

# Levodopa Kullanmakta Olan İdiyopatik Parkinson Hastalarında Plazma Homosistein Düzeyi ve Polinöropati İlişkisi

## Relationship Between Plasma Homocystein Levels and Polyneuropathy in Patients Using Levodopa For Idiopathic Parkinson's Disease

Mithat Bedir, Hürtan Acar, Feriha Özer, Birgül Kurşun Atmaca, Aytül Mutlu, Fazıl Genç, Serkan Özben\*, Macit Koldaş\*\*, Tuğba Özcan Aydemir\*\*\*, Belgin Balcı Petek

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Kars Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kars, Türkiye

\*\* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Ordu Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Son yıllarda levodopa kullanan idiyopatik Parkinson hastalarında plazma homosistein düzeyinin, normal bireylere ve levodopa kullanmayan Parkinson hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Homosisteinin eksotoksik etkisinin Parkinson hastalığında görülen polinöropatinin bir nedeni olabileceği de tartışılmaktadır. Araştırmamızda idiyopatik Parkinson hastalarında plazma homosistein düzeyi bakılarak, plazma homosistein düzeyi normal ve yüksek bulunan gruplar ile kontrol grubunun elektrofizyolojik özelliklerinin (motor ve duysal ileti çalışmaları) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem ve Gereç:** Çalışmamıza polikliniğimizden takipli idiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) tanı kriterlerini dolduran, polinöropatiye neden olabilecek ikincil bir hastalığı bulunmayan ve hepsi levodopa kullanan 41 hasta ve yaş uyumlu, sağlıklı 30 birey, duysal ve motor iletileri açısından elektrofizyolojik olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kırk bir hastanın altısında duysal lifleri tutan polinöropati ve düşük bileşik kas aksiyon potansiyelleri saptandı. Duysal polinöropati saptanan hastaların ikisinde homosistein düzeyi yüksek, ikisinde normalin üst sınırında, ikisinde ise düşük saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda polinöropati sıklığında artış ile homosistein yüksekliği arasında anlamlı birliktelik saptanmasa da ileri çalışmaların daha homojen ve genç hasta gruplarında yapılmasına ihtiyaç vardır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2012; 50: 53-8)

**Anahtar Kelimeler:** Elektrofizyoloji, levodopa tedavisi, parkinson hastalığı, polinöropati, yüksek plazma homosistein düzeyi

### Abstract

**Objective:** Recent studies showed high plasma homocysteine levels in patients treated with Levodopa for Parkinson's disease (PD). Homocysteine, due to its exotoxic effect, might be the cause of polyneuropathy seen in PD. In this study, our aim was to show the correlation between high concentration of plasma homocysteine levels and polyneuropathy associated with PD.

**Material and Methods:** Forty-one patients with PD receiving levodopa treatment (patient group) and 30 healthy subjects (control group) were included in this study. We compared the two groups in terms of electrophysiological findings. Twelve patients had high plasma homocysteine levels and 29 of them had low plasma homocysteine levels.

**Results:** Six of the 41 patients had sensorial polyneuropathy and decreased compound muscle action potential amplitude compared to controls. Two patients had high plasma homocysteine levels, two patients had nearly high plasma homocysteine levels, two patients had low plasma homocysteine levels who had sensorial polyneuropathy.

**Conclusion:** Although in our study, we did not show any correlation between polyneuropathy and high plasma homocysteine levels, further studies including homogeneous groups of younger patients with PD are needed. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2012; 50: 53-8)

**Key Words:** Electrophysiology, high plasma level of homocystein concentration, levodopa treatment, parkinson disease, polyneuropathy

### Giriş

Son yıllarda, total plazma homosistein düzeylerinin levodopa ile düzenli tedavi altındaki idiyopatik Parkinson

hastalarında, gerek tedavi almayan hastalardan gerekse sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1-5). İdiyopatik Parkinson hastalığında (İPH) hiperhomosisteineminin levodopa kullanımıyla ve metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Mithat Bedir

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: ffozer@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received:** 19 Aralık 2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08 Şubat 2012

**46. Ulusal Nöroloji Kongresinde (2010) poster olarak sunulmuştur.**

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

*The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,*  
published by Galenos Publishing.

genotipiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (1,3). Kuhn ve arkadaşları İPH olan hastalarda homosistein düzeyindeki değişikliklerinin %40'ını, ileri yaş ve ortalama günlük levodopa kullanımı ile açıklamışlardır (5). Hiperhomosisteinemi, serbest radikal oluşumunu, LDL oksidasyonunu ve inflamasyonu artırarak ve N-Metil-D-Aspartik asit aktivasyonuna yol açarak eksitotoksik madde olarak rol oynayabilir (2,4).

Levodopa beyin ve periferik dokularda katekolamin O-Metil transferaz ile O-metilasyona gider, bu reaksiyon metil donörü olarak S-adenozil metiyonini gerektirir ve demetilize olmuş ürün olan S-adenil homosisteine dönüşür. Daha sonra S-adenil homosistein hızlıca homosisteine dönüşür. Homosistein ayrıca diyetle alınan metiyoninden elde edilir. Homosistein tekrar metilen tetrahidrofolat redüktaz yolu ile homosisteine ve betain homosistein metil transferaza dönüşür. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi kofaktör olarak vitamin B12 ve folat gerektirir (6-9).

Levodopa ile tedavi edilen İPH'da vitamin B12 ve folik asit seviyelerinde azalma bildirilmiştir (10).

Homosistein nöronal hücrelerde bir eksitotoksik amino asit şeklinde etki gösterebilmektedir. İPH tedavisi sırasında plazma homosistein düzeylerinin kontrol altına alınması önemlidir (11-19). Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) ile levodopanin metabolize olmasının, nörotoksin olan homosistein düzeylerini arttırdığı, bunun da in vitro olarak sensoriyel periferik sinirlerde aksonal olarak belirgin dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (18).

Araştırmamızda idiyopatik Parkinson hastalarını önce kontrol grubuyla, daha sonra plazma homosistein düzeyi yüksek bulunan Parkinson hastalarını, hem plazma homosistein düzeyi normal bulunan Parkinson hastalarıyla hem de kontrol grubuyla elektrofizyolojik olarak (motor ve duysal iletilerini) karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmada, ayrıca günlük levodopa alınımı, total homosistein plazma düzeyleri, vitamin B12 düzeyleri ile motor ve duysal iletiler arasındaki korelasyon değerlendirildi.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları polikliniğimizden takip edilmekte olan Parkinson hastaları içinden; İPH tanı kriterlerine uyan, yaş ortalamaları  $66.59 \pm 10.04$  (min:48 - maks:84) olan 23'ü erkek ve 18'si kadın olmak üzere, levodopa kullanan 41 hasta alındı.

İPH tanısının konulmasında, UK Parkinson Disease Society (UK PDS) brain bank kriterleri kullanıldı (20). Çalışmamızda İPH'nın klinik evrelendirilmesi; Hoehn-Yahr ölçeği ile, klinik şiddet ölçümü ise; Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS) ile yapıldı (21,22).

Çalışmamıza, aşağıdaki özellikleri olan Parkinson hastaları dahil edilmedi:

-Piramidal bulgular, serebellar bulgular, belirgin bakış perezisi, dispraksi, otonomik disfonksiyon ya da çalışmaya uyum gösteremeyecek düzeyde bilişsel fonksiyon bozukluğu olanlar,

-Polinöropati yapabilecek diğer hastalıklar (diabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperüremi, alkolizm, toksin maruziyeti, neoplazi, herediter nöropatiler) olan hastalar,

-Testleri uygulamayı kabul etmeyen hastalar,

-45 yaşından küçük, 85 yaşından büyük olanlar,

-Kardiyak pacemaker, eski anevrizma klipleri, aortik kapak, yeni stent ve ferromanyetik oküler parça takılanlar ve elektrofizyolojik testlerin uygulanabilmesi için herhangi bir ciddi sağlık problemi olanlar,

- Evre 5 idiyopatik Parkinson hastaları klinik durumun ağırlığı nedeniyle testlerde uyum ve uygulama sorunu yaşanabileceğinden dışlandılar.

Kontrol grubu olarak; yaş uyumlu, yaş ortalamaları  $65.463 \pm 12.08$  (min:56 - maks:82) olan 6'sı erkek, 24'ü kadın, gönüllü 30 birey alındı.

Kontrol grubuna; polinöropati nedeni olabilecek yukarıda belirtilen diğer hastalıkları olanlar, testleri uygulamayı kabul etmeyen hastalar, kardiyak pacemaker, eski anevrizma klipleri, aortik kapak, yeni stent ve ferromanyetik oküler parça takılanlar ve elektrofizyolojik testlerin uygulanabilmesi için herhangi bir ciddi sağlık problemi olanlar alınmadı.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan rutin kan tetkikleri istendi ve elektromiyonografi (EMG) incelemeleri yapıldı.

Araştırmamızda, levodopa almakta olan idiyopatik Parkinson hastaları, kontrol grubu ile, plazma homosistein, vitamin B12 düzeyi, folat düzeyi, polinöropati ve duysal semptomlar yönünden (Tablo I), İPH tanılı 41 hastadan polinöropati saptanan 6 hasta ile polinöropati saptanmayan 35 hasta, klinik, demografik ve elektrofizyolojik özellikleri açısından (Tablo II) karşılaştırıldı. .

Çalışmamızda levodopa almakta olan idiyopatik Parkinson tanılı hastalarımızdan, plazma homosistein düzeyi yüksek bulunan hastalar (n=12), plazma homosistein düzeyi normal hastalarla (n=29) ve normal bireylerle, polinöropati varlığı açısından karşılaştırıldı (Tablo III).

## İstatistiksel Analiz:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t-test, Mann-Whitney U, ki-kare ve Fisher'in kesin testleri kullanıldı. 'p' değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamızda idiyopatik Parkinson hastaları ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal değerlerinin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hasta grubunun homosistein değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Hasta grubunun vitamin B12 ve folat değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda vitamin B12 düzeyi 210 pcg/dl altında olan 8 kişi, 210-300 pcg/dl arasında olan 6 kişi bulunmakta idi. Kontrol grubunda homosistein ve folat düzeyleri normal sınırlarda idi. Hasta grubunda polinöropati oranı, kontrol grubuna

göre anlamlı derecede fazla bulundu ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında duysal semptomlar, karpal tünel sendromu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Polinöropati saptanan olguların, sol sural sinir duysal aksiyon potansiyeli amplitüd değerleri, polinöropati saptanmayan olgulara göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo 1.** İdiyopatik Parkinson hastaları ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal değerlerinin özellikleri

	Parkinson Hastaları	Kontrol	p
Grup sayısı	41	30	
Yaş	66.59±10.04	65.46±12.08	
Cinsiyet (E/K)	23/18	6/24	
Plazma homosistein düzeyi	14.60±10.16	9.86±2.69	0,015*
Homosistein (Y)	12	-	<0.001**
Vitamin B12 düzeyi	263.22±163.11	370.60±198.22	0.015*
Folat düzeyi	5.98±2.86	7.82±3.07	0.011*
Vitamin B12 (D)	15	8	<0.01*
Duysal semptom (+)	5	0	0.069
PNP (+)	6	0	0.036*
KTS (+)	2	4	0.233
Ulnar tuzak (+)	1	0	-

(E/K: Erkek/Kadın, Y: Yüksek, D: Düşük, PNP: polinöropati, KTS: Karpal tünel sendromu)

**Tablo 2.** İdiyopatik Parkinson hastalarının elektrofizyolojik olarak polinöropati saptanmayan ve polinöropati saptanan gruplarının demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri

	PNP (-) (n=35)	PNP (+) (n=6)	P
Yaş	65.69±10.13	71.83±8.42	0.150
Cinsiyet (E/K)	18/17	5/1	0.205
Hastalık Başlangıç Yaşı	58.49±12.20	65.83±7.19	0.066
Hastalık Süresi (ay)	85.43±61.04	71.67±29.18	0.397
UPDRS-Total Skor	26.77±17.51	28.50±13.19	0.785
UPDRS-Motor-skor	17.54±11.58	18.33±9.48	0.860
UPDRS-GYA-skor	6.89±5.94	8.00±4.47	0.607
UPDRS-Bilişsel-skor	2.34±2.46	2,17±2,04	0.855
KTS	2	0	0.726
Dopa dozu	478.94±346.29	595.83±326.50	
Dopa süresi (ay)	62.89±49.26	45.67±22.71	
Agonist kullanımı +	17	2	0.668
Plazma Homosistein düzeyi	14.50±10.55	15.19±8.24	0.860
Plazma Homosistein düzeyi (Y)	10	2	
Vitamin B12 düzeyi	251,37±125.98	332.33±313.37	0.558
Folik asit düzeyi	5.89±3.07	6.50±0.89	0.344
Vitamin B (D)	12	3	0.651
Duysal semptom	3	2	0.148

(Hst Baş. Yaşı: Hastalık başlangıç yaşı, E/K: Erkek/Kadın, Y: yüksek, D: düşük PNP: polinöropati, KTS: Karpal tünel sendromu)

**Tablo 3.** Homosistein düzeyi yüksek ve normal olan idiyopatik Parkinson hastalarının demografik, klinik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik özellikleri

	Homosistein ≤15 (n=29)	Homosistein >15 (n=12)	P
Yaş	66.76±10.06	66.17±10.45	0.869
Cinsiyet (E/K)	15/14	8/4	0.380
Hastalık Başlangıç Yaşı	59.76±12.28	59.08±11.16	0.866
Hastalık süresi (ay)	81.59±57.97	87.83±58.39	0.758
UPDRS-total skoru	27.52±16.28	25.83±18.74	0.789
Motor-skor	17.72±10.16	17.50±13.90	0.960
GYA-skoru	7.34±6.11	6.33±4.81	0.578
Polinöropati	4	2	0.577
KTS	8	1	0.505
Ulnar nöropati	0	1	-
Dopa dozu	478.94±346.29	595.83±326.50	0.448
Dopa süre (ay)	62.89±49.26	45,67±22,71	0.187
Agonist kullanımı (Var)	14	5	0.699
Vitamin B12 düzeyi	286.66±173.32	206.58±123.82	0.155
Folat düzeyi	6.48±2.95	4.77±2.31	0.057
Vitamin B12 (D)	8	7	0.083
Duysal semptom (Var)	1	4	0.020*

D: Düşük

Hasta grubunun ulnar, sağ tibial sinir birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüd değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Hasta grubunun median sinir duysal pik potansiyel amplitüd değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Hasta grubunun median duysal sinir ileti hızı değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yavaş bulundu ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızdaki 41 idiyopatik Parkinson hastasının elektrofizyolojik olarak polinöropati saptanmayan ve polinöropati saptanan gruplar arasındaki demografik, klinik ve biyokimyasal özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda elektrofizyolojik olarak polinöropati saptanmış olan idiyopatik Parkinson hastalarının (6 hasta) elektrofizyolojik özellikleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; polinöropatili idiyopatik Parkinson hastalarının sol tibial sinir bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü kontrol grubuna göre anlamlı düşük, sağ sural sinir duysal aksiyon potansiyeli amplitüdü kontrol grubuna göre düşük, median sinir duysal ileti hızı kontrol grubuna göre anlamlı yavaş bulundu; sırasıyla ( $p=0.016$ ), ( $p=0.001$ ), ( $p=0.014$ ).

Plazma homosistein düzeyi yüksek olan olgularda, duysal semptom oranı homosistein düzeyi düşük olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

## Tartışma

Çalışmamızda levodopa kullanan tüm idiyopatik Parkinson hastalarının plazma homosistein düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p<0.001$ ), vitamin B12 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p=0.015$ ) bulunmuştur. Bu veriler, literatürle uyumlu olarak tüm hastalarımızın levodopa kullanıyor olması sebebiyle, plazma homosistein düzeyi yüksekliğinin muhtemel nedenlerinden birisinin levodopa kullanımı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda levodopa kullanan idiyopatik Parkinson hastalarında polinöropati görülme oranı, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.036$ ). Bu veriler İPH hastalarında saptanan polinöropatinin hiperhomosisteinemiye bağlı olabileceğini akla getirmekle birlikte, homosistein yüksekliği olan hasta sayımızın az olması nedeniyle, homosistein yüksekliğinden ziyade vitamin B12 düzeylerinin düşük saptanmış olması, polinöropatinin asıl nedeninin vitamin B12 eksikliği olabileceğini düşündürmüştür.

Homosistein yüksek ve normal olan idiyopatik Parkinson hastalarının demografik, klinik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Klinik olarak vitamin B12 yetersizliği olan hastaların önemli bir kısmında (%50'ye kadar) serum vitamin B12 düzeyi normal sınırlarda bulunmaktadır (23,24). Bununla birlikte; serum metabolitleri, homosistein ve metil malonik

asitin ölçülmesi tanı spesifikliğini ve duyarlılığını arttırmaktadır (23-25). Bu nedenle, polinöropatisi olan ve vitamin B12 düzeyi normal olup 300 pg/ml altında bulunan hastalarda plazma metil malonik asit ve plazma homosistein ölçümleri yapılması önerilmektedir (25). Literatürle uyumlu olarak polinöropatisi olan 6 idiyopatik Parkinson hastasından 3'ünde vitamin B12 düşüklüğü saptanmıştır. Vitamin B12 düzeyi düşük saptanan 3 hastadan birinde homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur. Öte yandan vitamin B12 düzeyi 300 pg/ml'in altında olan yalnız bir hastada homosistein düzeyi yüksek saptanmıştır. Polinöropati saptanan 2 hastada, hem vitamin B12 düzeyleri hem de homosistein düzeyleri normal düzeyde saptanmıştır. Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda homosistein düzeyinin yüksek olması beklenirken vitamin B12 eksikliği görülen hastalarımızda bu negatif korelasyonun görülmemesi hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir.

İPH'da polinöropati saptadığımız hastalarda öncelikle duysal liflerin etkilendiğini gösteren veriler elde ettik.

Elektrofizyolojik olarak periferik bir sinirin duysal bir lifinin %30'unu etkileyen lezyon varlığında o sinire ait hiçbir kayıtlama elde edilemeyebilir iken, motor liflerin %70'i etkilendiğinde herhangi bir kayıtlama elde edilemez, bu nedenle özellikle polinöropati kliniğinin erken dönemlerinde elektrofizyolojik olarak duysal liflerin etkilendiğini gösteren bulguların saptanması sıklıkla olasıdır.

Duysal yakınmaları olan hastalarımızda, polinöropati ortaya çıkma olasılığı yüksek bulunmuştur. Ayrıca normal sınırlarda saptanmış olsa dahi normal grupla karşılaştırıldığında hasta popülasyonunda incelenen sinirlerin birleşik kas aksiyon potansiyelleri daha düşük amplitüdü bulundu. Bu da duysal liflerin yanında motor liflerin de etkilenmeye başlamış olabileceğini akla getirmektedir. Metabolik polinöropati olgularının çoğunda beklendiği gibi, hasta grubumuzda da, yeterli sayıda hasta olmamakla birlikte, öncelikle etkilenen liflerin duysal lifler olduğu ve bu liflerden de en uzun seyirli olan sural sinirin ilk olarak etkilendiği gözlenmiştir.

İdiyopatik Parkinson hastalarında polinöropati prevalansının belirlenmesi ve bunun popülasyondaki (%2.4) ve daha yaşlı popülasyondaki (%8'e kadar) prevalanslarla karşılaştırılması için ek çalışmaların yapılması gerekecektir (26). Bu çalışmada, 41 hastalık İPH popülasyonunda 6 hastada (%14.6) klinik ve elektrofizyolojik olarak polinöropati saptanmış olup, literatüre göre yüksek bir oran saptanmıştır. Bunun olası nedeni hasta sayımızın daha az ve hasta grubumuzun daha ileri yaşta olması ile açıklanabilir.

Polinöropatinin, bu yaş grubunda da ortaya çıkabilecek polinöropatiye neden olabilecek vitamin B12 eksikliği gibi başka nedenlere bağlı mı olduğu ya da L-dopa gibi ilaçların hiperhomosisteinemiye yol açması nedeni ile mi ortaya çıktığının açıklığa kavuşması için daha yüksek sayıda ve daha genç hasta grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, et al. Plasma homocysteine and L-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem* 2001;47:1102-4.
2. Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch Neurol* 2003;60:59-64.
3. Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000;55:437-40.
4. Kuhn W, Roebroek R, Blom H, Van Oppenraaij D, Muller T. Hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245:811-2.
5. Kuhn W, Roebroek R, Blom H, et al. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1998;40:225-7.
6. Miller JW, Shukitt-Hale B, Villalobos-Molina R, Nadeau MR, Selhub J, Joseph JA. Effect of L-Dopa and the catechol-O-methyltransferase inhibitor Ro 41-0960 on sulfur amino acid metabolites in rats. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:55-66.
7. Clarke S, Banfield K. S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. In Carmel R, Jacobsen DW editors. *Homocysteine in health and disease*. New York: Cambridge University Press; 2001. p. 63-78.
8. Brosnan JT, Jacobs RL, Stead LM, Brosnan ME. Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism. *Acta Biochim Pol* 2004;51:405-13.
9. Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet* 1995;56:1052-9.
10. Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003;60:1125-9.
11. Nissinen E, Nissinen H, Larjonmaa H, et al. The COMT inhibitor entacapone, reduces levodopa-induced elevations in plasma homocysteine in healthy adult rats. *J Neural Transm* 2005;112:1213-21. Epub 2004 Dec 22.
12. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
13. Lamberti P, Zoccolella S, Armenise E, et al. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated Parkinson's disease patients: effect of cobalamin and folate administration. *Eur J Neurol* 2005;12:365-8.
14. Zoccolella S, Lamberti P, Armenise E, et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:131-3.
15. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology* 1998;50:858-63.
16. Fahn S. Is Levodopa toxic? *Neurology* 1996;47:184-95.
17. Nakaso K, Yasui K, Kowa H, et al. Hypertrophy of IMC of carotid artery in Parkinson's disease is associated with levodopa, homocysteine, and MTHFR genotype. *J Neurol Sci* 2003;207:19-23.
18. Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol* 2004;61:657-60.

19. Yasui K, Nakaso K, Kowa H, Takeshima T, Nakashima K. Levodopa- induced hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;108:66-7.
20. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's disease society brain bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl* 1993;39:165-72.
21. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
22. Stern MB. The clinical characteristics of Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: a diagnosis and assessment. In: Stern MB, Hurting HI, editors. *The comprehensive management of Parkinson's disease*. New York: PMA;1988. p. 3-50
23. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency. II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99-107.
24. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239-46.
25. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45:1435-40.
26. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002;324:466-9.