

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۹ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۶ صفحات ۵۱-۴۷

بررسی سطح هموسیستئین سرم در بیماری پارکینسون و ارتباط آن با شدت بیماری

دکتر مهدی فرهودی: دانشیار اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط

E-mail: farhoudim@tbzmed.ac.ir

دکتر جعفر مجیدی: دانشیار ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مهناز طالبی: استادیار اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر محمد یزدچی مرندي: استادیار اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مهستی علیزاده: استادیار پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر فرزاد ارژنگ نیا: پزشک عمومی

دریافت: ۸۵/۹/۲۱، پذیرش: ۸۶/۴/۲۷

چکیده

زمینه و اهداف: در سالهای اخیر افزایش سطح هموسیستئین در بیماری های نورولوژیکی که منشاء عروقی ندارند مورد توجه قرار گرفته که یکی از این موارد بیماری پارکینسون است. هنوز کاملاً مشخص نشده که آیا این افزایش سطح هموسیستئین سرم در بیماران پارکینسونی بصورت اولیه صورت می گیرد و یا ثانویه به مصرف داروهای مانند لوودوپا می باشد. هدف از این مطالعه بررسی سطح هموسیستئین سرم در بیماری پارکینسون و رابطه آن با شدت بیماری است.
روش بررسی: این مطالعه بصورت مورد-شاهدی بر روی ۴۷ بیمار دچار پارکینسون تایید شده بالینی (گروه مورد) با ۴۷ فرد سالم (گروه شاهد) مشابه از نظر سن و جنس انجام شد. در هر دو گروه سطح هموسیستئین سرم با روش الایزا اندازه گیری و با هم مقایسه شد. سپس سطح هموسیستئین سرم در شدت های مختلف بیماری پارکینسون مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: سن متوسط گروه بیمار $67/1 \pm 9/0$ و گروه شاهد $66/7 \pm 9/3$ سال بود. هر دو گروه شامل ۳۱ مذکر و ۱۶ نفر مؤنث بودند. متوسط سطح سرمی هموسیستئین در بیماران گروه مورد بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ($20/7 \pm 10/6$ میلی مول در لیتر در برابر $17/0 \pm 5/9$ میلی مول در لیتر؛ $P=0/04$). ارتباط معنی داری ما بین متوسط سطح هموسیستئین سرم و درجات مختلف بیماری پارکینسون مشاهده نگردید ($P=0/91$). همچنین تفاوت معنی داری از نظر سطح هموسیستئین خون در بیماران با مصرف انواع داروهای ضد پارکینسون و انواع علائم و نشانه های بیماری وجود نداشت ($P>0/05$).
نتیجه گیری: این مطالعه نشان می دهد که سطح هموسیستئین سرم در بیماران پارکینسونی نسبت به افراد غیر پارکینسونی بیشتر است اما با شدت بیماری در گروه های مختلف ارتباط معنی دار ندارد.

کلید واژه ها: بیماری پارکینسون، هموسیستئین سرم، ایندکس شدت بیماری.

مقدمه

پارکینسونیسم فAMILIAL تقسیم بندی می شود. در پارکینسونیسم ایدیوپاتیک، بررسی های پاتولوژیک فقدان پیگمانتاسیون و سلول در جسم سیاه و دیگر مراکز ساقه مغز را نشان می دهد. دوپامین و استیل کولین در اجسام مخطط وجود داشته و به عنوان نوروترانسمیتر عمل می کنند. در پارکینسونیسم ایدیوپاتیک عقیده بر این است که تعادل طبیعی بین این دو نوروترانسمیتر به هم خورده زیرا نقص دوپامینی در سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال وجود

پارکینسون یک بیماری نورودژنراتیو پیشرونده است که تقریباً در همه نژادها با توزیع جنسی تقریباً مساوی رخ می دهد. در آمریکا و اروپای غربی شیوع ۱ تا ۲ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر دارد. با افزایش سن شیوع آن نیز زیاد می شود. تظاهرات بالینی عمده آن ترمور، هیپوکینزی، رژیڈیتی، اختلال رفلکس های وضعیتی و راه رفتن غیرطبیعی می باشد. پارکینسون از لحاظ اتیولوژی به انواع ایدیوپاتیک، پست آنسفالیت، پارکینسونیسم دارویی و

مقایسه قرار گرفتند. هیچکدام از افراد مورد مطالعه، داروهای کاهنده سطح ویتامین B6 (ایزونیازید- پنی سیلامین- هیدرالازین- استروئیدهای کتراسپتینو) که باعث اختلال در متابولیسم هموسیستئین می شود استفاده نمی کردند. ۴ سی سی نمونه خون از بیماران و افراد گروه شاهد اخذ و بلافاصله در آزمایشگاه مربوط سانتیفریژ شده و سرم بدست آمده در ۷۰- درجه سانتی گراد فریز می گردید. برای رعایت حال گروه کنترل، اغلب نمونه گیری در زمان خونگیری برای آزمایشات روتین انجام و در باره خونگیری بیشتر توضیح داده شده و اجازه اخذ خون دریافت میگرد. پس از جمع آوری تمام نمونه های لازم، سطح سرمی هموسیستئین با استفاده از روش حساس الیزا مورد سنجش قرار می گرفت. نرم افزار آماری بکار رفته SPSS است. اطلاعات به دست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. متغیرهای کمی با استفاده از Student T-test (Independent samples) مقایسه شده اند.

مقایسه در مورد متغیرهای کیفی و با استفاده از Chi-Square Test و یا Fisher's Exact Test بر حسب شرایط صورت گرفته است. جهت بررسی وجود همبستگی بین داده های کمی، از ضریب همبستگی پیرسون (r) استفاده شده است. در تمامی موارد مطالعه، نتایج در صورت $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

یافته‌ها

در کل ۴۷ بیمار پارکینسونی و ۴۷ مورد شاهد وارد مطالعه شد. متوسط سنی گروه مورد $67/1 \pm 9/0$ سال و متوسط سنی گروه شاهد $66/7 \pm 9/3$ سال بود. هم در گروه کنترل و هم در گروه مورد $61/7/31$ (نفر) بیماران مذکر و $38/3/16$ (نفر) بیماران مونث بودند. تفاوت معنی داری از نظر سن و جنس و بیماریهای همراه بین گروه مورد و کنترل مشاهده نشد (جدول ۱).

متوسط سطح سرمی هموسیستئین خون در بیماران و افراد گروه شاهد در نمودار ۱ نشان داده شده است. متوسط سطح سرمی هموسیستئین خون در بیماران گروه مورد $20/7 \pm 10/6$ میکرو مول در لیتر) بطور معنی داری بیشتر از افراد گروه شاهد $5/9 \pm 17/0$ میکرو مول در لیتر) بود ($P=0/04$).

متوسط سطح سرمی هموسیستئین در انواع درجات یا شدت بیماری پارکینسون در نمودار ۲ نشان داده شده است که تفاوت معنی داری از این نظر بین درجات مختلف بیماری مشاهده نگردید ($P=0/91$).

همبستگی مستقیم و معنی داری بین سطح سرمی هموسیستئین با مدت تشخیص بیماری وجود داشت؛ بدین معنی که با افزایش مدت بیماری، سطح سرمی هموسیستئین نیز افزایش نشان داد ($r=0/36$ ، $P=0/01$).

همبستگی مثبت ولی غیرمعنی داری بین سطح سرمی هموسیستئین و سن بیماران مشاهده گردید ($r=0/09$ ، $P=0/5$).

درد (۱). اخیراً در بیماران پارکینسونی سطح سرمی بالای هموسیستئین کشف شده است (۲). اگر چه وضعیت ویتامینهای گروه B، اسیدفولیک و فاکتورهای ژنتیکی عوامل تعیین کننده اصلی در میزان سرمی هموسیستئین هستند ولی به نظر می رسد که داروی ضدپارکینسونی لوودوپا عامل اصلی هیپرهموسیستئینمی در این بیماران باشد (۳و۴).

از نظر ارتباط سطح هموسیستئین سرم با شدت بیماری پارکینسون مطالعات محدودی وجود دارد که چنین ارتباطی را تأیید نمی کنند (۵). اهداف این مطالعه تعیین سطح هموسیستئین و ارتباط آن با شدت بیماری است که بینیم با توجه به جدید بودن موضوع آیا ما هم به نتایج مشابهی می رسیم یا نه؟ از طرف دیگر اثبات این موضوع می تواند در راستای پیشگیری از پیشرفت بیماری با تجویز به موقع اسید فولیک و مکمل های ویتامین های گروه B کمک کننده باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت موردی- شاهدهی انجام گرفت. جامعه هدف این مطالعه موارد پارکینسون ایدیوپاتیک بودند که بر اساس کرایتریاهای مربوط انتخاب می شد. بدین ترتیب که اگر از سه علامت اصلی پارکینسون (تremor در حالت استراحت، کندی و رژیڈیتی) حداقل دو مورد را داشتند وارد مطالعه می شدند. البته موارد ثانویه پارکینسون مثل حوادث عروقی مغز، مسمویت ها بر اساس شرح حال و معاینه بررسی و در صورت اثبات کنار گذاشته می شدند. پس از تشخیص و پیدا کردن بیماران پارکینسونی در مورد هر بیمار پرسشنامه ای پر می شد که شامل اطلاعات مربوط به مشخصات بیمار، وضعیت بیماری وی، یافته های معاینه و داروهای دریافتی بود.

سپس بر اساس مرحله بندی Hoehn & Yahr شدت بیماری پارکینسون مشخص می شد که بر اساس آن بیماران در ۵ مرحله (Stage) به ترتیب زیر قرار می گرفتند: در مرحله ۱ علائم یک طرفه بوده که اغلب با ناتوانی مختصر همراه است، در مرحله ۲ در گیری دو طرفه بوده و یا درگیری محوری بدن وجود دارد ولی تعادل فرد مختل نمی باشد، در مرحله ۳ گرفتاری دو طرفه همراه با ناتوانی متوسط و اختلال رفلکس های پستورال بوده ولی از نظر فیزیکی غیر وابسته است، در مرحله ۴ ناتوانی شدید بوده اما هنوز می تواند راه برود یا به تنهایی بایستد و بالاخره در مرحله ۵ بیمار بستر نشین و یا وابسته به ویل چیر می شود (۶). برای اینکه بررسی ما از نظر آماری قابل ارزیابی باشد، از هر مرحله بیماری حداقل ۱۰ مورد وارد مطالعه شد. ولیکن با توجه به کمبود مراحل ۴ و ۵ این دو مرحله با هم در نظر گرفته شد. بنابراین بیماران به طور کلی در ۴ گروه تقسیم بندی شدند. گروه کنترل این مطالعه شامل افرادی بودند که بیماری پارکینسون و آلزایمر و بیماریهای عروق مغزی نداشتند و از نظر سنی و جنسی مطابق با گروه مورد بودند. فاکتورهای مختلف شامل سطح هموسیستئین سرم مورد ارزیابی و

جدول ۲: متوسط سطح هموسیستئین سرم (بر اساس میکرومول بر لیتر) و مقایسه آن در بیماران پارکینسونی با انواع علائم بیماری

نوع علامت	افراد دارای علامت	افراد فاقد علامت	P
لرزش	۲۱/۴±۱۰	۱۷/۲±۱۲/۹	۰/۲
صورت ماسکه	۲۰/۵۲±۱۰/۴	۲۱/۶±۱۲/۸	۰/۸
اختلال شناختی	۱۸/۸±۵/۹	۲۰/۸±۱۰/۹	۰/۷
هیپوکینزی	۲۱/۴±۱۰/۹	۱۴/۱±۲/۳	۰/۱
هیپوفونی	۲۱/۸±۱۱/۴	۱۸/۱±۸/۳	۰/۲
نشانه مایرسون	۱۹/۵±۵/۷	۲۱/۷±۱۳/۸	۰/۵
کاهش تعداد پلک زدن	۳۴/۲±۱۹	۱۹/۱±۸	۰/۱
اختلال تعریق	۱۹±۱۱/۵	۲۱/۱±۱۰/۴	۰/۵
سیالوره	۲۱/۵±۱۲/۵	۲۰/۱±۹/۳	۰/۶
اختلال در راه رفتن	۲۱/۸±۱۱/۱	۱۹/۱±۹/۹	۰/۴
انجماد حرکتی	۲۰/۵±۱۲/۲	۲۰/۷±۱۰/۳	۰/۹
سفتی حرکات (رژیدیتی)	۲۱/۲±۱۱	۱۵/۶±۱/۸	۰/۲

همان گونه که ملاحظه می گردد ارتباط معنی دار آماری بین سطح هموسیستئین خون با هیچ یک از علائم بیماری مشاهده نشده است. در بیماران مصرف کننده لوودوپا با شدت های مختلف (درجه یا stage) بیماری پارکینسون، نتایج زیر حاصل گردید:

متوسط سطح هموسیستئین خون گروه یک در بیماران مصرف کننده لوودوپا ۲۰/۶±۱۸/۸ میکرومول در لیتر و در بیمارانی که لوودوپا استفاده نکرده اند ۱۸/۸±۱۰/۴ میکرومول در لیتر بود.

متوسط سطح هموسیستئین خون در بیماران گروه دو مصرف کننده لوودوپا ۱۸/۲±۹/۰ میکرومول در لیتر و در بیمارانی که لوودوپا استفاده نکرده اند ۱۹/۵±۵/۹ میکرومول در لیتر بود.

در گروه سه متوسط سطح هموسیستئین خون در بیماران مصرف کننده لوودوپا ۲۲/۵±۱۶/۴ میکرومول در لیتر و در بیمارانی که لوودوپا استفاده نکرده اند ۱۹/۹±۶/۸ میکرومول در لیتر بود.

همچنین گروه چهار (stage IV & stage V): متوسط سطح

هموسیستئین خون در بیماران مصرف کننده لوودوپا ۲۲/۴±۱۴/۴ میکروگرم در لیتر و در بیمارانی که لوودوپا استفاده نکرده اند ۲۱/۶±۱۰/۸ میکروگرم در لیتر بود. در بین بیماران مصرف کننده

لوودوپا سطح هموسیستئین سرم با درجات مختلف بیماری پارکینسون، ارتباط معنی دار آماری وجود نداشت (P=۰/۸۰۷).

در بین بیماران بدون سابقه مصرف لوودوپا نیز سطح هموسیستئین سرم با درجات مختلف بیماری پارکینسون ارتباط معنی دار آماری نشان نداد (P=۰/۹۷۵).

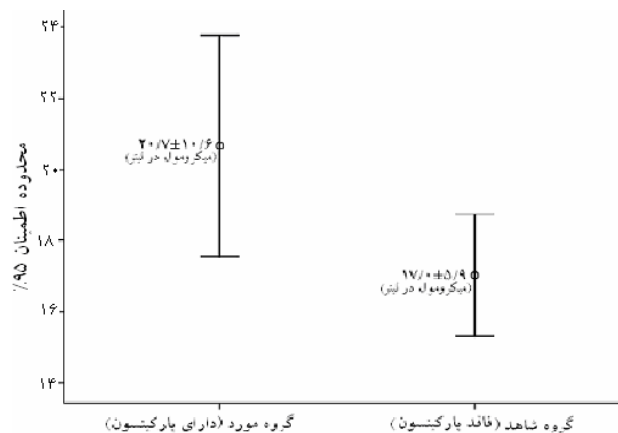
با استفاده از منحنی ROC، مقدار عددی سطح پایه (cut-off) هموسیستئین سرم جهت پیش گویی ریسک بروز بیماری پارکینسون در حدود ۱۲/۲۵ میکرومول در لیتر و بیشتر تعیین گردید. با در نظر گرفتن حساسیت ۰/۸۹ و ۰/۷۸=ویژگی-۱ در این نقطه برابر ۱/۴ می باشد به این معنی که خطر بروز پارکینسون در هموسیستئین بالای ۱۲/۲۵ میکرومول در لیتر، ۴۰٪ بیشتر از

متوسط سطح سرمی هموسیستئین در بیماران مذکر گروه مورد ۲۱/۸±۱۱/۳ میکرومول در لیتر بود. متوسط سطح سرمی هموسیستئین در بیماران مونث گروه مورد ۱۸/۷±۹/۳ میکرومول در لیتر بود. تفاوت معنی دار آماری از این نظر بین بیماران مذکر و مونث مشاهده نگردید (P=۰/۳).

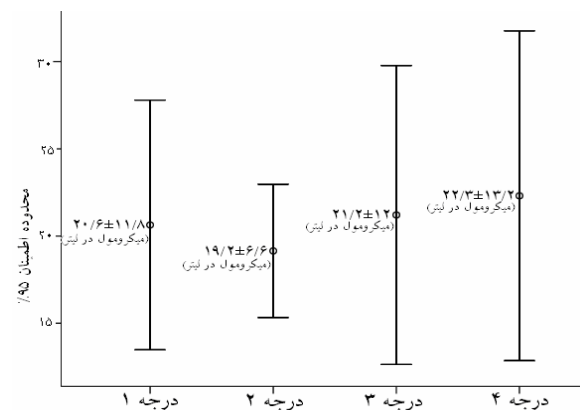
ارتباط سطح سرمی هموسیستئین با علائم و نشانه های بیماری پارکینسون در جدول ۲ خلاصه شده است. همان گونه که ملاحظه می گردد ارتباط معنی دار آماری بین سطح هموسیستئین خون با هیچ یک از علائم بیماری مشاهده نشده است.

جدول ۱: مقایسه بیماران پارکینسونی و گروه کنترل از نظر سن و جنس و بیماریهای همراه

سن (سال)	گروه بیمار	گروه شاهد	P
۶۷/۱±۹	۶۶/۷±۹/۳	۰/۱۸۷	
جنس (مرد/زن)	۶۱/۷٪ / ۳۸/۳٪	۶۱/۷٪ / ۳۸/۳٪	۰/۰۹۸
هیپرتانسیون	٪۳۴	٪۳۶/۲	۰/۰۹۵
هیپرلیپیدمی	٪۱۰/۶	٪۱۴/۹	۰/۷۱۴
بیماری عروق کرونر	٪۱۹/۱	٪۶/۴	۰/۰۵
دیابت	٪۸/۱۵	٪۸/۵	۰/۳۹۸



نمودار ۱: متوسط سطح سرمی هموسیستئین در دو گروه پارکینسون و شاهد



نمودار ۲: متوسط سطح سرمی هموسیستئین در شدتهای مختلف بیماری پارکینسون

دیده شد. در ضمن در مطالعه ما ۱۹ بیمار سابقه مصرف لوودوپا داشتند، این در حالی است که در ۱۳ مورد از این بیماران سایر دسته های دارویی موثر بر درمان پارکینسون نیز بطور همزمان مصرف شده اند. مصرف همزمان سایر دسته های دارویی ممکن است مانع اثر افزایش سطح هموسیستئین خون توسط لوودوپا گردد (۱۹) از طرف دیگر گروهی که لوودوپا دریافت نمی کردند داروهای دیگر دوپامینرژیک دریافت می کردند که ممکن است تا حدی در افزایش سطح هموسیستئین دخالت داشته باشد.

هرچند تمامی علل فوق ممکن است باعث تفاوت در نتیجه گیری گردند ولی تعدادی از مطالعات نیز معتقدند افزایش سطح هموسیستئین خون بصورت اولیه در بیماران پارکینسونی وجود داشته و این مستقل از تاثیر عوامل دارویی مانند لوودوپا می باشد: Zoccollella معتقد است ممکن است هموسیستئین از طریق اختلال در تعادل نوروترانسمیترهای مدارهای حرکتی و نیز افزایش خطر حوادث عروقی مغز خود عامل ایجاد و یا گسترش بیماری پارکینسون باشد (۱۲).

Irizarry عقیده دارد هموسیستئین به تنهایی یا در تعامل با سایر علل (از جمله آمیلوئید بتای پلاسما) خود باعث ایجاد بیماری پارکینسون می گردد (۱۵). Sachder نیز عقیده دارد هموسیستئین با ایجاد استرس اکسیداتیو، تخریب DNA و تحریک آپوپتوز و excitotoxicity نقش مستقیم در بروز پارکینسون دارد (۲۰). در مطالعه ما تفاوت معنی داری از نظر سطح هموسیستئین خون بین شدت های مختلف بیماری پارکینسون مشاهده نگردید ($P=0/913$).

مطالعات محدودی به بررسی این موضوع پرداخته اند: O'Suilleabhain در بررسی خود نشان داد که سطح هموسیستئین بیماران پارکینسونی با افزایش شدت بیماری تفاوت معنی داری نمی کند (۱۴). Kuhn نیز رابطه ای بین شدت بیماری پارکینسون و سطح هموسیستئین خون نیافته است (۲۱). هر چند در این زمینه مطالعات گسترده ای وجود ندارد، ولی بهرحال نتایج این مطالعات موجود نیز نشان داده اند که ارتباطی بین سطح هموسیستئین خون و شدت بیماری پارکینسون وجود ندارد.

نتیجه گیری

متوسط سطح هموسیستئین خون در بیماران مبتلا به پارکینسون ایدیوپاتیک بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد است. ارتباط معنی داری بین سطح سرمی هموسیستئین با شدت بیماری پارکینسون، علائم و بیماریهای همراه و داروهای مصرفی بدست نیامد. با توجه به نتایج حاصل این مطالعه و مطالعات موجود پیشنهاد می شود در زمینه اثر درمانهای کاهنده سطح هموسیستئین با استفاده از تجویز مکمل های ویتامینی (گروه B و اسید فولیک) در بیماری پارکینسون مطالعات جدیدی انجام گیرد. افزایش حجم نمونه در مطالعات بعدی جهت رسیدن به نتایج قطعی تر در زمینه ارتباط سطح سرمی هموسیستئین با شدت بیماری توصیه می

هموسیستئین زیر ۱۲/۲۵ میکرو مول در لیتر می باشد ($CI= \% 95 \text{ odd Ratio} = 0/7-2/7$).

بحث

امروزه نقش هیپرهموسیستئینمی، بعنوان عامل افزایشده خطر بیماری های قلبی عروقی و ترومبوتیک، آنمی بدخیم، نارسایی کلیه، هیپوتیروئیدیسم، بدخیمی ها و برخی بیماری های جلدی-روماتولوژیک مورد توجه قرار گرفته است (۷-۱۱). نقش این عامل در بیماری های نورولوژیک با و بدون منشاء عروقی مانند سکته مغزی، دمانس، آلزایمر، هانتینگتون، دیستونی اولیه و پارکینسون نیز در چند سال اخیر همواره مورد بحث بوده است (۱۲). Religa در ۲۰۰۶ طی در بررسی خود (۱۱۴) بیمار پارکینسونی و ۱۰۰ نفر گروه کنترل) نشان داد که سطح هموسیستئین خون در بیماران دچار پارکینسون بیشتر از افراد کنترل می باشد ($P < 0/05$) (۱۳). در مطالعه O'Suilleabhain در سال ۲۰۰۶ نیز سطح هموسیستئین سرم در ۳۱ بیمار پارکینسونی بطور معنی داری بالاتر گزارش شده است ($P=0/03$) (۱۴). Irizarry و همکاران نیز در مطالعه خود بر روی ۹۳ بیمار به نتیجه مشابهی در این زمینه دست یافته اند ($P=0/001$) (۱۵). بسیاری از مطالعات نشان داده اند که افزایش سطح هموسیستئین خون در بیماران، نه علت بیماری بلکه ناشی از درمان دارویی (خصوصا استفاده از لوودوپا) این بیماران است:

O'Suilleabhain و همکاران نشان دادند که سطح هموسیستئین خون در بیماران مصرف کننده لوودوپا بطور معنی داری بیشتر است. آنها علت این امر را تولید هموسیستئین در خلال متابولیسم لوودوپا ذکر کرده اند (۱۶).

Zoccollella در سال ۲۰۰۶ نیز در همین راستا، علت افزایش سطح هموسیستئین در افراد مصرف کننده لوودوپا را متیلاسیون دارو توسط کاتکولامین متیل ترانسفراز گزارش نموده است (۱۲). در مطالعه ما، هرچند متوسط سطح هموسیستئین خون در بیماران مصرف کننده لوودوپا بیشتر از سایر بیماران است ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی باشد ($P=0/3$).

علل مختلفی ممکن است باعث این نتیجه گیری و در نتیجه تناقض نتیجه مطالعه ما با سایر بررسی در این زمینه شده باشد: Siniscalchi در مطالعه خود در سال ۲۰۰۶ نشان داد که نحوه زندگی (life style) در بیماران مصرف کننده لوودوپا ممکن است بر سطح هموسیستئین خون تاثیر داشته باشد (۱۷).

De Lau در سال ۲۰۰۶ تفاوت در عادات تغذیه ای بیماران، خصوصا میزان مصرف اسید فولیک و ویتامین B6 و B12 را علت این اختلاف در نتایج می داند (۱۸).

Religa در سال ۲۰۰۶ معتقد است که مدت زمان آغاز پارکینسون نیز ممکن است باعث تفاوت در سطوح هموسیستئین خون در بیماران مصرف کننده لوودوپا گردد (۱۳) که در مطالعه ما نیز ارتباط معنی داری بین سطح هموسیستئین سرم با مدت بیماری

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به خاطر حمایت مالی و از سرکار خانم شجاعی به خاطر کمک شایان ایشان در انجام آزمایشات کمال تشکر و سپاسگزاری را دارند.

گردد. بهتر است در مطالعات آتی عوامل مداخله گر دیگر (مانند نحوه زندگی و تغذیه بیماران، مصرف همزمان سایر داروها، مدت زمان شروع درمان بیماری پارکینسون) بصورت کنترل شده بررسی گردند و از بیماران بدون ریسک فاکتور عروقی استفاده شود.

References

- Simon R, Aminoff M, Greenberg D. *Clinical Neurology*, 5th ed. Lange, Stanford 2002; pp: 234-237.
- Van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Zoghbi SS, Baldwin RM, et al. Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; **10**, 36-43.
- Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C. Plasma homocysteine and l-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Cline Chim* 2001; **47**(6), 1102-1104.
- Postuma RB, Espay AJ, Zadikoff C, Suchowersky O, Martin WR. Vitamins and entacapone in levodopa-induced hyperhomocysteinemia: a randomized controlled study. *Neurology* 2006; **66**(12), 1941-1943.
- Valkovic P, Benetin J, Blazicek P, Valkovicova L, Gmitterova K, Kukumberg P. Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; **11**(4), 253-256.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; **19**(9):1020-8.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; **274**, 1049-1057.
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; **55**, 1449-455.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; **346**, 476-783.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; **338**, 1042-1050.
- Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten R. Homocysteine levels and the Risk of Osteoporotic Fracture. *N Engl J Med* 2004; **350**, 2033-2041.
- Zoccollella S, Martino D, Defazio G, Lamberti P, Livrea P. Hyperhomocysteinemia in movement disorders: Current evidence and hypotheses. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; **4**(3), 237-243.
- Religa D, Czyzewski K, Styczynska M, Peplonska B, Lokk J, Chodakowska-Zebrowska M. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2006; **404**(1-2), 56-60.
- O'Suilleabhain PE, Oberle R, Bartis C, Dewey RB Jr, Bottiglieri T, Diaz-Arrastia R. Clinical course in Parkinson's disease with elevated homocysteine. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; **12**(2), 103-107.
- Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R, Locascio JJ, Tennis M. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology* 2005; **8**, **65**(9), 1402-1408.
- O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey RB Jr, Bottiglieri T. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch Neurol* 2004; **61**(6), 865-868.
- Siniscalchi A, Gallelli L, Mercuri NB, Ibbadu GF, De Sarro G. (2006). Role of lifestyle factors on plasma homocysteine levels in Parkinson's disease patients treated with levodopa. *Nutr Neurosci* 2006; **9**(1-2), 11-16.
- de Lau LM, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006; **67**(2), 315-318.
- Castro A, Valldeoriola F, Linazasoro G, Rodriguez-Oroz MC, Stochi F, Marin C. Optimization of use of levodopa in Parkinson's disease: role of levodopa-carbidopa-entacapone combination. *Neurologia* 2005; **20**(4), 180-188.
- Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; **29**(7), 1152-1161.
- Kuhn W, Roebroek R, Blom H, van Oppenraaij D, Przuntek H, Kretschmer A. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1998; **40**(4), 225-257.