

Sigara Kullanımı ve Parkinson Hastalığı

Funda Uysal Tan¹, M. Cenk Akbostancı², Babür Dora³, Başak Bolluk², Adil Çulcuoğlu²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANTALYA

ÖZET

Bilimsel Zemin: Parkinson hastalığı (PH) etyopatogenezinde kesin bir neden henüz belirlenememekle birlikte multifaktöriyel etkileşim öne sürülmektedir. Tütün kullanımıyla PH'nin ilişkisini inceleyen araştırmaların çoğunluğunda tütün kullanımının PH'na yakalanma riskini azalttığı saptanmıştır. Bir grup araştırmacı bu sonuçları tütün kullanımının koruyucu etkisi şeklinde yorumlarken diğerleri de sigara içen kişilerin genç yaşta sigaradan kaynaklanan diğer hastalıklardan (kalp hastalığı ve kanser gibi) ölmesi nedeniyle PH çalışma grupları içerisinde yer alamalarına (selektif mortalite) bağlamaktadır.

Amaçlar: Bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen PH olan olguların çeşitli parametreler açısından karşılaştırarak Türk popülasyonu açısından sözü edilen tartışmalara katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde izlenen 118 PH olan olgu değerlendirmeye alındı. Tütün kullanımı, hastaların sigara içip içmedikleri (ömürü boyunca toplam altı aydan fazla sigara içmiş olan olgular sigara içiyor kabul edilmişlerdir) ve sigara-yıl (sigara içilen yıl sayısı x günde içilen sigara adeti) parametreleriyle belirtildi. Tüm olgular yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı (hasta tarafından ilk semptomun farkedildiği tarih), hastalık süresi, PH semptom şiddeti (Bileşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) ile), hastalık ilerleme hızı (son BPHDÖ skorunun hastalık başlama tarihinden değerlendirme yapıncaya kadar olan süreye (yıl) bölünmesiyle elde edilmiştir), yaşadıkları yer (köy/kent), tamamladıkları eğitim yılı, ve etil alkol tüketimi açısından değerlendirildiler (etil alkol tüketimi hiç içmiyor/sosyal içici/hergün içiyor şeklinde belirtildi).

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 45 kadın (%38), 73 erkek (%62) toplam 118

hastanın yaş ortalaması 62.7 (dağılım 39-87 ss±9.4), hastalık başlama yaşı ortalaması 58.3 (dağılım 29-81, ss±10.8) ve ortalama hastalık süresi 4.5 yıl (dağılım 0.1-24 ss±4.1) bulundu. Hastalık şiddetini ölçen BPHDÖ toplam skorlarının ortalaması 35.3 (dağılım 11-105 ss±14.8), hastalık ilerleme hızı ortalaması 19.1 (dağılım 1.5-360 ss±36.5) idi. Sigara içen hasta sayısı 42 (%35.6), içmeyen hasta sayısı 76 (%64.4); ortalama içilen sigara miktarı 436 sigara-yıld (10-1200 ±358.5). Cinsiyet, yaşanan yer, eğitim süresi, ve alkol kullanımı ile hastalık başlama yaşı arasında ilişki saptanmazken, sigara-yıl değeriyle hastalık başlama yaşı arasında pozitif korelasyon saptandı (Spearman rho=0.4, p=0.02). İçilen sigara miktarı arttıkça hastalık başlama yaşı yükseliyordu. Bununla birlikte sigara içen ve içmeyen gruplar arasında hastalık ilerleme hızı açısından fark saptanmadığı gibi ilerleme hızıyla içilen sigara miktarı arasında da bir ilişki bulunmadı (Spearman korelasyon analizinde rho=0.9).

İzlenimler: Bu çalışmada sigara kullanımının PH başlama yaşını yükselttiği bulunmakla beraber sigaranın miyokardial-serebral infarktlar, malignite, vasküler ve pulmoner hastalıklar gibi morbiditesi yüksek önemli rahatsızlıklara yol açtığı unutulmamalıdır.

ABSTRACT

Cigarette Smoking and Parkinson's Disease

Scientific Background: Despite intensive research, the aetiology of Parkinson's disease (PD) still remains obscure but most likely it is multifactorial. The majority of the studies concerned with the relation between tobacco consumption and PD have come to the same conclusion that tobacco smoking decreases the risk of PD. This was considered as a protective effect of tobacco for PD, however

Anahtar Kelimeler: sigara, Parkinson hastalığı

Yazışma Adresi: Dr. Funda Uysal Tan

Elçi Sokak 19/18 Y.Ayrancı 06550 Ankara

fundauysaltan@yahoo.com

Tel: 0 318 225 24 85/184 Faks: 0 318 225 28 19

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 05.08.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 01.09.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 10.09.2004

some authors have pointed out that, the early mortality associated with smoking related diseases like cancer and myocardial infarction might be responsible for the relatively reduced presence of smoker population in PH studies.

Objectives: In this respect we compared smoker and non-smoker patients for parameters related to PD and investigated the association between tobacco smoking and PD for the Turkish population.

Material and Methods: The study group included 118 patients with PD followed by Ankara University, Department of Neurology, Out-patient Clinic of Movement Disorders. Patients were classified as smokers if they had ever smoked for a period of more than 6 months throughout their lives and the quantity of smoking was given as cigarette-year value, which was defined as the number of smoking years multiplied by the number of cigarettes consumed per day. All the patients were then evaluated for age, sex, accommodation (urban, rural), education status (years) and alcohol consumption and PD related parameters such as age of onset (the age when the patient experienced his/her first symptom of PD), duration, severity of the disease evaluated according to the "Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)" and the rate of progression that was defined as the final UPDRS score divided by the duration of disease in years.

Results: Among 118 patients with PD, 45 (38%) cases were female while 73 (62%) were male. For the total population the mean age, age of onset, duration of the disease, UPDRS and the rate of progression values were found as 62.7 (range 39-87 std.dev.±9.4) years, 58.3 (range 29-81 std.dev.±10.8) years, 4.5 (range 0.1-24 std.dev.±4.1) years, 35.3 (range 11-105, std.dev.±14.8) and 19.1 (range 1.5-360 std.dev.±36.5) respectively. Forty-two (35.6%) patients were smokers while 76(64.4%) were non-smokers and the mean cigarette-year value was 436 (range 10-1200, std.dev.±358.5). No correlation was identified between the age of onset and sex, accommodation, education level and alcohol consumption. There was a positive correlation between cigarette-year value and the age of onset (Spearman's rho= 0.4, p=0.02) so that the higher the amount of smoking the later the age of initiation for PD. However no difference was present between smokers and non-smokers with regard to the rate of progression and no correlation existed between the rate of progression and the quantity of smoking (Spearman rho=0.9).

Conclusions: The beneficial effect of cigarette smoking related to the late development of PD should not make us overlook the potential hazards of tobacco smoking and related clinical morbidity due to infarction, malignancy, pulmonary and vascular diseases.

Keywords: tobacco smoking, parkinson's disease

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) substantia nigra dopaminerjik nöron kaybıyla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Etyopatogenezinde kesin bir neden henüz belirlenememekle birlikte heredite, ileri yaş, kafa travması, enfeksiyon, yaşam biçimi (kırsal yaşam, çiftçilik, kuyu suyu kullanımı, diet faktörleri ve antioksidanlar, pestisid-herbisid ve ağır metaller maruziyet) ve genetik etkenler gibi multifaktöriyel etkileşim öne sürülmektedir⁽¹⁻⁸⁾.

Tütün kullanımıyla PH'nın ilişkisini inceleyen hemen bütün araştırmalarda, tütün kullanımının PH'na yakalanma riskini azalttığı saptanmıştır⁽⁹⁻¹²⁾. Bu durumun nedeni tam olarak ortaya konamamış olsa da nikotinin parkinsonizm semptomlarını düzeltmede etkili olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir⁽¹³⁻¹⁴⁾. Bir grup araştırmacı bu bulguları tütün kullanımının PH'dan koruyucu olduğu şeklinde yorumla-

maktadır. Ancak bu görüşe karşı çıkan, bulguyu tütün kullanımının koruyucu etkisinden çok, sigara içen kişilerin genç yaşta sigaradan kaynaklanan diğer hastalıklar (kalp hastalığı ve kanser gibi) nedeniyle ölmesi ve dolayısıyla Parkinson hastalığı çalışma grupları içerisinde yer alamamaları (selektif mortalite) şeklinde yorumlayan araştırmacıların sayısı da az değildir⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Tütün kullanımı ile PH arasında ters korelasyonun gözlenmediği daha az sayıdaki araştırmalar da^(19,21) göz önüne alındığında çelişkili bulgular etyolojik heterojeniteye bağlanabilir. Bununla birlikte metodolojik farklılıklar, vaka sayısı ve sigara alışkanlığındaki bölgesel farklılıklar da bir başka açıklama olabilir⁽²²⁾. Biz bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen PH olan olguları çeşitli parametreler açısından karşılaştırarak Türk popülasyonu açısından sözü edilen tartışmalara katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde izlenen 118 PH olan olgu değerlendirmeye alındı. Bütün olgular Parkinson hastalığı tanısı almadan önce sigaraya başlamıştı. Tütün kullanımı, hastaların sigara içip içmedikleri (ömrü boyunca toplam altı aydan fazla sigara içmiş olan olgular sigara içiyor kabul edilmişlerdir) ve sigara-yıl (sigara içilen yıl sayısı x günde içilen sigara adedi) parametreleriyle belirtildi. Tüm olgular yaş (hastanın son görüldüğü tarih, cinsiyet, hastalık başlama yaşı (hasta tarafından ilk semptomun farkedildiği tarih), hastalık süresi, PH semptom şiddeti (Bileşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) ile), hastalık ilerleme hızı (son BPHDÖ skorunun hastalık başlama tarihinden değerlendirme yapıncaya kadar olan süreye (yıl) bölünmesiyle elde edilmiştir), yaşadıkları yer (köy/kent), tamamladıkları eğitim yılı, ve etil alkol tüketimi açısından değerlendirildiler (etil alkol tüketimi hiç içmiyor/sosyal içici/hergün içiyor şeklinde belirtildi). İstatistiksel incelemeler SPSS programı kullanılarak yapıldı ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve korelasyon analizi; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 45 kadın (%38), 73 erkek (%62) toplam 118 hastanın yaş ortalaması 62.7 (dağılım 39-87 ss±9.4), hastalık başlama yaşı ortalaması 58.3 (dağılım 29-81 ss±10.8) ve ortalama hastalık süresi 4.5 yıl (dağılım 0.1-24 ss±4.1) bulundu. Hastalık şiddetini ölçen BPHDÖ toplam skorlarının

Tablo 1. Ömrü boyunca toplam altı ay ya da fazla sigara içen hastalar ve içmeyen hastaların çeşitli klinik parametreler açısından karşılaştırılması. BPHDÖ: Bileşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği

	Sigara İçenler	Sigara İçmeyenler	p*
Yaş Ortalaması	62.1±9.9	63.0±11.6	>0.05
Parkinson Hastalığı Başlama Yaşı Ortalaması	58.7±11.2	58.0±10.6	>0.05
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	6/36	39/37	0.000**
Eğitim Süresi	5.9±4.2	5.2±5.2	>0.05
Alkol (Kullanıyor/Kullanmıyor)	8/34	8/68	>0.05
BPHDÖ Skoru	32.7±14.2	36.7±16.7	>0.05
Parkinson Hastalığı Süresi Ortalaması	3.4±3.2	5.1±4.4	0.03

*Mann-Whitney U testi

**Ki-kare testi

Tablo 2. Parkinson hastalığı başlama yaşı ve sigara-yıl değeri arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

		Sigara-yıl	
Tüm Hastalar	Parkinson Hastalığı Başlama Yaşı	Korelasyon Katsayısı p değeri	0.4
			0.02
Kadınlar	Parkinson Hastalığı Başlama Yaşı	Korelasyon Katsayısı p değeri	0.7
			0.2
Erkekler	Parkinson Hastalığı Başlama Yaşı	Korelasyon Katsayısı p değeri	0.3
			0.06

Tablo 3. Sigara kullanma şiddetine göre Parkinson hastalığı başlama yaşı, süresi ve ilerleme hızı

Sigara Kullanma Şiddeti	Parkinson Hastalık Başlama Yaşı (Ort±ss)	Parkinson Hastalığı Süresi (Ort±ss)	Parkinson Hastalığı İlerleme Hızı (Ort±ss)
Hafif İçiciler (n=10)	56.4±7.9	3.03±3.1	23.55±28.8
Orta Derecede İçiciler (n=19)	57.47±15.5	3.55±3.8	16.69±13.3
Ağır İçiciler (n=13)	62.85±7.7	3.69±3.3	15.07±4.2

Hafif İçiciler: 5 yıldan az süreyle sigara içen ve/veya günde 10 sigaradan az içen, sigara-yıl değeri 0-99 arası olan olgular

Orta Derecede İçiciler: Sigara-yıl değeri 100-499 olan olgular

Ağır İçiciler: 20 yıldan fazla ve günde 20 sigaradan çok sigara içen, sigara-yıl değeri 500'ün üstünde olan olgular

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

ortalaması 35.3 (dağılım 11-105 ss±14.8), hastalık ilerleme hızı ortalaması 19.1 (dağılım 1.5-360 ss±36.5) idi. Olguların %87.3'ü şehirde yaşıyordu, %24.6'sı hiç eğitim almamıştı ve tüm hastalar için ortalama eğitim yılı 5.5 yıl (dağılım 0-15 ss±4.9) olarak hesaplandı.

Tütün kullanımı sorgulandığında; sigara içen hasta sayısı 42 (%35.6), içmeyen hasta sayısı 76 (%64.4); ortalama içilen sigara miktarı 436 sigara-yıl (10-1200 ss±358.5) idi.

Yukarıda söz edilen parametrelerden sigara-yıl değeriyle hastalık başlama yaşı arasında pozitif korelasyon saptandı (Spearman rho=0.4, p=0.02). İçilen sigara miktarı arttıkça hastalık başlama yaşı yükseliyordu. Ayrıca sigara içen grupta erkeklerin sayısı anlamlı olarak fazlaydı ve sigara içen grubun hastalık süresi daha kısaydı (Tablo 1).

Sigara içen grupta erkekler çoğunlukta olduğundan sigara-yıl değeriyle hastalık başlama yaşı arasındaki korelasyon bir de kadın ve erkeklerde ayrı ayrı araştırıldı ve test bu şekilde uygulandığında anlamlılık ortadan kalktı. Erkeklerde sigara-yıl değeri arttıkça hastalık başlama yaşının arttığı daha belirgin olarak gözlenmekle beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.06) (Tablo 2). Sigara içen ve içmeyen gruplar arasında hastalık ilerleme hızı açısından fark saptanmadı (sigara içmeyen 76 olgunun hastalık ilerleme hızı ortalaması 19.5±43.6, sigara içen 42 hastanın ise 18.3±18; p>0.05). Hastalık ilerleme hızıyla içilen sigara miktarı arasında da bir ilişki yoktu (Spearman korelasyon analizinde rho=0.9). Söz edilenler dışında, hastalar ve metod bölümünde sıralanan parametrelerle olguların tütün kullanımı analiz edildiğinde başka anlamlı sonuç elde edilmedi.

Bu analizlerin ardından sigara kullanma şiddetiyle PH ilişkisini daha açık bir şekilde görebilmek amacıyla hastalarımızı aşağıdaki şekilde gruplayarak grupları aralarında karşılaştırdık (Tablo 3).

"Hafif İçiciler": 5 yıldan az süreyle sigara içen ve/veya günde 10 sigaradan az içen ve sigara-yıl değeri 0-99 arasında yer alan olgular.

"Orta Derecede İçiciler": Sigara-yıl değeri 100-499 olan olgular.

"Ağır İçiciler": 20 yıldan fazla ve günde 20 sigaradan çok sigara içen ve sigara-yıl değeri 500'ün üstünde olan olgular.

İstatistiksel analiz sonrasında gruplar arasında PH süresi ve hastalık hızı açısından farklılık saptanmamasına karşın (Mann-Whitney U testi p>0.05) ağır içicilerde PH başlama yaşının hafif içicilerden anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (Mann-Whitney U testi p=0.03).

Alkol kullanan hasta sayısı 16 (%13.6), kullanmayan hasta sayısı ise 102 (%86.4) olarak saptanırken; 16 hastanın 11'inin (%68.7) sosyal içici olduğu, 5 tanesinin (%31.3) ise düzenli olarak alkol kullandığı belirlendi. Hastalık başlama yaşı alkol alan ve almayan grupta farksızdı. Hastalık ilerleme hızı açısından da alkol alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). İçilen alkol miktarı ile hastalık ilerleme hızı arasında da anlamlı bir ilişki yoktu (Spearman korelasyon analizi $\rho=-0.18$). Yaş, cinsiyet, yaşanılan yer, eğitim süresi ve BPHDÖ skoru da hastalık başlama yaşını etkileyen faktörler değildi.

TARTIŞMA

Tütün kullanımının Parkinson hastalığı riskini azalttığı konusu ilk kez 1959 yılında Dorn tarafından gündeme getirilmiş⁽²³⁾ ve o günden beri ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çoğu olgu-kontrollü çalışmada PH olan bireylerde hastalık öncesi dönemde nikotine maruziyetin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış ve nikotinin PH oluşumunu azalttığı savunulmuştur⁽⁹⁻¹²⁾. Bununla birlikte PH ile tütün kullanımı arasındaki ters korelasyonun gözlenmediği⁽¹⁹⁻²²⁾ veya sigara içenlerde PH risk azalmasının tütün kullanımının koruyucu etkisinden çok selektif mortaliteye bağlandığı çalışmalar da vardır⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Buna göre kişiler hücrel hasar onarma yetisindeki genetik farklılıklar nedeniyle biyolojik olarak değişik hızlarda yaşlanıyor olabilirler, sigara içme DNA onarım mekanizmalarını ters yönde etkileyebilir ve bu nedenle onarım mekanizmaları daha az yeterli olan sigara içenler seçici biçimde elenebilirler; oysa ki daha ileri yaşlara kadar sağ kalan sigara içicilerde göreceli olarak daha efektif DNA onarım mekanizmaları bulunabilir ve bu nedenle PH gelişimine karşı da korunuyor olabilirler⁽²⁴⁾. Hellenbrand'e göre Parkinson hastalığında genetik olarak detoksifikasyon sistemlerinin defektif olması ve nikotinin dopaminerjik depresyon ve relatif kolinerjik hakimiyet varlığında kötü tolere edilmesi sigara bağımlılığı riskini azaltmaktadır⁽¹¹⁾. Sonuç olarak "sigara içimi PH için koruyucu mudur yoksa PH sigara içme eğilimini mi azaltmaktadır?" tartışması halen sürmektedir. Europarkinson çalışma grubunun çok merkezli 193 Parkinson hastalığı olan olgudan oluşan çalışmasında sigara kullanımının Parkinson hastalığı üzerindeki etkisinin yaşa bağlı değişkenlik gösterdiği; sigara kullanımının erken başlangıçlı Parkinson hastalığında koruyucu etkisi olduğu bildirilirken geç başlangıçlı olgularda bu etkinin gözlenmediği bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Buna karşın Morens ve ark. 50-90 yaş aralığında 29 yıllık takip süresi bulunan sigara içen ve içmeyen olguları 5'er yaşlık gruplara ayırmış ve tüm yaş gruplarında sigara içmeyen olgularda Parkinson hastalığı

riskinin daha fazla olduğunu görmüştür⁽⁹⁾. Gorell ve ark. da sigara dozu arttıkça Parkinson hastalığı gelişme riskinin azaldığını sigarayı bırakma süresinin artmasıyla da riskin arttığını bildirmiştir⁽¹²⁾. Son yıllardaki hipotez sigaranın sadece aile öyküsü negatif olan PH olgularında koruyucu etkisi olduğu şeklindedir⁽²⁵⁾.

Sigara içmenin PH gelişimini neden engelleyebildiği ve geciktirdiği konusunda akla yatkın açıklamalar hayvan deneylerinden elde edilmiştir. Hayvan modellerinde nikotinin dopamin salınımını artırdığı⁽²⁶⁾, presinaptik nikotik reseptörleri direkt olarak stimüle ettiği⁽²⁷⁾, nikotik reseptörleri upregüle ettiği⁽²⁸⁾, parkinsonizm oluşumundan sorumlu bir toksin olan 1-metil-4 fenil-1,2,3,6 tetrahidropridin (MPTP) bioaktivasyonunda görev alan MAO-B enzimini inhibe ettiği ve nörotrofik maddeleri artırarak striatumda nöroprotektif etki yaptığı gözlenmiştir⁽²⁹⁾.

Nikotinin insan trombosit MAO-B aktivitesinde de düşüklük oluşturduğu pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır⁽³⁰⁻³²⁾. Ayrıca pozitron emisyon tomografi tekniği ile frontal korteks ve bazal çekirdeklerde MAO-B aktivitesinin sigara içenlerde içmeyenlere oranla %40-50 arasında azaldığı gösterilmiştir⁽³³⁾. Deneysel parkinsonizm modellerinde kullanılan MPTP'nin oksidasyonunu MAO-B'nin katalize ettiğinin anlaşılmasıyla MAO-B inhibitörlerinin kullanımı daha popüler olmuştur. Buna ek olarak yeni bir araştırma, öncesinde nikotik tedavinin dopaminerjik nigral dejenerasyona karşı koruyucu olduğunu ve nikotik reseptör ligandlarının PH tedavisinde yararlı olabileceğini ileri sürmektedir⁽³⁴⁾. Kelton ve ark. da nikotinin akut veya kronik verilmesinin PH'nin motor ve kognitif semptomlarını düzeltebileceğini bildirmişlerdir⁽³⁵⁾. Sigara kullanımının Alzheimer hastalığı gelişimi riskini azaltması da nöroprotektif etkisini desteklemektedir^(36,37).

Bizim çalışmamızda da cinsiyet, yaşanılan yer, eğitim süresi, etil alkol kullanımı hastalık başlama yaşını etkileyen faktörler olarak saptanmadığından, hastalık başlama yaşının gecikmesinde sigara kullanımının direkt etkisi olabileceği düşünülmüştür. Yine içilen sigara miktarı arttıkça hastalık başlama yaşının artması ve sigara içen grubun hastalık süresinin daha kısa olması sigaranın parkinsonizm semptomlarını baskıladığını savunan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Sigara kullanan hastaların ilk semptomu fark etme zamanını daha geç bildirmeleri, sigara kullanımının ve büyük olasılıkla nikotinin semptomatik etkisine bağlı olabilir. Bununla birlikte diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde sigara kullanımının Parkinson hastalığı gelişiminde nöroprotektif etkisi olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda sigara kullanımı ve Parkinson hastalığı başlama yaşı arasında doza bağlı bir ilişki olması, hastalık başlangıç yaşını etkileyebilecek başka bir faktörün bulunmaması, sigara kullanımının Parkinson hastalığı riskini azalttığı görüşünü desteklemektedir. Buna karşın bu durum özellikle 20 yıldan fazla ve günde 20 sigaradan çok sigara içen olgularda daha anlamlı olarak ortaya çıkmış olup bu şiddette tütün kullanımı, miyokardiyal ve serebral infarktler ve çeşitli maligniteler gibi pek çok tedavisi olmayan hastalık için çok önemli bir risk faktörüdür.

KAYNAKLAR

1. Goldman SM, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3rd ed. Baltimore Williams and Wilkins, 1998.p.133-58.
2. Poskanzer DC, Schwab RS. Cohort analysis of Parkinson's disease: evidence for a single etiology related to subclinical infection about 1920. *J Chronic Dis*. 1963;16:961-73.
3. Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, et al. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychol Res*. 1979;1:249-54.
4. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 1983;2(8365-66):1457-9.
5. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology*. 1993;43(6):1173-80.
6. Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldmann RG, Myers RH. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet*. 1999;88(6)742-9.
7. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*. 1992; 42(7):1328-35.
8. Tanner CM, Hubble JP, Chan PIU. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement disorders: neurologic principles and practice*. McGraw-Hill, 1997.p. 137-52.
9. Morens DM, Grandinetti A, Davis JW, Ross GW, White LR, Reed D: Evidence against the operation of selective mortality in explaining the association between cigarette smoking and reduced occurrence of idiopathic Parkinson disease. *Am J Epidemiol*. 1996;144(4): 404-4.
10. Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldereschi M, Dartigues JF, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A : Smoking and Parkinson's disease. An age dependent risk effect? The EUROPARKINSON Study Group. *Neurology*. 1997;49(5):1267-72.
11. Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, Vierregge P, Oertel WH, Joerg J, Nischan P, Schneider E, Ulm G: Smoking and Parkinson's disease: A case control study in Germany. *Int J Epidemiol*. 1997;26(2): 328-39.
12. Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL: Smoking and Parkinson's disease.: A dose response relationship. *Neurology*. 1999;52 (1):115-9.
13. Maggio R, Riva M, Vaglini F, Fornai F, Molteni R, Armogida M, Racagni G, Corsini GU: Nicotine prevents experimental parkinsonism in rodents and induces striatal increase of neurotrophic factors. *J Neurochem*. 1998;71(6):2439-46.
14. Soto-Otero R, Mendez-Alvarez E, Riguera-Vega R, Quinoa-Cabana E, Sanchez-Sellero I, Lopez-Rivadulla LM: Studies on the interaction between 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline and cigarette smoke : A potential mechanism of neuroprotection for Parkinson's disease. *Brain Res*. 1998; 802(1-2):155-62.
15. Baumann RJ, Jameson HD, Mc Kean HE, et al: Cigarette smoking and Parkinson disease. 1.Comparison of cases with matched neighbors. *Neurology*. 1980; 30:839-43.
16. Haack DG, Baumann RJ, Mc Kean HE, et al: Nicotine exposure and Parkinson disease. *Am J Epidemiol*. 1981;114:191-200.
17. Bharucha NE, Stokes L, Schoenberg NS, et al. A case control study of twin pairs discordant for Parkinson's disease. A search for environmental risk factors. *Neurology*. 1986;36, 284-8.
18. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, et al : A case control study of smoking habits, dementia and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37:226-32.
19. Mayeux R, Tang M, Marder K, Cote LJ, Stern Y: Smoking and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1994;9:207-12.
20. McCann SJ, Le Couteur DG, Green AC et al: The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology*. 1998;17:310-17.
21. Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM et al: Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? *Neurology*. 1997;49:1267-72.
22. Allam MF, Del Castillo AS, Navajas FC: Parkinson's disease, smoking and family history:meta-analysis. *Eur J of Neurol*. 2003;10:59-62.
23. Dorn HF: Tobacco consumption and mortality from cancer and other disease.*Public Health Rep*.1959;74:581-593.
24. Riggs JE: Cigarette smoking and Parkinson's disease: the illusion of a neuroprotective effect. *Clin Neuropharmacol*.1992;15:88-89.
25. Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM: A family history of Parkinson's disease its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology*. 1999;18:270-78.
26. Janson AM, Fuxe K, Goldstein M: Differential effects of acute and chronic nicotine treatment on MPTP-(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) induced degeneration of nigrostriatal dopamine neurons in the black mouse. *Clin Investig*.1992;70(3-4):232-8.
27. Le Houezec J, Benowitz NL: Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med*. 1991;12:681-99.
28. Marks MJ, Burch JB, Collins AC: Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. *J Pharmacol Exper Therapy*.1983;226:817-25.
29. Baron JA: Cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36(11):1490-6.
30. Oreland L, Fowler CJ, Schalling D: Low platelet monoamine oxidase activity in cigarette smokers. *Life Sci*.1981;29:2511-8.
31. Norman TR, Chamberlain KG, French MA: Platelet monoamine oxidase: low activity in cigarette smokers. *Psychiatry Res*.1987;20:199-205.
32. Young VW, Perry T: Monoamine oxidase B, smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1986;72:265-72.
33. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, Mac Gregor R et al: Neuropharmacological action of cigarette smoke brain

-
- monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition. *J Addict Disord.* 1998a;17:23-34.
34. Quik M, Jeyarasasingam G: Nicotinic receptors and Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol* 2000;393(1-3):223-30.
35. Kelton MJ, Kahn HJ, Conrath CL, Newhouse PA: The effects of nicotine and Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2000;43(1-3):274-82.
36. Riggs JE: The protective influence of cigarette smoking on Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuroepidemiology.* 1996; 14(2): 353-8.
37. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW: Cigarette smoking and Parkinson's disease : False association or etiologic clue? *Neurology.* 1995; 45(6): 1041-51.