



OKSİDATİF STRES VE PARKINSON HASTALIĞI

OXIDATIVE STRESS AND PARKINSON DISEASE

Selma Nergis ASLAN*, Bensu KARAHALİL

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, 06330, Ankara Türkiye

ÖZ

Amaç: Parkinson Hastalığı (PH) beyinde dopaminerjik nöronların kaybıyla ilişkili kronik ve progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaşlılık tüm nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi PH'nın oluşumunda da kanıtlanmış tek faktördür. Yaşlılıkta daha fazla tetiklenen oksidatif stresin dopaminerjik nörotoksiste oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu derlemede oksidatif stres ve PH arasındaki ilişki irdelenecektir.

Gereç ve Yöntem: PH ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin tespiti için yapılmış çalışmaların kapsamlı olarak derlenebilmesi için sağlık bilimleri alanındaki veri tabanları kullanılmıştır. Web of Science gibi temel atıf indekslerinde daha önce yayımlanmış makalelerden yararlanılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Parkinson çok sayıda temel hücresel süreci etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşiminden kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Oksidatif stres genetik bütünlüğü tehdit eder ve PH'nın gelişimine katkı sağlar. Oksidatif strese bağlı olarak meydana gelen hasar ürünlerinden kaçınmak ve bu çizgide koruyucu tedavi protokolü çizmek sağlıklı beyin fonksiyonlarının devamı ve organizmayı Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardan korumak adına önemli bir strateji olabilir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı (PH), oksidatif stres, reaktif oksijen türler (ROT), yaşlanma, nörodejeneratif hastalık

ABSTRACT

Objective: Parkinson's Disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative disease in the brain associated with the loss of dopaminergic neurons. Old age is the only proven factor in the development of PD. It is thought that oxidative stress which is more triggered in old age plays a vital role in the formation of dopaminergic neurotoxicity. In this review, the relationship between oxidative stress and PD will be examined.

Material and Method: The databases in the health sciences field were used to compile the studies conducted to determine the relationship between PH and oxidative stress. Previously published articles such as Web of Science have been used.

* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Selma Nergis Aslan
e-mail: ecznergisaslan@gmail.com, phone: +903122023085

Submitted/Gönderilme: 13.01.2019 **Accepted/Kabul:** 24.01.2019

Result and Discussion: *Parkinson's is a neurodegenerative disease resulting from the complex interaction of genetic and environmental factors that affect on many basic cellular process. Oxidative stress threatens genetic integrity and contributes to the development of PH. Avoiding damage products due to oxidative stress and drawing a protective treatment protocol may be a crucial strategy for maintaining healthy brain function and protecting the organism from neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease.*

Keywords: *Parkinson's disease (PD) , oxidative stress, reactive oxygen species (ROS) , aging, neurodegenerative disease*

GİRİŞ

Yaşlılık, zamana bağlı olarak organizmanın intrinsik morbidite ve mortalitesindeki artıştır. Saçların beyazlaması, cilt kırıışıklığı, katarakt, kanser, diyabet, immunolojik fonksiyon bozukluğu, osteoporoz ve vücuttaki genel küçülme, insanda yaşlanmaya eşlik eden belirtilerdir. Yaşa bağlı değişiklikler dokuda, organda, hücrede ve makromoleküler düzeyde meydana gelmektedir. Vücutta oluşan bu tür hasarların onarımı ise yavaşlamakta ve immün sistem tarafından tolere edilememektedir [1, 2].

Erken dönem ve hızlanmış yaşlanmaya sebep olan Werner, Bloom Sendromu, Hutchinson Guilford, Rothmund Thomson hastalığı gibi genetik hastalıkların nadiren görülmesi veya açlık, savaş gibi istisnai durumlar dışında bir organizmanın yaşam süresi genetik olarak bellidir. Pasifik somon balığının çiftleşmeden sonra hormonal olarak hızlıca yaşlanmaya uğraması gibi ender görülen örnekler dışında yaşlanma, insanların yaşam süresinin ortalama olarak tahmin edilebileceği universal bir gerçektir. Yaşlanma ile meydana gelen değişiklikler hastalıkların gelişmesini ve sonucunu etkilemektedir [1-4]. 20. yüzyılda dünyada ve ülkemizde bebek ölümlerinin azalması, tıp alanındaki yeni gelişmeler sonucunda bulunan tedavi yöntemleri, hijyen ve temizliğe verilen önemle enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması, beslenme ve sağlık hizmetlerinin gelişmesi gibi birçok faktör beklenen yaşam süresini artırmıştır. Bu ise yaşlılıkla ortaya çıkan hastalıkların gözlemlenmesine neden olmuş ve buna bağlı olarak da sağlık harcamalarının artmasıyla ülke ekonomisine yeni yükler getirmiştir.

Yaşlanmaya neden olan mekanizmalarla ilgili olası teoriler [3,4];

1 Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri: Canlılarda aerobik mekanizma enerji üretimi için son derece önemlidir. Bu mekanizma sırasındaki son elektron alıcı oksijendir. Oksijenin toksik etki göstermesi, süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojenperoksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($HO\cdot$), singlet oksijen (O_2), Ozon ve hipokloröz anyonu ($HOCl$) gibi **Reaktif Oksijen Türleri (ROT)** nedeniyledir [4,5]. Aslında ROT'leri, belli bir seviyeye kadar fizyolojik fonksiyonları stimüle ettiği için, organizma bakımından önemlidir. Ancak kritik seviyeye ulaştıktan sonra ROT'ler hücre fonksiyonları için tehlikeli forma gelirler. Bu nedenle ROT'lerinin biyolojik sisteme etkisini hormetik eğri ile tanımlamak mümkündür. ROT'lerinin hücrenin tolere edebileceği seviyeden fazla olması, DNA, RNA ve proteinler gibi makromoleküllerde oksidatif değişikliğe sebep olur ki buna oksidatif stres denilmektedir [4].

2 Telomer kısalması: Telomerlerin uzunluğu üzerine yaşlanmanın ve ölümün çaresi olabileceği şeklinde birçok tartışma yapılmış olsa da fareler üzerinde yapılan çalışmalar bu tartışmaları sonlandırmıştır. Farelerin telomerleri insanlardan uzun olmasına rağmen bilindiği gibi insan ömrü farelerden 30 kat daha fazladır [1].

Yaşlanmanın en çok etkilediği organlardan birisi oksidatif strese duyarlılığından dolayı beyindir. Çünkü ROT'ler beyindeki nöronal prekürsör hücrelerinde diğer hücrelerden dört kat daha fazla bulunurlar. Beyin kan-beyin bariyeri tarafından iyi korunmasına rağmen bu tür ajanlara karşı korunma sağlayamaz. Bu nedenle oksidatif stress ve Alzheimer, Parkinson, İnme, Huntington hastalığı, Nieman Pick hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklar ile oksidatif stres arasında yakın bir ilişki vardır [4]. Yaşlanan dünyada, bu yaşlanmayla birlikte kronik ve nörodejeneratif hastalıkların, yetersizliklerin meydana gelme oranı ve sağlık sektöründeki tedavi harcamaları da artmıştır. Bu durum karşısında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün tahminine göre nörodejeneratif hasta sayısının 2040 yılında 70 milyonu, 2050 yılında da 106 milyonu aşacağı ve böylece yaşlılar için yapılan sağlık harcamalarının %50'lere ulaşacağı tahmin edilmektedir [3].

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson Hastalığı (PH) dünyada Alzheimer'dan sonra 2. en yaygın hastalık olan, titreme, bradikinezi ve postüral instabilite gibi karakteristik motor semptomlarına neden olan nörodejeneratif bir hastalıktır. 65 yaş üstü yetişkinlerin yaklaşık % 1 ile %2'sini, 80 yaş üstü yetişkinlerin ise % 4'ünü etkilemektedir. Amerika'da her yıl 60.000 kişiye hastalık teşhisi konulmaktadır [6].

Artan yaşam süresi, Parkinsonlu hastaların sayısının da artacağını düşündürmekte ve 2030 yılına ulaşıldığında bu sayının %50'den daha fazla artmış olacağı beklentisini doğurmaktadır [6,7]. Erkekler kadınlardan, Avrupalılar da Afrikan Amerikalı ve Asyalılardan daha fazla Parkinson'dan etkilenmektedirler [7].

Etiyoloji / Patofizyoloji ve Klinik Belirtiler:

Parkinson beyin sapındaki substantia nigra pars compacta (SnpC)'de bulunan dopamin salgılayan hücrelerin nöronal dejenerasyonu sonucu oluşmaktadır. Dopamin insanlarda ve hayvanlarda beyne ait birçok fonksiyonun yerine getirilmesinde öneme sahip bir nörotransmitterdir. Parkinsonda santral, otonomik ve periferik sinir sisteminde Lewy cisimcikleri olarak bilinen α -sinüklein proteinlerinin de birikimi söz konusudur. Lewy cisimcikleri, ilgili sinir hücrelerini ve sinir hücresi bağlantılarını yok ederler ve nörotransmitterlerin alışverişini durdurmaktadırlar. Bu nedenle bu hatlarda artık bilgiler iletilemez ve hareket ve dikkat kontrolü gibi fonksiyonlarda (rigid limb, eklemlerde sertlik; istirahat tremoru, kas titremeleri; bradikinezi, hareketlerin yavaşlaması; ardından akinezi, hareketsizlik ve dik duramama gibi) bozukluklar meydana gelmektedir: Yürüme hafif öne eğik, ayakları sürüyerek ve küçük

adımlarla gerçekleşir, mimikler sert ve ifadesiz görünür, ses monoton ve kısıktır. Hafif kognitif fonksiyon bozuklukları, psikolojik bozukluklar ve depresyon Parkinson hastalığında sıklıkla görülmektedir [8,9].

Tablo 1. Parkinson Hastalığının Genel Semptom ve Belirtileri [10]

Motor Belirti/Semptomlar	Nonmotor Belirti/Semptomlar
Tremor	Sabit hareketsiz görünüş
Bradikinezi	Tekdüze duygulanım
Düşme	Aşırı salivasyon
Ayakları sürüyerek yürüme	Koku alamama
Kambur duruş	Depresyon/anksiyete
Diskinezi	Psikotik sendromlar
Kas sertliği	Uykunun bölünmesi
Donuk episod	Otonomik fonksiyon bozukluğu
Mikrofaşi	Kognitif bozukluklar
	Konstipasyon
	Disfaşi
	Azalmış ses seviyesi
	Telaffuzda zorlanma
	Açıklanamayan ağrılar
	İdrar tutamama

PH progresif aşamalı bir hastalıktır. Başlangıç evresi 1-5 yıl sürer ve ilaçla motor hareketler kontrol altına alınabilir. Orta evre olan 5-10 yıl arasında on-off dalgalanmaları, wearing off gözlemlenir. Yaklaşık 17 yıl sonra hastaların % 80'inde yürümede donukluk, düşme ve %50'sinde boğulma durumu görülür. Geç evrede ilaç rezistansı önemli bir sorundur. Demans da geç evre işaretidir ve hastalığın 10 yılını dolduranların % 60'ında, 20 yıllık geçmişi olanların % 83'ünde görülmektedir [10].

Teşhis ve Tedavi:

Parkinsonun teşhisi klinik belirtiler ve semptomlara dayanır. Dopamin ilaçlarının (dopamin agonistleri ve L- dopa) verilmesiyle oluşan cevabın gözlenmesi en yaygın kullanılan teşhis yöntemidir. Teşhiste manyetik rezonans (MR) ya da tomografik yöntemlerin kullanılması fayda sağlamaz.

Parkinson için halen kesin tedavi şekli yoktur. Tedavide amaç semptomatik ve diskineziyi en aza indirmektir. Tedavide kullanılan ilaçlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Parkinson Hastalığında Yaygın Olarak Kullanılan İlaçlar [11]

İlaç:	Kullanım Amacı:	Oluşabilecek Yan Etkiler
levodopa-karbidopa levodopa-benserazid	günlük hayatın enstrümental aktivitelerini yapabilme yeteneğini uzatır, bu aktiviteleri kontrol edememeye karşı en etkin ilaçtır	bulantı, diskinezi, distoni, konfüzyon, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, psikotik belirtiler
dopamin agonistleri bromokriptin	motor semptomlar	bulantı, hipotansiyon, bacak ödemi, canlı rüyalar,

pramipeksol ropinirole rotigotindir apomorfin (enjekte edilebilir) monoamin oksidaz inhibitörleri B selegilin rasagiline	erken hafif semptomlarda, bütün motorlu bozukluğu semptomlarında en yaygın kullanılan yardımcı ilaç	impuls kontrol bozukluğu, halüsinasyonlar (özellikle yaşlılarda), uyku hali ve uykuda ani saldırı selegilin: Uyarıcı etkisi, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon ve levodopanin yan etkilerinin şiddetlenmesi rasagiline: Baş ağrısı, eklem ağrısı, dispepsi, depresyon, grip benzeri sendrom, levodopa yan etkilerin şiddetlenmesi ve kabızlık serotonin sendromu
katekol-O-metil transferaz inhibitörleri (COMTIs) entakapon tolkapon antikolinerjik Benzotropin Trihexyphenidyl beta blokör propranolol antipsikotik klozapin	erken hafif semptomlarda, bütün motorlu bozukluğu semptomlarında en yaygın kullanılan yardımcı ilaç	koyu renkli idrar, alevlenme levodopa yan etkiler, ishal ve hepatotoksisite
antiviral amantadin	tremor tremor tremor, diskinezi yürüme bozukluğu, diskinezi	Halüsinasyonlar, bulantı, ağız kuruluğu, bulanık görme, idrar atamama ve kabızlık yorgunluk, baş dönmesi ve depresyon agranülositoz, miyokardit, nöbetler, sedasyon ve ortostatik hipotansiyon halüsinasyonlar, konfüzyon, bulanık görme, ayak bileği ödemi, livedo retikularis???, bulantı, ağız kuruluğu ve kabızlık

On-Off Durumu: Parkinson semptomları tedaviyle kontrol altına alındığında hasta ve klinisyenler tarafından “ON” durumu diye adlandırılır. Semptomların ilaca rağmen kontrol edilememesi durumu ise “OFF” şeklinde adlandırılır. Parkinsonlu hastalar “on” ve “off” dalgalanmaları içindedir [10].

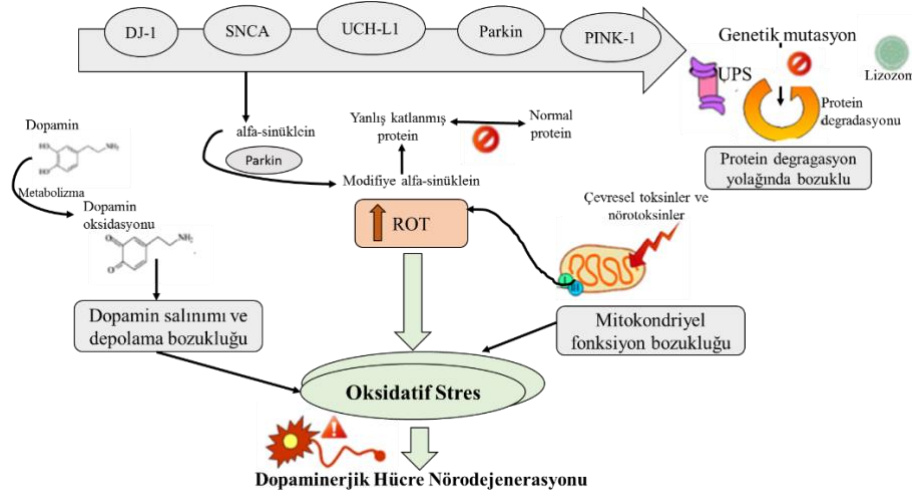
Wearing Off: Parkinsonlu hastalarda Levodopanin başlangıç dozuna cevap alınması ancak zamanla yetersiz kalmasıdır [12]. Levodopa parkinson tedavisinde en yüksek yararı sağlamasına rağmen etkinliğinin zamanla azalması nedeniyle klinisyenler tarafından en son tercih edilen seçenektir. Levodopa periferik yıkımının engellenmesi için karbidopa ile birlikte reçete edilir. *Levodopa ya da dopamin agonistleri etkinliğini kaybettiğinde;* etkinliğini artırmak için başka bir dopamin agonistinin

eklenmesi, içine levodopanın dozunu bölerek daha küçük ama daha sık dozlarda vermek ya da bir katekol- O-metil transferaz inhibitörü veya Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörü eklemek gibi kullanılan çeşitli stratejiler vardır [13].

Parkinsonun Oluşumu

Parkinsonun oluşumunda hastaların yalnızca %5'lik kısmında ailesel geçmiş bulunmaktayken çoğunluğunda hastalık sporadik şekilde oluşmaktadır. Sporadik parkinson oluşumunun başlıca nedeni bilinmemekle beraber çevresel ajanlar mı, genetik faktörler mi yoksa her ikisi de mi etkili şeklindeki tartışmalar devam etmektedir. 19. yüzyılda Charcot, kendi Parkinson hastalarının çoğunun ailesel geçmişi olduğu için Parkinson hastalığının kalıtsal bir hastalık olabileceğini iddia etmişti [14]. 1983'te Kaliforniya'da ortaya çıkan parkinsonizmin sebebinin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro piridin (MPTP) ile kontamine olmuş eroin olduğunun bulunması toksik ajanlar gibi çevresel faktörlerin de hastalığı indükleyebildiğini, Snpc'deki dopaminerjik nöronları yok edebildiğini göstermiştir [15]. Parkinson hastalığının oluşumunda çeşitli faktörler ortaya konulsa da kabul edilmiş tek risk faktörü yaşlanmadır. Organik klorlu pestisitler ve ditiyokarbamatlar hastalığın oluşumuna zemin hazırlarken sigara kullanımının hastalığın oluşumunu azalttığı yönünde çeşitli çalışmalar vardır [14]. Mitokondriyal kompleks inhibitörü olan rotenon ve oksidatif strese neden olan paraquat Parkinson ile ilişkili olduğu düşünülen iki ajandır [16].

Hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelen parkinson hastalığı için olası birkaç mekanizma sorumludur [16].



Şekil 1. Parkinson hastalığının patajenezisi ile ilgili öne sürülen fizyolojik süreçler

DJ-1: Parkinson hastalığı protein 7 olarak bilinen, PARK7 geni tarafından kodlanan protein

SNCA; α - sinüklein yapımında görevli gen; sinüklein α geni

UCH-L1: Ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz L1 enzimi

PINK-1: PTEN indükleyici putatif kinaz 1

UPS: Ubiquitin proteasom sistemi

OKSİDATİF STRES

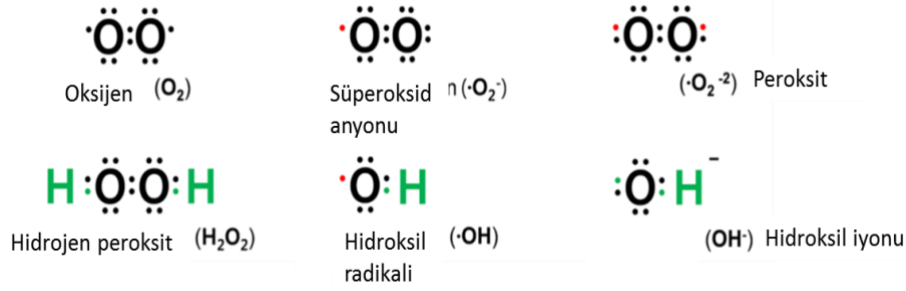
Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller dış orbitallerinde ortaklanmamış elektrona sahip moleküllerdir. Serbest radikaller, canlılar üzerindeki faydalı etkileri dışında, biyolojik evrim ve hayatın orijini için çok önemli rollere sahiplerdir. Gen transkripsiyonu, çözünebilir guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesi, transdüksiyon gibi hücrelerin biyokimyasal aktivitelerinde oksijen radikalleri görev almaktadır. Nitrik oksit (NO) esas olarak vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme ve proliferasyonu düzenleyen, lökosit adezyonu, trombosit agregasyonu, anjiyojenez, vasküler tonus ve hemodinamizmi sağlayan önemli bir serbest radikaldir. İnsanlar sürekli olarak elektromanyetik radyasyon, sigara dumanı ve çevresel kirlenmeler tarafından üretilen serbest radikallere maruz kalırlar. Radon, kozmik radyasyon gibi doğal kaynakların yanında hücre metabolizmaları (solunum, enzimatik reaksiyonlar) da çevreye serbest radikal yayırlar. En yaygın hücre serbest radikaller hidroksil ($\text{OH} \cdot$), süperoksit ($\text{O}_2^- \cdot$) ve nitrik monoksittir (NO) [17]. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksinitrit (ONOO^-) hücre serbest radikal değildir. Onlar çeşitli kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan reaktif oksijen türleridir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli radikaller oksijenden türeyen radikallerdir ve bunlara *reaktif oksijen türleri* (**ROT**) denir [18]. Serbest radikaller organizmada endojen ve ekzojen etmenlere bağlı olarak meydana gelmektedirler [19].

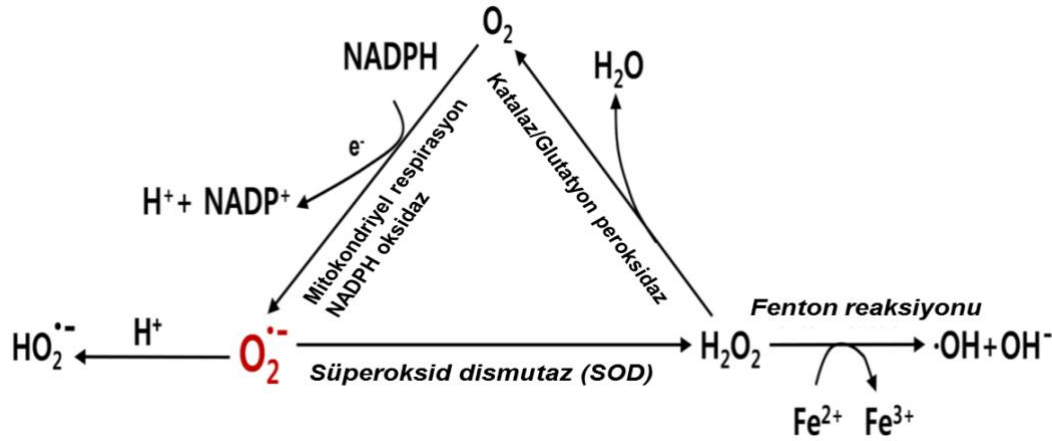
Tablo 3. Serbest Radikal Oluşturan Endojen ve Ekzojen Etmenler

Endojen Etmenler:	Ekzojen Etmenler:
Mitokondri	stres,
Nitrojen oksit sentaz	virüs,
Fagositoz	enfeksiyon, ilaçlar
Peroksizom	paraquat, allosan, pestisit,
CYP ₄₅₀ enzimleri	CCl ₄ , UV, iyonize radyasyon
NADPH oksidaz	Antineoplastikler,
Ksantin oksidaz	Trisiklik Antidepresanlar,
Hem Proteinleri	Cd, PCB, Ni, civa, ozon
Endoplazmik Retikulum	

O_2^- radikali süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile daha stabil bir form olan hidrojen peroksit (H_2O_2)'e dönüşebilir. Katalaz, glutatyon peroksidaz ve diğer peroksidazlarla H_2O 'ya kadar bölünebilir (Şekil 1). Yine demir (Fe) iyonu tarafından Fenton reaksiyonu ile H_2O_2 'den $\cdot\text{OH}$ radikaline dönüşmektedir (Şekil 2) [5,20].



Şekil 1. Reaktif Oksijen Türleri



Şekil 2. Reaktif Oksijen Türlerinin üretimi

Antioksidan Yolak

Tüm aerobik organizmalar ROT aracılıklı hasarlara karşı koymak için hem enzimatik hem de non-enzimatik antioksidan savunma sistemi geliştirmişlerdir. Antioksidan molekül ve enzimler hücrel ROT seviyesini düşürerek hedef molekülü oksidatif hasardan koruyabilirler [20].

Tablo 4. Bazı Antioksidanlar [20]

Enzimatik Antioksidanlar	Non-enzimatik Antioksidanlar
Superoksit Dismütaz (SOD)	Vitamin E Koenzim Q
Glutasyon Peroksidaz (GPX)	Vitamin C Glutasyon
Katalaz	Vitamin A Transferrin
Peroksiredoksin (PRX)	Çinko Ubikinon
Glutasyon Peroksidaz (GSH)	Selenyum Mannitol
Epoksit Hidralaz	Resveretrol Sistein
NADPH Kinon Oksidoredüktaz	Melatonin Likopen
İzositrat Dehidrogenaz	Albumin Bilirubin

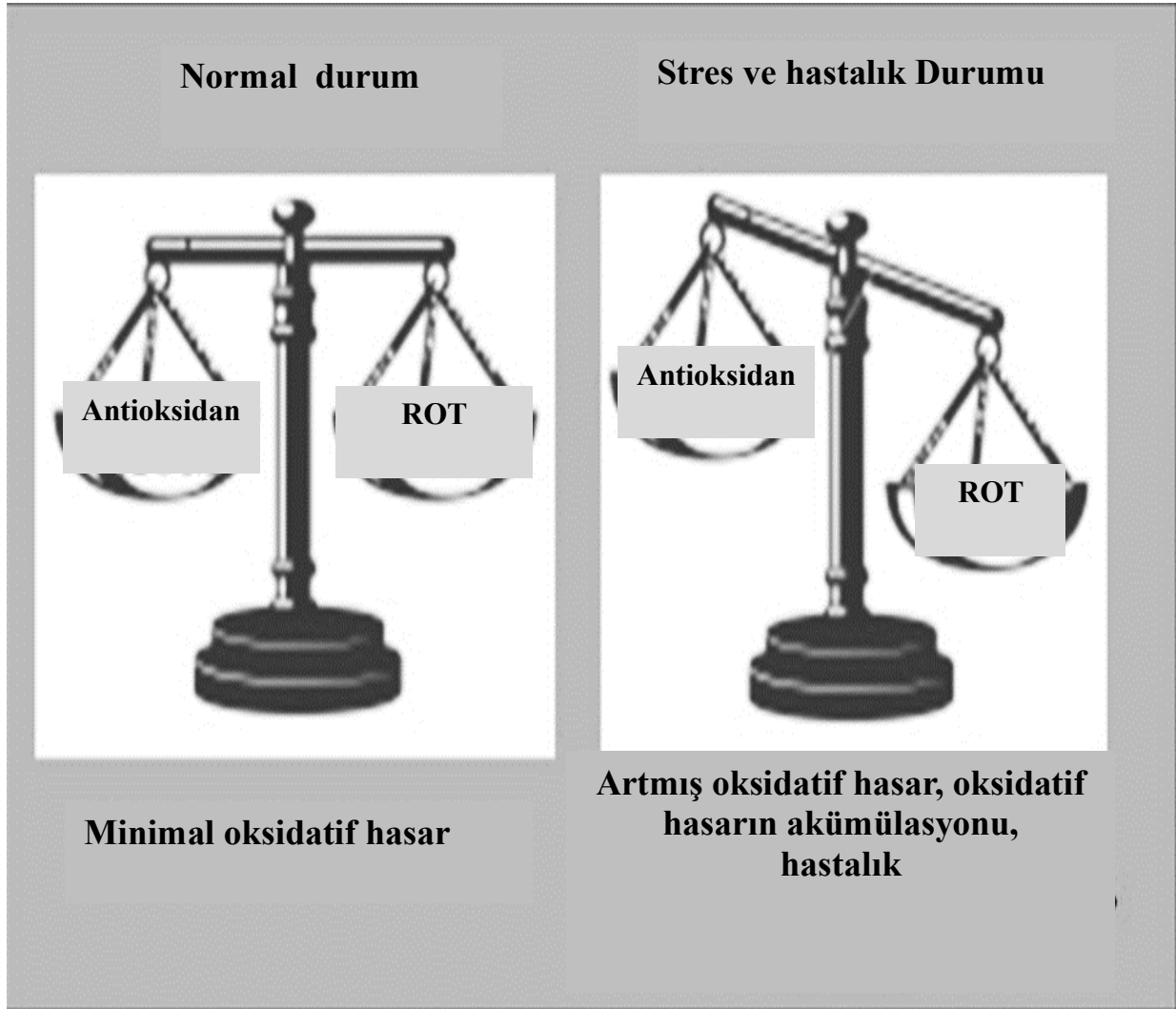
Sebze, meyve ve tıbbi bitkilerin diyet ile alınımın ve çeşitli vitaminlerin serbest radikallere karşı koruyucu etkileri vardır. Oksidatif stresin yaşlanma ve diğer olumsuz etkilerini bertaraf edebilirler. Stokrom P₄₅₀ enzimleri besinlerden ve çeşitli kimyasallardan alınan toksinlere karşı organizmayı

koruyan önemli bir antioksidan savunma mekanizmasıdır. Ancak bu enzimler bile akut toksik etki durumunda DNA'ya hasar veren bazı oksidatif ürünler meydana getirmektedirler [17].

Organizmadaki ROT üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulmasına **Oksidatif Stres** denir [5].

Oksidatif stres terimi 1970'lerde kullanılmaya başlanmış olup zaman zaman oksidatif stresle serbest radikal terimleri birbirinin yerine kullanılsalar da aynı anlamı ifade etmezler. Aynı şekilde serbest radikallerle ROT'ler de aynı anlamda değildirler [21].

AOM: antioksidant mechanism ROS: reactive oxygen species



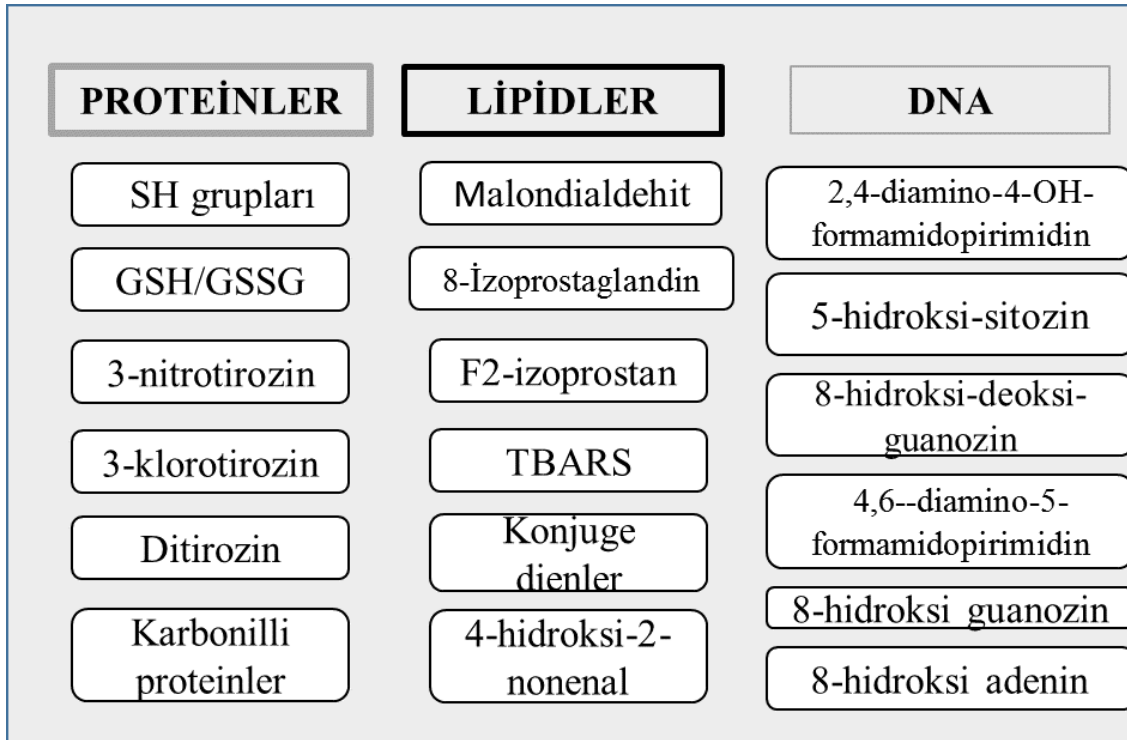
Şekil 3. Hastalıkların Gelişiminde ROT'ler. Dengenin ROT'ler yönünde bozulması oksidatif stresi artırır. Artmış ROT seviyesi biyomoleküllerin oksidatif hasarına ve hastalıkların gelişmesine neden olur [21].

Serbest radikallerin aşırı üretimi biyomoleküllerde (DNA, RNA, protein, lipit gibi) oksidatif hasara neden olmaktadır. Sonuçta birçok hastalık ve yaşlanma meydana gelmektedir [17].

Tablo 5. Oksidatif Stres ve İlgili Patolojiler [5]

Kanser	Değişik Kanser Türleri
Yaşlanma	Yaşlanma, Yaşla İlgili Hastalıklar
Kalp	Aterosiklozosis, Doksorubisin, Kardiyotoksisite, Keşan Hastalığı
Sinir Sistemi	Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı
Göz	Katarakt, Prematüre Retinopatisi
GI Kanal	CCl ₄ gibi Halojenli Hidrokarbonların Sebep Olduğu Karaciğer Hastalığı
Enfeksiyon Hastalıkları	AIDS, Malarya
İltihabi Hastalıklar	Chron Hastalığı, Romatoid Artrit
Solumun Yolu	Sigara Dumanının Etkisi, Astım, Paraquat Toksikitesi, Hava Kirleticiler
Deri	UV Radyasyon, Psoriasis

ROT'ler oksidatif stres sonucu hücrelerde DNA, protein, lipid, karbonhidratlar gibi biyomoleküllerle etkileşime girmekte ve sonuçta meydana gelen oksidatif DNA hasarı mutajenite, karsinojenite ve yaşlanmaya yol açmaktadır [5]. Oksidatif stres DNA üzerindeki; baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA protein çapraz bağlanması gibi lezyonlara yol açmaktadır [22].



Şekil 4. Oksidatif Stresin göstergeleri: Proteinler, lipitler ve DNA ROT'lerin asıl hedef bölgeleridirler [22].

Beyin ve Oksidatif Stres:

Beyin moleküler olarak organizmadaki en aktif organlardan biri olduğu için oksidatif strese daha duyarlıdır

- Vücuttaki oksijen tüketiminin %20'si beyinde meydana gelmektedir.

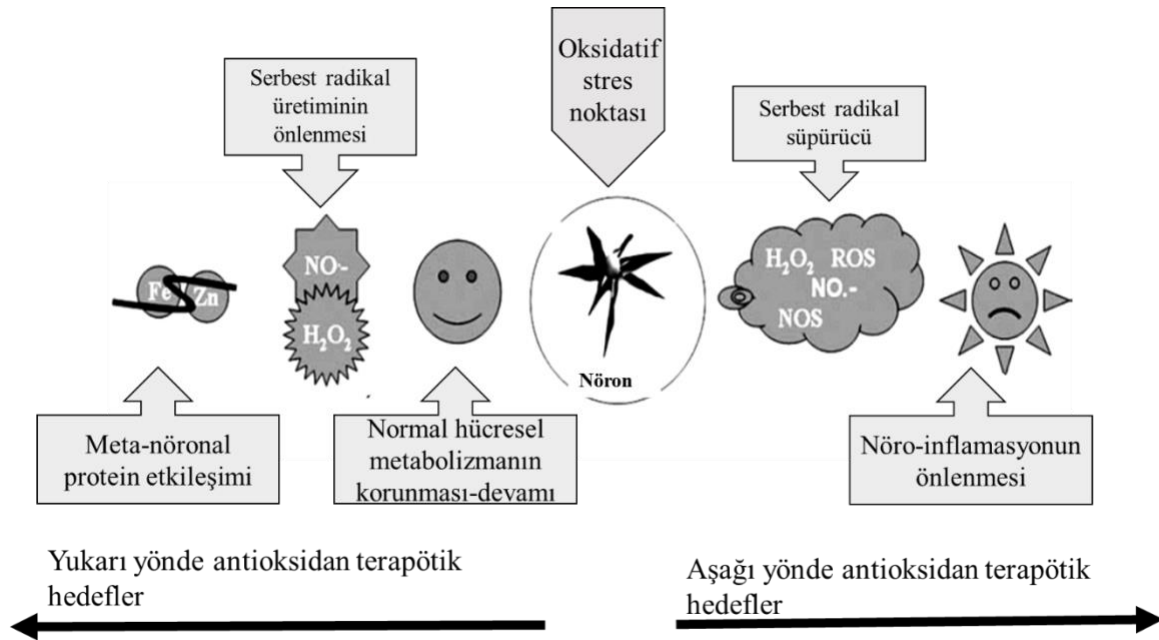
ii. Demir, bakır gibi ROT üretimini katalizlemekte gerekli olan aktif redoks metalleri beyinde yoğun olarak bulunmaktadır.

iii. Lipit peroksidasyonu için gerekli doymamış yağ asitleri beyinde yüksek oranda yer almaktadır.

iv. Endojen antioksidan savunma mekanizmasında önemli role sahip GSH enzimi beyinde az miktarda bulunmaktadır [20].

Nörodejeneratif Hastalıklar ve Oksidatif Stres

Nörodejeneratif hastalıklar, beyin ve spinal korteksteki hücrelerin fonksiyonel (ataksi) ve duyu (demans) kaybı ile karakterize hastalıklardır. Mitokondriyel fonksiyon bozuklukları, eksitotoksisite ve son olarak apoptozun yaşlanma ve Parkinson, Alzheimer, MS gibi nörodejeneratif patolojilere sebep olduğu rapor edilmiştir. Parkinsonda Lewy cisimcikleri olarak bilinen α -sinüklein proteinlerinin de birikimi söz konusudur. Dopamin iyi bir nörotransmitter olmasının yanında iyi bir metal şelatörü ve elektron donörüdür. Bu nedenle in vivo şartlarda toksik serbest radikal üretir. H_2O_2 üretimine neden olan Fenton tepkimelerinde Fe^{3+} ve Cu^{2+} ile koordinasyon kurmaya eğilimlidir. Çeşitli kanıtlar α -sinüklein proteinlerindeki mutasyonların dopamin aktivitesini negatif yönde değiştirdiğini, nöronal sitoplazmik birikim başlattığını, böylece demirle dopaminin etkileştiğini ve ROT üretiminin meydana geldiğini göstermiştir.

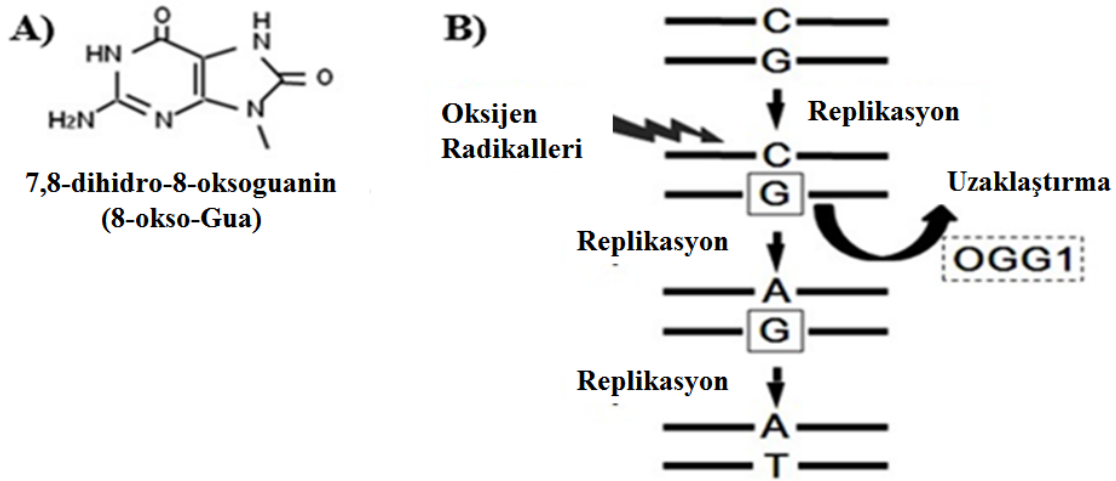


Şekil 5. Nöronal dejenerasyona sebep olan oksidatif stres öncesi ve sonrası antioksidanların stratejisi [17]

Ayrıca α -sinüklein proteinlerindeki mutasyon dopamin-metal etkileşimi ve ROT üretimindeki disregüle olan intraselüler yolları destekler. Örneğin nöromelanin fonksiyonu bilinmeyen koyu kahverenginde bir pigmenttir. Ancak yaşlanmış beyindeki rodoks metallerini akümüle ettiği ve dopaminin redoks kimyasını desteklediği kuvvetli kanıtlarla desteklenmektedir [17].

Yaşlanma Esnasında Beyindeki DNA Hasarı ve Onarımı:

Özellikle hayatının son çeyreğinde yaşa bağlı olarak artmış ROT seviyesi oksidatif hasara sebep olur [4]. Guanin potansiyel DNA bazları arasında en düşük redüksiyon özelliği nedeniyle oksidasyona en eğilimli olan bazdır. Başlıca OH radikali tarafından değiştirilir [23]. Guaninin 20'den fazla oksidasyon ürünü tanımlanmıştır ve bunların arasında en çok çalışılan 8-oxo-7,8-dihidroguanindir [8-oxoG] [24]. DNA'daki 8-oxoG seviyesi yaşlanma, nörodejeneratif hastalık veya iskemiyle artar. 8-oxoG onarılmadığında mutajeniktir, G:C--T:A transversiyonunu tetikleyerek sitozin yerine adenin ile bağ oluşturur [25]. OH radikali, guaninin 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile reaksiyona girer ve DNA ürün radikallerini oluşturur. OH- radikalının C-8'e katılması ile oluşan katılma ürünü radikali (C8-OH) bir elektron ve proton kaybederek 8OHGua'e okside olur [26]. 8-oxoguanin aynı zamanda iyi bilinen bir DNA hasar belirteçidir [27]. 8-oxoG *baz eksizyon onarımı (BER)* sırasında memelilerdeki fonksiyonel homolog olan 8-OxoGuanine DNA glikozilaz (OGG1) tarafından DNA'dan çıkarılır.



Şekil 6. [27] A) 8-oxoG B) C:G---T:A mutasyonu.

OGG1: DNA'da oluşan 8-oxoG'i atan 8-OxoGuanine DNA glikozilaz enzimi

OGG1 gibi asetilasyonla modifiye olabilen belli başlı DNA onarım proteinleri DNA'yı onarabilirler. Bu nedenle asetil transferaz ve deasetilaz proteinleri yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda önemlidir. Aslında yaşlanma OGG1 seviyesini artıran bir parametredir. Ancak yaşlılıkla OGG1'in asetillenmesi azaldığından 8-oxoG seviyesi önemli derecede artar [4].

MİTOKONDİRİ ve PARKİNSON:

Mitokondri, hemen hemen tüm ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan, çift membranla sınırlı, elektrokimyasal gradient içinde organik substratlardan enerji dönüşümünü sağlayan önemli bir organeldir. Mitokondri, hücrede metabolizma, redoks sinyalizasyonu, kalsiyum dengesi, hücre çoğalması, gelişme ve hücre ölümü gibi birçok kritik hücresel fonksiyonlara sahiptir. Ancak, besinlerin oksidasyonu yoluyla üretilen iyon gradienti reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumuna sebep olur. Bunlar da oksidatif stres oluşturarak hücrelerde hasara ve çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olur [31]. Mitokondriyal ROT üretim yolu mitokondriyal solunum zincir kompleksi tarafından ayarlanır. Mitokondriyal elektron transport sistemi (ETS) 5 adet çoklu kompleks üniteden oluşur: NADH, koenzim Q (Kompleks 1) , süksinat dehidrogenaz (Kompleks 2) , koenzim Q-stokrom C redüktaz (Kompleks 3), stokrom C oksidaz (Kompleks 4) ve ATP sentaz (Kompleks 5). Kompleks 1 oksijenden ROT üretiminden sorumludur. Önceden yapılmış çalışmalar Parkinsonlu hastalarda azalmış Kompleks 1 aktivitesinin aşırı ROT oluşumuna neden olduğunu ve apoptozu tetiklediğini göstermiştir [20].

Nörotoksik özellikleri bilinen bir pestisit olan rotenon ve meperidin analogu olan MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro piridin)'nin mitokondrideki elektron transport sistemde solunum zincir proteinlerinden olan ve oksidatif fosforilasyonda kilit rolü alan Kompleks 1'i inhibe ederek parkinsonizme neden olduğu bulunmuştur. Dahası ailesel öykünün olduğu bazı PH vakalarında hastalığın oluşumunun PINK-1, DJ-1, Parkin ve LRRK2 mutasyonları gibi proteinlerdeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir [28,29]. Parkinsonlu hastaların substantia nigra (SN)'daki Kompleks 1 eksikliği mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla Parkinson hastalığı arasındaki direkt ilişkidir [20].

Mitokondriyal DNA (mtDNA) somatik mutasyonların birikiminin yaşlanma ve dejeneratif hastalıkların orijini olduğu varsayılmaktadır. mtDNA ROT'lerin bulunduğu mitokondriyal zarın yakınlarında olduğu için, nükleer DNA (nDNA) ya göre oksidatif strese çok daha fazla hassastır. Ayrıca nükleer DNA gibi histonlar tarafından korunmaz. Mitokondri mtDNA'daki oksidatif hasarı onarabilir ve bu onarımda BER yolağı dominant bir role sahiptir. mtDNA'nın hasarı, nDNA'dan daha önemlidir. Çünkü mtDNA eksprese olmuş tüm genleri kodlarken nDNA transkripsiyona uğramamış dizileri kodlar [22].

Son zamanlardaki çalışmalar mitokondrideki mitofajiden sorumlu Parkin ve PINK-1 proteinlerinin mitokondriyal dinamik ve fonksiyonların düzenlenmesinde önemli role sahip olduğunu göstermiştir. Bu proteinlerdeki mutasyonlar organizmayı oksidatif strese ve sporadik Parkinson oluşumuna daha duyarlı hale getirmektedir [30]. Anormal mitokondriyal fonksiyonlar Parkinson hastalığında (PH) major sitopatolojilerden biridir ve PH'nın önemli patojenik mekanizması olarak kabul edilir. Hem insan hem de deney hayvanlarında yapılan çalışmalar mitokondriyal fonksiyon

bozukluğunun erken dönem oluşan hem ailesel hem de sporadik Parkinson hastalığında önemli bir etken olduğunu göstermiştir [20,30].

Mitofaji:

Mitokondrinin lizozomda parçalanmasıdır. Nöron hücreleri gibi postmitotik hücrelerdeki hasarlı mitokondrilerin yıkımı açısından önemlidir. Hasarlı mitokondrinin mitofajisi sırasında PINK-1 ve Parkin gibi farklı proteinler rol almaktadır. Çeşitli literatür verilerine göre mitokondride işlevsel olan PINK-1 veya parkin proteinlerinin işlev kaybı, erken dönem Parkinson hastalığının oluşumuna neden olmaktadır. Ubikütin-proteazom yıkım yolu ve otofaji bozukluğunun yanı sıra mitofaji bozukluğu Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunun altında yatan sebeplerdendir [16].

Bu bağlamda fonksiyonu bozulmuş mitokondrilerin oksidatif hasar ve nörodejeneratif hastalık oluşumuna engel olunması için mitofaji gibi hücresele temelli tedavi tekniklerine gidilebilir.

Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm:

Sıklıkla karıştırılmasına rağmen Parkinson hastalığı ile Parkinsonizm aslında farklı anlamlara gelmektedir. Parkinson hastalığı α -sinüklein içeren Lewy cisimcikleri ve nigral dopaminerjik nöron kaybı (Otopside saptanan) sonucu bradikinezi, istirahat tremoru, yürüme güçlüğü, postural istikrarsızlık gibi semptomlar ile karakterize klinikopatolojik varlığını ifade eder. Buna karşılık Parkinsonizm Parkinson hastalığı ile benzer bir dizi semptomu tanımlasa ve dopamin replasman tedavisi ile iyileşme gösterse de, α -sinükleinde sorun olması gerekli değildir ve lezyonlar SN ile sınırlıdır. Bu ayrım PINK1, Parkin, DJ-1 gibi bazı genlerdeki mutasyonların PH'dan çok Parkinsonizm yaptığı konusunda tartışma oluşturmuştur. Ancak bu genlerdeki mutasyonların ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun hem sporadik (bir ailede ilk defa gözlenen, mutasyondan kaynaklandığı ispatlanan) Parkinson hastalığı hem de ailesel Parkinsonizmin patolojisinin altında yatan anahtar mekanizmalardan olduklarına dair kanıtlar giderek artmaktadır [30].

LİPİT PEROKSİDASYONU ve PARKİNSON:

Lipitler beynin polidoymamış yağ asitleri açısından zengin olması ve lipit biliyerlerindeki oksijenin varlığı nedeniyle oksidasyona oldukça yatkındır. Lipid peroksidasyonu oldukça fazla reaktif elektrofilik aldehit oluşumuna neden olan, doymamış yağ asitleri ile oksijenden türetilmiş serbest radikallerin etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir [32]. Esasen lipit peroksidasyonu hücre membranlarındaki oksidatif hasarın bir örneğidir. Bu oksidatif hasar oksidatif stres şartları altında hücresele membranları etkileyen dejeneratif bir prosestir [22]. Serbest radikallerin doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmesi sonucu H açığa çıkar.

Lipidler oksidatif olarak parçalanır. Özellikle çoklu doymamış yağ asidi yapısında olan hücre membranlarının hasarlanması açısından önemlidir. Serbest radikaller hücre membranındaki lipidlerden elektron alırlar. Oluşan lipit radikali oksijenle etkileşerek peroksil radikalini, oluşan peroksil radikali de

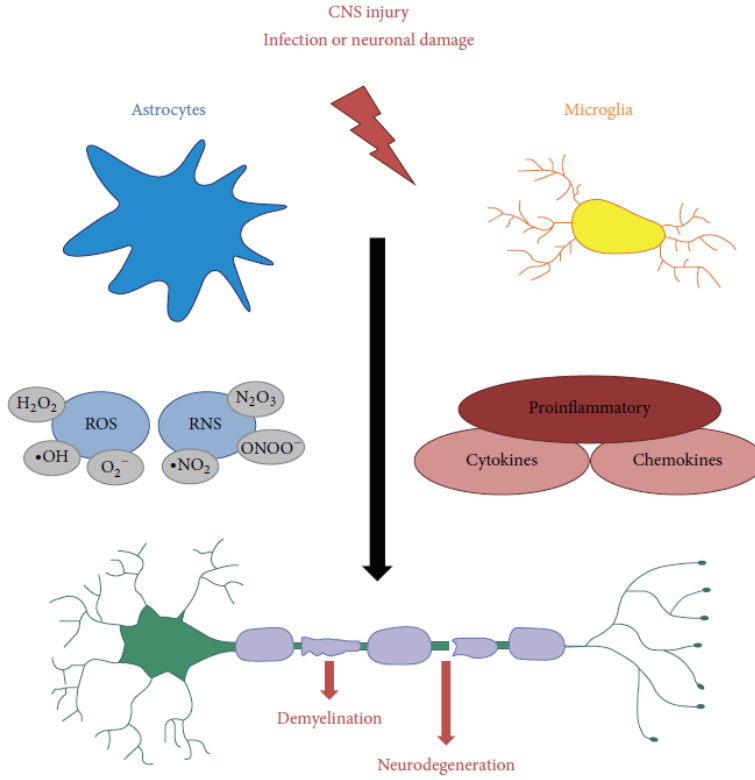
komşu başka bir lipit molekülünden H kopararak yeni bir lipit radikalini oluşturur. Zincirleme oluşan bu reaksiyonlar sonucunda hücre hasarı gerçekleşir. Lipidler, alkoller, malondialdehit, 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) gibi aldehytler oluşan son ürünlerdendir ve genellikle mutajenik veya karsinojeniktirler [5,22]. HNE, malondialdehit (MDA) ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin [8-OHDG) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu, mitokondrial solunum zincirinin inhibisyonuna (Kompleks I ve II) da neden olur [20]. Bilindiği gibi Parkinson santral, otonomik ve periferel sinir sisteminde Lewy cisimcikleri olarak bilinen α -sinüklein proteinlerinin de birikimi ve dopamininin nöronlarda dramatik olarak kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Lewy cisimciğinin varlığının yanında parkin ve ubiquitin karboksiterminal hidroksilaz1 (UCHL1) genleri de hastalıkla ilişkilidir. Her ikisi de proteasomların fonksiyonu için önemlidir. Parkin hasarlanmış molekülleri ubiquitin molekülüne yapıştırmaktan sorumlu E3 ligaz olarak görev alır. UCHL1 proteini proteasoma yapıştırdıktan sonra ubiquinini atar. Bu genlerin mutasyonu mitokondriyal disfonksiyonunun, protein degradasyonunun ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna destek verir. Çeşitli kaynaklarda HNE ve malondialdehid gibi katım ürünlerinin Lewy cisimciklerinde bulunduğu ve HNE'nin dopamin kaybını desteklediği rapor edilmiştir. HNE ve protein agregasyonu nedeniyle kaybolan dopamin eksikliği Parkinson hastalığından muzdarip kişilerin öğrenme ve fiziksel kabiliyetlerini derinden etkileyebilir [32].

NOROİNFLAMASYON ve PARKINSON:

Nöroenflamasyon da mitokondriyal disfonksiyon ve lipit peroksidasyonu gibi oksidatif stresin artmasına yol açarak oluşan kronik nörodejeneratif hastalıkların genel özelliğidir. Zikredilen diğer durumlar gibi nöroinflamasyon da nöronal hasarı ve nörodejenerasyonu ileri derecede besleyen bir döngü olan inflamasyonu artıran ROT'lerin ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) aşırı salınmasına, böylece oksidatif stresin artmasına yol açabilir.

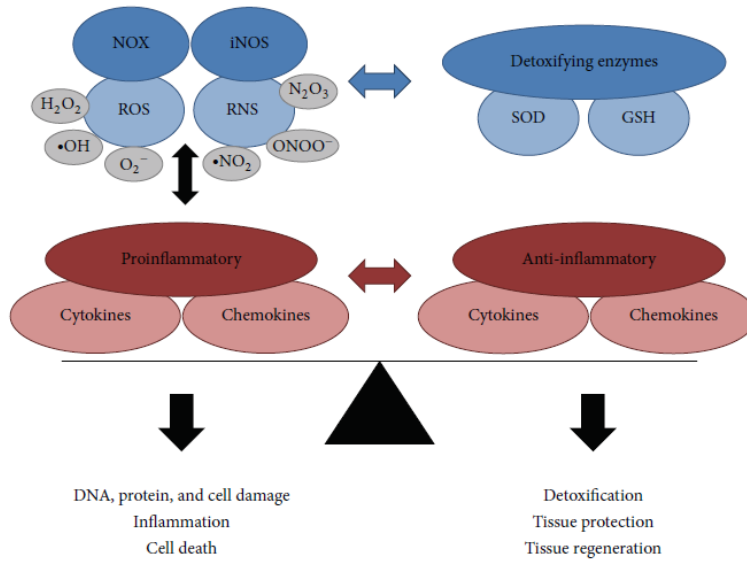
Santral sinir sistemi (SSS) astrosit, oligodendrosit ve mikroglia hücreleri olarak adlandırılan yaklaşık 100 milyar hücre içerir [1]. SSS, sıkı endoteliyal hücreler arasındaki sıkı bağlarla oluşmuş kan beyin bariyeri (KBB) ile vücudun diğer kısımlarından ayrılır. KBB beyne besinlerin ve periferel immün hücreler gibi çeşitli hücrelerin girişini kontrol eder. Bu durum SSS'nin özelleşmiş immün sisteme sahip bir organ olarak çalışmasına sebep olur. Ancak son yıllarda çeşitli nörodejeneratif hastalıkların artması SSS'nin immünolojik yeteneğinin ve yaralanma ve enfeksiyonlara karşı hızlı cevabının değişmesine yol açmıştır [34]. Genel olarak inflamasyonun oluşması çeşitli hücre ve doku yaralanmalarında hasarlı dokuları ve detrimental ajanları atmakla koruyucu bir cevap niteliğindedir. Fakat inflamasyon kontrol edilemezse bu sefer normal hücre ve dokuların yıkımına ve kronik inflamasyona sebep olur. Bu durum son 30-40 yıldır Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklarla ilişkilendirilir. Bu hastalıklarda olduğu gibi hasarlı nöronların sürekli varlığı mikroglia ve astrosit gibi hücrelerin aktivasyonuna sebep olur. Bu hücreler nörodejenerasyonu tetiklediğini düşündüren nöroinflamatuvar bir çevre üretirler [34,35]. Uzun dönem astrosit aktivasyonu glial skarların formasyonuna sebep olan kondroitin sülfat gibi ekstraselüler

matriks proteinlerinin salınımını tetikler. Bu durum bir yandan hasarlı alanın yayılmasını önlerken bir taraftan da doku rejenerasyonunu önler. Mikroglia ve astrositlerin nörodejenerasyondaki önemli rolü Parkinsonlu hastaların SN'larındaki varlıklarının artmış olmasına dayandırılmaktadır [35]. Mikroglia ve astrositlerin kronik aktivasyonu ROT ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) üretilmesine neden olur (Şekil 7).



Şekil 7. SSS'de hücre kaynaklı demiyelinizasyon ve nörodejenerasyonun şematik sunumu. SSS'deki hasar astrosit ve mikroglia hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Bu durum ROT, RNT, proinflamatuvar sitokin ve çimokinlerin salınmasını tetikler. Sonrasında da demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon oluşur [35].

NADPH tarafından süperoksitin üretimi antioksidan sistem açısından önemli bir fonksiyon olsa da aşırı süperoksit üretimi de nörodejenerasyon oluşumunda önemli bir faktördür. Ayrıca kronik nörodejeneratif hastalıklarda antioksidan sistemin daha az aktif olduğu çeşitli kanıtlarla ispatlanmıştır [35] (Şekil 8).



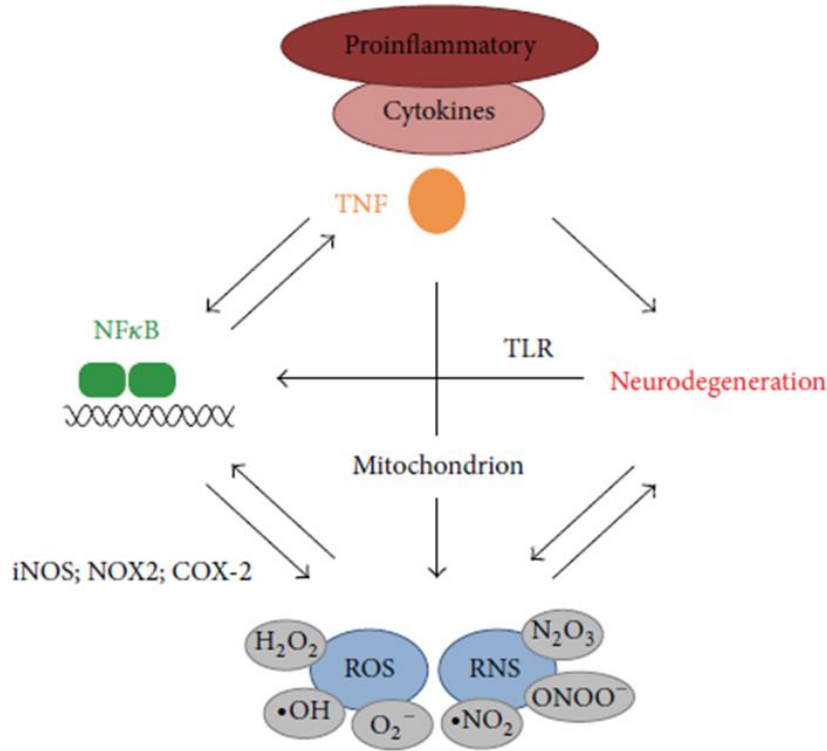
Şekil 8. oksidatif stres / inflamasyon mediyatörleri ile antioksidanlar / anti-inflamatuar mediyatörler arasındaki denge. Sağlıklı bir organizmada oksidatif stres mediyatörleri ve enflamasyon ile detoksifikasyon ve anti-enflamatuvar moleküller denge içindedir. Hastalık esnasında bu denge oksidatif stres ve proinflamatuar tarafa doğru kayar, DNA hasarı, inflamasyon ve hücre ölümüne sebep olur [35].

Nörodejenerasyonda ROT üretiminin ve inflamasyonun artması Parkinsondaki mutant α -sinükleinlere önemli rol kazandırır. α -sinükleinlerdeki Parkinson ilişkili mutasyonlar oksidasyon ve agregasyonun artmasına neden olur. Nöron ölümünün ardından oksitlenmiş alfa sinüklein mikrogliyalardaki NADPH oksidaz aktivasyonunu artırır. Bu durum ise serbest ROT üretimini artırır. Bu artış da etkileşim halindeki nöronlarda alfa sinüklein oksidasyonunu artırır. Bu dual patojenik mekanizma oksidatif stres ve okside olmuş α -sinüklein tarafından değiştirilen alfa sinüklein hücrelerinin mikrogliya gibi hücrelerin aktivasyonunu artırmasıyla nöronal ölümü beslemesi şeklinde karakterizedir [36,37].

Tümör Nekrosis Faktör:

Stokin tümör nekrosis faktör (TNF), TNF reseptör 1 (TNFR1) gibi reseptörler aracılığıyla immün hücrelerin aktivasyon ve dağılımını sağlayarak inflamasyonun artışında önemli bir rol oynayan bağışıklık sisteminin ana regülatörüdür [38]. TNF kronik nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda predominant bir role sahiptir. Parkinson hastalığındaki direkt rolü ise sporadik Parkinson oluşum riskini artırdığı iddia edilen TNF geninde tanımlanmış genetik polimorfizm şeklinde iddialar vardır. Ayrıca TNFR1 reseptörü doğrudan ROS ve RNS üreten enzimlerin aktivasyonunu yaparak oksidatif strese neden olabilir. TNF ile tetiklenmiş hem oksidatif stres hem de inflamasyon nörodejenerasyonun artmasında iş birliği içindedirler [39]. Fakat TNF nörodejeneratif hastalıklarda dual role sahiptir. Stimüle ettiği diğer reseptörü olan TNFR2 aracılığıyla nöroprotektiftir ve doku rejenerasyonunu artırır

[35]. Glia hücrelerindeki NF κ B yolağının aktivasyonu, bir yandan proinflamatuvar stokinlerin üretimini artırması, diğer yandan İNOS, COX2 ve NOX'ları üretmesiyle NADPH oksidazın ve buna bağlı ROT'lerin üretimine sebep olması açısından TNF'nin zararlı etkilerinin anahtar mediyatörüdür. Yani TNF, NF κ B yolağının cevap genidir. Bu durum nöroinflamasyonu besleyerek nöronal hasarı artırır. NF κ B nin ve TNF, ROT, RNT gibi proinflamatuvar stokinlerin bu merkezi rolü nörodejenerasyondaki inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklar [35] (Şekil 9).



Şekil 9. ROT ve nörodejenerasyondaki inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki [35]

DOPAMİN METABOLİZMASI ve PARKİNSON

Beyindeki Sncp'deki dopamin nöronlarının selektif dejenerasyonu dopaminin oksidatif stres kaynağı olabileceği iddialarını oluşturmuştur [40]. Dopamin, tirozin hidroksilaz (TH) ve aromatik amino dekarboksilaz enzimleri tarafından tirozinden sentezlenir. Tirozinle başlayan dopamin sentezi bir grup enzimatik reaksiyondan oluşur. L-tirozinin L-dihidroksifenilalanine (L-DOPA) dönüşünün tirozin hidroksilazca katalizlendiği basamak hız kısıtlayıcı basamaktır. L-DOPA aromatik L-aminoasit dekarboksilaz enzimi tarafından hızla dopamine dönüştürülür. Sentezi takiben dopamin veziküller monoamin transportör2 (VMAT2) tarafından geri alındıktan (reuptake) sonra sinaptik veziküllerde stoklanır. Ancak hasarlı nöronlarda sinaptik veziküllerin dışındaki aşırı DA miktarının varlığında örneğin L-dopa tedavisinden sonra dopamin, MAO aracılığıyla veya otooksidasyonla ROT'lere

metabolize edilir [41]. Örneğin VMAT2 ekspresyonunun azalmış olduğu farelerdeki dopaminin kötü idaresi dopamin kaynaklı toksisite ve DA nöronlarının kaybına sebep olmak için yeterli olmuştur [42].

Bu oksidatif proses mitokondriyal solunumu değiştirir ve beyin mitokondrisinin geçirgen porlarındaki değişikliği tetikler [43]. Ayrıca dopaminin oksidasyonu elektronu eksik dopamin quinon ve dopamin semiquinon üretir [44]. Dopamin quinonlar α -sinüklein, parkin, DJ-1, superoksit dismütaz-2 (SOD-2) ve UCHL-1 gibi Parkinsonla ilişkili proteinlerin sayısını değiştirebilir [45]. Ayrıca mitokondriyal disfonksiyon, beyin mitokondrisinde değişiklik ve Kompleks 1 aktivitesinde DA taşıyıcı (DAT) ve TH enzimlerinin aktivasyonuna da neden olduğu görülmüştür [46]. Bununla birlikte dopamin quinonlar superoksit radikalının üretimine ve selüler NADPH tüketimine neden olan aminokromaya okside edilebilirler (NADPH insan beynindeki Snpc’de biriktiği bilinen nöromelanini düzenler) [47,48].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Parkinson hastalığının oluşumunda sadece çevresel faktörler neden olarak görülmemektedir. Yaşlılıkta daha fazla tetiklenen oksidatif stresin dopaminerjik nörotoksisite oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Parkinson çok sayıda temel hücresel süreci etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşiminden kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın bu kompleks oluşumuna erken evrelerde kesin bir teşhisin konamaması, sonraki evrelerde semptomların yönetimindeki klinik problemler ve nörodejeneratif süreci yavaşlatan bir tedavinin olmaması gibi zorluklar eşlik eder. Beyindeki genetik bütünlüğün kararlılığı Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardan korunmak için temel gerekliliktir. Organizmada yaşlılığın yanı sıra çeşitli endojen fizyolojik prosesler veya çevresel ajanlar nedeniyle oluşan oksidatif stresin kaçınılmaz ürünleri olan ROT’nin üretimi nedeniyle genetik bütünlüğü korumak için hücrelerin antioksidan savunma sistemleri vardır. ROT ve antioksidan sistem arasındaki denge ROT lehine değişirse, bu durum birikmiş DNA hasarına neden olabilir. Oksidatif DNA hasarı, özellikle 8-oxoG’in büyük ölçüde birikimi, nörodejenerasyonun ve OGG1 gibi onarım enzimlerinin arttığının göstergesidir. Mitokondriyal bozukluklar, nöroinflamasyon, lipit peroksidasyonu, dopamin metabolizması gibi mekanizmaların parkinsonla ilişkisini irdelediğimizde, genel itibariyle hastalığın oluşmasının temelinde oksidatif stresle bağlantı olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle DNA, protein ve lipitlerin onarım proseslerinin indüksiyonuyla oksidatif strese bağlı olarak meydana gelen hasar ürünlerinden kaçınmak, sağlıklı beyin fonksiyonlarının devamı ve organizmayı Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardan korumak adına önemli bir strateji olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hipkiss, A.R. (2007). Biological aspects of ageing. *El Sevier Psychiatry*, 6(12), 476-79, <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2007.09.003>.

2. Skinner, J.S. (2005). Exercise testing and exercise prescription for special cases: theoretical basis and clinical application, (Ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
3. Amor, S., Peferoen, L.A., Vogel, D.Y., Breur, M., van der Valk, P., Baker, D., van Noort J.M. (2013). Inflammation in neurodegenerative diseases – an update. *Immunology*, 142, 151-166
4. Radak, Z., Zhao, Z., Goto, S., Koltai, E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. *Molecular Aspect of Medicine*, 32, 305-315
5. Aydın, A. (2015) Oksidanlar&Antioksidanlar. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Turkheltox Toksikoloji Kongresi; 2015 Ekim 21-24; İzmir.
6. Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson J.P., Biglan, K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A., Tanner, C.M. (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68 (5), 384-6
7. Willis, A., Evanoff, B.A., Lian, M., Criswell, S.R., Racetta, B.A. (2010). Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries. *Neuropeptide*, 4 (3), 143-51
8. Olanow, C.W., Brundin, P. (2013). Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder? *Movement Disorders*, 28(1), 31-4. Retrieved February 6, 2013 from <https://doi.org/10.1002/mds.25373>.
9. Olanow, C.W., Kordower, J.H., Lang, A.E., Obeso, J.A. (2009). Dopaminergic transplantation for Parkinson's disease: Current status and future prospects. *Annals of Neurology*, 66 (5), 591-6
10. Kalia, L.V., Lang, A.E. (2015). Parkinson's Disease. *Lancet*, 386 (9996), 896-912
11. Gazewood, J.D., Richard, D.R., Clebak, K. (2013). Parkinson Disease: an update. *Am.Fam.Physician*, 87 (4), 267-273
12. Hou, Y., Zhang, J., Chen, B., Wu, T. (2015). Local brain activity in different motor subtypes of Parkinson's disease with fMRI, *Europe PMC*, 95 (7), 483-8
13. Connolly, B.S., Lang, A.E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 311 (16), 1670-83.
14. Lev, N., Melamed, E. (2001). Heredity in Parkinson's Disease: New Findings. *IMAJ*, 3, 435-438
15. Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W., Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219 (4587), 979-80.
16. Richards, R. I, Robertson, S. A, O'Keefe, L. V, Fornarino D, Scott A, Lardelli M, & Baune B.T. (2016). The Enemy Within: Innate Surveillance-mediated Cell Death, the common mechanism of neurodegenerative disease. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 193. Retrieved May 10, 2016 from <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00193>.

17. Uttara, B., Singh, A.V., Zamboni, P., Mahajan, R.T. (2009). Bentham Science Publishers Ltd. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*, 7, 65-74
18. Bolisetty, S., Jaimes, E.A. (2013). Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology. *International Journal of Molecular Science*, 14 (3), 6306-44.
19. Ding, Y., Chen, J., Okon, I.S., Zou, M.H., Song, P. (2016). Absence of AMPK α 2 accelerates cellular senescence via p16 induction in mouse embryonic fibroblasts. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 71, 72-80.
20. Kim, G., Kim, J.E., Rhie, S., Yoon, S. (2015). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurology*, 24 (4), 325-340
21. Hybertson, B., Gao, B., Bose, S. (2011). Oxidative Stress in Health and Disease. *Molecular Aspect of Medicine*, 32, 234-246
22. Babusikova, E., Evinova, A., Hatok, J., Dobrota, D., Jurecekova, J. (2012). Oxidative Changes and Possible Effects of Polymorphism of Antioxidant Enzymes in Neurodegenerative Disease. Kishore, U(Ed). *Neurodegenerative Diseases*, DOI: 10.5772/54619. Retrieved May 15, 2016 from <https://www.intechopen.com>.
23. Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., Rodriguez, H. (2002). Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine*, 32 (11), 1102-15.
24. Boiteux, S., Gellon, L., Guibourt, N. Repair of 8-oxoguanine in *Saccharomyces cerevisiae*: interplay of DNA repair and replication mechanisms. *Free Radical Biology of Medicine*, 32 (12), 1244-53.
25. Hirano, T., Tamae, K. (2012). Differentiation of Embryonic Stem Cells and Oxidative DNA Damage / DNA Repair Systems. *Stem Cell Research and Therapy*, 10:1-5
26. De Martinis, B. S., Bianchi, M.D.L.P. (2002). Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. *Pharmacological Research*, 46 (2), 129-131.
27. Sheng, Z., Oka, S., Tsuchimoto, D., Abolhassani, N., Nomaru, H., Sakumi, K., Yamada, H., Nakabeppu, Y. (2012). 8-Oxoguanine causes neurodegeneration during MUTYH-mediated DNA base excision repair. *The Journal of Clinical Investigation*, 122, 4344-4361.
28. Luo, Y., Hoffer, A., Hoffer, B. (2015). Mitochondria: A Therapeutic Target for Parkinson's Disease? *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 20704-20730.
29. Calabrese, V., Lodi, R., Tonon, C. (2005). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *International Journal of Molecular Sciences*, 233, 145-162.
30. Büeler, H. (2009). Impaired Mitochondrial Dynamics and Function in the Pathogenesis of Parkinson Disease. *Experimental Neurology*, 218, 235-246.

31. Stockum, S., Nardin, A., Schrepfer, E. (2016). Mitochondrial dynamics and mitophagy in Parkinson's disease: A fly point of view. *Neurological Disease*, 90, 58-67.
32. Reed, T. (2011). Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. *Free Radical Biology of Medicine*, 51, 1302-1319
33. Azevedo, F.A., Carvalho, L.R., Grinberg, L.T., Farfel, J.M., Ferretti, R.E, Leite, R.E., Jacob, Filho W. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain, *The Journal of Comparative Neurology*, 513 (5), 532-41.
34. Amor, S., Puentes, F., Baker, D., van der Valk, P. (2010). Inflammation in Neurodegenerative Diseases. *Immunology*, 129 (2), 154-69.
35. Fischer, R., Maier, O. (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 610813.
36. Dias, V., Junn, E., Mouradian, M.M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, (4), 461-91. Retrieved 2013 from <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd130230>.
37. Gao, H.M., Zhang, F., Zhou, H., Kam, W., Wilson, B., Hong, J.S. (2011). Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environmental Health Perspective*, 119 (6), 807-14.
38. Hofman, F.M., Hinton, D.R., Johnson, K., Merrill, J.E. (1989). Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. *Journal of Experimental Medicine*, 170 (2), 607-12.
39. McCoy, M.K., Tansey, M.G. (2008). TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, 5, 45.
40. Segura-Aguilar, J., Paris, I., Munoz, P., Ferrari, E., Zecca, L., Zucca, F.A. (2014). Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 129 (6), 898-915.
41. Zucca, F.A., Basso, E., Cupaioli, F.A., Ferrari, E., Sulzer, D., Casella, L., Zecca, L. (2014). Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotoxicity Research*, 25 (1), 13-23.
42. Caudle, W.M., Richardson, J.R., Wang, M.Z., Taylor, T.N., Guillot, T.S., McCormack, A.L., Colebrooke, R.E., Di Monte, D.A., Emson, P.C. (2007). Reduced vesicular storage of dopamine causes progressive nigrostriatal neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience*, 27 (30), 8138-48.
43. Van Laar, V.S., Berman, S.B. (2013). The interplay of neuronal mitochondrial dynamics and bioenergetics: implications for Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 51, 43-55.
44. Sulzer, D., Zecca, L. (2000). Intraneuronal dopamine-quinone synthesis: a review. *Neurotoxicity Research*, (3), 181-95.
45. Belluzzi, E., Bisaglia, M., Lazzarini, E., Tabares, L.C., Beltramini, M., Bubacco, L. (2012). Human SOD2 modification by dopamine quinones affects enzymatic activity by promoting its aggregation: possible implications for Parkinson's disease. *PLoS One*, 7 (6), e38026.

46. Kuhn, D.M., Arthur, R.E., Thomas, D.M., Elferink, L.A. (1999). Tyrosine hydroxylase is inactivated by catechol-quinones and converted to a redox-cycling quinoprotein: possible relevance to Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 73 (3), 1309-17.
47. Sulzer, D., Bogulavsky, J., Larsen, K.E., Behr, G., Karatekin, E., Kleinman, M.H, Turro, N., Krantz, D., Edwards, R.H, Greene, L.A, Zecca, L. (2000). Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *PNAS*, 97 (22), 11869-74.
48. Ohtsuka, C., Sasaki, M., Konno, K., Koide, M., Kato, K., Takahashi, J., Takahashi, S., Kudo, K., Yamashita, F. (2013). Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neuroscience Letters*, 541, 93-8.