

## Parkinson hastalığı ile protein karbonil düzeyi arasındaki ilişki nedir?

## What is the relationship between Parkinson's disease and protein carbonyl levels?

Ermaya, Maşallah <sup>1</sup>, Demir, Halit <sup>2</sup>, Demir, Canan <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye, <sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <sup>3</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van, Türkiye

### Correspondence / Sorumlu Yazar:

Maşallah Ermaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye  
masallahermaya65@gmail.com

Received/Geliş: 24 Nisan 2023

Revised/Revizyon: 17 Haziran 2023

Accepted/Kabul: 07 Temmuz 2023

### ÖZET

Parkinson rahatsızlığı en başta substantia nigra pars compacta, buna müteakip globus pallidus, putamen ek olarak nucleus caudatus'taki nöronların dejenerasyonuna bağlı kalınarak dopamin salınımının düşmesi veya tamamıyla yok edilmesiyle karakterize hem motor hem de duysal bulgulara sahip olan nörodejeneratif rahatsızlıktır. Parkinson rahatsızlığıyla alakalı çalışmalar genel itibariyle gri cevherin sahip olduğu yapılar üstünde yoğunlaşsa bile motor bulgulardan ziyade evvelden meydana gelmeye başladığı bilinen duysal bulguların nedeni şeklinde görülen beyaz cevherle alakalı araştırmalar son senelerde yükselmektedir. Bu yaptığımız çalışmanın gayesi; parkinson rahatsızlığıyla protein karbonil düzeyi arasındaki bağlantıyı araştırmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson, protein karbonil, dopamin

### ABSTRACT

Parkinson's illness is a neurodegenerative disorder that has both motor and sensory findings, characterized by the decrease or complete elimination of dopamine release because of the degeneration of neurons primarily in the substantia nigra pars compacta, afterwards in the globus pallidus, putamen moreover the nucleus caudatus. Even tough researchiers on Parkinson's illness in general focus on the structures of the gray matter, study on the white matter, which is seen as the reason of sensory findings that are known to occur beforehand, rather than motor findings, has been increasing in latest years. This is the goal of our work; To ascertain the communication between parkinson's illness moreover protein carbonyl level.

**Keywords:** Parkinson's, protein carbonyl, dopamine

## GİRİŞ

Parkinson hastalığı ilk olarak 1817 senesinde tanımlanan başta substantia nigra pars compacta, devamında globus pallidus, putamen ve nuc. caudatus'taki nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak dopamin salınımının azalması veya tamamıyla ortadan kalkmasıyla karakterize olan nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. Genel itibariyle motor semptomların görülmeye başlanmasıyla teşhis konulsa da ilk motor semptomdan çok daha evvelinde yorgunluk, kabızlık,

koku alma bozukluğu, depresyon misali motor olmayan semptomların meydana geldiği bilinmektedir [2]. Parkinsonizm, genel itibariyle idiyopatik parkinsonizm, multi sistem dejenerasyonları (parkinson plus), heredodejeneratif parkinsonizm ve sekonder parkinsonizm olmak suretiyle alt başlıkları olan geniş bir grup hastalığı ifade etmektedir. Yapılmış olan bir araştırmaya göre %77,7 idiyopatik Parkinsonizm, %12 multi sistem dejenerasyonları, %8,2 sekonder parkinsonizm ve %0,6

heredodejeneratif parkinsonizm görülmektedir [3]. Parkinson, 45-55 yaşları arası başlayan sebebi tamamen bilinmeyen, gen mutasyonları, oksidatif stres, kalsiyum homeostazı, nöroenflamasyon misali pek çok sebebe bağlı meydana geldiği düşünülen progresif seyirli ekstrapiramidal sistem hastalığıdır [4]. Substantia nigra pars compacta'da bulunan dopaminerjik nöronların %40-60 oranında dejenere olması sonucu ilk bulguları ortaya çıkar. Genel olarak motor bulgularla başlangıç gösterse de teşhis almadan çok öncesinde motor olmayan belirtiler verdiği de bilinmektedir [5]. Parkinsonun, bir bahçıvanın elindeki titreme bulgusuyla araştırılmaya başlanıp tanımlansa bile tarihinin çok daha eskilere dayandığı bilinmektedir [6]. İlk başlarda duyu ve algı sıkıntıları olmaksızın kas gücü kaybı, istemsiz tremor, fleksiyon postürü ve yürümenin hızlanması misali motor semptomlarıyla ilişkilendirilmiş, yapılan araştırmalarla otonomik disfonksiyon, duyu-durum ve psikiyatrik bozukluklar, bilişsel bozukluk, ağrı, yorgunluk, gastrointestinal rahatsızlık, bozulmuş koku alma dahil olmak üzere sayısız motor olmayan semptomla alakalı çok boyutlu bir hastalık olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda görülme sıklığı 100- 200/ 100.000' de arasında olduğu belirlenen parkinsonun yaş ilerledikçe insidansı da artmaktadır. 80 yaş üstü görülme sıklığı %4'e kadar çıkmaktadır. 40 yaşın altındaki bireylerde çok nadir rastlanmaktadır. 60-80 yaş arasında görülme sıklığı artmaktadır. Ortalama teşhis yaşı 70,5'tir [7]. Erkeklerde kadınlara nazaran daha çok görülmektedir. Kalifornia'da yapılan bir araştırmada erkeklerde bu oranın kadınlardan %91 daha çok olduğu belirtilmiştir [8]. Bilhassa tarım faaliyetlerinin yoğun olduğu Arjantin (656, 8/100 000), Avustralya (776/100.000) misali ülkelerde prevalansın yüksek, Çin (44/100.000), Nijerya (58,6/100.000) misali ülkelerde de düşük olduğu görülmektedir [9]. Her sene yaklaşık 60.000 kişiye Parkinson teşhisi koyulduğu ve dünyada 10 milyonun üzerinde parkinson hastası olduğu düşünülmektedir [10].

## Parkinson Hastalığının Risk Faktörleri ve Patofizyolojisi

Parkinsonun kesin sebepleri bilinmese bile genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu neticesi meydana geldiği görüşü baskındır. Yapılan araştırmaların ortak neticesi olarak ileri yaş ve ailede parkinson öyküsünün olmasının riski arttırdığı görülmektedir. Bunların haricinde gen mutasyonları görülmesinin, kırsal kesimde yaşayanların, tarım ilaçlarına veya metaller (demir ve manganez) maruz kalanların, erkeklerin, kafa travmasına maruz kalanların, hayvansal yağlar ile süt ve süt ürünlerini çok tüketenlerin, obez kişilerin ve beyaz ırkın daha yüksek risk altında olduğu belirtilmektedir. Sağlık çalışanları, marangozlar, tarım işçileri ve öğretmenler misali

meslek mensupları da yüksek riskli grupta bulunmaktadır [11]. Depresyonun ve kabızlığın da parkinsona sebebiyet verebileceği veya çok erken süreçte meydana gelen bulgularından olabileceğine yönelik de araştırmalar mevcuttur [12;13]. Tütün tüketiminin doza ve süreye bağlı olması suretiyle parkinson riskini düşürdüğü düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar sigara içmeyen bireylerde içip bırakanlara göre parkinson riskinin daha yüksek olduğunu, aktif sigara kullanıcılarının da düşük riske sahip grupta bulduklarını ileri sürmüşlerdir [14;15;16]. Powers ve Kafein ve alkol tüketiminin, fiziksel aktivite alışkanlığının, antihipertansif ve non-steroid antiinflatuar ilaç tüketiminin de riski düşürdüğü belirtilmektedir [11;17]. Parkinson hastalığının patogenezinde mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve nöroinflamasyon da rol oynar. Hastalığın tetikleyicisi konumunda olmasa da ilerleyen süreçlerde nöronal inflamasyonların görüldüğü de bilinmektedir [18].

## Belirti ve Bulgular

Genetik bazı testler haricinde parkinsonun kesin teşhisini koymak epey zordur. Genel olarak klinik bulgular meydana geldikten sonra teşhis koyulmaktadır. İlk klinik bulgu, dopaminerjik nöronların yaklaşık olarak %50'sinin kaybolmasının ardından görülür. Genel itibariyle bu ilk bulgular motor semptomlar olsa bile motor olmayan semptomların teşhisten çok daha evvel görülmeye başladığı bilinmektedir [19].

## Motor Semptomlar

En yaygın görülen motor belirtiler istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite olsa bile hastalığın ilerleyen zamanlarında birçok motor semptom görülmektedir. %70 oranında ilk meydana gelen bulgu istirahat tremorudur [20]. Stres, mental aktivite, karşı ekstremiteler hareketi, yürüme misali durumlarda artan, ilgili ekstremitenin hareketi ve uyku esnasında kaybolan tremor, hastalık ilerledikçe daha da belirgin hale gelmektedir. Çoğunlukla ellerde bazen de dudaklar, çene, dil ve bacaklarda görülen bu istemsiz hareketin frekansı 3-7 Hz arasında farklılaşabilmektedir [21]. %15 olguda tremor görülmezken, %40-60 oranında daha hızlı frekanslı postüral ve hareket tremoru da görülebilmektedir [22]. Tremor, bradikinezi ve rijiditenin aksine farmakolojik tedaviye daha az yanıt verdiği için psikososyal engellilik oluşturma seviyesi daha yüksektir. Genç hastalarda tremor görülme oranı yüksekken yaşlı hastalarda bradikinezi daha ön plandadır [23]. Distal başlangıçlıdır ancak zamanla tüm kas gruplarını etkiler. Öncelikle el becerilerinde bozulmalarla kendini gösterir. Alt ekstremiteler etkilenimiyle birlikte bacakları

sürükleyerek yürüme, denge kayıpları, oturulan yerden kalkmada güçlük, çok kısa adımlarla hızlanarak ve kol salınımı olmaksızın yürüme misali sıkıntılar da görülmeye başlanır. Spontan yutmanın azalmasına bağlı ağızda tükürük birikimi ve akması (siyalore), hipomimi, hipofoni, monoton ve vurguları azaltarak konuşma bradikineziye bağlı görülen diğer sıkıntılardır. Hastalığın ilk evrelerinde müddeti 10 saniyeyi geçmeyen ve bilhassa yürümenin, stres altında yapılmaya çalışılan hareketlerin başlatılmasında, dönme ve yön değiştirme faaliyetlerinde daha yoğun olmak suretiyle yazı yazma, yemek yeme, diş fırçalama, bir cümleye başlanma misali aktivitelerde de karşılaşılan donmalar görülebilmektedir[19]. Hastalığın ileri evrelerinde görülmeye sıklığı artarak günlük yaşam aktivitelerini engelleyici bir düzeye ulaşabilir. 6-10 yıl arasında tanı alan kişilerde %48-70 oranında görüldüğü bildirilmektedir[24]. Yürüme bozukluğu ile başlayan Parkinson hastalarında donma daha sık görülürken, ilk belirtinin tremor olduğu hastalarda görülme oranı daha düşüktür. Parkinsonda %88-99 oranında görülen öteki bir motor bulgu da rijiditedir. Rijiditenin tremor ile beraber görülmesi dişli çark fenomeni olarak isimlendirilir. Ekstremitelerin distallerinde daha çok görülen dişli çark fenomeninde hareket kesikli kesikli gerçekleştirilir [25]. Parkinson rahatsızlığında dengesizlik ve düşme hissine sebebiyet veren postüral instabilite de görülmektedir. Genel olarak daha geç safhalarda görülmektedir. Postüral instabiliteye eşlik eden rijidite, bradikinezi/akinezi misali bulgularla beraber denge kayıpları, dönme, yatış pozisyonundan oturmaya geçme, yürüme, merdiven inip çıkma misali birçok günlük yaşam aktivitesini de zorlaştırmaktadır [26].

### Motor Olmayan Semptomlar

Parkinsonun teşhisi genel olarak motor semptomlara bağlı koyulsa bile yorgunluk, kabızlık, koku alma bozukluğu ve depresyon misali motor olmayan semptomların ilk motor belirtiden çok daha evvelinde meydana geldiği ve hastalığın ilerleyen safhalarında daha baskın hale geldiği bilinmektedir. En yaygın karşılaşılan motor olmayan semptom nöropsikiyatrik olan bulgulardır. Parkinson hastalarının %20-50'sinde depresyon gözlenmiştir. Anksiyete, psikoz, halüsinasyon misali bozukluklar günlük yaşamı motor semptomlardan daha fazla etkilemektedir [27]. Parkinson tedavisinde tüketilen ilaçlar da psikoz görülme oranını yükseltmiştir. Parkinson hastalarında bakımevi gereksinimi yaratan en mühim etken psikoz olarak açıklanmıştır[28]. Parkinson hastalarının neredeyse %90'ında uyku sıkıntıları gözlenmiştir. Genel olarak gece sık uyanma, uykuya dalamama, sabah erkenden uyanma misali sıkıntılarla sağlıklı yaşlılara göre daha fazla karşılaşılmıştır. Hastaların bir kesiminde de REM (Rapid Eye Movement) uykusu

esnasında görülen istemsiz hareketler meydana gelir. Erken safhalarda görülmeye başlayan ileri evrelerde şiddetlenen otonomik disfonksiyon bulguları kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve terleme bozuklukları meydana gelmektedir. Parkinson hastalarının %60'ında ortostotik hipotansiyon, %60'ında mesane ve üretra sıkıntıları, %25'inde cinsel işlev bozukluğu görülmüştür. Ayrıca, salya artışı, mide boşalmasının gecikmesi ve yutma zorluğu misali sindirim sistemi sıkıntıları da görülebilmektedir. Isı regülasyon bozukluğu da aşırı terleme veya az terleme biçiminde kendini gösterebilir [29;30;31]. Koku kaybı da sıkça karşılaşılan ve çok erken evrelerde meydana gelen motor olmayan semptomlardandır. Son senelerde yapılan araştırmalar koku duyusuyla alakalı bozuklukların bilişsel sıkıntıları ve hastalığın ilerleme hızını yükselttiğini göstermektedir [32; 33].

### Protein karbonil

Proteazom inhibitörleri kromatin fragmentasyonu, sitokrom C salınımı, kaspaz aktivasyonu ve P53 ekspresyonu fazlaşması misali birçok apoptozis belirteçlerini indükler. Protein karbonilasyonunun NO ile indüklenmiş apoptoziste erkenden uyarı olduğu iddia edilmiştir. Adenin nukleotid translokator Bcl-2, ve GAPDH'nin karbonilasyonu DNA fragmentasyonunu iletir. ALEs inhibitörleri NO bağımlı karbonilasyonu önlerler, bunun neticesinde GAPDH inhibisyonu, kaspaz aktivasyonu ve DNA fragmentasyon önlenir [34; 35]. Protein karbonilasyonu rahatsızlıkların erken devresinde hastalık gelişmesine bağlı mı meydana geliyor yoksa sadece oksidatif doku hasarının bir neticesi midir? Bu hususa açıklık oluşturacak farklı araştırmalar yapılmıştır. Romatoid artritli çocuklar sağlıklı çocuklara göre daha çok plazma protein karbonil düzeyine sahiptir [36]. Dolayısıyla inflamasyon ile protein karbonilasyonu arasında ilişki kurulabilmektedir. Premature bebeklerde ventilasyon tedavisi yapılırken miyeloperoksidaz aktivitesiyle protein karbonilasyonu arasında da bir bağ gözlenmiştir [37]. Sepsis ve majör travmada bronkoalveolar lavaj sıvı ve plazmada protein karbonil konsantrasyonu yüksek tespit edilmiş olup bu yükseklik nötrofil aktivasyonu ile korelasyon gözlenmiştir[38]. Akut pankreatit teşhisi alan hastalarda da protein karbonil düzeyleri yüksek olduğu görülmüştür [39]. Yeni teşhis konulmuş çocuk ve genç diyabet hastalarında oksidatif strese meydana gelen yükseliş komplikasyona değil, hastalık meydana gelmesine bağlıdır. Tip I diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada plazma proteinleri karbonil düzeyleri yükseldiği tesbit edilmiştir[40]. Diyabetli hastalarda protein karbonil düzeyi ve komplikasyon hastalığın patogenezinde erken teşhis için ehemmiyetlidir. Farklı

rahatsızlıklarda reaktif karbonil öncüllerinin (AGEs/ALEs) yükselişi karbonil stres olarak tanımlanmaktadır. Karbonil stres substratlarının yükselişi ya da detoksifikasyonda düşme arasında dengeye tabidir. Oksidatif/karbonil stresin yükselişi buna bağlı doku proteinlerinde AGEs/ALEs yükselişi, ateroskleroz, vasküler ve nöral disfonksiyon misali komplikasyonların gelişmesinde rol almıştır [41;42]. AGEs bilhassa miyelin, kollajen ve lens kristalli misali uzun ömürlü proteinler üzerinde meydana gelir ve çözünmeyen, fonksiyonel olmayan agregatlar zamanla birikmektedir. Glikasyonu takiben molekül içi ya da dışı meydana gelen çapraz bağlanmalar kollajende yapısal farklılığa sebep olur, bu durum proteolitik yıkıma direnç kazanmaktadır [43;44]. Diyabetik komplikasyonları engellemek için AGEs/ALEs birikmesini azaltan, kardiyoprotektif ilaçlar geliştirilmiştir. Bunların başında gelenler,

aminoguanidin, piridoksamin, karnozin, benfotiamin ve çapraz bağ kırıcı olan tiazolyum tuzlarıdır. Anjiotensin reseptör antagonistleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, peroksizom proliferatör reseptör agonistleri, metformin, metal şelatörler ve bazı oksidanlar da diyabette AGEs/ALEs birikimini engeller.

## Sonuç

Parkinson hastalığı ile protein karbonil arasında doğru orantı bir ilişki olabilir. Sağlıklı insanlara göre parkinson hastalarında protein karbonil düzeyi yüksek olabilmektedir. Parkinson hastalarında protein karbonil düzeyi düşürerek tedavisinde pozitif yönde ivme kazanılabilir. Buna yönelik daha fazla tedavi araştırmaları yapılmalıdır.

## Kaynaklar

- Snell, R.S. (2017). Klinik Nöroanatomi (M. Yıldırım Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- O'sullivan, S.S., Williams, D.R., Gallagher, D.A., Massey, L. A., Silveira-Moriyama, L., Lees, A.J. (2008). Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement Disorders*, 23(1), 101-106.
- Hanna, P.A, Cardoso, F., Jankovic, J., M, G. (2009). Bazal Gangliya Ve Hareket Bozukluğu Hastalıkları (H. Keçeci, Trans.). In R. L. A (Ed.), *Nörolojinin Sırları* (pp. 159-192). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., Lang, A.E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P. (2008). Quantitation of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 15, 2-8
- Adams, R.D., Victor, M., Ropper, A. H. (2006). *Principles of Neurology* (8. ed.). Newyork: McGraw-Hill, Health Professions Division.
- De Lau, L. M., Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.
- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Lempeter, A., Bloch, D. A., Nelson, L.M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 157(11), 1015-1022.
- Keçeli, K.Y. (2020). Parkinson Hastalığı Erken Sabah Off Periyodunda Nonmotor Semptomların Sıklığı. (Uzmanlık Tezi), Gazi Üniversitesi Ankara.
- Polat, K., Nour, M. (2020). Parkinson disease classification using one against all based data sampling with the acoustic features from the speech signals. *Medical hypotheses*, 140, 109678.
- Marras, C., Tanner, C.M. (2004). Epidemiology of Parkinson's Disease. In R. L. Watts & W. C. Koller (Eds.), *Movement Disorders Neurological Principles and Practice* (2. ed., pp. 177-195). Boston: McGraw-Hill Professional.
- Adams-Carr, K.L., Bestwick, J. P., Shribman, S., Lees, A., Schrag, A., Noyce, A. J. (2016). Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(7), 710-716.
- Gustafsson, H., Nordström, A., Ve Nordström, P. (2015). Depression and subsequent risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study. *Neurology*, 84(24), 2422-2429.
- Checkoway, H., Powers, K., Smith-Weller, T., Franklin, G. M., Longstreth Jr, W., Swanson, P. D. (2002). Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *American journal of epidemiology*, 155(8), 732-738.
- Galanaud, J. P., Elbaz, A., Clavel, J., Vidal, J. S., Corréze, J. R., Alépérovitch, A., Tzourio, C. (2005). Cigarette smoking and Parkinson's disease: a case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Movement*



- disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 20(2), 181-189.
16. Powers, K.M., Kay, D.M., Factor, S.A., Zabetian, C.P., Higgins, D.S., Samii, A., Nutt, J. G., Griffith, A., Leis, B., Roberts, J W. (2008). Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Movement Disorders*, 23(1), 88-95.
  17. Noyce, A.J., Bestwick, J.P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J., Schrag, A. (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of neurology*, 72(6), 893-901.
  18. Ransohoff, R.M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, 353(6301), 777-783.
  19. Varney, S., Lockhart, I., Bakhshi, L., Richards, A., Ingham, J., Ve Klaijensen, E. (2006). Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care.
  20. Martin, W.E., Loewenson, R.B., Resch, J.A., Baker, A.B. (1973). Parkinson's disease: Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*, 23(8), 783-783.
  21. Findley, L., Gresty, M., Halmagyi, G. (1981). Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44(6), 534-546.
  22. Jankovic, J. (2003). Pathophysiology and clinical assessment of Parkinsonian symptoms and signs. *Neurological disease and therapy*, 59, 71-108.
  23. Weintraub, D., Comella, C. L., Ve Horn, S. (2008). Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care*, 14(2 Suppl), S40-S48.
  24. López, I. C., Ruiz, P. J. G., Del Pozo, S. V. F., Bernardos, V. S. (2010). Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Movement Disorders*, 25(16), 2735-2739.
  25. Rao, S.S., Hofmann, L.A., Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *American family physician*, 74(12), 2046-2054
  26. Arslan, A. (2011). Parkinson hastalarında fizyoterapist gözetiminde uygulanan egzersiz programı ile ev egzersiz programının fonksiyonellik ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin karşılaştırılması. DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
  27. Burke, W. J., Wengel, S. P., Bohac, D. (2005). Behavioral Dysfunction İn Parkinson's Disease (Depression). In R. F. Pfeiffer & I. Bodis- Wollner (Eds.), *Parkinson's Disease And Nonmotor Dysfunction* (Pp. 3-12). Totowa, New Jersey: Humana Press.
  28. Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., Laake, K. (2000). Predictors Of Nursing Home Placement İn Parkinson's Disease: A Population-Based, Prospective Study. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 48(8), 938-942.
  29. Asahina, M., Vichayanrat, E., Low, D. A., Iodice, V., Mathias, C. J. (2013). Autonomic Dysfunction İn Parkinsonian Disorders: Assessment And Pathophysiology. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(6), 674-680.
  30. Pahwa, R., Lyons, K. E. (2011). *Handbook Of Parkinson's Disease* (4. Baskı Ed.). New York: Informa Healthcare.
  31. Sakakibara, R., Uchiyama, T., Yamanishi, T., Shirai, K., Hattori, T. (2008). Bladder And Bowel Dysfunction İn Parkinson's Disease. *Journal Of Neural Transmission*, 115(3), 443-460.
  32. Cavaco, S., Gonçalves, A., Mendes, A., Vila-Chã, N., Moreira, I., Fernandes, J., Damásio, J., Teixeira-Pinto, A., Bastos Lima, A. (2015). Abnormal Olfaction İn Parkinson's Disease İs Related To Faster Disease Progression. *Behavioural Neurology*, 2015.
  33. Fullard, M. E., Tran, B., Xie, S. X., Toledo, J. B., Scordia, C., Linder, C., Puri, R., Weintraub, D., Duda, J. E., Chahine, L. M. (2016). Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 25, 45-51.
  34. Cahuana GM, Tejedo JR, Jimenez J, Ramirez R, Sobrino F, Bedoya F.J. (2003). Involvement of advanced lipooxidation end products (ALEs) and protein oxidation in the apoptotic actions of nitric oxide in insulin secreting RINm5F cells. *BiochemPharmacol*;66:1963-1971.
  35. Cahuana GM, Tejedo JR, Jimenez J, Ramirez R, Sobrino F, Bedoya F.J. (2004). Nitric oxide-induced carbonylation of Bcl-2, GAPDH and ANT precedes apoptotic events in insulin-secreting RINm5F cells. *Exp Cell Res*;293: 22-30.
  36. Renke J, Popadiuk S, Korzon M, Bugajczyk B, Wozniak M. (2000) Protein carbonyl groups content as a useful clinical marker of antioxidant barrier impairment in plasma of children with juvenile chronic arthritis. *Free Radic Biol Med*;29:101-104
  37. Buss I.H, Darlow, B.A., Winterbourn, C.C. (2000). Elevated protein carbonyls and lipid peroxidation products correlating with myeloperoxidase in

- tracheal aspirates from premature infants. *Pediatr Res.* 47: 640–645
38. Winterbourn, C.C., Buss, I.H., Chan, T.P., Plank, L.D., Clark, M.A., Windsor, J.A. (2000) Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. *Crit Care Med.*;28:143–149
39. Winterbourn, C.C., Bonham, M.J., Buss, H., Abu-Zidan, F.M., Windsor, J.A. (2003). Elevated protein carbonyls as plasma markers of oxidative stress in acute pancreatitis. *Pancreatology.*;3:375–382
40. Martin-Gallan, P., Carrascosa, A., Gussinye, M., Dominguez, C. (2003). Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free Radic Biol Med.*;34:1563–1574.
41. Baynes, J.W., Thorpe, S.R. (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*;48:1–9.
42. Yorek, M.A. (2003). The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. *Free Radic Res.*;37:471–480.
43. Raabe, H.M., Hopner, J.H., Notbohm, H., Sinnecker, G.H., Kruse, K., Muller, P.K. (1998). Biochemical and biophysical alterations of the 7S and NC1 domain of collagen IV from human diabetic kidneys. *Diabetologia.*;41:1073–1179.
44. Mott, J.D., Khalifah, R.G., Nagase, H., Shield, C.F., Hudson, J.K., Hudson, B.G. (1997). Glycation of type IV collagen and matrix metalloproteinase susceptibility. *Kidney Int.*;52:1302–1312