundaki bireylerden EDTA'lı tüpe alınan 3-5 ml periferik kanlardan DNA izolasyonu " Qiagen, DNeasy Blood & Tissue Kit " ticari kiti ile yapılmıştır. DNA izolasyon aşamaları aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

1. 2 ml'lik eppendorf tüplerine 15 µl Proteinaz K eklenmiştir
2. Üzerine 250 µl iyice vortexlenmiş kan eklenmiştir.
3. 300 µl Extraction Buffer eklenmiştir.
4. 10-15 saniye vortex yapılmıştır.
5. 60°C'de 20 dakika su banyosunda inkübe edilmiştir.
6. 10-15 saniye vortex yapılmıştır.
7. 300 µl Binding Buffer eklenmiştir.
8. 10-15 saniye vortex yapılmıştır.
9. Örnekler 2 seferde olacak şekilde 10.000 rpm'de 1 dakika santifüj edilmiştir.
10. 650 µl Wash Buffer 1 spin kolona eklenmiştir, 10.000 rpm'de 1 dakika santifüj edilmiştir.
11. 500 µl Wash Buffer 2 spin kolona eklenmiştir, 10.000 rpm'de 1 dakika santifüj edilmiştir.
12. 250 µl Wash Buffer 1 spin kolona eklenmiştir, 12.000 rpm'de 3 dakika santifüj edilmiştir.

13. Spin kolonlar DNA'nın saklanacağı 1,5 ml'lik ependorflara yerleşmiştir.
14. Spin kolonun filtresi hizalanarak 50 µl Elution Buffer eklenmiştir.
15. Tüplerin kapağı kapatılarak 5 dakika oda sıcaklığında beklenmiştir.
16. 10.000 rpm'de 1 dakika santifüj edilmiştir.

3.3.3. İzole edilen DNA miktarının ölçümü

İzole edilen DNA'lar konsantrasyon ve saflık ölçümü spektrofotometre (ATCGene ASP-3700) cihazi ile yapılmıştır. Uygun kalite ve miktarda elde edilen DNA örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.4. İzole edilen DNA örneklerinin PCR ile amplifikasyonu

GRIN2B geni rs1806201 polimorfizmi TaqMan probu kullanılarak Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile, rs7301328 polimorfizmi RFLP (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) yöntemi ile tüm hasta ve kontrol grubu örneklerinde çalışılmıştır.

3.3.4.1. rs1806201 polimorfizmin genotiplemesi

Toplamda 190 örnek için PCR mix'i hazırlanmıştır ve 96 kuyucuklu plate'lerin her kuyucuğa 10 µl olacak şekilde 9 µl PCR mix karışımından ve 1 µl DNA örneği konulmuştur (Tablo 3.1.). 96 kuyucuklu plate'in yüzeyi kaplanmıştır. Hazırlanan plate cihaza **(**CFX96 TOUCH BİORAD Real-Time PCR System) yerleştirilmiştir. Primer sekanslar ve optimize edilmiş PCR şartları sırasıyla Tablo 3.2.'de ve Tablo 3.3.'da gösterilmiştir.

Tablo 3.1. PCR mix hazırlanışı

SÖLÜSYON	MİKTAR
2X TaqMan mix	5 µl
Sense primer	0.4 µl
Anti-sense primer	0.4 µl
Sense Wild Dual Labeled Probe	0.15 µl
Sense Mutant Dual Labeled Probe	0.15 µl
dH2O	2.9 µl
DNA	1 µl
TOPLAM	**10 µl**

Tablo 3.2. rs1806201 polimorfizmi için primer sekansları

Primer	Uzunluk	Sekans dizi
Sense primer	15 bç	AGGATGTTGGAGTGT
Anti-sense primer	19 bç	TATTAGACTATTCGCTTCA
Sense Wild Dual Labeled Probe	16 bç	CATGGTTGCGGTGGGG
Sense Mutant Dual Labeled Probe	16 bç	CATGGTTGCAGTGGGG

Tablo 3.3. PCR reaksiyon döngüsü (rs1806201)

PCR aşamaları	**Sıcaklık**	**Süre**	
Predenatürasyon	95°C	5 dk	**40 döngü**
Denatürasyo	95°C	15 sn	
Bağlama	56°C	1dk	
Uzama	72°C	30 sn	
+4 ˚C de bekleme olmak üzere amplifikasyon şartları düzenlenmiştir.			

GRIN2B rs1806201 polimorfizmi için amplifikasyonun mutasyonun CT değerine göre her örneğin genotiplendirmesi; homozigot (wild tip, mutant) ve heterozigot olarak belirlenmiştir.

3.3.4.2. rs7301328 polimorfizmin genotiplemesi

rs7301328 polimorfizmin değerlendirilmesi amacıyla 190 örnek için PCR mix'i hazırlanmış ve 96 kuyucuklu plate'lerin her bir kuyucuğuna 10 µl (8 µl mix + 2 µl DNA örneği) dağıtılmıştır (Tablo 3.4.). Uygun primer sıcaklığında PCR (Applied Biosystems™ MiniAmp™ Thermal Cycler A37834) işlemi gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.6.). rs7301328 polimorfizm bölgesini çoğaltmak için tasarlanmış primerler Tablo 3.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Klasik PCR mix karışımı

SÖLÜSYON	**MİKTAR**
2x HS PCR mix	5 µl
Forward primer	0.4 µl
Reverse primer	0.4 µl
dH20	2.2 µl
DNA	2 µl
TOPLAM	**10 µl**

Tablo 3.5. rs7301328 polimorfizmi için primer sekansları

Primer	**Uzunluk**	**Sekans dizi**	**Bağlanma Sıcaklığı (°C)**
Forward primer	20 bç	CTCCCTGCAGCCCCTTTTTA	58 °C
Reverse primer	23 bç	CGATTTCATTTCAGGACAGACTC	

Tablo 3.6. PCR reaksiyon döngüsü (rs7301328)

PCR aşamaları	Sıcaklık	Süre	
Predenatürasyon	95°C	5 dk	**40 döngü**
Denatürasyo	95°C	15 sn	
Bağlama	58°C	1dk	
Uzama	72°C	30 sn	
+4 ˚C de bekleme olmak üzere amplifikasyon şartları düzenlenmiştir.			

3.3.4.3. Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP)

PCR sonrası çoğaltılan dizi, uygun enzim ve optimum sıcaklıkta inkübe edilerek restriksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.8.). Restriksiyon işlemi, 5 µl PCR ürünü, enzim, R buffer ve dH2O ile 16 µl hacminde gerçekleşmiştir (Tablo 3.7.).

Tablo 3.7. Kesim enzimi ile muamele edilmesi için hazırlanan içeriği

SÖLÜSYON	**MİKTAR**
Buffer R	1 µl
Mbol/BstKTI enzim	1 µl
dH20	9 µl
PCR ürünü	5 µl
TOPLAM	**16 µl**

Tablo 3.8. rs7301328 polimorfizmin uygun enzimi ve restriksiyon koşulu

SNP	Restriksiyon Enzimi	Restriksiyon koşulları
Rs7301328	Mbol/BstKTI	37°C'de 30 saat inkübasyon

3.3.4.4. Agaroz jel elektroforezi

PCR örneklerinin Mbol/BstKTI restriksiyon enzimi ile kesiminden sonra oluşan ürünlerin incelenmesi için %4 lük agaroz jeli hazırlanarak örnekler agaroz jel elektroforezi yöntemine tabi tutulmuştur.

3.3.4.5. Agaroz jelin hazırlanması

Agaroz jel için hazırlanan agaroz mikrodalga fırın kullanılarak 50 ml TAE (Tris-Asetik asit-EDTA) içinde çözündürülmüştür. Çözeltinin soğuması beklenerek 5 µl red safe eklenmiştir.

3.3.4.6. Jelin yüklenmesi ve görüntüleme

Elektroforez başlamadan önce hazırlanan jel küvete dökülmüştür ve jelin donması beklenmiştir. Jel donduktan sonra tankın içi TAE buffer ile doldurulmuştur. 25 ml PCR ürünün üzerine 2.5 ml 6X lik yükleme tamponu konularak karıştırılmış ve jeldeki kuyucuklara yüklenmiştir (Jelin ilk ve son kuyusuna ABM Safe Green Opti-DNA Marker yüklenmiştir). Yükleme işlemi tamamlandıktan sonra 140 voltta 20 dakika yürütülmüştür. En son olarak jel görüntüleme ve dökümantasyon sistemi ile değerlendirilmiştir.

3.3.4.7. Jelin değerlendirilmesi

Mbol/BstKTI restriksiyon enzimi ile kesilen GRIN2B rs7301328 bölgesinde G alleli olması durumunda agaroz jel görüntüsünde 100 bç'lik tek bir band ve C alleli varlığında 65 ve 35 bç'lik olmak üzere iki band, heterozigot bireylerde ise 100 bç, 65 bç ve 35 bç'lik 3 bant gözlenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 25 programı ile yapılmıştır. Nitel değişkenler frekans ve yüzde ile, nicel değişkenler ise ortalama ± standart sapma ve medyan (Q1-Q3) ile gösterilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ile kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin alt kategorilerinin dağılımlarının gruplar arasında karşılaştılması Ki kare analizleri ile gerçekleştirilmiş. Analiz sonucu $P<0,05$ olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

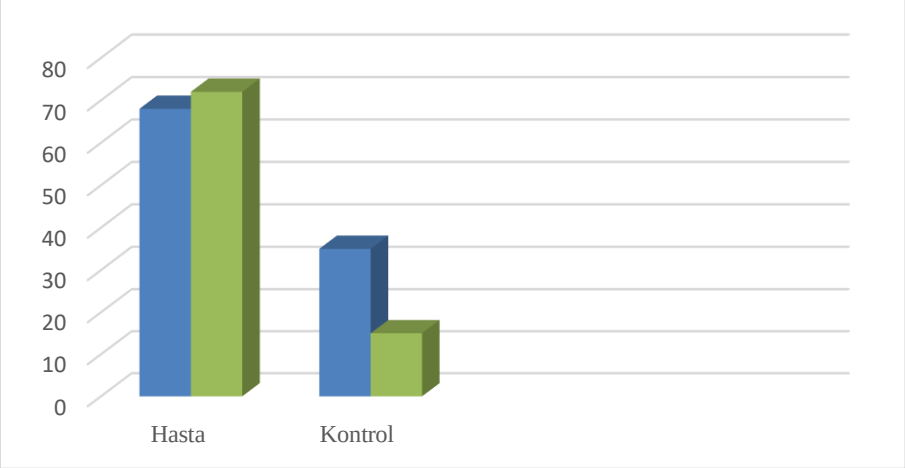
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikiliğine başvuran ve Parkinson Hastalığı tanısı almış 140 olguda ve herhangi bir nörolojik bulgusu olmayan 50 kontrol bireyinde *GRIN2B*'nin rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmleri RT-PCR ve RFLP yöntemleri kullanarak belirlenmiştir.

GRIN2B'nin rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmleri olguların klinik bulgularıyla değerlendirilmiş ve bu polimorfizmlerin Parkinson hastalığı ve DKB gelişimi üzerindeki riski saptanmaya çalışılmıştır.

4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 140 olgunun 68'i (%48.6) kadın, 72'si (%51.4) erkektir (Şekil 4.1.). Olguların ortalama yaşı 60.67±8.40'dir. Kontrol grubunu oluşturan 35 kadın, ve 15 erkeğin yaş ortalaması 53.12±8.1 olarak belirlenmiştir.

Parkinson tanısı almış 140 olgunun 70'inde DKB gelişmiş (DKB +), 70 vakada ise DKB gelişmemiştir (DKB -). Erkek hastaların %64.3'ü DKB + ve %38.6'si DKB – iken, kadın hastaların %35.7'si DKB + ve %61.4'ünde DKB – olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.1.).



Şekil 4.1. Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Tablo 4.1. Hasta grubunda cinsiyete göre DKB dağılımı

Değişken	**Erkek** **n(%)**	**Kadın** **n(%)**
DKB +	45 (%64.3)	23 (%35.7)
DKB -	27 (%38.6)	43 (%61.4)

4.2. *GRIN2B* Genotip Sonuçları

Genotipleme aşaması sırasında hasta grubuna ait 3 olgunun örneğinden harhangi bir sonuç elde edilememiştir. Bu 3 olgunun biri rs1806201 polimorfizmin DKB – grubuna aittken diğer ikisi rs7301328 polimorfizmine (birisi DKB+ grubunda diğeri DKB – grubunda) aittir. Bu nedenle çalışmamızdan çıkarılmış olup toplam rs1806201 polimorfizminde 139 hasta ve rs7301328 polimorfizminde 138 hasta ile analizlere devam edilmiştir.

4.2.1. Hasta ve kontrol gruplarında *GRIN2B* geni rs1806201 polimorfizminin genotip sonuçları

Tüm Parkinson hastalarında *GRIN2B* geni rs1806201 bölgesine ait genotip dağılımı; 139 hastanın 69'unda CC (%49.6), 56'sinda TC (%40.3) ve 14'ünde TT (%10.1) olarak belirlenmiştir. 50 bireyden oluşan kontrol grubunda ise 19'unda CC (%38), 23'ünde TC (%46) ve 8'inde TT (%16) saptanmış olup, hasta ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.296) (Tablo 4.2.). Aynı zamanda risk alleli olan T allelini heterozigot ve homozigot olarak taşıyan bireylerde yapılan analizde, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.211) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.2. rs1806201 polimorfizmin genotip dağlımı

GENOTİP	HASTA n (**%**)	KONTROL n (**%**)	p
CC	69 (%49.6)	19 (%38)	0.296
TC	56 (%40.3)	23 (%46)	
TT	14 (%10.1)	8 (%16)	

Tablo 4.3. rs1806201 polimorfizmin allel frekansı

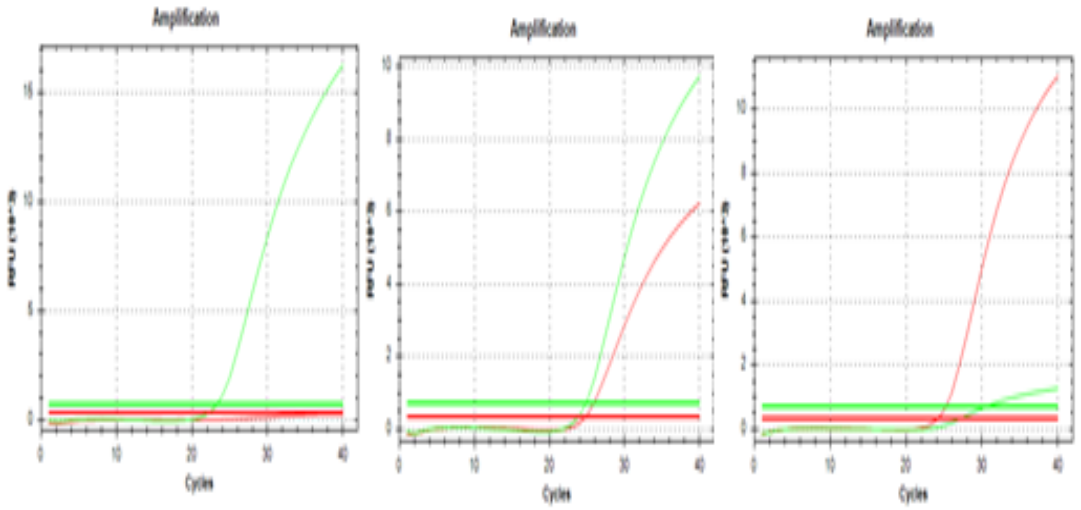
GENOTİP	HASTA n (**%**)	KONTROL n (**%**)	p
CC	69 (%49.6)	19 (%38)	0.211
TC+TT	70 (%50.3)	31 (%62)	

GRIN2B geni rs1806201 polimorfizminin DKB gelişimi üzerinde etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan analizde, 70 DKB + hastanın 32'sinde CC (%45.7), 29'unda TC (%41.4) ve 9'ünda TT (%12.9) genotipi, 69 DKB - hastanın 37'sinde CC (%53.6), 27'sinde TC (%39.1) ve 5'inde TT (%7.2) genotipi saptanmış, DKB + ve DKB – olgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.456) (Tablo 4.4.).

Şekil 4.2.'de rs1806201 polimorfizmine ait wild, heterozigot ve mutant RT-PCR görüntüleri verilmiştir.

Tablo 4.4. rs1806201 polimorfizmin genotipleri ve DKB ile ilişkisi

GENOTİP	DKB + n (%)	DKB – n (%)	p
CC	32 (%45.7)	37 (%53.6)	0.456
TC	29 (%41.4)	27 (%39.1)	
TT	9 (%12.9)	5 (%7.2)	

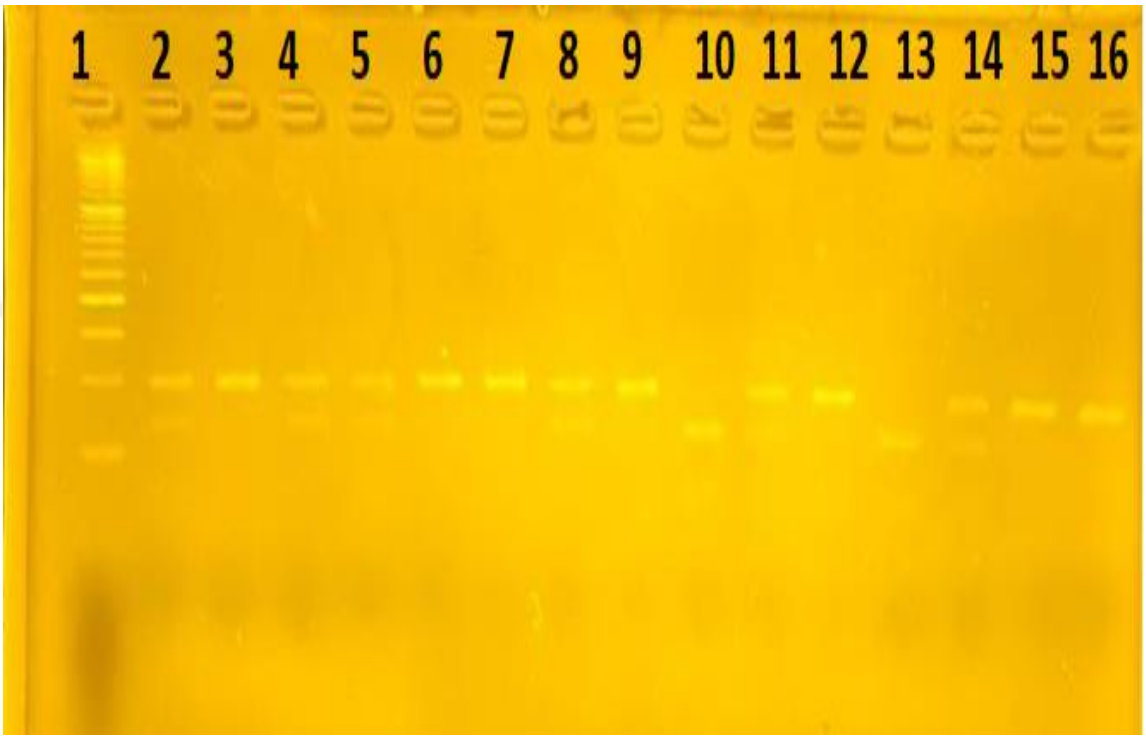


Şekil 4.2. rs1806201 amplikon görüntüleri. Soldan sağa wild, heterozigot, mutant

4.2.2. Hasta ve kontrol gruplarında *GRIN2B* geni rs7301328 polimorfizmin genotip sonuçları

GRIN2B rs7301328 polimorfizmi genotip dağılımı, 138 Parkinson hastanın 66'sinde (%47.8) GG, 49'unda (%35.5) GC ve 23'ünde (%16.7) CC şeklinde tespit edilmiştir. 50 bireyden oluşan kontrol grubunun 25'inde (%50) GG, 21'inde (%42) CG ve 4'ünde (%8) ise CC genotipi tespit edilmiş olup, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.272) (Tablo 4.5). C allelini heterozigot ve homozigot olarak taşıyan hastalar ve kontrol grubu arasında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.922) (Tablo 4.6.).

Şekil 4.3.'de rs7301328 polimorfizmine ait wild, heterozigot ve mutant RLFP agaroz jel elektroforez sonuçları görüntüleri verilmiştir.



Şekil 4.3. GRIN2B geni rs7301328 polimorfizmin wild, mutant ve heterozigot genotipilerinin agaroz jel görüntüsü. 1. örnek 50 bç' lik marker, 3,6,7,9,12,15 ve 16. Örnek wild tipi GG genotipine (tek 100 bç'lik bant), 2,4,5,8,11 ve 14. Örnek mutant CC genotipine (65 ve 35 bç'lik 2 bant) ve10 ve 13. Örnek heterozigot GC genotipine (100 bç, 65 bç ve 35 bç'lik 3 üç bant) sahiptir.

Tablo 4.5. rs7302813 polimorfizmi genotip dağılımı

Genotip	HASTA n (%)	KONTROL n (%)	p
GG	66 (%47.8)	25 (%50)	0.272
GC	49 (%35.5)	21 (%42)	
CC	23 (%16.7)	4 (%8)	

Tablo 4.6. rs7301328 polimorfizmi allel frekansı

Genotip	HASTA n (%)	KONTROL n (%)	p
GG	66 (%47.8)	25 (%50)	0.922
GC+CC	72 (%52.1)	25 (%50)	

Hasta grubunda *GRIN2B* geni rs7301328 polimorfizminin DKB gelişimi üzerinde etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan analizde, genotip dağılımı Tablo 4.7.'da verilmiştir. DKB gelişen 69 hastanın 34'ünde GG (%49.3), 25'inde GC (%36.2) ve 10'unda CC (%12.9) gözlenirken, DKB gelişmeyen 69 hastanın 32'sinde CC (%46.4), 24'unde GC (%34.8) ve 13'ünde CC (%18.8) genotipi saptanmıştır. Yapılan iststistiksel analizde *GRIN2B* geni rs7301328 polimorfizmi ve DKB gelişimi arasında fark gözlenmemiştir (p=0.790).

Tablo 4.7. rs7301328 polimorfizmi genotipleri ve DKB ile ilişkisi

Genotip	DKB + n (%)	DKB – n (%)	p
GG	34 (%49.3)	32 (%46.4)	0.790
GC	25 (%36.2)	24 (%34.8)	
CC	10 (%14.5)	13 (%18.8)	

4.3. Allel Frenkans Sonuçları

Hasta ve kontrol grubunda allel frekans dağılımlarına bakıldığında, rs1806201 polimorfizm için, 139 Parkinson hastasında, 194 adet C alleli (%69.8) ve 84 adet T alleli (%30.2) tespit edilmiştir. 50 kontrol olgusunda ise 61 adet C alleli (%61) görülürken, 39 adet T alleli (%39) saptanmıştır. Araştırdığımız diğer polimorfizm olan rs7301328 için; 138 Parkinson hastasında 181 adet G alleli (%65.6) ve 95 adet C alleli (%34.4) gözlenmiş, 50 kontrol bireyinde 71 adet G alleli (%71) görülürken, 29 adet C alleli (%29) tespit ediliştir. Her iki polimorfizm için de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8: rs1806201ve rs7302813 polimorfizmlerin allel frekansları

Alell	Hasta n **(%)**	Kontrol n **(%)**	P değer
rs1806201 polimorfizm			
C (**%**)	194 (%69.8)	61 (%61)	0.108
T (**%**)	84 (%30.2)	39 (%39)	
rs7301328 polimorfizm			
G (**%**)	181 (%65.6)	71 (%71)	0.323
C (**%**)	34 (%34.4)	29 (%29)	

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı, Alzheimer'den sonra görülen en yaygın nörodejeneratif hareket bozukluğudur ve SNpc'da bulunan dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimcikleri adı verilen sitoplazmik inklüzyonlarda bulunan yanlış katlanmış α-sinüklein birikimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Balestrino & Schapira, 2019).

Bu hastalığın klinik tablosunda tremor, rijidite, bradikinezi/akinezi ve postural instabilite gibi motor semptomlar görülmektedir. Bu motor özellikler ağırlıklı olarak SNc'deki dopaminerjik nöronların kaybının bir sonucudur. Fakat motor bulguların yanında veya bu bulgulardan yıllar önce ortaya çıkan non-motor semptomlar da Parkinson hastalarında izlenmektedir. Bu semptomlardan bazıları; olfaktör disfonksiyon (koku azlığı), REM (Rapid eye movement: hızlı göz hareketi), uyku davranış bozukluğu (RBD), depresyon, kabızlık ve dürtü kontrol bozukluğu (DKB) dur (Schapira et al., 2017).

Dürtü kontrol bozukluğu (DKB) ve ilgili davranışlar, uzun vadeli zarara neden olacak ve kendi kendini ödüllendiren bir eylemi gerçekleştirme dürtüsüne karşı koyamama ile tanımlanmaktadır. DKB dopamin replasman tedavileri (DRT) ile tedavi edilen Parkinson hastalarında %3.58- 42.8 oranında görülen bir komplikasyon davranış bozukluğudur (Durmaz Çelik et al., 2020; Faouzi et al., 2021). Bu hastalarda bildirilen yaygın DKB'ler arasında patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, kompulsif yeme, aşırı satın alma, aşırı Levodopa alımı (Dopamin düzensizliği sendromu) ve punding bulunmaktadır (Kraemmer et al., 2016).

DKB, DRT ile tedavi edilen tüm PH'larda gelişmemesinin nedeni de dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve opioid nörottansmitter yolaklarında görevli genlerde genetik bir yatkınlık olabileceğini göstermektedir (Bhattacharjee, 2017). Literatürde yapılan bazı çalışmalar sonucu bu yolaklardaki genlerin DKB gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda Parkinson hastalarında *GRIN2B* rs1806201 ve rs7301328 polimorfizimlerinin dürtü kontrol bozukluğunu gelişimindeki rolunü araştırmak amacıyla Nöroloji Ana Bilim Dalında tarafından PH tanısı alan 140 Parkinson hastası (70 DKB gelişen + 70 DKB gelişmeyen) ve 50 kontrol olgusunda bu polimorfizmler değerlendirilmiştir.

5.1. Parkinson Hastalığında *GRIN2B* Polimorfizmlerinin Ekisi

GRIN2B C2664T polimorfizminin Parkinson Hastalığı ile ilişkisini araştıran ilk çalışma 2002 yılında yayımlanmıştır. Tsai ve arkadaşları, 101 PH ve 108 kontrolde *GRIN2B*'nin 888. kodonunu (tirozin) etkileyen bir ACC ⇒ ACT transversiyonunun PH için risk faktörü olup olmadığının değerlendirilmesi ve başlangıç yaşı ile ilişkisinin araştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada, hasta ve kontroller arasında, *GRIN2B* genotipleri (p=0.754) ve allel frekansları açısından (p = 0.269) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Çalışma verileri, *GRIN2B* C2664T polimorfizminin Çin popülasyonunda PH için bir yatkınlığa sebep olmadığını göstermektedir (Tsai et al., 2002). *GRIN2B* C2664T (rs1806201) polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontroller arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0296, p=0.108). Çalışma veilerimiz literatürü destekler niteliktedir.

Wu ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında, 101 PH ve 205 kontrol bireyinde *GRIN1* (rs2301364 T > C, rs28489906 T > C ve rs4880213 T > C) ve *GRIN2B* (C366G , C2664T ve rs1805476 T > G) genlerine ait polimorfizmlerinin PH yatkınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, 6 SNP'nin hiçbirinin kendi başına PH riski ile anlamlı bir şekilde ilişkisi saptanmamıştır. Fakat *GRIN1* ve *GRIN2B* genlerin polimorfizmlerinin, Çin popülasyonunda PH için koruyucu olarak potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebileceğini düşünmüşlerdir. Çoklu *GRIN1* polimorfizmi ve *GRIN2B* C366G polimorfizmi (OR=0.78, %95CI=0.59-1.02, P(trend)=0.073) taşıyan bireylerde risk azaltma üzerinde sinerjistik bir etki gözlemlenmiştir (Wu et al., 2010). Çalışmamız da *GRIN2B* C366G polimorfizminin hastalık riski üzerinde her hangi bir etkisi olmadığı saptanmış ve bu bulgumuz literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda sadece *GRIN2B* genine ait sadece 2 SNP değerlendirilmiştir. Ancak dopaminerjik ve glutamaterjik yolaklarda görevli genlerde yapılacak çoklu SNP'lerin araştırılması ve poligenik risk skorlarının belirlenmesi kuşkusuz risk tahmininde daha duyarlı sonuçlar verecektir.

Hassan ve arkadaşları 664 PH ve 718 kontrolde yaptıkları çalışmada rs1800497 (*DRD2*), rs6280 (*DRD3*), and rs7301328 (*GRIN2B*) polimorfizmlerini incelemişler. Dominant modelde rs7301328 ve PH arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (OR: 1.26, P=0.048) (Hassan et al., 2016). Çalışmamız Hassan ve arkadaşlarının verileriyle paralellik

göstermemektedir. Bu farklılığın temel nedeni araştırma grubumuzun yüksek olgu sayısına sahip olmaması olabilir. Özellikle polimorfizm çalışmalarında çok sayıda olgu ve kontrolün birlikte değerlendirilmesi daha net sonuçlar ortaya koyacaktır. Polimorfizmlerin sıklıkla popülasyonlar arasında frekans farklılığı gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle şüphesiz ki etnik farklılıklar da farklı sonuçların ortaya çıkmasında rol oynayabilir. Hassan ve ark.'larının çalışmasında bulunan P değeri 0.05'e yakın olduğundan güvenirliğinin tartışılmakta olduğunu düşünmekteyiz.

5.2. Parkinson Hastalarinda *GRIN2B*'nin DKB Gelişimi Üzerinde Etkisi

GRIN2B geninde lokalize bazı polimorfizmler alkol yoksunluğu ve riskli kara verme ile ilişkilendirmiş (J. H. Kim et al., 2006; Ness et al., 2011), ayrıca alkol bağımlılığında da bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (Paul et al., 2017). Bunula birlikte gen Alzheimer Hastalığı, bipolar, şizofreni, otizm, Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (ADHD) etkisi olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Andreoli et al., 2014; Arnold et al., 2004; Dawei & He, 2007; Fallin et al., 2005; J. I. Kim et al., 2020; Martucci et al., 2006; Pan et al., 2015). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar genel olarak *GRIN2B* gen polimorfizmlerinin psikiyatrik bozukluklara olan yatkınlığını araştırmaya odaklanmıştır. Literatürde *GRIN2B* polimorfizmlerinin DKB gelişimi üzerinde etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır.

Jesus ve arkadaşları, TaqMan SNP yöntemi kullanarak 365 Parkinson hastası ve 382 kontrol bireyinde *DRD2* (rs1800497, rs1800496), *DRD3* (rs6280), *COMT* (rs4680), *GRIN2B* (rs1806201, rs7301328) ve *HTR2A*'daki (rs6313) varyantların DKB gelişimi üzenindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak *GRIN2B* rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmlerinin DKB gelişimi üzerinde etkileri olmadığını saptanmışlardır (p=0.05) (Jesus et al., 2017). Çalışmamız Jesus ve arkadaşlarının verileri ile uyumlu ve bu iki polimorfizmin DKB gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (rs1806201 p=0.456, rs7301328 p=0.790).

Krishnamoorthy ve arkadaşları ise Hint popülasyonunda *GRIN2B* rs1806201 (c.2664C>T) polimorfzmin DKB ile ilişkisini bir prospektif vaka-kontrol çalışması ile araştırmışlardır. Bu çalışmada DKB'si olan (n=70) ve olmayan (n=100) PH hasta ve 285 sağlıklı birey incelenmiştir. Sonuç olarak *GRIN2B* (rs1806201) geninin bu popülasyonunda DKB gelişiminde etkisi olmadığı öne sürülmüştür (Krishnamoorthy et al., 2016).

Çalışmamızda da hem Abidin ve arkadaşlarının hemde Krishnamoorthy ve arkadaşlarının verileri ile korele olarak *GRIN2B* rs7301328 ve rs1806201 polimorfizmleri ile DKB gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla p=0.790, p=0.456).

Abidin ve arkadaşları HRM (high-resolution melting) analizi kullanarak Parkinson hastalarında DKB gelişimi ile *DRD* ve *GRIN2B* genlerindeki seçilmiş polimorfizmlerin ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada DKB'si olan (vakalar, n=52) ve olmayan (kontroller, n=39) incelenmiştir. Sonuç olarak *GRIN2B* rs7301328 polimorfizminin Parkinson hastalarında DKB gelişimi üzerinde bir risk faktör olarak tespit etmişlerdir (P= 0.0097) (Zainal Abidin et al., 2015). Çalışmamız Abidin ve arkadaşlarının verileriyle paralellik göstermemektedir (Allel ve genotip frekansı sırasıyla P=0.323, P=0.790)

Lee ve arkadaşları Dopamin reseptörü, glutamat reseptörü ve serotonin taşıyıcı genlerinin allelik varyantlarının, dopamin replasman tedavisi (DRT) ile Parkinson hastalığında DKB ortaya çıkması ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada DRT ile en az 4 ay tedavi edilen 404 PH ve 559 kontrol olgu yer almıştır. Hastaların %14,4'ünde kompülsif satın alma, kumar, cinsel davranış, yeme ve kumar gibi DKB'yi düşündüren davranışsal anormallikler mevcuttur. *GRIN2B* c.366C>G'nin (rs7301328) CC genotipi, DKB'li hastalarda etkilenmeyen hastalara göre daha fazla gözlemlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak *GRIN2B*'nin CC genotipinin, DKB için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (Lee et al., 2009). Ancak çalışma verilerimiz Abidin ve ark. ve Lee ve ark.'larının verileri ile paralellik göstermemektedir. Bu farklılığın en büyük nedeninin olgu sayısının az olması nedeniyle polimorfizm etkisinin istatistiksel analize yansımaması olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte vakalarda bazı bağımlılıklarının varlığınının fark edilmemesi veya bu durumu saklama eğiliminde olmaları da verilerin değerlendirilmesinde bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu bulgular eşliğinde çalışmamızda, *GRIN2B* geni rs7301328 ve rs1806201 polimorfizmlerinin Türkiye orijinli olgularda Parkinson Hastalığı ve DKB gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır. Ancak çalışma verilerimizin geniş hasta popülasyonunda ve Türkiyenin bütün şehirlerinden alınan, benzer dozlarda dopamin agonistleri ile tedavi edilen olgularda yapılan analizler ile birlikte değerlendirilmesi daha net sonuçlar verecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar sonucunda bazı genlerdeki polimorfizmlerin Parkinson hastalarında DKB gelişimi üzerinde bir etkisi olduğu işaret etmektedir. Çalışmamızda 70 DKB gözlenen, 70 DKB gözlenmeyen 140 Parkinson Hastası ve 50 kontrol olgusundan alınan periferik kan örneklerinde *GRIN2B* rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmlerinin allel frekansları TaqMan SNP ve RFLP yöntemleri ile çalışılmıştır. Tespit edilen genotipler ve allel frekansları hasta ve kontrol gruplarında ayrıca DKB gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında karşılaştırılarak bu iki polimorfizmin Parkinson hastalığı ve dürtü kontrol bozukluğu gelişimi üzerinde etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğmiz sonuçlar;

- *GRIN2B* rs1806201 polimorfizmi genotip dağılımı,139 hastanın 69'unda CC (%49.6), 56'sinda TC (%40.3) ve 14'ünde TT (%10.1) olarak belirlenmiştir. 50 bireyden oluşan kontrol grubunda ise 19'unda CC (%38), 23'ünde TC (%46) ve 8'inde TT (%16) saptanmış olup, hasta ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.296). Aynı zamanda risk alleli olan T allelini heterozigot ve homozigot olarak taşıyan bireylerde yapılan analizde, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0.211).
- *GRIN2B* geni rs1806201 polimorfizminin DKB gelişimi üzerinde etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan analizde, 70 DKB + hastanın 32'sinde CC (%45.7), 29'unda TC (%41.4) ve 9'ünda TT (%12.9) genotipi, 69 DKB - hastanın 37'sinde CC (%53.6), 27'sinde TC (%39.1) ve 5'inde TT (%7.2) genotipi saptanmış, DKB + ve DKB – olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.456).
- *GRIN2B* rs7301328 polimorfizmi genotip dağılımı, 138 Parkinson hastanın 66'si (%47.8) GG, 49'u (%35.5) GC ve 23'ünde (%16.7) CC şeklinde tespit edilmiştir. 50 bireyden oluşan kontrol grubunun 25'inde (%50) GG, 21'inde (%42) CG ve 4'unde (%8) ise CC genotipi saptanmış, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.272). Ayrıca C allelini heterozigot ve homozigot olarak taşıyan hastalar ve kontrol grubu arasında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.922).
- *GRIN2B* geni rs7301328 polimorfizmi ve DKB gelişimi arasında fark gözlenmemiştir. 138 Parkinson hastalarında *GRIN2B* geninin rs7301328

polimorfzmin DKB durumu ilgili genotipleme dağılımı; 69 DKB + hastanın 34'ünde GG (%49.3) , 25'inde GC (%36.2) ve 10'ünda CC (%12.9) genotipi, 69 DKB - hastanın 32'sinde GG (%46.4), 24'ünde GC (%34.8) ve 13'ünde CC (%18.8) genotipi saptanmıştır. DKB olumuşu ile Parkinson hastalığı arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır (p=0.790).

- Hasta ve kontrol grubunda, rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmlerin allel frekans dağılımları anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.108, p=0.323).

Bu veriler *GRIN2B* geninin rs1806201 ve rs7301328 polimorfizmlerin Türk PH'larinda DKB gelişimi üzerinde bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu ilişkinin ortaya konulması için daha geniş örneklem ve farklı etnik popülasyonlarda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Glutamaterjik yolakdaki yer alan diğer genlerin birbiri ile ilişkisi/etkileri ve PH patogenezindeki rolü araştırmalıdır. Ayrıca DKB'nin fizyopatolojisinde glutamaterjik yolağa ek serotoninerjik ve dopaminerjik yolakların birbirileri ilişkisi ve bu yolaklara katılan genlerdeki bireysel polimorfizmlerin birlikte etkileri de incelenmelidir.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

Adiga, U., & Adiga, S. (2020). Association of NMDA receptor (GRIN2B) gene polymorphism and depression in Parkinson's Disease: A mini review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, *11*(3), 180–184. https://doi.org/10.33887/rjpbcs/2020.11.3.19

Adler, C. H., & Ahlskog, J. E. (2000). *Parkinson's disease and movement disorders : diagnosis and treatment guidelines for the practicing physician*. 474. https://books.google.com/books/about/Parkinson_s_Disease_and_Movement_Disorde .html?id=MvNrAAAAMAAJ

Akbayır, E., Şen, M., AY, U., & Şenyer, S. (2017). Parkinson Hastalığının Etyopatogenezi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, *7*(13), 1–23. https://dergipark.org.tr/en/pub/iudtaed/issue/32274/358166

Andreoli, V., De Marco, E. V., Trecroci, F., Cittadella, R., Di Palma, G., & Gambardella, A. (2014). Potential involvement of GRIN2B encoding the NMDA receptor subunit NR2B in the spectrum of Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, *121*(5), 533–542. https://doi.org/10.1007/s00702-013-1125-7

Antonini, A., Fung, V. S. C., Boyd, J. T., Slevin, J. T., Hall, C., Chatamra, K., Eaton, S., & Benesh, J. A. (2016). Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *31*(4), 530–537. https://doi.org/10.1002/MDS.26528

Arnold, P. D., Rosenberg, D. R., Mundo, E., Tharmalingam, S., Kennedy, J. L., & Richter, M. A. (2004). Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Psychopharmacology*, *174*(4), 530–538. https://doi.org/10.1007/s00213-004-1847-1

Aslan, S. N., & Karahalil, B. (2019). Oxidative stress and Parkinson disease. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, *43*(1), 94–116. https://doi.org/10.33483/JFPAU.519964

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2019). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, *2020*(27), 27–42. https://doi.org/10.1111/ene.14108

Başak, A. N., & Ozansoy, M. (2004). Parkinson hastalığının genetiği ve nörodejenerasyonun moleküler biyolojisi. *Parkinson Hast Hareket Boz Der*, *7*(2), 109–120. https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0,5&cluster=16978077466402574569

Behl, T., Kumar, S., Althafar, Z. M., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Badavath, V. N., Yadav, S., Bhatia, S., Al-Harrasi, A., Almoshari, Y., Almikhlafi, M. A., & Bungau, S. (2022). Exploring the Role of Ubiquitin–Proteasome System in Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology 2022 59:7*, *59*(7), 4257–4273. https://doi.org/10.1007/S12035-022-02851-1

Bernal-Conde, L. D., Ramos-Acevedo, R., Reyes-Hernández, M. A., Balbuena-Olvera, A. J., Morales-Moreno, I. D., Argüero-Sánchez, R., Schüle, B., & Guerra-Crespo, M. (2020). Alpha-Synuclein Physiology and Pathology: A Perspective on Cellular Structures and Organelles. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 1399. https://doi.org/10.3389/FNINS.2019.01399/BIBTEX

Bhattacharjee, S. (2017). Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Effect of Genetic Polymorphism and Future Research Directions. *Austin Journal of Clinical Neurology*, *4*(1). https://doi.org/10.26420/austinjclinneurol.2017.1100

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197–211. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9

Burré, J. (2015). The synaptic function of α-synuclein. *Journal of Parkinson's Disease*, *5*(4), 699–713. https://doi.org/10.3233/JPD-150642

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Çakmur, R. (2008). Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, *1(3)*, 15–17. https://www.google.com/search?q=Çakmur+Parkinson+Hastalığının+Epidemiyolojisi+ve+Klinik+Özellikleri.+Türkiye+Klinikleri+%25öroloji+Dergisi%2C+2003%2C+1%3A+160-163.&rlz=1C1CHZN_enTR989TR989&ei=tijYYqajMK3_7_UP7_qNgAQ&ved=0ahUKEwim1vyZ7Yf5AhWt_7sIHW99A0AQ4d

Chang, D., Nalls, M. A., Hallgrímsdóttir, I. B., Hunkapiller, J., Brug, M. van der, Cai, F., Kerchner, G. A., Ayalon, G., Bingol, B., Sheng, M., Hinds, D., Behrens, T. W., Singleton, A. B., Bhangale, T. R., & Graham, R. R. (2017). A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nature Genetics*, *49*(10), 1511–1516. https://doi.org/10.1038/NG.3955

Dawei, L., & He, L. (2007). Association study between the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B) and schizophrenia: A HuGE review and meta-analysis. *Genetics in Medicine*, *9*(1), 4–8. https://doi.org/10.1097/01.gim.0000250507.96760.4b

de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *5*(6), 525–535. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9

De Rijk, M. C., Breteler, M. M. B., Den Breeijen, J. H., Launer, L. J., Grobbee, D. E., Van der Meche, F. G. A., & Hofman, A. (1997). Dietary Antioxidants and Parkinson Disease: The Rotterdam Study. *Archives of Neurology*, *54*(6), 762–765. https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1997.00550180070015

Defelipe, J., Moratalla, R., Blesa, J., Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A., & Jackson-Lewis, V. R. (2015). *Oxidative stress and Parkinson's disease*. https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091

Dehay, B., Martinez-Vicente, M., Caldwell, G. A., Caldwell, K. A., Yue, Z., Cookson, M. R., Klein, C., Vila, M., & Bezard, E. (2013). Lysosomal impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *28*(6), 725–732. https://doi.org/10.1002/MDS.25462

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Del Rey, N. L. G., Quiroga-Varela, A., Garbayo, E., Carballo-Carbajal, I., Fernández-Santiago, R., Monje, M. H. G., Trigo-Damas, I., Blanco-Prieto, M. J., & Blesa, J. (2018). Advances in parkinson's disease: 200 years later. *Frontiers in Neuroanatomy*, *12*. https://doi.org/10.3389/FNANA.2018.00113

Den Heijer, J. M., Cullen, V. C., Quadri, M., Schmitz, A., Hilt, D. C., Lansbury, P., Berendse, H. W., Van De Berg, W. D. J., De Bie, R. M. A., Boertien, J. M., Boon, A. J. W., Fiorella Contarino, M., Van Hilten, J. J., Hoff, J. I., Van Mierlo, T., Munts, A. G., Van Der Plas, A. A., Ponsen, M. M., Baas, F., … Groeneveld, G. J. (2020). A Large-Scale Full GBA1 Gene Screening in Parkinson's Disease in the Netherlands. *Movment Disorder*, *35*(9). https://doi.org/10.1002/mds.28112

Deng, H., Wang, P., Reviews, J. J.-A. research, & 2018, U. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews*, *42*, 72–85. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163717302453

Deng, H., Xiu, X., & Jankovic, J. (2015). Genetic Convergence of Parkinson's Disease and Lysosomal Storage Disorders. *Molecular Neurobiology*, *51*(3). https://doi.org/10.1007/s12035-014-8832-4

Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *3*(4), 461–491. https://doi.org/10.3233/JPD-130230

Draoui, A., El Hiba, O., Aimrane, A., El Khiat, A., & Gamrani, H. (2020). Parkinson's disease: From bench to bedside. *Revue Neurologique*, *176*(7–8), 543–559. https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2019.11.002

Durmaz Çelik, N., Kuzu kumcu, M., Bostan, S., & Özkan, S. (2020). Parkinson hastaliği tedavisinde ilaca bağli dürtü kontrol bozukluğu. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, *24*(2), 155–159.

Durmus, H., Gokalp, M. A., & Hanagasi, H. A. (2015). Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurological Sciences*, *36*(3), 411–413. https://doi.org/10.1007/S10072-014-1988-X

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Ebersbach, G., Baas, H., Csoti, I., Müngersdorf, M., & Deuschl, G. (2006). Scales in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *253*(SUPPL. 4). https://doi.org/10.1007/s00415-006-4008-0

Emamzadeh, F. N. (2016). Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *21*(2). https://doi.org/10.4103/1735-1995.181989

Exner, N., Lutz, A. K., Haass, C., & Winklhofer, K. F. (2012). Mitochondrial dysfunction in Parkinson′s disease: Molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *EMBO Journal*, *31*(14), 3038–3062. https://doi.org/10.1038/EMBOJ.2012.170

Fahn, S., & Sulzer, D. (2004). Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease. *NeuroRx_: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *1*, 139–154.

Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, G. A. (1999). Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: A case-control study in southeastern Sweden - Fall - 1999 - Movement Disorders - Wiley Online Library. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*. https://doi.org/10.1002/1531-8257(199901)14:1<28::aid-mds1007>3.0.co;2-o

Fallin, M. D., Lasseter, V. K., Avramopoulos, D., Nicodemus, K. K., Wolyniec, P. S., McGrath, J. A., Steel, G., Nestadt, G., Liang, K. Y., Huganir, R. L., Valle, D., & Pulver, A. E. (2005). Bipolar I disorder and schizophrenia: A 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *American Journal of Human Genetics*, *77*(6), 918–936. https://doi.org/10.1086/497703

Faouzi, J., Corvol, J. C., & Mariani, L. L. (2021). Impulse control disorders and related behaviors in Parkinson's disease: Risk factors, clinical and genetic aspects, and management. *Current Opinion in Neurology*, *34*(4), 547–555. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000955

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Ferreira, M., & Massano, J. (2017). An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurologica Scandinavica*, *135*(3), 273–284. https://doi.org/10.1111/ANE.12616

Gatto, E. M., & Aldinio, V. (2019). Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Frontiers in Neurology*, *10*(April). https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00351

Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R. G., Moore, C. G., Wenning, G. K., Yahr, M. D., & Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *19*(9), 1020–1028. https://doi.org/10.1002/MDS.20213

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., … Zweig, R. M. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, *23*(15), 2129–2170. https://doi.org/10.1002/MDS.22340

Goldman, S. M., Umbach, D. M., Kamel, F., Tanner, C. M., & Francisco, S. (2015). Head injury, α-synuclein Rep1 and Parkinson's disease: a meta-analytic view of gene−environment interaction. *Eur J Neurol*. https://doi.org/10.1111/ene.12694

Grünewald, A., Arns, B., Seibler, P., Rakovic, A., Münchau, A., Ramirez, A., Sue, C. M., & Klein, C. (2012). ATP13A2 mutations impair mitochondrial function in fibroblasts from patients with Kufor-Rakeb syndrome. *Neurobiology of Aging*, *33*(8), 1843.e1-1843.e7. https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2011.12.035

Hassan, A., Heckman, M. G., Ahlskog, J. E., Wszolek, Z. K., Serie, D. J., Uitti, R. J., van Gerpen, J. A., Okun, M. S., Rayaprolu, S., & Ross, O. A. (2016). Association of Parkinson disease age of onset with DRD2, DRD3 and GRIN2B polymorphisms. *Parkinsonism and Related Disorders*, *22*, 102–105. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.016

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Heiden, P., Heinz, A., & Romanczuk-Seiferth, N. (2017). Pathological gambling in Parkinson's disease: what are the risk factors and what is the role of impulsivity? *European Journal of Neuroscience*, *45*(1), 67–72. https://doi.org/10.1111/ejn.13396

Hernandez, D. G., Reed, X., & Singelton, A. B. (2016). Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *Journal of Neurochemistry*, *139*, 59–74. https://doi.org/10.1111/jnc.13593

Ho, D. H., Jang, J., Joe, E.-H., Son, I., Seo, H., & Seol, W. (2016). G2385R and I2020T Mutations Increase LRRK2 GTPase Activity. *Biomed. Res. Int*, *2016b*. https://doi.org/10.1155/2016/7917128

Hornykiewicz, O. (2010). A brief history of levodopa. *Journal of Neurology*, *257*(Suppl 2). https://doi.org/10.1007/S00415-010-5741-Y

Hu, C., Chen, W., Myers, S. J., Yuan, H., & Traynelis, S. F. (2016). Human GRIN2B variants in neurodevelopmental disorders. In *Journal of Pharmacological Sciences* (Vol. 132, Issue 2, pp. 115–121). https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.10.002

Hur, E. M., Jang, E. H., Jeong, G. R., & Lee, B. D. (2019). LRRK2 and membrane trafficking: nexus of Parkinson's disease. *BMB Reports*, *52*(9), 533–539. https://doi.org/10.5483/BMBREP.2019.52.9.186

Jankovic, J. (2003). Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. *Neurological Disease and Therapy*, 71–107. https://www.google.com/search?q=Jankovic+J.+Pathophysiology+and+Clinical+Assessment+of+Parkinsonian+Symptoms+and+Signs.+In%3A+Pahwa+R%2C+Lyons+KE%2C+Koller+WC%2C+eds.+Handbook+of+Parkinson's+disease+3rd+edition%2C+Marcel+Dekker+Inc.+New+York.+2003+p%3A+71

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *79*(4), 368–376. https://doi.org/10.1136/JNNP.2007.131045

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Kalinderi, K., Bostantjopoulou, S., & Fidani, L. (2016). The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurologica Scandinavica*, *134*(5), 314–326. https://doi.org/10.1111/ANE.12563

Kasten, M., Hartmann, C., Hampf, J., Schaake, S., Westenberger, A., Vollstedt, E. J., Balck, A., Domingo, A., Vulinovic, F., Dulovic, M., Zorn, I., Madoev, H., Zehnle, H., Lembeck, C. M., Schawe, L., Reginold, J., Huang, J., König, I. R., Bertram, L., … Klein, C. (2018). Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. *Movement Disorders*, *33*(5), 730–741. https://doi.org/10.1002/MDS.27352

Kasten, M., & Klein, C. (2013). The Many Faces of Alpha-Synuclein Mutations. *Movment Disorder*, *28*(6), 697–701. https://doi.org/10.1002/mds.25499

Kim, J. H., Park, M., Yang, S. Y., Jeong, B. S., Yoo, H. J., Kim, J. W., Chung, J. H., & Kim, S. A. (2006). Association study of polymorphisms in N-methyl-d-aspartate receptor 2B subunits (GRIN2B) gene with Korean alcoholism. *Neuroscience Research*, *56*(2), 220–223. https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.06.013

Kim, J. I., Kim, J. W., Park, S., Hong, S. B., Lee, D. S., Paek, S. H., Han, D. H., Cheong, J. H., & Kim, B. N. (2020). The GRIN2B and GRIN2A Gene Variants Are Associated With Continuous Performance Test Variables in ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *24*(11), 1538–1546. https://doi.org/10.1177/1087054716649665

Kinghorn, K. J., Castillo-Quan, J. I., Bartolome, F., Angelova, P. R., Li, L., Pope, S., Cochemé, H. M., Khan, S., Asghari, S., Bhatia, K. P., Hardy, J., Abramov, A. Y., Partridge, L., & Kinghorn, K. (2015). Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *A Journal of Neurology*, *138*(7), 1801–1816. https://doi.org/10.1093/brain/awv132

Kraemmer, J., Smith, K., Wientraub, D., Guillemot, V., Nalls, M. A., Cormier-dequaire, F., Moszer, I., Brice, A., & Singleton, A. B. (2016). Clinical-genetics model predicts incident impulse control disorders in Parkinson' s disease. *Neurol Neurousurg Psychiatry*, *87*(10), 1106–1111. https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312848.Clinical-genetic

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Krishnamoorthy, S., Rajan, R., Banerjee, M., Kumar, H., Sarma, G., Krishnan, S., Sarma, S., & Kishore, A. (2016). Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism and Related Disorders*, *30*, 13–17. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.06.005

Lee, J. Y., Lee, E. K., Park, S. S., Lim, J. Y., Kim, H. J., Kim, J. S., & Jeon, B. S. (2009). Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(12), 1803–1810. https://doi.org/10.1002/mds.22678

Li, J. Q., Tan, L., & Yu, J. T. (2014). The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism. *Molecular Neurodegeneration*, *9*, 47. https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-47

Lim, K. L., & Tan, J. M. M. (2007). Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease. *BMC Biochemistry*, *8*(SUPPL. 1). https://doi.org/10.1186/1471-2091-8-S1-S13

Lunati, A., Lesage, S., & Brice, A. (2018). The genetic landscape of Parkinson's disease. *Undefined*, *174*(9), 628–643. https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2018.08.004

MacLeod, D. A., Rhinn, H., Kuwahara, T., Zolin, A., Di Paolo, G., MacCabe, B. D., Marder, K. S., Honig, L. S., Clark, L. N., Small, S. A., & Abeliovich, A. (2013). RAB7L1 Interacts with LRRK2 to Modify Intraneuronal Protein Sorting and Parkinson's Disease Risk. *Neuron*, *77*(3), 425–439. https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.11.033

Martucci, L., Wong, A. H. C., De Luca, V., Likhodi, O., Wong, G. W. H., King, N., & Kennedy, J. L. (2006). N-methyl-d-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophrenia Research*, *84*(2–3), 214–221. https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.02.001

Mazurskyy, A., & Howitt, J. (2019). Initiation and Transmission of α-Synuclein Pathology in Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, *44*(12), 2685–2694. https://doi.org/10.1007/S11064-019-02896-0

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Meade, R. M., Fairlie, D. P., & Mason, J. M. (2019). Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease – lessons and emerging principles. *Molecular Neurodegeneration 2019 14:1*, *14*(1), 1–14. https://doi.org/10.1186/S13024-019-0329-1

Meriney, S. D., & Fanselow, E. E. (2019). Monoamine Transmitters. *Synaptic Transmission*, 369–398. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815320-8.00017-X

Mohan, M., & Mellick, G. D. (2017). Role of the VPS35 D620N mutation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *36*, 10–18. https://doi.org/10.1016/J.PARKRELDIS.2016.12.001

Monfrini, E., & Di Fonzo, A. (2017). Leucine-rich repeat kinase (LRRK2) genetics and parkinson's disease. *Advances in Neurobiology*, *14*, 3–30. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49969-7_1/COVER

Monzio Compagnoni, G., Di Fonzo, A., Corti, S., Comi, G. P., Bresolin, N., & Masliah, E. (2020). The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*, *57*(7), 2959–2980. https://doi.org/10.1007/S12035-020-01926-1

Moon, H. E., & Peak, S. H. (2015). Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, *24*(2), 103. https://doi.org/10.5607/EN.2015.24.2.103

Nalls, M. A., Blauwendraat, C., Vallerga, C. L., Heilbron, K., Bandres-Ciga, S., Chang, D., Tan, M., Kia, D. A., Noyce, A. J., Xue, A., Bras, J., Young, E., von Coelln, R., Simón-Sánchez, J., Schulte, C., Sharma, M., Krohn, L., Pihlstrøm, L., Siitonen, A., … Zhang, F. (2019). Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *The Lancet Neurology*, *18*(12), 1091–1102. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30320-5

Navarro-Romero, A., Montpeyó, M., & Martinez-Vicente, M. (2020). cells The Emerging Role of the Lysosome in Parkinson's Disease. *Cell*, *9*(11). https://doi.org/10.3390/cells9112399

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Ness, V., Arning, L., Niesert, H. E., Stuettgen, M. C., Epplen, J. T., & Beste, C. (2011). Variations in the GRIN2B gene are associated with risky decision-making. *Neuropharmacology*, *61*(5–6), 950–956. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.06.023

Nichols, W. C., Pankratz, N., Hernandez, D., Paisán-Ruíz, C., Jain, S., Halter, C. A., Michaels, V. E., Reed, T., Rudolph, A., Shults, C. W., Singleton, A., & Foroud, T. (2005). Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet*, *365*(9457), 410–412. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17828-3

Nikalje, A. P., Bansode, P., & Chivte, V. (2018). A Brief Review on Parkinson's Disease. *EC Pharmacology and Toxicology*. https://www.researchgate.net/publication/326988929_EC_PHARMACOLOGY_AND_TOXICOLOGY_A_Brief_Review_on_Parkinson%27s_Disease

Pan, Y., Chen, J., Guo, H., Ou, J., Peng, Y., Liu, Q., Shen, Y., Shi, L., Liu, Y., Xiong, Z., Zhu, T., Luo, S., Hu, Z., Zhao, J., & Xia, K. (2015). Association of genetic variants of GRIN2B with autism. *Scientific Reports*, *5*, 1–5. https://doi.org/10.1038/srep08296

Paul, P., Dahale, A., Kishore, B., Chand, P., Benegal, V., Jain, S., Murthy, P., & Purushottam, M. (2017). Association of N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B Subunit (GRIN2B) polymorphism with earlier age at onset of withdrawal symptoms in Indian alcohol dependent subjects. *Journal of Addictive Diseases*, *36*(1), 48–52. https://doi.org/10.1080/10550887.2016.1140434

Petrucci, S., Ginevrino, M., & Valente, E. M. (2016). Phenotypic spectrum of alpha-synuclein mutations: New insights from patients and cellular models. *Parkinsonism and Related Disorders*, *22*, S16–S20. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.015

Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *22*, S119–S122. https://doi.org/10.1016/J.PARKRELDIS.2015.09.004

Pienaar, I. S., William, A. E., & Daniels, M. U. (2008). Neuroproteomics as a promising tool in Parkinson's disease research. *J Neural Transm*. https://doi.org/10.1007/s00702-008-0070-3

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C., Halliday, G., Brundin, P., & Volkmann, J. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13

Polymeropoulos, M. H., Higgins, J. J., Golbe, L. I., Johnson, W. G., Ide, S. E., Di Iorio, G., Sanges, G., Stenroos, E. S., Pho, L. T., Schaffer, A. A., Lazzarini, A. M., Nussbaum, R. L., & Duvoisin, R. C. (1996). Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*, *274*(5290), 1197–1199. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.274.5290.1197

Pretegiani, E., & Optican, L. M. (2017). Eye movements in Parkinson's disease and inherited parkinsonian syndromes. *Frontiers in Neurology*, *8*(NOV). https://doi.org/10.3389/FNEUR.2017.00592

Prud, S., Bekadar, S., Rastetter, A., Guégan, J., Cormier-dequaire, F., Lacomblez, L., Mangone, G., You, H., Tezenas, S., Montcel, D., Anheim, M., Brice, A., & Danjou, F. (2020). Exome Sequencing Reveals Signal Transduction Genes Involved in Impulse Control Disorders in Parkinson ' s Disease. *Frontiers in Neurology*, *11*(July), 1–8. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00641

Rajput, A. . (1995). *Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes.* (F. LJ & E. Koller WC (eds.)). Marcel Dekker Inc. https://www.google.com/search?q=Clinical+features+of+tremor+in+extrapyramidal+syndromes.+Rajput+AH.&rlz=1C1CHZN_enTR989TR989&ei=-W_aYq3HJaaAi-gP9MGQsA4&ved=0ahUKEwjtp-q4mYz5AhUmwAIHHfQgBOYQ4dUDCA4&uact=5&oq=Clinical+features+of+tremor+in+extrapyramidal+sy

Rao, G., Croft, B., Teng, C., & Awasthi, V. (2015). Ubiquitin-Proteasome System in Neurodegenerative Disorders. *Journal of Drug Metabolism AndToxicology*, *6*(4). https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000187

Rees, R. N., Noyce, A. J., & Schrag, A. (2019). The prodromes of Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *49*(3), 320–327. https://doi.org/10.1111/EJN.14269

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Riboldi, G. M., & Di Fonzo, A. B. (2019). GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells*, *8*(4), 364. https://doi.org/10.3390/CELLS8040364

Saunders-Pullman, R., Mirelman, A., Alcalay, R. N., Wang, C., Ortega, R. A., Raymond, D., Mejia-Santana, H., Orbe-Reilly, M., Johannes, B. A., Thaler, A., Ozelius, L., Orr-Urtreger, A., Marder, K. S., Giladi, N., & Bressman, S. B. (2018). Progression in the LRRK2-Associated Parkinson Disease Population Supplemental content. *JAMA Neurol*, *75*(3), 312–319. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4019

Schapira, A. H. (2008). Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *7*(1), 97–109. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70327-7

Schapira, A. H. V, Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(7), 435–450. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62

Schulte, C., & Gasser, T. (2011). Genetic basis of Parkinson's disease: Inheritance, penetrance, and expression. *Application of Clinical Genetics*, *4*, 67–80. https://doi.org/10.2147/TACG.S11639

Segura-Aguilar, J. (2019). On the Role of Aminochrome in Mitochondrial Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/FNINS.2019.00271/FULL

Şen, M., Ay, U., Akbayır, E., Şenyer, S., Tüzün, E., & Küçükali, C. İ. (2017). NF-kB, SUMO ve Ubikitinasyon İlişkisi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, *7*(13), 35–46.

Shu, Y., Ming, J., Zhang, P., Wang, Q., Jiao, F., & Tian, B. (2016). Parkinson-Related LRRK2 Mutation R1628P Enables Cdk5 Phosphorylation of LRRK2 and Upregulates Its Kinase Activity. *PloS One*, *11*. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149739

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Shulman, J. M., De Jager, P. L., & Feany, M. B. (2011). Parkinson's disease: Genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *6*, 193–222. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130242

Tolosa, E., Vila, M., Klein, C., & Rascol, O. (2020). LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat Rev Neurol.*, *16*, 97–107. https://doi.org/10.1038/s41582-019-0301-2

Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, ve Ö. G. (1995). Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol*, *2*(suppl 1), 44–45. https://scholar.google.com/scholar?cluster=10384770933998851195&hl=en&oi=scholarr

Trist, B. G., Hare, D. J., & Double, K. L. (2019). Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*, *18*(6), e13031. https://doi.org/10.1111/ACEL.13031

Tsai, S. J., Liu, H. C., Liu, T. Y., Cheng, C. Y., & Hong, C. J. (2002). Association analysis for genetic variants of the NMDA receptor 2b subunit (GRIN2B) and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *109*(4), 483–488. https://doi.org/10.1007/s007020200039

Van Den Eeden, S.K., et al. (2003). Incidence of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*, *157*. https://doi.org/10.1093/aje/kwg068

Vila, M., & Przedborski, S. (2004). Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature Medicine*, *10 Suppl*(7), S58-62. https://doi.org/10.1038/NM1068

Vilariñ O-Gü, C., Rajput, A., Milnerwood, A. J., Shah, B., Szu-Tu, C., Trinh, J., Yu, I., Encarnacion, M., Munsie, L. N., Tapia, L., Gustavsson, E. K., Chou, P., Tatarnikov, I., Evans, D. M., Pishotta, F. T., Volta, M., Beccano-Kelly, D., Thompson, C., Lin, M. K., … Farrer, M. J. (2014). DNAJC13 mutations in Parkinson disease. *Human Molecular Genetics*, *23*(7), 1794–1801. https://doi.org/10.1093/hmg/ddt570

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Vyklicky, V., Korinek, M., Smejkalova, T., Balik, A., Krausova, B., Kaniakova, M., Lichnerova, K., Cerny, J., Krusek, J., Dittert, I., Horak, M., & Vyklicky, L. (2014). Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiological Research*, *63*(SUPPL.). https://doi.org/10.33549/physiolres.932678

Wakabayashi, K., Tanji, K., Odagiri, S., Miki, Y., Mori, F., & Takahashi, H. (2013). The Lewy Body in Parkinson's Disease and RelatedNeurodegenerative Disorders. *Springer Science*, 495–508. https://doi.org/10.1007/s12035-012-8280-y

Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Non-Alzheimer's dementia 2 Lewy body dementias. *Www.Thelancet.Com*, *386*(10004), 1683–1697. www.thelancet.com

Weintraub, D., & Mamikonyan, E. (2019). Impulse control disorders in Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry*, *176*(1), 5–11. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040465

Weissbach, A., Wittke, C., Kasten, M., & Klein, C. (2019). 'Atypical' Parkinson's disease – genetic. *International Review of Neurobiology*, *149*, 207–235. https://doi.org/10.1016/BS.IRN.2019.10.011

Williams, E. T., Chen, X., & Moore, D. J. (2017). VPS35, the Retromer Complex and Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *7*, 219–233. https://doi.org/10.3233/JPD-161020

Wu, S. L., Wang, W. F., Shyu, H. Y., Ho, Y. J., Shieh, J. C., Fu, Y. P., Wu, S. T., & Cheng, C. W. (2010). Association analysis of GRIN1 and GRIN2B polymorphisms and Parkinson's disease in a hospital-based case-control study. *Neuroscience Letters*, *478*(2), 61–65. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.063

Zainal Abidin, S., Tan, E. L., Chan, S. C., Jaafar, A., Lee, A. X., Abd Hamid, M. H. N., Abdul Murad, N. A., Pakarul Razy, N. F., Azmin, S., Ahmad Annuar, A., Lim, S. Y., Cheah, P. S., Ling, K. H., & Mohamed Ibrahim, N. (2015). DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurology*, *15*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s12883-015-0316-2

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Zesiewicz, theresa A. (2019). Parkinson disease. *Continuum*, *25*(August), 25. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000764