

Dopaminerjik Tedavi Alan Parkinson Hastalarında Serum Homosistein, Folik Asit ve Vitamin B₁₂ Düzeylerinin Araştırılması

Serum Homocysteine, Folic Acid and Vitamin B₁₂ Levels in Parkinson's Disease Patients Receiving Dopaminergic Treatment

Emrah ÖZGÜ,^a
İpek İNCİ,^b
Giray BOZKAYA^a

^aTıbbi Biyokimya Kliniği,
^bNöroloji Kliniği,
İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 15.04.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 03.08.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
İpek İNCİ
İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
ipek_inci@yahoo.com

ÖZET Amaç: Parkinson hastalarında levodopa ve dopamin agonistlerinin homosistein (Hcy), folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerine etkisi araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, Parkinson polikliniğinde izlenen 40'ı levodopa, 15'i dopamin agonisti kullanan idiyopatik Parkinson hastası ve 20 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 75 kişi alındı. Serum total homosistein düzeyleri enzim immünassay (EIA) yöntemiyle, serum folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri kemilüminesan immünoanaliz yöntemiyle ölçüldü. İstatistiksel analizde Mann Whitney-U testi Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. **Bulgular:** Yaş ortalaması açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Levodopa kullanan Parkinson hastalarının hastalık süresi dopamin agonisti kullanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,002). Levodopa kullanan Parkinson hastalarının ortalama homosistein konsantrasyonları dopamin agonisti kullanan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,021 ve p=0,003). Dopamin agonisti kullanan Parkinson hastaları ile kontrol grubu Hcy düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında ise anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Üç grup arasında folik asit düzeyleri açısından bir fark bulunmazken, levodopa kullanan hastaların vitamin B₁₂ düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,016). **Sonuç:** Çalışmamızın sonucu, levodopa tedavisi alan Parkinson hastalarında orta şiddette hiperhomosisteineminin ortaya çıktığını göstermektedir. Hcy düzeylerindeki bu artışın vitamin B₁₂ düzeylerindeki azalma ve levodopanin katabolizması ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir. Parkinson hastalarında artmış Hcy düzeyinin vitamin B₁₂, COMT inhibitörleri ile kontrol altına alınması hiperhomosisteineminin neden olabileceği vasküler ve kognitif komplikasyonları önlemede yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı; levodopa; homosistein; vitamin B₁₂; folik asit; dopamin agonistleri

ABSTRACT Objective: Aim of this study is to determine the effects of different antiparkinsonian drugs on homocysteine (Hcy), folic acid and vitamin B₁₂ levels. **Material and Methods:** Fifty five idiopathic Parkinson's disease patients (40 treated with levodopa and 15 with dopamin agonists) and 20 healthy controls for a total of 75 cases were included in this study. Serum total Hcy concentrations were determined by enzyme immunoassay (EIA). Statistical analysis was performed using Man-Whitney U-test and Pearson and Spearman's correlation. **Results:** The age was similar between groups (p>0.05). The mean disease duration in levodopa treated Parkinson's disease patients was significantly higher than patients treated with dopamin agonists (p=0.002). The mean serum Hcy concentration in levodopa treated Parkinson's disease patients was significantly higher than patients treated with dopamin agonists and control subjects (p=0.021 and p=0.003, respectively). Hcy levels did not significantly differ between patients treated with dopamin agonists and controls (p>0.05). There was no difference in folic acid levels among all groups, whereas vitamin B₁₂ concentrations in levodopa treated patients were significantly lower than controls (p=0.016). **Conclusion:** Our study indicates that levodopa treatment causes a mild hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease patients. It can be concluded that this increase is associated with the reduction of vitamin B₁₂ levels and catabolism of levodopa. Therefore, controlling the elevation of Hcy levels in Parkinson's disease patients by vitamin B₁₂ supplementation and inhibitors of COMT may be useful in preventing hyperhomocysteinemia related vascular disease and cognitive impairment.

Key Words: Parkinson disease; levodopa; homocysteine; vitamin B₁₂; folic acid; dopamine agonists

Homosistein (Hcy), proteinlerin yapısında bulunmayan ve metiyonin metabolizması sırasında tüm dokularda oluşan sülfür içeren bir aminoasittir.

Hiperhomosisteineminin aterosklerotik ve trombotik vasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.^{1,2} Levodopa ile tedavi edilen Parkinson hastalarında plazma Hcy düzeylerinin yükseldiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.³⁻⁷ Hiperhomosisteineminin serbest radikal oluşumu, LDL oksidasyonunu ve inflamasyonu artırarak ve N-metil-D-aspartat aktivasyonuna yol açarak eksitotoksik olduğunu ve Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini bildiren çalışmalar da vardır.⁸⁻¹⁰

Bu çalışmada, levodopa kullanan idiyopatik Parkinson hastalarında Hcy, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri, levodopa dozu ile ilişkisi, dopamin agonisti kullanan hastalar ve sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Parkinson Polikliniğinde izlenen olgular ve sağlıklı kontroller üzerinde yapıldı. İdiyopatik Parkinson hastalığı tanısında "UK Parkinson Disease Society Brain Bank" kriterleri kullanıldı.¹¹

Hasta grubu en az bir yıldır antiParkinson ilaç tedavisi alan, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, vasküler hastalık, malignite öyküsü olmayan ve Hcy düzeyini etkileyecek ilaç (metotreksat, fenitoin, kolestiramin, niasin, teofilin, penisillamin) kullanımı bulunmayan 55 hastadan oluşturuldu. COMT inhibitörü içeren levodopa preparatları kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Dopamin agonisti alan hastalar pramipeksol ya da ropinirol kullanmakta idi.

Kontrol grubu olarak, herhangi bir nörolojik ya da metabolik hastalığı bulunmayan ve Hcy düzeyini etkileyecek ilaç kullanmayan 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol grubunun venöz kan örnekleri 10-12 saatlik açlık sonrası 8 mL, jelli, vakumlu tüplere (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya) alındı. Alınan kan örnekleri +4°C'de 30 dakikayı geçmemek kaydıyla pıhtılaşma için bek-

lendikten sonra dakikada 5.000 devirde, oda sıcaklığında 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar kapaklı ependorf tüplerde porsiyonize edilerek -80 °C'de saklandı. Serum Hcy'nin kantitatif analizi için Axis firması tarafından geliştirilen EIA test kiti (Axis, Birleşik Krallık) kullanıldı. Serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyi, "Beckman Coulter Unicel DXI 800 Access" immün ölçüm analizöründe (Beckman Coulter, ABD) aynı firmaya ait Access vitamin B₁₂ ve Access folat kitleri kullanılarak ölçüldü.

Hastalar aldıkları tedaviye göre levodopa (grup 1) kullananlar ve dopamin agonisti (grup 2) kullananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veri ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Bu çalışma İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya katılanlardan "Bilgilendirilmiş Olur" alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama hastalık süresi levodopa grubunda $4,5\pm 2,9$, dopamin agonisti grubunda $2,1\pm 1,8$ yıl idi. Günlük levodopa dozu 424 ± 175 mg idi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve Hcy, folik asit, vitamin B₁₂ sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Levodopa kullanan Parkinson hastalarının (grup 1) Hcy düzeyleri ve hastalık süresi dopamin agonisti kullanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,002$). Folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0,05$). Levodopa kullanan Parkinson hastalarının Hcy düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0,003$), vitamin B₁₂ düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,016$). Folik asit düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Dopamin agonisti kullanan Parkinson hastaları (grup 2)

TABLO 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve homosistein (Hcy), folik asit, vitamin B₁₂ düzeyleri.

	Levodopa grubu	Dopamin agonisti grubu	Kontrol grubu
Olgu sayısı	40	15	20
Kadın/erkek	22/18	10/5	11/9
Yaş	62,3±7,2	59,1±4,8	60,8±7,9
Hastalık süresi (yıl)	4,5±2,9	2,1±1,8	-
Günlük levodopa dozu (mg)	424±175		
Hcy (µmol/L)	16,3±6,3	12,4±1,0	11,9±2,6
Folik asit (ng/mL)	7,0±3,1	5,8±2,4	6,8±4,4
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	185±93	218±171	270±170

ile kontrol grubu Hcy, folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tüm gruplar ayrı ayrı incelendiğinde, levodopa kullanan Parkinson hastalarında Hcy ile folik asit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, Hcy ile vitamin B₁₂ düzeyleri arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı (Tablo 2). Levodopa dozu ile Hcy arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu.

Dopamin agonisti kullanan hastalarda ve kontrol grubunda Hcy ile vitamin B₁₂ arasında negatif yönde, güçlü ve ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon vardı. Folik asit ile Hcy arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Hiperhomosisteineminin en sık nedeni Hcy metabolizmasındaki remetilasyon ve transsülfürasyon

yolları için gerekli olan folik asit, vitamin B₁₂ ve vitamin B₆ eksiklikleridir.

Genetik faktörler, ileri yaş, renal ve hepatic yetmezlik, bazı ilaç uygulamaları diğer nedenler arasında yer alır.

İlk kez 1995 yılında Allain ve ark. tarafından levodopa kullanan Parkinson hastalarında Hcy düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu bildirilmiştir.¹² Daha sonra birçok çalışmada artmış Hcy düzeyleri ve levodopa tedavisi ile ilişkisi araştırılmıştır.³⁻⁷

Levodopanin Parkinson hastalarında hiperhomosisteinemiye neden olma mekanizması ile ilgili öne sürülen hipotez levodopanin metilasyonudur. Levodopanin ana metabolizması O-metilasyon ile 3-O-metildopaya dönüşümüdür. 3-O-metildopa oluşumu metil grubu vericisi olarak S-adenozil metiyonin (SAM) varlığında, COMT enzimi aracılığı ile gerçekleşir. SAM'in demetilasyonu sonucu S-adenozilhomosistein (SAH) oluşmakta ve hızlı bir

TABLO 2: Homosistein (Hcy) ile folik asit, vitamin B₁₂ düzeyleri arasında korelasyon analizi.

		Vitamin B ₁₂	Folik asit	Levodopa dozu
Grup 1:	r ^a	-0,463	-0,117	0,355
Hcy	p	0,003	0,471	0,025
	n	40	40	40
Grup 2:	r ^b	-0,714	0,257	
Hcy	p	0,003	0,355	-
	n	15	15	
Grup 3:	r ^b	-0,747	-0,168	
Hcy	p	0,016	0,478	-
	n	20	20	

^a: Pearson korelasyon katsayısı; ^b: Spearman korelasyon katsayısı.

Grup 1: Levodopa kullanan Parkinson hastaları; Grup 2: Dopamin agonisti kullanan Parkinson hastaları; Grup 3: Sağlıklı gönüllüler.

şekilde Hcy'ye hidrolize olmaktadır.¹³ Hcy trans-sülfürasyon yolu ile metabolize olarak sistatinyonine ya da remetilasyon siklusu ile metiyonine dönüşür. Bu nedenle levodopanin katabolizması Hcy metabolizmasında önemli bir basamaktır. Deneysel olarak hayvan çalışmalarında levodopa verilmesinin plazma Hcy ve serebral SAH düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁴

Çalışmamızda Hcy düzeyleri, levodopa ile tedavi gören hastalarda yaş uyumlu sağlıklı kontrollere ve dopamin agonisti kullanan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. Dopamin agonisti kullanan Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu bulgular, Parkinson hastalarında saptanan hiperhomosisteinemiye hastalıktan çok levodopa tedavisinin neden olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Çalışmamızda günlük levodopa dozu ile Hcy arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanması da bunun göstergesidir. Benzer ilişki önceki çalışmalarda da gösterilmiş ve hiperhomosisteinemi gelişmesinde levodopanin eşik değeri olabileceği vurgulanmıştır.¹⁵ Levodopa başlanmasını izleyen üç ay içinde Hcy'nin yükseldiği ve bu sürenin levodopanin metilasyon rezervlerini tüketmesini yansıtabileceği bildirilmiştir.¹⁶ Hu ve ark.nın yaptığı 22 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, plazma Hcy düzeylerinin levodopa kullanan hastalarda sağlıklı kontrollerden ve tedavi almayan Parkinson hastalarından yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızın sonuçları bu meta-analiz ile benzerdir.

İlk kez Lamberti ve ark. tarafından levodopa ile birlikte COMT inhibitörü kullanılmasının plazma Hcy düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.¹⁸ Ancak benzer etkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır. Çalışmalar arasındaki farklılık, COMT inhibitörleri ile tedavi sürelerinin farklılığına bağlanmıştır.¹⁷ Biz levodopa kullanımının Hcy düzeylerine etkisini irdelemek istediğimizden, COMT inhibitörü kullanan hastaları almadığımız için bu konuda verimiz yoktur.

Hasta ve kontrol gruplarının Hcy ile vitamin B₁₂ düzeyleri arasında negatif ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon saptanırken, Hcy ile folik asit düzeyleri arasında anlamlı bir korelas-

yon bulunmadı. Miller ve ark.nın yaptığı çalışmada ise levodopa ile tedavi gören hastalarda yükselmiş Hcy düzeylerinin folat ve vitamin B₁₂'nin yanı sıra vitamin B₆ konsantrasyonları ile de negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁹ Yasui ve ark.nın yaptığı araştırmada, serum folat düzeylerinin sadece metilen tetrahidrofolat redüktaz (*MTHFR*) enzimini kodlayan *C677T* genindeki (TT) homozigot mutasyona sahip Parkinson hastalarındaki Hcy düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Buna göre, levodopa alan Parkinson hastalarında folatın Hcy düzeyleri üzerine olan etkisinin bu yaygın polimorfizm ile şiddetlendiği düşünülmektedir.²⁰ Bu gözlem, çalışmamızda Hcy ile folik asit arasında anlamlı bir korelasyon bulamamamızı kısmen açıklayabilir. Daha sonra yapılan genetik çalışmalarda *MTHFR* homozigot (TT) ve heterozigot (CT) mutasyon olan Parkinson hastalarında daha yüksek Hcy ve heterozigot mutasyon ile anlamlı folik asit yüksekliği bildirilmiştir.²¹ Yuan ve ark.nın çalışmasında ise levodopa ile tedavi edilen Parkinson hastalarında *C667T* homozigot (TT) mutasyonu ile birlikte *A1298C* taşıyanlarda en yüksek Hcy düzeyleri bildirilmiştir.²²

Parkinson hastalarındaki artmış Hcy düzeylerinin levodopa ile ilişkili olduğunu gösteren birçok araştırmanın yanı sıra aksini bildiren çalışmalar da vardır.^{23,24} Dos Santos ve ark. Parkinson hastalarındaki hiperhomosisteineminin levodopa ile ilişkisinin olmadığını ve çelişkili sonuçların levodopa dozunun farklı olmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.²³

Hcy düzeyleri yüksek olan Parkinson hastalarında strok ve koroner arter hastalığı riskinin artışı yanı sıra Parkinson hastalığı demansı ile ilişki olduğu bildirilmiştir.^{25,26} Levodopa kullanan Parkinson hastalarında hiperhomosisteineminin araştırılması ve kontrol altına alınması bu açıdan önemlidir.

SONUÇ

Bizim çalışmamız, levodopa tedavisi alan Parkinson hastalarında orta şiddette bir hiperhomosisteineminin ortaya çıktığını göstermektedir. Hcy düzeylerinde bu artışın vitamin B₁₂ düzeyinde azalma ve levodopanin katabolizması ile ilişkili olduğu sonu-

cuna varılabilir. Dolayısı ile levodopa kullanan Parkinson hastalarında vitamin B₁₂ desteğinin verilmesi, COMT inhibitörlerinin kullanılması; hiperhomosisteinemiye bağlı vasküler hastalıklardan kognitif bo-

zukluklardan belki de hastalık progresyonundan korunmada yararlı olabilir. Ancak bu konuda kesin hüküm verebilmek için hastaların *MTHFR* gen mutasyonlarının da araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Perry IJ. Homocysteine and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6(4):235-40.
- Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Pharmacother* 2000;34(1):57-65.
- Kuhn W, Roebrek R, Bloom H, van Oppenraaij D, Przuntek H, Kretschmer A, et al. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1998;40(4):225-7.
- Kuhn W, Roebrek R, Bloom H, van Oppenraaij D, Müller T. Hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245(12):811-2.
- Blandini F, Fancelli R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C, Samuele A, et al. Plasma homocysteine and L-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem* 2001;47(6):1102-4.
- Zoccolella S, Lamberti P, Armenise E, de Mari M, Lamberti SV, Mastronardi R, et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism Related Disord* 2005;11(2):131-3.
- Yasui K, Nakaso K, Kowa H, Takeshima T, Nakashima K. Levodopa-induced hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;108(1):66-7.
- Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002;80(1):101-10.
- Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26(3):137-46.
- Szadejko K, Szabat K, Ludwichowska A, Slawel J. [Homocysteine and its role in pathogenesis of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders]. *Przegl Lek* 2013;70(7):443-7.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-4.
- Allain P, Le Bouil A, Cordillet E, Le Quay L, Bagheri H, Montastruc JL. Sulfate and cysteine levels in the plasma of patients with Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1995;16(3):527-9.
- De Bonis ML, Tessitore A, Pellicchia MT, Longo K, Salvatore A, Russo A, et al. Impaired transmethylation potential in Parkinson's disease patients treated with L-dopa. *Neurosci Lett* 2009;468(3):287-91.
- Liu XX, Wilson K, Charlton CG. Effects of L-dopa treatment on methylation in mouse brain: implications for the side effects of L-dopa. *Life Sci* 2000;66(23):2277-88.
- Ozer F, Meral H, Hanoğlu L, Aydemir T, Yilsen M, Cetin S, et al. Plasma homocystein levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive associations. *Neurol Res* 2006;28(8):853-8.
- O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey RB Jr, Bottiglieri T, et al. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch Neurol* 2004;61(6):865-8.
- Hu XW, Qin SM, Li D, Hu LF, Liu CF. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2013;128(2):73-82.
- Lamberti P, Zoccolella S, Iliceto G, Armenise F, Fraddosio A, de Mari M, et al. Effects of levodopa and COMT inhibitors on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005;20(1):69-72.
- 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(7):1125-9.
- Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C667T genotype in levodopa treated patients with PD. *Neurology* 2000;55(3):437-40.
- Woiialla D, Kuhn W, Müller T. MTHFR C667T polymorphism, folic acid and hyperhomocysteinemia in levodopa treated patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2004;(68):15-20.
- Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Hu CJ, Tseng IJ, Ho CS, et al. Methyltetrahydrofolate reductase polymorphism and plasma homocysteine in levodopa-treated and non-treated Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci* 2009;287(1-2):64-8.
- dos Santos EF, Busanello EN, Miglioranza A, Zanatta A, Barchak AG, Vargai CR, et al. Evidence that folic acid is a major determinant of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis* 2009;24(2):257-69.
- Todorović Z, Džoljić E, Novaković I, Mirković D, Stojanović R, Nesić Z, et al. Homocysteine serum levels and MTHFR C677T genotype in patients with Parkinson's disease, with and without levodopa therapy. *J Neurol Sci* 2006;248(1-2):56-61.
- 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(1):59-64.
- Zoccolella S, dell'Aquila C, Abruzzese G, Antonini A, Bonuccelli U, Canesi M, et al. Hyperhomocysteinemia in levodopa-treated patients with Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2009;24(7):1028-33.