



Akılcı İlaç Kullanımı ve Parkinson Hastalığı

Rational Drug Use And Parkinson Disease

Filiz Özyiğit¹, Sibel Canbaz Kabay², Özlem Arık³

1 Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

2 Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

3 Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biostatistik Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığı nöroloji biliminde yavaş ilerleyen nörodejenerasyonla seyreden beyin hücrelerinin kaybı ile sonuçlanan önemli bir hastalıktır. Günümüzde uygulanan tedaviler daha çok hastalık belirtilerini kontrol altına almaya yöneliktir. Hastalığın tedavisi başta hasta uyuncu olmak üzere, ilaç etkileşimleri, farmakovijilans, farmakoekonomi gibi farmakolojinin tüm alt çalışma alanları boyutu ile ele alındığında doğru olarak yapılabilir. Çalışmamızda parkinson tanısı alan ve tedavisi başlanan hastalarımızda hastalığın görüldüğü yaş, eşlik eden hastalıkları, ilaç kullanımı ve yan etkileri incelemeyi ve literatürde hastalıkla ilişkilendirilen Vit B12, TSH, Trigliserid, Folik asid düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışma, Kütahya ili Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2006 ve 2013 tarihleri arasında başvuru da bulunan Parkinson hastalığı tanısı alan 111 hastada yapıldı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, kullanılan ilaç, eşlik eden hastalıklar, eşlik eden hastalığına ilişkin olarak görüldüğü tedaviler, yan etkiler, dosyalarında veri olarak bulunan 44 hastaya ilişkin B12 vitamin değerleri, Trigliserid düzeyleri, TSH ve Folik asid düzeyleri, takip dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya Parkinson tanısı almış 111 kişi dahil edilmiştir ve bunların 47'si (%42,3) kadın 64'ü (%57,7) erkek hastadan oluşmaktaydı. Hastalığın sık görüldüğü yaş aralığı (65-74), yaş ortalaması 64 (25-86) idi. 111 olgunun 107'e (%96,3) antiparkinson tedavi başlanmıştı. Parkinson hastalığına eşlik eden hastalıklar incelendiğinde ise 111 hastanın 78'inde (%70,2) herhangi herhangi bir eşlik eden hastalık görülmemiştir. Eşlik eden hastalık görülen 8 kişide (%24,4) depresyon meydana gelmiş, 13 kişide (%39,4) hipotiroidi, 7 kişide (%21,2) DM, 2 kişide (%6,2) hiperlipidemi gözlenmiştir. Hastaların 40'ı (% 36) ek ilaç kullanmamıştır, ancak diğer 71 kişi de (% 63) ek ilaç kullanımı görmüştür. Çalışmamızda Laboratuvar verilerine ulaşabildiğimiz 44 hastaya ait veriler yorumlandığında, ortalama olarak B12 değeri 412.53, TSH değeri 1.48, Folat değeri 9.35, TG değeri 131.56'dır. B12 değeri 44 hastanın 32'de (%73), TSH değeri 44 hastanın 24'de (% 55), Folat değeri 44 hastanın 30'da (% 68) düşük, TG değeri 44 hastanın 23'de (% 47) düşük olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Parkinson hastalığı tedavisinde Akılcı İlaç kullanımı son derece önemlidir. Tedavi başarısında en önemli faktörlerden birisi tedaviye uyumdur. Hastalık ile ilgili literatürlerde yer alan folat, B12, TSH, Trigliserid düzeylerinin tanı konmuş tedavi gören hastalarda dikkatli bir şekilde takibinin yapıp gerekli önlemin alınması tedavi başarısında sinerjistik katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akılcı İlaç Kullanımı, Parkinson, yan etki, Folat, B12 vitamini

ABSTRACT

Aim: Parkinson disease is a significant disease in neuroscience that progresses slowly with neurodegeneration and results in brain-cell loss. Current treatments mostly aim to have the symptoms under control. The treatment of the disease can be done accurately when it is integrated with especially patient compliance and all sub-disciplines of pharmacology like drug interactions, pharmacovigilance and pharmacoecconomy. It is aimed in this study to analyse the age when the disease was determined, comorbid diseases, drug use and adverse effects in patients who were diagnosed Parkinson disease and whose treatment already started and to research the Vitamin B12, TSH, Triglyceride, Folic Acid levels that are related with the disease in the literature.

Method: The study was conducted on 111 patients who had applied to Kütahya Dumlupınar University Medical Faculty Evliya Çelebi Education & Research Hospital between 2006 and 2013 and were diagnosed Parkinson disease. The following data of the patients- age, gender, drugs having been used, treatments related with the comorbid diseases, adverse effects, B12 vitamin values in the files of 44 patients, their Triglyceride levels, TSH and Folic acid levels- were reviewed retrospectively from their follow-up files.

Findings: The participants of the study were 111 subjects diagnosed Parkinson disease and 47 of them (42,3%) were female while 64 (57,7%) were male. The age range during which the disease was seen frequently was (65-74) and the age average was 64 (25-86). 107 (96,3%) of the 111 subjects were started with antiparkinson treatment. In terms of the comorbid diseases to Parkinson, no comorbid diseases were determined in 78 (70,2%) of the 111patients while depression was seen in 8 (%24,4) subjects, hypothyroidis was seen in 13 (39,4%) subjects, DM was seen in 7 (21,2%) subjects, hyperlipidaemia was seen in 2 (6,2%) subjects. 40 (36%) of the patients didn't use any additional drugs, but additional drug use was determined in 71 (63%) patients. In terms of the data of the 44 patients, whose laboratory data could be obtained, it was found that that on average B12 value was 412.53 and TSH value was 1.48 while Folate value was 9.35 and TG value was 131.56. In these 44 patients, B12 value of 32 (73%) patients, TSH value of 24 (55%) patients, Folate value of 30 (68%) patients were low, whereas TG value of 23 (47%) was low.

Discussion & Conclusion: Rational drug use is extremely crucial in the treatment of Parkinson disease. One of the most important factors in the treatment success is compliance with the treatment. A careful follow up of folate, B12, TSH, Triglyceride levels related to the disease in the literature in patients diagnosed Parkinson disease and taking the required precautions will provide synergistic contribution to the treatment success.

Key Words: Rational Drug Use, Parkinson, Adverse Effect, Folate, Vitamin B12

Corresponding Author: Filiz ÖZYİĞİT

Address: MD. Dumlupınar Univ. Dep. of Medical Pharmacology
Kutahya, Turkey

E-mail: filiz_ozyigit@mynet.com

Başvuru Tarihi/Received: 07-07-2015

Kabul Tarihi/Accepted: 18-11-2016



GİRİŞ

Parkinson hastalığı dopaminerjik nöronlarda dejenerasyonla seyreden ilerleyici bir nörolojik hastalıktır. (1) Görülme sıklığı açısından erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2'dir. Farmakolojik tedaviye oldukça iyi yanıt veren nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığı orta ve ileri yaşlarda görülmekle beraber ortalama 50-60 yaşlarında başlar, yavaş progresif seyirli, kronik bir hastalıktır, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte hastalıkta belirgin ilerleme gözlenmektedir. Nörolojide hareket hastalıkları içinde yer alan Parkinson başlıca motor bulgular, tremor, rigidite, bradikinezi, akinezi, postüral bozukluklar şeklinde hastaları etkilemektedir. Başlıca tanı yöntemi, anamnez ve sistematik nörolojik muayenedir. (2) Çok uluslu yapılan epidemiyolojik çalışmalar, yıllık görülme insidansını 4.5-21/100000 şeklinde bildirmektedirler.(3-5) Ülkemizde Eskişehir'de yapılan bir çalışma da Türkiye için prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir.(6) Parkinson hastalığı hasta, hasta yakını, sosyal durum, sağlık sistemi açısından son derece yaygın ek sorunları beraberinde getiren ciddi bir hastalıktır. Tedavi seçimini etkileyen birçok faktör vardır, yaş, hastanın klinik durumu, eşlik eden hastalıklar, tedavi seçimi, ilaçlara bağlı yan etkilerin görülmesi, bunlar arasında primer öneme sahiptir. Doğru hasta, doğru ilaç, doğru tanı, doğru dozlam, doğru tedavi kısacası Akılcı ilaç kullanımının ilkelerinin uygunluğu tedavi başarısında son derece önem taşımaktadır.

GEREÇ-YÖNTEM

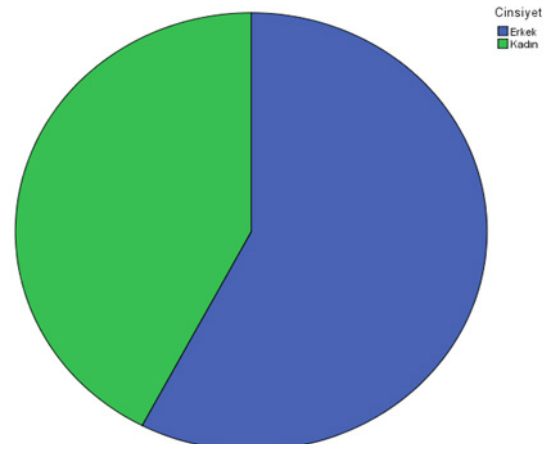
Çalışma, Kütahya ili Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuruda bulunan Parkinson hastalığı tanısı alan hastalarda yapıldı.

2006 ve 2013 tarihleri arasında başvuran Parkinson hastası 111 olgu çalışmaya alındı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, kullanılan ilaç, eşlik eden hastalıklar, eşlik eden hastalığına ilişkin olarak gördüğü tedaviler, yan etkiler değerlendirildi. Ayrıca hasta dosyalarında veri olarak bulunan 44 hastaya ilişkin B12 vitamin değerleri, Trigliserid düzeyleri, TSH ve Folat düzeyleri, takip dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışma ilk tanı 2006 ile 2013 yılları arasında olan hastalara ait verileri içermektedir. Parkinson Hastalığı erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla (E/K:3/2) fazladır (7) Çalışmaya 111 kişi dahil edilmiştir ve bunların 47'si kadın 64'ü erkek bireylerden oluşmaktadır.

(Tablo-1) (Şekil-1) Çalışmada erkek hastaların çoğunluğu oluşturması literatür verileriyle uyumludur.

Şekil 1.



Tablo 1.

Cinsiyet	N (Sayısı)	%
Kadın	47	42,3
Erkek	64	57,7

Çalışmaya alınan bireyler içinde en küçüğü 25 yaşında iken en büyüğü 86 yaşındadır, 111 bireyin yaş ortalaması yaklaşık olarak 64'tür (Tablo 2).

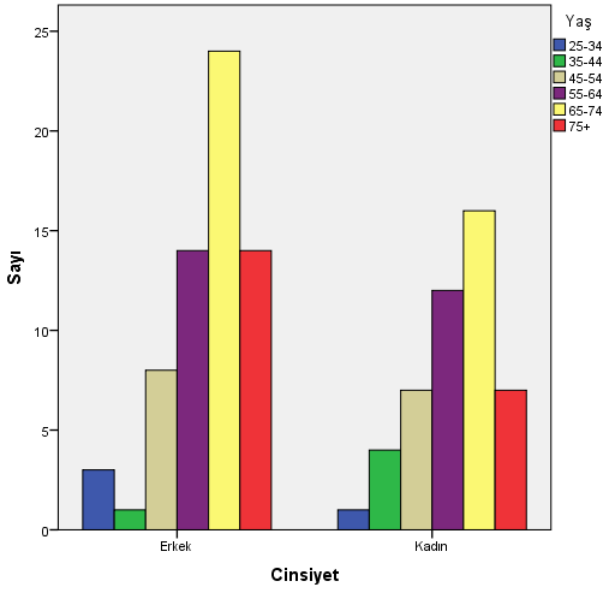
Tablo 2.

	En Küçük	En Büyük	Ortalama
Yaş	25	86	64

111 parkinson hastası arasında hastalığın sık görüldüğü yaş aralığı 65-74'tür. 65-74 yaş aralığında yer alan 40 bireyin 24'ü erkek, 16'sı kadındır. (Tablo-3) (Şekil-2)Hastalığın görülme yaşı literatürlerde 50-60 yaş arası olarak bildirilmekte olup, yaş kriteri ile ilgili sonuçlarımızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak bulundu.

Tablo 3. Cinsiyet ve Yaşa İlişkin Çapraz Tablo.

25-34		YAŞ					Toplam	
		35-44	45-54	55-64	65-74	75+		
CİNSİYET	Erkek	3	1	8	14	24	14	41
	Kadın	1	4	7	12	16	7	157
Toplam		4	5	15	26	40	21	111

Şekil 2.

Çalışmamızda Parkinson hastalığına eşlik eden hastalıklar incelendiğinde ise 111 hastada 78` inde herhangi bir hastalık görülmemiştir. 8 hastada depresyon meydana gelmiş, 13 hastada hipotiroidi, 7 hastada DM, 2 hastada hiperlipidemi gözlenmiştir. Üç hastada ise iki hastalığın birlikte eşlik ettiği (hipotiroidi ve KOAH), (konstipasyon, hipotiroidi) ve (hipotiroidi DM) bulunmuştur. Eşlik eden hastalıkları görülme sıklığına göre sıraladığımızda Hipotiroidi, Depresyon, Diabetes Mellitus şeklinde bulduk (Tablo 4).

Parkinson hastalarında psikiyatrik semptom ve bozukluklar yaygın bir şekilde birlikte. Nöropsikiyatrik bulgunun hastalığa eşlik etme sıklığı %61 ile %88 arasında değişmektedir. Bu durum Parkinson hastalığının direk sonucu, ko morbid patoloji olabilir veya tedavinin sonucu ortaya çıkabilir. Depresyon en sık görülen psikiyatrik komplikasyondur. Araştırmalar Parkinson hastalığına 30-40% sıklıkla depresyonun eşlik ettiğini bildirmektedir. (8,9) Bu nöropsikiyatrik durumlar arasında yaşam kalitesini en çok etkileyenler bilişsel etkilenme ve depresyondur.(10) Çalışma

sonuçlarımızda yer alan depresyon hastalarımızın %7,2`de bulunmuş olup, önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında nispeten düşük olarak bulduk.

Tablo 4. Eşlik Eden Hastalık.

	Sayı	Yüzde
Depresyon	8	7,2
DM	7	5,88
Hipotiroidi	13	10,29
Hiperlipidemi	2	1,47
Hipotiroidi, KOAH	1	1,47
Hipotiroidi, Konstipasyon	1	1,47
Hipotiroidi, DM	1	
Toplam	33	100

Çalışmamızda 111 hastadan 4`de hastalığı için ilaç kullanmadığı bulundu.107 hastada antiparkinson tedavi başlanmıştır. Bu ilaçlar arasında en çok kullanılanları ise sırasıyla; (L-dopa+Carbidopa+Entacapone),(Ropinirohidroklorür),(Levodopa+Benserazid), (Pramipeksol dihidroklorür), (Rasagiline), (Cabergoline) şeklinde bulundu.

İlaça karşı uyanık olma anlamına gelen Farmakovijilans ilaç kullanımı sırasında hekime yol gösteren Farmakolojinin alt çalışma alanıdır. Kullanılan ilaca bağlı olarak gelişen istenmeyen etkiler çoğu zaman tedavide başka ilaca yönelmeyi gerekli kılmaktadır. (Tablo-5).

Çalışmamızda Parkinson tedavisi alan hastalarımızda ağız kuruluğu, cilt döküntüsü, kontrolsüz hareketler, ilacı tolere edememe gibi ilaçla ilişkili olumsuz etkiler görülmüştür. Günümüzde Parkinson Hastalığının tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopa`dır. Levodopa`nın hastanın yaşam kalitesini bozan

Tablo 5. Tedavide Kullanılan Antiparkinson İlaçlar.

ilaç	Sayı	ilaç	Sayı
(donepezil hidroklorür)	5	(Ropinirol hidroklorür)	36
(Memantin)	2	(Bornaprin)	2
(Cabergoline)	15	(Pramipeksol dihidroklorür)	22
(Levodopa+Benserazid)	24	(Biperiden)	1
(domperidon)	5	(Amantadin sülfat)	5
(L-dopa+Carbidopa+Entacapone)	48	(Paroksetin hidroklorür)	1
(Rasagiline)	20	(Trimetazidin)	1
(Levetirasetam)	1	(Piribedil)	5
(pregabalin)	3	(Gabapentin)	2
(Levodopa+Carbidopa)	1	(Rivastigmin tartarat)	1
(Duloksetin hidroklorür)	1	(Selegilin hidroklorür)	1
(tianeptin)	2		

motor komplikasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskineziler) zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve Parkinson Hastalığının aksiyel motor semptomları (postural instabilite, dizatri, palilali, disfaji, fleksör postür, donma gibi) ve tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bugün için Parkinson Hastalığı tedavisinde ideal bir ilacın varlığından söz etmek mümkün görülmemektedir.(11) Çalışma grubumuzdaki 111 hastanın kullandığı ek ilaçları incelediğimizde, 40 hastada ek ilaç kullanılmamıştır, 71 hastada ek ilaç kullanımı görülmüştür. Bu hastalar polifarmasi hastası olup, antitrombositler, antiiskemik etkisi nedeniyle sürekli olarak (Asetil salisilik asid), hipertansiyon endikasyonu nedeniyle başta ACE inhibitörleri olmak üzere beta bloker, diüretik gibi kardiyovasküler ilaçlarında kullanılmaktaydılar. İlaç ilaç etkileşimleri ve ileri yaşta polifarmasi hastalarımız açısından son derece önem taşımaktaydı.

111 kişinin yer aldığı çalışmada B12, TSH, Folat ve TG değerlerine ulaşılabilirdiğimiz 44 hastaya ait bu değerlerin tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Elde edilen sonuçlar üzerinde ortalama değerleri yorumlandığında, 44 hastaya ait ortalama olarak B12 değeri 412.53, TSH değeri 1.48, Folat değeri 9.35, TG değeri 131.56'dır. B12 değeri 44 hastanın 32'de (%73), TSH değeri 44 hastanın 24'de (% 55), Folat değeri 44 hastanın 30'da (% 68) düşük, TG değeri 44 hastanın 23'de (% 47) düşük olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı tedavisi yıllar süren bir süreçtir. Bir çok hastalıkta olduğu gibi kabul gören ilke tedaviye teşhis konulduğu andan itibaren başlanması şeklindedir. Tedavi planlanırken hastanın yaşı, belirtilerin tipi, ağırlığı ve fonksiyonel etkilenmenin derecesi göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır. Günümüzde Parkinson tedavisinde en etkili ilaçlar levodopa içeren preparatlardır. Hastanın yaşı en önemli kriterler arasında yer almaktadır.

Yaşlı hastalarda özellikle santral yan etkilere duyarlılığı nedeniyle, 60 yaşın üzerindeki hastalarda antimuskarinik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Çalışmamıza dahil olan hastalarımızın kayıtlı olan 44 hastadan 32'de B-12 Vitamini değerlerini incelediğimizde dikkat (%73) çekici bir düzeyde eksiklik olduğunu gördük. Bu düzey bize Parkinson hastalığı ile B-12 Vitamini düzeyi düşüklüğü arasında bir ilişki var mı sorusunu akla getirmekte olup, yapılan farklı çalışmalarda da benzer sonuçların bulunmuş olması sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Çalışmalar demans, nöropsikiyatrik durumlar, delirium, kognitif fonksiyonlar üzerine B-12

Vitamini verilmesinin olumlu etkiler gösterdiğini işaret etmektedir. (12) Alzhiemer hastalığında B-12 Vitamini düzeylerinin bir çok çalışmada eksikliği gösterilmiş olup ilişkili olduğu kabul edil-

mektedir (13,14) Çalışmada dikkat çeken önemli bir bulguda incelediğimiz hasta grubunda Folat düzeylerinin düşük (% 68) olarak bulunmasıydı. Bu sonuç önceden yapılmış çalışmalarla uyumluydu.(15) Nikolaos ve arkadaşlarının çalışmalarında Parkinson tanısı almış Levo Dopa tedavisi alan hastalarda serum folat ve Vitamin B 12 düzeylerini düşük olarak bulmuşlardır. Bu hasta grubuna aynı zamanda depresyon ve demansda eşlik ediyor şeklinde bildirmişlerdir. Parkinson hastalığında Folat düzeyinin düşük olması özellikle tremor bulgularının sıklığı ile karakterizedir şeklinde belirtilmektedir.

Ancak çelişkili yayınlarda bulunmakta olup altta yatan mekanizmaların aydınlatılması adına daha fazla çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. (16) Farelerde nörotoksin ile oluşturulmuş deneysel çalışmalarda düşük folat düzeylerinin Parkinson benzeri patolojilere ve motor disfonksiyonlara neden olduğu belirtilmiştir.(17) Parkinson hastalığında periferik nöropati sık rastlanan bulgudur. Periferik nöropati etyopatogenezinde B12 düzeyinin düşük olması çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. (18)

Yapılan araştırmalar folat ve B12 düzeylerinin düşüklüğü saptanan Parkinsonlu hastalarda depresyonun sık görülen bir tablo olduğunu ifade etmektedirler. Mekanizmanın açıklanması adına Folat eksikliğinin daha ön planda olduğunu ileri sürmektedirler. Ancak iyi anlayabilme adına daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışma grubumuzda depresyonunda bulunması sonuçlarımızın tutarlı olduğu yönünde ifade edilebilir. Çalışmada hastalarımızın dosyalarından serum lipit değerlerini incelediğimizde sadece Triglisericid düzeylerine ulaşabildik. Genel anlamda ele aldığımızda Triglisericid düzeyi hastaların (%47)'de düşük olarak bulunmuştur. Guo ve arkadaşlarının Çinde yaptıkları çalışmada Parkin-

son Hastalarında lipit profili değerlendirildiğinde tüm lipit değerlerinde aynı zamanda Triglisericid düzeylerinde düşüklük bulmuşlardır. Hatta lipit değerlerinin düşüklüğünün gelecekte Parkinson hastalığı tanısı için belkide bir marker olarak kullanılabileceğini ileri sürmektedirler. (19) yüksek TG düzeyinin inme riskini arttırdığına dair çeşitli araştırmalar vardır. Parkinson Hastalığında düşük serum TG düzeyleri inme riskinde azalmaya neden olabilir şeklinde çalışmalar bulunmaktadır. (20) Çalışmada incelediğimiz diğer değer ise TSH düzeyiydi. Parkinson Hastalığı genelde ileri Yaş hastalığı olarak kabul edilmektedir, Tiroid disfonksiyonlarında ileri yaşlarda daha sık rastlanmaktadır. Eşlik eden hastalık olarak değerlendirdiğimizde hipotiroidi eşlik eden hastalıklar arasında yer almaktaydı çalışmalar sanılanın aksine Parkinson- Hipotiroidi birlikteliği çok yaygın değildir şeklinde belirtilmektedir. (21) Hastaların (% 55)'inde TSH değerlerimizin düşük olduğunu bulduk.

SONUÇ

Parkinson Hastalığının tedavisinde Doğru hasta, Doğru yol, Doğru doz, Doğru endikasyon, doğru zaman ilkeleri son derece önemlidir. Tedavi başlanırken Farmakovijilans, Farmakoepidemioloji, Farmakogenetik, Farmakoekonomi gibi Farmakolojinin alt disiplinleriyle birlikte hasta durumu değerlendirilmelidir. Vitamin B12, Folat, Triglisericid TSH düzeyleri ile Parkinson hastalığı arasında ilişki olduğu düşünülmekte ve daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür

Araştırmamızın yapılması sürecinde verilerin toplanması ile ilgili desteklerinden ötürü Sayın Ali Özyiğit'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Güleç F, Çolakoğlu Z, Eker Ç ve ark. (2008) Psikotik manik atak ile başvuran bir dopamin disregülasyon sendromu olgusu. J Neurol Sci (Turk), 25:176-181.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:368-376.

3. Rajput AH and Birdi S. Epidemiology of Parkinson's Disease Parkinsonism & Related Disorders, 1997;3: 175-186.
4. Rajput AH, Rajput A, Rajput M. Epidemiology of Parkinsonism. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC (eds) Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, 2003: 17-42.
5. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC (eds) Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice, McGraw-Hill, New York, 1997: 137-152.
6. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. Eur J, 1995; 2 (suppl. 1): 44-45.
7. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş.İstanbul, 2000.
8. Lauterbach EC (2004) The neuropsychiatry of parkinson's disease and related disorders. Psychiatr Clin N Am, 27:801-825.
9. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell' Angelo G, Bellini G, Combaccini G, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. Eur J Neurol 2004;11(5):315-20.
10. Fleming S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. Psychol Med 1991;21(3):629-38.
11. Çakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, ve ark. Parkinson hastalığının tedavisinde kanıta dayalı yaklaşım. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2008; 4: 51-59.
12. Nilsson, K, Warkentin, S, Hultberg, B, Faldt, R, Gustafson, L. 2000a. Treatment of cobalamin deficiency in dementia, evaluated clinically and with cerebral blood flow measurements. Aging Clin. Exp. Res. (Milano) 12, 199-207.
13. Cunha, U.G., Rocha, F.L., Peixoto, J.M., Motta, M.F., Barbosa, M.T., 1995. Vitamin B12 deficiency and dementia. Int. Psychogeriatr. 7, 85-88.
14. Meins, W Muller-Thomsen, T, Meier-Baumgartner H.P. 2000. Subnormal serum vitamin B12 and behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry 15, 415-418.
15. Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz-Arrastia R. Elevated homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. Arch Neurol 2003;60(1):59-64.
16. N.I. Triantafyllou et al. / Folate and vitamin B12 levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: Their relationship to clinical manifestations, mood and cognition Parkinsonism and Related Disorders 14 (2008) 321-325
17. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. J Neurochem 2002;80(1):101-10.
18. Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiesen A, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. Ann Neurol 2010;68:28-36.
19. Xiaoyan Guo, Wei Song, Ke Chen, XuePing Chen, Zhenzhen Zheng, Bei Cao, Rui Huang, Bi Zhao, Ying Wu, and Hui-Fang Shang The serum lipid profile of Parkinson's disease patients: a study from China Int J Neurosci. 2014 Nov 6. [Epub ahead of print]See comment in PubMed Commons below
20. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G et al. (2006) Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: A case-control study. Stroke 37: 1184-1188.
21. Howard Tandeter , Amalia Levy , Guy Gutman , Pesach Shvartzman Subclinical thyroid disease in patients with Parkinson's disease Archives of Gerontology and Geriatrics 33 (2001) 295-300