



İdiyopatik Parkinson Hastalığında Serüloplazminin Nörodejenerasyonda Rolü

The Role of Ceruloplasmin in Neurodegeneration in Parkinson's Disease

Reyhan Güner¹, Şenay Aydın², Dilvin Gökçe³, Tunahan Ayaz⁴, Nihal Işık⁵

¹Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Echomar Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Zonguldak, Türkiye

⁴Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İdiyopatik Parkinson hastalığında (İPH) oksidatif stres nöronal hücre ölümü üzerinde majör role sahiptir. Serüloplazmin ferooksidaz aktivitesi ile ferröz demiri ferrik forma okside eder ve böylece hücrenin DNA, lipid ve protein bileşenlerini oksidatif hasardan korur. Bizim çalışmamızda proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-1 MRS) ile serüloplazmin eksikliğinin nörodejenerasyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: İPH tanılı 23 hasta ve 12 sağlıklı kontrol olguda iki yanlı putamen tek voksel H-1 MRS yöntemiyle incelendi. Her iki grupta N-asetil aspartat (NAA), kreatin (Cr) ve kolin (Cho) pik değerleri ve serum serüloplazmin düzeyleri belirlendi.

Bulgular: İPH hastalarında semptomatik ekstremitenin kontralateral (KL) putaminal bölge NAA/Cho ve NAA/Cr oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca İPH grubunda KL NAA/Cho ve NAA/Cr oranları ipsilateraline (İL) göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). Semptomatik ekstremitenin İL putaminal bölgeye ait metabolit oranları karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol ile İPH grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum serüloplazmin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İPH grubunda anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,001$). İPH grubunda KL putaminal NAA/Cho oranı ile serüloplazmin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,011$).

Sonuç: Çalışmamızda saptanan serum serüloplazmin düşüklüğü ile KL putamen NAA/Cho oranı arasındaki bu korelasyon serbest radikal aracılı nöronal hücre ölümünde serüloplazmin yetersizliğinin katkıda bulunabileceği hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Parkinson hastalığı, proton manyetik rezonans spektroskopisi, serüloplazmin

Summary

Objective: Oxidative stress has been implicated to play a major role in the neuronal cell death in idiopathic Parkinson's disease (IPD). Ceruloplasmin is a ferroxidase that oxidizes toxic ferrous iron to its nontoxic ferric form and thus helps prevent oxidative damage to proteins, lipids, and DNA. The aim of this study was to determine the serum ceruloplasmin levels in patients with IPD and evaluate its role in neurodegeneration using hydrogen proton magnetic resonance spectroscopic imaging (H-1 MRSI).

Materials and Methods: Twenty-three patients with the IPD and 12 healthy controls were studied using single-voxel H-1 MRSI of the bilateral putamen. The peak ratios of N-acetyl aspartate (NAA) to creatinine (Cr) and choline (Cho) were measured in both groups and serum ceruloplasmin levels were detected.

Results: Compared with the controls, the ratios of NAA/Cho and NAA/Cr in putamen contralateral (CL) to the symptomatic limbs were significantly lower in patients with IPD. Also in the IPD group, CL NAA/Cho and NAA/Cr ratios were significantly lower than the ipsilateral (IL) values ($p<0,001$). There was no significant difference between ratios of metabolites in putamen IL to the symptomatic limbs in the IPD group compared with the healthy controls. The mean serum ceruloplasmin level of IPD patients was significantly lower than that of the control group ($p<0,001$). In the IPD group, a significant direct correlation was found between levels of ceruloplasmin and CL putamen NAA/Cho ratio ($p=0,011$).

Conclusion: In our study the direct correlation between low levels of ceruloplasmin and CL putamen NAA/Cho ratio supports the hypothesis that ceruloplasmin deficiency may contribute to free radical-induced death of neuronal cells.

Keywords: Idiopathic Parkinson's disease, proton magnetic resonance spectroscopy, ceruloplasmin

radyolog eşliğinde değerlendirildi. Hastaların tetkik öncesi 12 saat boyunca mevcut tedavileri kesildi. Klinik MRS uygulamalarında bir çok yöntem bulunmakla birlikte çalışmamızda daha az uyarı ile geniş dokulardan örnekleme sağlanabilen (3-27 cm³) ve daha iyi sinyal/gürültü oranına sahip 'point resolved spektroskopi' (PRESS) yöntemi kullanıldı. Tüm olgularda H-1 MRS (General Elektrik Signa HiSpeed 1,5 Tesla), PRESS sekansı uygulanarak (eko zamanı 144 ms, 64 acquisition, 2x2x2 'voxel size', tremor 1500 ms aksiyal veya koronal T-2 sekansları kullanılarak) 'tek voksel spektroskopi' yöntemi ile yapıldı. Otomatik olarak 'shimming' (2-6 Hz) ve %99 su baskılanması yapılarak sekanslar elde edildi. Elde edilen spektra kalite açısından denetlenerek yine otomatik olarak kuantifiye edildi. Kuantifikasyon semanti kantitatif yöntem olan pik eğrilerinin altındaki alanın logaritmik olarak hesaplanan bu yöntemle NAA, Cho, Cr değerleri belirlendi. MRS yöntemiyle dopamin kaybının en yoğun olduğu bilateral putaminal bölgelerden eko zamanı 144 sekansı ile elde edilen NAA, Cho ve Cr değerleri bu çalışmada kullanıldı. Cr değeri birçok hastalıkta sabit kaldığından kontrol değeri olarak kullanıldı. Böylece değerler oranlanarak (NAA/Cho ve NAA/Cr) yeni parametreler elde edildi. Çalışmamızda gruplar arasındaki karşılaştırmada da bu oranlar kullanıldı. Bu çalışmada istatistiksel analizler GraHPad Prism V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, grupların hasta, sağlam ve sağ sol taraf ölçümlerinde eşlendirilmiş t testi, küçük sayıdaki ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza İPH tanısı konulmuş 23 hasta (kadın=19, %82,6; erkek=4, %17,4) ve 12 kontrol (kadın=7, %58,3; erkek=5, %41,7) olgu alındı. Ortalama yaş İPH grubunda 67±8,8 (minimum=50, maksimum=81), kontrol grubunda 63,67±9,32 (minimum=52, maksimum=76) idi. İPH grubunda ortalama hastalık süresi 6,6±5,33 yıl (minimum=0, maksimum=18), hastalık başlangıç yaşı 60,4±10,77 (minimum=42, maksimum=80), ortalama BİPHDÖ 33,43 (11-62), ortalama H&Y skalası 1,87 (1-3) olarak saptandı. Parkinson ve kontrol grubunun yaş ortalamaları (t=1,04, p=0,305) ve cinsiyet dağılımları ($\chi^2=2,43$, p=0,119) arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 1). İPH grubunda yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, L-Dopa kullanım yılı, serum serüloplazmin ve tüm MRS değerleri incelendi (Tablo 2).

Grupların H-1 MRS özellikleri değerlendirildi. Putaminal bölgelerde İPH grubunda kontralateral (KL) NAA/Cho ve NAA/Cr ortalama değerleri ipsilateral (İL) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Kontrol

grubunun sağ ve sol taraf NAA/Cho ortalama değerleri ile NAA/Cr ortalama değerleri arasında ise istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 3). İPH grubunda (KL) NAA/Cho ve (KL) NAA/Cr ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. İL NAA/Cho ve NAA/Cr ortalama değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Serum serüloplazmin ortalama değerleri İPH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak serüloplazmin düzeyleri ile hasta yaşı ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4).

İPH grubunda klinik özellikler hem muayene bulguları hem de BİPHDÖ ve H&Y skorları ile değerlendirildi. BİPHDÖ ve H&Y skorları ile KL ve İL NAA/Cho, NAA/Cr ve serüloplazmin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Klinik olarak baskın olan bulgular ile H-1 MRS verileri ve serüloplazmin düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Ayrıca İPH grubunda hastalık süresi, başlangıç yaşı, L-Dopa kullanım süresi ve serüloplazmin arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Öte yandan (KL) NAA/Cr değeri ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve L-dopa kullanım yılı arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu. İPH grubunda H-1 MRS değerlerine bakıldığında putaminal bölge (KL) NAA/Cho değeri ile serüloplazmin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. Serüloplazmin düşüklüğü ile beraber (KL) NAA/Cho değerlerinde orantısız olarak azalma olmaktadır (Tablo 4).

Tartışma

Striatumun nörokimyasal ve metabolik değişikliklerini incelemek metodolojik zorluklar nedeniyle oldukça güçtür. Bu nedenle İPH'de in vivo striatal değişimler hususunda çok az bilgi mevcuttur. Beyindeki demir birikimi başta İPH olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde gösterilmiştir (9,14).

Dolaşımdaki serum serüloplazmin yokluğu ya da eksikliğinin demir birikimi ve artmış serbest radikal aracı hasar ile nörodejenerasyona yol açtığı bilinmektedir (25,26,27,28). Serüloplazmin eksikliğinin demir birikimine dolayısıyla İPH patogenezindeki önemli rolüne ilişkin literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Hochstrasser ve ark. (33) serüloplazmin mutasyonlu Parkinson hastalarında substantia nigra'da artmış demir birikimini ultrason hiperekojenitesi ile göstermişlerdir. Aynı grup 2005'de ise serüloplazmin mutasyonlu İPH hastalarında demir metabolizmasının etkilendiğini göstermişlerdir (34). Lirong ve ark. (35) 2009'da yapmış oldukları çalışmada ise ATP7B mutasyonundan bağımsız olarak serum serüloplazmin seviyelerindeki düşüklüğün Parkinson hastalığını da içeren hareket bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Serüloplazminin santral sinir sisteminde oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (28). Serum serüloplazmin seviyesindeki düşüş beyindeki serüloplazmin sentezindeki azalmayı gösterebilir ki bu durum Parkinson hastalarında substantia nigradaki oksidatif stresin artışına sebep olabilir (36). Jin ve ark. (36) manyetik duyarlılık ağırlıklı görüntüleme yöntemi ile yapmış oldukları çalışmada serum serüloplazmin seviyesi düşük olan İPH hastalarında belirgin şekilde nıgral demir birikimi varlığını saptamışlardır. Yine bu çalışmada serüloplazmin seviyesi

Tablo 1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları

	İPH grubu	Kontrol grubu	
Yaş	67±8,8	63,67±9,32	t=1,04 p=0,305
Cinsiyet	Erkek 4 (%17,4)	5 (%41,7)	$\chi^2=2,43$ p=0,119
	Kadın 19 (%82,6)	7 (%58,3)	

İPH: İdiyopatik Parkinson hastalığı

düşük İPH hastaları da, serum serüloplazmin seviyesindeki düşüklük ve bilateral nigrallarda ortalama faz değerlerinin arasında anlamlı korelasyon varken normal serum serüloplazmin seviyesine sahip İPH hastalarında ise bilateral nigrallarda ortalama faz değerleri ile diğer alanlar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Serüloplazmin metabolizma bozukluğunun İPH patogeneğinde etkili olabileceğini gösteren bu çalışmadaki sonuçlar bizim verilerimizi desteklemektedir.

Jin ve ark.'nın (36) 2011'de yaptıkları çalışmada İPH evresi ve şiddeti ile serum serüloplazmin seviyesi ve ortalama nigrallarda faz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanırken çalışmamızda İPH şiddeti ile KL ve İL NAA/Cho, NAA/Cr ve serüloplazmin değerleri arasında bu korelasyon gözlenmedi. Yine aynı grubun 2012'deki çalışmalarında ise İPH hastalarında nigrallarda faz değerleri ile serum serüloplazmin seviyesi ve İPH'da motor semptomlar arasında korelasyon saptanmamıştır (37). İPH'da

Tablo 2. Grupların çalışma parametreleri açısından karşılaştırılması

İPH grubu n=23 min-maks (anlamlılık)		Kontrol grubu n=12 min-maks (anlamlılık)	
Yaş	50-81 (67±8,8)	Yaş	52-76 (63,67±9,32)
Serüloplazmin	14,9-30,0 (22,35±3,66)	Serüloplazmin	22,0-30,1 (25,83±2,26)
Hastalık süresi	0-18 (6,6±5,33)		
Hastalık başlangıç yaşı	42-80 (60,4±10,77)		
L-Dopa kullanım yılı	0-12 (4,39±3,8)		
NAA/Cho (KL)	1,01-1,71 (1,312±0,177)	NAA/Cho sağ	1,16-2,24 (1,62±0,283)
NAA/Cho (İL)	1,24-1,93 (1,641±0,218)	NAA/Cho sol	1,22-2,5 (1,693±0,427)
NAA/Cr (KL)	1,12-1,71 (1,454±0,174)	NAA/Cho sağ-sol	1,16-2,5 (1,657±0,356)
NAA/Cr (İL)	1,02-2,2 (1,69±0,307)	NAA/Cr sağ	1,4-1,87 (1,678±0,164)
		NAA/Cr sol	1,37-2,2 (1,723±0,226)
		NAA/Cr sağ-sol	1,37-2,2 (1,701±0,194)

İPH: İdiyopatik Parkinson hastalığı, NAA: N-asetil aspartate, Cho: Kolin, Cr: Kreatin, İL: İpsilateral, KL: Kontralateral, min: Minimum, maks: Maksimum

Tablo 3. Gruplarının proton manyetik rezonans spektroskopisi özelliklerinin karşılaştırılması

	İPH grubu				Kontrol grubu			
	KL	İL	t	p	Sağ	Sol	t	p
NAA/Cho	1,312±0,177	1,641±0,218	-8,24	0,0001***	1,62±0,283	1,693±0,427	-0,46	0,651
NAA/Cr	1,454±0,174	1,69±0,307	-4,79	0,0001***	1,678±0,164	1,723±0,226	-0,76	

***p<0,001, çok yüksek istatistiksel anlamlılık, İPH: İdiyopatik Parkinson hastalığı, İL: İpsilateral, KL: Kontralateral, NAA: N-asetil aspartate, Cho: Kolin, Cr: Kreatin

Tablo 4. Grupların klinik değerlendirme, proton manyetik rezonans spektroskopisi ve serum serüloplazmin değerlerinin karşılaştırılması

		NAA/Cho (KL)	NAA/Cho (İL)	NAA/Cr (KL)	NAA/Cr (İL)	Serüloplazmin
H-1 MRS	İPH Gr (n=23)	1,312±0,177	1,641±0,218	1,454±0,174	1,69±0,307	22,35±3,66
	Kontrol grubu (n=12)	1,657±0,356	1,657±0,356	1,701±0,194	1,701±0,194	25,83±2,26
	t;p	-4,17; 0,0001***	-0,18; 0,858	-4,57; 0,0001***	-0,14; 0,89	-3,00; 0,005**
İPH grubu	BK	1,3±0,099	1,563±0,138	1,403±0,225	1,745±0,313	21,6±4,494
	TR	1,316±0,199	1,669±0,237	1,472±0,156	1,671±0,313	22,612±3,436
	MWU; p	48,5; 0,861	32; 0,183	40,5; 0,461	45,5; 0,7	39,5; 0,421
	Yaş (r;p)					0,108; 0,625
	Hastalık süresi (r;p)					-0,072; 0,743
	Serüloplazmin (r;p)	0,424; 0,011*	0,178; 0,307	0,103; 0,555	-0,018; 0,917	
	BİPHDÖ (r;p)	-0,01; 0,963	0,127; 0,565	0,188; 0,389	0,413; 0,053	0,134; 0,543
	H&Y (r;p)	0,007; 0,973	0,149; 0,496	0,306; 0,156	0,299; 0,166	0,057; 0,797
	Hastalık süresi (r;p)	-0,12; 0,584	-0,133; 0,546	0,457; 0,028*	0,026; 0,905	-0,072; 0,743
	Hastalık başlangıç yaşı (r;p)	-0,098; 0,655	0,097; 0,66	-0,516; 0,012*	-0,173; 0,43	0,124; 0,573
	L-Dopa kullanım yılı (r;p)	-0,053; 0,809	-0,086; 0,697	0,56; 0,006**	0,219; 0,315	-0,165; 0,452

H-1 MRS: Proton manyetik rezonans spektroskopisi, BK: Bradikinezi, TR: Tremor, MWU: Mann-Whitney-U testi, BİPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği, H&Y: Hoehn Yahr Evreleme Skalaları, NAA: N-asetil aspartate, Cho: Kolin, Cr: Kreatin, İPH: İdiyopatik Parkinson hastalığı, İL: İpsilateral, KL: Kontralateral, *0,01 < p < 0,05; istatistiksel anlamlılık, **0,001 < p < 0,01; yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık, ***p < 0,001; çok yüksek istatistiksel anlamlılık

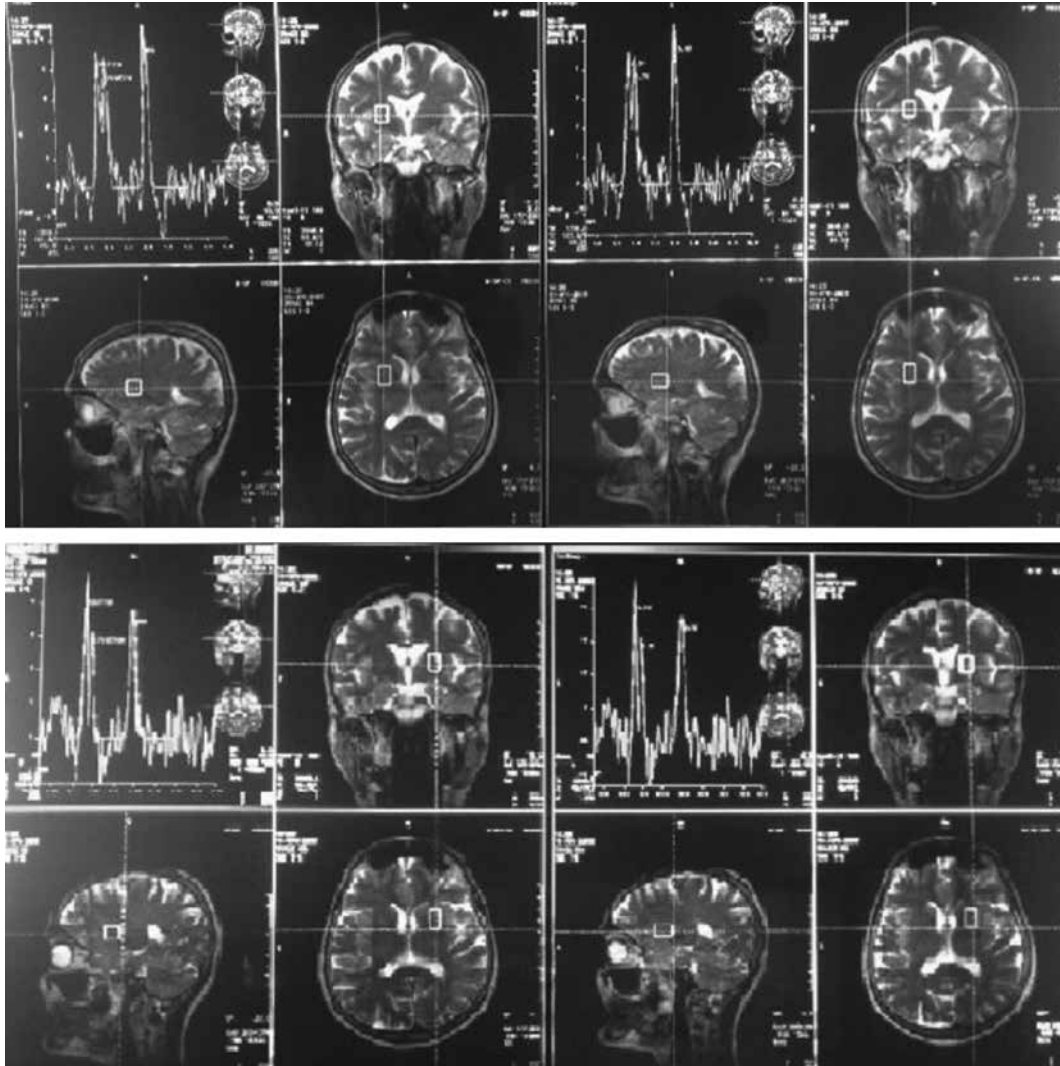
nigral dopaminerjik nöronların %50'den fazlasında bulgular ortaya çıkmadan önce dejenerasyonun başladığı bilinmektedir (38). Sub grup analizi yapılmamış olmasına rağmen elde ettiğimiz veriler aynı şekilde serum serüloplazmin metabolizma bozukluğu için de geçerli olabilir mi sorusunu akla getirmektedir.

Biz daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak İPH hastalarında serum serüloplazmin düzeyindeki düşüklüğün anlamlılığını H-1 MRS tekniğini kullanarak İPH'da spesifik alanlardaki metabolizma değişiklikleri ile göstermeyi hedefledik. H-1 MRS'yi serebral metabolitleri araştırmak amacıyla kullanılan noninvazif bir metod olması ve incelenen alanlarda ya da lezyon alanlarındaki metabolizma değişikliklerini ve bu metabolitlerin hastalığın gelişimi ile ilişkisini belirlemekte konvansiyonel MRG'ye göre daha aydınlatıcı olması nedeniyle tercih ettik (39).

Serebral metabolizmada NAA'nın rolü ile ilgili önemli, çalışmalar mevcuttur (40,41). NAA sağlam nöronal doku göstergesi olarak kabul edilmektedir. Beyin tümör dokusu ve beyin hücre kültür örneklerinde yapılan çalışmalarda NAA'nın sadece nöronal dokuyla sınırlı olduğu belirtilmiştir (42,43,44,45). Ayrıca spesifik

nörotoksik ajanların neden olduğu lezyonlarda NAA düşüklüğü gösterilmiştir (46). Serebrovasküler hastalıklar (47), Wilson hastalığı (48), kazanılmış immün yetersizlik sendromu (AIDS) (49), multipl skleroz (50,51), demiyelinizan hastalıklar (44) ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda da serebral patolojideki nöronal hasarlara sekonder proton MRS'de NAA düşüklüğü saptanmıştır. Ayrıca NAA düşüklüğünü nöronal dejenerasyona bağlayan temporal lob epilepsi (52), AIDS (53) ve Alzheimer hastalığında (54) yapılan daha geniş veri tabanlı çalışmalar bulunmaktadır.

Literatürde H-1 MRS tekniği ile Parkinson hastalarında yapılan çalışmalarda İPH için spesifik olan alanlardaki NAA/Cho oranlarında düşme gösterilmiştir (55,56,57,58). Clarke ve ark. (59) İPH hastalarında Cho düzeyini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar ve bir farklılık olmadığını ortaya koymuşlardır (59). Chaudhuri'nin (60) çalışmasında da Cho/(Cr+PCr) oranları gruplar arasında farklılık göstermeyip, NAA/Cho oranlarındaki bu değişikliğin NAA düzeyinin farklılığından kaynaklandığı, ayrıca aynı yaş ortalamalarına sahip olan L-dopa tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasındaki NAA/Cho oranının farklılığının yaşla



Şekil 1. İdiyopatik Parkinson hastalığı grubu kontralateral manyetik rezonans spektroskopi görüntülemesi

ilintisiz olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte hastalık süresi, şiddeti ve asimetrisi ile ölçülen değerler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Parkinson hastalığının evrelerine göre H-1 MRS bulguları farklılıklar gösterebilir. Weiduschat ve ark. (61) çok erken evre Parkinson hastalarında yaptıkları çalışmada H-1 MRS verileri ile BİPHDÖ, yaş ve hastalık süresi arasında korelasyon olmadığını ayrıca H-1 MRS bulgularının normal popülasyondan farklılık göstermediğini saptamışlardır. Bunu da klinik heterojenitenin İPH'deki önemli rolü ile açıklamışlardır.

Klinik bulguların saptandığı ve tanı konulduğu süreçte aslında nigral dopaminerjik nöronlarda %50'den fazla dejenerasyonun geliştiği bilinmektedir (38,62). Zhou ve ark. (63) 2014'de İPH hastalarında yapmış oldukları çalışmada da NAA/Cr, NAA/Cho ve NAA/(Cho+Cr) ortalama değerlerini etkilenen ekstremitte temsili ile uyumlu KL nigrada İL nigraya kıyasla anlamlı oranda daha düşük saptamışlardır. Ayrıca H-1 MRS'nin İPH erken tanı ve klinik takipte yardımcı olabileceğini göstermişlerdir. Gruplar arası H-1 MRS özelliklerine bakıldığında çalışmamızda da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, İPH hastalarında (KL) NAA/Cho ve (KL) NAA/Cr ortalama değerleri; (İL) değerler ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Çalışmamızda olduğu gibi İPH hastalarında yapılan proton MRS çalışmalarında temel olarak ortaya konulan sonuç, metabolit değişimlerinin nörodejenerasyonun bir göstergesi olduğu yönündedir.

Çalışmamızda serum serüloplazmin düzeyleri İPH grubunda sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca İPH grubunda H-1 MRS verilerine bakıldığında (KL) NAA/Cho düşüklüğü ile serum serüloplazmin düşüklüğü arasında pozitif korelasyon saptadık (Şekil 1). Mevcut bu bulgular bize serüloplazmin eksikliğinin İPH patogenezinde yer alan nörodejenerasyona katkısı olduğunu göstermektedir. Ayrıca (KL) NAA/Cr değerleri ile L-dopa kullanım yılı, hastalık süresi ve başlangıç yaşı arasında saptadığımız bu anlamlı ilişki (KL) NAA/Cr değerlerinin literatürde de daha önce belirtildiği gibi nöronal ve/veya aksonal hasarı gösteren bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (64,65).

Sonuç

İPH'da mevcut nöroprotektif stratejiler henüz netlik kazanmamıştır. Hastalığın patogenezinde etkili olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi olası nöroprotektif tedavilere yol gösterici olacaktır. Çalışmamız serüloplazmin düşüklüğünün İPH'da nörodejenerasyona katkısı olabileceğini göstermektedir. Bu veriler İPH'nın tedavisinde serüloplazmin metabolizmasına etkili olabilecek yeni nöroprotektif ajanların geliştirilmesi yönünde ışık tutabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Reyhan Gürer, Konsept: Reyhan Gürer, Nihal Işık, Dizayn: Reyhan Gürer, Nihal Işık, Tunahan Ayaz, Veri Toplama veya İşleme: Reyhan Gürer, Dilvin Gökçe, Analiz veya

Yorumlama: Reyhan Gürer, Şenay Aydın, Literatür Arama: Reyhan Gürer, Dilvin Gökçe, Yazan: Reyhan Gürer, Şenay Aydın.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2003;302:819-822.
2. Litvan I, Chesselet MF, Gasser T, Di Monte DA, Parker D Jr, Hagg T, Hardy J, Jenner P, Myers RH, Price D, Hallett M, Langston WJ, Lang AE, Halliday G, Rocca W, Duyckaerts C, Dickson DW, Ben-Shlomo Y, Goetz CG, Melamed E. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II J Neuropathol Exp Neurol 2007;66:329-336.
3. Beal MF. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995;38:357-366.
4. Halliwell B. Oxygen radicals as key mediators in neurological disease: Fact or fiction? *Ann Neurol* 1992;32:10-15.
5. Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet* 1994;344:796-798.
6. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999;122:1437-1448.
7. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
8. Graham JM, Paley MN, Grünewald RA, Hoggard N, Griffiths PD. Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain* 2000;123:2423-2431.
9. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:863-873.
10. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimer's Dis* 2009;16:879-895.
11. Barnham KJ, Masters CL, Torsdottir G, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:205-214.
12. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 1991;114:1953-1975.
13. Berg D, Hochstrasser H. Iron metabolism in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2006;21:1299-1310.
14. Rhodes SL, Ritz B. Genetics of iron regulation and the possible role of iron in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2008;32:183-195.
15. Loeffler DA, Connor JR, Juneau PL, Snyder BS, Kanaley L, DeMaggio AJ, Nguyen H, Brickman CM, Lewitt PA. Transferrin and iron in normal, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease brain regions. *J Neurochem* 1995;65:710-724.
16. Bharucha KJ, Friedman JK, Vincent AS, Ross ED. Lower serum ceruloplasmin levels correlate with younger age of onset in Parkinson's disease. *J Neurol* 2008;255:1957-1962.
17. Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, Sugimoto M. Increased lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction in aceruloplasminemia brains. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:433-238.
18. Rossi ME, Ruottinen H, Saunamäki T, Elovaara I, Dastidar P. Imaging brain iron and diffusion patterns: a follow-up study of Parkinson's disease in the initial stages. *Acad Radiol* 2014;21:64-71.
19. Kristinsson J, Snaedal J, Tórsdóttir G, Jóhannesson T. Ceruloplasmin and iron in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: A synopsis of recent studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:515-521.
20. Graf WD, Noetzel M. J. Radical reactions from missing ceruloplasmin, the importance of a ferroxidase as an endogenous antioxidant. *Neurology* 1999;53:446-447.
21. Osaki S. Kinetic studies of ferrous ion oxidation with crystalline human ferroxidase (ceruloplasmin). *J Biol Chem* 1966;241:5053-5059.

22. Lee GR, Nacht S, Leukens JN, Cartwright GE. Iron metabolism in copper-deficient swine. *J Clin Invest* 1968;47:2058-2069.
23. Vassiliev V, Harris ZL, Zatta P. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49:633-640.
24. Texel SJ, Xu X, Harris ZL. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans* 2008;36:1277-1281.
25. Okamoto N, Wada S, Oga T, Kawabata Y, Baba Y, Habu D, Takeda Z, Wada Y. Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis. *Hum Genet* 1996;97:755-758.
26. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RT, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2539-2543.
27. Morita H, Ikeda S, Yamamoto K, Morita S, Yoshida K, Nomoto S, Kato M, Yanagisawa N. Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis: A clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol* 1995;37:646-656.
28. Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, Zhu Q, Julien JP, David S. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *The Journal of Neuroscience* 2002;22:6578-6586.
29. Warren KE. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *Oncologist* 2004;9:312-318.
30. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
31. Akbostancı MC, Balaban H, Atbaşoğlu C. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği Motor Muayene Bölümü ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'nin değerlendiriciler arası güvenilirlik çalışması. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukluğu Dergisi* 2000;3:7-13.
32. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
33. Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Zeiler B, Bornemann A, Pahnke J, Becker G, Riess O, Berg D. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in parkinson's disease. *Neurology* 2004;63:1912-1917.
34. Hochstrasser H, Tomiuk J, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Krüger R, Becker G, Riess O, Berg D. Functional relevance of ceruloplasmin mutations in Parkinson's disease. *FASEB J* 2005;19:1851-1853.
35. Lirong J, Jianjun J, Hua Z, Guoqiang F, Yuhao Z, Xiaoli P, Xiaomin Z, Yuwen Z, Yu M, Jie C, Jihong D, Yueshi M, Zhenyao M, Chunjiu Z. Hypoceruloplasminemia-related movement disorder without Kayser-Fleischer rings is different from Wilson disease and not involved in ATP7B mutation. *Eur J Neurol* 2009;16:1130-1137.
36. Jin L, Wang J, Zhao L, Jin H, Fei G, Zhang Y, Zeng M, Zhong C. Decreased serum ceruloplasmin levels characteristically aggravate nigral iron deposition in Parkinson's disease. *Brain* 2011;134:50-58.
37. Jin L, Wang J, Jin H, Fei G, Zhang Y, Chen W, Zhao L, Zhao N, Sun X, Zeng M, Zhong C. Nigral iron deposition occurs across motor phenotypes of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012;19:969-976.
38. Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51(Suppl 2):2-9.
39. Burlina AP, Aureli T, Bracco F, Conti F, Battistin L. MR spectroscopy: A powerful tool for investigating brain function and neurological diseases. *Neurochemical Research* 2000;25:1365-1372.
40. Lenz FA, Normand SL, Kwan HC, Andrews D, Rowland LH, Jones MW, Seike M, Lin YC, Tasker RR, Dostrovsky JO. Statistical prediction of the optimal site for thalamotomy in parkinsonian tremor. *Mov Disord* 1995;10:318-328.
41. Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-aspartate acid: A literature review of a compound prominent in 1H NMR spectroscopic studies of the brain. *Neurosci Rev* 1989;13:23-31.
42. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R, Hamburger C. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized 1H MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989;172:541-548.
43. Langkowski JH, Wieland J, Bomsdorf H, Leibfritz D, Westphal M, Offermann W, Maas R. Pre-operative localized in-vivo proton spectroscopy in cerebral tumors at 4.0 Tesla-first results. *Magn Reson Imaging* 1989;7:547-555.
44. Gill SS, Thomas DG, Van Bruggen N, Gadian DG, Peden CJ, Bell JD, Cox IJ, Menon DK, Iles RA, Bryant DJ. Proton MR spectroscopy of intracranial tumors: in-vivo and in-vitro studies. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:497-504.
45. Gill SS, Small RK, Thomas DG, Patel P, Porteous R, Van Bruggen N, Gadian DG, Kauppinen RA, Williams SR. Brain metabolites as 1H NMR markers of neuronal and glial disorders. *NMR Biomed* 1989;2:196-200.
46. Koller KJ, Zaczek R, Coyle JT. N-acetyl-aspartyl-glutamate: regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method. *J Neurochem* 1984;43:1136-1142.
47. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R. Cerebral metabolism in man after acute stroke: new observations using localized proton NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1989;9:126-131.
48. Algin O, Taskapilioglu O, Hakyemez B, Ocakoglu G, Yurtogullari S, Erer S, Parlak M. Structural and neurochemical evaluation of the brain and pons in patients with Wilson's disease. *Jpn J Radiol* 2010;28:663-671.
49. Menon DK, Bau douin CJ, Tomlinson D, Hoyle C. Proton MR spectroscopy and imaging of the brain in AIDS: evidence of neuronal loss in regions that appear normal with imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:882-885.
50. Van Hecke P, Marchal G, Johannik K, Demaerel P, Wilms G, Carton H, Baert AL. Human brain proton localized NMR spectroscopy in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 1991;18:199-206.
51. Matthews PM, Francis G, Antel J, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:1251-1256.
52. Chang KH, Kim HD, Park SW, Song IC, Yu IK, Han MH, Lee SK, Chung CK, Park YH. Usefulness of single voxel proton MR spectroscopy in the evaluation of hippocampal sclerosis. *Korean J Radiol* 2000;1:25-32.
53. Lu D, Pavlakis SG, Frank Y, Bakshi S, Pahwa S, Gould RJ, Sison C, Hsu C, Lesser M, Hoberman M, Barnett T, Hyman RA. Proton MR spectroscopy of the basal ganglia in healthy children and children with AIDS. *Radiology* 1996;199:423-428.
54. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, Michaelis T, Mandigo JC, Izumi J, Ross BD. Probable Alzheimer disease: Diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195:65-72.
55. Davie CA, Wenning GK, Barker GJ, Tofts PS, Kendall BE, Quinn N, McDonald WI, Marsden CD, Miller DH. Differentiation of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1995;37:204-210.
56. Holshouser BA, Komu M, Möller HE, Zijlmans J, Kolem H, Hinshaw DB Jr, Sonninen P, Vermathen P, Heerschap A, Masur H. Localized proton NMR spectroscopy in the striatum of patients with Parkinson's disease: A multicentre pilot study. *Magn Reson Med* 1995;33:589-594.
57. Choe BY, Park JW, Lee KS, Son BC, Kim MC, Kim BS, Suh TS, Lee HK, Shinn KS. Neuronal laterality in Parkinson's disease with unilateral symptom by in-vivo 1H MR spectroscopy. *Invest Radiol* 1998;33:450-455.
58. Ellis CM, Lemmens G, Williams SC, Simmons A, Dawson J, Leigh PN, Chaudhuri KR. Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopatreated Parkinson's disease: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 1997;49:438-444.
59. Clarke CE, Lowry M, Horsman A. Unchanged basal ganglia N-acetylaspartate and glutamate in idiopathic Parkinson's disease measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Mov disord* 1997;12:297-301.
60. Chaudhuri KR, Lemmens GM, Williams SC, Ellis C, Lloyd CM, Dawson J, Simmons A, Leigh PN. Proton magnetic resonance of the striatum in Parkinson's disease patients with motor response fluctuations. *Parkinsonism Relat Disord* 1996;2:63-67.
61. Weiduschar N, Mao X, Beal MF, Nirenberg MJ, Shungu DC, Henchcliffe C. Usefulness of Proton and Phosphorus MR Spectroscopic Imaging for Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *J Neuroimaging* 2015;25:105-110.
62. Gallagher DA, Schapira AH. Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem* 2009;9:860-868.
63. Zhou B, Yuan F, He Z, Tan C. Application of proton magnetic resonance spectroscopy on substantia nigra metabolites in Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav* 2014;8:97-101.
64. Abe K, Terakawa H, Takanashi M, Watanabe Y, Tanaka H, Fujita N, Hirabuki N, Yanagihara T. Proton magnetic resonance spectroscopy of patients with parkinsonism. *Brain Res Bull* 2000;52:589-595.
65. Watanabe H, Fukatsu H, Katsuno M, Sugiura M, Hamada K, Okada Y, Hirayama M, Ishigaki T, Sobue G. Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy: NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:103-109.