

## GİRİŞ

Parkinson hastalığına (PH) yol açan nörodejeneratif sürecin etyolojisi halen anlaşılamamıştır ve olasılıkla genetik ve/veya çevresel faktörlerin bir arada etkileşiminin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bugüne kadar, otozomal resesif geçişli erken başlangıçlı parkinsonizme (OREP) neden olan üç farklı gen mutasyonu tespit edilmiştir: *parkin* (PARK2),<sup>(1)</sup> *DJ-1* (PARK7)<sup>(2)</sup> ve *PINK-1* (PARK6).<sup>(3)</sup> OREP olgularının yaklaşık %50'sinde *parkin* genindeki mutasyonların sorumlu olduğu gösterilmiştir.<sup>(1,4)</sup> Kısa bir süre önce, PARK7'den sorumlu *DJ-1* genindeki mutasyonların ve PARK6'dan sorumlu *PINK1* mutasyonlarının da farklı OREP tablolarına yol açtıkları bildirilmiştir.<sup>(2,3)</sup> Bonifati ve ark. ilk kez 27 ile 40 yaşları arasında PH başlamış olan Hollandalı (Ex1-5del) ve İtalyan (L166P) ailelerde patojenik *DJ-1* mutasyonları tespit etmişlerdir.<sup>(2)</sup> Daha sonraki yıllarda, değişik ülkelerde hastalığın erken başladığı parkinsonizimli ailelerde *DJ-1* geninde diğer mutasyonlar da bildirilmiştir.<sup>(5-11)</sup> İlk keşfedilen İtalyan ve Hollandalı ailelerden sonra biri homozigot,<sup>(12)</sup> diğeri heterozigot<sup>(5)</sup> olan sadece 2 mutasyon saptanmıştır. OREP hastalarında *DJ-1* genini kodlayan mutasyonların prevalansı %1 civarındadır.<sup>(6,7,9,13)</sup>

*DJ-1* pozitif hastalarda görülen, erken yaşta başlangıç, oldukça simetrik tutulum, hastalığın yavaş ilerleme göstermesi, levodopa tedavisine yanıt alınması, uykunun yararlı etkisi, başlangıçta ortaya çıkan distoni ve reflekslerde artma şeklindeki klinik özellikler, *parkin* dahil olmak üzere diğer OREP ailelerindeki benzerlik gösterir.<sup>(2,10,11)</sup> Bunlara ek olarak, *DJ-1* pozitif ailelerde semptomlar tek yanlı başlayabilir ve hastalık şiddeti kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Bulgular hafif bradikinezi ve rijiditeden, şiddetli parkinsonizm semptomlarına ve levodopaya bağlı motor komplikasyonlara varan çeşitlilik gösterir. Bazı hastalarda davranışsal, psikiyatrik bozukluklar veya distonik özellikler de ortaya çıkabilir.<sup>(2,5-7,14-16)</sup>

Bu çalışmada, anne ve babaları arasında 1. derecede akrabalık bulunan ve 60 yaş öncesinde PH gelişen iki erkek kardeşte altta yatan genetik bir patolojiyi araştırmak üzere PARK2 ve PARK7 mutasyon analizlerinin yapılması planlanmıştır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Hastalar

PH tanısı İngiltere PH Derneği Beyin Bankası tanı kriterlerine<sup>(17)</sup> dayanarak konulmuştur. PH'nin şiddeti Hoehn-Yahr (H-Y) Ölçeği<sup>(18)</sup> ve Birleşik PH Değerlendirme Ölçeğine (BPHDÖ Bölüm I-III)<sup>(19)</sup> göre değerlendirilmiştir. Soy geçmişlerinde iki kardeşin anne ve babalarının kardeş çocukları olduğu ve 78 yaşında vefat etmiş olan babalarının da ellerinde titreme ve hareketlerinde yavaşlama nedeniyle PH tanısı aldığı öğrenilmiştir. Ancak defalarca sorulduğu halde ailede olası diğer akraba evlilikleri dahil olmak üzere, soy geçmiş bilgilerinin ayrıntıları yeterli olarak öğrenilememiştir. Elde edilen soyağacı verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalar toplam beş kardeş arasında 1. ve 4. sıralardadır. Tablo 2'de hastaların demografik ve klinik özellikleri görülmektedir.

**Olgu 1:** Lise mezunu olan ve bir devlet dairesinde memur olarak çalışan hastada 48 yaşındayken boynunda kasılma, kısa süre içinde sol kolunda tutukluk ve ağrı ortaya çıkmış. Yakınmalarının 7. ayında (Eylül 2000) kliniğimizin Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvuran hasta sol tarafında hafif bradikinezi, rijidite ve asosiye hareket azlığı saptanarak PH tanısı almış, H-Y evrelemesine göre 1. evrede ve BPHDÖ I-III toplam puanı 7 olarak bulunmuştur. Tremoru bulunmayan hastanın nörolojik muayenesinde başka bir özellik saptanmamıştır. Başvurusundan bir ay önce başlanan levodopadan (100 mg/gün) oldukça yarar gördüğü anlaşılmıştır. Yaşının nispeten genç olması nedeniyle, levodopa kesilerek lizürid (0.6 mg/gün) ve piribedil (150 mg/gün) tedavisine geçilmiş ve hasta yarar görmüştür, ancak hastada halüsinasyonlar gelişince ketiapin 25 mg/gün başlanmış ve yeterli etki sağlamayınca 200 mg/gün dozuna arttırılmıştır. Birisinin dokunduğunu, ağız şapırdatma veya üfleme sesi duyduğunu ifade eden hastanın tanımlamış olduğu taktil ve işitsel halüsinasyonlardan ürktüğü ve iç görüşünün kaybolduğu anlaşılmıştır. Başka bir şehirde yaşaması nedeniyle kontrol muayenelerine düzenli gelemeyen hastada, hastalığının 2. yılında lizürid kesilerek levodopa başlanmış ve psikotik semptomların azaldığı ifade edilmiştir.

Hastalığın 4. yılında 600 mg/gün levodopa, 800 mg/gün entakapon ve 6 mg/gün kabergolin tedavisindeyken kontrole gelen hastada doz sonu kötüleşmesi geliştiği anlaşılmıştır. "Açık" dönemlerde amaçsızca koşma, ağaçlara tırmanma ve sallanma şeklinde hiperaktivite hali yaşadığı öğrenilmiştir. Bunlara ek olarak, libido artması, evde amaçsızca dolapları karıştırma ve dolaşma, aşırı miktarda yemek yeme ve bilgisayar oyunlarına fazla düşkünlük şeklinde evvelce bulunmayan dürtü kontrol bozukluğu semptomları geliştiği de anlaşılmıştır. "Kapalı" dönemlerde solda belirgin bilateral ağır bradikinezi (H-Y; 3. evre, BPHDÖ; 51 puan), motor bloklar, sol elinde distonik kasılma, sırtında yanma hissi ve panik atakları olan hastanın "açık" dönemlerde oldukça iyi duruma

geldiği gözlenmiştir (H-Y; 2. evre, BPHDÖ; 14 puan). Kabergolin kesilerek 800 mg/gün levodopa, 800 mg/gün entakapon ve 300 mg/gün ketiapin önerilmiştir. Mayıs 2007 tarihinde yapılan kontrol muayenesinde “açık” dönemlerin süresinin uzamakla birlikte motor dalgalanmaların devam ettiği, dürtü kontrol bozukluğu semptomlarının kaybolduğu, ancak depresyonda olduğu gözlenmiştir. Hastanın almakta olduğu 1250 mg/gün levodopa, 800 mg/gün entakapon ve 300 mg/gün ketiapin tedavisine s.c. apomorfin amp. (aralıklı zerk) ve essitalopram 20 mg/gün eklenmiştir.

**Olgu 2:** Üniversite mezunu olan ve mesleği öğretmenlik olan 56 yaşındaki hastada önce sağ, kısa süre sonra sol elde istirahat tremoru ve hareketlerinde yavaşlama ortaya çıkmış, dört yıl sonra çene titremesi tabloya eklenmiştir. İlk semptom başladığında PH tanısı alan hasta 450 mg/gün levodopa, 0.25 mg/gün pergolid, 50 mg/gün piribedil ve 5 mg/gün selejilin kullanmaktayken, hastalığının 7. yılında Hareket Bozuklukları Polikliniğimize başvurmuştur. Tedaviden yarar gören hastada 4. yılda doz sonu kötüleşmesi geliştiği anlaşılmıştır. Hoehn-Yahr Ölçeğine göre 2. evrede bulunan hastanın BPHDÖ-I-III puanı “kapalı” dönemde 37, “açık” dönemde 18 olarak bulunmuştur. Psikotik semptomlar ve distoni sergilemeyen ve hastalık seyri oldukça yavaş olan hasta, hastalığının 10. yılında (66 y.) akciğer kanseri nedeniyle vefat etmiştir.

### **Genetik analiz**

#### *DNA hazırlanması:*

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğinde OREP tanısı konulan iki hastaya ve sağlıklı akrabalarına bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldıktan sonra, genetik analizde kullanılmak üzere EDTA’lı tüplere kan örnekleri alınarak Japonya’da Juntendo Üniversitesi genetik laboratuvarına gönderilmiştir. Burada standart yöntemler kullanılarak DNA hazırlanmıştır.

#### *Bağlantı ve sekans analizi:*

Hastalarda 18 polimorfik DNA belirteci (D1S243, D1S468, D1S2845, D1S2660, D1S2795, D1S2870, D1S214, D1S2663, D1S1612, D1S508, D1S244, D1S450, D1S2736, D1S2667, D1S228, D1S2672, D1S507, D1S2697) kullanılarak, evvelce tanımlanmış protokole<sup>(20)</sup> göre bağlantı analizi yapılmıştır. Ekson-intron sınırlarını içeren kodlayıcı bölgelerin doğrudan dizimi sayesinde *parkin* mutasyonunun analizi gerçekleştirilmiştir.<sup>(1)</sup> Ayrıca, 17 DNA belirteci kullanılarak PARK6, PARK7 ve PARK9 bölgeleri için de bağlantı analizi ile *PINK-1* mutasyon analizi bilinen protokollere uygun

şekilde gerçekleştirilmiştir.<sup>(20,21)</sup> Hastalarda PARK7 lokusuna bağlantısı saptanması üzerine *DJ-1* gen mutasyon ve dozaj analizi planlanmıştır. Sekans analizi için PCR yardımıyla *DJ-1* geninin kodlayıcı eksonları ve ekson-intron sınırları çoğaltılmıştır.<sup>(2)</sup> “Big Dye Terminator Chemistry” (Applied Biosystems, Foster City, CA) kullanılarak di-deoksi siklus sekansı elde edilmiştir. Takiben ABI377 ve 310 otomatik DNA sekans analizörleri (Applied Biosystems) üzerinde ekson sekansları elde edilmiştir. Nükleotid sekanslama yöntemiyle *DJ-1* mutasyonu analiz edilmiştir.

“TaqMan” gerçek zamanlı kantitatif PCR yöntemi kullanılarak gen sayısının belirlenmesi yapılmıştır. Ayrıca her reaksiyonda (Applied Biosystems) internal bir kontrol geni ( $\beta$ -aktin) de kantifiye edilmiştir. Örnekler iki kez incelenmiştir. Her örnekte 50  $\mu$ L olan toplam PCR reaksiyon hacmi; deoksiribonükleik asit içermeyen bir suda (22.5  $\mu$ L) seyreltilmiş DNA, TaqMan Universal PCR Master karışımı (25  $\mu$ L) ve test karışımından (2,5  $\mu$ L) oluşmaktadır. PCR, ABI Prism 7700 Sekans Tespit Etme Sisteminde (Applied Biosystems) gerçekleştirilmiştir. İşlemin gerçekleşmesinde gerekli koşullar; 50°C’de gerçekleştirilen 2 dakika süreli inkübasyon, takiben 95°C’de 10 dakika süresince uygulanan ilk denatürasyon aşaması ve 95°C’de 15 sn. ve 60°C’de 1 dakika boyunca gerçekleştirilen 40 siklustan oluşmaktadır. Her testte, DJ-1 genin 1,2,3,4 ve 5 no’lu ekzonlarında heterozigot delesyon olan taşıyıcılardan alınan örnekler pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Halen adı geçen laboratuarda hastalarımızın genetik çalışmaları devam etmektedir.

## SONUÇLAR

Elli yedi cm aralığında PARK6, 7 ve 9 bölgeleri boyunca uzanan 35 mikrosatelit belirteçler kullanılarak ilk genişletilmiş haplotipler yapılandırılmıştır. Hastaların DNA örneklerinde, dünyada en sık görülen *parkin* gen mutasyonu taraması sonuç vermemiştir. Daha sonra daha az sıklıkta görülen diğer mutasyonlar araştırılmış ve bu iki kardeşin DNA örneklerinin haplotip analizinde PARK7 bölgesinde homozigot yapı izlenmiştir. PARK7’ye yol açan *DJ-1* geni mutasyonu analizinde eksilme mutasyonu 1. intron’da (kodlamayan bölgede) saptanmıştır (Şekil 1).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, ebeveynleri arasında yakın akraba evliliğinin yanı sıra aile yüklülüğü gösteren ve PH gelişen iki kardeş hastada yapılan genetik analizde homozigot PARK7 mutasyonu saptanmıştır.

Otozomal resesif parkinsonizm tablolarında *DJ-1* genindeki (PARK7) mutasyonların çok nadir görüldüğü ifade edilmektedir.<sup>(6,9,11)</sup> Fransız PH Çalışma Grubu, Avrupa ve Asya'daki çeşitli ülkelerden 91 OREP bulunan aileyi kapsayan çalışmalarında, PARK7 lokusunda *DJ-1* mutasyonunu yalnızca 2 ailede (Hollanda ve İtalya kökenli) saptamışlardır.<sup>(11)</sup> Hague ve ark. semptomları 50 yaşından önce başlamış olan 107 Parkinson hastasından oluşan bir serinin *DJ-1* mutasyonu taramasında sadece 1 hastada 1. ve 7. eksonlarda mutasyon bulmuşlardır.<sup>(6)</sup> Patolojik olarak PH tanısı almış 185 hastanın 1'inde 2. eksonda, diğerinde 4. eksonda homozigot, 7. eksonda heterozigot *DJ-1* mutasyonları bulunmuştur.<sup>(5)</sup> Yüz Parkinson hastasını kapsayan heterozigot mutasyonların tarandığı bir diğer genetik araştırmada, 2 taşıyıcıda (%2) 5. ve 7. eksonlarda *DJ-1* mutasyonu bulunmuş, buna karşılık, *parkin* mutasyonu 17 hastada (%17) saptanmıştır.<sup>(9)</sup> Öte yandan, hastalıkları 51 yaşından önce ortaya çıkmış olan Çinli, Hintli ve Malezyalı olan toplam 65 Asya kökenli PH hastasının hiçbirinde *DJ-1* mutasyonu bulunmamış ve *parkin*'e benzemeksizin patojen *DJ-1* mutasyonlarının bazı toplumlara özgü olabileceği vurgulanmıştır.<sup>(22)</sup>

*DJ-1* geninde 8 ekson bulunmakta olup,<sup>(2)</sup> bu güne kadar sekans analizlerinde saptanan *DJ-1* genindeki mutasyonlar, bu genleri kodlayan değişik eksonlarda belirlenmiştir.<sup>(5-7,9,11,22)</sup> Bizim hastalarımızda saptanan *DJ-1* genindeki 1. intronda mutasyonlar daha önce bildirilmemiş olup, halen adı geçen laboratuarda genetik çalışmamız devam etmektedir. Fransız PH Genetik Çalışma Grubu intronik bölgelerin düzeltici elementler bulundurduğunu ve dolayısıyla bu bölgelerdeki mutasyonların patojenik olamayacağını ileri sürmüşlerdir.<sup>(11)</sup> Oysa eksonlardaki mutasyonlar fonksiyonel protein kaybına<sup>(6)</sup> ve özellikle 4. eksondan sonra prematüre protein oluşmasına yol açmaktadırlar.<sup>(9)</sup> Bu bağlamda, hastalarımızda saptanan 1. introndaki delesyonun *DJ-1* mRNA stabilitesinde rol aldığına dair spekülasyon yapılabilir. Öğrenildiği kadarıyla hastalarımızın soy geçmiş özellikleri göz önüne alındığında, PH tanısı almış olan babalarının olasılıkla heterozigot mutasyon taşıyıcısı olabileceği düşünülmüştür.

PARK7 mutasyonuna bağlı gelişen OREP erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir.<sup>(11)</sup> Sunduğumuz kardeşlerde PH'nin başlama yaşı Bonifati ve ark.'nın bildirdiği olgulara<sup>(1)</sup> ve diğerlerine göre<sup>(6,9,11,22)</sup> biraz daha ileri olmakla birlikte, hastalık için tipik olan başlama yaşından erkendir. Hastalarımızın klinik özellikleri arasında unilateral başlaması, levodopaya yanıt alınması ve özellikle birinde hastalığın yavaş seyirli olması bakımından, önceden bildirilmiş PARK7 hastalarına uymaktadır.<sup>(2,5,6,14-16)</sup> Bunlara karşın, 75 Sırp kökenli PH hastası arasında heterozigot *DJ-1*

mutasyonu saptanmış olan 1 hastada hastalığın hızlı seyirli olduğu görülmüştür.<sup>(7)</sup> Hastalarımızın her ikisinde depresyon, genç olanda ise ek olarak psikotik semptomların da gözlenmesi bildirilen diğer PARK7 olgularıninkine uyumludur.<sup>(7)</sup> Benzer şekilde, kardeşlerin birinde levodopa öncesi distoni gelişmesi de söz konusu mutasyonu taşıyan olgularda bildirilmiştir.<sup>(2,5,16)</sup>

Diğer OREP tablolarına yol açan *PINK-1* ve *parkin* mutasyonlu hastaların klinik özellikleri büyük ölçüde *DJ-1* mutasyonu olanlara benzemektedir.<sup>(1,3)</sup> *DJ-1* mutasyonlu hastalarda görülen erken yaşta başlama, levodopa yanıtı, distoni ve/veya psikoz gelişmesi, yavaş progresyon gibi özellikler *PINK-1* mutasyonlu hastalarıninkine örtüşmektedir.<sup>(3)</sup> PARK7 mutasyonu saptanan hastalarda istirahat tremoru PARK6 mutasyonu görülen hastalara göre daha az sıklıkta bildirilmiştir.<sup>(15)</sup> Parkin hastalığı ise, daha geniş bir fenotipik özellik sergilemekte olup, başlangıç yaşı geç olabilmekte, tremor ön planda olmakta, gün içinde dalgalanmalar görülmekte, distoni seyrek olmakla birlikte levodopaya bağlı diskineziler erken gelişmektedir. Böylece *parkin* grubundaki hastaların sporadik PH olgularından ayırt edilmesi güç olmaktadır.<sup>(3)</sup>

Kromozom 1p36'da<sup>(2,15,16)</sup> yer alan *DJ-1*'in normal işlevi ve dopaminerjik hücre dejenerasyonundaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, antioksidan, proteaz olarak işlev gördüğüne ve ayrıca, *DJ-1* ile oksidatif stres yanıtı ve mitokondriyal işlev arasında bağlantı bulunduğu dair kanıtlar vardır.<sup>(2,23-25)</sup> Canet-Aviles ve ark. oksidatif stres varlığında, doğal tip *DJ-1*'in dış mitokondriyal membrana transloke olduğunu ve nöroprotektif etki gösterdiğini saptamışlardır.<sup>(23)</sup> Öte yandan, daha önceki çalışmalardan bilindiği gibi, oksidatif stres PH'ye yol açan önemli bir faktördür.<sup>(26)</sup> İlginç olarak, *DJ-1* geninin hem normal, hem PH'li beyinlerde en çok astrositlerde bulunması, PH'de nöronal-gliyal etkileşimin önemini vurgulamaktadır.<sup>(27)</sup> Bonifati ve ark. *DJ-1*'in işlev kaybının nörodejenerasyona sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>(2)</sup> Her ne kadar sporadik PH hastalarında henüz *DJ-1* mutasyonları tespit edilememişse de,<sup>(5)</sup> *DJ-1* proteininin oksitlenmiş erimez halinin sporadik Parkinson hastalarının beyinlerinde biriktiği gösterilmiştir.<sup>(25,28,29)</sup>

Bu çalışmada, olgularımızda elde ettiğimiz bulgulara dayanarak, aile yükünlüğü bulunan ve tipik PH'ye göre nispeten erken yaşlarda PH gelişen hastalarda yapılan genetik incelemelerin, klinik olarak heterojen özellikleriyle tanınan PH'nin alt gruplarının belirlenmesinde önemli katkılar sağlayabileceğini düşünüyoruz. Bunların yanı sıra, semptomları geç yaşlarda başlayan hastalarda da

parkinsonizme neden olabilecek diğerk önemli genetik lokalizasyonların saptanması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

## KAYNAKLAR

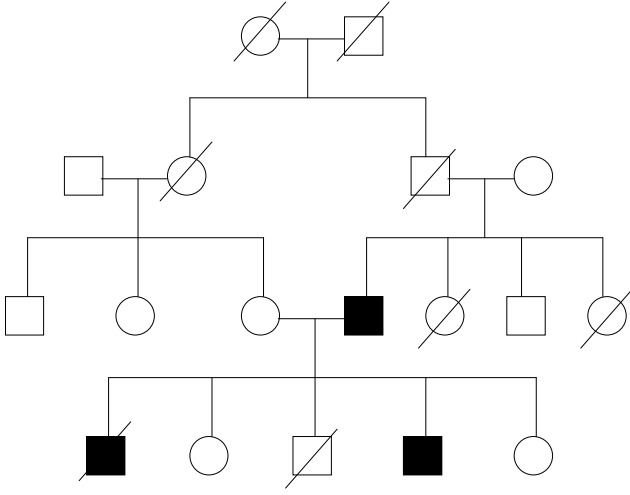
1. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608.
2. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the *DJ-1* gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-259.
3. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in *PINK1*. *Science* 2004;304:1158-1160.
4. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the *parkin* gene. *N Engl J Med* 2000;342:1560-1567.
5. Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW. The role of pathogenic *DJ-1* mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54(3):283-286.
6. Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous *DJ-1* mutation. *Ann Neurol* 2003;54:271-274.
7. Djarmati A, Hedrich K, Svetel M, et al. Detection of *Parkin* (*PARK2*) and *DJI* (*PARK7*) mutations in early-onset Parkinson disease: *Parkin* mutation frequency depends on ethnic origin of patients. *Hum Mutat* 2004;23:1-7.
8. Clark LN, Afridi S, Mejia-Santana H, et al. Analysis of an early-onset Parkinson's disease cohort for *DJ-1* mutations. *Mov Disord* 2004;19:796-800.
9. Hedrich K, Djarmati A, Schäfer N, et al. *DJ-1* (*PARK7*) mutations are less frequent than *Parkin* (*PARK2*) mutations in early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:389-394.
10. Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra BA, Bonifati V. Homozygous *PINK1* C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004;56:427-431.
11. Ibáñez P, De Michele G, Bonifati V, et al; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Screening for *DJ-1* mutations in early onset autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 2003;61:1429-1431.
12. Hering R, Strauss KM, Tao X, et al. Novel homozygous p.E64D mutation in *DJI* in early onset Parkinson's disease (*PARK7*). *Hum Mutat* 2004;24:321-329.

13. Lockhart PJ, Lincoln S, Hulihan M, et al. DJ-1 mutations are a rare cause of recessively inherited early onset parkinsonism mediated by loss of protein function [Letter]. *J Med Genet* 2004;41:e22.
14. Dekker M, Bonifati V, van Swieten J, et al. Clinical features and neuroimaging of PARK7-linked parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18:7751-7757.
15. van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, et al. PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 2001;69:629-634.
16. Bonifati V, Breedveld GJ, Squitieri F, et al. Localization of autosomal recessive early-onset parkinsonism to chromosome 1p36 (PARK7) in an independent dataset. *Ann Neurol* 2002;51:253-256.
17. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-1146.
18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
19. Fahn S, Elton RS, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Publishers 1987. p. 153-163.
20. Hatano Y, Sato K, Elibol B, et al. PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations. *Neurology* 2004;63:1482-1485.
21. Hatano Y, Li Y, Sato K, et al. Novel *PINK1* mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004;56:424-427.
22. Tan EK, Tan C, Zhao Y, et al. Genetic analysis of DJ-1 in a cohort Parkinson's disease patients of different ethnicity. *Neurosci Lett* 2004;367:109-112.
23. Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl acad Sci USA* 2004;101:9103-9108.
24. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann Rev Neurosci* 2005;28:557-587.



25. Zhang L, Shimoji M, Thomas B, et al. Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: regulates its chaperone activity toward alpha-synuclein. *J Mol Biol* 2005;356:11036-11048.
26. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53(Suppl 3):S26-S38.
27. Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, et al. The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2004;127(pt 2):420-430.
28. Choi J, Sullards MC, Olzmann JA, et al. Oxidative damage of DJ-1 is linked to sporadic Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Biol Chem* 2006;281:110816-110824.
29. Moore DJ, Zhang L, Troncoso J, et al. Association of DJ-1 and parkin mediated by pathogenic DJ-1 mutations and oxidative stress. *Hum Mol Genet* 2005;14:771-784.

**Tablo 1.** Hastaların soyağacında anne ve babalarının kardeş çocukları olduğu ve babalarının da PH tanısı aldığı görülmektedir.



**Tablo 2.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

|                 | <b>Olgu 1</b> | <b>Olgu 2</b> |
|-----------------|---------------|---------------|
| <b>Cinsiyet</b> | Erkek         | Erkek         |

|                                      |  |                       |
|--------------------------------------|--|-----------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                     | 55   | 66                    |
| <b>Hastalık başlangıç yaşı (yıl)</b> | 48   | 56                    |
| <b>Hastalık süresi (yıl)</b>         | 7  | 10                    |
| <b>İlk semptom</b>                   | Solda bradikinezi, servikal distoni  | Tremor (sağ el, çene) |
| <b>İstirahat tremoru</b>             | -  | +                     |
| <b>Distoni (levodopa öncesi)</b>     | +  | -                     |
| <b>H-Y evresi (açık/kapalı)</b>      | 1/3  | 2/2                   |
| <b>BPHDÖ-I-III toplam puanı</b>      |  |                       |
| - Açık dönem                         | 14   | 18                    |
| - Kapalı dönem                       | 51   | 37                    |
| <b>Postüral dengesizlik</b>          | +  | -                     |
| <b>Motor bloklar</b>                 | +  | -                     |
| <b>Son levodopa dozu (mg/gün)</b>    | 1250   | 450                   |
| <b>Doz sonu kötüleşmesi</b>          | 4. yıl   | 4. yıl                |
| <b>Levodopaya bağlı diskinezi</b>    | -  | -                     |
| <b>Psikotik semptomlar</b>           | Halüsinasyon (taktil, işitsel)   | -                     |
| <b>Dürtü kontrol bozukluğu</b>       | Aşırı yemek yeme, internet oyunları, libido artması, dolapları karıştırma, hiperaktivite | -                     |
| <b>Depresyon</b>                     | +  | +                     |

H-Y: Hoehn-Yahr Ölçeği; BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

**Şekil 1.** Ailenin soyağacı ve haplotip analizi (Hastalıkla ilişkili homozigot haplotipler siyah renk ile çevrelenmiştir)

