

# İdiyopatik Parkinson hastalarında plazma homosistein düzeyi ve polinöropati sıklığının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması

## Comparison of plasma homocysteine levels and frequency of polyneuropathy in idiopathic Parkinsonian patients with healthy controls

Mehmet Balal<sup>1</sup>, Miray Erdem<sup>2</sup>, Elif Banu Söker<sup>2</sup>, Meltem Demirkıran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adana, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada Parkinson hastalığı (PH)'nda polinöropati (PNP) sıklığı ile plazma homosistein, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Ocak 2020 - Haziran 2022 tarihleri arasında idiyopatik PH tanısı almış toplam 131 hasta (67 erkek, 64 kadın; ort. yaş: 62.3±12.7 yıl; dağılım 31-82 yıl) ile 83 (43 erkek, 40 kadın; ort. yaş: 61.1±11.0 yıl; dağılım, 34-78 yıl) yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri yanı sıra PH'nin hastalık süresi, almakta oldukları L-dopa (LD) dozu ve diğer ilaçları ile Hoehn & Yahr (H&Y) evresi kaydedildi. Ayrıca her iki grubun duysal ve motor sinir ileti çalışmaları ile plazma homosistein, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışma grubunda PNP sıklığı %14.5, kontrol grubunda ise %4.8 olarak bulundu. Çalışma grubunda H&Y evresi arttıkça PNP sıklığı artmaktaydı. Çalışma grubunda plazma homosistein ve B12 vitamin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu. Folik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Polinöropati olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, plazma homosistein, B12 vitamin ve folik asit düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Hastaların almakta olduğu LD dozu ile PNP, homosistein ve B12 vitamin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki izlendi.

**Sonuç:** Parkinson hastalarında PNP'nin yüksek homosistein, düşük B12 vitamin ve folik asit düzeyleri ile ilişkili olduğu bulundu. Polinöropati, LD ile tedavi edilen PH'de sık görülür ve muhtemelen alta yatan bozulmuş bir hücrel metilasyon kapasitesini yansıtan yüksek homosistein ve düşük B12 vitamin düzeyleri ile bir ilişkidir. Bu bulgular gelecekteki büyük ölçekli prospektif çalışmalarla doğrulanmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Folik asit, homosistein, idiyopatik Parkinson hastalığı, levo-dopa, polinöropati, B12 vitamini.

### ABSTRACT

**Objectives:** This study aims to compare the prevalence of polyneuropathy (PNP) in Parkinson's disease (PD) and plasma homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels with a healthy control group.

**Patients and Methods:** Between January 2020 and June 2022, a total of 131 patients (67 males, 64 females; mean age: 62.3±12.7 years; range, 31 to 82 years) diagnosed with idiopathic PD and 83 (43 males, 40 females; mean age: 61.1±11.0 years; range, 34 to 78 years) age- and sex-matched healthy controls were included in the study. Demographic data, including PD duration, L-dopa (LD) dose and other medications, and Hoehn & Yahr (H&Y) stage were recorded for both patients and healthy controls. Sensory and motor nerve conduction studies, as well as plasma homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels, were also measured in both groups.

**Results:** The prevalence of PNP was 14.5% in the study group, while it was 4.8% in the control group. The prevalence of PNP increased, as the H&Y stage of PD increased in the study group. Plasma homocysteine and vitamin B12 levels were found to be significantly lower in the study group, compared to the control group. There was no significant difference between folic acid levels. When the patients with and without PNP was compared, plasma homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels were found to be significantly lower. A significant association was found between the LD dose received by the patients and PNP, homocysteine, and vitamin B12 levels.

**Conclusion:** Polyneuropathy is found to be associated with high homocysteine and low vitamin B12 and folic acid levels in PD patients. Polyneuropathy is common in LD-treated PD and is associated with high homocysteine and low vitamin B12 levels, likely reflecting an underlying impaired cellular methylation capacity. These findings should be confirmed in future large-scale prospective studies.

**Keywords:** Folic acid, homocysteine, idiopathic Parkinson's disease, levo-dopa, polyneuropathy, vitamin B12.

**İletişim adresi / Correspondence:** Dr. Mehmet Balal, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 01790 Sarıçam, Adana, Türkiye. E-posta (e-mail): memet\_balal@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13 Temmuz 2023 Kabul tarihi: / Accepted: 23 Temmuz 2025 Online yayın tarihi / Published online: 13 Ağustos 2025

### Atrf:

Balal M, Erdem M, Söker EB, Demirkıran M. İdiyopatik Parkinson hastalarında plazma homosistein düzeyi ve polinöropati sıklığının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2023;26(2-3):15-19. doi: 10.5606/phhb.dergisi.2023.32.

Polinöropati (PNP), periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Toplum temelli yapılan çalışmalarda PNP sıklığı %2.4 ile 8.0 arasında verilmektedir.<sup>[1]</sup> Periferik sinir sisteminde tutulan kısım ön planda hücre gövdesi ise nöronopati, akson ise aksonopati ve miyelin kılıfı ise miyelinopatiden bahsedilir.<sup>[2]</sup> Polinöropati etiyojisinde başlıca metabolik, toksik, nutrisyonel, herediter ve idiyopatik olmak üzere pek çok neden bulunmaktadır.<sup>[2]</sup> Ayrıca son yıllarda ortaya çıkan bir diğer önemli PNP nedeni ise Parkinson hastalığı (PH)'nda kullanılan L-Dopa (LD)'dır.<sup>[1,3]</sup> L-Dopa kullanımının plazma homosistein düzeyinin yükseldiği ve yüksek homosistein düzeyinin eksotoksik etkisiyle PH'de görülen PNP'nin nedeni olabileceği bildirilmiştir.<sup>[3,4]</sup>

Bu çalışmada PH'de PNP sıklığı ile plazma homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 2020 ile Haziran 2022 tarihleri arasında yapılan bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket hastalıkları polikliniğinde takipli ve LD kullanan idiyopatik PH tanısı almış 131 hasta (67 erkek, 64 kadın, ort. yaş: 62.3±12.7 yıl; dağılım 31-82 yıl) ile yaş ve cinsiyet uyumlu 83 sağlıklı kontrol (43 erkek, 40 kadın; ort. yaş: 61.1±11.0) yıl; dağılım 34-78 yıl) alındı. Folik asit, vitamin B12 ve alkol kullanımı ile diabetes mellitus, malignensi, metabolik hastalığı olanlar ve daha önceden PNP tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri (yaş, cinsiyet) yanı sıra PH'de hastalık süresi, almakta oldukları LD süresi ile Hoehn&Yahr (H&Y) evresi kaydedildi. Ayrıca her iki grubun duysal ve motor sinir ileti çalışmaları ile plazma homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakıldı. Her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel

Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 05.06.2015 No: 15). Bu çalışma Helsinki deklarasyonu prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

## İstatistiksel analiz

Tüm analizler IBM SPSS 20.0 versiyon (IBM corp., Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilirken, sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) olarak ve uygun olan yerlerde medyan (min-maks) olarak özetlendi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında istatistiksel hipotezlerin karşılanıp karşılanmadığına bağlı olarak Student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ilişkili (eşleştirilmiş) sürekli değişkenin karşılaştırılmasında istatistiksel hipotezlerin karşılanıp karşılanmadığına bağlı olarak eşleştirilmiş örneklem t-testi veya Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların hastalık süresi 6.74±4.48) yıl ve H&Y evresi 2.44±0.98) idi. Hastalık süresi beş yıldan kısa ve beş yıldan uzun olarak iki gruba ayrıldı. Beş yıldan kısa hastalık süresi olanlar 73 (%55.7), uzun olanlar ise 58 (%44.3) kişiydi. Hoehn&Yahr evresi ise 2.5 ve altında olanlar ile 2.5 üstünde olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hoehn&Yahr evresi 2.5 altında olan 71 (%54.1) hasta, 2.5 üstünde olan 60 (%45.9) hasta vardı. L-Dopa kullanımı beş yıldan az ve beş yıldan çok olmak üzere iki gruba ayrıldı. Beş yıldan kısa süre LD kullanan hasta sayısı 87 (%66.4), daha uzun süre LD kullanan hasta sayısı ise 44 (%33.6) idi (Tablo 1).

Yapılan elektronöromiyografik çalışmalarda kontrol grubunda 6 (%4.5), PH'de ise 19 (%14.5) PNP saptandı (p<0.0001). Her iki grup arasında metabolik veriler karşılaştırıldığında homosistein düzeyleri kontrol grubunda ve hasta grubunda sırası ile 9.2±3.34 ve 23.5±8.23 idi. Vitamin B12 düzeyi ise 187.9±39.23 ve 121.2±28.25 idi.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta grubu				Kontrol grubu			
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Dağılım	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Dağılım
Yaş (yıl)			62.3±12.7	31-82			61.1±11.0	34-78
Cinsiyet								
Erkek	67	51.1			43	51.8		
Kadın	64	48.9			40	48.2		
Hastalık süresi			6.74±4.48				-	
5 yıldan az	73	55.7			-	-		
5 yıldan fazla	58	44.3			-	-		
Hoehn&Yahr evresi			2.44±0.98				-	
2.5 altı	71	54.1			-	-		
2.5 üstü	60	45.9			-	-		
L-Dopa kullanımı								
5 yıl altı	87	66.4			-	-		
5 yıl üstü	44	33.6			-	-		

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunun elektrofizyolojik ve metabolik verileri

	PNP			Homosistein		Vitamin B12		Folik asit	
	Sayı	Yüzde	<i>p</i>	Ort.±SS	<i>p</i>	Ort.±SS	<i>p</i>	Ort.±SS	<i>p</i>
Kontrol grubu	6	4.55	<0.001	9.2±3.34	<0.001	187.9±39.23	0.004	6.67±3.98	0.056
Hasta grubu	19	14.5		23.5±8.23		121.2±28.25		4.91±2.64	
Hasta grubu									
PNP (+)	19	14.5	<0.001	28.9±9.98	0.002	103.7±14.73	<0.003	3.12±1.33	<0.002
PNP (-)	112	85.5		17.6±6.65		145.6±22.23		5.65±2.18	

PNP: Polinöropati; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

**Tablo 3.** Polinöropatisi olan hasta grubunun metabolik verileri

Hasta grubu	PNP (+)			Homosistein		Vitamin B12		Folik asit	
	Sayı	Yüzde	<i>p</i>	Ort.±SS	<i>p</i>	Ort.±SS	<i>p</i>	Ort.±SS	<i>p</i>
HS <5 yıl	6	31.5	0.002	25.56±4.37	<0.04	113.5±16.67	<0.05	4.34±1.21	0.002
HS >5 yıl	13	68.5		31.28±3.59		100.4±10.21		2.01±0.67	
H&Y <2.5	7	36.8	0.002	26.56±2.67	<0.04	113.9±14.73	<0.05	4.12±1.20	0.003
H&Y >2.5	12	63.2		32.28±3.34		99.7±13.43		2.14±0.91	
LD <5 yıl	5	26.3	<0.001	26.56±3.65	<0.03	111.7±12.24	<0.05	4.01±1.01	0.003
LD >5 yıl	14	73.7		33.28±4.78		101.7±11.35		2.34±0.56	

PNP: Polinöropati; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; HS: Hastalık süresi; H&amp;Y: Hoehn &amp; Yahr; LD: L-Dopa.

Folik asit düzeyi ise 6.67±3.98 ve 4.91±264 idi. Homosistein ve vitamin B12 düzeyleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p<0.001$  ve  $p=0.004$ ). Folik asit düzeyi hasta grubunda daha düşük

saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.056$ ). Hasta grubunda homosistein düzeyleri PNP olanlarda 28.9±9.98 ve olmayanlarda 17.6±6.65 idi ( $p<0.002$ ). Vitamin B12 düzeyi PNP olanlarda

103.7±14.73 ve olmayanlarda 145.6±2223 idi (p<0.003). Folik asit düzeyi PNP olanlarda 3.12±1.33) ve olmayanlarda 5.65±2.18) idi (p<0.002) (Tablo 2).

Hastalık süresi göz önüne alındığında beş yıldan kısa hastalığı olanlarda PNP sıklığı 6 (%31.5) beş yıldan uzun hastalığı olanlarda ise 13 (%68.5) olarak saptandı (p=0.002). Hoehn&Yahr evresi 2.5 altında 7 (%36.8) hastada 2.5 üstünde olan ise 12 (%63.2) hastada PNP saptandı (p=0.002). Beş yıldan kısa süreli LD kullanımı olan 5 (%26.3) daha uzun süre kullanan 14 (%73.7) hastada PNP saptandı (p<0.001). Elde edilen bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı. Polinöropati olan hasta grubunun hastalık süresi, H&Y evresi ve LD kullanım süresi göz önüne alındığında yine homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edildi (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda PH'de PNP sıklığı kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. Bulgular literatür ile birlikte değerlendirildiğinde uyumlu olarak yorumlandı.<sup>[5-9]</sup> Bu tür ilk rapor Campylobacter-jejuni enfeksiyonunu takiben akut motoraksonal nöropati geliştiren bir hasta Rajaballyetal tarafından yapılmıştır.<sup>[9]</sup> Daha sonraki çalışmalar PNP'nin PH'de daha sık görüldüğüne dair verileri ortaya koymuştur.<sup>[5-9]</sup> Son yıllarda artan oranda LD likid jel kullanımı ile birlikte PNP olguları daha sıklıkla bildirilmeye başlanmıştır.<sup>[10-12]</sup> Metabolik veriler değerlendirildiğinde PH'de homosistein düzeyi yüksek, vitamin B12 ve folik asit düzeyi düşük saptandı. Bu durum PH'de PNP gelişiminde sadece yüksek homosistein düzeyine değil aynı zamanda düşük vitamin B12 ve Folik asit düzeyleri ile de ilişkili olabileceğini düşündürür.<sup>[8]</sup> Parkinson hastaları kendi içerisinde değerlendirildiğinde PNP varlığında yine homosistein düzeyi yüksek, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin düşük olduğu saptandı. Polinöropati ve LD ile tedavi edilen PH'de sık görülür ve muhtemelen altta yatan bozulmuş bir hücrel metilasyon kapasitesini yansıtan yüksek

homosistein ve düşük vitamin B12 seviyeleri ile bir ilişkidir.<sup>[4-6]</sup> Parkinson hastalığında PNP gelişimi riski için yapılan çalışmalarda LD kullanımına ek olarak veriler net değildir. Ancak alkol kullanımının PH'de PNP gelişimini artırdığına ait veriler vardır.<sup>[13]</sup> Polinöropati varlığının PH'de motor ve non-motor semptomları daha da kötüleştireceği aşikardır.<sup>[7]</sup> Bu durum hastalara daha fazla dopaminerjik tedavi verilmesine ve altta yatan PNP'nin kötüleşmesine neden olabileceğinden düzenli aralıklarla laboratuvar kontrollerinin yapılması ve gerekli durumlarda destek tedavisinin verilmesi hastaları ek ilaç ve mali yükten kurtarıp yaşam kalitelerini artıracaktır.

**Veri Paylaşım Beyanı:** Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

**Yazar Katkıları:** Fikir/kavram, veri toplama ve/veya işleme, analiz ve/veya yorumlama, literatür taraması, makalenin yazılması, eleştirel inceleme: M.B., M.E., E.B.S.; Tasarım: M.B.; Kontrol/denetim: M.D.

**Çıkar çakışması beyanı:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, Santoro L, Barone P, Zibetti M, et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study. *Mov Disord* 2013;28:1391-7. doi: 10.1002/mds.25585.
2. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016;31:5-20. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6.
3. Shahrizaila N, Mahamad UA, Yap AC, Choo YM, Marras C, Lim SY. Is chronic levodopa therapy associated with distal symmetric polyneuropathy in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:391-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.08.002.
4. Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiessen A, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol* 2010;68:28-36. doi: 10.1002/ana.22021.

5. Nolano M, Provitera V, Lanzillo B, Santoro L. Neuropathy in idiopathic Parkinson disease: An iatrogenic problem? *Ann Neurol* 2011;69:427-8. doi: 10.1002/ana.22330.
6. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1850-9. doi: 10.1002/mds.22137.
7. Gondim Fde A, de Oliveira GR, Peixoto AA Jr, Horta WG. A case series of peripheral neuropathy in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2010;68:973-5. doi: 10.1002/ana.22258.
8. Bedir M, Acar H, Özer F, Atmaca BK, Mutlu A, Genç F, et al. Levodopa Kullanmakta Olan İdiyopatik Parkinson Hastalarında Plazma Homosistein Düzeyi ve Polinöropati İlişkisi. *Haseki Tıp Bülteni* 2012;50:53-58.
9. Rajabally YA, Ramlackhansingh A, Fraser M, Abbott RJ. Neuroleptic malignant syndrome and acute motor axonal neuropathy after *Campylobacter jejuni* infection. *Neurophysiol Clin* 2009;39:135-8. doi: 10.1016/j.neucli.2009.02.001.
10. Urban PP, Wellach I, Faiss S, Layer P, Rosenkranz T, Knop K, et al. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy. *Mov Disord* 2010;25:1748-52. doi: 10.1002/mds.23342.
11. Manca D, Cossu G, Murgia D, Molari A, Ferrigno P, Marcia E, et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov Disord* 2009;24:2293-4. doi: 10.1002/mds.22807.
12. Meppelink AM, Nyman R, van Laar T, Drent M, Prins T, Leenders KL. Transcutaneous port for continuous duodenal levodopa/carbidopa administration in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:331-4. doi: 10.1002/mds.23408.
13. Shahrizaila N, Mahamad UA, Yap AC, Choo YM, Marras C, Lim SY. Is chronic levodopa therapy associated with distal symmetric polyneuropathy in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:391-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.08.002.