

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**GBA1 (GLUKOZİL SERAMİDAZ BETA 1) GENİ
VARYANTLARININ PARKİNSON HASTALIĞI
İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF
ARAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. HİLAL YÜCEL

İZMİR

2022

REFERANS NO: 10501343

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**GBA1 (GLUKOZİL SERAMİDAZ BETA 1) GENİ
VARYANTLARININ PARKİNSON HASTALIĞI
İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF
ARAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. HİLAL YÜCEL

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. AYFER ÜLGENALP

İZMİR

2022

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bazal Gangliyonlar.....	5
2.1.1. Bazal Gangliyon Embriyolojisi	5
2.1.2. Bazal Gangliyon Anatomisi.....	5
2.1.3. BG Çekirdekleri ve İlişkili Çekirdeklerin Yapı, Fonksiyon ve Lezyonları	6
2.1.4. BG Fonksiyonel Devreleri.....	9
2.1.5. BG Yolakları.....	9
2.2. Parkinson Hastalığı.....	12
2.2.1. Klinik Özellikler	13
2.2.2. Klinik Tanı.....	15
2.2.3. PH Değerlendirme Ölçekleri	16
2.2.4. PH Alt Tipleri	18
2.2.5. Etiyoloji	19
2.2.6. PH Genetiği	19
2.2.7. Nöropatoloji.....	20
2.2.8. PH Patogenezi.....	21
2.2.9. PH Tedavisi	23
2.3. <i>GBA1</i> Geni ve İlişkili Hastalıklar.....	24
2.3.1. <i>GBA1</i> Geni Yapısı ve İşlevi.....	24
2.3.2. İlişkili Hastalıklar	26
2.3.3. <i>GBA1</i> Mutasyonları, GCase Disfonksiyonu ve α -Sinüklein Patolojisi Arasındaki Bağlantıya Dair Hipotezler	29
2.3.4. <i>GBA1</i> İlişkili PH'ye Yönelik Hedefli Tedavi Araştırmaları.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta Seçimi.....	33
3.2. Verilerin Toplanması.....	34
3.3. Genomik DNA İzolasyonu.....	34

3.4. Spektrofotometre ile DNA Konsantrasyon ve Saflığının Belirlenmesi	35
3.5. Hedefli Yeni Nesil Dizileme Paneli	36
3.5.1. YND Islak Laboratuvar Aşamaları	36
3.5.2. YND Verilerinin Biyoinformatik Analizi	37
3.5.3. YND Verilerinin Klinik Analizi	37
3.6. Klinik Önemi Bilinmeyen (VUS) Varyantların Tekrar Analizi	39
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	41
4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	41
4.2. <i>GBA1</i> Varyantı Saptanan Olguların Anamnez, Soyağacı ve IGV Görüntüleri	50
Olgu 3	50
Olgu 15	52
Olgu 16	54
Olgu 17	56
Olgu 19	58
Olgu 25	60
Olgu 29	63
Olgu 37	65
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	94
7. KAYNAKLAR	97
8. EKLER	111

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Parkinson Hastalığı'nın motor ve non-motor özellikler tablosu.....	13
Tablo 2. Hoehn-Yahr ve Modifiye Hoehn-Yahr Ölçekleri	18
Tablo 3. Parkinsonizm ile ilişkilendirilmiş genlerin kliniğe göre sınıflaması.....	20
Tablo 4. <i>GBA1</i> varyantlarının etki şiddetine göre sınıflaması	28
Tablo 5. Tez çalışmasına dahil edilme ve dışlama kriterleri	33
Tablo 6. DNA izolasyon aşamaları	35
Tablo 7. Demans sendrom YND panelinde bulunan genler ve transkript numaraları	36
Tablo 8. YND Islak laboratuvar aşamaları.....	37
Tablo 9. Olguların mevcut yaş, başlangıç yaşı değerleri ve cinsiyet dağılımı verileri	41
Tablo 10. Olguların PH alt tipine göre hastalık başlangıç yaşı verileri	42
Tablo 11. Motor bulguların TD ve NTD alt tipleri içinde dağılımı	43
Tablo 12. Olgularımızda saptanan <i>GBA1</i> geni varyantlarının sınıflaması	44
Tablo 13. Olgularda tespit edilen <i>GBA1</i> geni varyantları	45
Tablo 14. PH ilişkili diğer genlerde tespit edilen varyantlar.....	46
Tablo 15. Başlangıç yaşı ortalamalarının <i>GBA1</i> pozitif ve negatif gruplar arasında karşılaştırılması	47
Tablo 16. Parametrelerin <i>GBA1</i> pozitif ve negatif olgular arasında karşılaştırılması.....	49
Tablo 17. PH Ölçek sonuçlarının <i>GBA1</i> +/- gruplar arasında karşılaştırılması	50
Tablo 18. <i>GBA1</i> varyantına sahip olguların klinik özellikleri.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Temel BG çekirdekleri ve ilişkili yapılar	6
Şekil 2. Korteks ile BG arasındaki temel devreler.....	9
Şekil 3. BG iç bağlantılarının klasik modele göre şematik gösterimi.....	10
Şekil 4. (A)Sağlıklı BG ve (B)PH'li BG devresi işleyişi	12
Şekil 5. PH progresyonunun zamana dayalı klinik semptom süreci.....	14
Şekil 6. Parkinsonizm gözlenen durumların şematik gösterimi.....	16
Şekil 7. GCase enziminin temel işlevi	25
Şekil 8. Olgu 3'e ait soyağacı.....	51
Şekil 9. Olgu 3'e ait <i>GBAI</i> geni değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	52
Şekil 10. Olgu 15'e ait soyağacı.....	53
Şekil 11. Olgu 15'e ait <i>GBAI</i> geni değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	54
Şekil 12. Olgu 16'ya ait soyağacı.....	55
Şekil 13. Olgu 16'ya ait <i>GBAI</i> geni değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	56
Şekil 14. Olgu 17'ye ait soyağacı.....	57
Şekil 15. Olgu 17'ye ait <i>GBAI</i> geni değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	58
Şekil 16. Olgu 19'a ait soyağacı.....	59
Şekil 17. Olgu 19'a ait <i>GBAI</i> geni değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	60
Şekil 18. Olgu 25'e ait soyağacı.....	61
Şekil 19. Olgu 25'e ait <i>GBAI</i> geni değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	62
Şekil 20. Olgu 29'a ait soyağacı.....	64
Şekil 21. Olgu 29'a ait <i>GBAI</i> geni değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	65
Şekil 22. Olgu 37'ye ait soyağacı.....	66
Şekil 23. Olgu 37'ye ait <i>GBAI</i> genindeki H294Q değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	67
Şekil 24. Olgu 37'ye ait <i>GBAI</i> genindeki D448H değişiminin ve psödogen <i>GBAPI</i> 'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü.....	68

KISALTMALAR

ACMG	Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji
AH	Alzheimer Hastalığı
ALP	Otofoji-lizozom yolağı
BG	Bazal gangliyonlar
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CBD	Kortikobazal dejenerasyon
CMA	Şaperon aracılı otofaji
D1R/D2R	Dopamin-1 Reseptörü/ Dopamin-2 Reseptörü
DS	Dorsal striatum
ER	Endoplazmik retikulum
ERAD	ER ilişkili degradasyon
ERT	Enzim replasman tedavisi
FTD	Frontotemporal demans
GABA	Gama-aminobütirik asit
GCase	Glukoserebrosidaz
GH	Gaucher hastalığı
GlcCer	Glukozilseramid
GlcSph	Glukozilsfingozin
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus eksternus
GPI	Globus pallidus internus
HBV	Hastalık başlangıç yaşı
HDACi	Histon deasetilaz inhibitörü
HSC70	Heat shock cognate 70
HSP90	Isı şok proteini 90
IGV	Integrative Genomics Viewer (Bütünleştirici Genomik Görüntüleyici)
iPSC	İndüklenmiş pluripotent kök hücre
KBB	Kan-beyin bariyeri
kb	kilobaz
kDa	Kilodalton
LAMP2	Lizozom ilişkili membran proteini tip 2A
LCD	Lewy cisimcikli demans
LIMP-2	Lizozomal integral membran proteini-2
L-DOPA	3,4-dihidroksi-L-fenilalanin (levodopa)
MCI	Hafif bilişsel bozukluk
MDS-PD	Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği
MLPA	Çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu
MMSE	Mini-Mental Durum Testi

MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MR	Manyetik Rezonans
MSA	Multipl sistem atrofisi
nm	nanometre
OD/OR	Otozomal dominant/Otozomal resesif
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man®
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PH	Parkinson Hastalığı
PSP	Progresif supranükleer palsi
RUDB	REM (Hızlı göz hareketleri) uykusu davranış bozukluğu
SN	Substansiya nigra
SNARE	Soluble NSF Attachment Protein Receptors
SNpc/ SNpr	Substansiya nigra pars kompakta/ Substansiya nigra pars retikulata
SSRI	Selektif seratonin geri alım inhibitörü
SSS	Santral sinir sistemi
STN	Subtalamik çekirdek
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
UPR	Katlanmamış protein yanıtı
UPS	Ubikitin-proteazom sistemi
VS	Ventral striatum

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenerek bu süreçte her türlü yardım, öneri ve eleştirileriyle bana yol gösteren ve manevi desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Ayfer Ülgenalp'e,

Tez başlığımın belirlenmesinde büyük katkısı olan, tez sürecim boyunca değerli önerileri ve tecrübeleriyle yol gösterip farklı bakış açıları sunan, araştırma hevesi ve titizliği ile akademik motivasyon kazandıran sayın Prof. Dr. Ahmet Okay Çağlayan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Murat Derya Erçal'a, Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya'ya, Doç. Dr. Elçin Bora'ya, Doç. Dr. Tufan Çankaya'ya,

Bizlere inancını hiçbir zaman yitirmeden her zaman cesaretlendiren, bilgi ve tecrübelerini her fırsatta aktarmaya çalışan, tüm sorularıma sabırla ve güler yüzle cevap vererek bana çok şey katan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Altuğ Koç'a,

Tez hastalarımın belirlenmesinde desteklerini esirgemeyen ve bu süreçte her soruma içtenlikle yanıt aldığım DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Berril Dönmez Çolakoğlu'na, Prof. Dr. Raif Çakmur'a ve Dr. Ulvi Samadzade'ye,

İstatistiksel analizlerdeki katkıları için sayın Prof. Dr. Pembe Keskinoglu'na,

Asistanlık yıllarımı özlemle anacak olmamda en büyük payın ait olduğu Tıbbi Genetik ve Çocuk Genetik bölümlerindeki sevgili hekim arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendi alanlarındaki tecrübelerini benimle paylaşan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanı tüm arkadaşlarıma,

Son olarak bugünlere ulaşmamda en büyük emek ve fedakarlığa sahip olan, bana olan inançları ve sevgileriyle hep yanımda hissettiğim anneme ve kardeşlerime; hayatta olsaydı her daim arkamda olacağını bildiğim babama; dualarıyla her zaman güzel dileklerde bulunan sevgili kayınvalideme,

Ve akademik hayatımın en stresli dönemleri olan tıpta uzmanlık sınavına hazırlık ve tez sürecim dahil olmak üzere her alanda bana olan inancı, sevgisi ve anlayışı ile hiç yalnız bırakmayarak en büyük övgüyü hak eden biricik eşim Bilal'e,

Çok teşekkür ederim...

ÖZET

GBA1 (GLUKOZİL SERAMİDAZ BETA) GENİ VARYANTLARININ PARKİNSON HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRMASI

Dr. Hilal YÜCEL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İZMİR

Parkinson Hastalığı tremor, rijidite ve bradikinezi ile karakterize, ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif hastalık olup, 60-65 yaş prevalansı %0,5–1 iken; ≥ 80 yaş prevalansı ise %1-3'e çıkmaktadır. Erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Hastalığın kardinal özellikleri nigrostriatal dopaminerjik nöronların kaybı ile ortaya çıkmaktadır. Kesin tanısı patolojik inceleme ile konurken, rutin tanıda klinik tanı kriterleri kullanılmaktadır.

Etiyolojisinde çevresel ve genetik etkenlerin karmaşık etkileşimi söz konusudur. Büyük oranda idiopatik olmakla birlikte %10-15'ini ailesel, %5-10'unu da monogenik form oluşturmaktadır. En büyük genetik risk faktörünün GBA1 genindeki değişimler olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda 40 Parkinson hastasının klinik ve Yeni nesil dizileme ile elde edilen genotipik verileri retrospektif olarak incelenmiştir: 8 hastada (%20) 7 farklı GBA1 geni varyantı, 4 hastada (%10) Parkinson ilişkili diğer genlerde (PINK1, LRRK2, PRKN, PLA2G6) hastalık yapıcı değişimler saptanmıştır. Saptanan GBA1 geni varyantlarının 5'i (N409S, T408M, S310G, V499L, [D448H;H294Q]) literatürde daha önce Parkinson hastalarında bildirilirken; 2'si (A308T, c.533del) ilk defa çalışmamızda tespit edilmiştir. Hastalarımız arasında GBA1 varyantı taşıyan olgulardaki bilişsel bozukluk sıklığı (%50) taşımayanlara (%9,1) göre anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p=0,029$); diğer klinik özellikler ve hastalık başlangıç yaşı açısından GBA1 varyantı taşımayan hastalarla benzer ortalamalara sahip oldukları gözlenmiştir.

Parkinson hastalarında GBA1 geni varyantlarının tespiti ve genotip-fenotip ilişkilerinin aydınlatılması, hastaların klinik takibinde prognoz tahmini için önemli

kazanımlar sağlayabilir; klinik çalışmaları devam eden hedefli tedaviler açısından da aday hastaların belirlenmesine katkıda bulunabilir.

Bu çalışma, ülkemizde Parkinson hastalarında GBA1 geni varyantlarının incelendiği nadir çalışmalardan bir tanesidir ve örneklem boyutumuzun küçüklüğüne rağmen saptadığımız GBA1 geni varyantlarının çeşitliliği, Türk popülasyonunda bu alana yönelik daha fazla çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, GBA1, bilişsel bozukluk, A308T, c.533del, N409S, T408M, S310G, V499L, D448H;H294Q



SUMMARY

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GBA1 (GLUCOSYLKERAMIDASE BETA) GENE VARIANTS AND PARKINSON'S DISEASE

Hilal YUCEL, MD

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, IZMİR

Parkinson's disease is the second common neurodegenerative disease characterized by tremor, rigidity and bradykinesia, with 0,5-1% prevalence of 60-65 years of age. The prevalence of ≥ 80 years of age increases to 1-3%. It is observed more common in men. Cardinal features of the disease are manifested by the loss of nigrostriatal dopaminergic neurons. While the definitive diagnosis is made by pathological examination, clinical diagnostic criteria are used in routine diagnosis.

Its etiology is due to the complex interaction of environmental and genetic factors. Although it is largely idiopathic, 10-15% consists of familial form and 5-10% consists of monogenic form. It has shown that the biggest genetic risk factor is alterations in the GBA1 gene.

In our study, clinical and genotypic data obtained by next generation sequencing targeted panel analysis of 40 Parkinson's patients were retrospectively examined: 7 different GBA1 gene variants were detected in 8 patients (20%) and disease-causing alterations in other genes associated with Parkinson's Disease (PINK1, LRRK2, PRKN, PLA2G6) in 4 patients (10%). 5 of the detected GBA1 gene variants (N409S, T408M, S310G, V499L, [D448H; H294Q]) has previously been reported in the literature in Parkinson's disease patients; 2 of them (A308T, c.533del) have not been previously reported in Parkinson's disease patients. Among our patients, the frequency of cognitive impairment in patients with GBA1 variant carrier (50%) was significantly higher than in those who did not carry it (9,1%) ($p=0,029$); It was observed that 2 groups had similar averages in terms of other clinical features and age of disease onset.

Detection of GBA1 gene variants in Parkinson's disease patients and elucidation of genotype-phenotype correlations may provide significant gains for predicting

prognosis in clinical follow-up of patients and may contribute to the identification of candidate patients for targeted therapies whose clinical trials are ongoing.

This study is one of the rare studies examining GBA1 gene variants in Parkinson's disease patients in our country, and the diversity of GBA1 gene variants we detected despite the small sample size reveals the need for further studies in this area in the Turkish population.

Keywords: Parkinson's disease, GBA1, cognitive impairment, A308T, c.533del, N409S, T408M, S310G, V499L, D448H;H294Q



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH), temelde substansiya nigra pars kompaktada ilerleyici dopaminerjik nöron harabiyetinden kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır¹. Alzheimer Hastalığı'ndan (AH) sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olup 60-65 yaş arasındaki prevalansı yaklaşık %0,5–1 iken; ≥ 80 yaş prevalansı ise %1-3'e çıkmaktadır². Türkiye prevalansı 1995 senesinde Eskişehir'de yapılan bir çalışmada 111/100.000 olarak tespit edilmiştir³.

PH'nin temel klinik özelliklerini bradikinezi, tremor ve rijiditeyi içeren motor semptom triyadı oluşturur ve ileri evrede postüral instabilite ortaya çıkabilmektedir. Pre-motor veya prodromal faz semptomları (koku duyusu bozukluğu, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), konstipasyon gibi otonomik semptomlar, bilişsel bozukluklar gibi) tanıdan 12-20 sene kadar erken başlayabilir⁴.

Mikroskopik olarak PH'nin patolojik belirteci, filamentöz α -sinükleinden oluşan ve bir dizi proteinin eşlik ettiği, 'Lewy cisimciği' adı verilen intrasitoplazmik inklüzyonlardır. Bu oluşumlar, nigrostriatal dopaminerjik nöron kaybına sebep olmaktadır; ancak PH'de nöral ağın diğer bölgelerindeki nörotransmitter sistemleri (glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, opioidlerjik, histaminerjik ve adenozerjik) de etkilenmektedir. Bu heterojenlik nedeniyle güvenilir tanı testi mevcut değildir. Şu aşamada tanı, klinik tanı kriterleri ile 'muhtemel' olarak konmaktadır. Kesin tanı için histopatolojik değerlendirme gerekmektedir^{2,5}.

Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Yaş, PH için en büyük risk faktörüdür ve medyan başlangıç yaşı 60'tır². Sigara ve alkol tüketimi, kafein, anti-inflamatuar ilaçlar, kalsiyum kanal blokörleri, yüksek ürat seviyeleri ve fiziksel aktivite PH için koruyucu olup; pestisitlere (rotenon), herbisitlere (parakuat) ve MPTP toksinine maruziyet, tarımsal meslek, kırsal yaşam, kuyu suyu tüketimi, kafa travması ve beta blokör kullanımı ise PH riskini arttırmaktadır⁶.

PH başlangıç yaşına göre Juvenil Başlangıçlı (<20 yaş), Erken Başlangıçlı (20-50 yaş) ve Geç Başlangıçlı (>50 yaş) olmak üzere üç sınıfa ayrılır⁷. Klinik olarak ise şu an için [1]tremor baskın PH ve [2]non-tremor baskın PH olmak üzere bir alt sınıflandırma mevcuttur. Tremor baskın PH'li bir hasta ağırlıklı olarak diğer motor semptomlardan yoksundur ve genel olarak dopamin replasmanına daha iyi yanıt verir. Non-tremor baskın PH'li bir hasta, akinetik-rijit sendroma ve postüral instabiliteye sahip olabilir. Bu hastalarda non-motor özelliklerin görülme sıklığı daha yüksektir ve prognoz daha kötüdür^{8,9}.

PH büyük oranda idiyopatik olarak gözlenmekle birlikte %10-15'ini ailesel form, %5-10'unu da monogenik form (mendelian kalıtım) oluşturur¹⁰. Parkinsonizmin baskın özellik olduğu 23 monogenik durum tanımlanmıştır. Klinisyenlere rehberlik etmesi amacıyla bu 23 monogenik durum 3 kategoriye ayrılmıştır: [1] İdiyopatik PH'ye çok benzeyen bir klinik tablo ile ilişkili olanlar, [2] PH'ye benzeyen; ancak erken başlangıçlı parkinsonizm ile ortaya çıkanlar ve [3] temel klinik özelliği parkinsonizm olan, ancak aynı zamanda atipik, multisistem özellikleri veya diğer hareket bozuklukları ile de ortaya çıkan karmaşık formlar¹¹. Bu 23 nedensel genin yanı sıra PH'ye yatkınlık yaratan bir dizi risk faktörü gen tanımlanmıştır (OMIM - 'Parkinson Disease' - PS168600). Bu genler arasında en fazla öneme sahip olan *GBA1* geni, PH için yaygın bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

GBA1 ("glucosylceramidase beta 1") geni 1q22 kromozom bölgesinde yerleşim gösterir, yaklaşık 7 kb uzunluğundadır ve 11 ekzondan oluşmaktadır (GeneCards: GC01M155318, Ensembl (GRCh37.p13): GBA-001). Kodladığı protein glukoserebrosidaz (GCase), lizozomal enzimidir. Bu enzim glukozilseramid (GlcCer) ve glukozilsfingozinde (GlcSph) bulunan beta-glukozil bağımlı yıkılmaktadır. *GBA1* genindeki biallelik hastalık yapıcı değişimler sonucu otozomal resesif kalıtıma sahip Gaucher Hastalığı (GH) ortaya çıkar. GH, çeşitli derecelerde sistemik ve nörolojik tutulumlar ile giden bir lizozomal depo hastalığıdır¹².

GBA1 ile PH arasındaki ilişki ise ilk kez 1990'lı senelerde Gaucher hastalarında parkinsonizm semptomlarının gözlemlenmesiyle keşfedilmiştir¹³. Daha sonra Gaucher hastalarının zorunlu taşıyıcı olan heterozigot aile üyelerinde de PH'nin yaygın olduğu farkedilmiştir¹⁴. İlerleyen süreçte yapılan çok merkezli çalışmalar ve PH hastalarının

otopsi çalışmaları ile *GBAI* ile PH arasında ilişkinin varlığını desteklemiştir^{15,16}. *GBAI* varyantı taşıyan PH hastaları klinik olarak idiopatik PH'li hastalardan ayırt edilemezler; ancak hastalık başlangıç yaşı görece daha erkendir, motor hastalık seyri daha agresiftir, non-motor semptomlar daha sık gözlenmekte ve bilişsel bozulma oranı daha yüksektir¹⁷⁻¹⁹.

GBAI ile α -sinüklein arasındaki ilişkiye yönelik çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. 1- *GBAI* geninde meydana gelen fonksiyon kazandıran mutasyonlar sonucunda hatalı katlanan GCCase proteini endoplazmik retikulum stresine neden olur. Bu da, katlanmamış protein yanıtını (UPR- unfolded protein response) tetikler ve diğer proteinlerin yıkımını dolaylı olarak etkiler²⁰. Ayrıca normal GCCase enziminin α -sinükleinin C-terminal rezidüsü ile lizozom içinde pH bağımlı bir şekilde doğrudan etkileşime geçtiği ve GCCase enziminin mutant formlarında α -sinükleine karşı afinitesinin azaldığı bildirilmiştir²¹. 2- GCCase eksikliği ya da fonksiyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonlar ise substrat birikimine yol açar. Bu durumda lipid homeostazisi, α -sinüklein trafiği ve klerensi etkilenir. GCCase'ın substratları olan GlcCer veya GlcSph gibi diğer sfingolipidlerin *GBAI* ilişkili PH'de lizozom içinde birikerek α -sinükleinde toksik konformasyonel değişimi tetiklediği gösterilmiştir²². 3- Bunun yanında GCCase enziminin de bir parçası olduğu otofaji-lizozom yolağındaki (ALP) bozuklukların da α -sinüklein birikimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir²³. 4- GCCase ve α -sinüklein arasında pozitif geri besleme döngüsü varsayımı da hipotezler arasındadır^{24,25}.

α -Sinüklein nöropatolojisini GCCase disfonksiyonuna bağlayan kanıtların sayısı arttıkça, bu yolağa ilişkin hedefli tedavi arayışları ilgi çekici hale gelmiştir. Buna yönelik [1] enzim replasmanı (ERT) ile GCCase aktivitesinin artırılması, [2] moleküler şaperonlar aracılığıyla GCCase mutant formlarının stabilize edilmesi, [3] substrat birikimini azaltılması gibi üç temel basamağı hedefleyen çalışmalar devam etmektedir.

Yaşlanan nüfusla birlikte, PH'nin hem prevalansının hem de insidansının 2030 yılına kadar %30'dan fazla artması beklenmektedir². *GBAI* geninin PH gelişiminde yaygın ve güçlü bir risk faktörü olması ve de hastalık progresyonuna etki edebilecek hedefli terapötik yaklaşımlara yönelik klinik deney çalışmalarının bulunması, genotip-fenotip ilişkisi açısından eksik kalan kısımlara daha fazla katkı yapmayı

gerektirmektedir. *GBA1* ilişkili Parkinson Hastalığı'na yönelik genotip-fenotip korelasyonlarının dünya çapında daha fazla çalışma ile gösterilmesi ve desteklenmesi, *GBA1* varyant taşıyıcılarının genetik danışmanlığı açısından ve klinik takibinde prognoz tahmini için önemli kazanımlar sağlayabilir ve ayrıca PH patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Bu çalışma ile Parkinson hastalarından oluşan örneklem grubumuzda *GBA1* varyant taşıyıcılığı oranını ve varyant çeşitliliğini ortaya koyarak Türk popülasyonuna dair küçük bir kesit sunmak amaçlanmıştır. Aynı zamanda klinik bulguların, cinsiyet dağılımının, hastalık başlangıç yaşının, çeşitli ölçeksel parametrelerin *GBA1* varyantı taşıyan ve taşımayan hastalar arasında farklılık gösterip göstermediğinin istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi; *GBA1* varyant taşıyıcısı olguların detaylı fenotip incelemesinin yapılması ve elde edilen tüm sonuçların benzer literatür verileri ile uyum sağlayıp sağlamadığına dair çıkarımlarda bulunulması planlanmıştır.

Türkiye'de *GBA1* ilişkili PH alanında çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamızın, Türk popülasyonunda PH hastaları arasında *GBA1* varyant spektrumunun belirlenmesinde ileride yapılabilecek meta-analiz çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Genotip-fenotip ilişkisi bağlamında ulaşılabilecek sonuçlar, PH patogenezi ve takriben tedavi alanındaki ileri çalışmalara da fayda sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bazal Gangliyonlar

Bazal gangliyonlar (BG), istemli hareketlerin kolaylaşmasını ve eş zamanlı zıt yönde gelişen rekabetçi hareketlerin inhibisyonunu sağlayarak, amaca yönelik eylemlerin seçimi ve sürdürülmesinde yardımcı motor sistem olarak görev alır²⁶⁻²⁸. Motor hareketin başlatılmasında kapı tutma mekanizması gibi işler²⁹. Motor kontrolün yanı sıra motor öğrenme, limbik ve asosiyatif işlevlerin şekillenmesinde de rol oynar. Bunlar dikkat ve zaman tahmini, örtük öğrenme ve alışkanlık oluşumu, ödül ilişkili davranış ve duygu gibi oluşumlardır³⁰.

2.1.1. Bazal Gangliyon Embriyolojisi

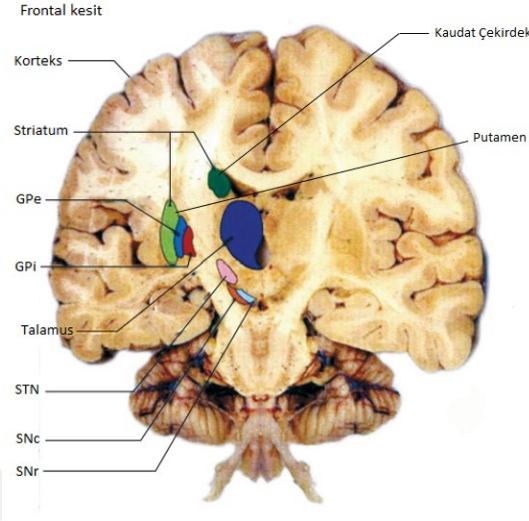
İnsan beyninin gelişimi, gebeliğin üçüncü haftasında ektodermden başlar. Nöral tüpün 6. haftada kapanmasını takiben, primer beyin vezikülleri (prosensefalon, mezensefalon, rombensefalon) oluşur³¹. Prosensefalondan ön beyin, mezensefalondan orta beyin ve rombensefalondan arka beyin oluşur. Farklılaşma ile prosensefalondan telensefalon ve diensefalon, rombensefalondan metensefalon ve myelensefalon oluşurken, mezensefalon alt bölümlere ayrılmaz³².

Bazal gangliyonların büyük bölümünü oluşturan kaudat çekirdek, putamen ve globus pallidus (GP) telensefalondan meydana gelir³³. Talamus, subtalamus ve substansiya nigra (SN) BG'nin bir parçası değildir, ancak ağ için temel işlevlere hizmet ederler^{30,31}. BG ile ilişkili bu diğer yapılar diensefalon (talamus, subtalamus) ve mezensefalondan (SN) köken alır.

2.1.2. Bazal Gangliyon Anatomisi

Kaudat çekirdek, lateral ventriküllerin lateralinde yer alan; baş, gövde ve kuyruktan oluşan 'C' şeklinde bir yapıdır. Putamen ve GP, medialde kaudat çekirdek ve talamus tarafından; lateralde eksternal kapsül tarafından sınırlandırılır. Lentiküler çekirdeklerin ön ucu, kaudat çekirdeğin başı ile devam eder. Subtalamik çekirdek

(STN) internal kapsülün medialinde, SN'nin dorsalinde ve talamusun ventralinde yerleşimlidir^{29,34}.



Şekil 1. Temel BG çekirdekleri ve ilişkili yapılar (*Obeso ve ark. 2014*)

Makroskopik görünümleri dikkate alınarak kaudat çekirdek ve putameni birlikte ifade etmek için ‘striatum’ terimi kullanılır^{30,35}. Benzer şekilde putamen ve GP birlikteliği ‘lentiküler’ ya da ‘lentiform çekirdek’ terimleri (=mercek şekilli) ile ifade edilir³⁶. Beyaz cevherin medial medüller laminası GP’yi medialde globus pallidus internus (GPi) ve lateralde globus pallidus eksternus (GPe) olarak ayırır³². SN ise işlevsel ve morfolojik olarak dopaminerjik nöronlar içeren pars kompakta (SNpc) ve inhibitör gama-aminobütirik asit (GABA) içeren nöronların bulunduğu pars retikulata (SNpr) olmak üzere iki bölgeye ayrılır³⁷ (Şekil 1).

2.1.3. BG Çekirdekleri ve İlişkili Çekirdeklerin Yapı, Fonksiyon ve Lezyonları

Striatum: Bazal gangliyonların en büyük subkortikal beyin yapısıdır. Dorsal striatum (DS) ve ventral striatum (VS) olmak üzere iki bölümü vardır. DS, bilinçli motor hareketler ve yürütücü işlevler üzerinde kontrolden sorumlu iken; VS, ödül ve isteksizlik gibi limbik işlevlerden sorumludur. Striatum, korteks ve limbik sistemden ve SN gibi beyin sapının derin kazanç ayarı çekirdeklerinden (=gain-setting nuclei) girdi alır. DS, GPi’ye “Doğrudan yol” ve GPe’ye (“Dolaylı yol”) uzanan GABAerjik projeksiyonlara sahiptir. VS, nükleus akkumbens ve olfaktör tüberkülden oluşur ve

diğer kazanç ayarı çekirdeklerden girdi alırken, GP'ye giden benzer çıktı yollarına sahiptir²⁹.

- **Kaudat çekirdek:** Kaudat çekirdeğe girdiler, çoğunlukla ipsilateral frontal lob olmak üzere korteksten gelir. Kaudat çekirdekten çıkan efferent projeksiyonlar hipokampus, GP ve talamusa gider. Nöronlarının çoğu, ana nörotransmitter olarak GABA'yı kullanır ve diğer BG bileşenlerini inhibe eder. Sadece hareketin yürütülmesini planlamada değil, aynı zamanda öğrenme, hafıza, ödül, motivasyon, duygu ve romantik etkileşimde de işlev görür³⁷.
- **Putamen:** Anterior putamen korteksteki asosiyatif bölgelerle; posterior kısım ise primer motor korteks ve suplemer motor alanla bağlıdır. Konuşma artikülasyonu, dil işlevleri, ödül, bilişsel işlev ve bağımlılık dahil olmak üzere öğrenme ve motor kontrol ile ilgilidir³⁸.

Globus Pallidus: Bazal gangliyonlar, hedefe yönelik davranışları planlamak ve uygulamak için beyindeki diğer yapılarla koordine olur. Bu koordinasyon, çoklu striatal (motor), bilişsel ve limbik (ödül) devreler ve yollar gerektirir. GP, bağlantıları nedeniyle bu yolları modüle edebilir. GP'nin ana işlevi, bilinçli ve proprioseptif hareketleri kontrol etmektir. GPe intrinsik çekirdek, GPi ise çıkış çekirdeğidir. İntrinsik çekirdek, bilgi için bir röle görevi görür. Çıkış çekirdeği öncelikle talamusa bilgi gönderir. İşlevini etkin bir şekilde yerine getirmek için GP, birden çok yapıdan girdi alır. GP, inhibitör girdinin (GABAerjik) çoğunu striatumdan alır. Striatumun ana çıktısı GPe'den geçer. GPi, BG ağının hem doğrudan hem de dolaylı yolları için nihai çıktı görevi görür³¹.

Substansiya Nigra: İşlevsel ve morfolojik olarak, dopaminerjik nöronlar içeren SNpc ve inhibitör GABAerjik nöronlar içeren SNpr olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Geniş anatomik diseksiyonlarda, dopamin sentezinde L-DOPA öncüsünden oluşan yüksek nöromelanin içeriği nedeniyle SNpc koyu renkli görünür. SNpc'nin striatuma dopaminerjik projeksiyonları vardır. Striatum içinde, bu dopaminerjik projeksiyonlar, iki ayrı dopamin alıcı nöron popülasyonu olan D1-reseptör ailesi nöronları ve D2-reseptör ailesi nöronları ile sinaps yapar. D1 nöron ailesi, BG'nin "doğrudan yolu" olarak adlandırılan GPi'ye inhibe edici projeksiyonlar oluştururken; D2 nöron ailesi, "dolaylı yol" olarak adlandırılan GPe aracılığıyla STN inhibisyonunu sağlayan

projeksiyonlar oluşturur. Bu ikinci yol, GPi'yi dolaylı olarak uyardığı için “dolaylı yol” olarak adlandırılırken, “doğrudan yol” direkt olarak GPi'yi inhibe eder. Bu yollar bir araya geldiğinde, nihai olarak motor çıktının başlatılmasını düzenleyen GPi üzerinde bir aktivite dengesi oluşturur. GPi, inhibitör projeksiyonlarını talamusun ilgili çekirdeklerine gönderir ve ‘uyarıcı dolaylı yol’ ile ‘inhibitör doğrudan yol’ arasındaki dengeye bağlı olarak, ya talamik çekirdekleri inhibe ederek istenmeyen motor çıktıyı engeller ya da talamusun motor korteksi uyarmasına izin vererek motor çıkışın serbest bırakılmasıyla sonuçlanan disinhibisyona neden olur. SNpr, BG'nin doğrudan ve dolaylı yollarının nihai çıktısı olarak GPi ile birlikte çalışan inhibitör bir GABAerjik çekirdektir³⁵.

Subtalamik çekirdek: Bazal gangliyonlara fonksiyonel olarak katılan küçük, lens şeklinde bir yapıdır. GPi'ye projekte olan glutaminerjik nöronlar içerir ve GPi'nin (GABAerjik nöronlar içeren) aktivitesini artırır, bu da talamusun aktivitesini azaltır ve hareketi engeller. STN, çoğunlukla inhibitör GABAerjik nöronlar içeren GPe'den girdi alır³⁴.

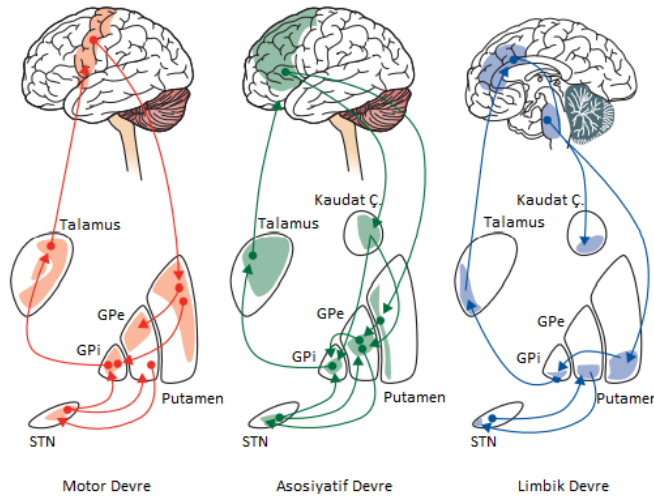
BG ve ilişkili subkortikal çekirdekler kendi içlerinde fonksiyonel olarak giriş-ara-çıkış çekirdekleri olarak sınıflandırılırlar:

- ***Giriş çekirdekleri:*** Striatum, akkumbens çekirdek ve olfaktör tüberkülden oluşur³⁹. Akkumbens çekirdek ve olfaktör tüberkül, striatumun ventral uzantıları olarak kabul edilirler. Başta kortikal olmak üzere, talamik ve nigral bölge gibi farklı kaynaklardan afferent alırlar.
- ***Çıkış çekirdekleri:*** GPi ve SNpr'den oluşur. Efferentleri, talamus üzerinde tonik inhibisyon etki gösterir.
- ***Ara çekirdekler:*** GPe, SNpc ve STN'den oluşur. Giriş ve çıkış çekirdekleri arasındaki devrede bulunurlar ve bilgi aktarımında görev alırlar.

Sonuç olarak büyük oranda korteksten gelen bilgi, bazal gangliyonlarda modülasyona uğrayarak tekrar kortekse ulaşmış olur.

2.1.4. BG Fonksiyonel Devreleri

BG fonksiyonel olarak üç temel devreden oluşur: Motor devre, asosiyatif (bilişsel) devre ve limbik (emosyonel) devre (Şekil 2). Bu devrelerde meydana gelebilecek herhangi bir disfonksiyon durumu sırasıyla hareket bozuklukları, davranışsal ve bilişsel anormallikler, ruh hali değişiklikleri ile sonuçlanır³⁶. Önceden bu paralel devrelerin birbirinden bağımsız olarak işlev gördükleri düşünülür iken, son zamanlarda amaca yönelik karmaşık bir davranışın seçilmesi ve işlenmesi için bu farklı devrelerin birbiriyle entegrasyonunun gerektiğine yönelik alternatif bir görüş de ortaya atılmıştır²⁶. Bu nedenle BG patolojisinin yalnızca izole hareket bozukluklarından daha fazlası ile kendisini göstermesi şaşırtıcı değildir³⁹.



Şekil 2. Korteks ile BG arasındaki temel devreler (*Obeso ve ark. 2014*)

Sürekli ilişki içerisinde olduğu piramidal sistemin (kas hareket kontrolünden sorumlu yol⁴⁰) aksine, lezyonları paraliye (felç) neden olmaz; lezyonun bulunduğu bölgeye göre bir dizi anormal istemsiz harekete (kore, distoni, ballismus, tik) ve parkinsonizme yol açar^{30,39,41}.

2.1.5. BG Yolakları

BG'nin yürüttüğü işleve dair kabul gören 'klasik BG modeli', birbirine zıt işleyen temel iki yoldan (doğrudan-dolaylı) oluşur (Şekil 3). Bu iki yolda da korteksten gelen bilgi BG boyunca işlenip, talamusa ve tekrar kortekse iletilerek

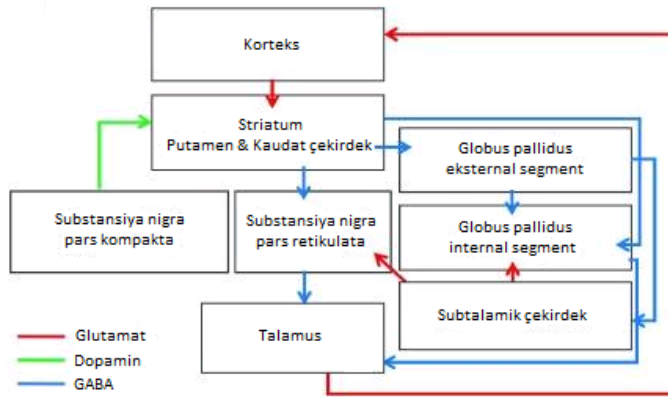
burada sonlanır ve devre tamamlanır. Bu model ile, BG çıkış çekirdeklerinin alıcı talamokortikal yolak üzerinde tonik GABAerjik inhibisyon uyguladığı ve aslında korteks tarafından planlanan hareketleri başlangıçta durdurduğu kabul edilir. Günümüzde büyük oranda güncelliğini korumasına rağmen, bu model zaman içerisinde yeni verilerin ortaya çıkmasıyla değiştirilmiş ve güçlendirilmiştir³⁹.

Doğrudan (Direkt) Yolak

Korteksten eksitator uyarı alan D1 striatal nöronlar, GABAerjik efferentler ile GPi ve SNpr çıkış çekirdeklerini inhibe ederek onların talamokortikal yolak üzerindeki tonik inhibitör etkisini azaltır ve planlanan hareketin durdurulmadan devam etmesi sağlanmış olur.

Dolaylı (İndirekt) Yolak

Korteksten eksitator uyarı alan D2 striatal nöronların, GABAerjik efferentler ile GPe çekirdeğini inhibe etmesinin ardından, GPe'nin STN üzerindeki tonik inhibisyon etkisi ortadan kalkmış olur ve STN'den GPi ve SNpr çıkış çekirdeklerine eksitator uyarı gider. Böylece talamokortikal yolak üzerindeki tonik inhibisyon etki arttırılmış olur ve planlanan hareketin durdurulması/yavaşlatılması sağlanır.



Şekil 3. BG iç bağlantılarının klasik modele göre şematik gösterimi (Simonyan ve ark. 2019)

Hiperdirekt Yolak

Daha yeni çalışmalarla klasik BG modelinin aksine STN'nin ayrıca korteksten ve talamik intralaminar kaudal çekirdekten de glutamaterjik girdiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sayede motor ilişkili kortikal alandan gelen bilgi, BG giriş çekirdeklerini baypas ederek, STN aracılığıyla direkt olarak BG çıkış çekirdeklerine ulaşmış olur. İletim süresi doğrudan/dolaylı yolağa göre daha kısa ve BG çıkış çekirdekleri üzerinde gösterdiği eksitasyon etkisi çok daha güçlü hale gelir⁴².

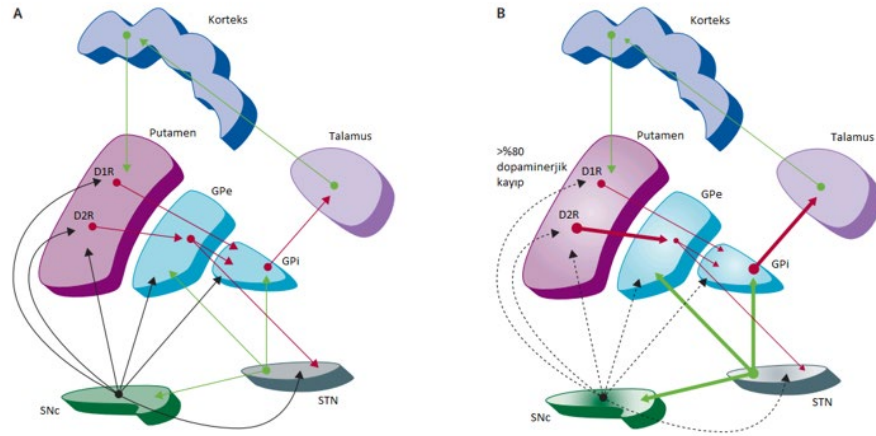
Diğer Yolaklar

Motor hareket ve davranışta rol aldığı bilinen diğer bir subkortikal yapı serebellumdur. Son yıllarda difüzyon MR ve traktografi gibi non-invaziv yöntemler sayesinde insan BG ağını görselleştirmenin mümkün hale gelmesiyle ana yolakların yanısıra pallidotalamik, nigropallidal ve talamostriatal yollar ve ayrıca BG-serebellum arasındaki devrenin varlığı da gösterilmeye başlanmıştır²⁸. Ancak bu bağlantıların fonksiyonel tanımlaması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nigrostriatal Yolak ve Parkinson Hastalığı

SNpc ile striatum arasında uzanan nigrostriatal yolak, dopaminerjik nöron ağının oluşturduğu yoğun sinaptik bağlantılar nedeniyle striatum üzerinde oldukça güçlü modülatör etkinliğe sahiptir. Genel kabul, dopaminerjik uyarının D1R ifade eden striatal nöronlar (doğrudan) üzerinde kolaylaştırıcı; D2R ifade eden striatal nöronlar (dolaylı) üzerinde ise inhibe edici bir etki gösterdiği şeklindedir¹.

SNpc'de bulunan dopaminerjik nöronlar, dopamin prekürsörü olan nöromelanin maddesini içerir. PH'de çok çeşitli nedenlerle bu nöronların ilerleyici harabiyeti söz konusudur ve bu sebeple dopamin üretimi ve dolayısıyla modülatör etkinlik bozulur, PH'nin kardinal özellikleri meydana gelir (Şekil 4) ¹.



Şekil 4. (A) Sağlıklı BG ve (B) PH'li BG devresi işleyişi (*Obeso ve ark. 2014*)

2.2. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) tremor, rijidite ve bradikinezi ile karakterize kompleks, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer Hastalığı'ndan (AH) sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olup 60-65 yaş arasındaki prevalansı yaklaşık %0.5–1 iken; ≥ 80 yaş prevalansı ise %1-3'e çıkmaktadır². Türkiye prevalansı 1995 senesinde Eskişehir'de yapılan bir çalışmada 111/100.000 olarak tespit edilmiştir³. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bu oran genellikle 2/1 gözlenmek ile birlikte 1-3/1 arasında değişmektedir^{43,44}.

İlk kez 1817 yılında “An essay on the shaking palsy” makalesinde James Parkinson tarafından tanımlanmıştır⁴⁵. O dönemlerde “paralysis agitans” olarak adlandırılan hastalığa daha sonra Charcot tarafından “Parkinson Hastalığı” adı verilmiştir⁴⁶.

Patolojik olarak ön planda nigrostriatal dopaminerjik nöron kaybının göze çarptığı; ancak nöral ağın diğer bölgelerindeki nörotransmitter sistemlerini (glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, opioidderjik, histaminerjik ve adenozerjik)⁵ de etkileyen heterojen bir hastalıktır ve bu nedenle güvenilir tanı testi mevcut değildir. Şu aşamada tanı, klinik tanı kriterleri ile ‘muhtemel’ olarak konmaktadır. Kesin tanı için histopatolojik değerlendirme gerekmektedir².

2.2.1. Klinik Özellikler

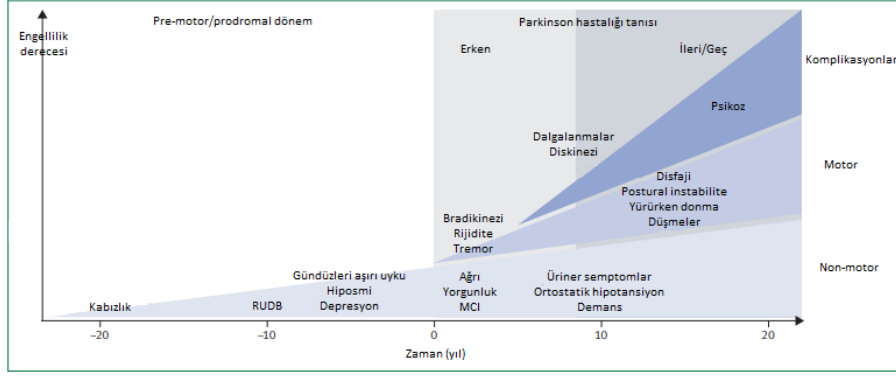
PH'nin klinik özellikleri bradikinezi, tremor ve rijiditeyi içeren motor semptom triyadı, ileri evrede ortaya çıkabilen postüral instabilite; ayrıca motor semptomlardan dekatlar önce gelişebilen non-motor semptomlardan oluşur (Tablo 1).

Tablo 1. Parkinson Hastalığı'nın motor ve non-motor özellikler tablosu

Motor Semptomlar	Non-motor semptomlar
Bradikinezi Tremor Rijidite Postüral instabilite Postüral anormallikler (Kamptokormi, Pisa sendromu) Yürüyüş bozuklukları (yürürken donma, aceleci yürüyüş ('festination'), başlangıç/hedef/engel tereddütü Göz kırpması ve göz hareketlerinde değişiklik Hipomimi Mikrografi	Hiposmi Psikiyatrik semptomlar: Depresyon, anksiyete, apati, halüsinasyon, psikoz Demans, bilişsel yetmezlik (MCI) Duyusal semptomlar Genitoüriner semptomlar: İdrara sıkışma, sık idrara çıkma, azalmış libido, seksüel disfonksiyon Gastrointestinal semptomlar: Kabızlık, gecikmiş/azalmış mide boşalması Disfaji, siyalore, dizartri, hipofoni Uyku ve uyanıklık bozuklukları Kardiyovasküler semptomlar: Kan basıncı değişiklikleri (postüral ve yemek sonrası), disritmiler

Pre-motor veya prodromal faz semptomları (koku duyusu bozukluğu, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), konstipasyon gibi otonomik semptomlar, bilişsel bozukluklar gibi) tanıdan 12-20 sene kadar erken başlayabilir (Şekil 5) ⁴. Demans, hastaların yaklaşık %20'sinde ilk beş senede; tanı sonrası 10 seneden uzun hayatta kalan hastaların ise ~%75'inde gelişir^{47,48}. Literatürde hastalığın periferik otonom sinir sisteminde ve/veya olfaktör bulb'da başlayıp, SSS yoluyla yayılıp, SN'yi etkilemeden önce alt beyin sapı yapılarını etkilediğini destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Bu, PH hastalarında motor semptomlar başlamadan önce meydana gelen hiposmi, kabızlık ve RUDB varlığını açıklayabilir^{2,49}.

Tanısal süreçte hastada var olabilecek diğer semptom ve bulgular hipofoni, mikrografi, kısa adımlar ve yürüyüş değişiklikleridir. Erken dönemde meydana gelebilecek tekrarlayan düşmeler, şiddetli disfoni/dizartri, şiddetli otonomik yetmezlik, serebellar bulgular (ör:dismetri) ve hastalığın hızlı progresyonu atipik parkinsonizme işaret eden bulgulardır⁵⁰



Şekil 5. PH progresyonunun zamana dayalı klinik semptom süreci (*Kalia ve ark. 2015*)

Hastalık ilerledikçe, motor semptomlar zamanla kötüleşir ve ileri evrede hem motor hem non-motor semptomlar mevcut ilaçlara dirençli hale gelebilir. Non-motor semptomlar erken dönem PH'de yaygındır, ancak aynı zamanda ilerler ve yönetilmesi daha zor hale gelir. Tanıdan 20 yıl sonra Parkinson hastalarının %83'ünde demans meydana gelir⁵¹.

Bradikinezi

PH'nin en karakteristik semptomudur. Hareketlerin yavaşlaması ile birlikte hareketin devamı boyunca genliğinde veya hızında azalma (ilerleyici tereddüt hali/durmalar) olması olarak tanımlanmaktadır. BG hasarı göstergesidir. Parmak vurma, el hareketleri, pronasyon-supinasyon hareketleri, ayak parmağı vurma ve ayak vurma ile değerlendirilebilir^{52,53}. Fasiyal bradikinezi bulguları: spontan göz kırpma sıklığında azalma, spontan gülümseme kaybı ve dudakların ayrılması dahil olmak üzere yüz ifadesinin kaybı veya maske yüz varlığı gibi hipomimi göstergeleridir⁵⁴. Diğer bradikinezi göstergeleri yürürken kolların sallanmasında azalma, salya akması, monotonik/hipotonik dizartridir⁵⁵. Ancak PH tanısı için ekstremit bradikinezi önceliklidir⁵².

Akinezi ve hipokinezi, hareket genliğinde azalma ile ilişkilidir ve genellikle yavaşlık anlamına gelen bradikinezi ile beraber bulunurlar. Bu nedenle MDS-PD kriterlerinde üç terim de 'bradikinezi' terimi altında kombine edilmiştir⁵².

İstirahat Tremoru

İstirahat tremoru, tam dinlenme halindeki ekstremitelerde 4-6 Hz şiddetinde ve hareket başladığı sırada baskılanan vasıftaki titremelerdir. Muayene sırasında kolaylıkla değerlendirilebilir. Şiddeti dopamin ile ilişkili değildir ve dopaminerjik tedaviye kolayca yanıt vermez. Diğer tipler olan postüral ve kinetik tremor, tek başına parkinsonizm kriterlerine uygun değildir^{52,56}. Genellikle el parmaklarında supinasyon-pronasyon düzleminde veya parmakların para sayar tarzda kavrama hareketi şeklinde gözlenmesine rağmen; bilekte fleksiyon-ekstansiyon hareketi şeklinde iken, bacakta, çenede ve dudaklarda da gözlenebilmektedir⁵⁷.

Rijidite

Rijidite, dışarıdan uygulanan (pasif hareket) kas gerilmesine yanıt olarak kas aktivitesinde belirgin; ancak hızdan bağımsız bir artış olarak tanımlanır. Artan istirahat kas tonusu nedeniyle pasif harekete karşı direnç gelişimi ile ortaya çıkar. Rijiditenin PH'deki patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dopamin ile ilişkisi bulunmaktadır^{52,58}.

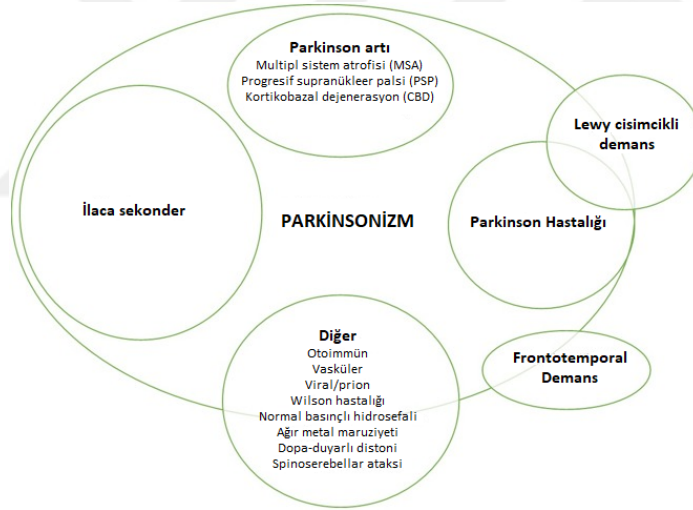
Postüral İstabilite

Postüral instabilite, pertürbasyon sonrası dengeyi toplama ve koruma yeteneğinde bozulma olarak tanımlanır. Hasta ayakta dururken omuzlardan ileri veya geri hızlıca çekilerek değerlendirilir (çekme testi). Parkinsonizm bileşeni olmasına rağmen MDS-PD kriterlerinde yer almamaktadır. PH'de daha çok ileri evrede ortaya çıkmaktadır. Erken oluşumu alternatif bir tanı arayışına yönlendirmelidir^{52,57}.

2.2.2. Klinik Tanı

PH'nin klinik tanısı, bradikinezi ile birlikte istirahat tremoru veya rijidite varlığına dayanır. Erken semptomlar genellikle asimetriktir ve atipik semptomlar (serebellar belirtiler, erken şiddetli otonomik disfonksiyon, vertikal supranükleer palsi veya kortikal duyu kaybı gibi) eşlik etmez. Parkinsonizm oluşumuna yol açan birçok durum vardır (Şekil 6).

Asimetrik başlangıç ve levodopaya iyi yanıt, PH teşhisi için destekleyicidir ve PH'yi diğer parkinsonizm biçimlerinden ayırt etmek için en önemli iki özelliktir. PH tanısına yardımcı olması amacıyla 2015 yılında Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği tarafından klinik tanı kriterleri yayınlanmıştır (EK 3) ^{52,59}. Parkinsonizm, bradikinezi bulgusuna istirahat tremoru ve/veya rijiditenin eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır⁵². Bu kriterlere göre ilk aşamada hastada parkinsonizm varlığına bakılır ve varsa PH'ye atfedilebilir olup olmadığı tanımlanır. İkinci aşamada 'mutlak dışlama kriterleri' (PH'nin herhangi bir tanısız düzeyiyle bağdaşmayan, son derece özgül alternatif tanı belirtileri) varlığı kontrol edilir. Üçüncü aşamada 'kırmızı bayrak' (daha düşük veya belirsiz özgüllüğe sahip olmakla birlikte, alternatif bir patolojiye potansiyel olabilecek belirtiler) bulguları kontrol edilir. Son olarak destekleyici bulgu varlığı da kontrol edilerek hasta 'klinik olarak kesin PH' veya 'klinik olarak muhtemel PH' tanılarından birini alır⁵².



Şekil 6. Parkinsonizm gözlendiği durumların şematik gösterimi (Cook Shukla ve ark. 1993)

2.2.3. PH Değerlendirme Ölçekleri

Hastalığın evresi veya spesifik olarak yaptığı tutulumun boyutu hakkında fikir vermesi amaçlı oluşturulmuş ölçekler mevcuttur.

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (The Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (EK 1)

Dört bölümden oluşmaktadır⁶⁰:

1. Bölüm: Hastaların günlük hayatlarında PH'nin yol açtığı mental-ruhsal durum ve davranışları içeren **non-motor** sorunları inceler. Değerlendiren kişi tarafından uygulanan altı soru ve hastanın kendisinin ya da bir yakını ile birlikte doldurması gereken yedi sorudan oluşur (hasta anketinin bir parçasıdır)).

2. Bölüm: Hastanın tek başına dolduracağı bir anket olarak tasarlanmıştır, günlük yaşam aktivitelerindeki **motor** sorunlara yöneliktir,

3. Bölüm: Değerlendiren kişinin hastaya vermesi gereken talimatlardan oluşur ve değerlendirilen kişi tarafından doldurulur. On sekiz sorudan oluşur ve PH'nin **motor** bulguları **muayene** ile değerlendirilir.

4. Bölüm: Hem değerlendirilen kişi için hem de hastaya okunması gereken yönergeleri içeren 6 sorudan oluşur. Değerlendiren kişi kendi klinik gözlemi ve kararı ile hastadan aldığı bilgiyi birleştirir ve formu doldurur. Bu bölümde diskinezi, distoni ve motor dalgalanmalar gibi **motor komplikasyonlar** değerlendirilir.

Her soru 0: Normal, 1:Silik, 2:Hafif, 3:Orta, 4:Şiddetli şeklinde cevaplanır ve tüm cevapların puanları toplanarak total skora ulaşılır.

Hoehn-Yahr Ölçeği

Melvin D. Yahr ve Margaret M. Hoehn tarafından geliştirilmiştir. Basit ve kolaylıkla uygulanabilir bir ölçek olmasının yanında dezavantajı yalnızca motor bulguları değerlendiriyor oluşudur (Tablo 2). Hastaları mevcut fonksiyon seviyelerinde evreleyen bu basit ölçekte, orijinal yazarlar, hastaların genellikle PH'ye Evre 1 olarak başladıklarını ve sırayla Evre 5'e veya ölüme gerilediğini asla varsaymamış veya önermemişlerdir⁶¹.

Tablo 2. Hoehn-Yahr ve Modifiye Hoehn-Yahr Ölçekleri

Hoehn-Yahr Ölçeği	Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği
0: Klinik belirti yok	0: Klinik belirti yok
1: Unilateral tutulum, fonksiyonel kayıp veya minimal kayıp	1: Yalnızca unilateral tutulum 1,5: Unilateral+aksiyel tutulum
2: Denge bozukluğu olmaksızın bilateral veya orta hat tutulumu	2: İlimli bilateral tutulum, denge etkilenmemiş 2,5: İlimli bilateral tutulum, çekme testinde dengesini toplar
3: Bilateral hastalık: bozulmuş postüral refleksler ile hafif-orta derece sakatlık; fiziksel olarak bağımsız	3: İlimli-orta bilateral tutulum, postüral refleksler bozulmuş, fiziksel olarak bağımsız
4: Ağır derecede sakat bırakan hastalık; hala yardımsız yürüyebilir/ayakta durabilir	4: Ağır disabilite mevcudiyeti, halen yürüyebilir veya desteksiz olarak ayakta durabilir
5: Yardım edilmediği sürece yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı	5: Yatağa ya da tekerlekli sandalyeye bağımlı

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (The Montreal Cognitive Assessment Scale - MoCA) (EK 2)

Bilişsel etkilenim PH hastalarında yaygın rastlanan bir durumdur. Hafif seviyeden demansa kadar çeşitli derecelerde gözlenebilmektedir ve yürütücü işlevler, görsel-uzaysal işlevler, dikkat ve bellek gibi farklı alanları içerebilmektedir. Bu nedenle, PH hastalarının optimal yönetimi için bilişsel bozukluğun erken tespiti ve hastalığın tüm evrelerinde güvenilir ölçekler kullanılarak bilişsel durumun kesin olarak izlenmesi gereklidir⁶².

MoCA'nın bazı düzenlemeler ile Türk popülasyonuna uyarlanmış hali (MoCA-TR) kullanılmaktadır⁶³. Bir sayfada yedi ayrı bilişsel alanı kısaca değerlendiren, toplam 30 puandan oluşan 10 dakikalık bir testtir. Bu yedi alan görsel-mekansal ve yönetici işlevler (5 puan), adlandırma (3 puan), dikkat (6 puan), dil (3 puan), soyut düşünme (2 puan), bellek (5 puan) ve yer-zaman oryantasyonu (6 puan) kısımlarından oluşur⁶². MoCA'nın hafif bilişsel bozukluk gibi erken dönem bilişsel etkilenmeyi yakalamada diğer yaygın kullanılan ölçeklere göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir⁶⁴⁻⁶⁶. Testin orijinal versiyonu için eşik değer 26 olarak uygulanırken⁶⁶, MoCA-TR için eşik değer 21 olarak belirlenmiştir⁶³. Eğitim etkilerinin, ≤12 yıldan daha az eğitim alan hastaların toplam puanına 1 eklenerek düzeltilebilebileceği düşünülmektedir^{62,66}.

2.2.4. PH Alt Tipleri

PH çok heterojen bir hastalıktır ve bu nedenle alt sınıflara ayırma gereksinimi duyulmuştur. Henüz bir fikir birliği sağlanamamış olsa da, şu an için [1] tremor baskın

PH ve [2]non-tremor baskın PH olmak üzere esas olarak klinik özelliklere dayanan bir alt sınıflandırma mevcuttur. Tremor baskın PH'li bir hasta ağırlıklı olarak diğer motor semptomlardan yoksundur ve genel olarak dopamin replasmanına daha iyi yanıt verir. Non-tremor baskın PH'li bir hasta, akinetik-rijit sendroma ve postüral instabiliteye sahip olabilir. Bu hastalarda non-motor özelliklerin görülme sıklığı daha yüksektir ve prognoz daha kötüdür. Bu çeşitli alt tiplerin farklı patogeneze ve etiyolojilere sahip olduğu varsayılır ve hastalık seyri ile prognozları birbirinden farklıdır^{8,9}.

2.2.5. Etiyoloji

PH, hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Yaş, PH için en büyük risk faktörüdür ve medyan başlangıç yaşı 60'tır. Yaşlanan nüfusla birlikte, PH'nin hem prevalansının hem de insidansının 2030 yılına kadar %30'dan fazla artması beklenmektedir².

Sigara ve alkol tüketiminin, kafeinin, anti-inflamatuvar ilaçların, kalsiyum kanal blokörlerinin, yüksek ürat seviyelerinin ve fiziksel aktivitenin PH için koruyucu; pestisitlere (rotenon), herbisitlere (parakuat) ve MPTP toksinine maruziyetin, tarımsal mesleğin, kırsal yaşamın, kuyu suyu tüketiminin, kafa travmasının ve beta blokör kullanımının ise PH riskini arttırdığına yönelik kanıtlar mevcuttur^{2,6}.

2.2.6. PH Genetiği

PH büyük oranda idiyopatik olarak gözlenmekle birlikte %10-15'ini ailesel form, %5-10'unu da monogenik form (mendelian kalıtım) oluşturur. Ayrıca, bir kişinin PH riski, kısmen henüz tam olarak tanımlanmamış poligenik risk faktörlerinin ürünüdür¹⁰.

Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozukluğu Topluluğu Çalışma Grubu tarafından 2016 yılında bir dizi genetik kökenli hareket bozukluğunun (parkinsonizm, distoni, kore, ataksi, spastik paraparezi gibi) adlandırması için revize edilmiş nomenklatür önermesi yayınlanmıştır. Bu nomenklatüre göre ilgili hastalık grubunda öne çıkan semptomun kısaltmasının bulunduğu bir ön ek, nedensel genin sembolü ile birlikte ifade edilir (ör: PARK-*SNCA*). Parkinsonizm semptomu için bu kısaltma ön eki PARK'tır. Revize edilmiş sisteme göre, parkinsonizmin baskın özellik olduğu onaylanmış 23 monogenik durum vardır. Bunların çok azı X'e bağlı kalıtıma

sahipken(*TAF1*, *WDR45*), bir kısmı otozomal resesif (OR) kalıtıma (*PRKN*, *PINK1*, *DJ1*, *ATP13A2*, *PLA2G6*, *FBX07*, *DNAJC6*, *SYNJ1*, *GCH1*, *TH*, *SPR*, *QDPR*, *PTS*, *SLC6A3*, *SLC30A10*, *GLB1*, *CP*), bir kısmı da otozomal dominant (OD) kalıtıma (*SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*, *ATP1A3*, *GCH1*) sahiptir. Klinisyenlere rehberlik etmesi amacıyla bu 23 monogenik durum 3 kategoriye ayrılmıştır: [1] İdiyopatik PH'ye çok benzeyen bir klinik tablo ile ilişkili olanlar, [2] PH'ye benzeyen; ancak erken başlangıçlı parkinsonizm ile ortaya çıkanlar ve [3] temel klinik özelliği parkinsonizm olan, ancak aynı zamanda atipik, multisistem özellikleri veya diğer hareket bozuklukları ile de ortaya çıkan karmaşık formlar¹¹(Tablo 3).

Tablo 3. Parkinsonizm ile ilişkilendirilmiş genlerin kliniğe göre sınıflaması

HEREDİTER PARKİNSONİZM GENLERİ (Marras et al [2016])		
(1) Klasik parkinsonizm	(2) Erken başlangıçlı parkinsonizm	(3) Atipik parkinsonizm/ Kompleks fenotipler
<i>SNCA</i> , <i>LRRK2</i> , <i>VPS35</i>	<i>PRKN</i> , <i>PINK1</i> , <i>DJ1</i>	<i>ATP13A2</i> , <i>PLA2G6</i> , <i>FBX07</i> , <i>DNAJC6</i> , <i>SYNJ1</i> , <i>GCH1</i> , <i>TH</i> , <i>SPR</i> , <i>QDPR</i> , <i>PTS</i> , <i>SLC6A3</i> , <i>SLC30A10</i> , <i>GLB1</i> , <i>CP</i> , <i>ATP1A3</i> , <i>TAF1</i> , <i>WDR45</i>

PH başlangıç yaşına göre Juvenil Başlangıçlı (<20 yaş), Erken Başlangıçlı (20-50 yaş) ve Geç Başlangıçlı (>50 yaş) olmak üzere üç sınıfa ayrılabilir. Probandın başlangıç yaşı OD PH'yi (tipik olarak >50 yaş) OR PH'den (tipik olarak <40 yaş) ayırt etmede faydalı olabilir⁷.

Nedensel genlerin yanısıra PH'ye yatkınlık yaratan bir dizi risk faktörü gen (*GBA1*, *MAPT*, *UCHL1*, *ADH1C*, *TBP*, *ATXN2*, *ATXN8OS*) tanımlanmıştır (OMIM - 'Parkinson Disease' - PS168600). Bu genler arasında en fazla öneme sahip olan *GBA1* geni, PH için yaygın bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.2.7. Nöropatoloji

Makroskobik olarak beyin tabanına tranvers kesitte bakıldığında, PH hastalarının neredeyse hepsinde SNpc ve lokus seruleus bölgelerinde sırasıyla nöromelanin içeren dopaminerjik nöronların ve noradrenerjik nöronların ölümünden kaynaklanan koyu pigmentli bölge kaybı söz konusudur. Hastaların bir kısmında ise frontal kortekste hafif atrofi ile ventriküler dilatasyon çok belirgin olmamakla birlikte gözlenebilmektedir⁶⁷. Motor semptomların ortaya çıkmasıyla birlikte SNpc'de

dopaminerjik hücre kaybı ~%30 düzeyindedir ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte %60'ları bulur. Bunun sonucunda nigrostriatal yolağın denervasyonu ile striatuma dopamin seviyesi düşer ve PH'nin kardinal motor semptomları ortaya çıkar^{68,69}. SNpc dışında diğer subkortikal yapılarda da non-dopaminerjik nöron ölümleri meydana gelir ve bu durumun da PH'nin non-motor semptomları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak kesin patolojik mekanizma hala belirsizdir⁷⁰.

Mikroskopik olarak ise PH'nin patolojik belirteci, esas olarak filamentöz α -sinükleinden oluşan ve bir dizi proteinin eşlik ettiği, 'Lewy cisimciği' adı verilen intrasitoplazmik inklüzyonlardır².

PH'li hastalarda, α -sinüklein depozitleri beyinde olduğu kadar birçok periferik organda da gözlenmiştir. Bu durum α -sinüklein patolojisinin ilk etapta beyinden mi yoksa periferden mi kaynaklanıyor sorusunu akla getirmiştir ve PH patogenezinde özellikle barsak-beyin ekseninin olası rolü hala tartışılmaktadır.⁷¹

2.2.8. PH Patogenezi

PH patogenezinde yer alabilecek bir takım mekanizmalar ortaya atılmıştır; bunlar arasında hastalık gelişiminde merkezi rol, hatalı katlanmış α -sinüklein agregasyonuna aittir. Anormal protein klerensi (otofaji-lizozom ve ubiquitin-proteazomal sistem), mitokondriyal disfonksiyon, ER stres, nöroinflamasyon gibi diğer birçok olayın da hastalığın başlaması ve ilerlemesi sürecine dahil olduğu düşünülmektedir; ancak bu yollar arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır².

Hatalı katlanmış α -sinüklein agregasyonu ve ER stres

α -Sinüklein, esas rolü SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptors) kompleks aracılı nörotransmitter salınımı ile ilişkili olduğu düşünülen 140 amino asitlik bir presinaptik proteindir⁷². Patojenitesini fonksiyon kaybından ziyade birikim, yanlış katlanma ve agregasyon yollarıyla göstermektedir⁷³. Beyinde α -sinükleinin doğal hali çoğunlukla monomer⁷⁴, sulu çözeltilerde ise agregasyona dirençli 58 kDa'lık stabil tetramer yapıdır⁷⁵. Hücre zarında bulunan fosfolipidler gibi negatif yüklü lipidler ile etkileşimde bulunduğu α -sarmal yapı şeklinde katlanabilmektedir⁷⁶. Ancak hücrelere toksik etkisi olan formu β -tabakadan zengin oligomerik yapıdır ve bu yapı agregasyona eğilimlidir⁷⁷. Hatalı katlanmış bu α -

sinüklein yapı, PH durumunda beyinde patolojik olarak meydana gelen Lewy cisimciklerinde 5-10 nm'lik filamentler halinde gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda en nörotoksik halinin olgun çözünmeyen fibrile yapıdan ziyade erken oligomerik form olduğu gösterilmiştir. Oligomerik formun beynin diğer bölgelerine yayılımla sonuçlanan 'ekim' yeteneğinin olduğu ve anormal protein agregasyonunu hızlandırdığı hipotez edilmiştir^{78,79}.

α -Sinükleinin birikimi ve agregasyonu adım adım gerçekleşir: Hatalı katlanmış monomerler önce dimer formuna dönüşür, ardından β -tabaka benzeri etkileşimlerle stabilize oligomerik yapı şeklinde agregat olur. Bu agregatlar, çözünmeyen protofibriller ve son olarak amiloid benzeri yapılar haline gelir. Toksisitelerine mitokondriyal, lizozomal ve proteazomal disfonksiyon, biyolojik membranlarda ve hücre iskeletinde hasar ve sinaptik fonksiyonun bozulması dahil olmak üzere bir dizi mekanizma aracılık eder⁸⁰⁻⁸⁵.

Hatalı katlanmış proteinlerin endoplazmik retikulumda birikimi ER stresine yol açar. Bu durum bir geri besleme mekanizmasıyla şaperon ve diğer stresle indüklenen proteinlerin transkripsiyonunda artışına yol açar ve ER homeostazisi dengede tutulmaya çalışır. Katlanmamış proteinler ER aracılı bozunma ile geri dönüştürülürken; hatalı katlanmış olanlar ise sitozole gönderilerek UPS ve lizozomal sistemler aracılığıyla yıkılır. Başarısızlık durumunda apoptoz gerçekleşir^{86,87}. Bu şekilde ER stresin PH patogenezinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁸⁸.

Anormal protein klerensi

Hücre içindeki disfonksiyonel proteinin kaldırılmasından sorumlu iki temel klerens sistemi vardır: Ubikitin-proteozom sistemi (UPS) ve otofaji-lizozom yolu (ALP). UPS, anormal proteini ubiquitin ile işaretleyerek onları yıkılmaları için proteozoma taşıyarak işlev görür⁸⁹. ALP'nin üç ayrı tipi vardır: Makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon-aracılı otofaji (CMA). Makrotofajide yıkıma gidecek hücre içi bileşen otofagozom tarafından yutulur ve ardından lizozom ile birleşerek içerik parçalanır. Mitofaji, makrotofajinin alt tipidir ve bu yolda spesifik sinyaller aracılığıyla mitokondrinin seçici yıkımı gerçekleşir⁹⁰. Mikrotofajide sitozolik bileşen direkt olarak lizozom tarafından yutulup yıkılır. CMA, moleküler şaperonların spesifik proteinleri hedef aldığı ve onları bozunma için lizozoma taşıdığı daha seçici bir

süreçtir⁸⁹. Burada spesifik peptid dizisi ile işaretlenmiş proteinler, sitozolik şaperon (HSC70) ile taşınır ve lizozom membranında bulunan LAMP2 reseptörü ile tanınarak içeri alınır⁷³. Genel kanı UPS'nin yalnızca küçük ve çözünabilir α -sinüklein formuna etki ettiği; otofaji-lizozom yolağının ise daha çok patolojik durumlarda rol aldığı şeklindedir⁹¹. Bu yolaklarda meydana gelen işlev bozukluğu α -sinüklein birikimine yol açarak PH gelişimine katkıda bulunmaktadır.

PRKN ve *UCHL1* genlerinin kodladığı proteinlerin UPS'de görev alması⁹²; *ATP13A2* geninin kodladığı proteinin bir lizozomal protein olması ve biallelik bozulduğunda atipik PH'ye sebep olması, *GBA1* geni varyantlarının da PH'ye yakınlıkla ilişkilendirilmiş olması bu yolakların PH gelişimine katkısı olduğuna yönelik diğer kanıtlardır².

Mitokondriyal disfonksiyon

Mitokondriyal kompleks-1'deki bozuklukların, enerji deplesyonuna neden olarak dopaminerjik hücre ölümüyle sonuçlandığı çeşitli postmortem çalışmalarla gösterilmiştir⁹³. Çevresel toksin ve pestisitlerin de bu şekilde PH'ye yol açtığı düşünülmektedir^{94,95}. Ayrıca α -sinükleinin kendisi de mitokondriyal membran ile etkileşerek organel içinde birikebilir ve kompleks-1 hasarına yol açabilir⁹⁶.

Nöroinflamasyon

PH olgularında gözlenen nöroinflamasyon, α -sinükleinin mikrogial aktivasyon ile inflamatuvar süreci başlatması yoluyla⁹⁷ olabileceği gibi, immün aktivasyon tek başına PH patogeneze katkıda bulunabilir⁹⁸. Diğer görüş, mikrogial aktivasyon, nöroinflamasyon ve α -sinüklein birikimi arasında pozitif geri besleme döngüsünün olduğu ve bu yolla nörodejenerasyona yol açtığı hipotezidir⁹⁹.

2.2.9. PH Tedavisi

Tedavi tüm PH hastaları için semptomatiktir. Hastalık modifiye edici tedavi yoktur. Başlangıç motor semptomlar için dopamin bazlı tedaviler uygulanır. Bu ilaçlar ya striatumdaki dopamin seviyesini düzeltmeyi ya da striatal post-sinaptik dopamin reseptörlerini hedeflemektedir. Non-motor semptomlar ise non-dopaminerjik yaklaşımlar gerektirir. Rehabilitasyon terapisi ve egzersiz, farmakolojik tedaviyi

tamamlayıcı yöntemlerdir. Mevcut ilaçlara direnç ve komplikasyon gelişmesi durumunda, enteral solüsyonlar veya derin beyin stimülasyonuna başvurulabilmektedir^{2,50}. Hastalığın doğasındaki biyolojik işlev bozuklukları, ilaçların farmakolojik özellikleri ile etkileşebilir ve buna bağlı motor/non-motor dalgalanmalar, diskinezi, dürtü kontrol bozukluğu, dopamin disregülasyon sendromu, ‘punding’(kompulsif davranışlar), dopamin agonisti ve levodopa yoksunluk sendromu gibi ilaca bağlı komplikasyonlar meydana gelebilir. Bazı komplikasyonlar oral terapinin düzenlenmesiyle hafifletilebilir veya gelişimi ileri evrelere kadar geciktirilebilir⁵⁹. PH'nin patogenezi konusundaki bilgiler arttıkça hastalığı modifiye edici tedavilerin geliştirilme potansiyeli umut verici olacaktır.

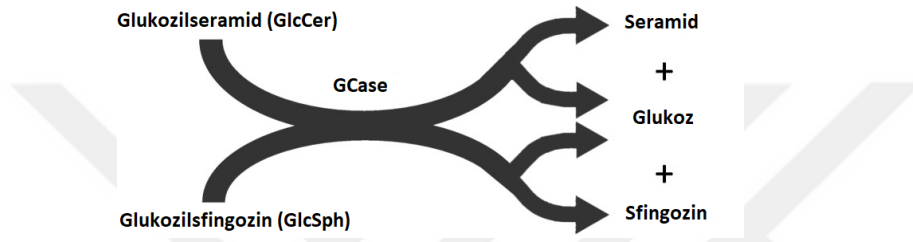
2.3. *GBA1* Geni ve İlişkili Hastalıklar

2.3.1. *GBA1* Geni Yapısı ve İşlevi

GBA1 (glukozilseramidaz beta 1, eski adı “glucosidase, beta, acid”) geni 1q22 kromozom bölgesinde yerleşim gösterir, yaklaşık 7,6 kb uzunluğundadır ve 11 ekzondan oluşmaktadır (GeneCards: GC01M155318, Ensembl (GRCh37.p13): GBA-001). Bulunduğu bölge, yaklaşık 100 kb büyüklüğünde, 9 gen ve 2 psödogen (*GBAP1*, *MTX1P*) içermekte olan genden zengin bir bölgedir. *GBA1* ve *MTX1* genleri arasında yer alan, insan ve primatlar haricinde başka bir türde bulunmayan bu 2 psödogenin, yaklaşık 27-40 milyon yıl önce duplikasyon olayı ile meydana geldiği düşünülmektedir^{100,101}.

Kodladığı protein glukoserebrosidaz (GCase) lizozomal enzimidir. Bu enzim glukozilseramid (GlcCer) ve glukozilsfingozinde (GlcSph) bulunan beta-glukozil bağını yıkmaktadır (Şekil 7). Translasyon başlama bölgesi olarak iki farklı upstream ATG kodonu içerir ve genin 16 kb downstream bölgesinde kendisiyle yaklaşık %96 oranında homoloji gösteren ~5 kb uzunluğunda *GBAP1* adında bir psödogeni bulunmaktadır. *GBA1*'de bulunan intronik Alu dizileri *GBAP1*'de bulunmaz. Ek olarak, ters çevrilmiş kısa bir tekrarla çevrili ekson 9'daki 55 bp'lik bir delesyon da psödogeni *GBA1* geninden ayırır¹⁰⁰. Yüksek homoloji göstermeleri nedeniyle *GBA1*-*GBAP1* arasında gen konversiyonu, füzyon veya duplikasyon ile sonuçlanabilen resiprokal ve non-resiprokal rekombinasyon olayları meydana gelebilmektedir. Hastalık yapıcı alellerin yaklaşık %12'si bu rekombinasyon olayları sonucunda

oluşmaktadır¹⁰². *GBA1* geninde meydana gelen değişimlerin büyük çoğunluğu dizileme yöntemleri ile tespit edilebilecek noktasal değişimler (yanlış anlamlı, anlamsız, kesim bölgesi değişimleri) ve küçük intragenik delesyon ve insersiyonlardır¹⁰³. Yüksek homoloji gösteren psödogen varlığı *GBA1* geninin dizilenmesinde zorluk yaratmaktadır. Bu sorun, özel primer dizaynı gerektiren ‘long-range’ ve ‘nested’ PCR yöntemleri ile giderilebilmektedir. Diğer bir sorun rekombinasyon olaylarının tespitindeki zorluktur. Bu da yine özel primerler ile çoğaltma sonrasında jel elektroforez yardımıyla ya da ‘southern blotting’ yöntemi ile çözülebilmektedir¹⁰⁴.



Şekil 7. GCase enziminin temel işlevi (Do ve ark. 2019)

Glukoserebrosidaz Enzimi (GCase)

GCase, GlcCer ve GlcSph hidrolize eden membran ilişkili bir proteindir. Sentezi, granüllü ER üzerinde bulunan poliribozomlarda gerçekleşir ve 2 adet sinyal peptid dizisi vardır. *GBA1* geninde, ekzon 1’de bulunan ilk translasyon başlama kodonundan (ATG) itibaren 39 aa’lık bir sinyal peptidi kodlanırken; ekzon 2’de bulunan ikinci ATG başlama kodonundan itibaren de 19 aa’lık bir sinyal peptidi kodlanmaktadır¹⁰⁵. Olgun enzimin ER’ye girişi, sinyal peptidin ayrılmasıyla ve 4 asparajin rezidüsünün (Asn-19, Asn-59, Asn-146 and Asn-270) N-glikolizasyonu ile tamamlanır. Daha sonra lizozomal integral protein-2 (LIMP-2) aracılığı ile golgiye ve oradan lizozoma taşınır. Lizozoma ulaştığında aktivatörü saposin C ile etkileşime girer¹⁰⁶. Hatalı katlanmış enzimin golgi ağı yoluyla lizozoma transferine izin verilmez, dolayısıyla ER’de birikir. Bu yol ile lizozomda meydana gelen enzim eksikliği, glukoserebrozid substrat birikimi ile sonuçlanır¹⁰⁷.

GCase proteinin üç domaini bulunmaktadır¹⁰⁶:

Domain I: 1–27 ve 383–414 rezidüleri ile sınırlıdır. Bir amino terminal zincir ve halka (‘loop’) ile çevrili bir antiparalel β tabakasından oluşur. Aynı zamanda proteinin

doğru katlanması için gerekli 4–16 ve 18–23 rezidülerinde olmak üzere iki disülfid köprüsünü içerir.

Domain II: 30–75 ve 431–497 rezidüleri ile sınırlıdır. Yakın ilişkili iki β tabakadan oluşan immunglobulin benzeri bir domainidir.

Domain III: 76–381 and 416–430 rezidüleri ile sınırlıdır. Enzimin katalitik domaini burasıdır. 126, 248 ve 342 rezidülerinde üç serbest sistein içeren bir $(\beta/\alpha)_8$ triozfosfat izomeraz fiçı ('TIM-barrel') yapısındadır.

Domain II ve III, esnek bir menteşe ile bağlanmış gibi görünürken; Domain I ile Domain III güçlü bir etkileşim halindedir. Yap ve arkadaşları GCase'in, lizozomun asidik ortamında (pH 5,5) α -sinüklein proteininin C terminali ile çok yakın etkileşime girdiğini göstermiştir²¹. Buna dayanarak α -sinükleinin GCase ile etkileşiminin, α -sinükleinin lizozomal bozunmasını sağladığı veya aşırı α -sinüklein birikimini engellediği ileri sürülmektedir.

2.3.2. İlişkili Hastalıklar

Gaucher Hastalığı

Gaucher Hastalığı (GH) çeşitli derecelerde sistemik ve nörolojik tutulumlar ile giden bir lizozomal depo hastalığıdır¹². Genel popülasyonda standardize edilmiş doğum insidansı 100.000'de 0,39-5,8 arasında ve prevalansı ise 100.000'de 0,70-1,75 arasında değişmektedir¹⁰⁸. Patolojik belirteci 'gaucher hücresi' adında içi anormal lizozomlarla dolu makrofaj hücreleridir. Hastalık semptomları, bu hücrelerin etkilenen organlarda birikmesinden kaynaklanır¹⁰⁹. *GBA1* genindeki biallelik hastalık yapıcı değişimler sonucu OR olarak ortaya çıkar. Ortaya çıktığı yaşa ve kliniğe göre 3 alt tipe ayrılır: Tip 1 (Erişkin), Tip 2 Akut Nöronopatik (İnfant-Erken çocukluk), Tip 3 Subakut/Kronik Nöronopatik (Jüvenil). Tip 3 kendi içinde 3e ayrılmaktadır: Tip 3a myoklonus ve demans ile; Tip 3b bakış kısıtlılığı ve sistemik tutulum ile ve Tip 3c kardiyovasküler kalsifikasyon ile karakterizedir^{110,111}. Tip 1 alt tipi yalnızca sistemik hastalık olarak kabul edilirken; diğer alt tiplerde SSS tutulumu da gözlenmektedir¹⁰⁹. Sistemik hastalık, hematolojik (anemi, lökopeni, trombositopeni ve buna ilişkin sık kanamalar) ve iskelet (osteopeni ve buna ilişkin kemik ağrıları, kolay kırık oluşumu) sistemi tutulumları, hepatosplenomegali, büyüme geriliği ve pubertede gecikme ile seyredebilir¹¹². SSS tutulumu ise anormal göz hareketleri, ataksi, nöbetler ve demans

bulguları ile kendini göstermektedir¹¹³. Tanı, periferik kan lökositleri veya diğer çekirdekli hücrelerde azalmış GCase aktivitesinin gösterilmesi ya da biallelik hastalık yapıcı *GBA1* varyantının tanımlanması ile konur. Mevcut tedaviler semptomatik, enzim replasman tedavisi (ERT) ve substrat azaltıcı yöntemlerinden oluşmaktadır¹⁰³.

GBA1 İlişkili Parkinson Hastalığı

GBA1 ile PH arasındaki ilişki ilk kez 1990'lı senelerde Gaucher hastalarında parkinsonizm semptomlarının gözlemlenmesiyle keşfedilmiştir¹³. Daha sonra Gaucher hastalarının zorunlu taşıyıcı olan heterozigot aile üyelerinde de PH'nin yaygın olduğu farkedilmiştir¹⁴. İlerleyen süreçte PH hastaları ile yapılan uluslararası düzeyde çok merkezli bir çalışmada, *GBA1* varyantı için tahmini rölatif risk ('odds ratio') 5,43 olarak tespit edilmiştir¹⁵. Lwin ve ark. ise patolojik olarak doğrulanmış 57 PH hastasının otopsi dokularından yaptıkları çalışmada, olguların %14'ünün *GBA1* varyantı taşıyıcısı olduğunu tespit etmişlerdir¹⁶. Bu çalışmaların ardından günümüze kadar benzer ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

GBA1 varyantı taşıyan PH hastaları klinik olarak idiopatik PH'li hastalardan ayırt edilemezler. Ancak bilişsel gerileme, REM-ilişkili uyku davranış bozukluğu, hiposmi ve otonomik disfonksiyon gibi bazı klinik özellikler *GBA1*-PH hastalarında biraz daha sık bulunabilmekte veya daha erken ortaya çıkabilmektedir¹¹⁴. *GBA1* varyantı taşıyıcılarında artmış PH riskine yol açtığı düşünülen moleküler mekanizmalar çok sayıdadır ve henüz tam olarak açıklanamamıştır (α -sinüklein agregasyonu, lizozomal-otofaji yolağı disfonksiyonu ve endoplazmik retikulum stresi (ER stres) gibi)¹¹⁵.

GBA1 varyantı taşıyan her kişide PH gelişimi gözlenmemesi hastalığın, çevresel veya bilinmeyen genetik faktörler ile ilişkili olabileceğinin altını çizmektedir ve değişime uğramış GCase enziminin PH'ye kalıtsal yatkınlığı olan kişilerde 'ikinci vuruş' olarak rol alabileceği düşünülmektedir¹⁶.

GCase enzim aktivitesinin aynı zamanda *GBA1* varyantı taşımayan sporadik PH hastalarında da azaldığı gösterilmiştir. Bu da GCase lizozomal yolağın PH patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir¹¹⁶.

Hatalı katlanmış GCase proteini ER içinde tutulur ve bu nedenle enzimin lizozomal trafiği değişir, protein trafiği bozulur. GCase eksikliği, alfa sinükleini

bağlayabilen ve patolojik agregat oluşumunu destekleyen substratların birikimine yol açar. Aynı zamanda α -sinükleinin kendisi de GCase enzim aktivitesini düşürebilir. Bütün bunlar GCase ve α -sinüklein arasında çift yönlü bir etkileşim olduğunu göstermektedir¹¹⁶.

GBAI varyantları eksik penetransa sahiptir ve penetransı yaşa bağlıdır. Hastalık gelişimi taşıyıcılarda %10-30 arasında değişmektedir¹¹⁷. *GBAI* varyantları yol açtığı Gaucher tipine göre sınıflandırılmıştır. Buna göre Tip 1 GH'ye sebep olan varyantlar 'hafif-mild'; Tip 2 ve 3 GH'ye sebep olanlar ise 'şiddetli-severe' ve 'işlevsiz-null' olarak sınıflandırılmıştır^{118,119}. Şiddetli tip varyantlar PH riskini hafif tip varyantlara göre 3-4 kat daha fazla artırır ve hastalığın daha erken başlamasına yol açmaktadır¹¹⁸. Gan-Or ve Höglinger'in derleme makalelerinden faydalanılarak oluşturulan hafif-ağır-belirsiz etkili varyant tablosu aşağıdadır^{118,120}:

Tablo 4. *GBAI* varyantlarının etki şiddetine göre sınıflaması

Hafif etkili varyantlar 'Mild'		Ağır etkili varyantlar 'Severe'		Etkisi bilinmeyenler 'Unknown'	
Yeni nomenklatur*	Eski nomenklatur	Yeni nomenklatur*	Eski nomenklatur	Yeni nomenklatur*	Eski nomenklatur
N409S S310G R316C R535H D179H	N370S S271G R277C R496H D140H	L483P D448H-H294Q D448H H294Q N409S/+ R159W D419A R170C R502C R296Q G241R I299T N227S P240H V433L	L444P D409H-H255Q D409H H255Q N370S/+ R120W D380A R131C R463C R257Q G202R I260T N188S P201H V294L	T408M V499L E365K R202Q L213P Q536R K46E D482N G232E M162T L183V W432R S527T F386L K13R	T369M V460L E326K R163Q L174P Q497R K7E D443N G193E M123T L144V W393R S488T F347L K(-27)R
		IVS2+1, IVS10-1G>A, RecNcil, RecTL, 84GG, del55		RecA456P	

* HGVS, ilk ATG'yi 1.kodon olarak kabul eden nomenklaturü öneriyor (39 aa'lik sinyal peptidi dahil)

Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikli demans (LCD) hastalığı, sıklıkla görsel halüsinasyonlarla birlikte olan erken bunamadır. PH'nin karakteristik ekstrapiramidal motor semptomları ve belirtileri genellikle aynı anda veya hemen sonrasında gelişir. Progresif bilişsel

gerileme erkendir ve genellikle 55 yaşından sonra başlar. Kısa süreli bellek dahil olabilese de, dikkat, yürütme işlevi ve görsel-uzaysal beceri dahil olmak üzere bellek dışındaki bilişsel alanlar da sıklıkla etkilenir. PH'nin non-motor semptomları bu hastalara da eşlik edebilir¹²¹. Çok merkezli bir çalışmada *GBA1* mutasyon taşıyıcılığı ve LCD arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (OR:8,28, 95% CI, 4,78–14,88). Aynı çalışmada PH ilişkili demans olgularına da yer verilmiş ve *GBA1* mutasyonlarının muhtemelen LCD'nin genetik etiyolojisinde PH'den daha büyük bir rol oynadığı ve bu durumun Lewy cisimcikli hastalıklarda GCase'in rolüne dair fikir vereceği vurgulanmıştır¹²².

2.3.3. GBA1 Mutasyonları, GCase Disfonksiyonu ve α -Sinüklein Patolojisi Arasındaki Bağlantıya Dair Hipotezler

GCase Fonksiyon Kazanımı ve ER-Stres Mekanizması

GBA1 geninde meydana gelen değişimlerin büyük çoğunluğu, protein katlanması ve maturasyonuna etki eden yanlış anlamlı (missense) değişimlerdir¹²³. Mutant GCase proteini ER içinde 'hatalı katlanmış' olarak tanınır. Sonrasında bu protein sitozole gönderilir ve UPS aracılı bozunma (aynı zamanda ER ilişkili degradasyon (ERAD) da denmektedir) ile yıkılır ve mutant GCase'in lizozoma ulaşması engellenmiş olur. ER'de mutant ve hatalı katlanmış GCase protein varlığının süreklilik kazanması, katlanmamış protein yanıtını (UPR- unfolded protein response) tetikler ve dopaminerjik hücrenin ölümüne yol açar²⁰.

Normal GCase enziminin α -sinükleinin C-terminal rezidüsü ile lizozom içinde pH bağımlı bir şekilde doğrudan etkileşime geçtiği ve GCase enziminin mutant formlarında α -sinükleine karşı afinitesinin azaldığı bildirilmiştir²¹. Mutant *GBA1* protein ekspresyonunun, nöronlarda α -sinüklein birikimine yol açtığı değişik birçok çalışmayla da gösterilmiş ve desteklenmiştir^{124–128}.

GCase Fonksiyon Kaybı/Haploetersizlik ve Substrat Birikimi Mekanizması

GCase eksikliği ya da işlev kaybıyla sonuçlanan mutasyonlar substrat birikimine yol açar. Bu durumda lipid homeostazisi, α -sinüklein trafiği ve klerensi etkilenir. GCase'in substratları olan GlcCer veya GlcSph gibi diğer sfingolipidlerin *GBA1*

ilişkili PH'de lizozom içinde birikerek α -sinükleinde toksik konformasyonel değişimi tetiklediği gösterilmiştir²². İdiopatik PH hastaları ile yapılan postmortem bir çalışmada, SN ve hipokampusta azalmış GCase aktivitesi ve artmış GlcSph seviyeleri tespit edilmiştir¹²⁹. GlcCer'in yıkım ürünü olan seramidin homeostazisindeki bozukluklar da PH patogeneğinde yer almaktadır. Disfonksiyonel GCase sebebiyle seramid oluşumunun azalması, bir dizi yol ile α -sinüklein sekresyonunu bozarak hücre içi birikimine sebep olmaktadır^{130,131}. Aynı zamanda seramid, α -sinüklein yıkımında görev alan lizozomal katepsin D'yi bağlamak ve aktive etmek için bir lipid ikinci haberci olarak görev yapmaktadır ve bu yolla seramid-katepsin D yolağındaki bir bozukluğun monomerik α -sinüklein birikimine sebep olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir¹³²⁻¹³⁴.

GCase ve α -Sinüklein Arasında Pozitif Geri Besleme Döngüsü

GCase eksikliği α -sinüklein birikimine yol açarken; artmış α -sinüklein seviyesinin, GCase'ın ER/Golgi trafiğini ve maturasyonunu bozmasına dayalı bir hipotezdir^{24,25}.

Sinükleopati Patogeneğinde GCase ve ALP Yolağı

GBA1 taşıyıcısı hasta örnekleri ve fareler ile yapılan çalışmalarda artmış ekstrasellüler α -sinüklein sekresyonu ve ALP yolağı belirteçlerinin ekspresyonunun artışı tespit edilmiştir^{127,135}. Başka bir çalışmada GCase eksikliği görülen hücrelerde otofaji-lizozom reformasyon disfonksiyonu ve buna eşlik eden artmış monomerik α -sinüklein, oligomer birikimi ve artmış α -sinüklein salınımı gösterilmiştir. Bu da defektif lizozom fonksiyonunun, bozulmuş ALP ve α -sinüklein patolojisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir²³.

2.3.4. GBA1 İlişkili PH'ye Yönelik Hedefli Tedavi Araştırmaları

α -Sinüklein nöropatolojisini GCase disfonksiyonuna bağlayan kanıtların sayısı arttıkça, bu yolağa ilişkin hedefli tedavi arayışları ilgi çekici hale gelmiştir. Buna yönelik [1] enzim replasmanı (ERT) ile GCase aktivitesinin artırılması, [2] moleküler şaperonlar aracılığıyla GCase mutant formlarının stabilize edilmesi, [3] substrat birikimini azaltılması gibi üç temel basamağı hedefleyen çalışmalar devam etmektedir.

ERT'nin SSS'ye geçememesi nedeniyle bu alanda kullanımı kısıtlıdır¹¹⁶. Bunun yerine 'wild' tip *GBA1* taşıyan bir viral vektör kullanarak beyinde GCase aktivitesini arttırmaya yönelik alternatif yöntemler çalışılmaktadır (NCT04127578).

Substrat azaltıcı tedavilerden miglustatin SSS'ye geçememesi nedeniyle bu alanda kullanımı kısıtlı iken¹³⁶ bu bariyeri geçebilen venglustat PH hastalarında denenmiş ancak çalışma sonlandırılmıştır (NCT02906020).

Diğer bir yöntem GCase'ın küçük moleküler modülatörler ile aktivitesinin artırılmasıdır. Küçük kimyasal şaperonlar, hatalı katlanmış proteini stabilize eden ve yeniden katlayan kofaktörler olarak davranabilir, bu da mutant GCase'nin ER-lizozom trafiğini upregüle eder¹³⁷. NCGC607 ve NCGC00188758 GCase modülatörlerinin, idiopatik/*SNCA/GBA1* PH hastalarından elde edilen stabil hücre hattı ve çoklu iPSC nöral hücre hatlarıyla yapılan çalışmalarda GCase'ın lizozomal aktivitesini arttırdığı ve α -sinüklein birikimini azaltarak nörotoksisiteyi geri çevirdiği gözlenmiştir^{138,139}. Ambroksol gibi küçük moleküler şaperonların, çeşitli hücre ve hayvan modellerinde *GBA1* mRNA ve protein seviyelerini ve enzimatik aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir¹⁴⁰. Ambroksol 30 yılı aşkın bir süredir ekspanöran olarak 75-100 mg/gün dozunda güvenle kullanılmaktadır ve SSS penetrasyonunun iyi olduğu düşünülmektedir; bu da onu *GBA1* varyantı taşıyan PH hastaları için uygun bir alternatif yapmaktadır. PH'de hastalık modifikasyonuna yönelik ambroksolün güvenlik, tolerabilite ve farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için yapılan Faz IIA çalışması tamamlanmıştır (NCT02941822). Çalışma sonuçları, ambroksol tedavisinin güvenli olduğunu, iyi tolere edildiğini BOS penetrasyonu olduğunu ve hedefe bağlanabildiğini göstermektedir. BOS α -sinüklein seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Ambroksol tedavisinin PH'nin doğal seyrindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını incelemek için plasebo kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır¹⁴¹. Ambroksolün *GBA1* ilişkili PH hastalarında bilişsel bozukluk riskini azaltmada hastalık modifiye edici rolü üzerine devam eden bir Faz 2 çalışması mevcuttur (NCT05287503).

Bu alanda 3 temel basamağı hedefleyen tedavi stratejileri dışında alternatif yaklaşımlar da önerilmiştir: 1- LIMP-2 ekspresyonunu arttıran yaklaşımlar^{142,143}, 2- *LRRK2* gen ürününün (GCase'ın negatif düzenleyicisi) inhibisyonu yaklaşımı¹⁴⁴, 3-

HDACi yoluyla Hsp90 gibi şaperonların hatalı katlanmış GCase proteinine afinitesinin azaltılıp, GCase'ın UPR ilişkili yıkımının önüne geçilmesine yönelik yaklaşımlar¹⁴⁵.

GCase yolağında yer alan moleküler mekanizmalardan hangisinin diğerine göre daha baskın olduğu veya bunların bir arada nasıl işledikleri belirsiz olsa da, devam eden çalışmalar, GCase yolağını hedefleyebilen ve α -sinüklein birikimini azaltabilecek moleküller tasarlamaya odaklanmıştır¹¹⁶.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Çalışma için Tıbbi Genetik hasta dosyaları ve Probel HBYS sistemi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Ocak 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında genetik etiyojoloji düşünülerek tarafımıza yönlendirilmiş Parkinson Hastalığı tanılı hastalar arasından dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriteri bulunmayan olgular ve segregasyon analizi yapılan aile üyeleri çalışmaya alındı (Tablo 5).

Tıbbi Genetik polikliniği'ne genetik etiyojoloji düşünülerek yönlendirilen Parkinson hastaları, poliklinikte gerekli değerlendirilmeden geçirilir, ardından test öncesi danışmanlık verilir ve daha sonra içerisinde PH ile ilişkili genlerin de bulunduğu 46 genden oluşan (Tablo 7) “Demans Sendromları Yeni Nesil Dizileme Paneli” önerilir. Genetik test çalışılmasını kabul eden ve buna yönelik yazılı onam formunu imzalayan hastaların tüm genetik tetkikleri Dokuz Eylül Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde (DEGEDEM) yürütülür. Sonuçlar, hastalara test sonrası genetik danışma ile teslim edilir. Analiz sonuçlarına göre gerekirse hastalık ilişkili varyantın aile taraması veya klinik önemi bilinmeyen varyantın patojenite tayini için segregasyon analizi önerilir.

Tablo 5. Tez çalışmasına dahil edilme ve dışlama kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
1- Parkinsonizm tablosu varlığı (<u>bradikinezi</u> +tremor/rigidite, <u>bradikinezi</u> +tremor+rigidite) 2- Demansı bulunan PH hastaları için parkinsonizm tablosunun demans semptomlarından en az 1 sene önce başlamış olması 3- Dosya kayıtlarının tam olması 4- Genetik testinin sonuçlanmış olması 5- Segregasyon analizi amaçlı aile üyelerinin katılımı	1- FTD davranışsal varyant varlığı 2- Demans kliniğinin, parkinsonizm semptomlarından önce veya ilk 1 yıl içerisinde başlaması 3- İlaça bağlı/sekonder parkinsonizm ve vasküler parkinsonizm tablosu varlığı 4- Parkinson-artı sendromu öntanısı (MSA, PSP, CBD) 5- Ciddi kafa travması öyküsü varlığı 6- Serebellar kaynaklı bulguların varlığı 7- Jüvenil başlangıçlı tablo (<20 yaş) 8- Dış merkezden yönlendirilmiş olmak (klinik bilgilerine erişim güçlüğü)

NOT: Dışlama kriterleri belirlenirken MDS-PD tanı kriterleri baz alınmıştır

3.2. Verilerin Toplanması

Retrospektif tanımlayıcı türdeki bu tez araştırması için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.08.2022 tarihli 2022/27-22 numaralı kararıyla etik kurul onayı alınmıştır (EK 5).

Teze dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların yaşı, cinsiyeti, ilk semptomu, semptom başlama yaşı, mevcut semptomları, mevcut tedavileri, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, beyin görüntüleme sonuçları, klinik değerlendirmede kullanılan ölçek skorları (UPDRS, Hoehn-Yahr, MoCA) hasta dosyalarından ve Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) sisteminden toplandı. Seçilen olgulara rutin poliklinik hizmetleri kapsamında uygulanan Demans Sendromları YND paneli tetkik sonuçları DEÜ Tıbbi Genetik AD arşivlerinden temin edildi.

Toplanan bilgiler hasta veri-kayıt formuna (EK 4) işlendi ve elde edilen verilerden genotip ve fenotip özelliklerini içeren çeşitli tablolar ve grafikler oluşturuldu.

3.3. Genomik DNA İzolasyonu

Tıbbi Genetik polikliniğinde başvuran hastalara, değerlendirme sonrasında test planlanması durumunda, öncelikle test öncesi danışmanlık verilir ve ardından onam veren hastalardan toplam 4 ml EDTA'lı tüpe periferik kan örneği alınır. Saflaştırılmış total genomik DNA elde edilmesi amacıyla her hastanın 200 µl kanından Qiacube® otomatize DNA izolasyon cihazı (Qiagen, Almanya) ve QIAamp® DNA Blood Mini kiti (Qiagen, Almanya) kullanılarak spin kolon DNA izolasyon tekniği ile DNA elde edilir. Üretici protokollerine uyularak, cihaz kan ve diğer solüsyonların eklenmesi sonrasında otomatize olarak çalışır.

Tablo 6. DNA izolasyon aşamaları

DNA İzolasyon Aşamaları	
Malzemeler	İşlem
Proteinaz K (20 µl) Ligasyon buffer solüsyon (200 µl) Periferik kan (200 µl)	1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüpüne eklenip, 56 °C'de 10 dakika inkübasyonda bırakılır
Etanol %96-100 (200 µl)	Örneğe eklenir ve 15 sn boyunca vorteks edilir
Karışım spin kolona transfer edilir, ardından spin kolon 2 mL toplama tüpüne yerleştirilir	
Toplama tüpündeki karışım 6000xg'de 1 dk boyunca santrifüj edilir, ardından filtrat atılır	
Wash buffer 1 (500 µl)	Karışıma eklenir
Spin kolon yeni bir 2 mL toplama tüpüne transfer edilip, 6000xg'de 1 dk boyunca santrifüj edilir, ardından filtrat atılır	
Wash buffer 2 (500 µl)	Karışıma eklenir
Spin kolon yeni bir 2 mL toplama tüpüne transfer edilip, 20000xg'de 3 dk boyunca santrifüj edilir, ardından filtrat atılır	
Spin kolon yeni bir 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüpüne yerleştirilir	
Elution buffer (100-200 µl) veya Distile su (100-200 µl)	Karışıma eklenir
1-5 dk boyunca oda sıcaklığında bekletilir, ardından 6000xg'de 1 dk boyunca santrifüj edildikten sonra spin kolonlar atılır	
Elde edilen DNA'ların saflık ve konsantrasyonları belirlendikten sonra parafilmle ağızları kapatılarak DNA saklama kutularına yerleştirilir, -20°C'de saklanır	

3.4. Spektrofotometre ile DNA Konsantrasyon ve Saflığının Belirlenmesi

Elde edilen DNA'nın saflık ve konsantrasyon ölçümü için laboratuvarımızda NanoDrop ND1000® Spektrofotometre cihazı (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılmaktadır.

Spektrofotometrik ölçüm; DNA, RNA ve protein gibi maddelerin içinde bulundukları sıvı solüsyondan geçirilen belirli spektrumlardaki ışığı kimyasal yapılarına ve konsantrasyonlarına paralel olarak absorbe (A) etmesi prensibine dayanır. Nükleik asitler 260 nm'de ve proteinler 280 nm'de ışığı maksimum absorbe ettiği için A260/A280 oranı DNA saflığı hesaplamasında kullanılmaktadır.

DNA materyali için A260/A280 oranının 1,8-2,0 arasında olması ve konsantrasyonunun ise en az 40 ng/µl olması hedeflenir. Saflık değeri <1,8 olan örnekler protein kontaminasyonunu gösterirken, >2,0 değerler RNA miktarının fazla olduğunu göstermektedir. Saflık ve konsantrasyonları hedefe ulaşmayan örnekler için

izolasyon tekrar edilir. Kriterleri karşılayan DNA'lar alikotlanarak -20 °C'de arşivlenir.

3.5. Hedefli Yeni Nesil Dizileme Paneli

Polikliniğimize genetik etiyoloji düşünülerek yönlendirilen Parkinson Hastalığı tanımlı hastalara Tablo 7'de verilen 46 adet geni içeren Demans Sendromları YND paneli çalışılmaktadır. Panel içeriğinde, parkinsonizm semptomlarının gözlemlendiği ve bu nedenle Parkinson hastalığı ayırıcı tanısında bulunan (OMIM) genler (29 gen) tabloda kalın karakterler ile belirtilmiştir.

Tablo 7. Demans sendrom YND panelinde bulunan genler ve transkript numaraları

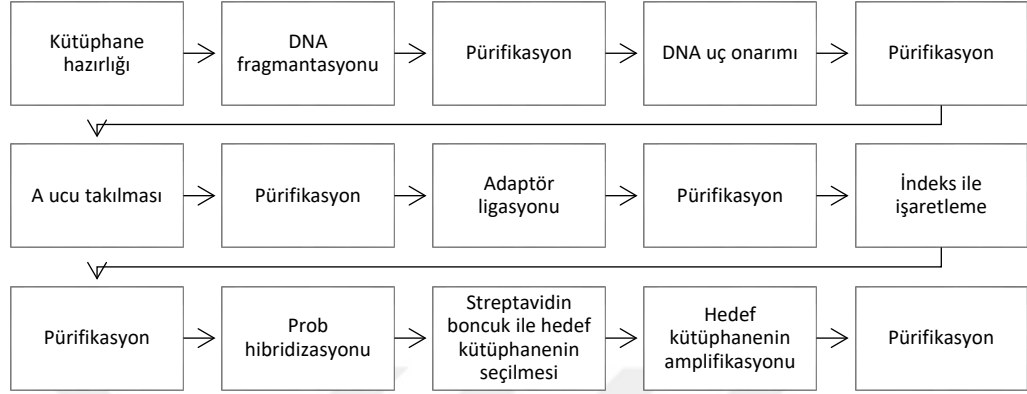
<i>A2M</i> (ENST00000318602)	<i>AAAS</i> (ENST00000209873)	<i>ACE</i> (ENST00000290866)	<i>APOE</i> (ENST00000252486)
<i>APP</i> (ENST00000346798)	<i>ATPI3A2</i> (ENST00000326735)	<i>ATPIA3</i> (ENST00000545399)	<i>C9orf72</i> (ENST00000380003)
<i>CHMP2B</i> (ENST00000263780)	<i>CSF1R</i> (ENST00000286301)	<i>DCTN1</i> (ENST00000361874)	<i>DNMT1</i> (ENST00000359526)
<i>EIF4G1</i> (ENST00000424196)	<i>FBXO7</i> (ENST00000266087)	<i>GCH1</i> (ENST00000491895)	<i>FUS</i> (ENST00000254108)
<i>GBA1</i> (ENST00000368373)	<i>GRN</i> (ENST0000053867)	<i>HTRA2</i> (ENST00000258080)	<i>LRRK2</i> (ENST00000298910)
<i>MAPT</i> (ENST00000344290)	<i>MPO</i> (ENST00000225275)	<i>NOTCH3</i> (ENST00000263388)	<i>PARK7 (DJI)</i> (ENST00000493678)
<i>PINK1</i> (ENST00000321556)	<i>PLA2G6</i> (ENST00000332509)	<i>POLG</i> (ENST00000268124)	<i>PRKN</i> (ENST00000366898)
<i>PRKRA</i> (ENST00000325748)	<i>PRNP</i> (ENST00000379440)	<i>PSEN1</i> (ENST00000324501)	<i>PSEN2</i> (ENST00000366783)
<i>SLC6A3</i> (ENST00000270349)	<i>SNCA</i> (ENST00000394986)	<i>SNCB</i> (ENST00000310112)	<i>SORL1</i> (ENST00000260197)
<i>SQSTM1</i> (ENST00000389805)	<i>TAF1</i> (ENST00000423759)	<i>TARDBP</i> (ENST00000240185)	<i>TH</i> (ENST00000381178)
<i>TREM2</i> (ENST00000373113)	<i>TYROBP</i> (ENST00000262629)	<i>UBQLN2</i> (ENST00000338222)	<i>UCHL1</i> (ENST00000284440)
<i>VCP</i> (ENST00000358901)	<i>VPS35</i> (ENST00000299138)		

3.5.1. YND Islak Laboratuvar Aşamaları

Hastalardan elde edilen DNA'lerden "Celemics Dementia Syndrome" NGS kiti kullanılarak kütüphane hazırlandı. Sırasıyla; DNA fragmentasyonu, pürifikasyon, DNA uç onarımı, pürifikasyon, A ucu takılması, pürifikasyon, adaptör ligasyonu, pürifikasyon, indeks ile işaretleme, pürifikasyon, prob hibridizasyonu, streptavidin

boncuk ile hedef kütüphanenin seçilmesi, hedef kütüphanenin amplifikasyonu ve son pürifikasyon işlemleri gerçekleştirildi.

Tablo 8. YND Islak laboratuvar aşamaları



Hazırlanan kütüphane Nextseq500® (Illumina, ABD) NGS platformunda yürütülerek dizileme ham verisi elde edildi.

3.5.2. YND Verilerinin Biyoinformatik Analizi

Elde edilen ham veriler 'FastQ' formatında SEQ analiz platformuna (Genomize, Türkiye) yüklendi ve ardından GRCh37/hg19 referans genomuna hizalanarak, varyant çağırma ('variant calling'), güvenilirlik skorlaması ve varyant anotasyonu aşamalarından geçirildi. Her olgunun analizinde 46 adet hedeflenen gen bölgeleri için minimum 20x derinlikte ve en az %98 kaplam dahilinde veri elde edilmesi amaçlandı ve her aşamada üretici protokollerine uyuldu.

3.5.3. YND Verilerinin Klinik Analizi

Anotasyonu tamamlanmış olan varyantlar Genomize Seq platformu kullanılarak klinik olarak analiz edildi. İlk aşamada varyantlar aşağıdaki kriterlere göre filtrelendi:

1. ClinVar veri tabanındaki tüm bildirimleri Benign (B)/Likely Benign (LB) olan varyantlar dışlandı (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

2. Herhangi bir popülasyon veri tabanında %5'den büyük allel sıklığı olan varyantlar dışlandı [Exome Sequencing Project (ESP) (<https://esp.gs.washington.edu/drupal/>) veya 1000 Genomes Projesi (1000Genomes)

([http:// www .internationalgenome.org /](http://www.internationalgenome.org/)) veya Exome Toplama Konsorsiyumu (ExAC) (<http://exac.broadinstitute.org/>)].

3. Kodlayıcı bölgelere ve intronik bölgelere (kit tarafından kaplanan alana kadar) ait varyantlar dahil edildi.

Saptanan varyantların patojenite sınıflandırmasında, 2015 yılında yayınlanan ACMG'nin güncel kılavuzu esas alındı¹⁴⁶. Buna göre varyantlar sırasıyla benign, muhtemel benign, klinik önemi bilinmeyen, muhtemel patojenik ve patojenik olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre varyantın patojenite değerlendirilmesinde kullanılması önerilen veriler şu şekildedir:

- Varyantın tipi (anlamsız, yanlış anlamlı, dur kodonu oluşturan, çerçeve kayması vb.)
- Varsa daha önce bildirilmiş aynı aminoasit değişiminin patojenitesi,
- Varsa daha önce bildirilmiş aynı kodon değişikliğinin patojenitesi,
- “de novo” olup olmaması veya ailede hastalık ve varyantın segregasyonu,
- Bilinen fonksiyonel çalışmasının olup olmaması,
- Toplum frekansı ve merkez içi frekansı,
- Varsa eski vaka-kontrol çalışmalarındaki frekansları,
- Protein üzerinde mutasyonel “hotspot” (sıcak nokta)’da yer alıp almaması,
- Biallelik olup olmaması,
- Protein uzunluğu üzerindeki etkisi,
- “in silico” analiz verileri (REVEL, MetaLR, SIFT, PolyPhen, MutationTaster, ADA ve RF skoru)
- Uluslararası veri tabanlarında bulunan veriler

Patojenite sınıflandırması sırasında SEQ platformunun yanısıra; Amerikan Ulusal Biyoteknoloji Enstitüsü'ne ait ClinVar veri tabanı, Varsome (Saphetor, İsviçre), Franklin (Genoox, ABD), VarSeak (JSI, Almanya), NGS Cloud (Pairend, Türkiye) analiz platformlarından da faydalanıldı. Ayrıca raporlanacak tüm varyantlar Bütünleştirici Genomik Görüntüleyici (IGV) yazılımı kullanılarak değerlendirildi.

3.6. Klinik Önemi Bilinmeyen (VUS) Varyantların Tekrar Analizi

Olguların genetik tetkik sonuçları ve klinik bilgileri bölüm arşivinden elde edilmiştir. Saptanan patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen varyantlar listelendi. Klinik önemi bilinmeyen varyantların sınıflandırılması, analiz yazılımları ve veri tabanlarındaki bilgilerin güncellenmesi sonucu zaman içerisinde değişebileceği için yeniden analiz edilme ihtiyacı doğmaktadır. Bu amaçla Varsome (Saphetor, İsviçre) ve Franklin (Genoox, ABD), VarSeak (JSI, Almanya), NGS Cloud (Pairend, Türkiye) analiz platformları ve Amerikan Ulusal Biyoteknoloji Enstitüsü'ne ait ClinVar veri tabanı kullanıldı. "In silico" tahmin araçlarından REVEL, MetaLR, SIFT, PolyPhen ve MutationTaster ile kırılma bölgesi varyantları için ADA, RF ve MaxEntScan skorları kullanıldı. Varyantı hastalık fenotipiyle ilişkilendirmek için OMIM veri tabanı kontrol edildi. Bunlar dışında arama motoruna ve Pubmed literatür veri tabanına varyantın kromozom bölgesi ve nükleotid değişimi bilgisi girildi ve değişimi bildiren yayınlar incelendi. Elde edilen tüm veriler ile ACGM'nin son kılavuzuna göre varyantlar tekrar değerlendirilerek yeniden sınıflandırıldı.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Tez çalışması için öncelikle elde edilen hastaların genotip-fenotip verilerine yönelik tablolar oluşturuldu. Ardından SPSS-24 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile analiz edildi.

Olgularda saptanan Parkinson hastalığına ilişkin klinik bulgular ve hasta genotipi arasındaki ilişkiler tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran) ve uygun parametrik (bağımsız örneklem t testi) ve non-parametrik (Ki-kare, Fisher'ın kesin olasılık testi, Mann Whitney U) testler ile incelendi. Kategorik değişkenlerin iki grup arasında anlamlı farklılık gösterip göstermediği incelenmek istendiğinde ki-kare testi uygulandı. İki grup arasında ortalamaların karşılaştırılması istendiğinde ise öncelikle test edilmek istenen parametrelerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normallik dağılımın karşılandığı durumlarda 'bağımsız örneklem t testi'; karşılanmadığı durumlarda ise 'Mann Whitney U' testi uygulandı. Genotipin UPDRS-III skorları, Motor alt tip sıklığı (UPDRS üzerinden belirleniyor) ve Hoehn-Yahr evresi üzerine etkisinin olup

olmadığı; TB ve NTB fenotipin HBY üzerine etkisinin olup olmadığı modelde ortak değişken olarak hastalık süresi (yıl) kullanılarak ANCOVA analizi yoluyla incelenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı türde bir çalışmadır. Bu amaçla 2019-Ocak ve 2022-Ocak tarihleri arasında DEÜ Tıbbi Genetik polikliniğine başvurmuş Parkinson hastalarının dosya ve Probel HBYS sistemindeki kayıtları incelenmiştir. Hasta seçiminde öncelikle dahil edilme kriterlerine bakılmıştır. Kriterleri karşılayan hastalardan dışlama kriterlerinden herhangi birini bulunduran hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bunun sonucunda çalışmamıza kriterleri karşılayan 40 hasta dahil edilmiştir. Olgulara dair demografik veriler, klinik özellikler, nörolojik ölçek sonuçları (MoCA, UPDRS, H&Y) ve genotip bilgilerini içeren tablolar oluşturulmuştur ve uygun istatistiksel yöntemlerle incelenmiştir.

4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tüm olgular ele alındığında mevcut yaş ortalaması $53,52 \pm 11,54$ (medyan 53: en küçük 21, en büyük 84) olup, hastalık başlangıç (ilk motor semptom) yaşı ortalaması ise $47,22 \pm 11,01$ 'dir (medyan:47 (20-75)) (Tablo 9). Olguların 22'si erkek (%55), 18'i kadın (%45) cinsiyetten oluşmaktadır.

Tablo 9. Olguların mevcut yaş, başlangıç yaşı değerleri ve cinsiyet dağılımı verileri

Mevcut yaş Ortalama $\pm$ Std.sapma Median (Min-Maks)	$53,52 \pm 11,54$ 53 (21-84)
Başlangıç yaşı Ortalama $\pm$ Std.sapma Median (Min-Maks)	$47,22 \pm 11,01$ 47 (20-75)
Cinsiyet Kadın Erkek	18 (%45) 22 (%55)

Olguların hastalık başlangıç yaşları ayrıca [1] başlangıç yaşlarına göre ve [2] baskın motor semptomu göre 2 ayrı sınıflandırmaya tabi tutularak değerlendirildi.

Tablo 10. Olguların PH alt tipine göre hastalık başlangıç yaşı verileri

		Başlangıç yaşı Ortalama $\pm$ Std.sapma Median (Min-Maks)
Başlangıç yaşına göre	Erken başlangıçlı PH n=26	41,23 $\pm$ 7,33 43 (20-50)
	Geç başlangıçlı PH n=14	58,35 $\pm$ 7,4 56,5 (51-75)
Motor alt tipe göre	Tremor baskın PH n=18	50 $\pm$ 11,36 49,5 (20-70)
	Non-tremor baskın PH n=14	40,64 $\pm$ 7,36 42 (30-52)
	Belirsiz (intermediate) n=2	55,5 $\pm$ 0,7 55,5 (55-56)

[1] Erken başlangıçlı (≤ 50 yaş) 26 Parkinson hastasının hastalık başlangıç yaş ortalaması 41,23 $\pm$ 7,33 (medyan: 43 (20-50)) olup; geç başlangıçlı (> 50 yaş) 14 Parkinson hastasının ise hastalık başlangıç yaş ortalaması 58,35 $\pm$ 7,4'tür (medyan 56,5 (51-75)) (Tablo 10).

[2] Baskın motor semptomaya dayalı sınıflandırma hastalığı tremor baskın ve non-tremor baskın olarak 2 motor alt tipe ayırır. Bu sınıflandırma oluşturulurken Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği'nde (UPDRS) (EK 1) bulunan tremor ve postüral instabilite/yürüme zorluğu maddelerinden yararlanılır. Ölçeğin 2.16, 3.20 ve 3.21 numaralı maddeleri tremoru değerlendirirken; postüral instabilite/yürüme zorluğunu değerlendiren kısmı 2.13, 2.14, 2.15, 3.29 ve 3.30 maddelerinden oluşur. Hastaların bu maddelerde almış oldukları puanlar kendi içinde toplanarak tremor (T) ve postüral instabilite/yürüme zorluğu (PIYZ) puanları elde edilir. T/PIYZ oranı $\geq 1,5$ ise tremor-baskın, ≤ 1 ise non-tremor baskın, 1-1,5 arasında ise belirsiz olarak sınıflanır^{147,148}. Buna göre UPDRS verileri tam olan 34 olgu arasında 18 tremor baskın (%53), 14 non-tremor baskın (%41) ve 2 belirsiz ('intermediate') (%6) tipte hasta bulunmaktadır (Tablo 10). Kalan 6 hastanın ise dosyasında UPDRS ölçeğine dair veri olmadığı için bu hastalar bazında baskın motor semptomaya dayalı motor alt tip sınıflandırması yapılamamıştır ve istatistiki hesaplamalara dahil edilmemiştir.

Tremor baskın sınıfta yer alan 18 hastanın hastalık başlangıç yaş ortalaması $50 \pm 11,36$ (medyan yaş 49,5: en küçük 20, en büyük 70) olup, non-tremor baskın sınıfta yer alan 14 hastanın ise hastalık başlangıç yaş ortalaması $40,64 \pm 7,36$ 'dır (medyan yaş 42: en küçük 30, en büyük 52). T/PIYZ oranı 1-1,5 arasında kalan 2 hasta ise belirsiz olarak sınıflanmıştır ve başlangıç yaş ortalamaları $55,5 \pm 0,7$ 'dir (medyan yaş 55,5: en küçük 55, en büyük 56) (Tablo 10).

Parkinson hastalığında kardinal motor semptomların TB ve NTB alt tipleri arasında sıklık dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir. Bu dağılıma göre tremor bulgusu, TD grubun doğal olarak tamamında bulunmakta olup; NTB grubun ise %64,3'ünde tespit edilmiştir ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,01$). Postüral instabilite bulgusu ise NTB grubun %50'sinde saptanırken, TB grubun ise %16,7'sinde saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel açıdan sınırda anlamlıdır ($p=0,051$). Rijidite açısından iki grup arasında benzer türde bir karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,54$). Bradikinezi bulgusu parkinsonizmin ön koşulu sayılmaktadır ve bütün olgularımızda mevcuttur. Bu nedenle istatistiksel fark hesaplamalarına dahil edilmemiştir. Aynı zamanda olguların hastalık başlangıç yaş ortalamalarının tremor baskın ve non-tremor baskın grupları arasında karşılaştırılmasıyla, bu değer non-tremor baskın grupta $40,64 \pm 7,36$; tremor baskın grupta ise $50 \pm 11,36$ olarak tespit edildi ve ortak değişken olarak hastalık süresinin (yıl) kullanılmasıyla yapılan ANCOVA analizi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,013$).

Tablo 11. HBY ve motor bulguların TB ve NTB alt tipleri arasında karşılaştırılması

		Tremor baskın PH [†] n=18	Non-tremor baskın PH [†] n=14	p değeri
Hastalık başlangıç yaşı Ortalama $\pm$ Std.sapma Median (Min-Maks)		50 $\pm$ 11,36 49,5 (20-70)	40,64 $\pm$ 7,36 42 (30-52)	0,013
Motor bulgular[†]	Tremor Var Yok	18 (%100) 0 (%0)	9 (%64,3) 5 (%35,7)	0,010
	Rijidite Var Yok	15 (%83,3) 3 (%16,7)	11 (%78,6) 3 (%21,4)	0,540
	Postüral İnstabilite Var Yok	3 (%16,7) 15 (%83,3)	7 (%50) 7 (%50)	0,051

[†]: İlişkili verileri eksik olan olgular ilişkili verinin istatistiki hesaplamalara dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan 40 olgunun 8 tanesinde (%20) heterozigot *GBA1* varyantı tespit edilmiştir. Bunlardan 2 tanesi (Olgu 16 ve 29) aynı *GBA1* varyantını taşımaktadır, 1 tanesi de (Olgu 37) 2 *GBA1* varyantına sahiptir. Varyantların patojenite sınıflaması yapılırken ACMG kriterleri baz alınmıştır; buna göre olgularda tespit edilen 3 varyant patojenik ('P'), 4 varyant muhtemel patojenik ('LP'), 1 varyant klinik önemi bilinmeyen ('VUS') vasıftadır (Tablo 13). *GBA1* geni varyantı taşımayan 4 olguda ise *PINK1*(OR), *LRRK2*(OD), *PRKN*(OR) ve *PLA2G6*(OR) genlerinde hastalık yapıcı değişimler saptanmıştır (Tablo 14). Bu 4 olgu, kliniklerini açıklayan PH ilişkili başka genlerde varyantlar bulundurdıkları için *GBA1* varyantlarının semptomlar ve diğer parametrelere etkisinin incelendiği istatistiki hesaplamalara dahil edilmemiştir.

GBA1 geni varyantı saptanan 8 olgunun 2 tanesinde non-nöropatik GH ile ilişkili 'mild' tipinde; 2 tanesinde nöropatik GH ile ilişkili 'severe' tipinde ve 4 tanesinde GH fenotipine etkisi belirsiz ya da PH risk ilişkili varyant saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Olgularımızda saptanan *GBA1* geni varyantlarının sınıflaması

'Mild' Varyantlar	'Severe' Varyantlar (<i>null</i> dahil)	Belirsiz ya da PH risk varyantı*
c.1226A>G (N409S) c.928A>G (S310G)	c.533del (p.Pro178LeufsTer22) D448H;H294Q	c.1223C>T (T408M) c.1495G>C (V499L) c.922G>A (A308T)

*: Literatürde herhangi bir sınıf içinde belirtilmemiş varyantlar etkisi belirsiz bölümüne alındı

Tablo 13. Olgularda tespit edilen *GBAI* geni varyantları

Olgu No	Pozisyon (GRCh37.p13)	HGVSc (ENST00000368373.3)	Ekzon No	HGVSp	dbSNP No	Zigosite	MAF (%)*	ACMG sınıfı	ACMG kriterleri
3	chr1:155204996	c.1495G>C	10	p.Val499Leu	rs369068553	Het	0,00/0,16	LP	PM1, PM2, PP2, PP3, PP5(M)
15	chr1:155205634	c.1226A>G	9	p.Asn409Ser	rs76763715	Het	0,15/0,18	P	PM1, PM2, PM5(P), PP2, PP3, PP5(S)
16	chr1:155206037	c.1223C>T	8	p.Thr408Met	rs75548401	Het	0,63/0,69	VUS	PP2, PP3, BS2
17	chr1:155207209	c.922G>A	7	p.Ala308Thr	rs368425393	Het	0,00/0,02	LP	PM1, PM2, PP2, PP3
19	chr1:155208362	c.533del	6	p.Pro178LeufsTer22	rs397518434	Het	0,00/0,00	P	PVS1, PM2, PP5
25	chr1:155207203	c.928A>G	7	p.Ser310Gly	rs1057942	Het	0,00/0,00	LP	PM1, PM2, PM5(P), PP2, PP3, PP5
29	chr1:155206037	c.1223C>T	8	p.Thr408Met	rs75548401	Het	0,63/0,69	VUS	PP2, PP3, BS2
37	chr1:155205518	c.1342G>C	9	p.Asp448His	rs1064651	Het	0,01/0,00	P	PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5(VS)
	chr1:155207249	c.882T>G	7	p.His294Gln	rs367968666	Het	0,02/0,11	LP	PM1, PM2, PP2, PP5

*: Sırasıyla gnomAD ve Turkish Variome (NGS Cloud SEARCH platformundan elde edilmiştir(09/2022)) Maksimum Alel Frekansı yüzdelik değerleri

Tablo 14. PH ilişkili diğer genlerde tespit edilen varyantlar

Olgu No	Gen sembolü	Pozisyon (GRCh37.p13)	HGVSc	Ekzon No	HGVSp	dbSNP no	Zigosite	MAF (%)*	ACMG sınıfı	ACMG kriterleri
2	<i>PINK1</i>	chr1:20971058	c.852del	4	p.Val285CysfsTer34	X	HOM	0,00/0,00	LP	PVS1, PM2
4	<i>LRKK2</i>	chr12:40734202	c.6055G>A	41	p.Gly2019Ser	rs34637584	HET	0,02/0,02	P	PM2, PP3, PP5(VS)
27	<i>PRKN</i>	chr6:162206852	c.823C>T	7	p.Arg275Trp	rs34424986	HET	0,16/0,06	P	PM2, PP3, PP5(VS)
	<i>PRKN</i>	chr6:161771219	c.1310C>T	12	p.Pro437Leu	rs149953814	HET	0,13/0,02	VUS	PM2
35	<i>PLA2G6</i>	chr22:38519146	c.1547C>T	11	p.Ala516Val	rs151108668	HOM	0,00/0,00	LP	PM1, PM2, PP2, PP3

*:Sırasıyla gnomAD ve Turkish Variome (NGS Cloud SEARCH platformundan elde edilmiştir(09/2022)) Maksimum Alel Frekansı yüzdelik değerleri

GBAI varyantı bulunan 8 olgunun hastalık başlangıç yaşı ortalaması $52 \pm 12,73$ (medyan:53 (35-70)) iken; *GBAI* varyantı bulunmayan 28 olgunun ise $47,53 \pm 8,95$ (medyan:47 (30-75)) idi ve aralarında istatistik açıdan anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,313$). Olgular ayrıca erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrılarak inceleme yapıldı. Erken başlangıçlı grupta *GBAI* varyantı bulunan 3 olgunun hastalık başlangıç yaşı ortalaması $39 \pm 6,08$ (medyan:36 (35-46)) iken; *GBAI* varyantı bulunmayan 20 olgu için bu değer $43,45 \pm 5,4$ (medyan:44 (30-50)) idi. İki grup arasında başlangıç yaşı ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,200$). Geç başlangıçlı grup için bu değerler *GBAI* varyantı bulunan 5 hastanın $59,8 \pm 7,91$ (medyan:57 (51-70)) iken; *GBAI* varyantı bulunmayan 8 olgunun ise $57,75 \pm 7,95$ (medyan:56,5 (51-75)) idi ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,712$) (Tablo 15).

Tablo 15. Başlangıç yaşı ortalamalarının *GBAI* pozitif ve negatif gruplar arasında karşılaştırılması

Başlangıç yaşı kıyaslaması*		<i>GBAI</i> varyantı bulunan n=8	<i>GBAI</i> varyantı bulunmayan n=28	p değeri
Hastalık başlangıç yaşı (n=36) Ortalama $\pm$ Std.sapma Median (Min-Maks)		$52 \pm 12,73$ 53 (35-70)	$47,53 \pm 8,95$ 47 (30-75)	0,313
Başlangıç yaşına göre[¶]	Erken n=23 Ortalama $\pm$ Std.sapma Median (Min-Maks)	n=3 $39 \pm 6,08$ 36 (35-46)	n=20 $43,45 \pm 5,4$ 44 (30-50)	0,200
	Geç n=13 Ortalama $\pm$ Std.sapma Median (Min-Maks)	n=5 $59,8 \pm 7,91$ 57 (51-70)	n=8 $57,75 \pm 7,95$ 56,5 (51-75)	0,712

*: *GBAI* geni haricinde diğer genlerde kliniği açıklayıcı P/LP varyantı olan olgular istatistiki hesaplama dahil edilmemiştir

¶: İlişkili verileri eksik olan olgular ilişkili verinin istatistiki hesaplamalarına dahil edilmemiştir.

Hastalık alt tiplerinin, aile öyküsü varlığının, cinsiyetin ve çeşitli klinik özelliklerin (RUDB-Rem ilişkili uyku davranış bozukluğu, hiposmi, depresyon, halüsinasyon, otonomik semptomlar (hipersalivasyon, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, ağız kuruluğu, aşırı terleme), bilişsel bozukluk) sıklıklarının *GBAI*

varyantı bulunan ve bulunmayan olgular arasında karşılaştırılması ile ulaşılan sayısal değerler Tablo 16’da verilmiştir. Buna göre PH motor alt alt tipi (ANCOVA analizi ile), RUDB varlığı, hiposmi varlığı, depresyon varlığı, halüsinasyon varlığı, otonomik semptom, ailede PH öyküsü varlığı ve cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmez iken; bilişsel bozukluk varlığı (MoCA skoruna dayalı) iki grup arasında anlamlı derecede farklılık gösteriyordu (**p=0,029**). *GBAI* varyantı bulunan 8 hastanın 4’ünde (%50) bilişsel bozukluk var iken; *GBAI* varyantı bulunmayan 22 hastanın yalnızca 2’sinde (%9,1) bilişsel bozulma mevcut idi. Çalışmaya alınan 40 olgunun 6 tanesinin MoCA sonuçlarına ulaşamazken, 4 tanesinde ise PH ile ilişkili *GBAI* dışı diğer genlerde hastalık yapıcı varyant tespit edildiği için bu hesaplama dahil edilmemiştir ve istatistiki hesaplama 30 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Erken başlangıçlı 23 PH olgusunun 20’sinde *GBAI* varyantı yok iken 3’ünde *GBAI* varyantı bulunuyordu. Geç başlangıçlı 13 PH olgusunun 8’inde *GBAI* varyantı yok iken 5’inde *GBAI* varyantı bulunuyordu(p=0,091).

Tablo 16. Parametrelerin *GBAI* pozitif ve negatif olgular arasında karşılaştırılması

*		<i>GBAI</i> varyantı bulunan (n=8)	<i>GBAI</i> varyantı bulunmayan (n=28) [†]	p değeri
Başlangıç yaşına dayalı PH alt tipi	Erken (≤50)	3 (%37,5)	20 (%71,4)	0,091
	Geç (>50)	5 (%62,5)	8 (%28,6)	
Motor alt tipi[‡]	TB (n=17)	5 (%62,5)	12 (%54,5)	0,656
	NTB (n=12)	2 (%25)	10 (%45,5)	
	Belirsiz (n=1) ^β	1 (%12,5)	0	
Cinsiyet	Kadın	4 (%50)	12 (%42,9)	0,514
	Erkek	4 (%50)	16 (%57,1)	
RUDB[‡]	Var	4 (%50)	12 (%44,4)	0,548
	Yok	4 (%50)	15 (%55,6)	
Hiposmi[‡]	Var	5 (%62,5)	10 (%37)	0,192
	Yok	3 (%37,5)	17 (%63)	
Halüsinasyon[‡]	Var	2 (%25)	7 (%25,9)	0,670
	Yok	6 (%75)	20 (%74,1)	
Depresyon[‡]	Var	5 (%62,5)	21 (%75)	0,389
	Yok	3 (%37,5)	7 (%25)	
Otonomik semptomlar[‡]	Var	8 (%100)	24 (%88,9)	0,447
	Yok	0 (%0)	3 (%11,1)	
Aile öyküsü	Var	7 (%87,5)	23 (%82,1)	0,597
	Yok	1 (%12,5)	5 (%17,9)	
MoCA testi skoruna göre bilişsel bozulma[‡]	Var (MoCA skor <21)	n=4 (<i>GBAI</i> + içinde %50) (BB+ içinde %66,7)	n=2 (<i>GBAI</i> - içinde %9,1) (BB+ içinde %33,3)	0,029
	Yok (MoCA skor ≥21)	n=4 (<i>GBAI</i> + içinde %50) (BB- içinde %16,7)	n=20 (<i>GBAI</i> - içinde %90,9) (BB- içinde %83,3)	

*PH ilişkili diğer genlerde P/LP varyantı olan olgular istatistiki hesaplamalara dahil edilmemiştir

†: *GBAI* dışındaki genlerde LP/P varyantı olan olgular sayıya dahil edilmemiştir (Olgu 2,4,27,35)

‡: İlişkili verileri eksik olan olgular ilişkili verinin istatistiki hesaplamalarına dahil edilmemiştir.

β: İstatistiki hesaplama belirsiz sınıfa giren 1 olgu dahil edilmemiştir.

GBAI geni varyantı saptanan ve saptanmayan gruplar arasında PH hastalık evresi skoru (Hoehn-Yahr) ve motor özelliklerin puanlandığı UPDRS-III ölçeği (motor muayene ölçeği) skorlarının ortalamasının anlamlı farklılığa sahip olup olmadığı, her hasta için hastalık süresinin etkisini hesaba katarak hesaplayan ANCOVA analizi ile incelendi. Yapılan hesaplamalar sonucu incelenen gruplar arasında istatistik açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. PH Ölçek sonuçlarının *GBAI* +/- gruplar arasında karşılaştırılması

	<i>GBAI</i> varyantı bulunan	<i>GBAI</i> varyantı bulunmayan*	p değeri
H&Y Skoru[¶] Ortalama $\pm$ Std. Sapma Hastalık süresi göre düzeltilmiş ortalama	n=8 1,81 $\pm$ 0,7 1,934	n=25 2,14 $\pm$ 0,7 2,101	0,562
UPDRS-III[¶] Ortalama $\pm$ Std. Sapma Hastalık süresi göre düzeltilmiş ortalama	n=8 22,93 $\pm$ 14,31 23,382	n=22 25,72 $\pm$ 11,22 25,566	0,681

*: *GBAI* geni haricinde diğer genlerde kliniği açıklayıcı P/LP varyantı olan olgular istatistiki hesaplamaya dahil edilmemiştir.

¶: İlişkili verileri eksik olan olgular ilişkili verinin istatistiki hesaplamalarına dahil edilmemiştir.

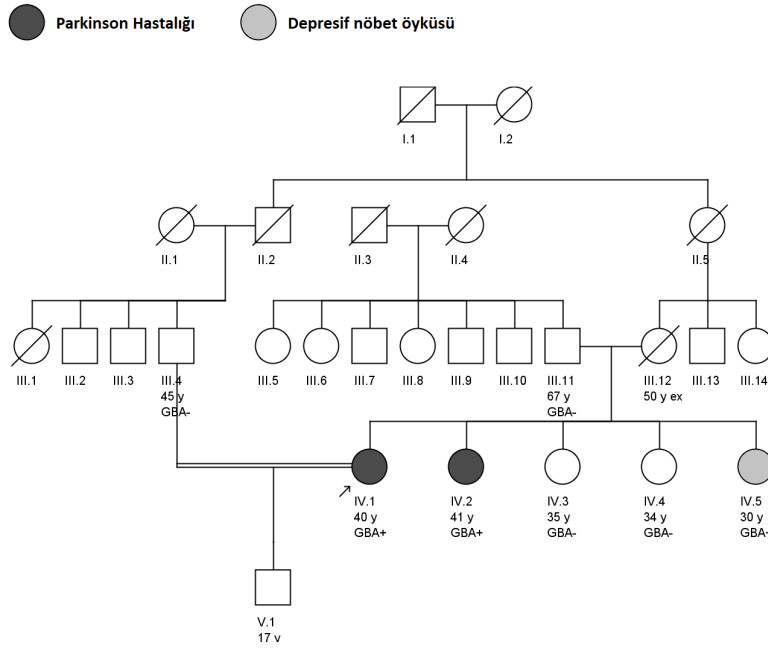
4.2. *GBAI* Varyantı Saptanan Olguların Anamnez, Soyağacı ve IGV

Görüntüleri

Olgu 3

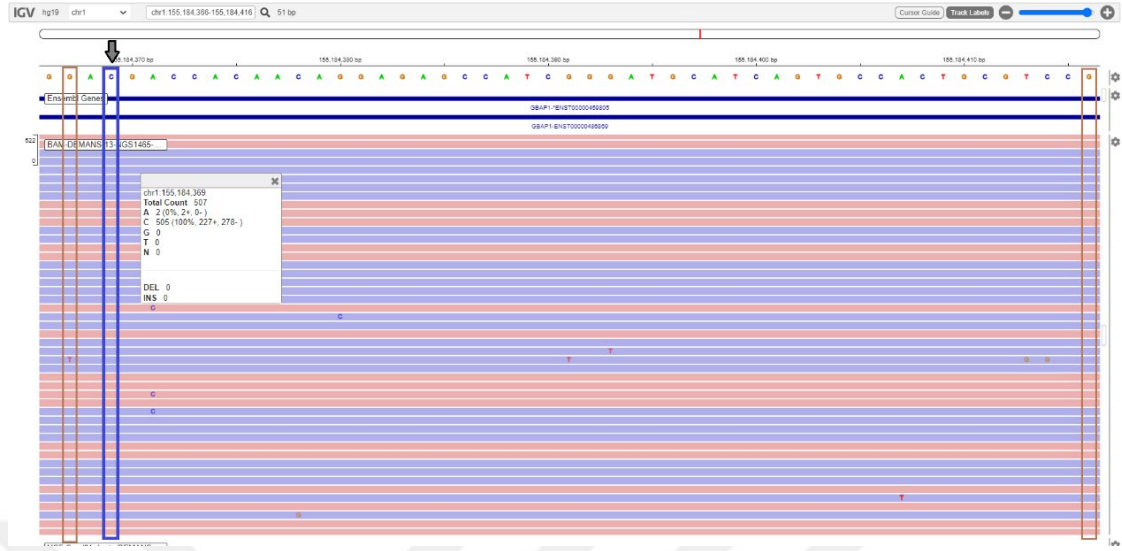
40 yaşında kadın hasta. Hastalık semptomları 36 yaşında hareketlerde yavaşlama (bradikinezi) ve ses kısıklığı şeklinde baş göstermiş. İlk motor semptomlardan 5 yıl önce ayaklarda ağrı ve psikiyatrik yakınma; 1 yıl önce ise geceleri sık uyanma öyküsü mevcut (prodromal dönem). Üç yıl sonra tabloya yürüme ve konuşma bozukluğu eklenmiş. Anamnez derinleştirildiğinde otonomik disfonksiyon semptomlarının (salivasyon artışı ve kabızlık), 1 yıldır hiposmisinin ve unutkanlığının olduğu öğrenildi. 36 yaşında PH tanısı alması üzerine medikal tedavi başlanmış. Pramipeksol (dopamin agonisti) ve amantadin (antiparkinson, antiviral) kullanımı sonrası şikayetlerinde düzelme olmasının yanısıra halüsinasyon görmeye başlaması üzerine bu ilaçlar kesilip levodopaya (L-DOPA) geçilmiş. Faydalanımın az olması ve de psikotik semptomların görülmesi üzerine kesilmiş ve 39 yaşına kadar tedavisiz izlenmiş. Bunun üzerine şikayetlerinde artma olması nedeniyle tekrar L-DOPA kullanımına başlanmış ve şu an tedaviye devam edilmektedir. Nörolojik muayenesinde ses hipofonik, yüz ifadesi bradimimik, bradikinezi, romberg testi pozitif, bilateral postüral ılımlı tremor tespit edilmiştir. Klinik değerlendirme için uygulanan testlerin sonuçlarına göre olgu H&Y evre 3'tür, motor muayeneye dayanan UPDRS-III skoru 27'dir ve bilişsel değerlendirmeye yönelik yapılan MoCA test skoru 22/30'dir. MoCA testinin eşik değeri ülkemizde 21 olarak uygulanmaktadır, dolayısıyla olgu 3'ün bilişsel olarak etkilenmediği varsayılır. Olgunun diğer hastalıkları arasında talasemi

minör taşıyıcılığı, karpal tünel sendromu, migren ve astım yer almaktadır. Ailede benzer öykü sorgulandığında ablasında (41y) 31 yaş başlangıçlı PH olduğu öğrenilmiştir. Hastaya yapılan genetik analiz sonucunda *GBA1* geninde heterozigot, yanlış anlamlı V499L protein oluşumuyla sonuçlanan muhtemel patojenik değişim saptandı. Sonuç genetik danışma eşliğinde hastanın kendisine teslim edildi ve segregasyonun belirlenmesi amacıyla aile taraması planlandı. Aile üyelerine test öncesi danışma sonrasında V499L varyant taraması önerildi. Kabul eden babasına, ablasına, 3 kız kardeşine ve eşine (4. derece akrabalık mevcut) test çalışıldı. Ablasında (IV.2) ve kız kardeşinde (IV.5) aynı değişim heterozigot durumda tespit edildi. Eşi, babası ve 2 kız kardeşi (III.4, III.11, IV.3, IV.4) ilgili değişimi taşımamaktaydı. Ablasında PH tanısı bulunurken (HBY:31, bradikinezi, RUDB ve depresyon mevcut), kız kardeşinde (30 yaş) depresif nöbet öyküsü mevcut olup, parkinsonizm semptomları bulunmamaktaydı. Olgunun soyağacı, *GBA1* geni değişim bölgesi ve psödogende karşılık gelen bölgenin IGV görüntüleri şekil 8-9'de paylaşılmıştır.

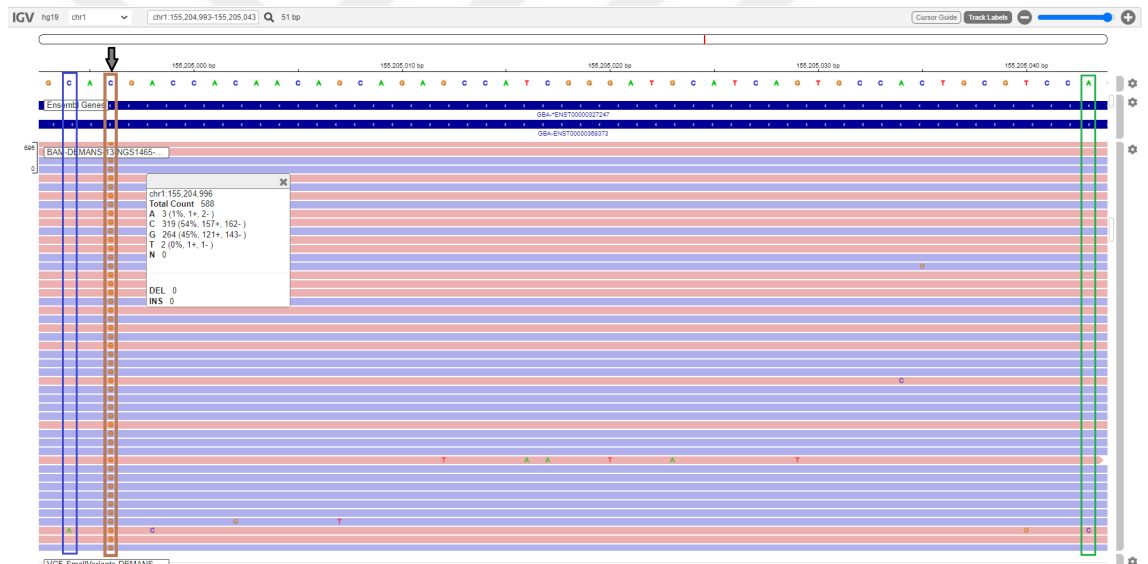


Şekil 8. Olgu 3'e ait soyağacı

A)



B)

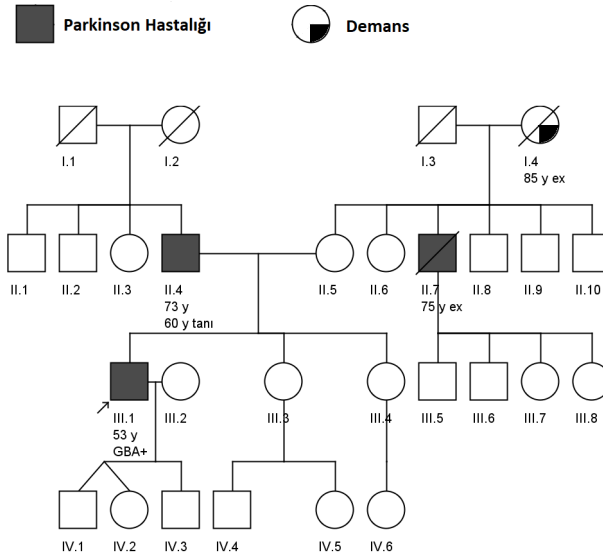


Şekil 9. Olgu 3'e ait **A)** *GBAI* geni c.1495G>C (V499L) değişiminin IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **B)** Psödogen *GBAPI*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBAI-GBAPI* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

Olgu 15

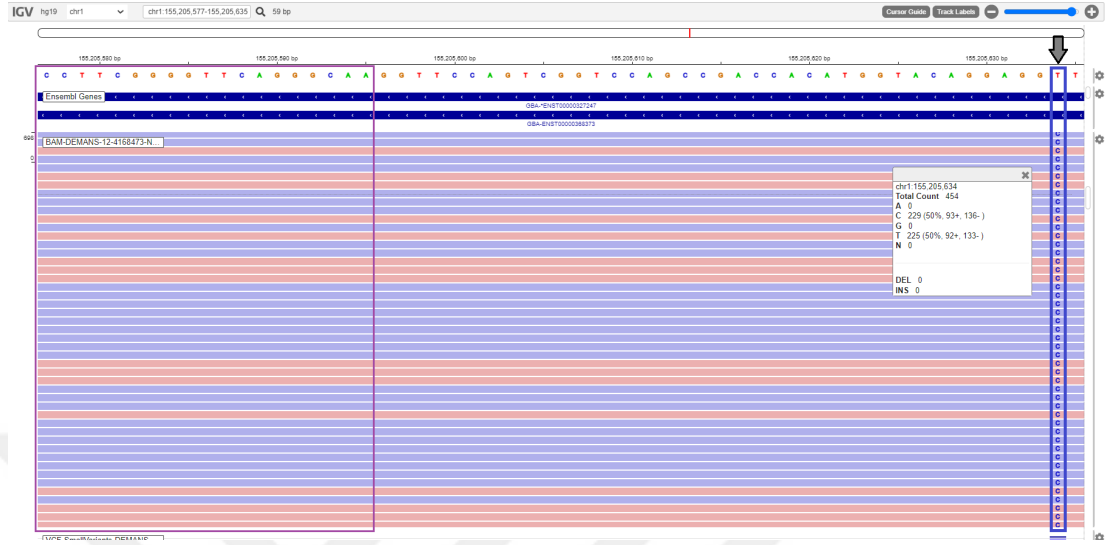
53 yaşında erkek hasta. Hastalık semptomları 51 yaşında sol kol ve sol bacakta katılık hissi ve sol elde titreme (tremor) şeklinde baş göstermiş. Anamnez derinleştirildiğinde otonomik disfonksiyon semptomlarının (salivasyon artışı),

yaklaşık 10 yıldır hiposmisinin (koku alma bozukluğu), uykuda konuşmalar şeklinde RUDB ilişkili semptomlarının olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde konuşmada yavaşlama, yüz ifadesinde azalma, duruşta öne eğiklik, sol el ve ayakta istirahat tremoru, bilateral rijidite ve bradikinezi tespit edilmiştir. Klinik değerlendirme için uygulanan testlerin sonuçlarına göre olgu H&Y evre 2'dir, motor muayeneye dayanan UPDRS-III skoru 32'dir ve bilişsel değerlendirmeye yönelik yapılan MoCA test skoru 20/30'dir. MoCA testinin eşik değeri ülkemizde 21 olarak uygulanmaktadır, dolayısıyla olgu 15'in bilişsel olarak etkilendiği varsayılır. Olgunun başka bir kronik hastalığı bulunmamaktadır. Ailede benzer öykü sorgulandığında babasında (60 yaş tanı) ve dayısında PH; anneanesinde demans olduğu öğrenilmiştir. Olgunun anne ve babası arasında bilinen bir akrabalık bulunmazken; 100 haneden küçük bir köyde doğup büyüdüğü öğrenilmiştir (uzaktan akrabalık?). Hastaya yapılan genetik analiz sonucunda *GBA1* geninde heterozigot, yanlış anlamlı protein oluşumuyla sonuçlanan (N409S) patojenik değişimi saptandı. Sonuç genetik danışma eşliğinde hastanın kendisine teslim edildi ve segregasyonun belirlenmesi amacıyla aile taraması planlandı. Olgunun soyağacı, *GBA1* geni değişim bölgesi ve psödogenide karşılık gelen bölgenin IGV görüntüleri şekil 10 ve 11'de gösterilmiştir.

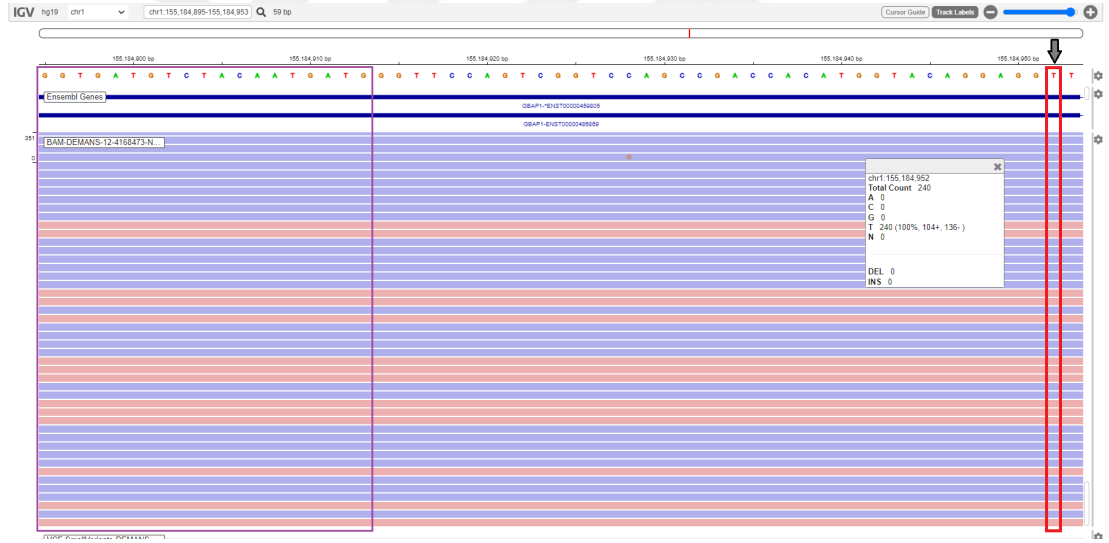


Şekil 10. Olgu 15'e ait soyağacı

A)



B)

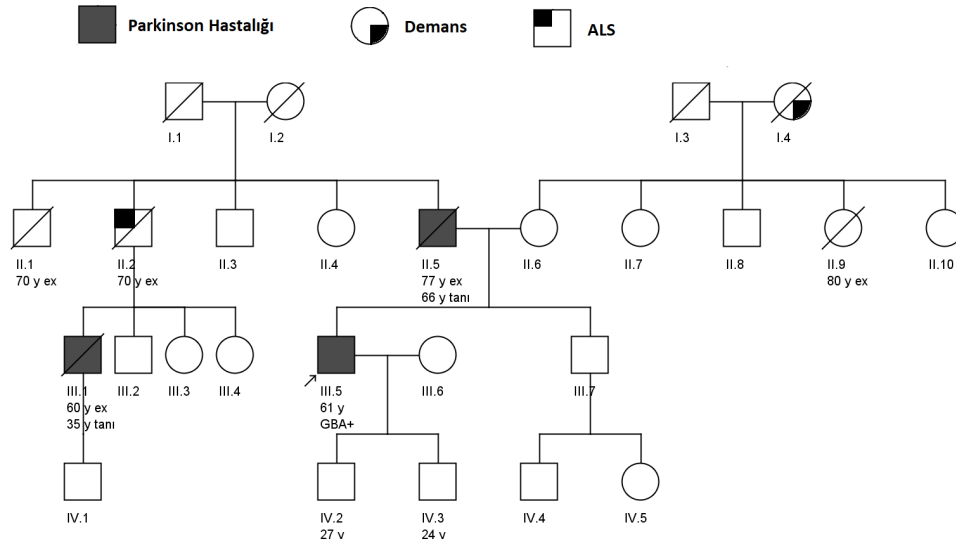


Şekil 11. Olgu 15'e ait **A)** *GBAL* geni c.1226A>G (N409S) değişiminin IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **B)** Psödogen *GBAP1*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBAL-GBAP1* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

Olgu 16

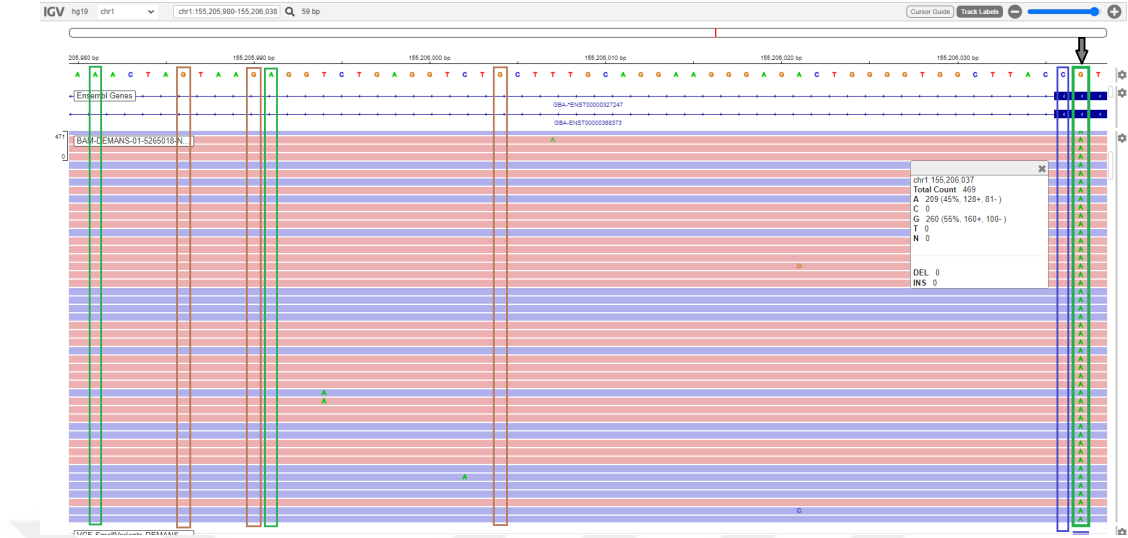
61 yaşında erkek hasta. Yakınlarının kendisinde ruhsal durgunluk farketmesi üzerine Nöroloji bölümüne başvurmuş (57 yaş). PH düşünülerek rasajilin (MAO-B

inh) başlanmış. Sonrasında sol kol hareketlerinde yavaşlama (bradikinezi) ve ağızdan salya akması eklenmesi (58 yaş) üzerine tedaviye ropinirol (dopamin agonisti) dahil edilmiş. Anamnez derinleştirildiğinde yazıda bozulma, yüz ifadesinde azalma (hipomimi), konuşmada bozulma (peltekleşme hissi), duruşta öne eğilme, sol elde zaman zaman titreme ve uykuda el-kol hareketleri (RUDB lehine) olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde konuşma yavaşlamış, yüz ifadesi donuk, postürü hafif öne eğik, sol kolda hafif bradikinezi saptanmıştır. Klinik değerlendirme için uygulanan testlerin sonuçlarına göre olgu H&Y Evre 1,5'tir, motor muayeneye dayanan UPDRS-III skoru 7,5'tir ve bilişsel değerlendirmeye yönelik yapılan MoCA test skoru 29/30'dir. Bilişsel etkilenme yoktur. Olgunun prostat hipertrofisinden dolayı operasyon geçmişi bulunmaktadır, ek bir kronik hastalığı yoktur. Ailede benzer öykü sorgulandığında baba ve amcasının oğlunda PH olduğu öğrenilmiştir. Olgunun anne ve babası arasında bilinen bir akrabalık bulunmazken; 100 haneden küçük bir köyde doğup büyüdüğü öğrenilmiştir. Hastaya yapılan genetik analiz sonucunda *GBA1* geninde heterozigot, yanlış anlamlı T408M klinik önemi bilinmeyen (VUS) değişim saptandı. Sonuç genetik danışma eşliğinde hastanın kendisine teslim edildi ve segregasyonun belirlenmesi amacıyla aile taraması planlandı. Olgunun soyağacı, *GBA1* geni değişim bölgesi ve psödogende karşılık gelen bölgenin IGV görüntüleri şekil 12 ve 13'te gösterilmiştir.

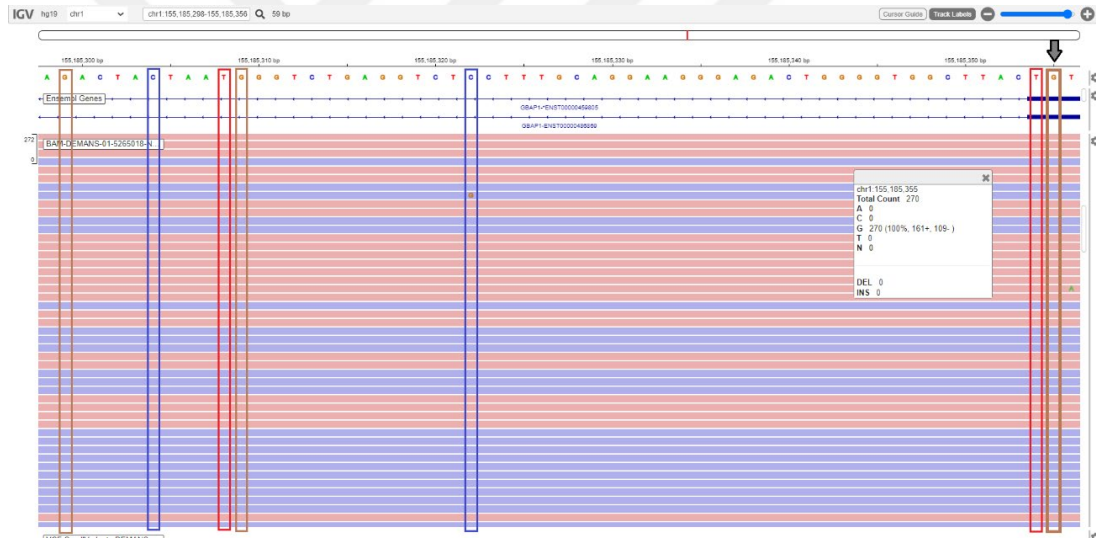


Şekil 12. Olgu 16'ya ait soyağacı

A)



B)

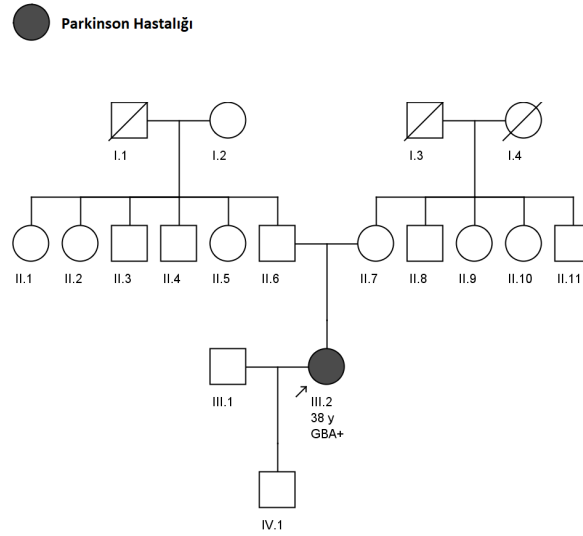


Şekil 13. Olgu 16'ya ait **A)** *GBAP1* geni c.1223C>T (T408M) değişiminin IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **B)** Psödogen *GBAP1*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBAP1*-*GBAP1* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

Olgu 17

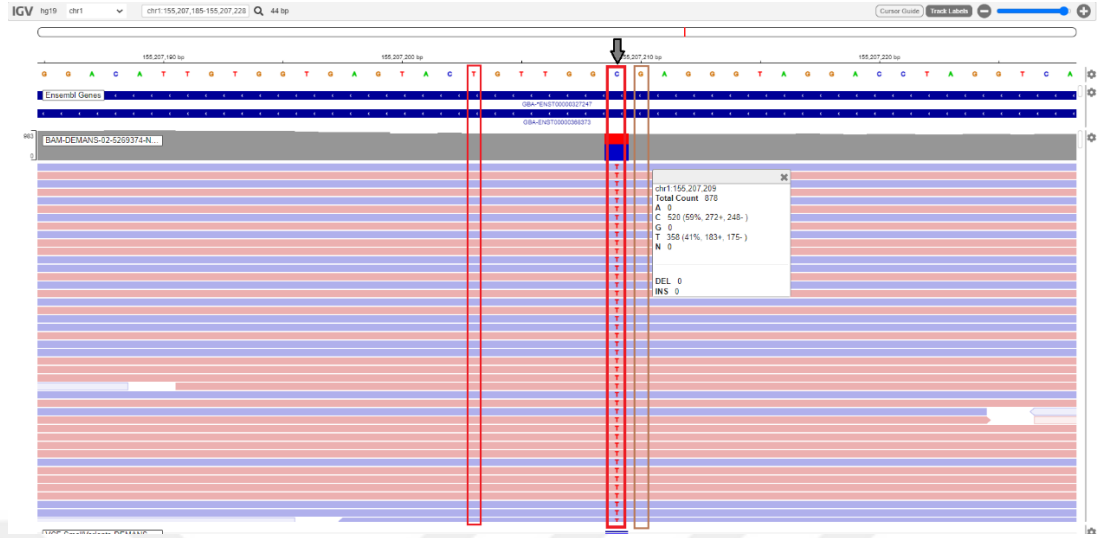
38 yaşında kadın hasta. Hastalık semptomları 35 yaşında sol el hareketlerinde yavaşlama, sol kolunda kasılma ve yürürken sol kolu sallamama şeklinde baş göstermiş. İlerleyen zamanda sol el ile ince işleri yapamadığını fark etmiş.

Yakınlarının yürürken sol ayağında aksama olduğunu söylemeleri üzerine hastaneye başvurmuş (37 yaş). PH tanısı alan hastaya rasajilin ve ropinirol tedavisi başlanmış ve 1 yıldır devam edilmektedir. Anamnez derinleştirildiğinde 33 yaş başlangıçlı hiposmi (koku almada azalma) ve 34 yaşında başladığı öğrenilen uykuda konuşmalar mevcut. Ayrıca salivasyon ve terlemede artış şeklinde otonomik semptomları da mevcut. Nörolojik muayenesinde sol taraf ağırlıklı olmak üzere hafif düzeyde rijidite, sol taraflı asosiyet hareketlerinde azalma ve sol taraflı bradikinezi saptanmıştır. Klinik değerlendirme için uygulanan testlerin sonuçlarına göre olgu H&Y Evre 1'dir, motor muayeneye dayanan UPDRS-III skoru 10,5'tir ve bilişsel değerlendirmeye yönelik yapılan MoCA test skoru 29/30'dir. Bilişsel etkilenme yoktur. Olgunun eşlik eden kronik bir hastalığı bulunmamaktadır. Ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktur. Hastaya yapılan genetik analiz sonucunda *GBA1* geninde heterozigot, yanlış anlamalı protein oluşumu ile sonuçlanan (A308T), c.922G>A muhtemel patojenik (LP) değişimi saptandı. Sonuç genetik danışma eşliğinde hastanın kendisine teslim edildi ve aile taraması önerildi. Olgunun soyağacı, *GBA1* geni değişim bölgesi ve psödogende karşılık gelen bölgenin IGV görüntüleri şekil 14 ve 15'te gösterilmiştir.

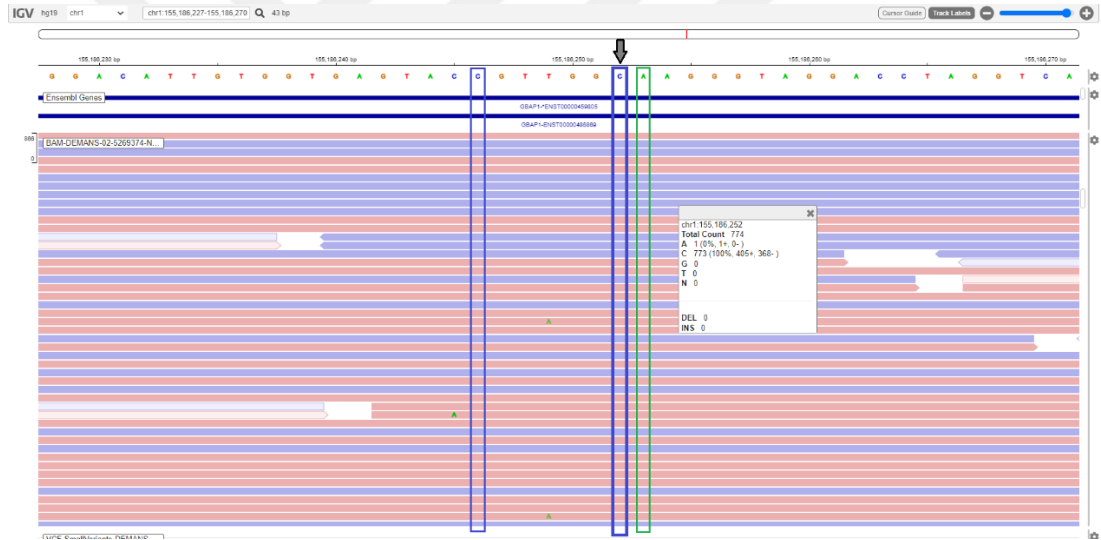


Şekil 14. Olgu 17'ye ait soyağacı

A)



B)

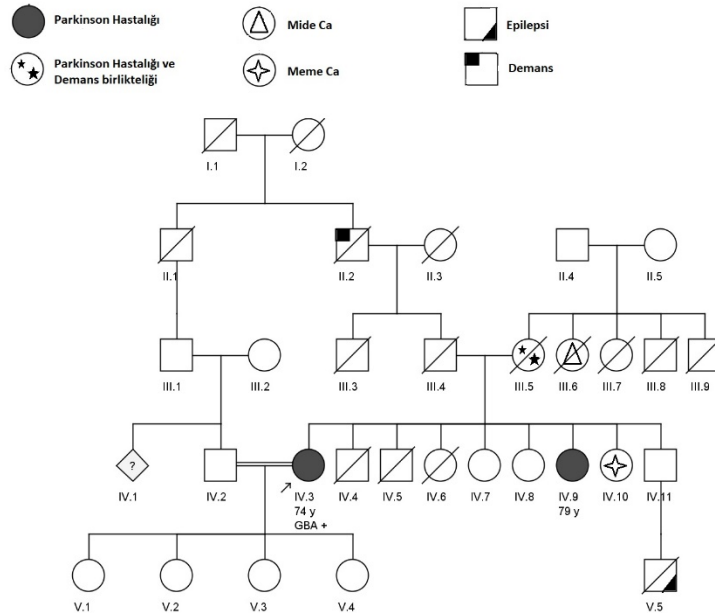


Şekil 15. Olgu 17'ye ait **A)** *GBAL* geni c.922G>A (A308T) değişiminin IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **B)** Psödogen *GBAP1*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBAL*-*GBAP1* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

Olgu 19

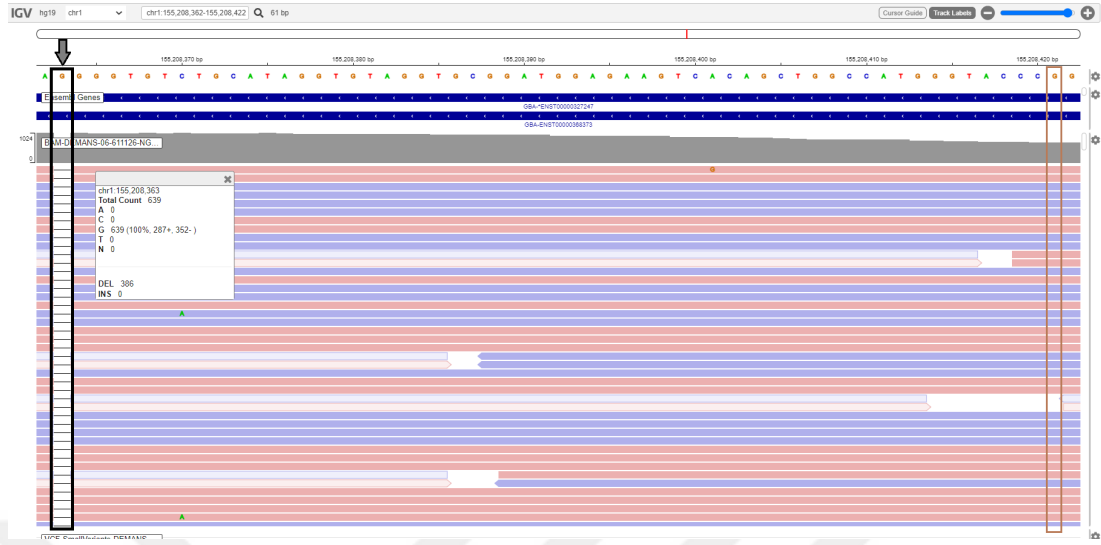
74 yaşında kadın hasta. Hastalık semptomları 68 yaşında sağ elde titreme şeklinde baş göstermiş. Sonrasında iki taraflı görülmeye başlamış. İlk hastalık semptomlarının ortaya çıkışından 2 sene önce başlayan yorgunluk yakınması mevcut.

Yürürken zik zak çizdiğini ifade ediyor. Anamnez derinleştirildiğinde sağ el hareketlerinde hafif düzeyde yavaşlama olduğu öğrenildi. Çocukluğundan beri koku almada azlık varmış. Nadiren kabızlık ortaya çıkıyormuş. Nesne ve kişi isimlerinde unutkanlık yaşıyormuş. Kaygı ve endişe durumunda artış varmış. Şu an L-DOPA ve rasajilin kullanıyor, tedaviden fayda görmüş. Nörolojik muayenesinde sağda belirgin, solda ise hafif kinetik tremor, bradimimi, sağ üst ektremitede bradikinezi ve sağ taraflı asosiyet hareketlerinde azalma gözlemlendi. Klinik değerlendirme için uygulanan testlerin sonuçlarına göre olgu H&Y Evre 2'dir, motor muayeneye dayanan UPDRS-III skoru 16'dır ve bilişsel değerlendirmeye yönelik yapılan MoCA test skoru 18/30'dir. Hasta bilişsel olarak etkilenmiştir. Ailede benzer öykü varlığı sorulduğunda birçok akrabada elde titreme yakınmaları bulunduğu öğrenildi. Annesi geç başlangıçlı PH hastası imiş, şu an hayatta değil. Kız kardeşi (79 yaş) (IV.9) de geç başlangıçlı PH tanısı (76 yaş) ile izleniyormuş. Hastaya yapılan genetik analiz sonucunda *GBA1* geninde heterozigot, çerçeve kayması oluşturan c.533del (p.Pro178LeufsTer22) muhtemel patojenik (LP) değişimi saptandı. Sonuç genetik danışma eşliğinde hastanın kendisine teslim edildi ve aile taraması önerildi. Olgunun soyağacı, *GBA1* geni değişim bölgesi ve psödogende karşılık gelen bölgenin IGV görüntüleri şekil 16 ve 17'de gösterilmiştir.

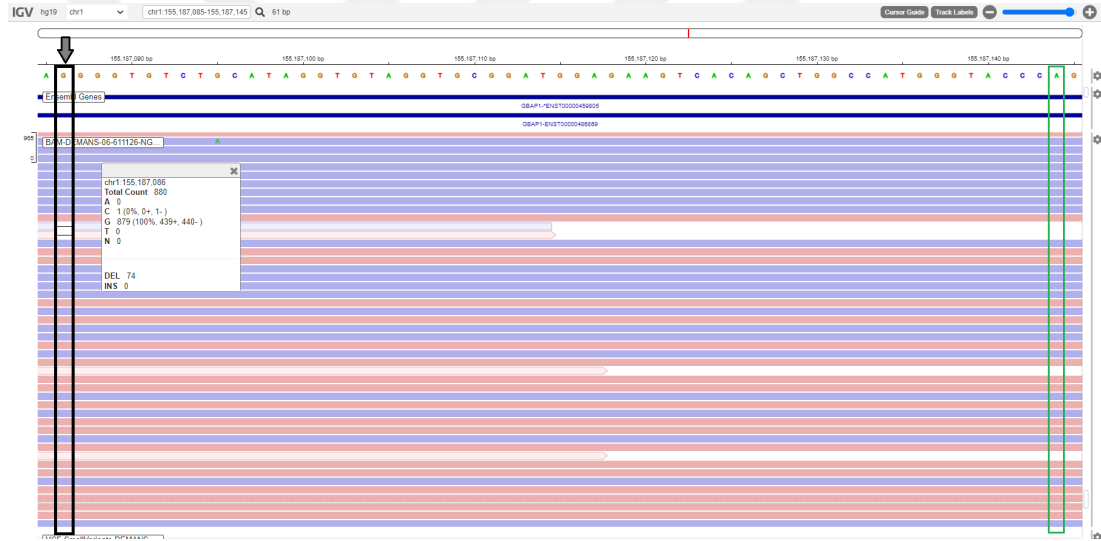


Şekil 16. Olgu 19'a ait soyağacı

A)



B)

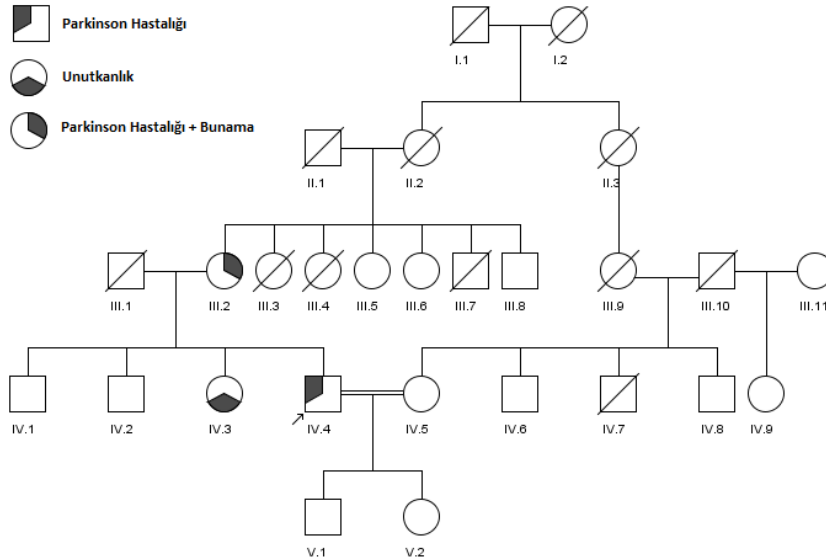


Şekil 17. Olgu 19'a ait **A)** *GBAI* geni c.533del (p.Pro178LeufsTer22) değişiminin IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **B)** Psödogen *GBAPI*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBAI*-*GBAPI* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

Olgu 25

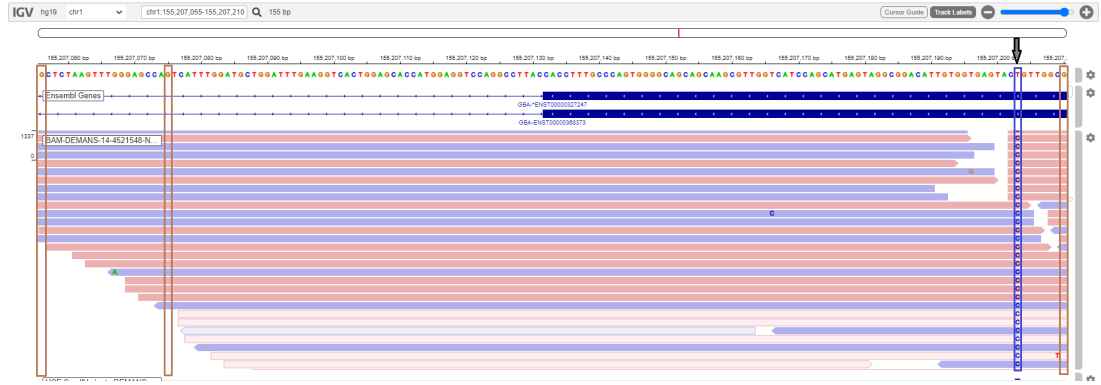
62 yaşında erkek hasta. Hastalık semptomları 55 yaşında elde titreme şeklinde baş göstermiş. Rasajilin reçete edilmiş, kullanım sonrası şikayeti gerilemiş. Takip amacıyla hastanemiz Nöroloji bölümüne başvurmuş. Anamnez derinleştirildiğinde

kesikli idrar yapma şikayeti, ağız kuruluğu ve unutkanlık (isim bulmada güçlük) şikayetlerinin olduğu da öğrenildi. Nörolojik muayenesinde hafif bradikinezi, bilateral alt ve üst ekstremitelerde rijidite, konuşmada yavaşlama, bradimimi, postürde hafif eğilme ve ayak sürüme gözlenmiş. Klinik değerlendirme için uygulanan testlerin sonuçlarına göre olgu H&Y Evre 1'dir, motor muayeneye dayanan UPDRS-III skoru 9'dur ve bilişsel değerlendirmeye yönelik yapılan MoCA test skoru 25/30'dir. Olgu bilişsel olarak etkilenmemiştir. Hastanın ek olarak hipertansiyon hastalığı ve ara ara vertigo şikayeti mevcuttur. Şu an için Parkinson hastalığına yönelik rasajilin ve levodopa+benserazid kullanmaktadır. Ailede benzer hastalık öyküsü sorgulandığında annesinde (III.2) PH ve bunamanın birlikte bulunduğu; kız kardeşinde (IV.3) 55 yaş başlangıçlı unutkanlık yakınmalarının olduğu öğrenildi. Hastaya yapılan genetik analiz sonucunda *GBA1* geninde heterozigot, yanlış anlamlı protein oluşumu ile sonuçlanan (S310G), c.928A>G muhtemel patojenik (LP) değişimi saptandı. Sonuç genetik danışma eşliğinde hastanın kendisine teslim edildi ve aile taraması önerildi. Olgunun soyağacı, *GBA1* geni değişim bölgesi ve psödogende karşılık gelen bölgenin IGV görüntüleri şekil 18 ve 19'da gösterilmiştir.



Şekil 18. Olgu 25'e ait soyağacı

A)



B)



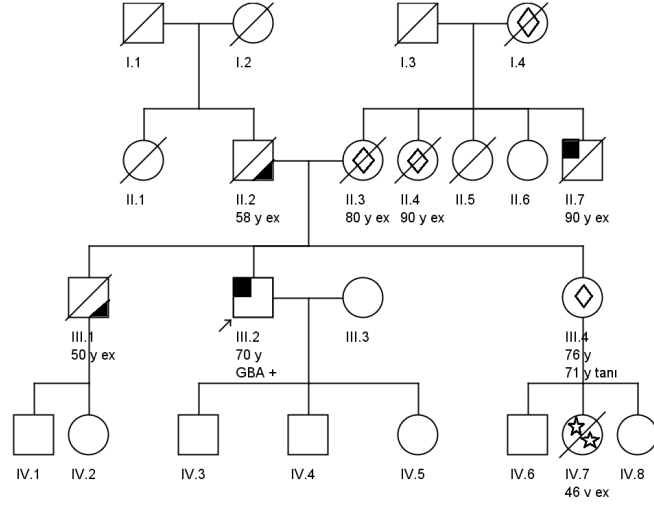
C)



Şekil 19. Olgu 25'e ait **A** ve **B)** *GBAl* geni c.928A>G (S310G) değişiminin farklı fragmanlardaki IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **C)** Psödogen *GBAP1*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBAl-GBAP1* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

Olgu 29

71 yaşında erkek hasta. Hastalık semptomları 66 yaşında ellerde titreme şeklinde baş göstermiş. Dış merkezde Nöroloji bölümüne başvurmuş ve L-DOPA tedavisi başlanmış. Bir yıl kullanım sonrası kendi isteğiyle ilacı kullanmayı bırakmış. Sonrasında hareketlerde yavaşlama, konuşmada bozulma, titremelerde artış olmuş ve unutkanlık yakınması başlamış. Tekrar hastaneye başvuru sonrası rivastigmin (kolinesteraz inhibitörü) ve sertralin (SSRI) kullanımına başlanmış. Klinik kötüleşme olması sebebiyle ilaçlar kesilmiş. Daha sonra hastanemiz Nöroloji bölümüne başvurmuş. L-DOPA'ya tekrar başlanmış, şu an tedaviye doz arttırılarak devam ediliyor ve oldukça faydalanımı mevcut. Anamnez derinleştirildiğinde düğme ilikleyememe, yazıda bozulma, duruşta öne eğilme, uykuda gülme-ağlama-konuşma (RUDB), göz kararması şeklinde ortostatik hipotansiyon yakınmaları olduğu ve yakın zamanda kabızlık başladığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde konuşma hipofonik ve yavaşlamış, hipomimi, yukarı bakış kısıtlılığı, sol tarafta daha belirgin olmak üzere bilateral bradikinezi, 4 ekstremitede rijidite, solda daha belirgin olmak üzere bilateral postüral ve istirahat tremoru gözlenmiştir. Klinik değerlendirme için uygulanan testlerin sonuçlarına göre olgu H&Y Evre 2'dir, motor muayeneye dayanan UPDRS-III skoru 46,5'tir ve bilişsel değerlendirmeye yönelik yapılan MoCA test skoru 13/30'dir. Olgu bilişsel olarak etkilenmiştir. Hastanın ek olarak koroner arter hastalığı mevcuttur. Ailede benzer hastalık öyküsü sorgulandığında dayısında (II.7) PH ve bunama birlikte bulunduğu; annesinde (II.3), kız kardeşinde (III.4) ve teyzesinde (II.4) ise yalnızca bunama olduğu öğrenildi. Hastaya yapılan genetik analiz sonucunda *GBA1* geninde heterozigot, yanlış anlamlı protein oluşumu ile sonuçlanan (T408M), c.1223C>T klinik önemi bilinmeyen (VUS) değişimi saptandı. Hasta sonucunu almak için henüz başvurmadı. Olgunun soyağacı, *GBA1* geni değişim bölgesi ve psödogenide karşılık gelen bölgenin IGV görüntüleri şekil 20 ve 21'de gösterilmiştir.

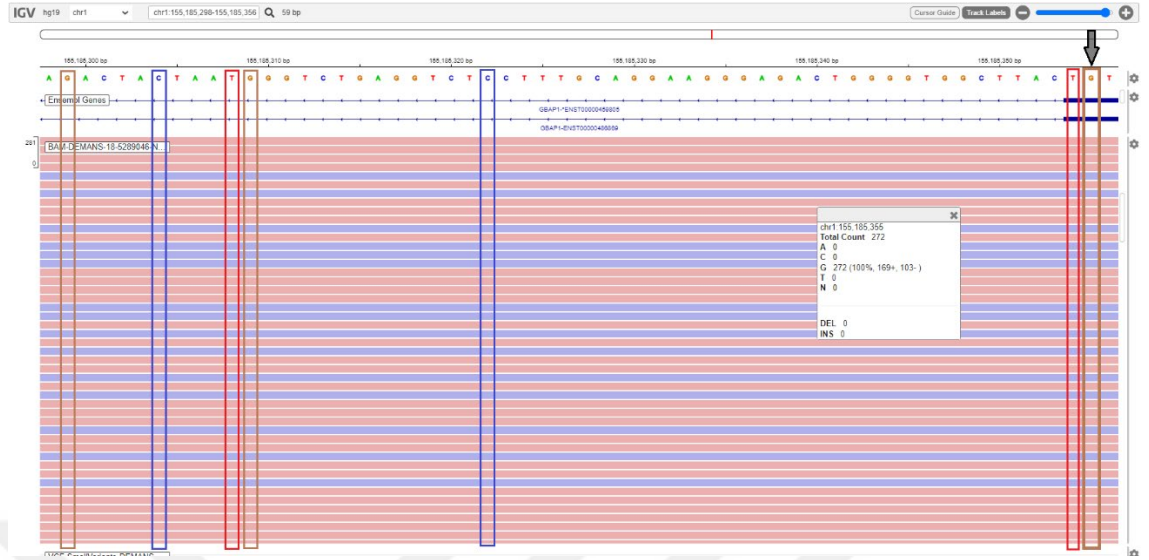


Şekil 20. Olgu 29'a ait soyağacı

A)



B)

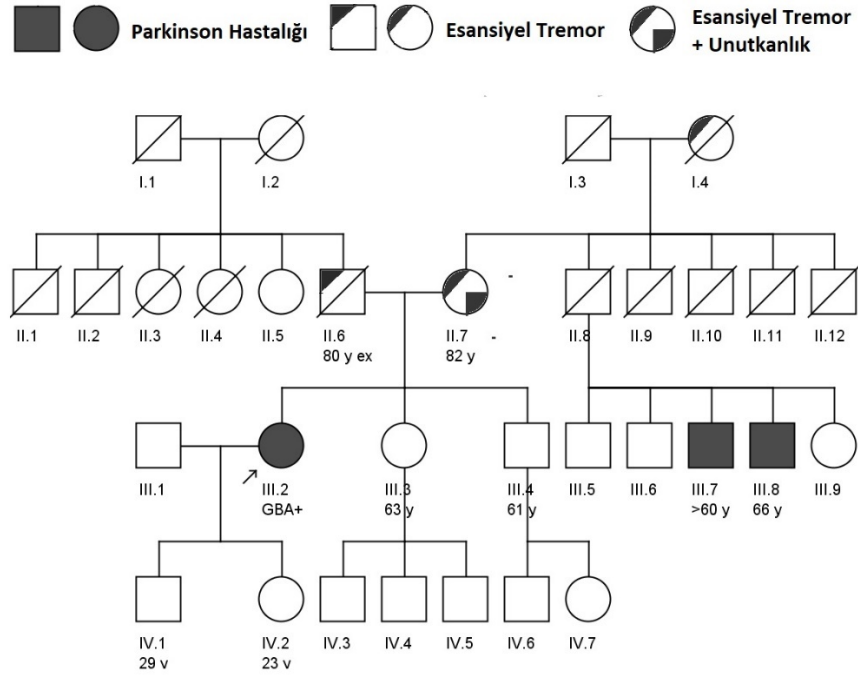


Şekil 21. Olgu 29'a ait **A)** *GBA1* geni c.1223C>T (T408M) değişiminin IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **B)** Psödogen *GBAP1*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBA1-GBAP1* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

Olgu 37

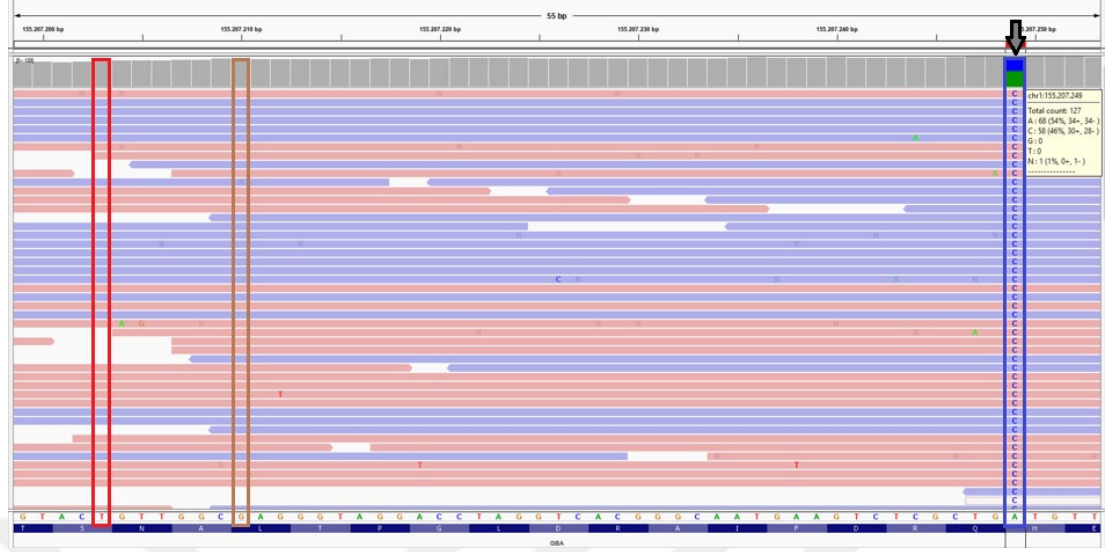
51 yaşında kadın hasta. Hastalık semptomları 46 yaşında sağ ayakta titreme şeklinde baş göstermiş. Daha sonra tabloya yürümede yavaşlama ve sağ bacakta kasılma şikayetleri eklenmiş. Zaman zaman sol elde hafif titremeler oluyormuş. Anamnez derinleştirildiğinde otonom tutulum lehine şikayetler olduğu (idrar kaçırma, ortostatik hipotansiyon, hipersalivasyon, terleme artışı), 2 senedir koku almada azalma (hiposmi), 9-10 senedir panik atak ve küçük sebeplerle ağlama şikayetleri (depresif durum), 1 senedir isimleri unutma şeklinde unutkanlıkları olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde konuşmada yavaşlama, sağ el ve ayakta istirahat tremoru, sol elde sağa göre daha hafif istirahat tremoru, sağ elde ayrıca aksiyon tremoru, ensede ve dört yanda rijidite, postürde hafif öne eğiklik, yürümede yavaşlama, postüral instabilite ve vücutta bradikinezi saptanmıştır. Klinik değerlendirme için uygulanan testlerin sonuçlarına göre olgu H&Y Evre 2,5'tur, motor muayeneye dayanan UPDRS-III skoru 35'tir ve bilişsel değerlendirmeye yönelik yapılan MoCA test skoru 17/30'dir. Olgu bilişsel olarak etkilenmiştir. Hastanın ek olarak insülin direnci mevcuttur. Hasta PH'ye

yönelik levodopa, pramipeksol ve rasajilin kullanmakta olup, ilaçların titreme ve yavaşlık şikayetlerini hafiflettiğini ifade etmektedir. Ailede benzer hastalık öyküsü sorgulandığında 2 kuzeninde (aynı dayısının 2 oğlu) 60'lı yaşlarda başlayan PH olduğu; annesinde, esansiyel tremor ve unutkanlık, babasında da sadece esansiyel tremor olduğu öğrenildi. Hastaya yapılan genetik analiz sonucunda *GBA1* geninde 2 ayrı heterozigot değişim saptanmıştır. Bunlardan bir tanesi yanlış anlamlı protein oluşumu ile sonuçlanan p.Asp448His (D448H), c.1342G>C patojenik (P); diğeri ise yanlış anlamlı protein oluşumu ile sonuçlanan p.His294Gln (H294Q), c.882T>G muhtemel patojenik (LP) değişimi idi. İlgili değişimlerin cis-trans ayırımına yönelik ilk etapta hastanın annesine, kardeşlerine ve 2 kuzenine ilgili *GBA1* varyantlarına yönelik aile taraması planlandı ancak hasta sonucunu almak için henüz başvurmadı. Olgunun soyağacı, *GBA1* geni değişim bölgeleri ve psödogende karşılık gelen bölgenin IGV görüntüleri şekil 22, 23 ve 24'te gösterilmiştir.

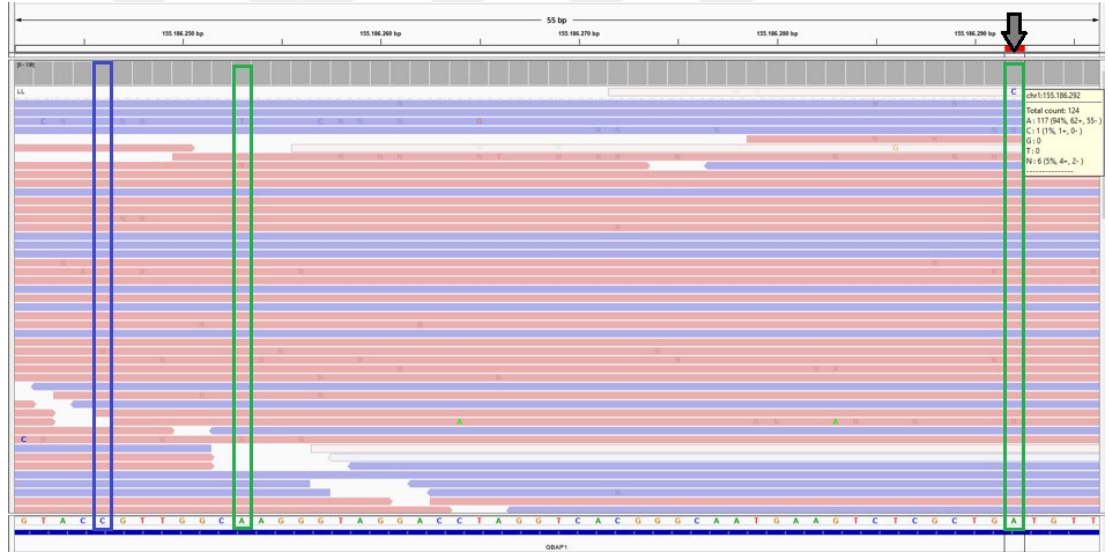


Şekil 22. Olgu 37'ye ait soyağacı

A)



B)



Şekil 23. Olgu 37'ye ait **A)** *GBAl* geni c.882T>G (H294Q) değişiminin IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **B)** Psödogen *GBAP1*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBAl*-*GBAP1* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

A)



B)



Şekil 24. Olgu 37'ye ait **A)** *GBAl* geni c.1342G>C (D448H) değişiminin IGV görüntüsü (gri renkli ok ile gösterilmiştir) **B)** Psödogen *GBAP1*'de karşılık gelen bölgenin IGV görüntüsü. Çerçeve içine alınmış baz bölgeleri *GBAl-GBAP1* arasındaki dizi farklılıklarını ifade etmektedir.

Tablo 18. *GBAI* varyantına sahip olguların klinik özellikleri

Olgu No	HBY	Cinsiyet	İlk motor semptom	Diğer motor semptomlar	Non-motor semptomlar	Aile öyküsü	Erken-Geç PH	Motor alt tip	<i>GBAI</i> varyant tipi	Modifiye H&Y evresi	UPDRS-III skoru	MoCA skoru
3	36	Kadın	Bradikinezi	Tremor, Pİ	Hiposmi, RUDB, halüsinasyon, depresyon, konstipasyon, hipersalivasyon,	Var	Erken	NTB	Belirsiz (V499L)	3	27	22/30
15	51	Erkek	Tremor	Bradikinezi, rijidite	Hiposmi, RUDB, depresif hal, hipersalivasyon	Var	Geç	TB	Hafif (N409S)	2	32	20/30
16	57	Erkek	Bradikinezi	Tremor	RUDB, depresif hal, halüsinasyon	Var	Geç	TB	Belirsiz (T408M)	1,5	7,5	29/30
17	35	Kadın	Bradikinezi	Rijidite	Hiposmi, hipersalivasyon, terleme artışı	Yok	Erken	NTB	Belirsiz (A308T)	1	10,5	29/30
19	70	Kadın	Tremor	Bradikinezi	Hiposmi, konstipasyon, depresif hal, unutkanlık	Var	Geç	TB	Ağır (c.533del)	2	16	18/30
25	55	Erkek	Tremor	Bradikinezi, rijidite	Ağız kuruluğu, kesikli idrar yapma	Var	Geç	Belirsiz (ara form)	Hafif (S310G)	1	9	25/30
29	66	Erkek	Tremor	Bradikinezi, rijidite	RUDB, depresyon, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon	Var	Geç	TB	Belirsiz (T408M)	2	46,5	13/30
37	46	Kadın	Tremor	Bradikinezi, rijidite, Pİ	Hiposmi, depresyon, hipersalivasyon, unutkanlık	Var	Erken	TB	Ağır (D448H;H294Q)	2,5	35	17/30

HBY: Hastalık başlangıç yaşı **Pİ:** Postural instabilite **TB:** Tremor baskın **NTB:** Non-tremor baskın **H&Y:** Hoehn-Yahr **UPDRS:** Birleşik Parkinson

Hastalığı Değerleme Ölçeği **MoCA:** Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı tremor, rijidite ve bradikinezi ile karakterize kompleks ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer Hastalığı'ndan (AH) sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olup 60-65 yaş arasındaki prevalansı yaklaşık %0,5-1; ≥ 80 yaş prevalansı ise %1-3'e çıkmaktadır. Yaşlanan nüfusla birlikte, PH'nin hem prevalansının hem de insidansının 2030 yılına kadar %30'dan fazla artması beklenmektedir². Bu durum hem toplum hem de ekonomi üzerinde doğrudan ve dolaylı etkilere yol açacaktır. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bu oran genellikle 2/1 gözlenmek ile birlikte 1-3/1 arasında değişmektedir^{43,44}.

Etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynar. Patolojik olarak ön planda nigrostriatal dopaminerjik nöron kaybı göze çarpar; ancak nöral ağın diğer bölgelerindeki nörotransmitter sistemlerini (glutamaterjik, GABAerjik, kolinerjik, noradrenerjik, seratonerjik, opioidderjik, histaminerjik ve adenozerjik)⁵ de etkileyen heterojen bir hastalıktır.

Tanı klinik olarak konmaktadır. Kesin tanı için histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Tedavi tüm PH hastaları için semptomatiktir; motor ve non-motor semptomları hafifletmeye yöneliktir. Hastalık modifiye edici farmakolojik tedavi yoktur². Deneysel tedaviler geliştirilmekte ve sınırlı sonuçlarla test edilmektedir. PH hastaları için optimal yaşam kalitesini sağlayacak stratejilerin geliştirilmesi, bakıcılar, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve hastaların kendileri için büyük önem taşımaktadır. PH'nin patogenezi konusundaki bilgiler arttıkça hastalığı modifiye edici tedavilerin geliştirilme potansiyeli umut verici olacaktır.

Hastalık büyük oranda idiopatik olarak gözlenmekle birlikte %10-15'ini ailesel form, %5-10'unu da monogenik form (mendelian kalıtım) oluşturur. Ayrıca, bir kişinin PH riski, kısmen henüz tam olarak tanımlanmamış poligenik risk faktörlerinin ürünüdür¹⁰.

Bizim çalışmamızda 40 olgudan oluşan örneklem grubumuzun %80'inde (n=32) aile öyküsü pozitif idi. Erkek/kadın cinsiyet oranı 1,22 (22/18) ile hafif erkek

baskınlığı mevcut idi. Olgularımız arasında aile öyküsü oranının bu kadar yüksek saptanmasının olası nedeni, örneklem grubumuzun ailesel veya herediter olduğu düşünülen hastalardan oluşuyor olması ve aynı zamanda örneklem boyutumuzun küçüklüğü olabilir. Olguların 4 tanesinde (%10) monogenik form mevcut idi (*LRRK2*, *PINK1*, *PRKN*, *PLA2G6*) ve bu oran literatür bilgisi ile (%5-10) uyumlu idi. Genel anlamda çalışmamızda PH ilişkili genlerde varyant bulma oranımız %30 idi (8 *GBA1*, 4 diğer genler).

PH çok heterojen bir hastalıktır ve bu nedenle hastalığı alt sınıflara ayırma gereksinimi duyulmuştur. Bu amaçla PH, kardinal semptomların başladığı yaşa veya baskın motor semptomu göre iki farklı başlık altında sınıflara bölünebilir. Başlangıç yaşına göre Juvenil Başlangıçlı PH (<20 yaş), Erken Başlangıçlı Yetişkin PH (20-50 yaş) ve Geç Başlangıçlı Yetişkin PH (>50 yaş) olmak üzere 3 sınıfa ayrılır⁷. Baskın motor semptomu göre ise, tremor baskın (TB) ve non-tremor baskın (NTB) olarak ayrılmaktadır. Tremor baskın PH'li bir hasta ağırlıklı olarak diğer motor semptomlardan yoksundur ve genel olarak dopamin replasman tedavisine daha iyi yanıt verir. Non-tremor baskın PH'li bir hasta, akinetik-rijit sendroma ve postüral instabilite bozukluğuna sahip olabilir ve bu hastalarda non-motor özelliklerin görülme sıklığı daha yüksektir ve prognoz daha kötüdür⁸.

Bizim çalışmamıza juvenil başlangıçlı hastalar dahil edilmemiştir. Olgularımız arasında erken başlangıçlı 26 (%65), geç başlangıçlı ise 14 (%35) hasta bulunmaktaydı. Tremor baskın grupta 18 (%45), non-tremor baskın grupta 14 (%35) olgu yer almaktaydı ve 2 olgu (%5) T/PIYZ skoruna göre belirsiz sınıfa girerken, 6 olgunun (%15) UPDRS ölçeği bilgilerine ulaşamadığı için semptom baskınlığına dayalı sınıflı tayin edilememiştir. Postüral instabilite sıklığı TB ve NTB grupları arasında karşılaştırıldığında NTB olguları arasında daha sık idi (NTB'de %50, TB'de %16,7) ve bu fark istatistiksel açıdan sınır düzeyde anlamlılığa sahipti ($p=0,051$). Tremor sıklığı da iki grup arasında anlamlı farklılığa sahipti (TB'de %100, NTB'de %64) ($p=0,010$). Rijidite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yok idi. Bu bulgular, literatürün non-tremor baskın PH'li bir hastada postüral instabilite sıklığının daha fazla olduğu ve tremor baskın PH'li bir hastanın ise diğer motor semptomlardan yoksun olabileceği bilgisi ile uyumluluk göstermektedir.

Hastalık başlangıç yaşı açısından yapılan karşılaştırmalar ile TB-NTB fenotipi gösterenler arasında anlamlı fark bulmayan çalışmalar olduğu kadar, bulanlar da mevcuttur. D'Alessandro ve ark. 648 PH hastası ile yaptığı çalışmada hastalık başlangıç yaşını TB alt tipinde $71,0 \pm 8,1$, NTB alt tipinde $68,4 \pm 9,6$ bularak aralarında anlamlı fark saptamışlardır ($p=0,022$)¹⁴⁹. Huertas ve ark.'nın 75 PH hastası ile yaptıkları çalışmada bu iki grup arasında HBY açısından anlamlı fark gözlemlenmemişlerdir (TB: 45 ± 12 , NTB: 46 ± 9)¹⁵⁰. Bizim olgularımız arasında ise TB-NTB arasında HBY açısından anlamlı fark mevcut idi (TB: $50 \pm 11,36$ NTB: $40,64 \pm 7,36$ $p=0,013$). Bu açıdan verilerimiz daha fazla hasta sayısı ile çalışma yapan D'Alessandro ve ark.'nın çalışma sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

PH ile ilişkilendirilmiş birçok gen bulunmaktadır. Bunlardan klasik parkinsonizm ile seyreden PH ile ilişkilendirilenler *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35* genleri iken; erken başlangıçlı parkinsonizm ile ilişkilendirilenler ise *PRKN*, *PINK1* ve *DJI* genleridir. Bunun yanında PH'ye yatkınlık yaratan bir dizi yatkınlık genleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında en önemli ve en yaygın risk faktörü *GBA1* genidir¹¹.

GBA1 ile PH ilişkisinin keşfi, Gaucher hastalarında artmış parkinsonizm sıklığının fark edildiği 1990'lı yıllara dayanmaktadır¹³. Aynı zamanda bu hastaların mutasyon taşıyıcı aile üyelerinin de PH sıklığının artmış olduğunun gösterilmesiyle çalışmalar ilerletilmiştir¹⁴. Lwin ve ark. ise patolojik olarak doğrulanmış 57 PH hastasının otopsi dokularından yaptıkları çalışmada, olguların %14'ünün *GBA1* varyantı taşıyıcısı olduğunu tespit etmişlerdir¹⁶. Halperin ve ark.'ın, GH hastalarının zorunlu taşıyıcı akrabalarında PH olup olmadığına yönelik Aşkenaz kökenli Gaucher hastalarıyla yaptığı bir anket çalışmasında %27 oranında pozitif aile öyküsü saptanmış, aynı çalışmada bu oran kontrol grubunda %12 imiş ($p=0,05$)¹⁵¹. PH ile *GBA1* arasındaki ilişkinin kesin olarak tanımlanması Sidransky ve ark.'ın PH hastaları ile yaptığı uluslararası düzeyde çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir: *GBA1* için tahmini rölatif risk ('odds ratio') 5,43 olarak tespit edilmiştir. *GBA1* geni varyantlarının Aşkenaz Yahudisi vakalarının ise %15-20'sinde bulunduğu tahmin edilmektedir¹⁵. Bu sonuçlar *GBA1* varyant taşıyıcılığı ile Parkinson hastalığı arasında bir ilişki olduğunu destekler niteliktedir ve *GBA1* genini PH için en önemli ve en yaygın genetik risk faktörü yapmaktadır. İlerleyen süreçte benzer ilişkileri saptayan

oldukça fazla çalışma yapılmıştır ve popülasyona ve test yöntemine göre değişmekle birlikte PH hastalarında *GBA1* varyantı oranı %5-25 arasında değişmektedir⁷³.

Aşkenaz kökenli PH hastalarıyla yapılan ilk ilişkilendirme çalışmasında hasta grubunda %31,3'lük bir taşıyıcı sıklığı, etnik olarak eşleştirilmiş kontrol grubunda ise %4-6 taşıyıcı sıklığı tespit edilmiştir¹⁵². Daha sonraki zamanlarda yapılan benzer çalışmalarda ¹⁵³ (%10,7) bu kadar yüksek oranlar tespit edilmemiş olsa da, diğer toplumlara nazaran Aşkenaz toplumunda *GBA1* taşıyıcılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Aşkenaz toplumunda ağır GH fenotipi ile ilişkili 'severe' varyant taşıyıcılığı 1/250 iken, non-nöropatik GH fenotipi ile ilişkili hafif 'mild' varyant taşıyıcılığı 1/17'dir¹¹⁹. Genel popülasyonundaki taşıyıcılık oraları ise Aşkenaz Yahudilerinde 1/12-1/17 arasında iken, diğer etnik gruplarda <%1'dir¹⁵⁴.

Gan-Or ve ark.'ın İsrail Aşkenaz kökenli 420 PH hastası ve 4138 sağlıklı kontrol ile yapmış olduğu çalışmada PH hastaları arasında *GBA1* varyantı taşıyıcılık oranı %17,9 tespit edilmiştir¹¹⁹. Sidransky ve ark.'ın yapmış olduğu çok merkezli çalışmada Aşkenaz kökenli olmayan 1682 Parkinson hastasının *GBA1* geninin tüm ekzonları dizilenmiş ve olguların %6,9'unda varyant saptanmıştır (L444P, N370S, R120W, N396T, N188S, D409H, T369M, E326K, rekombinant ve diğer aleller)¹⁵. Daha yeni çalışmalar incelenecek olursa Setó-Salvia ve ark.'ın İspanya'da non-Aşkenaz kökenli 225 PH hastası ile, *GBA1* geninin bütün kodlayan bölgeleri ve intron-ekzon bileşkeleri dizileyerek yapmış oldukları bir çalışmada, hastaların 22'sinde *GBA1* varyantı (%9,8) saptamışlar¹⁵⁵. Winder-Rhodes ve ark.'ın İngiltere'de, dizileme yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada, olgularda saptanan *GBA1* geni değişimleri mutasyon (L444P, N370S, N462K, R463C, R257Q) ve polimorfizm (E326K, T369M, E388K, L119L) olarak iki gruba ayrılmış: 259 hastanın %3,5'unda mutasyon, %5,8'inde polimorfizm tespit edilmiştir. Birlikte değerlendirilecek olursa olguların %9,3'ünde *GBA1* geninde değişim gözlenmiş¹⁵⁶. Cilia ve ark.'ın İtalya kökenli 2764 PH hastası ile yapmış olduğu çalışmada ise *GBA1* geninin 9. ve 10. ekzonlarında bulunan mutasyonlar taranmış ve taşıma oranı %4,45 olarak saptanmıştır (n=123)¹⁵⁷. Jesús ve ark.'ın İspanya'da *GBA1* geninin tüm kodlayan bölgelerini ve ekzon-intron bileşkelerini dizileyerek yaptıkları çalışmada, 532 PH olgusunun %12,2'sinde *GBA1* varyantı tespit edilirken, 542 sağlıklı kontrolün %7,9'unda tespit edilmiştir (p=0,021). Ayrıca buldukları varyantları in-

siliko tahmin programları kullanarak potansiyel zararlı ve potansiyel benign olarak iki gruba ayırmışlar: potansiyel zararlı varyantlar olguların %7,9'unda ve sağlıklı kontrollerin ise %2,7'sinde gözlenmiş¹⁵⁸. Liu ve ark.'ın, *GBA1* geninin dizileme yöntemi ile analiz edilerek yürütülen 7 kohort çalışmasını derleyerek yaptıkları çalışmada PH hastalarının %10,3'ünde *GBA1* varyantı saptamışlardır (1921 hasta)¹⁵⁹. Lunde ve ark.'ın 442 Avrupa kökenli PH hastası ve 419 kontrol grubu ile yürüttüğü çok merkezli prospektif kohort türündeki bir çalışmada hasta grubunun %12'sinde, kontrol grubunun ise %6,9'unda *GBA1* geninde mutasyon ve polimorfizmler tespit edilmiştir (Hastaların 188 tanesinde tüm ekzom dizileme gerçekleştirilmiş; kalan kısmında sadece T369M, E326K, V460L, N370S, Y135C varyant taraması yapılmış)¹⁶⁰. Graham ve ark.'ın Yeni Zelanda'da 229 PH ve 50 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada *GBA1* geni Nanopore platformu ile dizilenerek incelenmiş ve hastaların %9,2'sinde (21 PH hastası) *GBA1* varyantı saptanmıştır¹⁶¹.

Bizim çalışmamızda 40 Parkinson hastası yer almakta idi. Olgularımızın %20'sinde (8 olgu) *GBA1* varyantı saptandı. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalarda elde edilen oranlara göre yüksek idi. Tespit ettiğimiz varyantları hafif/belirsiz-ağır olarak sınıflayacak olduğumuzda ise^{118,120}: 6 olguda hafif/belirsiz sınıfta (N409S, S310G/V499L, T408M, A308T), 2 olguda da ağır sınıfta (Pro178LeufsTer22, D448H-H294Q) *GBA1* varyantı mevcuttur ve tüm olgular arasında sırasıyla %15 ve %5'lik oranlarına karşılık gelmektedir. Ağır 'severe' varyant bulunma oranı literatür ile benzerlik gösterirken hafif/belirsiz sınıf varyant oranı literatüre göre biraz yüksektir. Jesús ve ark.'ın in-siliko tahmin programlarına göre yapmış oldukları sınıflamaya benzer bir sınıflama bizim varyantlarımıza uygulandığında potansiyel zararlı 4 varyantımız mevcut olmaktadır (N409S, S310G, D448H-H294Q, Pro178LeufsTer22) ve tüm olguların %10'una karşılık gelmektedir. Bu oran onların çalışmasında saptadığı %7,9'luk orana göre bir miktar daha yüksek kalsa da bu durum, örneklem boyutumuzun küçüklüğü ve olgularımızın herediter/ailesel PH düşünülen hastalardan oluşuyor olmasına atfedilebilir. Nichols ve ark. Amerika'da 566 farklı aileden olmak üzere 1325 ailesel PH hastasını dahil ettikleri bir çalışma gerçekleştirmişler ve 566 ailenin 99'unda *GBA1* varyantı tespit etmişler (%17,5)¹⁶². Bizim çalışmamızda örneklem grubumuzun büyük kısmının aile öyküsünün pozitif olduğu düşünüldüğünde, tespit ettiğimiz %20 *GBA1* taşıyıcı oranı, Nichols ve ark.'ın ailesel

PH hastalarıyla yapmış oldukları çalışmada tespit ettikleri orana oldukça yakındır. Aynı zamanda olgularımız arasında anne-baba arasında akraba evliliği oranını %22,5 (9/40) olarak saptadık. Literatürde akraba evliliğinin sık görüldüğü Aşkenaz toplumunda gözlenen oranların da yüksek olduğu göz önüne alındığında, %20 oranı yüksekliği bu duruma da atfedilebilir.

Literatürde birçok çalışmada *GBAI* varyantı taşıyan PH hastalarının taşımayanlara kıyasla daha erken hastalık başlangıç yaşlarına (HBY) sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında iki grup arasında HBY açısından anlamlı farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur. Sidransky ve ark.'ın yaptığı çok merkezli çalışmada *GBAI* varyantı taşıyan hastaların HBY ortalaması 54,9 iken, *GBAI* varyantı taşımayanları 58,8 olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$)¹⁵. Setó-Salvia ve ark.'ın yaptığı çalışmada, *GBAI* varyantı taşıyan hastaların PH başlangıç yaş ortalaması $54,2\pm6,6$, taşımayanların ise $56,5\pm12,7$ olarak tespit edilmiştir ($p>0,05$)¹⁵⁵. Winder-Rhodes ve ark.'ın yaptığı çalışmada herhangi bir *GBAI* değişimine (mutasyon ya da polimorfizm) sahip olguların ortalama HBY'si 64,4 iken, *GBAI* değişimi bulunmayan olguların ortalama HBY'si 67,7 olarak tespit edilmiştir. Değişim bulunan olgular hafif olarak daha erken hastalık başlangıcına eğilimli gibi görünseler de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır¹⁵⁶. Jesús ve ark.'ın çalışmasında, potansiyel zararlı *GBAI* varyantı taşıyıcıların HBY'si $50,6\pm9,4$ ($p=0,005$); potansiyel benign taşıyıcıların $53,6\pm10,6$ ($p=0,26$); varyant taşımayanların ise $56,6\pm12,9$ olarak tespit edilmiştir¹⁵⁸. Liu ve ark.'ın, *GBAI* geninin dizileme yöntemi ile analiz edilerek yürütülen 7 kohort çalışmasını derleyerek yaptıkları çalışmada *GBAI* varyantı taşıyan PH hastalarının HBY'sini $58,4\pm9,7$; taşımayanların ise $60,1\pm10,6$ olarak tespit etmişlerdir ($p=0,02$)¹⁵⁹. Graham ve ark.'ın Yeni Zelanda'da yaptığı çalışmada *GBAI*(+) hastaların HBY'si $58,3\pm9,2$ iken *GBAI*(-) hastaları 60,7 $\pm$ 8,5 olarak saptanmıştır ($p=0,222$). Bu çalışmada bulunan *GBAI* varyantları (E365K, T408M, D179H, N409S, L335L, R78C) ağırlıklı olarak bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi hafif ve belirsiz risk varyantlarından oluşmaktaydı¹⁶¹.

Bizim çalışmamızda HBY ortalaması *GBAI*+ grupta $52\pm12,73$; *GBAI*- grupta $47,53\pm8,95$ idi. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte literatürün aksine *GBAI*- grupta HBY 5 yaş daha erken görünmekte idi. Bunun nedeni örneklem

grubumuzun küçük olmasına ek olarak hem erken hem geç başlangıçlı PH hastalarını içeriyor olması ve de erken başlangıçlı olguların örnekleme aşırı temsili olabilir. Bu yüzden HBY'leri ayrıca erken ve geç başlangıçlı hastalar için ayrı ayrı hesapladık. Erken başlangıçlı grupta ortalama HBY, *GBAI*+ grupta $39 \pm 6,08$ iken *GBAI*- grupta $43,45 \pm 5,4$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da PH başlangıcı *GBAI*+ grupta $\sim 4,5$ yaş daha erken idi. Geç başlangıçlı grup için hesaplandığında ortalama HBY, *GBAI*+ grupta $59,8 \pm 7,91$ iken *GBAI*- grupta $57,75 \pm 7,95$ idi ve literatürde bildirilenin aksine *GBAI*- grupta 2 yaş daha erken gelişmekte idi. Bu sonuca, örneklem grubumuzdaki geç başlangıçlı olguların sayısının az oluşu (13) ve HBY açısından oldukça heterojen oluşu (51-75 yaş arasında) sebep gösterilebilir.

Literatüre bakıldığında, çalışmalar *GBAI* varyantı saptama oranının genellikle erken başlangıçlı Parkinson hastalarında, geç başlangıçlılara göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Wu ve ark.'ın yaptığı çalışmada erken başlangıçlı PH hastalarında *GBAI* varyant taşıyıcılık sıklığı benzer yaşlardaki sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde daha yüksek idi ($\%12,9$ 'a $\%1,8$)¹⁶³. Clark ve ark.'ın 278 PH hastası ve 179 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, geç başlangıçlı olguların $\%9,7$ 'sinde *GBAI* varyantı saptanırken, erken başlangıçlı olguların ise $\%22,2$ 'sinde saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı erken ve geç başlangıçlılar için ayrı hesaplandığında erken başlangıçlılarda varyant taşıyıcıları taşımayanlara göre 2,5 yıl daha erken HBY'ye sahip iken; geç başlangıçlılarda anlamlı fark bulunmamıştır¹⁶⁴. Benitez ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise *GBAI* geni varyantlarının esas olarak geç başlangıçlı PH hastalarının başlangıç yaşını etkilediğini ve *GBAI* varyantı taşımayan hastalara göre HBY'nin 6 yıl daha erken olduğu saptanmıştır¹⁶⁵. Erken ve geç PH arasında *GBAI* varyant sıklığını benzer bulan çalışmalar da vardır. Lesage ve ark.'ın yaptığı çalışmada erken başlangıçlı hastalarda *GBAI* varyantı bulma oranı $\%6,2$ iken (42/681); geç başlangıçlılarda bu oran $\%8,5$ imiş (54/635). Erken başlangıçlı olup varyant taşıyanlarda HBY ortalaması $39,2 \pm 7,9$ (16–50) iken, varyant taşımayanlarda $39,4 \pm 8,4$ (10–50); geç başlangıçlı olanlarda ise bu değerler sırasıyla $60,1 \pm 6,9$ (51–73) ve $61,7 \pm 7,3$ (51–86) imiş¹⁶⁶.

Bizim çalışmamızda erken başlangıçlı grupta *GBAI* varyantı saptama oranı $\%13$ iken (3/23), geç başlangıçlı grupta $\%38,4$ 'tür (5/13). Sonuçlarımız bu açıdan literatürle

uyum göstermemektedir ve daha doğru bir değerlendirme için geniş bir örneklem grubuna ihtiyaç vardır. Farklı bir açıdan bakıldığında, *GBAI* varyantı tespit edilen olgularımız arasında geç başlangıçlı PH tipi çoğunluğu oluşturmuyordu (5/8, %62,5). Erken başlangıçlılar arasında *GBAI*+ grupta HBY ortalaması $39\pm6,08$ (35-46), *GBAI*- grupta $43,45\pm5,4$ (30-50) iken (4 yaş fark); geç başlangıçlılarda *GBAI*+ grupta $59,8\pm7,91$ (51-70), *GBAI*- grupta $57,75\pm7,95$ (51-75) idi. Bizim sonuçlarımız erken ve geç başlangıçlı olgular için ayrı ayrı değerlendirildiğinde *GBAI*+/- grupları arasında HBY açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermese de, Clark ve ark.'ın çalışmasında olduğu gibi erken başlangıçlı grubumuzda *GBAI*+ olanlar *GBAI*- olgulara göre 4 yıl daha erken başlangıç ortalamasına sahip idi. Bu açıdan sonuçlarımız Benitez ve ark.'ın sonuçları ile uyum göstermiyordu.

Literatürde PH hastaları arasında erkeklerde kadınlara göre *GBAI* varyantı saptama oranını daha yüksek bulan çalışmalar mevcuttur. *GBAI* varyantı taşıyan Parkinson hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda erkek-kadın oranının 2:1 ile 5:2 arasında daha yüksek olduğu bildirilmiştir^{119,167,168}. Neumann ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada bu oran 5,2 (26:5) saptanmıştır ve bu yüksek oranın, değişime uğramış bir *GBAI* genine sahip erkek bireylerin Parkinson hastalığına, kadın varyant taşıyıcılarına göre daha yatkın olduğunu göstermekte olduğuna dair yorumda bulunulmuştur¹⁶⁹. Bizim çalışmamızda ise bu oran 1 olarak saptanmıştır (4:4) ve literatür ile uyumluluk göstermemektedir.

Sidransky ve ark.'ın yaptığı çalışmada 4401 PH hastası arasında *GBAI* varyantı bulunmayanların %17,8'inde aile öyküsü bulunurken; *GBAI* varyantı saptananların %24'inde aile öyküsü bulunmaktaydı, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,0057$)¹⁵. Setó-Salvia ve ark. ise, aile öyküsü açısından *GBAI* varyantı pozitif (aile öyküsü %50) ve negatif (aile öyküsü %39) gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlememişlerdir ($p=0,313$)¹⁵⁵. Gan-Or ve ark.'ın yaptığı çalışmada da iki grup arasında aile öyküsü oranı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır¹¹⁹.

Bizim çalışmamızda *GBAI* varyantı tespit edilen 8 olgunun 7 tanesinde aile öyküsü bulunurken (%87,5), *GBAI* varyantı ve diğer ilişkili genlerde hastalık yapıcı değişim tespit edilmeyen 28 olgunun 23'ünde (%82,1) aile öyküsü bulunmaktaydı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,597$). Olgularımız arasında *GBAI* varyantı

bulunma ve aile öyküsü oranının literatürdeki oranlara kıyasla bu kadar yüksek olmasının olası nedeninin, örneklem grubumuzun ailesel veya herediter olduğu düşünülen hastalardan oluşuyor olması ve aynı zamanda örneklem boyutumuzun küçüklüğü olabileceği düşünülmektedir.

GBAI varyantı taşıyan PH hastaları klinik olarak idiopatik PH'li hastalardan ayırt edilemezler. Ancak bilişsel gerileme, REM-ilişkili uyku davranış bozukluğu (RUDB), olfaktör bozukluk ve otonomik disfonksiyon, depresyon gibi bazı klinik özellikler *GBAI* ilişkili PH hastalarında biraz daha sık bulunabilmekte veya daha erken ortaya çıkabilmektedir¹¹⁴. *GBAI* ilişkili PH'nin, idiopatik PH'ye kıyasla daha genç yaşta ortaya çıktığı, motor hastalık seyrinin daha agresif olduğu, bilişsel gerilemenin (hafif bilişsel bozukluk ve demans) daha hızlı gerçekleştiği ve medyan sağkalım süresinin tanıdan itibaren daha düşük olduğu gösterilmiştir¹⁷⁻¹⁹. Ayrıca bilişsel ve motor progresyon hızı, *GBAI* varyant şiddetine göre de değişmektedir^{18,19}.

Jesús ve ark.'ın, potansiyel zararlı *GBAI* varyant taşıyıcılarının %47,4'ünde ($p=0,001$); potansiyel benign taşıyıcıların %29,2'unda ($p=0,43$); varyant taşımayanların ise %22,2'sinde görsel halüsinasyonlar olduğunu rapor etmişler. Aynı çalışmada iki *GBAI* varyant grubunda da RUDB görülme oranının varyant taşımayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişler (potansiyel zararlı *GBAI*+ hastaların %69,4'ünde, potansiyel benign *GBAI*+ hastaların %70,8'inde, *GBAI*- hastaların %50,1'inde)¹⁵⁸. Li ve ark.'ın Japonya'da 147 ailesel PH hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada, halüsinasyon ve demans açısından *GBAI*+ ve *GBAI*- gruplar arasında anlamlı fark bulunurken (Halüsinasyon: *GBAI*+ %41,2(14/34), *GBAI*- %17,7(20/113); Demans: *GBAI*+ %35,3 (12/34), *GBAI*- %15,9 (18/113)); otonomik disfonksiyon (ortostatik hipotansiyon, inkontinans, üriner sıkışma) açısından anlamlı fark bulunamamıştır¹⁷⁰. Brockmann ve ark.'ın çalışmasında *GBAI*-PH ve sporadik PH hastaları arasında MoCA'ya dayalı değerlendirilen bilişsel bozukluk sıklığı/varlığı açısından anlamlı farklılık mevcut idi (sırasıyla %45 ve %30). Aynı çalışmada depresyon ve otonomik disfonksiyon sıklığı da *GBAI* ilişkili PH hastaları arasında daha sık saptanmıştır¹⁷¹. Gan-Or ve ark.'ın 120 PH hastası ile yaptıkları kohort çalışmasında *GBAI* varyantı taşıyan olguların %47'sinde (9/19 olgu) RUDB bulunurken, *GBAI* varyantı taşımayanların %24'ünde (24/101) RUDB mevcut

imiş ($p=0,026$)¹¹⁹. Setó-Salvia ve ark.'ın yaptığı çalışmada demans kliniğinin *GBAI* varyantı taşıyan hastalarda anlamlı derecede daha fazla görüldüğü gözlenmiş: *GBAI* varyantı taşıyan grubun %50'sinde bulunurken, taşımayan grubun %23,6'sında bulunmaktaymış ($p=0,008$)¹⁵⁵. Winder-Rhodes ve ark.'ın çalışmasında *GBAI* mutasyon taşıyıcısı hastalarda ise demans gelişim riski normallere kıyasla 5,45 kat artış tespit edilirken ($p=0,003$) polimorfizm taşıyıcılarında 2,28 katlık bir risk artışı saptanmıştır ($p=0,131$)¹⁵⁶. Jesús ve ark. ise potansiyel zararlı *GBAI* varyant taşıyıcılarının %39,5'unda ($p=0,002$); potansiyel benign taşıyıcılarının %29,2'sinde ($p=0,19$) ve *GBAI* varyantı taşımayan hastaların ise %18,3'ünde bilişsel yetmezlik saptamışlardır¹⁵⁸. Graham ve ark.'ın yaptığı çalışmada, demans sıklığı *GBAI* varyantı bulunan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (*GBAI*(+): %42,9 *GBAI*(-): %20,2) ($p=0,026$)¹⁶¹. Zhang ve ark.'ın, 2008-2017 seneleri arasında 14 *GBAI* ilişkili PH yayını derleyerek yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, depresyonun incelendiği 4 çalışmanın verilerine göre *GBAI*+ PH hastaları arasında depresyon görülme sıklığı %19,5 iken (27/138), *GBAI*- PH hastaları arasında ise bu değer %18,4 (352/1913) idi ve depresyonun *GBAI*-PH ile ilişkisinin hafif düzeyde olduğu sonucuna ulaşılmış idi ($OR=1,47$ $p=0,04$)¹⁷². Beavan ve ark.'ın PH tanısı olmayan *GBAI* taşıyıcıları ve GH hastaları ile yaptığı çalışmada, 2 yıllık izlemde UPSIT ile ölçülen olfaktör fonksiyonda taşıyıcılarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla kötüleşme izlenmekle birlikte başlangıç seviyesinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir¹⁷³. McNeill ve ark. da benzer bir çalışmada *GBAI* taşıyıcıları ve GH hastalarında sağlıklı kontrollere göre olfaktör disfonksiyonun daha yüksek oranda gözlemlendiğini tespit etmişlerdir¹⁷⁴. Malek ve ark. saptadıkları *GBAI* varyantlarını, etkisine göre GH'ye yol açan (grup 1) ve açmayan (E326K,T369M (PH risk varyantları)) (grup 2) olarak iki gruba ayırarak incelemişler, herhangi bir *GBAI* varyantı taşımayanları ise grup 3 olarak sınıflamışlardır. Olfaktör kayıp, grup 1 PH hastalarının %86,8'inde, grup 2 PH hastalarının %80,2'sinde ve grup 3 PH hastalarının ise %71'inde tespit edilmiştir. Grup 1 ve 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunurken ($p=0,047$), grup 2 ve 3 arasında sınırda istatistiksel fark bulunmuştur ($p=0,062$). Grup 1 ve 2 birleşimini grup 3 ile kıyasladıklarında ise istatistiksel fark çok daha anlamlı düzeye çıkmıştır ($p=0,009$). Aynı çalışmada gruplar arası RUDB semptomları ve depresyon sıklığı da karşılaştırılmış ve her iki parametre için *GBAI*+/- gruplar arasında anlamlı fark

saptanmamıştır. Grup 1’de RUDB oranı %43,6, grup 2’de %49,5 ve grup 3’te %43,1 iken depresyon oranları ise gruplar arasında sırayla %24,4, %28,1 ve %22,3 bulunmuştur¹⁷⁵.

Bizim çalışmamızda *GBAI* varyantı bulunan olguların %25’inde (2/8) halüsinasyon mevcut iken varyant taşımayan olguların %25,9’unda (7/27) mevcut idi. Halüsinasyon hikayesi olan *GBAI*+ olgularında (Olgu 3 ve 16) bulunan varyantlar V499L ve T408M idi, ikisi de etkisi bilinmeyen ya da risk varyantları grubuna giriyordu. Jesús ve ark.’ın yaptığı çalışmada (532 PH olgusu) halüsinasyon görülme oranı potansiyel benign sınıfa giren hastalarda %29,2; hiç *GBAI* varyantı taşımayanların ise %22,2 olarak tespit edilmişti ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış idi. Bu açıdan bakıldığında gruplar içinde halüsinasyon görülme oranımız ve anlamlı farklılığın bulunmayışı bu yayının sonuçları ile uyumluluk gösteriyordu. Li ve ark.’ın 147 ailesel PH hastası ile yaptığı çalışmada, *GBAI*+/- gruplar arasında saptanan halüsinasyon görülme oranları ve bulduğu anlamlı farklılık bizim çalışmamızda bulunamadı.

Çalışmamızda *GBAI* varyantı bulunan olguların %50’sinde (4/8) RUDB bulunurken varyant taşımayanların %44,4’ünde (12/27) mevcut idi. Yukarıda bahsedilen üç çalışmada (Jesús, Gan-Or ve Malek) *GBAI*+ grupta %43-70, *GBAI*- grupta ise %24-50 oranında RUDB saptanmıştır. Bahsedilen üç çalışmada saptanan oranlar birbirlerinden oldukça farklı olmakla birlikte, bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlar iki çalışmanın arasında bir değer alıyordu. Jesús ve Gan-Or’un çalışmalarında *GBAI*+/- gruplar arasında anlamlı fark tespit edilirken, Malek’in çalışmasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da *GBAI*+ ve *GBAI*- gruplar arasında RUDB sıklığı yönünden anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda depresyon görülme sıklığı *GBAI*+ ve *GBAI*- grup arasında anlamlı farklılığa sahip değildi. *GBAI*+ grupta depresyon oranı %62,5 iken, *GBAI*- grupta %75 idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuyordu. Bununla birlikte genel anlamda olgularımız arasında depresyon sıklığının literatüre göre oldukça yüksek oranda saptanmasıyla beraber *GBAI*- grupta daha yüksek oranda mevcut idi. Bu açılardan bulgularımız literatür ile uyuşmamaktadır. Rutin poliklinik şartlarında PH hastalarına depresyon varlığına yönelik herhangi bir ölçeksel test uygulaması her

zaman mümkün olmamaktadır. Çalışmamız retrospektif arşiv taraması türünde olduğu için depresyon verileri oluşturulurken, hasta dosyalarında yer alan (anamnez sırasında sözel olarak duyguduruma yönelik sorulan sorular neticesinde) ‘depresyon var/yok’ şeklinde belirtilmiş bilgiler baz alınmıştır. Bu nedenle yalancı bir yükseklik söz konusu olabileceği ihtimali göz önünde tutulmalıdır.

Çalışmamızda hiposmi görülme oranı *GBAI+* hastalarda daha yüksek idi (%62,5/%37); ancak aralarında anlamlı fark yoktu. Literatüre göre PH hastalarının %90’ında olfaktör disfonksiyon görülmektedir ve çoğu hasta bunun farkında değildir¹⁷⁶. Haehner ve ark.’ın, birbirinden bağımsız üç popülasyondan dahil ettikleri PH hastalarının olfaktör fonksiyonlarını koklama çubukları ile (Sniffin' Sticks) ölçtükleri çalışmada hastaların %96,7’sinde anlamlı olfaktör disfonksiyon tespit ettiler (%45’i anosmi, %51,7 hiposmi)¹⁷⁷. Bizim hastalarımız arasında koku almada azalma oranının toplamda %43 civarlarında olmasının nedeni hastaların koku almalarındaki eksikliği fark etmiyor oluşları olabilir. Ayrıca koku fonksiyonunun doğru şekilde değerlendirilmesi için UPSIT ya da Sniffin' Sticks gibi testlerden faydalanmak gerektiği açıktır.

Bizim çalışmamızda MoCA skorlarına göre bilişsel bozukluk saptanan hasta oranı *GBAI* varyantı taşıyanlar arasında %50 oranında görülürken (4/8), taşımayanlar arasında %9,1 oranında gözlenmekteydi (2/22). İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,029**). Bilişsel bozulma saptanan *GBAI+* olgularımızın 2 tanesinde ağır ‘*severe*’ sınıfta varyant bulunurken (p.Pro178LeufsTer22, D448H-H294Q), 1 tanesinde hafif ‘*mild*’ sınıfta (N409S), 1 tanesinde de aynı zamanda risk varyantı olarak da kabul edilen belirsiz sınıf varyantı (T408M) bulunmaktaydı. Bu durumda ‘*severe*’ sınıf varyant bulunan 2 olgumuzun her ikisinde de (%100) bilişsel bozulma mevcut iken; ‘*mild*’/belirsiz sınıf varyant bulunan 6 olgumuzun iki tanesinde (%33,3) bilişsel bozulma mevcut idi. *GBAI* varyant taşıyıcısı PH hastalarının taşımayanlara göre demans/bilişsel bozulma sıklığında ve riskinde artış olduğu literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bilişsel bozukluk açısından literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Otonom sistem tutulumu PH hastalarında sık gözlenmektedir. Çalışmamızda otonom sistem tutulum belirtilerinin sıklığı açısından *GBAI+* ve *GBAI-* gruplar

arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatürde *GBAI*+ PH hastalarının *GBAI*- PH hastalarına göre daha fazla otonom tutulum sıklığına sahip olduğunu gösteren yayınlar olduğu kadar anlamlı farklılık gözlemeyen yayınlar da mevcuttur.

Literatürde *GBAI* varyantına sahip PH hastalarında daha çok non-tremor baskın motor alt tipin gözleendiği bildirilmektedir. Malek ve ark.'ın çalışmasında herhangi bir *GBAI* varyantı bulunan PH hastalarının %43'ünde NTB motor alt tipi bulunurken varyant taşımayanlarda %39,3 olarak saptanmış ve aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,027$). Tremor baskın alt tip ise *GBAI*+ hastaların %35,2'sinde, *GBAI*- hastaların ise %47,7'sinde gözlenmiştir¹⁷⁵. Setó-Salvia ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise *GBAI*+ vakalar arasında NTB alt tipinin sıklığı TB'ye göre daha yüksek olsa da belirsiz (intermediate) alt tip en büyük yüzdeyi oluşturuyormuş ve *GBAI* varyant taşıyıcılarında taşımayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmiştir ($p=0,019$) (*GBAI* varyantı saptanan hastaların %13,6'sı TB, %31,8'i NTB, %54,5'i belirsiz (intermediate); *GBAI* varyantı saptanmayanların %28,7'si TB, %45'i NTB ve %26,2'si belirsiz)¹⁵⁵. Jesús ve ark. yaptıkları çalışmada, herhangi bir *GBAI* varyantı taşıyan hastalarda taşımayanlara göre tremor bulgusunun anlamlı derecede daha az oranda tespit etmişler ve *GBAI* varyantı taşıyanların NTB alt tipine daha eğilimli olabileceği yorumunda bulunmuşlar¹⁵⁸. Bizim çalışmamızda ise *GBAI* varyantına sahip olguların %25'i NTB alt tipinde iken %62,5'i TB alt tipinde idi (1 olgu belirsiz aralıkta idi). *GBAI* varyantı bulunmayanların ise %45,5'i NTB, %54,5'i ise TB alt tipinde idi. *GBAI*+ ve *GBAI*- gruplar arasında alt tip sıklığı açısından anlamlı farklılık yok idi. Sonuçlarımız literatür verileri ile zıtlık gösteriyor idi. Çalışmamızda UPDRS kayıtlarına erişilemediği için motor alt tipi belirlenemeyen olgular hesaplamalara dahil edilememiştir ve bu yüzden hesaplamalar sınırlı hasta sayısı ile gerçekleştirilmiştir ($n=30$). Daha doğru sonuçlar için daha geniş örneklem grubuna ihtiyaç vardır.

GBAI geni varyantları, Gaucher Hastalığında beklenen ve gözlenen etkisine göre 'mild', 'severe' ve 'null' olmak üzere 3 ayrı şekilde sınıflandırılır. 'Severe' ve 'null' mutasyonlar nöronopatik GH formuna yol açarken, 'mild' mutasyonlar daha çok non-nöronopatik formlar ile ilişkilendirilmiştir¹¹⁹. Parkinson hastalığı açısından bu varyant tiplerine dair yapılan çalışmalar 'severe' sınıftaki mutasyonların 'mild' sınıfa göre daha erken hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Homozigot

durumun heterozigotluğa göre PH kliniğini değiştirmediğini öne süren çalıřmalar¹²³ olduğu gibi, en erken başlangıç yaşını homozigot/bileşik heterozigot hastalarda bildiren çalıřmalar¹¹⁸ da mevcuttur.

Gan-Or ve ark. tarafından Aşkenaz kökenli 1000 PH hastası ve 3805 kontrol ile yapılan bir çalışmada 7 kurucu mutasyonun analizi sonucu, ‘*mild*’ varyant taşıyıcılığı PH geliştirme riskini 2,2 kat arttırırken; ‘*severe*’ varyant taşıyıcılığının 10,3 kat arttırdığı saptanmıřtır¹¹⁸. Dünya çapında çok çeşitli popölasyonlar ile gerçekteştirilmiş çalışmalardan oluşan bir meta-analizde: Toplam 10453 vaka ve 10760 kontrolün bulunduğu 30 yayının verileri incelenmiş ve buna göre ‘*mild*’ ve ‘*severe*’ varyant taşıyıcılığının PH riskini sırasıyla 4,25 ve 15,67 kat arttırdıkları tespit edilmiřtir¹¹⁸. Yine aynı çalışmada HBY, ‘*severe*’ mutasyon taşıyıcıları (n=166) arasında $53,1 \pm 11,2$; ‘*mild*’ mutasyon taşıyıcıları (n=162) arasında ise $58,1 \pm 10,6$ olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmaya göre ‘*severe*’ *GBA1* mutasyon taşıyıcıları, ‘*mild*’ *GBA1* mutasyon taşıyıcılarından yaklaşık 3-4 kat daha yüksek riske ve yaklaşık 5 yıl daha erken HBY’ye sahiptir. Bu tahminler, ‘*severe*’ *GBA1* mutasyonlarının bilinen sağlıklı taşıyıcılarının, artmış PH riskine ilişkin genetik danışmanlık almaları gerektiğini göstermektedir. Lunde ve ark.’ın yaptığı çok merkezli bir çalışmada herhangi bir *GBA1* varyantına sahip olan hastalarda hastalık başlangıç yaşının 3,4 yıl; hastalık yapıcı *GBA1* varyantı bulunan hastalarda ise 9,1 yıl daha erken olduğu saptanmıřtır¹⁶⁰.

Çalışmamızda, küçük örnekleme boyutu nedeniyle varyanta özğü alt grup analizleri gerçekteştirilemedi ve istatistiksel karşılaştırmalar yapılamadı. Örneğin, hafif ya da belirsiz etkili varyant taşıyan olgularımızın HBY ortalaması 50 iken (n=6), ağır etkili varyant taşıyan grubunki 58’dir (n=2). Yapılan karşılaştırmalardan doğru sonuçlar elde edebilmek için daha fazla hasta sayısı gerekmektedir.

Lunde ve ark.’ın, *GBA1* varyantı taşıyan ve taşımayan Kuzey Avrupa kökenli PH hastaları ile yapmış olduğu bir çalışmada iki grubun UPDRS-III skorları ve H&Y evreleri karşılaştırılmış. UPDRS-III ortalaması *GBA1+* grupta $22,49 \pm 9,52$, *GBA1-* grupta $24,99 \pm 11,63$ olarak saptanmıştır (p=0,135). H&Y ortalaması ise *GBA1+* grupta $2,08 \pm 0,61$, *GBA1-* grupta $2,11 \pm 0,72$ olarak saptanmıştır (p=0,761)¹⁶⁰. Cilia ve ark.’ın İtalya kökenli 2764 PH hastası ile yapmış olduğu çalışmada ise *GBA1* taşıyan (n=123) ve taşımayan (n=2641) PH olgularının ‘ON’ döneminde uygulanan UPDRS-III

skorları *GBA1* varyantı taşıyanlarda $23,9 \pm 13,6$ iken; *GBA1* varyantı taşımayanlarda $24,1 \pm 13,4$ olarak saptanmıştır ($p=0,019$)¹⁵⁷. Setó-Salvia ve ark.'ın yaptığı çalışmada motor UPDRS ortalaması *GBA1* varyantı taşıyanlarda $28,7 \pm 13,3$, taşımayanlarda $30,1 \pm 14,1$ olarak tespit edilirken ($p>0,05$); H&Y evresi ise *GBA1* varyantı taşıyanlarda $2,5 \pm 0,82$, taşımayanlarda $2,67 \pm 0,98$ olarak bulunmuş ($p>0,05$)¹⁵⁵. Liu ve ark.'ın yaptığı 7 kohort derlemesinde, *GBA1* taşıyıcılarında UPDRS-III ortalaması $29,4 \pm 12,9$, H&Y skor ortalaması $1,9 \pm 0,7$ olarak; *GBA1* varyantı taşımayanlarda ise bu değerler sırasıyla $27,7 \pm 13,1$ ve $1,8 \pm 0,7$ olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında H&Y için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanırken ($p=0,03$), UPDRS-III için istatistiksel anlamlılık sınır düzeyde tespit edilmiştir ($p=0,06$). Varyantları tiplerine göre ayırdıklarında ise nöropatik GH ile ilişkili *GBA1* varyantı taşıyan hastaların UPDRS-III ortalamaları ($32,2 \pm 10,5$), *GBA1* varyantı taşımayanlarla kıyaslandığında istatistiksel fark anlamlı düzeye çıkmıştır ($p=0,04$)¹⁵⁹. Brockmann ve ark.'ın Almanya'da 20 *GBA1* ilişkili PH, 20 sporadik PH hasta ile yaptıkları çalışmada H&Y (sırasıyla $2,6 \pm 0,9$ ve $2,3 \pm 0,5$ ($p=0,199$)) ve UPDRS-III (sırasıyla $34,75 \pm 14,1$ ve $27,85 \pm 7,5$ ($p=0,06$)) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır¹⁷¹.

Bizim çalışmamızda olgularda tespit edilen UPDRS-III ve H&Y ortalaması *GBA1+* grupta sırasıyla $22,93 \pm 14,31$ ve $1,81 \pm 0,7$ iken; *GBA1-* grupta ise $25,72 \pm 11,22$ ve $2,14 \pm 0,7$ idi. Olgularımız arasında UPDRS-III ve H&Y skorları açısından *GBA1+* ve *GBA1-* hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmuyordu. Hastalık başlangıcından itibaren geçen sürenin (hastalık süresi) etkisi, UPDRS-III ve H&Y ortalamaları *GBA1+* ve *GBA1-* grup arasında karşılaştırılırken ortak değişken olarak istatistiksel hesaplamaya dahil edilmiştir (ANCOVA analizi). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ortalamalar, Lunde ve ark.'ın Avrupa kökenli 442 hasta ile yaptığı çalışmada elde ettiği UPDRS-III ve H&Y ortalamaları ile oldukça benzer idi ve o çalışmada olduğu gibi gibi bizim olgularımız arasında da *GBA1+/-* grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Yukarıda bahsedilen çalışmaların 3 tanesinde^{155,157,160} UPDRS-III ve H&Y ortalamaları *GBA1-* grupta *GBA1+* gruba göre daha yüksek idi. Kırk hastanın dahil edildiği¹⁷¹ ve 7 kohortun derlendiği¹⁵⁹ iki çalışmada ise aksine *GBA1+* grupta *GBA1-* gruba göre bu değerler daha yüksek idi. Bizim çalışmamızda *GBA1-* grubun UPDRS-III ve H&Y ortalamaları *GBA1+* gruba göre anlamlı seviyede olmasa da daha yüksek idi. Buna göre motor semptom şiddeti *GBA1* varyantı bulunan olgularda

bulunmayanlara göre anlamlı olmasa da daha hafif idi. Çalışmalar incelendiğinde örneklem boyutu arttıkça anlamlılık seviyesi artmaktadır.

Çoğu merkez tüm gen dizileme yöntemi yerine yalnızca sık görülen mutasyonları taradığı için yapılan çok merkezli çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen tahmini değerlerin (OR değerleri), gerçek rakamların çok altında kalıyor olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca *GBA1* varyantı taşıyan her kişide PH gelişimi gözlenmemesi ve GCase enzim aktivitesinin *GBA1* varyantı taşımayan sporadik PH hastalarının da periferik kan ve beyinlerinde azalmış olduğu gösterilmesi¹⁷⁸, hastalığın, çevresel veya bilinmeyen genetik faktörler ile ilişkili olabileceğinin altını çizmektedir ve değişime uğramış GCase enziminin PH'ye kalıtsal yatkınlığı olan kişilerde 'ikinci vuruş' olarak rol alabileceği düşünülmektedir¹⁶.

Bizim çalışmamız, Türk popülasyonunda Parkinson hastalarında, *GBA1* genini tüm kodlayan bölgelerinin ve intron-ekzon bileşkelerinin (± 10 bç) dizilenmesi yöntemi ile inceleyen ilk çalışmadır. Bu alanda Türk popülasyonunda inceleme yapmış diğer çalışmada Anlaş ve ark., 71 PH hastası ve 76 sağlıklı kontrolde *GBA1* geninde sık rastlanan 11 varyantı (N370S, L444P, D409H, 84insGG, IVS2+1G>A, V394L, IVS10-1 G>A, IVS10-4 C>T, R120W, V460V, R496H) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile taramış ve hastaların %15,5'inde (11/71) *GBA1* varyantı saptanmış, kontrollerin ise hiçbirinde varyant saptanmamış. Tespit edilen varyantların büyük bir kısmı R496H ('mild') (10/11) iken, yalnızca 1 tanesi L444P ('severe') imiş. Söz konusu iki varyant bizim olgularımızın hiçbirinde saptanmadı. İlgili çalışmada *GBA1*+ ve *GBA1*- olgular arasında HBY ve klinik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. *GBA1*+ olguların HBY'si $53,09 \pm 11,55$ iken *GBA1*- olgularınki $52,72 \pm 12,19$ imiş¹⁷⁹. Bizim çalışmamızda *GBA1* varyantı hastaların %20'sinde mevcut idi. Eğer dizileme yerine RT-PCR yöntemi ile yaygın 11 varyant taraması yapmış olsaydık, yalnızca N409S(N370S) ve D448H(D409H) varyantlarını saptayabilecektik; bu da örneklem grubumuzdaki *GBA1*+ olguların %75'ini kaçıracağımız anlamına gelmektedir. Aynı zamanda 1 olgumuzda D448H ve H294Q varyantları beraber bulunduğu için bu hastada ikinci varyantı tespit edemeyecektik. Bizim çalışmamızın da dahil olduğu bu iki çalışmanın sonuçlarından anlaşılacağı üzere, Türk popülasyonunda PH hastalarında *GBA1* varyant sıklığı diğer ülkelere göre

daha yüksek gibi görünmektedir. Aynı zamanda çalışmamızda saptanan varyantlardan ulaşılabileceği üzere, Türk popülasyonu *GBAI* varyant skalasında geniş bir yelpazede yayılım gösteriyor gibi durmaktadır. Ancak kesin konuşmak için çok daha kapsamlı ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

- Hasta sayısının azlığı,
- Retrospektif türde olması nedeni ile her hastanın klinik özelliklerine aynı oranda ulaşamamış olmamız,
- Saptadığımız *GBAI* varyantlarının psödogen varyantlarından ayrımını sağlayan başka bir yöntem ile (Long-range PCR, Southern-blotting, Nanopore dizileme vb.) doğrulanamamış olması ve rekombinant varyantların tespit edilememesi
- Depresyon ve olfaktör disfonksiyon gibi özelliklerin bu alanda kullanılan ölçekler ile objektif değerlendirmesinin yapılamamış olması, daha çok anamnez bilgisine dayanması

Parkinson hastalığı için mevcut tedaviler semptomatik iyileşme sağlayarak hayat kalitesini yükseltmekte ancak hastalık ilerlemesini durdurmamaktadır¹⁸⁰. *GBAI*, *LRRK2* ve *SNCA* genlerine yönelik henüz klinik deney aşamasında olan hedefli yeni tedavi yöntemleri mevcuttur¹⁸¹. Etkili tedavilerin geliştirilmesi için daha fazla genotip-fenotip ve patofizyolojik veriye ihtiyaç vardır.

Yaşlanan nüfusla birlikte, Parkinson hastalığının hem prevalansının hem de insidansının 2030 yılına kadar %30'dan fazla artması beklenmektedir². *GBAI* geninin Parkinson hastalığı gelişiminde yaygın ve güçlü bir risk faktörü olması ve de hastalık progresyonuna etki edebilecek hedefli terapötik yaklaşımlara yönelik klinik deney çalışmalarının bulunması, genotip-fenotip ilişkisi açısından eksik kalan kısımlara daha fazla katkı yapmayı gerektirmektedir. *GBAI* ilişkili Parkinson Hastalığı'na yönelik genotip-fenotip korelasyonlarının dünya çapında daha fazla çalışma ile gösterilmesi ve desteklenmesi, *GBAI* varyant taşıyıcılarının genetik danışmanlığı açısından ve klinik takibinde prognoz tahmini için önemli kazanımlar sağlayabilir ve ayrıca Parkinson hastalığı patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir. Türkiye'de *GBAI*

ilişkili Parkinson hastalığı alanında çalışma sayısı oldukça azdır¹⁷⁹. Çalışmamız, Türk popülasyonunda Parkinson hastaları arasında *GBAI* varyant spektrumunun belirlenmesinde ileride yapılabilecek meta-analiz çalışmalarına ve genotip-fenotip korelasyonlarını kurulmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda *GBAI* varyantı tespit ettiğimiz olgularımızın genotip ve fenotipleri ile literatürde bulunan fenotipler karşılaştırılmıştır:

N409S (N370S)

Aşkenaz Yahudilerinin %8,3'ü *GBAI* geninde bir varyant taşımaktadır ve N409S (eski terminoloji ile N370S) bu popülasyondaki en yaygın *GBAI* varyantıdır¹⁵. Bu varyant aynı zamanda İsrail Aşkenaz toplumunda *GBAI* ilişkili PH hastaları arasında saptanan en sık *GBAI* varyantıdır¹¹⁹. Non-nöropatik tip olan Tip 1 GH ile ilişkilendirilmiştir ve çok heterojen bir kliniğe sebep olur ve semptom şiddeti değişkendir. Mutasyon, Domain II ve III'ün arasındaki en uzun α -helikste oluşur. Yani doğrudan katalize katılmak için aktif bölgeden çok uzaktadır, ancak Asn370 aktif bölgenin yapısını korumada dolaylı bir etkiye sahiptir ve katalitik stabiliteye katkı sağlar. Bu nedenle mutasyon sonucu asparajinin yerini alan serin GCase enziminin substratı bağlama yeteneğini bozar^{182,183}.

Gan-Or ve ark. tarafından, İsrail Aşkenaz toplumunda, 420 Parkinson hastası ve 4138 kontrol ile yapılan bir çalışmada N370S taşıyıcısı hastalar, mutasyon taşıyıcıları arasında en yüksek grubu oluşturuyordu (42/71); OR 2,2 [CI 1,5–3,1] ve HBY ortalama $57,9 \pm 11,1$ idi. Herhangi bir *GBAI* varyantı için homozigot veya bileşik heterozigot olan Parkinson hastaları arasında HBY ortalama $51,2 \pm 9,7$ ($p = 0,042$) iken, taşıyıcı olanlarda $57,2 \pm 10,3$ ($p = 0,021$) idi. Kontrol grubuna kıyasla ($60,7 \pm 11,5$) bu değerler anlamlı farklılık oluşturuyordu¹¹⁹. Abreu ve ark.'ın bildirdiği bir N370S olgusunda HBY 40, başlangıç semptomu bradikinezi idi. Hastanın tremoru ve bilişsel bozulması bulunmamaktaydı. Postüral instabilitesi ve psikiyatrik şikayetleri mevcuttu¹⁸⁴.

Bizim N409S (N370S) varyantı tespit ettiğimiz olgumuzun HBY'si 51 olup ilk motor semptomu tremor idi ve T/PIYZ skoruna göre tremor baskın alt tipine dahil oluyordu. Aynı zamanda hiposmisi, RUDB semptomları ve depresif durumu mevcut

idi. MoCA'ya göre bilişsel olarak etkilenmiş durumdaydı. Aile öyküsü pozitif (baba ve dayıda PH). Gan-Or ve ark.'ın yaptığı çalışma ile bizim olgumuzun HBY'si uyumlu idi. Abreu ve ark.'ın yayınladığı olguda ise bizim olgumuza taban tabana zıt bir fenotip ve HBY karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda literatürde GH hastalarında da bildirildiği gibi N409S ilişkili PH de oldukça heterojen bir klinik sergilemektedir.

T408M (T369M)

E365K ve T408M varyantlarının biallelik varlığı GH'ye yol açmazken, heterozigot/homozigot durumları PH risk artışı ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. T408M'in allel frekansı dünya genelinde %0,6 olup (gnomAD), PH hastaları arasındaki frekansının ~%3,9 olduğu bulunmuştur¹⁸⁵. Aynı zamanda T408M varyantının glukoserebrosidaz enzim aktivitesi üzerine etkisini inceleyen ve aktivitenin azaldığını saptayan çalışmalar mevcuttur^{178,186}.

PH hastalarında E365K ve T408M varyantlarının fenotipik etkilerini inceleyen bir çalışmada klinik öykü, semptom şiddeti ve motor alt tipleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, global bilişsel performans taşıyıcılarda anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. HBY açısından bakıldığında da bu polimorfik varyantlardan birini taşıyan hastalarda HBY ortalama $61,2 \pm 8,1$ olarak bulunmuştur¹⁸⁵. T408M'in PH üzerine etkisini ele alan bir meta-analiz çalışması, OR değerini 1,74 olarak bulmuştur ve bu varyantın çeşitli GWAS çalışmalarında tanımlanan diğer yaygın genetik varyantlar gibi minör bir etki ile PH riskini arttırabileceği, taşıyıcılarının hepsinin PH geliştirmeyeceği sonucuna varmıştır¹⁸⁷.

Bizim çalışmamızda T408M varyantını taşıyan 2 olgumuz bulunmaktadır: Olgu 16: Hastalık başlangıç yaşı 56 olup ilk motor semptomu bradikinezidir ve tremor baskın motor alt tipi göstermektedir. Depresif durum, RUDB semptomları ve halüsinasyonları mevcuttur, bilişsel etkilenimi yoktur. Aile öyküsü pozitif (Baba ve amcasının oğlunda). Olgu 29: Hastalık başlangıç yaşı 66 olup ilk motor semptomu tremordur ve tremor baskın motor alt tipi göstermektedir. RUDB semptomları ve depresyonu mevcuttur, hasta demansif durumdadır. Aile öyküsü pozitif (dayısında PH+demans; annesi, kız kardeşi ve teyzesinde demans). İki olgu HBY, ilk semptom ve bilişsel etkilenim açısından farklı fenotip göstermektedir. İkisinde de RUDB ve

depresif durum mevcuttur ve ikisi de tremor baskın motor alt tipi göstermektedir. Literatürde bildirilen HBY ortalaması bizim olgularımızın ortalamasıyla eşittir.

V499L (V460L)

Bu varyant, daha önce Yunan popülasyonundan oluşan bir kohortta kontrol grubundan 2 kişide tespit edilmiş ve bu nedenle PH için koruyucu etki gösterebileceği görüşü ortaya atılmıştır¹⁸⁸. PH olgularının ilk tanıdan itibaren 7 yıl boyunca izlendiği bir kohort çalışmasında, hasta grubundan 1 kişide tespit edilen varyant (V460L) ile ilgili detaylı fenotip bilgisi bulunmamakla birlikte, varyant polimorfizmler (T408M, E365K ve V499L) grubunda değerlendirilmiştir¹⁹. Yine McNeill ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada 1 PH hastasında V499L varyantı bildirilmiştir¹⁸⁹. Davis ve ark.'ın yaptığı çalışmada 1 Parkinson hastasında bildirilmiş ancak fenotipik detay belirtilmemekle birlikte GH ilişkili olmayan VUS varyantlar arasında değerlendirilmekteydi¹⁸. Gan-Or ve ark.'ın REM ilişkili uyku bozukluğu ve *GBA1* mutasyonları ile ilişkisini inceledikleri bir kohort çalışmasında hasta grubundan 1 olguda tespit etmişlerdir, varyant ile ilgili RUDB'den bağımsız olarak non-patojenik olabileceği yorumu yapılmıştır¹⁹⁰.

Bizim çalışmamızda V499L varyantını taşıyan olgumuzun hastalık başlangıç yaşı 36 olup ilk semptomu bradikinezidir ve non-tremor baskın alt tipi göstermektedir. Depresyon, RUDB, halüsinasyon ve hiposmisi mevcuttur ve bilişsel etkilenim bulunmamaktadır. Ayrıca ailede varyant taraması yapıldığında, Parkinson hastalığı tanısı olan kardeşinde (HBY:31, bradikinezi, RUDB ve depresyon mevcut) ve depresif nöbet öyküsü olan diğer kız kardeşinde (30 yaş) de V499L varyantı tespit edilirken, sağlıklı olan diğer iki kardeşte ve sağlıklı babasında varyant tespit edilmemiştir. Literatürde bu varyantın PH ile ilişkisi net olmasa da, yaptığımız aile taraması sonuçları PH ile ilişkisi olabileceğini göstermektedir.

S310G (S271G)

Yunan popülasyonundan oluşan bir kohortta L313L ve S310G'yi birlikte bulunduran bir erken başlangıçlı PH olgusu mevcut idi¹⁸⁸. Porto Riko'da Latin kökenli hastalarla yapılan bir çalışmada, bildirilen bir PH olgusu tremor baskın ve postüral değişiklikleri içeren hafif idiopatik PH fenotipi gösteriyormuş, ailesinde PH öyküsü

bulunmamaktaymış. Yerel soy çalışması yapıldığında hastada *GBA1* lokusunun Kızılderili ve Avrupa kökenli olduğu görülmüş. GnomAD veritabanında varyantın Asyalılarda nadir olarak gözlenebildiği bildirilmektedir¹⁹¹. Güneydoğu Asya popülasyonu ile yapılan bir çalışmada, Hint kökenli bir geç başlangıçlı Parkinson hastasında tespit edilmiş ve varyanttan muhtemel patojenik şeklinde bahsedilmiştir¹⁹². Wen ve ark.'ın yaptığı bir olgu bildirimine göre L483P/S310G bileşik heterozigot genotipinde yetişkin bir GH tip 1 hastasının segregasyon çalışmasında, annesinde heterozigot S310G, babasında heterozigot L483P değişimi saptanmış ve annesinde PH tanısı mevcutmuş. Wen ve ark. L483P/S310G bileşik heterozigotluk durumunun önemini anlamak için protein yapısal analizi gerçekleştirmişler. Mutant proteinin yapısal simülasyonu ile S310G değişim bölgesinin, GCase aktif merkezinden uzakta olduğu gösterilmiş. Bir dizi inceleme ile de kombine edildiğinde değişimin, enzimin katalitik aktivitesinde hafif bir etkiye yol açacağı öngörülmüş. Aslında L483P (L444P) değişiminin homozigotluğu çok ağır bir GH fenotipi ile sonuçlanmaktadır (GH Tip 2-3). Ancak bu olguda S310G ile birlikte heterozigotluğu kliniği hafifletmiş ve erişkin dönemde ortaya çıkan bir GH fenotipine yol açmış¹⁹³. Olgunun annesine ait PH kliniğine ilişkin detay verilmemiş olsa da yapılan çalışmalarla en azından S310G değişiminin 'mild' varyant sınıfta olabileceği varsayılabilir. Sunwoo ve ark.'ın yayınladığı bir vaka bildiriminde parkinsonizm semptomları gösteren GH tanısı almış bir olguda S271G/R359X çift heterozigot mutasyon saptanmıştır. Aile taraması yapıldığında olgunun PH tanısı ile izlenen bir kız kardeşinde heterozigot R359X mutasyonu tespit edilmiştir. İndeks olgu ve kız kardeşinin PH kliniği erken başlangıçlı-akinetik form ve levodopaya iyi yanıtı imiş¹⁹⁴. Choi ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise birbiri ile ilişkisiz 2 PH hastasında S310G değişimi saptanmıştır¹⁵⁴.

Bizim çalışmamızda S310G varyantı saptadığımız olgumuzun hastalık başlangıç yaşı 55 olup ilk motor semptomu elde tremordur ve motor alt tipi belirsizdir (intermediate). Non-motor semptomu ve bilişsel etkilenimi yoktur. Aile öyküsü pozitifdir (annesinde PH ve demans). Literatürde bildirilen olgularda olduğu gibi olgumuz geç başlangıçlı alt tipinde hafif idiopatik PH kliniği göstermektedir.

A308T (A269T)

Literatürde A308T varyantı ile ilgili GH ya da PH kliniklerine ilişkin hiç çalışma bulunmamaktadır. Bizim olgumuzun ise hastalık başlangıç yaşı 35 olup, ilk motor semptomu sol kol ve elde bradikinezidir ve non-tremor baskın motor alt tipi göstermektedir. Non-motor semptom olarak hiposmisi mevcuttur. Bilişsel etkilenim ve aile öyküsü yoktur.

p.Pro178LeufsTer22 (c.533del)

Hidrops fetalis kliniği, ağır GH olgularında in utero görülebilmektedir. Bu varyant Tayebi ve ark. tarafından, fetal hidrops ile sonuçlanan bir GH Tip 2 olgusunda homozigot genotipinde bildirilmiş: 3. dereceden akraba olan çiftin (1. kuzen) ilk gebeliği imiş ve fetus 22 haftalık iken in utero ex olmuş. Yapılan nekroskopide fetus hidrops görünümdeymiş; hepatosplenomegali, ekstremiteler-kulaklar ve burnunda çoklu eksternal anomaliler gözlenmiş. Literatürde sadece Tayebi ve ark. tarafından bildirilen c.533del mutasyonunun saptandığı ailenin etnik kökeni yayın içerisinde ‘Türk’ olarak geçmektedir¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

Bizim çalışmamızda c.533del varyantını taşıyan olgumuzun hastalık başlangıç yaşı 68 olup ilk motor semptomu elde tremordur ve tremor baskın motor alt tipi göstermektedir. Hiposmisi, bilişsel etkilenimi ve aile öyküsü (anne ve kız kardeş) mevcuttur. Eşiyle arasında 6. dereceden akrabalık bulunan olgunun 4 abortus öyküsü (2’si kendi isteğiyle) vardır. Abortuslara dair ayrıntılı öykü bulunmamaktadır (hidrops fetalis?). Literatürde bu varyantın PH ile ilişkisine dair hiç bildirim bulunmamakla beraber hidrops fetalis ile ilişkili yayında etnik kökenin Türk olması dikkat çekicidir.

D448H;H294Q (D409H;H255Q) ‘double mutant’

Literatürde D448H değişimi sıklıkla izole nokta mutasyon olarak bildirilmektedir ve ekspresyon çalışmaları bu allelin yol açtığı proteinin oldukça düşük aktiviteye sahip olduğunu ve varlığını nöronopatik GH hastalarında göstermiştir^{182,198,199}. D448H ve H294Q değişimlerinin bir arada cis pozisyonunda bulunması non-psödogen kompleks alel olarak değerlendirilmiştir. D448H değişiminin homozigot durumda (D448H/D448H) yol açtığı GH fenotipi (GH Tip 3c)^{200,201}, [D448H;H294Q] non-psödogen kompleks alelinin homozigotluğuna

([D448H;H294Q]/[D448H;H294Q]) (GH Tip 2)^{202,203} ya da diğer bilinen patojenik *GBAI* varyantlarıyla bileşik heterozigotluğuna ([D448H;H294Q]/R159W, /IVS10-1G → A, /RecNciI)²⁰⁴ göre daha az şiddetli olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda [D448H;H294Q] allelinin farklı şiddetteki *GBAI* varyantlarıyla bileşik heterozigotluğu, farklı GH şiddeti ve tipleri ile sonuçlandığı bildirilmiştir²⁰⁴. H294Q değişiminin ise tek başına homozigotluğu GH kliniğine yol açmamakla birlikte, cis pozisyonda D448H varyantının etki şiddetini arttırmaktadır: Santamaria ve ark.'ın D448H ve H294Q varyantları için ayrı ayrı yaptıkları ekspresyon analizinde, rezidüel enzim aktivitesinin sırayla normal enzim aktivitesinin %32,2 ve %56,4'sı olduğunu; buna karşılık cis halinde bulunduklarında ise enzim aktivitesinin olmadığını tespit etmişlerdir²⁰⁵.

Çalışmalarda [D448H;H294Q] alelinin daha çok Balkan ve İtalya'nın Adriyatik bölgesindeki insanlarda tespiti, Santamaria ve ark. haplotip analizi yapmaya teşvik etmiştir. 37 kromozomun incelendiği bu çalışmada çoğu kromozomun ortak bir haplotipi paylaştığını ve [D409H;H255Q] aleli için Balkanlar ve İtalya'nın Adriyatik bölgesini de içine alan Arnavutluk çevresindeki bir bölgede tek bir kökenle uyumlu olduğu gösterilmiştir²⁰⁵.

Kumar ve ark.'ın Sırbistan'da 360 PH hastası ve 348 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, [D448H;H294Q] değişimi 6 PH hastası ve 2 sağlıklı kontrolde tespit edilmiş ve ilgili değişimin de içinde yer aldığı 'severe' varyant taşıyıcısı hastalarda, hafif 'mild' değişimlere göre HBY anlamlı derecede daha erken imiş (sırasıyla 45,1±8,32 ve 56,17±7,63)²⁰⁶. Moraitou ve ark.'ın Yunan popülasyonundan 205 PH hastası ve 206 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, 6 PH hastasında [D448H;H294Q] değişimi saptanırken, kontrol grubunda saptanmamış. Bu 6 hastanın hastalık başlangıç yaşları 39-68 arasında değişmektedir (39,47,48,50,67,68) (ortalama 53). Bu çalışmada ilginç olan: H294Q değişimi tek başına GH fenotipine yol açmazken PH hasta (HBY:58, H294Q) ve kontrol grubundan (Yaş: 52, H294Q ve T408M) birer kişide tespit edilmiştir ve hastalık başlangıç yaşı dışında fenotipik detay verilmemiştir²⁰⁷. Benitez ve ark.'ın çalışmasında da PH hastasında H294Q varyantı bildirilmiştir¹⁶⁵.

Bizim çalışmamızda [D448H;H294Q] varyantını taşıyan olgumuzun hastalık başlangıç yaşı 46 olup ilk motor semptomu tremordur ve tremor baskın motor alt tipi

göstermektedir. Hiposmisi, depresyonu ve aile öyküsü (2 kuzeninde (aynı dayısının 2 oğlunda PH; annesinde, esansiyel tremor ve unutkanlık, babasında da sadece esansiyel tremor) mevcuttur. Hasta bilişsel olarak etkilenmiş durumdaydı.

Bu ‘*double mutant*’ değişim daha çok Balkan ve İtalya orijinli hastalarda bildirilmiştir. Bizim olgumuzun Balkan veya Adriyatik kökeni bulunmamaktadır. Bununla birlikte, İzmir ve çevresinde Balkan göçmenliği oranının yüksek olması göz önüne alındığında, ilgili değişimin Türkiye’de sık saptanacak *GBA1* varyantlarından olması muhtemeldir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza dahil edilen 40 Parkinson hastasının genotip verileri retrospektif olarak incelendiğinde 8 olguda **GBAI** geninde heterozigot değişim olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak **GBAI** geni varyant taşıyıcılığı olgularımız arasında **%20** oranındadır. Bu sonuç, Parkinson hastalığı etiyolojisinde **GBAI** geninin yer aldığını gösteren çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

2. **GBAI** varyantı taşımayan hastalarımız arasında 1 olguda **PINK1(OR)** geninde homozigot, 1 olguda **LRRK2(OD)** geninde heterozigot, 1 olguda **PRKN(OR)** geninde iki heterozigot (bileşik heterozigosite tayini yapılamamıştır), 1 olguda ise **PLA2G6(OR)** geninde homozigot değişim olduğu tespit edilmiştir ve hasta grubumuzun %10'unu oluşturmaktadır. Bu sonuç, Parkinson hastalığının %5-10'unu monogenik (mendelian kalıtım) formun oluşturduğu şeklindeki literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir.

3. Avrupa'da taşıyıcılığı en sık bildirilen N409S (N370S) varyantı 1 olgumuzda tespit edilirken, sağlıklı kontrollerde de oldukça sık saptanabilen T408M (T369M) varyantı 2 olgumuzda tespit edilmiştir. Ayrıca sadece Balkanlar ve İtalya'nın Adriyatik bölgesindeki hastalarda bildirilmiş D448H;H294Q (D409H;H255Q) 'double mutant' varyantı da 1 olgumuzda saptanmıştır. 2 olgumuzda tespit edilen A308T ve çerçeve kaymasına yol açan c.533del değişimleri daha önce hiç Parkinson hastasında bildirilmez iken, c.533del değişimi daha önce Türk kökenli bir hidrops fetalis olgusunda homozigot olarak bildirilmiştir. Kalan 2 olgumuzda saptadığımız S310G (S271G) ve V499L(V460L) değişimleri ise daha önce Parkinson hastalarında bildirilmiştir. Görüldüğü üzere 40 hastadan oluşan küçük bir örneklem grubunda dahi **GBAI** geni varyant çeşitliliği oldukça yüksektir. Çalışmamızın sonuçlarının farkındalık yaratmak açısından oldukça değerli olduğunu ve Türkiye'de bu konuda yapılacak yeni çalışmaların önünü açacağını ummaktayız.

4. Diğer PH ilişkili genlerde değişim saptanan olgular dışlandığında, **GBAI** varyantı bulunan ve bulunmayan olgular arasında hastalık alt tipleri, hastalık başlangıç yaşı, bilişsel bozukluk haricindeki non-motor bulgular, aile öyküsü ve uygulanan test sonuçları (UPDRS, H&Y) açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Daha doğru sonuçlar için geniş hasta serileri ile inceleme yapmak gereklidir.

5. Hastalara **bilişsel durumlarını** saptamak için uyguladığımız MoCA testi ile ulaştığımız sonuçlar açısından *GBA1* varyant taşıyıcısı olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,029**). Bilişsel bozulma varyant taşıyıcılarının %50'sinde (4/8) gözlenirken, taşımayanların %9,1'inde (2/22) gözlenmiştir. Sonuçlarımız, *GBA1* geni varyant taşıyan PH hastalarında bilişsel bozulma/demans sıklığının daha yüksek olduğu şeklindeki **literatür bilgisi ile uyumludur**.

6. Olgularımız arasında cinsiyet dağılımı erkek lehinedir (22/18=1,22). Erkeklerde PH görülme sıklığının genellikle kadınların iki katı olduğunu bildiren literatür bilgisi ile uyuşmamakla beraber hafif bir erkek çoğunluğu mevcuttur.

7. Örneklem grubumuzun çoğunluğunu (%65) erken başlangıçlı PH hastaları oluştururken, *GBA1* varyant taşıyıcısı olgularda ise çoğunluğu (%62,5) geç başlangıçlı PH hastaları oluşturmaktadır. *GBA1* varyantlarının erken başlangıçlı Parkinson hastalarında (≤ 50 yaş) geç başlangıçlılara göre daha fazla tespit edildiği şeklindeki literatür bilgisinin aksi bir sonuç elde edilmiştir.

8. *GBA1* varyantına sahip olguların %25'i non-tremor baskın fenotip gösterirken, %62,5'i tremor baskın fenotip göstermekte idi (1 olgu belirsiz aralıkta). *GBA1* varyantı bulunmayanlarda ise bu oranlar sırayla %45,5 ve %54,5 idi. *GBA1+* ve *GBA1-* gruplar arasında motor alt tip sıklığı açısından anlamlı farklılık yok idi. Sonuçlarımız, *GBA1* varyantına sahip PH hastalarında daha çok non-tremor baskın motor alt tipin gözleendiği şeklindeki literatür verileri ile zıtlık gösteriyor idi. Çalışmamızda UPDRS kayıtlarına erişilemediği için motor alt tipi belirlenemeyen olgular hesaplamalara dahil edilememiştir ve bu yüzden hesaplamalar sınırlı hasta sayısı ile gerçekleştirilmiştir (n=30). Daha doğru sonuçlar için daha geniş örneklem grubuna ihtiyaç vardır.

9. Sayının azlığı nedeniyle (n=8) doğru sonuçlar vermeyebileceğinden dolayı, klinik özelliklerin ve ilgili sayısal değerlerin *GBA1* varyant şiddetine göre farklılık gösterip göstermediğine dair istatistiksel hesaplama yapılmamıştır.

10. Çalışmamız, Türkiye'de Parkinson hastalarında *GBA1* varyant çeşitliliğine dair küçük bir kesit sunmaktadır. Parkinson hastalarında *GBA1* geni varyantlarının aydınlatılması klinik takipte prognoz tahmini için önemli kazanımlar sağlayabilir ve klinik çalışmaları devam eden hedefli tedaviler açısından da aday hastaların

belirlenmesine katkıda bulunabilir. Türkiye’de *GBA1* ilişkili PH alanında çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamızın, Türk popülasyonunda PH hastaları arasında *GBA1* varyant spektrumunun belirlenmesinde ileride yapılabilecek metaanaliz çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

11. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından bir tanesi hasta sayısının azlığı, diğeri ise gen-psödogen rekombinasyonlarından doğacak yeniden düzenlemelerin YND yöntemi ile görülememesi ve tespit edilen tek nükleotid değişimlerinin de psödogenden ayrımını sağlayacak ek bir yöntem ile doğrulanamamış olmasıdır. IGV aracılığıyla varyant ile aynı fragmanda yer alan gen-psödogen dizi farklılıklarından yararlanarak bu sorun çözülmeye çalışılsa da yeniden düzenlemeler için benzer bir çözüm bulunmamaktadır. İlerleyen süreçte olguların sonuçlarının rekombinasyonları da saptayabilen ek bir yöntem ile doğrulanması planlanmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Jagadeesan AJ, Murugesan R, Vimala Devi S, et al. Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review. *Acta Biomed.* 2017;88(3):249-262. doi:10.23750/abm.v88i3.6063
2. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. *Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis.*; 2018.
3. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J.* 1995;2(suppl. 1):44-45.
4. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(5):617-626. doi:10.1002/mds.24996
5. Kalia L v., Brochie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: Review of recent trials. *Movement Disorders.* 2013;28(2):131-144. doi:10.1002/mds.25273
6. Kalia L v, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet.* 2015;386(9996):896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
7. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, et al. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes *Parkin* , *PINK1* , *DJI* : MDSGene Systematic Review. *Movement Disorders.* 2018;33(5):730-741. doi:10.1002/mds.27352
8. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(4):409-415. doi:10.1136/jnnp-2012-303455
9. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. *Neurology.* 1990;40(10):1529-1529. doi:10.1212/WNL.40.10.1529
10. Cook Shukla L, Schulze J, Farlow J, Pankratz ND, Wojcieszek J, Foroud T. *Parkinson Disease Overview.*; 1993.
11. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Movement Disorders.* 2016;31(4):436-457. doi:10.1002/mds.26527
12. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol.* 2005;129(2):178-188. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05351.x
13. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, et al. Occurrence of Parkinson's syndrome in type 1 Gaucher disease. *QJM.* 1996;89(9):691-694. doi:10.1093/qjmed/89.9.691
14. Goker-Alpan O. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet.* 2004;41(12):937-940. doi:10.1136/jmg.2004.024455
15. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(17):1651-1661. doi:10.1056/NEJMoa0901281
16. Lwin A. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab.* 2004;81(1):70-73. doi:10.1016/j.ymgme.2003.11.004

17. Brockmann K, Srulijes K, Pflederer S, et al. *GBA* -associated Parkinson's disease: Reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Movement Disorders*. 2015;30(3):407-411. doi:10.1002/mds.26071
18. Davis MY, Johnson CO, Leverenz JB, et al. Association of *GBA* Mutations and the E326K Polymorphism With Motor and Cognitive Progression in Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2016;73(10):1217. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2245
19. Maple-Grødem J, Dalen I, Tysnes OB, et al. Association of *GBA* Genotype with Motor and Functional Decline in Newly Diagnosed Patients with Parkinsons Disease. *Neurology*. Published online December 21, 2020:10.1212/WNL.0000000000011411. doi:10.1212/WNL.0000000000011411
20. Maor G, Rencus-Lazar S, Filocamo M, Steller H, Segal D, Horowitz M. Unfolded protein response in Gaucher disease: from human to *Drosophila*. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:140. doi:10.1186/1750-1172-8-140
21. Yap TL, Gruschus JM, Velayati A, et al. Alpha-synuclein interacts with Glucocerebrosidase providing a molecular link between Parkinson and Gaucher diseases. *J Biol Chem*. 2011;286(32):28080-28088. doi:10.1074/jbc.M111.237859
22. Zunke F, Moise AC, Belur NR, et al. Reversible Conformational Conversion of α -Synuclein into Toxic Assemblies by Glucosylceramide. *Neuron*. 2018;97(1):92-107.e10. doi:10.1016/j.neuron.2017.12.012
23. Magalhaes J, Gegg ME, Migdalska-Richards A, Doherty MK, Whitfield PD, Schapira AH v. Autophagic lysosome reformation dysfunction in glucocerebrosidase deficient cells: relevance to Parkinson disease. *Hum Mol Genet*. 2016;25(16):3432-3445. doi:10.1093/hmg/ddw185
24. Gegg ME, Burke D, Heales SJR, et al. Glucocerebrosidase deficiency in substantia nigra of parkinson disease brains. *Ann Neurol*. 2012;72(3):455-463. doi:10.1002/ana.23614
25. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*. 2011;146(1):37-52. doi:10.1016/j.cell.2011.06.001
26. Simonyan K. Recent advances in understanding the role of the basal ganglia. *F1000Res*. 2019;8. doi:10.12688/f1000research.16524.1
27. Hall J, Hall M. Cerebellum and Basal Ganglia Contributions to Overall Motor Control. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Elsevier; 2020:711-726.
28. Quartarone A, Cacciola A, Milardi D, et al. New insights into cortico-basal-cerebellar connectome: clinical and physiological considerations. *Brain*. Published online October 19, 2019. doi:10.1093/brain/awz310
29. Young CB, Reddy V, Sonne J. *Neuroanatomy, Basal Ganglia.*; 2022.
30. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):a009621. doi:10.1101/cshperspect.a009621
31. Javed N, Cascella M. *Neuroanatomy, Globus Pallidus.*; 2022.
32. Sheridan N, Tadi P. *Neuroanatomy, Thalamic Nuclei.*; 2022.
33. Park J, Coddington LT, Dudman JT. Basal Ganglia Circuits for Action Specification. *Annu Rev Neurosci*. 2020;43(1):485-507. doi:10.1146/annurev-neuro-070918-050452

34. Basinger H, Joseph J. *Neuroanatomy, Subthalamic Nucleus.*; 2022.
35. Sonne J, Reddy V, Beato MR. *Neuroanatomy, Substantia Nigra.*; 2022.
36. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *The Lancet*. 2014;384(9942):523-531. doi:10.1016/S0140-6736(13)62418-6
37. Driscoll ME, Bollu PC, Tadi P. *Neuroanatomy, Nucleus Caudate.*; 2022.
38. Ghandili M, Munakomi S. *Neuroanatomy, Putamen.*; 2022.
39. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. 2018;25:2-9. doi:10.1016/j.spen.2017.12.005
40. AbuHasan Q, Munakomi S. *Neuroanatomy, Pyramidal Tract.*; 2022.
41. Mink JW. The Basal Ganglia and Involuntary Movements. *Arch Neurol*. 2003;60(10):1365. doi:10.1001/archneur.60.10.1365
42. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neurosci Res*. 2002;43(2):111-117. doi:10.1016/S0168-0102(02)00027-5
43. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson’s disease: clinical characteristics and cognition. *Mov Disord*. 2010;25(16):2695-2703. doi:10.1002/mds.23388
44. Baldereschi M, di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson’s disease and parkinsonism in a longitudinal study: Two-fold higher incidence in men. *Neurology*. 2000;55(9):1358-1363. doi:10.1212/WNL.55.9.1358
45. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-236; discussion 222. doi:10.1176/jnp.14.2.223
46. Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson’s Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*. 2007;69(5):482-485. doi:10.1212/01.wnl.0000266639.50620.d1
47. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):18-22. doi:10.1016/j.jns.2009.08.034
48. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(8):767-774. doi:10.1212/WNL.0000000000003634
49. Sharabi Y, Vatine GD, Ashkenazi A. Parkinson’s disease outside the brain: targeting the autonomic nervous system. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):868-876. doi:10.1016/S1474-4422(21)00219-2
50. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*. 2020;323(6):548. doi:10.1001/jama.2019.22360
51. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):443-453. doi:10.1016/S1474-4422(13)70056-5
52. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424

53. Berardelli A. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(11):2131-2146. doi:10.1093/brain/124.11.2131
54. Bologna M, Paparella G, Fasano A, Hallett M, Berardelli A. Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*. 2020;143(3):727-750. doi:10.1093/brain/awz344
55. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
56. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S85-6. doi:10.1016/S1353-8020(11)70027-X
57. Hess CW, Hallett M. The Phenomenology of Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017;37(2):109-117. doi:10.1055/s-0037-1601869
58. Bologna M, Paparella G. Pathophysiology of rigidity in Parkinson's disease: Another step forward. *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(8):1971-1972. doi:10.1016/j.clinph.2020.05.013
59. Pirtošek Z, Bajenaru O, Kovács N, Milanov I, Relja M, Skorvanek M. Update on the Management of Parkinson's Disease for General Neurologists. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:1-13. doi:10.1155/2020/9131474
60. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders*. 2003;18(7):738-750. doi:10.1002/mds.10473
61. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004;19(9):1020-1028. doi:10.1002/mds.20213
62. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in Patients With Parkinson's Disease. *Clin Neuropsychol*. 2014;28(2):333-343. doi:10.1080/13854046.2014.881554
63. Selekler K, Cangoz B, Uluç S. Power of Discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease HÜPAL-Lab View Project Intelligence Assessment View Project. www.mocatest.org
64. Jia X, Wang Z, Huang F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):485. doi:10.1186/s12888-021-03495-6
65. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr*. 2019;31(4):491-504. doi:10.1017/S1041610218001370
66. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
67. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8). doi:10.1101/cshperspect.a009258
68. Ma SY, Røyttä M, Rinne JO, Collan Y, Rinne UK. Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease

using disector counts. *J Neurol Sci.* 1997;151(1):83-87. doi:10.1016/s0022-510x(97)00100-7

69. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain.* 2013;136(Pt 8):2419-2431. doi:10.1093/brain/awt192
70. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH v, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):235-245. doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-8
71. Perez-Pardo P, Kliest T, Dodiya HB, et al. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol.* 2017;817:86-95. doi:10.1016/j.ejphar.2017.05.042
72. Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Südhof TC. α -Synuclein Promotes SNARE-Complex Assembly in Vivo and in Vitro. *Science (1979).* 2010;329(5999):1663-1667. doi:10.1126/science.1195227
73. Balestrino R, Schapira AH v. Glucocerebrosidase and Parkinson Disease: Molecular, Clinical, and Therapeutic Implications. *The Neuroscientist.* 2018;24(5):540-559. doi:10.1177/1073858417748875
74. Burré J, Vivona S, Diao J, Sharma M, Brunger AT, Südhof TC. Properties of native brain α -synuclein. *Nature.* 2013;498(7453):E4-6; discussion E6-7. doi:10.1038/nature12125
75. Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature.* 2011;477(7362):107-110. doi:10.1038/nature10324
76. Eliezer D, Kutluay E, Bussell R, Browne G. Conformational properties of alpha-synuclein in its free and lipid-associated states. *J Mol Biol.* 2001;307(4):1061-1073. doi:10.1006/jmbi.2001.4538
77. Killinger BA, Melki R, Brundin P, Kordower JH. Endogenous alpha-synuclein monomers, oligomers and resulting pathology: let's talk about the lipids in the room. *NPJ Parkinsons Dis.* 2019;5(1):23. doi:10.1038/s41531-019-0095-3
78. Winner B, Jappelli R, Maji SK, et al. In vivo demonstration that α -synuclein oligomers are toxic. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011;108(10):4194-4199. doi:10.1073/pnas.1100976108
79. Danzer KM, Krebs SK, Wolff M, Birk G, Hengerer B. Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alpha-synuclein pathology. *J Neurochem.* 2009;111(1):192-203. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06324.x
80. Hsu LJ, Sagara Y, Arroyo A, et al. alpha-synuclein promotes mitochondrial deficit and oxidative stress. *Am J Pathol.* 2000;157(2):401-410. doi:10.1016/s0002-9440(10)64553-1
81. Chu Y, Dodiya H, Aebischer P, Olanow CW, Kordower JH. Alterations in lysosomal and proteasomal markers in Parkinson's disease: Relationship to alpha-synuclein inclusions. *Neurobiol Dis.* 2009;35(3):385-398. doi:10.1016/j.nbd.2009.05.023
82. Snyder H, Mensah K, Theisler C, Lee J, Matouschek A, Wolozin B. Aggregated and Monomeric α -Synuclein Bind to the S6' Proteasomal Protein and Inhibit Proteasomal Function. *Journal of Biological Chemistry.* 2003;278(14):11753-11759. doi:10.1074/jbc.M208641200

83. Danzer KM, Haasen D, Karow AR, et al. Different Species of α -Synuclein Oligomers Induce Calcium Influx and Seeding. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(34):9220-9232. doi:10.1523/JNEUROSCI.2617-07.2007
84. Alim MA, Ma QL, Takeda K, et al. Demonstration of a role for α -synuclein as a functional microtubule-associated protein. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2004;6(4):435-442. doi:10.3233/JAD-2004-6412
85. Scott DA, Tabarean I, Tang Y, Cartier A, Masliah E, Roy S. A Pathologic Cascade Leading to Synaptic Dysfunction in α -Synuclein-Induced Neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(24):8083-8095. doi:10.1523/JNEUROSCI.1091-10.2010
86. Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(2):89-102. doi:10.1038/nrm3270
87. Zhang T, Ye Y. The Final Moments of Misfolded Proteins en Route to the Proteasome. *DNA Cell Biol*. 2014;33(8):477-483. doi:10.1089/dna.2014.2452
88. Colla E, Coune P, Liu Y, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Is Important for the Manifestations of α -Synucleinopathy In Vivo. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(10):3306-3320. doi:10.1523/JNEUROSCI.5367-11.2012
89. Pan T, Kondo S, Le W, Jankovic J. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131(Pt 8):1969-1978. doi:10.1093/brain/awm318
90. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451(7182):1069-1075. doi:10.1038/nature06639
91. Ebrahimi-Fakhari D, Cantuti-Castelvetri I, Fan Z, et al. Distinct Roles In Vivo for the Ubiquitin-Proteasome System and the Autophagy-Lysosomal Pathway in the Degradation of α -Synuclein. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(41):14508-14520. doi:10.1523/JNEUROSCI.1560-11.2011
92. Nishikawa K, Li H, Kawamura R, et al. Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;304(1):176-183. doi:10.1016/S0006-291X(03)00555-2
93. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1990;54(3):823-827. doi:10.1111/j.1471-4159.1990.tb02325.x
94. Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci*. 1985;36(26):2503-2508. doi:10.1016/0024-3205(85)90146-8
95. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):866-872. doi:10.1289/ehp.1002839
96. Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK. Mitochondrial Import and Accumulation of α -Synuclein Impair Complex I in Human Dopaminergic Neuronal Cultures and Parkinson Disease Brain. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9089. doi:10.1074/JBC.M710012200
97. Su X, Maguire-Zeiss KA, Giuliano R, Prifti L, Venkatesh K, Federoff HJ. Synuclein activates microglia in a model of Parkinson's Disease. *Neurobiol Aging*. 2008;29(11):1690. doi:10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2007.04.006

98. Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, et al. Blockade of Microglial Activation Is Neuroprotective in the 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson Disease. *The Journal of Neuroscience*. 2002;22(5):1763. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-05-01763.2002
99. Zhang QS, Heng Y, Yuan YH, Chen NH. Pathological α -synuclein exacerbates the progression of Parkinson's disease through microglial activation. *Toxicol Lett*. 2017;265:30-37. doi:10.1016/j.toxlet.2016.11.002
100. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution. *Genomics*. 1989;4(1):87-96. doi:10.1016/0888-7543(89)90319-4
101. Martínez-Arias R, Calafell F, Mateu E, Comas D, Andrés A, Bertranpetit J. Sequence Variability of a Human Pseudogene. *Genome Res*. 2001;11(6):1071-1085. doi:10.1101/gr.167701
102. Tayebi N, Stubblefield BK, Park JK, et al. Reciprocal and nonreciprocal recombination at the glucocerebrosidase gene region: implications for complexity in Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 2003;72(3):519-534. doi:10.1086/367850
103. Pastores GM, Hughes DA. *Gaucher Disease*.; 1993.
104. Jeong SY, Kim SJ, Yang JA, Hong JH, Lee SJ, Kim HJ. Identification of a novel recombinant mutation in Korean patients with Gaucher disease using a long-range PCR approach. *J Hum Genet*. 2011;56(6):469-471. doi:10.1038/jhg.2011.37
105. Sorge JA, West C, Kuhl W, Treger L, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene has two functional ATG initiator codons. *Am J Hum Genet*. 1987;41(6):1016-1024.
106. Do J, McKinney C, Sharma P, Sidransky E. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):36. doi:10.1186/s13024-019-0336-2
107. Butt RN, Ali S. Glucocerebrosidase Deficiency: A Leading Cause of Acute Neurological Disorders in Humans In silico Drosophila Patient Model Reveals Optimal Combinatorial Therapies for Colorectal Cancer View project Glucocerebrosidase Deficiency: A Leading Cause of Acute Neurological Disorders in Humans. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*. 2015;2(6). <https://www.researchgate.net/publication/356253401>
108. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017;22(2):65-73. doi:10.1080/10245332.2016.1240391
109. Riboldi GM, di Fonzo AB. GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells*. 2019;8(4). doi:10.3390/cells8040364
110. Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):339-346. doi:10.1007/s10545-009-9009-6
111. Bohlega S, Kambouris M, Shahid M, al Homsy M, al Sous W. Gaucher disease with oculomotor apraxia and cardiovascular calcification (Gaucher type IIIC). *Neurology*. 2000;54(1):261-261. doi:10.1212/WNL.54.1.261

112. Zimran A, Elstein D. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1433):961-966. doi:10.1098/rstb.2003.1272
113. Erikson A, Bembi B, Schiffmann R. 5 Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1997;10(4):711-723. doi:10.1016/S0950-3536(97)80035-2
114. Schapira AH v. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: Recent advances. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(Pt A):37-42. doi:10.1016/j.mcn.2015.03.013
115. Smith L, Schapira AH v. GBA Variants and Parkinson Disease: Mechanisms and Treatments. *Cells*. 2022;11(8). doi:10.3390/cells11081261
116. Menozzi E, Schapira AH v. Enhancing the Activity of Glucocerebrosidase as a Treatment for Parkinson Disease. *CNS Drugs*. 2020;34(9):915-923. doi:10.1007/s40263-020-00746-0
117. Anheim M, Elbaz A, Lesage S, et al. Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. *Neurology*. 2012;78(6):417-420. doi:10.1212/WNL.0b013e318245f476
118. Gan-Or Z, Amshalom I, Kilarski LL, et al. Differential effects of severe vs mild GBA mutations on Parkinson disease. *Neurology*. 2015;84(9):880-887. doi:10.1212/WNL.0000000000001315
119. Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology*. 2008;70(24):2277-2283. doi:10.1212/01.wnl.0000304039.11891.29
120. Höglinger G, Schulte C, Jost WH, et al. GBA-associated PD: chances and obstacles for targeted treatment strategies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;129(9):1219-1233. doi:10.1007/s00702-022-02511-7
121. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016;22(2 Dementia):435-463. doi:10.1212/CON.0000000000000309
122. Nalls MA, Duran R, Lopez G, et al. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):727-735. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1925
123. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):986-998. doi:10.1016/S1474-4422(12)70190-4
124. Cullen V, Sardi SP, Ng J, et al. Acid β -glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter α -synuclein processing. *Ann Neurol*. 2011;69(6):940-953. doi:10.1002/ana.22400
125. Xu Y hai, Xu K, Sun Y, et al. Multiple pathogenic proteins implicated in neuronopathic Gaucher disease mice. *Hum Mol Genet*. 2014;23(15):3943-3957. doi:10.1093/hmg/ddu105
126. Sardi SP, Clarke J, Viel C, et al. Augmenting CNS glucocerebrosidase activity as a therapeutic strategy for parkinsonism and other Gaucher-related synucleinopathies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(9):3537-3542. doi:10.1073/pnas.1220464110
127. Papadopoulos VE, Nikolopoulou G, Antoniadou I, et al. Modulation of β -glucocerebrosidase increases α -synuclein secretion and exosome release in mouse models of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2018;27(10):1696-1710. doi:10.1093/hmg/ddy075

128. Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E. Glucocerebrosidase is present in α -synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010;120(5):641-649. doi:10.1007/s00401-010-0741-7
129. Rocha EM, Smith GA, Park E, et al. Progressive decline of glucocerebrosidase in aging and Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(4):433-438. doi:10.1002/acn3.177
130. Kim MJ, Jeon S, Burbulla LF, Krainc D. Acid ceramidase inhibition ameliorates α -synuclein accumulation upon loss of GBA1 function. *Hum Mol Genet.* 2018;27(11):1972-1988. doi:10.1093/hmg/ddy105
131. Abbott SK, Li H, Muñoz SS, et al. Altered ceramide acyl chain length and ceramide synthase gene expression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(4):518-526. doi:10.1002/mds.25729
132. Seveler D, Jiang P, Yen SHC. Cathepsin D is the main lysosomal enzyme involved in the degradation of alpha-synuclein and generation of its carboxy-terminally truncated species. *Biochemistry.* 2008;47(36):9678-9687. doi:10.1021/bi800699v
133. Heinrich M, Wickel M, Winoto-Morbach S, et al. Ceramide as an activator lipid of cathepsin D. *Adv Exp Med Biol.* 2000;477:305-315. doi:10.1007/0-306-46826-3_33
134. Yang SY, Gegg M, Chau D, Schapira A. Glucocerebrosidase activity, cathepsin D and monomeric α -synuclein interactions in a stem cell derived neuronal model of a PD associated GBA1 mutation. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104620. doi:10.1016/j.nbd.2019.104620
135. Fernandes HJR, Hartfield EM, Christian HC, et al. ER Stress and Autophagic Perturbations Lead to Elevated Extracellular α -Synuclein in GBA-N370S Parkinson's iPSC-Derived Dopamine Neurons. *Stem Cell Reports.* 2016;6(3):342-356. doi:10.1016/j.stemcr.2016.01.013
136. Kim S, Yun SP, Lee S, et al. GBA1 deficiency negatively affects physiological α -synuclein tetramers and related multimers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(4):798-803. doi:10.1073/pnas.1700465115
137. Blandini F, Cilia R, Cerri S, et al. Glucocerebrosidase mutations and synucleinopathies: Toward a model of precision medicine. *Mov Disord.* 2019;34(1):9-21. doi:10.1002/mds.27583
138. Mazzulli JR, Zunke F, Tsunemi T, et al. Activation of β -Glucocerebrosidase Reduces Pathological α -Synuclein and Restores Lysosomal Function in Parkinson's Patient Midbrain Neurons. *J Neurosci.* 2016;36(29):7693-7706. doi:10.1523/JNEUROSCI.0628-16.2016
139. Aflaki E, Borger DK, Moaven N, et al. A New Glucocerebrosidase Chaperone Reduces α -Synuclein and Glycolipid Levels in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons from Patients with Gaucher Disease and Parkinsonism. *J Neurosci.* 2016;36(28):7441-7452. doi:10.1523/JNEUROSCI.0636-16.2016
140. McNeill A, Magalhaes J, Shen C, et al. Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain.* 2014;137(Pt 5):1481-1495. doi:10.1093/brain/awu020
141. Mullin S, Smith L, Lee K, et al. Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):427-434. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4611

142. Do CB, Tung JY, Dorfman E, et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease. *PLoS Genet.* 2011;7(6):e1002141. doi:10.1371/journal.pgen.1002141
143. Rothaug M, Zunke F, Mazzulli JR, et al. LIMP-2 expression is critical for β -glucocerebrosidase activity and α -synuclein clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(43):15573-15578. doi:10.1073/pnas.1405700111
144. Ysselstein D, Nguyen M, Young TJ, et al. LRRK2 kinase activity regulates lysosomal glucocerebrosidase in neurons derived from Parkinson's disease patients. *Nat Commun.* 2019;10(1):5570. doi:10.1038/s41467-019-13413-w
145. Yang C, Rahimpour S, Lu J, et al. Histone deacetylase inhibitors increase glucocerebrosidase activity in Gaucher disease by modulation of molecular chaperones. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(3):966-971. doi:10.1073/pnas.1221046110
146. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine.* 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
147. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Movement Disorders.* 2013;28(5):668-670. doi:10.1002/mds.25383
148. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: Clinical and prognostic implications. *Neurology.* 1985;35(4):522-522. doi:10.1212/WNL.35.4.522
149. D'Alessandro R, Zenesini C, Baldin E, et al. Premotor antidepressants use differs according to Parkinson's disease subtype: A cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;87:137-141. doi:10.1016/j.parkreldis.2021.04.023
150. Huertas I, Jesús S, Lojo JA, et al. Lower levels of uric acid and striatal dopamine in non-tremor dominant Parkinson's disease subtype. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174644. doi:10.1371/journal.pone.0174644
151. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(3):426-428. doi:10.1016/j.bcmd.2006.02.004
152. Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the Glucocerebrosidase Gene and Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(19):1972-1977. doi:10.1056/NEJMoa033277
153. Zimran A, Neudorfer O, Elstein D. The glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 2005;352(7):728-731; author reply 728-31.
154. Choi JM, Kim WC, Lyoo CH, et al. Association of mutations in the glucocerebrosidase gene with Parkinson disease in a Korean population. *Neurosci Lett.* 2012;514(1):12-15. doi:10.1016/j.neulet.2012.02.035
155. Setó-Salvia N, Pagonabarraga J, Houlden H, et al. Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Movement Disorders.* 2012;27(3):393-399. doi:10.1002/mds.24045

156. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*. 2013;136(2):392-399. doi:10.1093/brain/aws318
157. Cilia R, Tunesi S, Marotta G, et al. Survival and dementia in <scp> *GBA* </scp> - associated Parkinson's disease: <scp>T</scp> he mutation matters. *Ann Neurol*. 2016;80(5):662-673. doi:10.1002/ana.24777
158. Jesús S, Huertas I, Bernal-Bernal I, et al. GBA Variants Influence Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167749. doi:10.1371/journal.pone.0167749
159. Liu G, Boot B, Locascio JJ, et al. Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Ann Neurol*. 2016;80(5):674-685. doi:10.1002/ana.24781
160. Lunde KA, Chung J, Dalen I, et al. Association of glucocerebrosidase polymorphisms and mutations with dementia in incident Parkinson's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(10):1293-1301. doi:10.1016/j.jalz.2018.04.006
161. Graham OEE, Pitcher TL, Liao Y, et al. Nanopore sequencing of the glucocerebrosidase (GBA) gene in a New Zealand Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;70:36-41. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.11.022
162. Nichols WC, Pankratz N, Marek DK, et al. Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset. *Neurology*. 2009;72(4):310-316. doi:10.1212/01.wnl.0000327823.81237.d1
163. Wu YR, Chen CM, Chao CY, et al. Glucocerebrosidase gene mutation is a risk factor for early onset of Parkinson disease among Taiwanese. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(9):977-979. doi:10.1136/jnnp.2006.105940
164. Clark LN, Ross BM, Wang Y, et al. Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(12):1270-1277. doi:10.1212/01.wnl.0000276989.17578.02
165. Benitez BA, Davis AA, Jin SC, et al. Resequencing analysis of five Mendelian genes and the top genes from genome-wide association studies in Parkinson's Disease. *Mol Neurodegener*. 2016;11:29. doi:10.1186/s13024-016-0097-0
166. Lesage S, Anheim M, Condroyer C, et al. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2011;20(1):202-210. doi:10.1093/hmg/ddq454
167. Toft M, Pielsticker L, Ross OA, Aasly JO, Farrer MJ. Glucocerebrosidase gene mutations and Parkinson disease in the Norwegian population. *Neurology*. 2006;66(3):415-417. doi:10.1212/01.wnl.0000196492.80676.7c
168. Mata IF, Samii A, Schneer SH, et al. Glucocerebrosidase Gene Mutations. *Arch Neurol*. 2008;65(3). doi:10.1001/archneurol.2007.68
169. Neumann J, Bras J, Deas E, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(7):1783-1794. doi:10.1093/brain/awp044
170. Li Y, Sekine T, Funayama M, et al. Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35(4):935.e3-935.e8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.019

171. Brockmann K, Srujijes K, Hauser AK, et al. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*. 2011;77(3):276-280. doi:10.1212/WNL.0b013e318225ab77
172. Zhang Y, Shu L, Zhou X, et al. A Meta-Analysis of *GBA* -Related Clinical Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2018;2018:1-7. doi:10.1155/2018/3136415
173. Beavan M, McNeill A, Proukakis C, Hughes DA, Mehta A, Schapira AH v. Evolution of Prodromal Clinical Markers of Parkinson Disease in a *GBA* Mutation–Positive Cohort. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):201. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2950
174. McNeill A, Duran R, Proukakis C, et al. Hyposmia and cognitive impairment in Gaucher disease patients and carriers. *Movement Disorders*. 2012;27(4):526-532. doi:10.1002/mds.24945
175. Malek N, Weil RS, Bresner C, et al. Features of *GBA* -associated Parkinson's disease at presentation in the UK *Tracking Parkinson's* study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):702-709. doi:10.1136/jnnp-2017-317348
176. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):435-450. doi:10.1038/nrn.2017.62
177. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(7):490-494. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.12.005
178. Alcalay RN, Levy OA, Waters CC, et al. Glucocerebrosidase activity in Parkinson's disease with and without *GBA* mutations. *Brain*. 2015;138(Pt 9):2648-2658. doi:10.1093/brain/awv179
179. Anlaş Ö, Demir G, Bağcı G. *GBA* Mutation Analysis in Turkish Parkinson's Disease Patients: Comparison of Clinical and Cognitive Performance. Published online 2022. doi:10.33552/ANN.2022.12.000781
180. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(2):337-350. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.014
181. Sardi SP, Cedarbaum JM, Brundin P. Targeted Therapies for Parkinson's Disease: From Genetics to the Clinic. *Mov Disord*. 2018;33(5):684-696. doi:10.1002/mds.27414
182. Grace ME, Newman KM, Scheinker V, Berg-Fussman A, Grabowski GA. Analysis of human acid beta-glucosidase by site-directed mutagenesis and heterologous expression. *J Biol Chem*. 1994;269(3):2283-2291.
183. Lieberman RL, Wustman BA, Huertas P, et al. Structure of acid β -glucosidase with pharmacological chaperone provides insight into Gaucher disease. *Nat Chem Biol*. 2007;3(2):101-107. doi:10.1038/nchembio850
184. Abreu G de M, Valença DCT, Campos M, et al. Autosomal dominant Parkinson's disease: Incidence of mutations in *LRRK2*, *SNCA*, *VPS35* and *GBA* genes in Brazil. *Neurosci Lett*. 2016;635:67-70. doi:10.1016/j.neulet.2016.10.040
185. Greuel A, Trezzi J, Glaab E, et al. <scp> *GBA* </scp> Variants in Parkinson's Disease: Clinical, Metabolomic, and Multimodal Neuroimaging Phenotypes. *Movement Disorders*. 2020;35(12):2201-2210. doi:10.1002/mds.28225
186. Pchelina S, Baydakova G, Nikolaev M, et al. Blood lysosphingolipids accumulation in patients with parkinson's disease with glucocerebrosidase 1 mutations. *Movement Disorders*. 2018;33(8):1325-1330. doi:10.1002/mds.27393

187. Mallett V, Ross JP, Alcalay RN, et al. *GBA* p.T369M substitution in Parkinson disease: Polymorphism or association? A meta-analysis. *Neurol Genet*. 2016;2(5):e104. doi:10.1212/NXG.000000000000104
188. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Paisan-Ruiz C, Katsarou Z, Hardy J, Fidani L. Complete screening for glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease patients from Greece. *Neurosci Lett*. 2009;452(2):87-89. doi:10.1016/j.neulet.2009.01.029
189. McNeill A, Duran R, Hughes DA, Mehta A, Schapira AH v. A clinical and family history study of Parkinson's disease in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):853-854. doi:10.1136/jnnp-2012-302402
190. Gan-Or Z, Mirelman A, Postuma RB, et al. GBA mutations are associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(9):941-945. doi:10.1002/acn3.228
191. Nuytemans K, Rajabli F, Bussies PL, et al. Novel Variants in LRRK2 and GBA Identified in Latino Parkinson Disease Cohort Enriched for Caribbean Origin. *Front Neurol*. 2020;11. doi:10.3389/fneur.2020.573733
192. Lim JL, Lohmann K, Tan AH, et al. Glucocerebrosidase (GBA) gene variants in a multi-ethnic Asian cohort with Parkinson's disease: mutational spectrum and clinical features. *J Neural Transm*. 2022;129(1):37-48. doi:10.1007/s00702-021-02421-0
193. Wen X, Wang Y, Zhang X, et al. Compound heterozygous p.L483P and p.S310G mutations in GBA1 cause type 1 adult Gaucher disease: case report with a novel mutation. Published online 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-1559790/v1
194. Sunwoo MK, Kim SM, Lee S, Lee PH. Parkinsonism Associated with Glucocerebrosidase Mutation. *Journal of Clinical Neurology*. 2011;7(2):99. doi:10.3988/jcn.2011.7.2.99
195. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, Stubblefield B, Madike V, Sidransky E. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Hum Mutat*. 2000;15(2):181-188. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(200002)15:2<181::AID-HUMU7>3.0.CO;2-S
196. Tayebi N, Cushner SR, Kleijer W, et al. Prenatal lethality of a homozygous null mutation in the human glucocerebrosidase gene. *Am J Med Genet*. 1997;73(1):41-47. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19971128)73:1<41::aid-ajmg9>3.0.co;2-s
197. Tayebi N, Reissner KJ, Lau EK, et al. Genotypic Heterogeneity and Phenotypic Variation among Patients with Type 2 Gaucher's Disease. *Pediatr Res*. 1998;43(5):571-578. doi:10.1203/00006450-199805000-00003
198. Grabowski GA. Gaucher disease. Enzymology, genetics, and treatment. *Adv Hum Genet*. 1993;21:377-441.
199. Pasmanik-Chor M, Madar-Shapiro L, Elroy Stein O, Aerts H, Gatt S, Horowitz M. Expression of Mutated Glucocerebrosidase Alleles in Human Cells. *Hum Mol Genet*. 1997;6(6):887-895. doi:10.1093/hmg/6.6.887
200. Abrahamov A, Elstein D, Zimran A, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *The Lancet*. 1995;346(8981):1000-1003. doi:10.1016/S0140-6736(95)91688-1
201. Karakoyun M, Canda E, Kiran Tasci E, Dogan E, Coker M, Aydogdu S. Two siblings with Gaucher type 3c: different clinical presentations. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(5):533-536. doi:10.1515/jpem-2018-0549

202. Michelakakis H, Moraitou M, Dimitriou E, et al. Homozygosity for the double D409H+H255Q allele in type II Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):591-591. doi:10.1007/s10545-006-0316-x
203. Filocamo M, Grossi S, Stroppiano M, et al. Homozygosity for a non-pseudogene complex glucocerebrosidase allele as cause of an atypical neuronopathic form of Gaucher disease. *Am J Med Genet A.* 2005;134A(1):95-96. doi:10.1002/ajmg.a.30316
204. Dimitriou E, Moraitou M, Cozar M, et al. Gaucher disease: Biochemical and molecular findings in 141 patients diagnosed in Greece. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;24:100614. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100614
205. Santamaria R, Michelakakis H, Moraitou M, et al. Haplotype analysis suggests a single Balkan origin for the Gaucher disease [D409H;H255Q] double mutant allele. *Hum Mutat.* 2008;29(6):E58-E67. doi:10.1002/humu.20776
206. Kumar KR, Ramirez A, Göbel A, et al. *Glucocerebrosidase* mutations in a Serbian Parkinson's disease population. *Eur J Neurol.* 2013;20(2):402-405. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03817.x
207. Moraitou M, Hadjigeorgiou G, Monopolis I, et al. β -Glucocerebrosidase gene mutations in two cohorts of Greek patients with sporadic Parkinson's disease. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):149-152. doi:10.1016/j.ymgme.2011.06.015

8. EKLER

EK 1 Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği I-II-III Bölüm(UPDRS I-II-III)

DEÜTF NÖROLOJİ HAREKET BOZ. POLİKLİNİĞİ PARKİNSON H. UPDRS İZLEM FORMU												
Hasta Adı Soyadı	TARİH											
Hoehn – Yahr Skalası												
Son DOPA Saati												
UPDRS Test Saati												
Durum (On – Off)												
1. Entellektüel Yıkım												
2. Düşünce Boz.												
3. Depresyon												
4. Motivasyon/İnsiyatif												
Subtotal 1-4 (Max.: 16)												
5. Konuşma												
6. Salıvasyon												
7. Yutma												
8. Yazı												
9. Gereçleri Kullanma												
10. Giyinme												
11. Kişisel Temizlik												
12. Yatakta Dönme												
13. Düşme												
14. Yürürken Donma												
15. Yürüme												
16. Tremor												
17. Duysal Yakınma												
Subtotal 5-17 (Max.: 52)												
18. Konuşma												
19. Yüz İfadesi												
20. İstirahat Tremoru Yüz												
Ellerde Sağ:												
Sol:												
Ayaklarda Sağ:												
Sol:												
21. Aksiyon Tremoru Sağ:												
Sol:												
22. Rijidite Ense:												
Üst Ekstremité Sağ:												
Sol:												
Alt Ekstremité Sağ:												
Sol:												
23. Parmak Vurma Sağ:												
Sol:												
24. El Hareketleri Sağ:												
Sol:												
25. Tekrarlayıcı H. Sağ:												
Sol:												
26. Ayak Hareketleri Sağ:												
Sol:												
27. Sandalye-Doğrulma												
28. Postür												
29. Yürüme												
30. Postürel Denge												
31. Bradikinezi												
Subtot. 18-31 (Max:108)												
Total 1-31 (Max:176)												
Total L-DOPA Dozu												
HBS Dozu												

EK 2 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

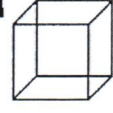
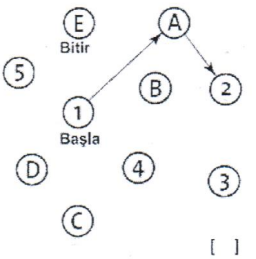
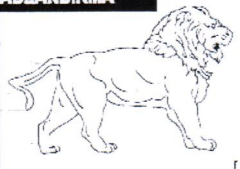
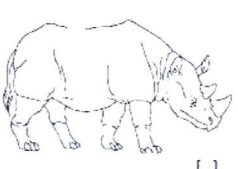
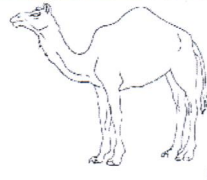
	NÖROLOJİ ANABİLİM DALI MOCA	DOKÜZYÜKÜ FAS 10.11.11
---	--	---------------------------

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

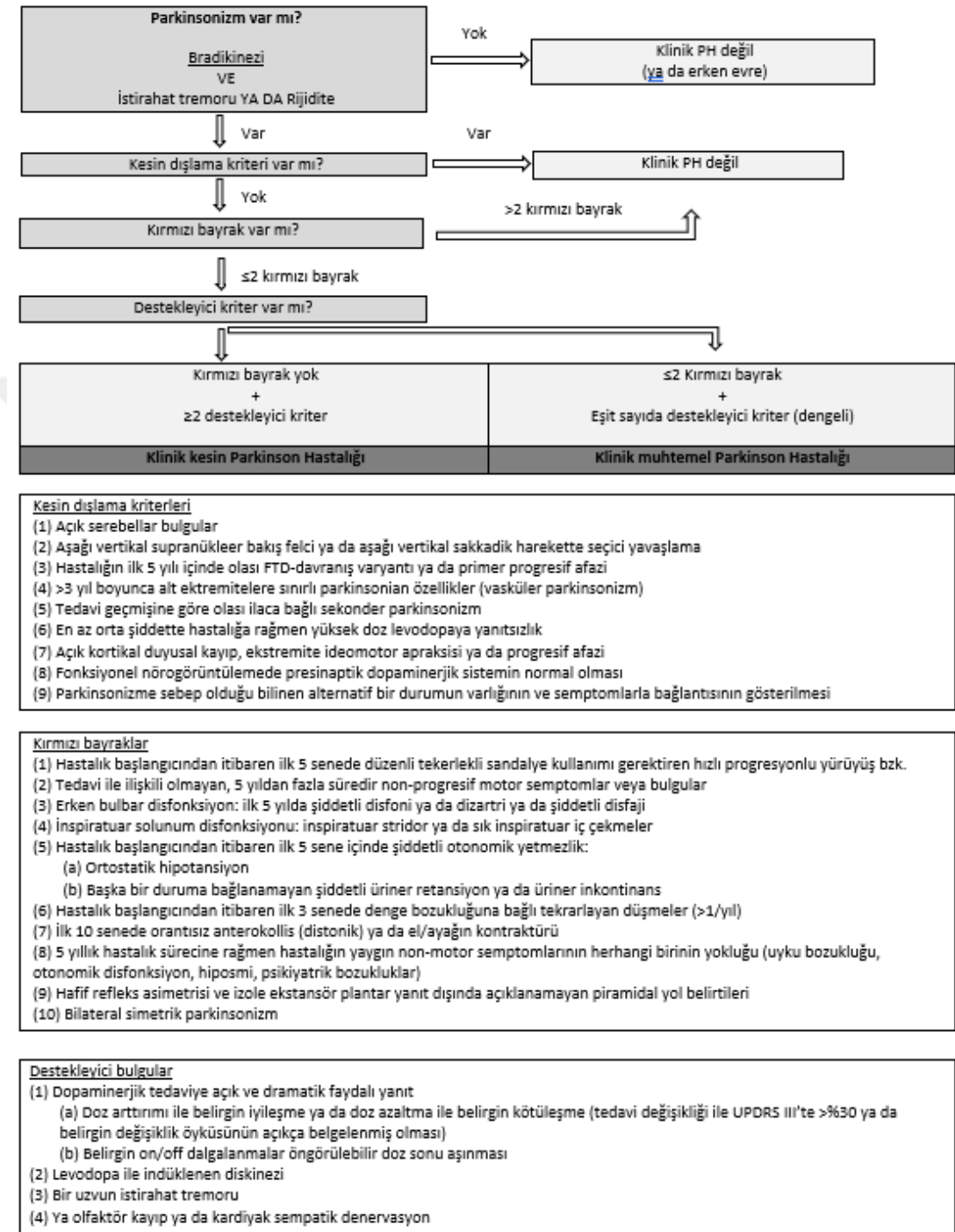
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim: _____
 Eğitim: _____
 Cinsiyet: _____

Protokol: _____
 Test Tarihi: _____
 Değer: Tarihi: _____

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		 Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN ___/5
 [] []		[] []		Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []		
ADLANDIRMA						
 []		 []		 []		___/3
BELLEK						
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.		BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR		1. deneme [] [] [] [] [] 2. deneme [] [] [] [] []		Puan yok
DİKKAT						
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı.		[] 2 1 8 5 4		[] 7 4 2		___/2
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermemeyin.		[] FBACMNAAJKBFAKDEAAAJAMOFAB		[]		___/1
100 den başlayarak yedişer çıkarma		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.		___/3
LİSAN						
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[]		[]		___/2
Akıcılık: 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.		[]		N ≥ 11 kelime		___/1
SOYUT DÜŞÜNME						
Benzerlik, Orm, muz-portakal = meyve. [] tron = bisiklet [] saat = cıvı		[]		[]		___/2
GEÇİKMELİ HATIRLAMA						
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR		[] [] [] [] []		Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
Seçmeli		Çoklu seçmeli ipucu		[] [] [] [] []		
YÖNELİM						
[] Gün [] Ay [] Yıl		[] Gün adı [] Yer [] Şehir		[]		___/6
© Z.Nasreddine MD. Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30						TOPLAM ___/30

Türkçe versiyon: 2009. K. Selekler & B. Cangöz



EK 4 Parkinson Hastalığı olgu veri kayıt formu

PARKİNSON HASTALIĞI VERİ KAYIT FORMU

Olgu numarası:

Cinsiyet:

Yaş:

Anamnez

Başlangıç semptomu:

Parkinson ilk semptom başlangıç yaşı:

Motor semptomlar (Bradikinezi, tremor, rijidite, postüral instabilite):

Non-motor semptomlar (Gastrointestinal, genitoüriner, psikiyatrik, uyku, demans/kognitif gerilik, koku, konuşma)

Özgeçmiş

Kronik Hastalıkları:

Mevcut ilaçları:

Kafa travması:

Soy Ağacı:

Nöroloji Anabilim Dalı Muayene bulguları ve Klinik ölçek skorları

Nörolojik muayene bulguları:

Hoehn-Yahr Evrelemesi:

UPDRS I-II-III-IV (Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği):

MoCA (Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği):

Genetik Analiz Sonucu:

Tez araştırması için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24/08/2022 tarihli 2022/27-22 numaralı kararıyla etik kurul onayı alınmıştır.

EK 5 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Ayfer Ülgenalp

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7420-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	GBA (Glukozilseramidaz Beta) Geni Varyantlarının Parkinson Hastalığı ile İlişkisinin Retrospektif Araştırması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Ayfer Ülgenalp Tıbbi Genetik A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Karar No:2022/27-22	Tarih:24.08.2022				
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr. Ayfer Ülgenalp'ın sorumlusu olduğu "GBA (Glukozilseramidaz Beta) Geni Varyantlarının Parkinson Hastalığı ile İlişkisinin Retrospektif Araştırması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalikoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	

Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan çalışmada yardımcı araştırmacı olduğu için çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.